

11105

(51) Int.Cl.

2022.05.24

C07C 61/35 (2006.01)

PCT/US2020/052545 2020.09.24

W02021/062030 EN 2021.04.01

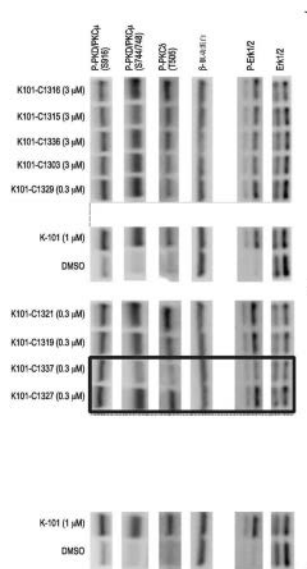
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 C. 蒋 R. 陈

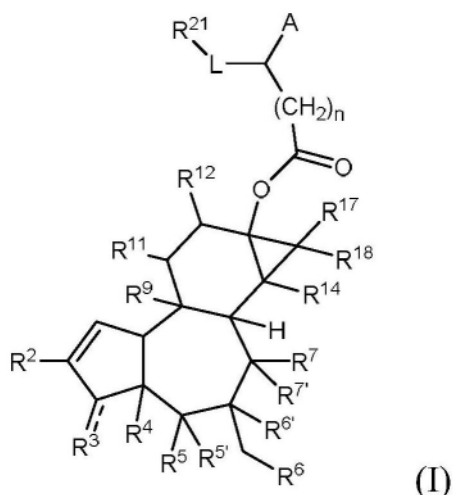
权利要求书29页 说明书183页 附图9页

作用于蛋白激酶C (PKC) 的二萜类化合物

本公开涉及蛋白激酶C (PKC) 调节化合物、使用所述化合物治疗患有癌症的对象的方法、以及与第二治疗剂的联合治疗。



1. 一种式 (I) 的化合物:



或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体;

其中

A 是 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ 、或 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{13'}$;

R^1 是 H 或 M^+ 抗衡离子;

R^2 是 C_1 - C_4 烷基;

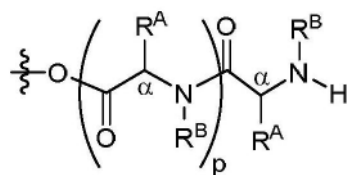
R^3 当 (---) 为键时是与环碳成双键的 O, 或是 $-\text{OR}^a$; 其中 R^a 是 H 或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{a1}$, 其中 R^{a1} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基;

R^4 和 R^5 各自独立地是 H 或 $-\text{OR}^b$, 其中 R^b 是 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基;

$\text{R}^{5'}$ 和 $\text{R}^{6'}$ 是 H, 或 $\text{R}^{5'}$ 和 $\text{R}^{6'}$ 形成键或在化合价允许时与共同的 O 原子键合以形成环氧环;

R^6 是 OH、卤代、或 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$, 其中 R^c 是 $-\text{C}_1$ - C_6 烷基、 $-\text{C}_1$ - C_6 烷基 $(-\text{NR}^{c1})_2$ 或 $-\text{C}_1$ - C_6 烷基 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^k$, R^{c1} 是 H、 C_1 - C_6 烷基, 或两个 R^{c1} 与 N 原子一起形成含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 7 元杂环; 或

R^6 是



其中,

每次出现的 R^A 独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链, 其中每次出现的 R^A 相同或不同;

每次出现的 R^B 独立地是 H, 或 R^B 与相邻的 R^A 以及它所连接的 N 原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环, 其中每次出现的 R^B 相同或不同; 并且

p 是 0、1 或 2;

$\text{R}^{6'}$ 和 $\text{R}^{7'}$ 是 H, 或 $\text{R}^{6'}$ 和 $\text{R}^{7'}$ 形成键或在化合价允许时与共同的 O 原子键合以形成环氧环;

R^7 是 H 或 OH;

R^9 是 OR^e , 其中 R^e 是 H、 C_1 - C_6 烷基、或芳基;

R^{11} 是 C_1 - C_4 烷基;

R^{12} 是H、-OH、-OC(O) R^f ,其中 R^f 是 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 $-C_0$ - C_{12} 脂族- C_3 - C_7 环烷基、 $-C_0$ - C_{12} 脂族杂环烷基、 $-C_0$ - C_{12} 脂族芳基、或 $-C_0$ - C_{12} 脂族杂芳基;

R^{13} 和 $R^{13'}$ 各自独立地是H或 C_1 - C_4 烷基;

R^{14} 是H或 OR^g ;其中 R^g 是H或 C_1 - C_6 烷基;

R^{17} 和 R^{18} 各自独立地是 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷基- OR^h ,其中 R^h 是H或 C_1 - C_6 烷基;

L是不存在、 C_1 - C_{12} 亚烷基、或 C_2 - C_{12} 亚烯基,其中所述 C_1 - C_{12} 亚烷基或 C_2 - C_{12} 亚烯基任选地被 C_1 - C_4 烷基取代;

R^{21} 是H、-S(O) $_2R^j$ 、-SR ^{j} 、-N(R ^{j}) $_2$ 、-Si(R ^{j}) $_3$ 、 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5 - C_{12} 环烷基、5至12元桥连双环基、金刚烷基、或-C(O) OR^k ,其中所述 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5 - C_{12} 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被1至3个 J^1 取代,并且其中任选地所述螺 C_5 - C_{12} 环烷基或桥连双环基的1至2个碳原子被选自N、O和S的杂原子代替,并任选地被 C_1 - C_4 烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代;

各个 R^j 独立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_0 - C_6 烷基杂环基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基,其中所述 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被1至3个 J^1 取代;

R^k 是H或 M^+ 抗衡离子;

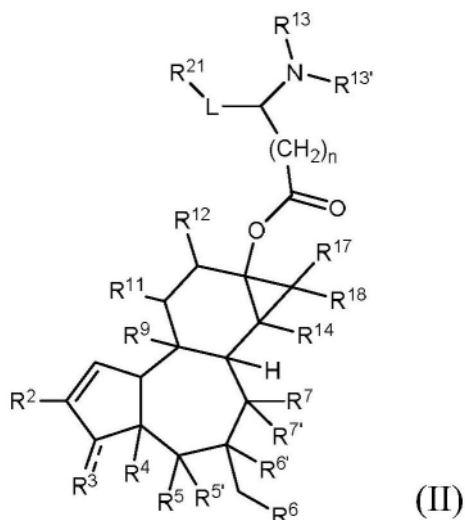
J^1 选自OH、CN、卤代、 C_1 - C_4 烷基和卤代 C_1 - C_4 烷基;并且

n是0或1。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中A是-OH。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其中A是-C(O) OR^1 ,其中 R^1 是H或 M^+ 抗衡离子。

4. 根据权利要求1所述的化合物,其具有式(II)的结构:



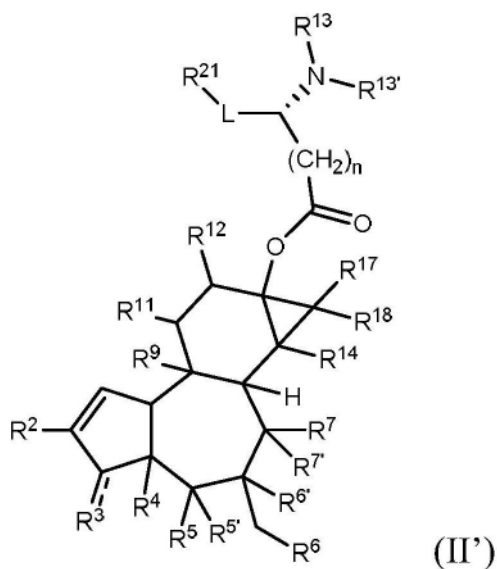
或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体;

其中

R^2 是 C_1 - C_4 烷基;

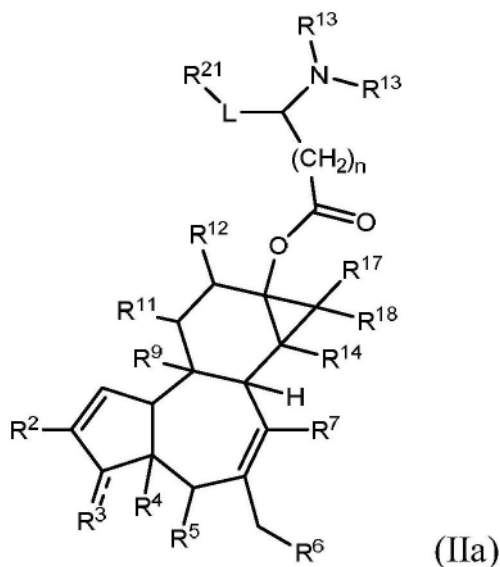
R^3 当(---)为键时是与环碳成双键的O,或是- OR^a ;其中 R^a 是H或-C(O) R^{a1} ,其中 R^{a1} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基;

R^4 和 R^5 各自独立地是H或- OR^b ,其中 R^b 是H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基;



或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

6. 根据权利要求4所述的化合物, 其具有式 (IIa) 的结构:



或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体;

其中

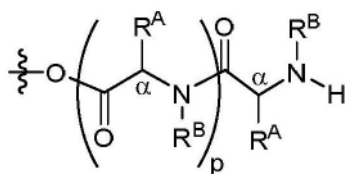
R^2 是 C_1 - C_4 烷基;

R^3 当 (---) 为键时是与环碳成双键的O, 或是 $-OR^a$; 其中 R^a 是H或 $-C(O)R^{a1}$, 其中 R^{a1} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基;

R^4 和 R^5 各自独立地是H或 $-OR^b$, 其中 R^b 是H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基;

R^6 是OH、卤代、或 $-OC(O)R^c$, 其中 R^c 是 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基- $(NR^{c1})_2$ 或 C_1 - C_6 烷基 $C(O)OR^k$, R^{c1} 是H、 C_1 - C_6 烷基, 或两个 R^{c1} 与N原子一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至7元杂环基; 或

R^6 是



其中，

每次出现的 R^A 独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链,其中每次出现的 R^A 相同或不同;

每次出现的 R^B 独立地是H,或 R^B 与相邻的 R^A 以及它所连接的N原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环,其中每次出现的 R^B 相同或不同;并且

p 是0、1或2:

R⁷ 是H或OH;

R^9 是 OR^e ,其中 R^e 是H、 C_1 - C_6 烷基、或芳基;

R¹¹是C₁-C₄烷基;

R¹²是H、-OH、-OC(O)R^f,其中R^f是C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、-C₀-C₁₂脂族-C₃-C₇环烷基、-C₀-C₁₂脂族杂环烷基、-C₀-C₁₂脂族芳基、或-C₀-C₁₂脂族杂芳基;

R¹³和R^{13'}各自独立地是H或C₁-C₄烷基;

R^{14} 是 H 或 OR^g ; 其中 R^g 是 H 或 C_1-C_6 烷基;

R¹⁷和R¹⁸各自独立地是C₁-C₄烷基或C₁-C₄烷基-OR^h,其中R^h是H或C₁-C₆烷基;

L是不存在、C₁-C₁₂亚烷基、或C₂-C₁₂亚烯基,其中所述C₁-C₁₂亚烷基或C₂-C₁₂亚烯基任选地被C₁-C₄烷基取代;

R^{21} 是 H 、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、5至12元桥连双环基、金刚烷基、或 $-C(O)OR^k$ ，其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被1至3个 J^1 取代，并且其中任选地所述螺 C_5-C_{12} 环烷基或桥连双环基的1至2个碳原子被选自 N 、 O 和 S 的杂原子代替，并任选地被 C_1-C_4 烷基取代、或当存在 N 原子时被 N -保护基团取代；

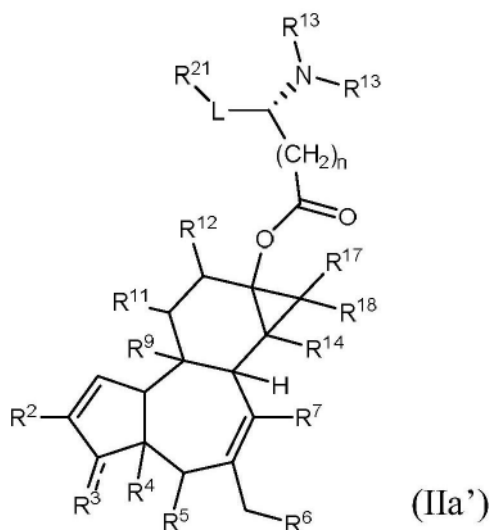
各个R^j独立地是C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₀-C₆烷基C₃-C₇环烷基、C₀-C₆烷基杂环基、C₀-C₆烷基芳基、或C₀-C₆烷基杂芳基,其中所述C₃-C₇环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被1至3个J¹取代;

R^k 是 H 或 M^+ 抗衡离子;

J¹选自OH、CN、卤代、C₁-C₄烷基和卤代C₁-C₄烷基;并且

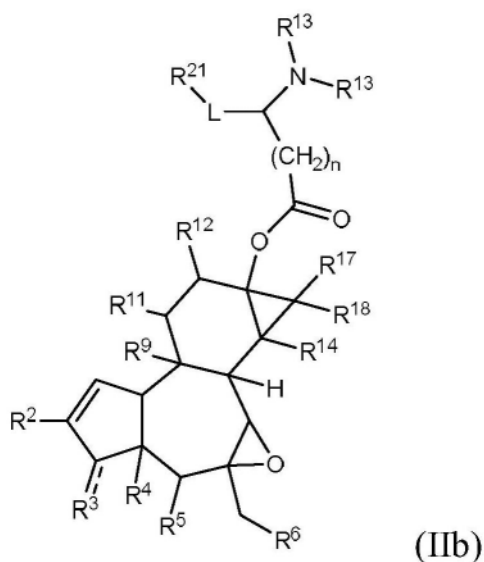
n 是0或1。

7. 根据权利要求6所述的化合物, 其具有式(IIa')的结构:



或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

8. 根据权利要求4所述的化合物,其具有式 (IIb) 的结构:



或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体;

其中

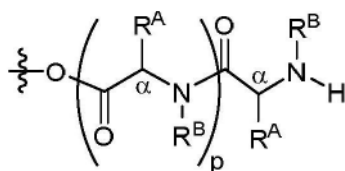
R^2 是 C_1 - C_4 烷基;

R^3 当 (---) 为键时是与环碳成双键的O,或是 $-OR^a$; 其中 R^a 是H或 $-C(O)R^{a1}$, 其中 R^{a1} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基;

R^4 和 R^5 各自独立地是H或 $-OR^b$, 其中 R^b 是H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基;

R^6 是OH、卤代、或 $-OC(O)R^c$, 其中 R^c 是 $-C_1$ - C_6 烷基、 $-C_1$ - C_6 烷基- $(NR^{c1})_2$ 或 $-C_1$ - C_6 烷基 $C(O)OR^k$, R^{c1} 是H、 C_1 - C_6 烷基, 或两个 R^{c1} 与N原子一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至7元杂环; 或

R^6 是



其中，

每次出现的 R^A 独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链，其中每次出现的 R^A 相同或不同；

每次出现的 R^B 独立地是H，或 R^B 与相邻的 R^A 以及它所连接的N原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环，其中每次出现的 R^B 相同或不同；并且

p 是0、1或2；

R^9 是 OR^e ，其中 R^e 是H、 C_1 - C_6 烷基、或芳基；

R^{11} 是 C_1 - C_4 烷基；

R^{12} 是H、-OH、-OC(O) R^f ，其中 R^f 是 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、- C_0 - C_{12} 脂族- C_3 - C_7 环烷基、- C_0 - C_{12} 脂族杂环烷基、- C_0 - C_{12} 脂族芳基、或- C_0 - C_{12} 脂族杂芳基；

R^{13} 和 $R^{13'}$ 各自独立地是H或 C_1 - C_4 烷基；

R^{14} 是H或 OR^g ；其中 R^g 是H或 C_1 - C_6 烷基；

R^{17} 和 R^{18} 各自独立地是 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷基- OR^h ，其中 R^h 是H或 C_1 - C_6 烷基；

L是不存在、 C_1 - C_{12} 亚烷基、或 C_2 - C_{12} 亚烯基，其中所述 C_1 - C_{12} 亚烷基或 C_2 - C_{12} 亚烯基任选地被 C_1 - C_4 烷基取代；

R^{21} 是H、-S(O) $_2R^j$ 、-SR ^{j} 、-N(R ^{j}) $_2$ 、-Si(R ^{j}) $_3$ 、 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5 - C_{12} 环烷基、5至12元桥连双环基、金刚烷基、或-C(O) OR^k ，其中所述 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5 - C_{12} 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被1至3个 J^1 取代，并且其中任选地所述螺 C_5 - C_{12} 环烷基或桥连双环基的1至2个碳原子被选自N、O和S的杂原子代替，并任选地被 C_1 - C_4 烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代；

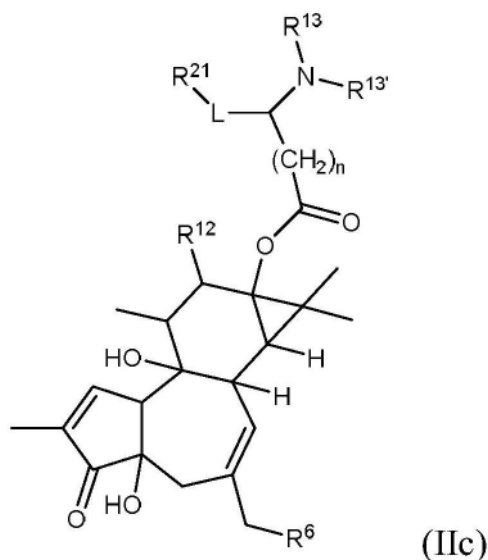
各个 R^j 独立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_0 - C_6 烷基杂环基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基，其中所述 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被1至3个 J^1 取代；

R^k 是H或 M^+ 抗衡离子；

J^1 选自OH、CN、卤代、 C_1 - C_4 烷基和卤代 C_1 - C_4 烷基；并且

n 是0或1。

9. 根据权利要求6所述的化合物，其具有式(IIc)的结构：

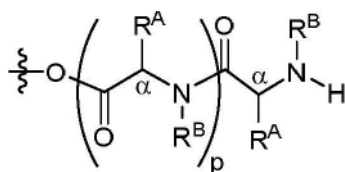


或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体；

其中

R^6 是OH、卤代、或 $-OC(O)R^c$ ，其中 R^c 是 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $(NR^{c1})_2$ 或 $-C_1-C_6$ 烷基 $C(O)OR^k$ ， R^{c1} 是H、 C_1-C_6 烷基，或两个 R^{c1} 与N原子一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至7元杂环；或

R^6 是



其中，

每次出现的 R^A 独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链，其中每次出现的 R^A 相同或不同；

每次出现的 R^B 独立地是H，或 R^B 与相邻的 R^A 以及它所连接的N原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环，其中每次出现的 R^B 相同或不同；并且

p是0、1或2；

R^{12} 是H、-OH、 $-OC(O)R^f$ ，其中 R^f 是 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 烯基、 $-C_0-C_{12}$ 脂族- C_3-C_7 环烷基、 $-C_0-C_{12}$ 脂族杂环烷基、 $-C_0-C_{12}$ 脂族芳基、或 $-C_0-C_{12}$ 脂族杂芳基；

R^{13} 和 $R^{13'}$ 各自独立地是H或 C_1-C_4 烷基；

L是不存在、 C_1-C_{12} 亚烷基、或 C_2-C_{12} 亚烯基，其中所述 C_1-C_{12} 亚烷基或 C_2-C_{12} 亚烯基任选地被 C_1-C_4 烷基取代；

R^{21} 是H、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、5至12元桥连双环基、金刚烷基、或 $-C(O)OR^k$ ，其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被1至3个 J^1 取代，并且其中任选地所述螺 C_5-C_{12} 环烷基或桥连双环基的1至2个碳原子被选自N、O和S的杂原子代替，并任选地被 C_1-C_4 烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代；

各个 R^j 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_0-C_6 烷基- C_3-C_7 环烷基、 C_0-C_6 烷基杂环基、 C_0-C_6 烷基芳基、或 C_0-C_6 烷基杂芳基，其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被1

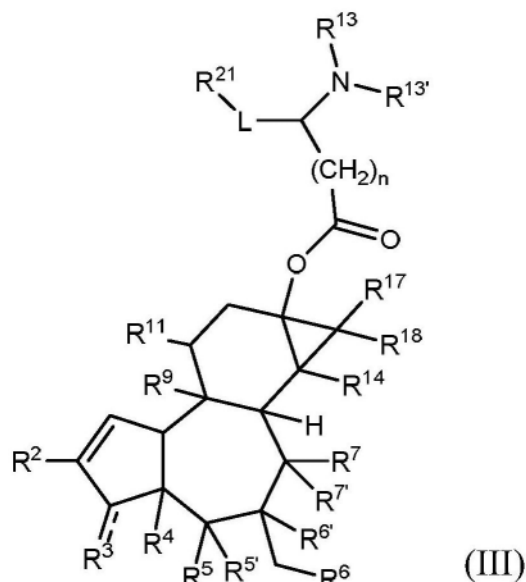
至3个J¹取代；

R^k是H或M⁺抗衡离子；

J¹选自OH、CN、卤代、C₁-C₄烷基和卤代C₁-C₄烷基；并且

n是0或1。

10. 根据权利要求4所述的化合物，其具有式 (III) 的结构：



或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体；

其中

R²是C₁-C₄烷基；

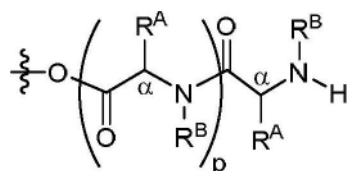
R³当(---)为键时是与环碳成双键的O，或是-OR^a；其中R^a是H或-C(O)R^{a1}，其中R^{a1}是C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₀-C₆烷基芳基、或C₀-C₆烷基杂芳基；

R⁴和R⁵各自独立地是H或-OR^b，其中R^b是H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₀-C₆烷基芳基、或C₀-C₆烷基杂芳基；

R^{5'}和R^{6'}是H，或R^{5'}和R^{6'}形成键或在化合价允许时与共同的O原子键合以形成环氧环；

R⁶是OH、卤代、或-OC(O)R^c，其中R^c是-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆烷基-(NR^{c1})₂或-C₁-C₆烷基C(O)OR^k，R^{c1}是H、C₁-C₆烷基，或两个R^{c1}与N原子一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至7元杂环；或

R⁶是



其中，

每次出现的R^A独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链，其中每次出现的R^A相同或不同；

每次出现的R^B独立地是H，或R^B与相邻的R^A以及它所连接的N原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环，其中每次出现的R^B相同或不同；并且

p是0、1或2；

$R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 是H, 或 $R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 形成键或在化合价允许时与共同的O原子键合以形成环氧环;

R^7 是H或OH;

R^9 是 OR^e , 其中 R^e 是H、 C_1-C_6 烷基、或芳基;

R^{11} 是 C_1-C_4 烷基;

R^{13} 和 $R^{13'}$ 各自独立地是H或 C_1-C_4 烷基;

R^{14} 是H或 OR^g ; 其中 R^g 是H或 C_1-C_6 烷基;

R^{17} 和 R^{18} 各自独立地是 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷基- OR^h , 其中 R^h 是H或 C_1-C_6 烷基;

L是不存在、 C_1-C_{12} 亚烷基、或 C_2-C_{12} 亚烯基, 其中所述 C_1-C_{12} 亚烷基或 C_2-C_{12} 亚烯基任选地被 C_1-C_4 烷基取代;

R^{21} 是H、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、5至12元桥连双环基、金刚烷基、或 $-C(O)OR^k$, 其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被1至3个 J^1 取代, 并且其中任选地所述螺 C_5-C_{12} 环烷基或桥连双环基的1至2个碳原子被选自N、O和S的杂原子代替, 并任选地被 C_1-C_4 烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代;

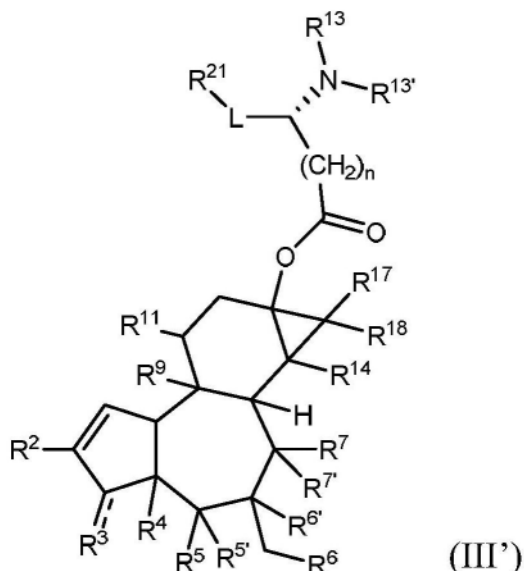
各个 R^j 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_0-C_6 烷基 C_3-C_7 环烷基、 C_0-C_6 烷基杂环基、 C_0-C_6 烷基芳基、或 C_0-C_6 烷基杂芳基, 其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被1至3个 J^1 取代;

R^k 是H或 M^+ 抗衡离子;

J^1 选自OH、CN、卤代、 C_1-C_4 烷基和卤代 C_1-C_4 烷基; 并且

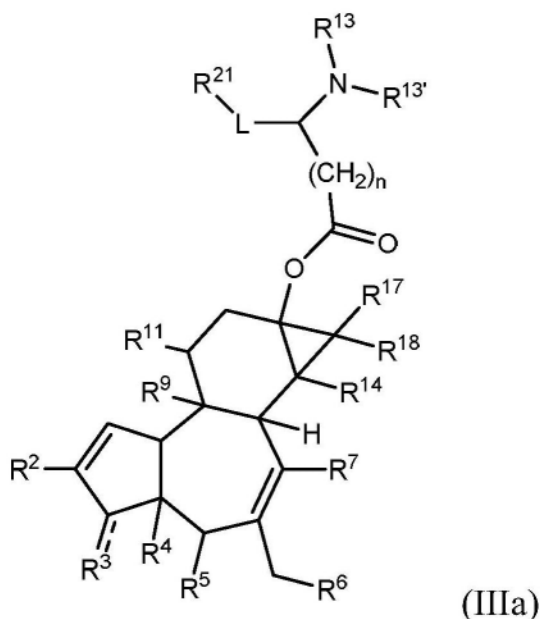
n是0或1。

11. 根据权利要求10所述的化合物, 其具有式 (III') 的结构:



或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

12. 根据权利要求10所述的化合物其具有式 (IIIa) 的结构:



或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体;

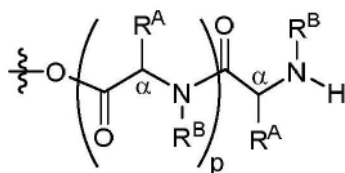
其中

R²是C₁-C₄烷基;

R³当(---)为键时是与环碳成双键的O,或是-OR^a;其中R^a是H或-C(O)R^{a1},其中R^{a1}是C₁-C₆烷基、C₇-C₆烯基、C₀-C₆烷基芳基、或C₀-C₆烷基杂芳基;

R⁴和R⁵各自独立地是H或-OR^b,其中R^b是H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₀-C₆烷基芳基、或C₀-C₆烷基杂芳基;

R^6 是OH、卤代、或-OC(O) R^c , 其中 R^c 是-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆烷基-(NR^{c1})₂或-C₁-C₆烷基C(O)OR^k, R^{c1} 是H、C₁-C₆烷基, 或两个 R^{c1} 与N原子一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至7元杂环; 或

 $\mathbb{R}^6$ 是

其中，

每次出现的 R^A 独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链,其中每次出现的 R^A 相同或不同;

每次出现的 R^B 独立地是H,或 R^B 与相邻的 R^A 以及它所连接的N原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环,其中每次出现的 R^B 相同或不同;并且

p是0、1或2:

R⁷ 是H或OH;

R^9 是 OR^e ,其中 R^e 是H、 C_1 - C_6 烷基、或芳基;

R¹¹是C₁-C₄烷基;

R^{13} 和 $R^{13'}$ 各自独立地是H或 C_1-C_4 烷基;

R^{14} 是 H 或 OR^g ; 其中 R^g 是 H 或 C_1-C_6 烷基;

R¹⁷和R¹⁸各自独立地是C₁-C₄烷基或C₁-C₄烷基-OR^h,其中R^h是H或C₁-C₆烷基;

L是不存在、 C_1-C_{12} 亚烷基、或 C_2-C_{12} 亚烯基,其中所述 C_1-C_{12} 亚烷基或 C_2-C_{12} 亚烯基任选地被 C_1-C_4 烷基取代;

R^{21} 是H、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、5至12元桥连双环基、金刚烷基、或 $-C(O)OR^k$,其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被1至3个 J^1 取代,并且其中任选地所述螺 C_5-C_{12} 环烷基或桥连双环基的1至2个碳原子被选自N、O和S的杂原子代替,并任选地被 C_1-C_4 烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代;

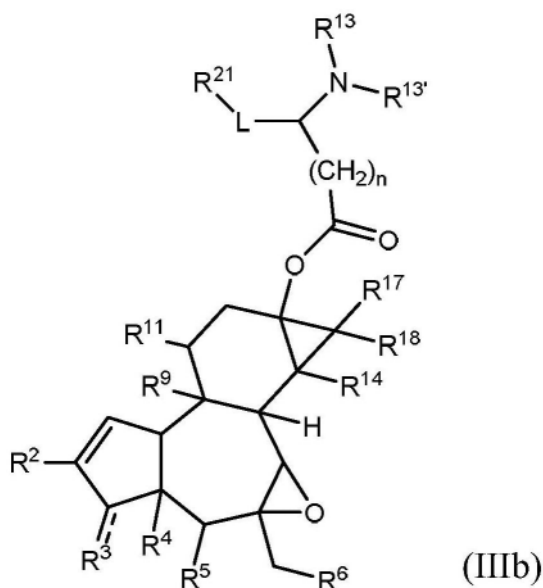
各个 R^j 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_0-C_6 烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_0-C_6 烷基杂环基、 C_0-C_6 烷基芳基、或 C_0-C_6 烷基杂芳基,其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被1至3个 J^1 取代;

R^k 是H或 M^+ 抗衡离子;

J^1 选自OH、CN、卤代、 C_1-C_4 烷基和卤代 C_1-C_4 烷基;并且

n是0或1。

13. 根据权利要求10所述的化合物,其具有式(IIIb)的结构:



或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体;

其中

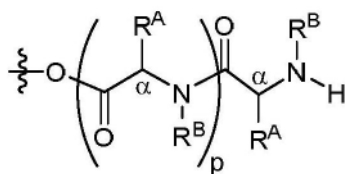
R^2 是 C_1-C_4 烷基;

R^3 当(---)为键时是与环碳成双键的O,或是 $-OR^a$;其中 R^a 是H或 $-C(O)R^{a1}$,其中 R^{a1} 是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_0-C_6 烷基芳基、或 C_0-C_6 烷基杂芳基;

R^4 和 R^5 各自独立地是H或 $-OR^b$,其中 R^b 是H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_0-C_6 烷基芳基、或 C_0-C_6 烷基杂芳基;

R^6 是OH、卤代、或 $-OC(O)R^c$,其中 R^c 是 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基 $-(NR^{c1})_2$ 或 $-C_1-C_6$ 烷基 $C(O)OR^k$, R^{c1} 是H、 C_1-C_6 烷基,或两个 R^{c1} 与N原子一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至7元杂环;或

R^6 是



其中,

每次出现的 R^A 独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链,其中每次出现的 R^A 相同或不同;

每次出现的 R^B 独立地是H,或 R^B 与相邻的 R^A 以及它所连接的N原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环,其中每次出现的 R^B 相同或不同;并且

p 是0、1或2;

R^9 是 OR^e ,其中 R^e 是H、 C_1-C_6 烷基、或芳基;

R^{11} 是 C_1-C_4 烷基;

R^{13} 和 $R^{13'}$ 各自独立地是H或 C_1-C_4 烷基;

R^{14} 是H或 OR^g ;其中 R^g 是H或 C_1-C_6 烷基;

R^{17} 和 R^{18} 各自独立地是 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷基- OR^h ,其中 R^h 是H或 C_1-C_6 烷基;

L 是不存在、 C_1-C_{12} 亚烷基、或 C_2-C_{12} 亚烯基,其中所述 C_1-C_{12} 亚烷基或 C_2-C_{12} 亚烯基任选地被 C_1-C_4 烷基取代;

R^{21} 是H、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、5至12元桥连双环基、金刚烷基、或 $-C(O)OR^k$,其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被1至3个 J^1 取代,并且其中任选地所述螺 C_5-C_{12} 环烷基或桥连双环基的1至2个碳原子被选自N、O和S的杂原子代替,并任选地被 C_1-C_4 烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代;

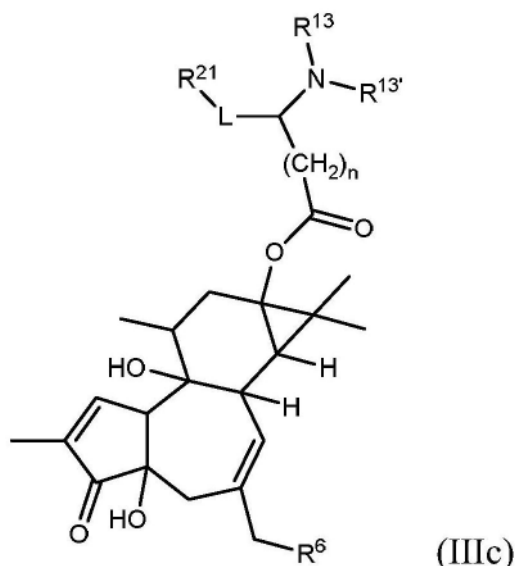
各个 R^j 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_0-C_6 烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_0-C_6 烷基杂环基、 C_0-C_6 烷基芳基、或 C_0-C_6 烷基杂芳基,其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被1至3个 J^1 取代;

R^k 是H或 M^+ 抗衡离子;

J^1 选自OH、CN、卤代、 C_1-C_4 烷基和卤代 C_1-C_4 烷基;并且

n 是0或1。

14. 根据权利要求10所述的化合物,其具有式(IIIc)的结构:

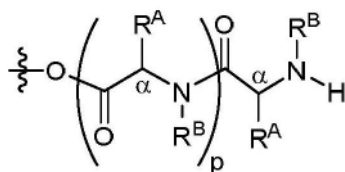


或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体；

其中

R^6 是OH、卤代、或-OC(O) R^c ，其中 R^c 是- C_1 - C_6 烷基、- C_1 - C_6 烷基-(NR^{c1})₂或- C_1 - C_6 烷基C(O) OR^k ， R^{c1} 是H、 C_1 - C_6 烷基，或两个 R^{c1} 与N原子一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至7元杂环；或

R^6 是



其中，

每次出现的 R^A 独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链，其中每次出现的 R^A 相同或不同；

每次出现的 R^B 独立地是H，或 R^B 与相邻的 R^A 以及它所连接的N原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环，其中每次出现的 R^B 相同或不同；并且

p是0、1或2；

R^{13} 和 $R^{13'}$ 各自独立地是H或 C_1 - C_4 烷基；

L是不存在、 C_1 - C_{12} 亚烷基、或 C_2 - C_{12} 亚烯基，其中所述 C_1 - C_{12} 亚烷基或 C_2 - C_{12} 亚烯基任选地被 C_1 - C_4 烷基取代；

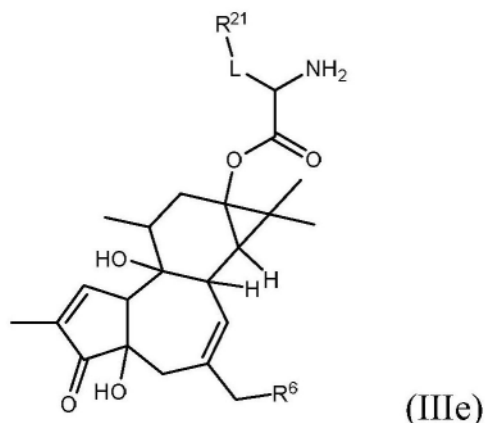
R^{21} 是H、-S(O)₂ R^j 、-SR^j、-N(R^j)₂、-Si(R^j)₃、 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5 - C_{12} 环烷基、5至12元桥连双环基、金刚烷基、或-C(O) OR^k ，其中所述 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5 - C_{12} 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被1至3个 J^1 取代，并且其中任选地所述螺 C_5 - C_{12} 环烷基或桥连双环基的1至2个碳原子被选自N、O和S的杂原子代替，并任选地被 C_1 - C_4 烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代；

各个 R^j 独立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基 C_3 - C_7 环烷基、 C_0 - C_6 烷基杂环基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基，其中所述 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被1至3个 J^1 取代；

R^k 是H或 M^+ 抗衡离子；

J^1 选自OH、CN、卤代、 C_1 - C_4 烷基和卤代 C_1 - C_4 烷基；并且
n是0或1。

15. 根据权利要求14所述的化合物，其具有式 (IIIe) 的结构：

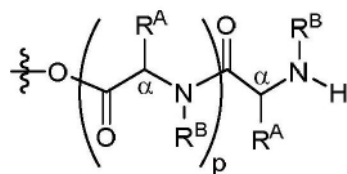


或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体；

其中

R^6 是OH、卤代、或-OC(O) R^c ，其中 R^c 是- C_1 - C_6 烷基、- C_1 - C_6 烷基-(NR^{c1})₂或- C_1 - C_6 烷基C(O) OR^k ， R^{c1} 是H、 C_1 - C_6 烷基，或两个 R^{c1} 与N原子一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至7元杂环；或

R^6 是



其中，

每次出现的 R^A 独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链，其中每次出现的 R^A 相同或不同；

每次出现的 R^B 独立地是H，或 R^B 与相邻的 R^A 以及它所连接的N原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环，其中每次出现的 R^B 相同或不同；并且

p是0、1或2；

L是不存在、 C_1 - C_{12} 亚烷基、或 C_2 - C_{12} 亚烯基，其中所述 C_1 - C_{12} 亚烷基或 C_2 - C_{12} 亚烯基任选地被 C_1 - C_4 烷基取代；

R^{21} 是H、-S(O)₂ R^j 、-SR^j、-N(R^j)₂、-Si(R^j)₃、 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5 - C_{12} 环烷基、5至12元桥连双环基、金刚烷基、或-C(O) OR^k ，其中所述 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5 - C_{12} 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被1至3个 J^1 取代，并且其中任选地所述螺 C_5 - C_{12} 环烷基或桥连双环基的1至2个碳原子被选自N、O和S的杂原子代替，并任选地被 C_1 - C_4 烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代；

各个 R^j 独立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_0 - C_6 烷基杂环基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基，其中所述 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被1至3个 J^1 取代；

R^k 是H或 M^+ 抗衡离子；并且

J^1 选自OH、CN、卤代、 C_1 - C_4 烷基和卤代 C_1 - C_4 烷基。

16. 根据权利要求1至15中任一项所述的化合物,其中 R^{21} 是 C_3 - C_7 环烷基,其中所述 C_3 - C_7 环烷基任选地被1至3个 J^1 取代。

17. 根据权利要求16所述的化合物,其中所述 C_3 - C_7 环烷基选自环丁基、环戊基、环己基和环庚基,其中所述 C_3 - C_7 环烷基任选地被1至3个 J^1 取代。

18. 根据权利要求1至15中任一项所述的化合物,其中 R^{21} 是杂环基,其中所述杂环基任选地被1至3个 J^1 取代。

19. 根据权利要求所述的化合物18,其中所述杂环基选自环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、噁唑基、噻唑烷基、噻唑基、吗啉基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、2,3-二氢呋喃基、二氢吡喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、四氢噻喃基和氮杂环庚烷基,其中所述杂环基任选地被1至3个 J^1 取代。

20. 根据权利要求1至15中任一项所述的化合物,其中 R^{21} 是芳基,其中所述芳基任选地被1至3个 J^1 取代。

21. 根据权利要求所述20的化合物,其中 R^{21} 是苯基或萘基,其中所述苯基或萘基任选地被1至3个 J^1 取代。

22. 根据权利要求1至15中任一项所述的化合物,其中 R^{21} 是杂芳基,其中所述杂芳基任选地被1至3个 J^1 取代。

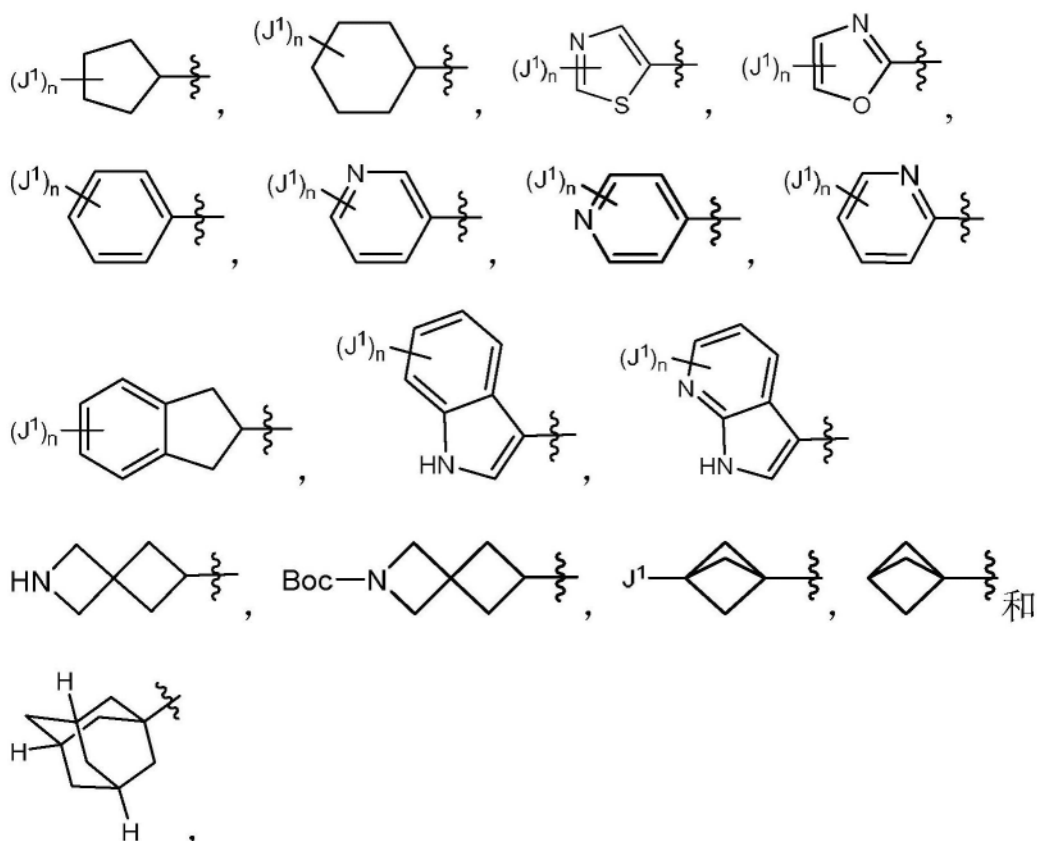
23. 根据权利要求22所述的化合物,其中所述杂芳基选自吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡嗪基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、苯并咪唑基、吲哚基、异喹啉基、喹啉基和喹啉基,其中所述杂芳基任选地被1至3个 J^1 取代。

24. 根据权利要求1至15中任一项所述的化合物其中 R^{21} 是金刚烷基,其中所述金刚烷基任选地被OH、卤代、或 C_1 - C_4 烷基取代。

25. 根据权利要求1至15中任一项所述的化合物,其中 R^{21} 是螺 C_5 - C_{12} 环烷基,其中所述螺 C_5 - C_{12} 环烷基有0-2个碳原子被0-2个选自N、O和S的杂原子取代,并且任选地被1至3个 J^1 取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代。

26. 根据权利要求1至15中任一项所述的化合物,其中 R^{21} 是5至12元桥连双环基,其中所述桥连双环基有0-2个碳原子被0-2个选自N、O和S的杂原子代替,并且任选地被1至3个 J^1 取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代。

27. 根据权利要求1至15中任一项所述的化合物,其中 R^{21} 选自:



其中 J^1 是OH、CN、卤代、 C_1 - C_4 烷基和卤代 C_1 - C_4 烷基,并且n是0-3。

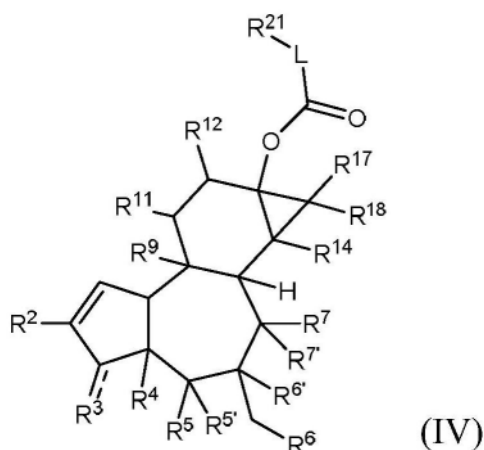
28. 根据权利要求1至27中任一项所述的化合物,其中L是 C_1 - C_6 亚烷基、 C_3 - C_6 亚烷基、或 C_3 - C_{12} 亚烷基。

29. 根据权利要求1至27中任一项所述的化合物,其中L是 C_1 - C_6 亚烯基、 C_3 - C_6 亚烯基、或 C_3 - C_{12} 亚烯基。

30. 根据权利要求1-29中任一项所述的化合物,其中n是0。

30. 根据权利要求1所述的化合物,其选自表1的化合物、或其氨基酸前药。

31. 一种式(IV)的化合物:



或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体;

其中

R^2 是 C_1 - C_4 烷基;

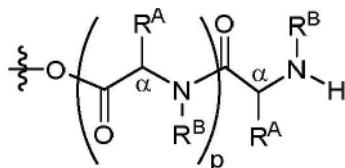
R^3 当(---)为键时是与环碳成双键的O,或是 $-OR^a$;其中 R^a 是H或 $-C(O)R^{a1}$,其中 R^{a1} 是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_0-C_6 烷基芳基、或 C_0-C_6 烷基杂芳基;

R^4 和 R^5 各自独立地是H或 $-OR^b$,其中 R^b 是H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_0-C_6 烷基芳基、或 C_0-C_6 烷基杂芳基;

$R^{5'}$ 和 $R^{6'}$ 是H,或 $R^{5'}$ 和 $R^{6'}$ 形成键或在化合价允许时与共同的O原子键合以形成环氧环;

R^6 是OH、卤代、或 $-OC(O)R^c$,其中 R^c 是 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基 $-(NR^{c1})_2$ 或 $-C_1-C_6$ 烷基 $C(O)OR^k$, R^{c1} 是H、 C_1-C_6 烷基,或两个 R^{c1} 与N原子一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至7元杂环;或

R^6 是



其中,

每次出现的 R^A 独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链,其中每次出现的 R^A 相同或不同;

每次出现的 R^B 独立地是H,或 R^B 与 R^A 以及它所连接的N原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环,其中每次出现的 R^B 相同或不同;并且

p是0、1或2;

$R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 是H,或 $R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 形成键或在化合价允许时与共同的O原子键合以形成环氧环;

R^7 是H或OH;

R^9 是 OR^e ,其中 R^e 是H、 C_1-C_6 烷基、或芳基;

R^{11} 是 C_1-C_4 烷基;

R^{12} 是H、 $-OH$ 、 $-OC(O)R^f$,其中 R^f 是 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 烯基、 $-C_0-C_{12}$ 脂族 $-C_3-C_7$ 环烷基、 $-C_0-C_{12}$ 脂族杂环烷基、 $-C_0-C_{12}$ 脂族芳基、或 $-C_0-C_{12}$ 脂族杂芳基;

R^{14} 是H或 OR^g ;其中 R^g 是H或 C_1-C_6 烷基;

R^{17} 和 R^{18} 各自独立地是 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷基 $-OR^h$,其中 R^h 是H或 C_1-C_6 烷基;

L是 C_0-C_6 烷基亚芳基、 C_0-C_6 烷基杂亚芳基、 C_0-C_6 烷基 C_3-C_7 环亚烷基、 C_1-C_{12} 亚烷基或 C_2-C_{12} 亚烯基,其中所述 C_1-C_{12} 亚烷基或 C_2-C_{12} 亚烯基任选地被OH或 C_1-C_4 烷基取代;并且

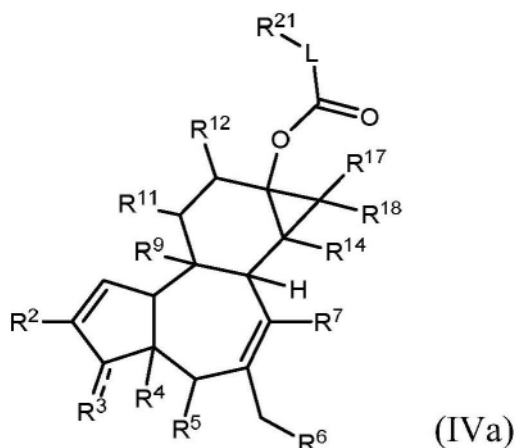
R^{21} 是H、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、5至12元桥连双环基、金刚烷基、或 $-C(O)OR^k$,其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被1至3个 J^1 取代;并且其中任选地所述螺 C_5-C_{12} 环烷基或桥连双环基的1至2个碳原子被选自N、O和S的杂原子代替,并任选地被 C_1-C_4 烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代;

各个 R^j 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_0-C_6 烷基 C_3-C_7 环烷基、 C_0-C_6 烷基杂环基、 C_0-C_6 烷基芳基、或 C_0-C_6 烷基杂芳基,其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被1至3个 J^1 取代;

J^1 选自OH、CN、卤代、 C_1-C_4 烷基和卤代 C_1-C_4 烷基;并且

R^k 是H或 M^+ 抗衡离子。

32. 根据权利要求31所述的化合物,其具有式(IVa)的结构:



或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体;

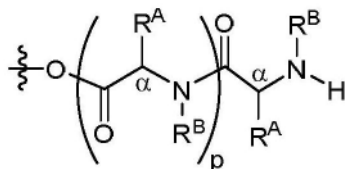
其中

R²是C₁-C₄烷基;

R³当(---)为键时是与环碳成双键的O,或是-OR^a;其中R^a是H或-C(O)R^{a1},其中R^{a1}是C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₀-C₆烷基芳基、或C₀-C₆烷基杂芳基;

R⁴和R⁵各自独立地是H或-OR^b,其中R^b是H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₀-C₆烷基芳基、或C₀-C₆烷基杂芳基;

R^6 是OH、卤代、或-OC(O) R^c ,其中 R^c 是-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆烷基-(NR^{c1})₂或-C₁-C₆烷基C(O)OR^k, R^{c1} 是H、C₁-C₆烷基,或两个 R^{c1} 与N原子一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至7元杂环基;或

 $\mathbb{R}^6$ 是

其中，

每次出现的R^A独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链,其中每次出现的R^A相同或不同;

每次出现的 R^B 独立地是H,或 R^B 与 R^A 以及它所连接的N原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环,其中每次出现的 R^B 相同或不同;并且

p是0、1或2;

R⁷ 是H或OH;

R^9 是 OR^e ,其中 R^e 是H、 C_1 - C_6 烷基、或芳基;

R¹¹是C₁-C₄烷基;

R^{12} 是H、-OH、-OC(O) R^f , 其中 R^f 是 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_0 - C_{12} 脂族- C_3 - C_7 环烷基、 C_0 - C_{12} 脂族杂环烷基、 C_0 - C_{12} 脂族芳基、或 C_0 - C_{12} 脂族杂芳基;

R^{14} 是H或 OR^g ; 其中 R^g 是H或 C_1-C_6 烷基;

R¹⁷和R¹⁸各自独立地是C₁-C₄烷基或C₁-C₄烷基-OR^h,其中R^h是H或C₁-C₆烷基;

L是C₀-C₆烷基亚芳基、C₀-C₆烷基杂亚芳基、C₀-C₆烷基C₃-C₇环亚烷基、C₁-C₁₂亚烷基或C₂-C₁₂亚烯基,其中所述C₁-C₁₂亚烷基或C₂-C₁₂亚烯基任选地被OH或C₁-C₄烷基取代;并且

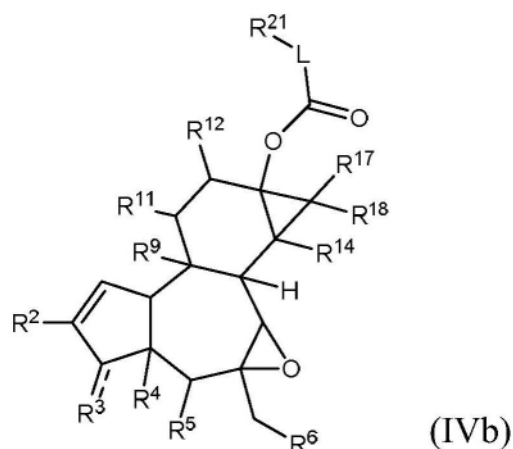
R^{21} 是H、-OH、-SH、-S(O)₂R^j、-SR^j、-N(R^j)₂、-Si(R^j)₃、C₃-C₇环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺C₅-C₁₂环烷基、5至12元桥连双环基、金刚烷基、或-C(O)OR^k，其中所述C₃-C₇环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺C₅-C₁₂环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被1至3个J¹取代；并且其中任选地所述螺C₅-C₁₂环烷基或桥连双环基的1至2个碳原子被选自N、O和S的杂原子代替，并任选地被C₁-C₄烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代；

各个R^j独立地是C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₀-C₆烷基C₃-C₇环烷基、C₀-C₆烷基杂环基、C₀-C₆烷基芳基、或C₀-C₆烷基杂芳基，其中所述C₃-C₇环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被1至3个J¹取代；

J¹选自OH、CN、卤代、C₁-C₄烷基和卤代C₁-C₄烷基；并且

R^k是H或M⁺抗衡离子。

33. 根据权利要求31所述的化合物，其具有式(IVb)的结构



或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体；

其中

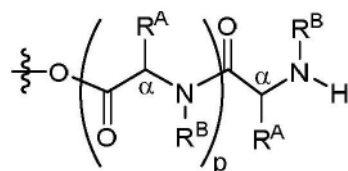
R²是C₁-C₄烷基；

R³当(---)为键时是与环碳成双键的O，或是-OR^a；其中R^a是H或-C(O)R^{a1}，其中R^{a1}是C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₀-C₆烷基芳基、或C₀-C₆烷基杂芳基；

R⁴和R⁵各自独立地是H或-OR^b，其中R^b是H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₀-C₆烷基芳基、或C₀-C₆烷基杂芳基；

R⁶是OH、卤代、或-OC(O)R^c，其中R^c是-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆烷基-(NR^{c1})₂或-C₁-C₆烷基C(O)OR^k，R^{c1}是H、C₁-C₆烷基，或两个R^{c1}与N原子一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至7元杂环基；或

R⁶是



其中，

每次出现的R^A独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链，其中每次出现的R^A相同或不同；每次出现的R^B独立地是H，或R^B与R^A以及它所连接的N原子一起形成天然或非天然氨基

酸的杂环,其中每次出现的 R^B 相同或不同;并且

p 是0、1或2;

R^7 是H或OH;

R^9 是 OR^e ,其中 R^e 是H、 C_1-C_6 烷基、或芳基;

R^{11} 是 C_1-C_4 烷基;

R^{12} 是H、-OH、-OC(O) R^f ,其中 R^f 是 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 烯基、- C_0-C_{12} 脂族- C_3-C_7 环烷基、- C_0-C_{12} 脂族杂环烷基、- C_0-C_{12} 脂族芳基、或- C_0-C_{12} 脂族杂芳基;

R^{14} 是H或 OR^g ;其中 R^g 是H或 C_1-C_6 烷基;

R^{17} 和 R^{18} 各自独立地是 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷基- OR^h ,其中 R^h 是H或 C_1-C_6 烷基;

L 是 C_0-C_6 烷基亚芳基、 C_0-C_6 烷基杂亚芳基、 C_0-C_6 烷基 C_3-C_7 环亚烷基、 C_1-C_{12} 亚烷基或 C_2-C_{12} 亚烯基,其中所述 C_1-C_{12} 亚烷基或 C_2-C_{12} 亚烯基任选地被OH或 C_1-C_4 烷基取代;并且

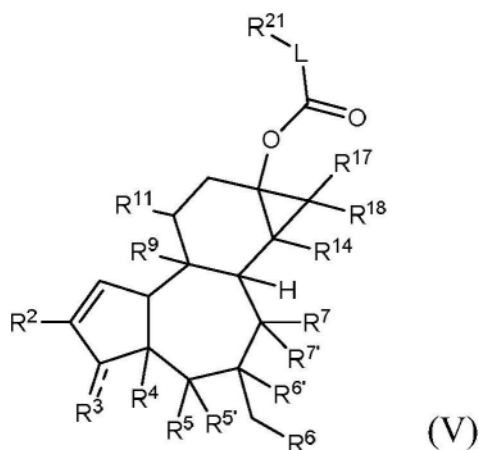
R^{21} 是H、-OH、-SH、-S(O) $_2R^j$ 、-SR ^{j} 、-N(R ^{j}) $_2$ 、-Si(R ^{j}) $_3$ 、 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、5至12元桥连双环基、金刚烷基、或-C(O) OR^k ,其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被1至3个 J^1 取代;并且其中任选地所述螺 C_5-C_{12} 环烷基或桥连双环基的1至2个碳原子被选自N、O和S的杂原子代替,并任选地被 C_1-C_4 烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代;

各个 R^j 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_0-C_6 烷基 C_3-C_7 环烷基、 C_0-C_6 烷基杂环基、 C_0-C_6 烷基芳基、或 C_0-C_6 烷基杂芳基,其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被1至3个 J^1 取代;

J^1 选自OH、CN、卤代、 C_1-C_4 烷基和卤代 C_1-C_4 烷基;并且

R^k 是H或 M^+ 抗衡离子。

34. 根据权利要求31所述的化合物,其具有式(V)的结构:



或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体;

其中

R^2 是 C_1-C_4 烷基;

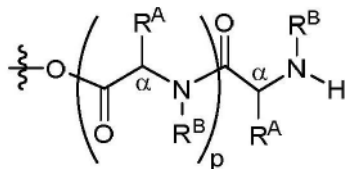
R^3 当(---)为键时是与环碳成双键的O,或是- OR^a ;其中 R^a 是H或-C(O) R^{a1} ,其中 R^{a1} 是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_0-C_6 烷基芳基、或 C_0-C_6 烷基杂芳基;

R^4 和 R^5 各自独立地是H或- OR^b ,其中 R^b 是H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_0-C_6 烷基芳基、或 C_0-C_6 烷基杂芳基;

$R^{5'}$ 和 $R^{6'}$ 是H, 或 $R^{5'}$ 和 $R^{6'}$ 形成键或在化合价允许时与共同的O原子键合形成环氧环;

R^6 是OH、卤代、或 $-OC(O)R^c$, 其中 R^c 是 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $(NR^{c1})_2$ 或 $-C_1-C_6$ 烷基C(O) OR^k , R^{c1} 是H、 C_1-C_6 烷基, 或两个 R^{c1} 与N原子一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至7元杂环基; 或

R^6 是



其中,

每次出现的 R^A 独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链, 其中每次出现的 R^A 相同或不同;

每次出现的 R^B 独立地是H, 或 R^B 与 R^A 以及它所连接的N原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环, 其中每次出现的 R^B 相同或不同; 并且

p是0、1或2;

$R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 是H, 或 $R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 形成键或在化合价允许时与共同的O原子键合以形成环氧环;

R^7 是H或OH;

R^9 是 OR^e , 其中 R^e 是H、 C_1-C_6 烷基、或芳基;

R^{11} 是 C_1-C_4 烷基;

R^{14} 是H或 OR^g ; 其中 R^g 是H或 C_1-C_6 烷基;

R^{17} 和 R^{18} 各自独立地是 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷基- OR^h , 其中 R^h 是H或 C_1-C_6 烷基;

L是 C_0-C_6 烷基亚芳基、 C_0-C_6 烷基杂亚芳基、 C_0-C_6 烷基 C_3-C_7 环亚烷基、 C_1-C_{12} 亚烷基或 C_2-C_{12} 亚烯基, 其中所述 C_1-C_{12} 亚烷基或 C_2-C_{12} 亚烯基任选地被OH或 C_1-C_4 烷基取代; 并且

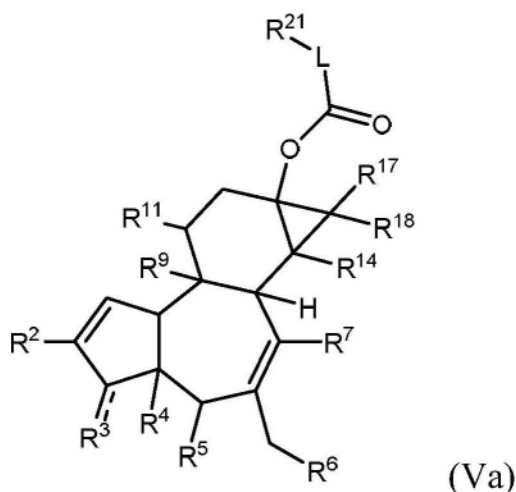
R^{21} 是H、-OH、-SH、-S(O) $_2R^j$ 、-SR ^{j} 、-N(R ^{j}) $_2$ 、-Si(R ^{j}) $_3$ 、 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、5至12元桥连双环基、金刚烷基、或 $-C(O)OR^k$, 其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被1至3个 J^1 取代; 并且其中任选地所述螺 C_5-C_{12} 环烷基或桥连双环基的1至2个碳原子被选自N、O和S的杂原子代替, 并任选地被 C_1-C_4 烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代;

各个 R^j 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_0-C_6 烷基 C_3-C_7 环烷基、 C_0-C_6 烷基杂环基、 C_0-C_6 烷基芳基、或 C_0-C_6 烷基杂芳基, 其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被1至3个 J^1 取代;

J^1 选自OH、CN、卤代、 C_1-C_4 烷基和卤代 C_1-C_4 烷基; 并且

R^k 是H或 M^+ 抗衡离子。

35. 根据权利要求31所述的化合物, 其具有式 (Va) 的结构:



或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体；

其中

或其对映异构体或药学上可接受的盐；

其中

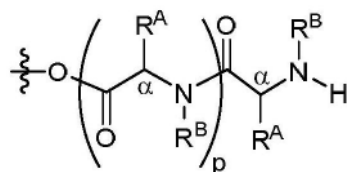
R^2 是 C_1 - C_4 烷基；

R^3 当(---)为键时是与环碳成双键的O,或是 $-OR^a$ ；其中 R^a 是H或 $-C(O)R^{a1}$ ，其中 R^{a1} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基；

R^4 和 R^5 各自独立地是H或 $-OR^b$ ，其中 R^b 是H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基；

R^6 是OH、卤代、或 $-OC(O)R^c$ ，其中 R^c 是 $-C_1$ - C_6 烷基、 $-C_1$ - C_6 烷基- $(NR^{c1})_2$ 或 $-C_1$ - C_6 烷基 $C(O)OR^k$ ， R^{c1} 是H、 C_1 - C_6 烷基，或两个 R^{c1} 与N原子一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至7元杂环基；或

R^6 是



其中，

每次出现的 R^A 独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链，其中每次出现的 R^A 相同或不同；

每次出现的 R^B 独立地是H，或 R^B 与 R^A 以及它所连接的N原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环，其中每次出现的 R^B 相同或不同；并且

p是0、1或2；

R^7 是H或OH；

R^9 是 OR^e ，其中 R^e 是H、 C_1 - C_6 烷基、或芳基；

R^{11} 是 C_1 - C_4 烷基；

R^{14} 是H或 OR^g ；其中 R^g 是H或 C_1 - C_6 烷基；

R^{17} 和 R^{18} 各自独立地是 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷基- OR^h ，其中 R^h 是H或 C_1 - C_6 烷基；

L是 C_0 - C_6 烷基亚芳基、 C_0 - C_6 烷基杂亚芳基、 C_0 - C_6 烷基 C_3 - C_7 环亚烷基、 C_1 - C_{12} 亚烷基或 C_2 -

C_{12} 亚烯基,其中所述 C_1-C_{12} 亚烷基或 C_2-C_{12} 亚烯基任选地被OH或 C_1-C_4 烷基取代;并且

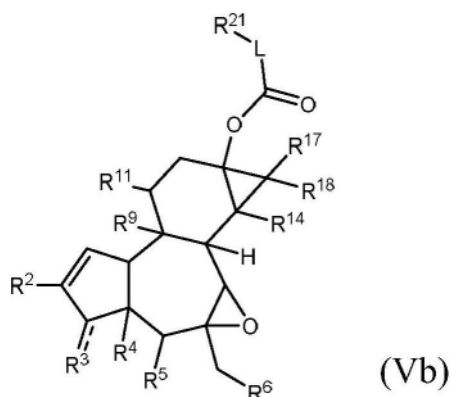
R^{21} 是H、-OH、-SH、-S(O) $_2R^j$ 、-SR ^{j} 、-N(R ^{j}) $_2$ 、-Si(R ^{j}) $_3$ 、 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、5至12元桥连双环基、金刚烷基、或-C(O)OR ^{k} ,其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被1至3个J ^{1} 取代;并且其中任选地所述螺 C_5-C_{12} 环烷基或桥连双环基的1至2个碳原子被选自N、O和S的杂原子代替,并任选地被 C_1-C_4 烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代;

各个R ^{j} 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_0-C_6 烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_0-C_6 烷基杂环基、 C_0-C_6 烷基芳基、或 C_0-C_6 烷基杂芳基,其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被1至3个J ^{1} 取代;

J ^{1} 选自OH、CN、卤代、 C_1-C_4 烷基和卤代 C_1-C_4 烷基;并且

R ^{k} 是H或M $^+$ 抗衡离子。

36. 根据权利要求31所述的化合物,其具有式(Vb)的结构:



或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体;

其中

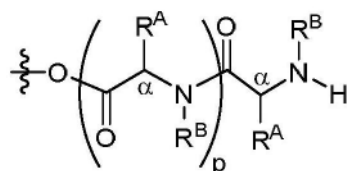
R ^{2} 是 C_1-C_4 烷基;

R ^{3} 当(---)为键时是与环碳成双键的O,或是-OR ^{a} ;其中R ^{a} 是H或-C(O)R ^{a1} ,其中R ^{a1} 是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_0-C_6 烷基芳基、或 C_0-C_6 烷基杂芳基;

R ^{4} 和R ^{5} 各自独立地是H或-OR ^{b} ,其中R ^{b} 是H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_0-C_6 烷基芳基、或 C_0-C_6 烷基杂芳基;

R ^{6} 是OH、卤代、或-OC(O)R ^{c} ,其中R ^{c} 是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基-(NR ^{c1}) $_2$ 或 C_1-C_6 烷基C(O)OR ^{k} ,R ^{c1} 是H、 C_1-C_6 烷基,或两个R ^{c1} 与N原子一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至7元杂环;或

R ^{6} 是



其中,

每次出现的R ^{A} 独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链,其中每次出现的R ^{A} 相同或不同;每次出现的R ^{B} 独立地是H,或R ^{B} 与R ^{A} 以及它所连接的N原子一起形成天然或非天然氨基

酸的杂环,其中每次出现的 R^B 相同或不同;并且

p 是0、1或2;

R^9 是 OR^e ,其中 R^e 是H、 C_1-C_6 烷基、或芳基;

R^{11} 是 C_1-C_4 烷基;

R^{14} 是H或 OR^g ;其中 R^g 是H或 C_1-C_6 烷基;

R^{17} 和 R^{18} 各自独立地是 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷基- OR^h ,其中 R^h 是H或 C_1-C_6 烷基;

L 是 C_0-C_6 烷基亚芳基、 C_0-C_6 烷基杂亚芳基、 C_0-C_6 烷基 C_3-C_7 环亚烷基、 C_1-C_{12} 亚烷基或 C_2-C_{12} 亚烯基,其中所述 C_1-C_{12} 亚烷基或 C_2-C_{12} 亚烯基任选地被OH或 C_1-C_4 烷基取代;并且

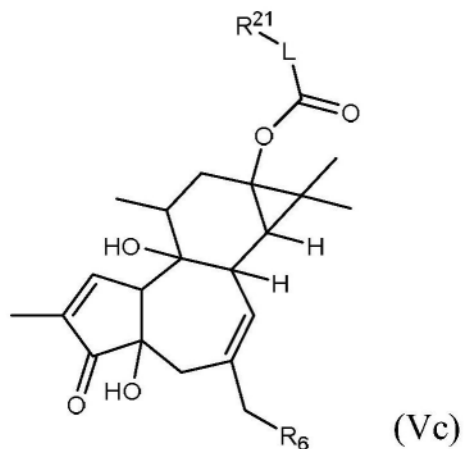
R^{21} 是H、-OH、-SH、-S(O) $_2R^j$ 、-SR ^{j} 、-N(R ^{j}) $_2$ 、-Si(R ^{j}) $_3$ 、 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、5至12元桥连双环基、金刚烷基、或-C(O)OR ^{k} ,其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被1至3个 J^1 取代;并且其中任选地所述螺 C_5-C_{12} 环烷基或桥连双环基的1至2个碳原子被选自N、O和S的杂原子代替,并任选地被 C_1-C_4 烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代;

各个 R^j 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_0-C_6 烷基 C_3-C_7 环烷基、 C_0-C_6 烷基杂环基、 C_0-C_6 烷基芳基、或 C_0-C_6 烷基杂芳基,其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被1至3个 J^1 取代;

J^1 选自OH、CN、卤代、 C_1-C_4 烷基和卤代 C_1-C_4 烷基;并且

R^k 是H或 M^+ 抗衡离子。

37. 根据权利要求31所述的化合物,其具有式(Vc)的结构:

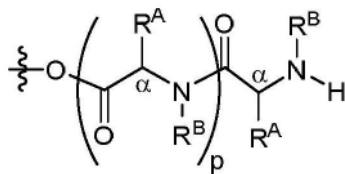


或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体;

其中

R^6 是OH、卤代、或-OC(O) R^c ,其中 R^c 是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基-(NR ^{c1}) $_2$ 或 C_1-C_6 烷基C(O)OR ^{k} , R^{c1} 是H、 C_1-C_6 烷基,或两个 R^{c1} 与N原子一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至7元杂环;或

R^6 是



其中,

每次出现的 R^A 独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链,其中每次出现的 R^A 相同或不同;

每次出现的 R^B 独立地是H,或 R^B 与 R^A 以及它所连接的N原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环,其中每次出现的 R^B 相同或不同;并且

p是0、1或2;

L是 C_0 - C_6 烷基亚芳基、 C_0 - C_6 烷基杂亚芳基、 C_0 - C_6 烷基 C_3 - C_7 环亚烷基、 C_1 - C_{12} 亚烷基或 C_2 - C_{12} 亚烯基,其中所述 C_1 - C_{12} 亚烷基或 C_2 - C_{12} 亚烯基任选地被OH或 C_1 - C_4 烷基取代;并且

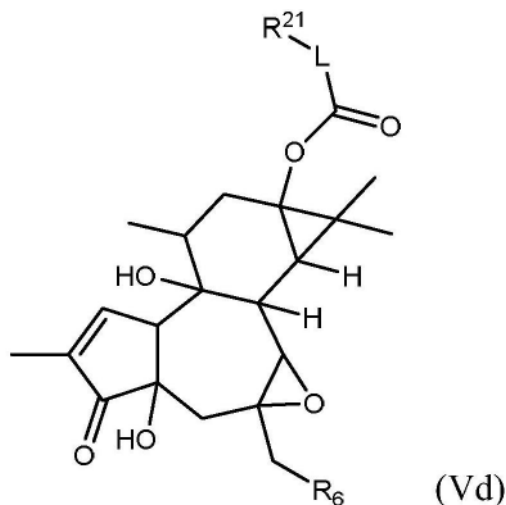
R^{21} 是H、-OH、-SH、-S(O) $_2$ R^j 、-SR ^{j} 、-N(R ^{j}) $_2$ 、-Si(R ^{j}) $_3$ 、 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5 - C_{12} 环烷基、5至12元桥连双环基、金刚烷基、或-C(O)OR ^{k} ,其中所述 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5 - C_{12} 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被1至3个J ^{1} 取代;并且其中任选地所述螺 C_5 - C_{12} 环烷基或桥连双环基的1至2个碳原子被选自N、O和S的杂原子代替,并任选地被 C_1 - C_4 烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代;

各个 R^j 独立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基 C_3 - C_7 环烷基、 C_0 - C_6 烷基杂环基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基,其中所述 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被1至3个J ^{1} 取代;

J ^{1} 选自OH、CN、卤代、 C_1 - C_4 烷基和卤代 C_1 - C_4 烷基;并且

R ^{k} 是H或M $^+$ 抗衡离子。

38. 根据权利要求31所述的化合物,其具有式(Vd)的结构:

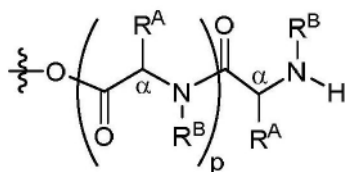


或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体;

其中

R ^{6} 是OH、卤代、或-OC(O)R ^{c} ,其中R ^{c} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-(NR ^{c1}) $_2$ 或 C_1 - C_6 烷基C(O)OR ^{k} ,R ^{c1} 是H、 C_1 - C_6 烷基,或两个R ^{c1} 与N原子一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至7元杂环;或

R ^{6} 是



其中,

每次出现的 R^A 独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链,其中每次出现的 R^A 相同或不同;

每次出现的 R^B 独立地是H,或 R^B 与 R^A 以及它所连接的N原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环,其中每次出现的 R^B 相同或不同;并且

p是0、1或2;

L是 C_0 - C_6 烷基亚芳基、 C_0 - C_6 烷基杂亚芳基、 C_0 - C_6 烷基 C_3 - C_7 环亚烷基、 C_1 - C_{12} 亚烷基或 C_2 - C_{12} 亚烯基,其中所述 C_1 - C_{12} 亚烷基或 C_2 - C_{12} 亚烯基任选地被OH或 C_1 - C_4 烷基取代;并且

R^{21} 是H、-OH、-SH、-S(O) $_2$ R^j 、-SR ^{j} 、-N(R^j) $_2$ 、-Si(R^j) $_3$ 、 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5 - C_{12} 环烷基、5至12元桥连双环基、金刚烷基、或-C(O)OR ^{k} ,其中所述 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5 - C_{12} 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被1至3个 J^1 取代;并且其中任选地所述螺 C_5 - C_{12} 环烷基或桥连双环基被选自N、O和S的杂原子代替,并任选地被 C_1 - C_4 烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代;

各个 R^j 独立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基 C_3 - C_7 环烷基、 C_0 - C_6 烷基杂环基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基,其中所述 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被1至3个 J^1 取代;

J^1 选自OH、CN、卤代、 C_1 - C_4 烷基和卤代 C_1 - C_4 烷基;并且

R^k 是H或 M^+ 抗衡离子。

39. 根据权利要求31至38中任一项所述的化合物,其中 R^{21} 是 C_3 - C_7 环烷基,其中所述 C_3 - C_7 环烷基任选地被1至3个 J^1 取代。

40. 根据权利要求所述的化合物39,其中所述 C_3 - C_7 环烷基选自环丁基、环戊基、环己基和环庚基,其中所述 C_3 - C_7 环烷基任选地被1至3个 J^1 取代。

41. 根据权利要求31至38中任一项所述的化合物,其中 R^{21} 是杂环基,其中所述杂环基任选地被1至3个 J^1 取代。

42. 根据权利要求41所述的化合物,其中所述杂环烷基选自环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁基、噁唑基、噻唑烷基、噻唑基、吗啉基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、2,3-二氢呋喃基、二氢吡喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、四氢噻喃基、和氮杂环庚烷基,其中所述杂环基任选地被1至3个 J^1 取代。

43. 根据权利要求31至38中任一项所述的化合物,其中 R^{21} 是芳基,其中所述芳基任选地被1至3个 J^1 取代。

44. 根据权利要求43所述的化合物,其中 R^{21} 是苯基或萘基,其中所述苯基或萘基任选地被1至3个 J^1 取代。

45. 根据权利要求31至38中任一项所述的化合物,其中 R^{21} 是杂芳基,其中所述杂芳基任选地被1至3个 J^1 取代。

46. 根据权利要求45所述的化合物,其中所述杂芳基选自吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡嗪基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、苯并咪唑基、吲哚基、异喹啉基、喹啉基和喹啉基,其中所述杂芳基任选地被1至3个 J^1 取代。

47. 根据权利要求31至38中任一项所述的化合物,其中 R^{21} 是金刚烷基,其中所述金刚烷

基任选地被1至3个J¹取代。

48. 根据权利要求31至38中任一项所述的化合物, 其中R²¹是螺C₅-C₁₂环烷基, 其中所述螺C₅-C₁₂环烷基有0-2个碳原子被0-2个选自N、O和S的杂原子取代, 并且任选地被1至3个J¹取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代。

49. 根据权利要求31至38中任一项所述的化合物, 其中R²¹是5至12元桥连双环基, 其中所述桥连双环基有0-2个碳原子被0-2个选自N、O和S的杂原子代替, 并且任选地被1至3个J¹取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代。

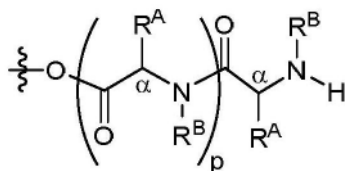
50. 根据权利要求31至49中任一项所述的化合物, 其中L是C₁-C₆亚烷基、C₃-C₆亚烷基、或C₃-C₁₂亚烷基。

51. 根据权利要求31至49中任一项所述的化合物, 其中L是C₁-C₆亚烯基、C₃-C₆亚烯基、或C₃-C₁₂亚烯基。

52. 根据权利要求31所述的化合物, 其选自表2的化合物或其氨基酸前药。

53. 根据权利要求1至52中任一项所述的化合物, 其中:

R⁶是



其中,

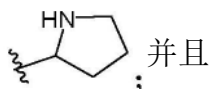
每次出现的R^A独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链, 其中每次出现的R^A相同或不同;

每次出现的R^B独立地是H, 或R^B与R^A以及它所连接的N原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环, 其中每次出现的R^B相同或不同; 并且

p是0、1或2。

54. 根据权利要求53所述的化合物, 其中各个R^A独立地是氢(甘氨酸)、甲基(丙氨酸)、丙烷-2-基(缬氨酸)、丙烷-1-基(正缬氨酸)、2-甲基丙烷-1-基(亮氨酸)、1-甲基丙烷-1-基(异亮氨酸)、丁烷-1-基(正亮氨酸)、苄基(2-苄基甘氨酸)、苄基(苯丙氨酸)、对羟基苄基(酪氨酸)、吡啶-3-基甲基(色氨酸)、咪唑-4-基甲基(组氨酸)、羟基甲基(丝氨酸)、2-羟基乙基(高丝氨酸)、1-羟基乙基(苏氨酸)、巯基甲基(半胱氨酸)、甲硫基甲基(S-甲基半胱氨酸)、2-巯基乙基(高半胱氨酸)、2-甲硫基乙基(甲硫氨酸)、氨基甲酰基甲基(天冬酰胺)、2-氨基甲酰基乙基(谷氨酰胺)、羧甲基(天冬氨酸)、2-羧基乙基(谷氨酸)、4-氨基丁烷-1-基(赖氨酸)、4-氨基-3-羟基丁烷-1-基(羟基赖氨酸)、3-氨基丙烷-1-基(鸟氨酸)、3-胍基丙烷-1-基(精氨酸)、或3-脒基-丙烷-1-基(瓜氨酸);

各个R^B是H, 或R^B与相邻的R^A和N原子一起形成脯氨酰侧链:



p是0、1或2。

55. 根据权利要求54所述的化合物, 其中: 各个R^A独立地是甲基(丙氨酸)、丙烷-2-基(缬氨酸)、2-甲基丙烷-1-基(亮氨酸)、咪唑-4-基甲基(组氨酸)、羟基甲基(丝氨酸)、1-羟基乙基(苏氨酸)、氨基甲酰基甲基(天冬酰胺)、2-氨基甲酰基乙基(谷氨酰胺)、4-氨基丁烷-1-基(赖氨酸)

氨酸)、羧甲基(天冬氨酸)、3-胍基丙烷-1-基(精氨酸)、苄基(苯丙氨酸)、或4-氨基丁烷-1-基(赖氨酸);

R^B 是H;并且

p是0、1或2。

56. 根据权利要求54所述的化合物,其中各个 R^A 独立地是丙烷-2-基(缬氨酸)、2-甲基丙烷-1-基(亮氨酸)、羧甲基(天冬氨酸)、苄基(苯丙氨酸)、或4-氨基丁烷-1-基(赖氨酸);

各个 R^B 是H;并且

p是0、1或2。

57. 根据权利要求54所述的化合物,其中p是0。

58. 根据权利要求54所述的化合物,其中p是1。

59. 根据权利要求54所述的化合物,其中p是1;

第一个 R^A 是丙烷-2-基(缬氨酸),且第二个 R^A 是丙烷-2-基(缬氨酸);并且各个 R^B 是H(二肽Val-Val);或

第一个 R^A 是2-甲基丙烷-1-基(亮氨酸),且第二个 R^A 是2-甲基丙烷-1-基(亮氨酸);并且各个 R^B 是H(二肽Leu-Leu);或

第一个 R^A 是甲基(丙氨酸),且第二个 R^A 是甲基(丙氨酸);并且各个 R^B 是H(二肽Ala-Ala);或

第一个 R^A 是4-氨基丁烷-1-基(赖氨酸);第二个 R^A 是4-氨基丁烷-1-基(赖氨酸);并且各个 R^B 是H(二肽Lys-Lys);或

第一个 R^A 是氢;第二个 R^A 是4-氨基丁烷-1-基,并且各个 R^B 是H(二肽Gly-Lys)。

60. 根据权利要求53至59中任一项所述的化合物,其中甘氨酸以外的氨基酸的各个 α -碳处于L或D构型。

61. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至60中任一项所述的化合物、以及药学上可接受的载体。

62. 一种激活蛋白激酶C的方法,所述方法包括使哺乳动物细胞与有效量的权利要求1至60中任一项所述的化合物接触。

63. 根据权利要求62所述的方法,其中所述细胞是癌细胞。

64. 一种治疗癌症的方法,所述方法包括向有此需要的对象施用有效量的根据权利要求1至60中任一项所述的化合物。

65. 根据权利要求64所述的方法,其中所述癌症选自肾上腺皮质癌、肛门癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、子宫内膜癌、食道癌、头颈癌、肠癌、肝癌、肺癌、口腔癌、卵巢癌、胰腺癌、肾癌、前列腺癌、唾液腺癌、皮肤癌、胃癌、睾丸癌、喉癌、甲状腺癌、子宫癌、阴道癌、肉瘤或软组织癌。

66. 根据权利要求64所述的方法,其中所述癌症是血液癌。

67. 根据权利要求66所述的方法,其中所述血液癌是白血病或淋巴瘤。

68. 根据权利要求67所述的方法,其中所述血液癌选自急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、淋巴瘤(例如,霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤,伯基特氏淋巴瘤)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性粒细胞性白血病(CML)、毛细胞慢性粒细胞性白血病(CML)和多发性骨髓瘤。

作用于蛋白激酶C (PKC) 的二萜类化合物

[0001] 相关申请的交互引用

[0002] 本申请依据35 U.S.C. §119 (e) 要求于2019年9月24日提交的美国临时申请No. 62/905,253的权益,所述临时申请的内容通过对其引用而整体并入本文。

背景技术

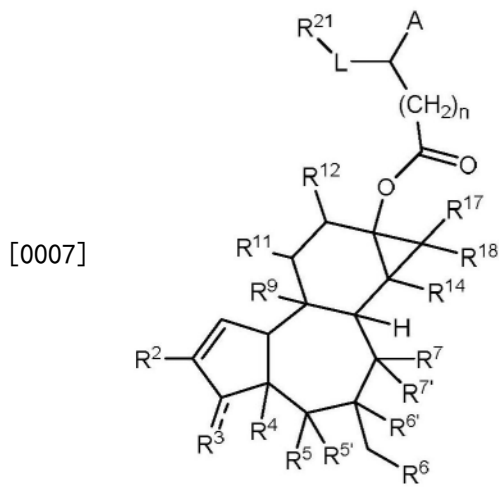
[0003] 二萜类蛋白激酶C (PKC) 调节化合物表现出抗癌和细胞毒活性。这些化合物中研究最多的是惕各烷 (tiglane) 二萜类化合物,例如佛波酯和prostratin。这些化合物的生物学效应被认为是由PKC酶的反式激活、易位和抑制介导的,PKC酶在调整或调节细胞结构和基因表达的信号调节通路中发挥重要作用。

[0004] PKC酶激活与其对癌细胞生长的抑制效果的关联得到了对人类癌症中PKC突变的研究的支持,研究发现大部分PKC突变是功能丧失性突变 (Antal等人,2015,Cell 160:489-502)。这种在各种癌症类型中存在PKC功能丧失突变提示PKC酶可能充当肿瘤抑制因子。对prostratin的研究提示,它的抗肿瘤效应是通过激活特异性靶向致癌基因K-RAS的PKC酶而出现的 (参见Wang等人,2015,Cell 163 (5):1237-1251)。一种不同的惕各烷二萜类化合物,佛波醇肉豆蔻酸酯13-乙酸酯 (PMA) 也通过其对PKC酶的作用以及不涉及PKC的机制而显示出对肿瘤生长的抑制效果 (Bond等人,2007,Int. J. Cancer 121:1445-1454)。

[0005] 鉴于二萜类PKC调节化合物的治疗潜力,希望在治疗能够通过调制PKC活性而产生效果的疾病和病症的应用中进一步开发这些类别的化合物。

发明内容

[0006] 本公开提供了新的蛋白激酶C (PKC) 调节化合物。所述化合物是表现出增强的药理性质的二萜类PKC调节化合物,所述药理性质尤其包括有效的PKC酶结合活性和针对不同癌细胞的抗增殖活性。所述PKC调节化合物还具有可以增强溶解度和药代动力学特征的取代基。在一个方面,所述化合物具有式 (I) 的结构:



[0008] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体;

[0009] 其中

[0010] A是-OH、-C(O)OR¹、或-NR¹³R^{13'};

[0011] R¹是H或M⁺抗衡离子;

[0012] R²是C₁-C₄烷基;

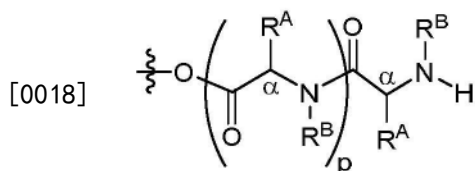
[0013] R³当(---)为键时是与环碳成双键的O,或是-OR^a;其中R^a是H或-C(O)R^{a1},其中R^{a1}是C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₀-C₆烷基芳基、或C₀-C₆烷基杂芳基;

[0014] R⁴和R⁵各自独立地是H或-OR^b,其中R^b是H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₀-C₆烷基芳基、或C₀-C₆烷基杂芳基;

[0015] R^{5'}和R^{6'}是H,或R^{5'}和R^{6'}形成键或在化合价允许时与共同的O原子键合以形成环氧环;

[0016] R⁶是OH、卤代、或-OC(O)R^c,其中R^c是-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆烷基-(NR^{c1})₂或-C₁-C₆烷基C(O)OR^k,R^{c1}是H、C₁-C₆烷基,或两个R^{c1}与N原子一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至7元杂环基;或

[0017] R⁶是



[0019] 其中,

[0020] 每次出现的R^A独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链,其中每次出现的R^A相同或不同;

[0021] 每次出现的R^B独立地是H,或R^B与相邻的R^A以及它所连接的N原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环,其中每次出现的R^B相同或不同;并且

[0022] p是0、1或2;

[0023] R^{6'}和R^{7'}是H,或R^{6'}和R^{7'}形成键或在化合价允许时与共同的O原子键合以形成环氧环;

[0024] R⁷是H或OH;

[0025] R⁹是OR^e,其中R^e是H、C₁-C₆烷基、或芳基;

[0026] R¹¹是C₁-C₄烷基;

[0027] R¹²是H、-OH、-OC(O)R^f,其中R^f是C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、-C₀-C₁₂脂族-C₃-C₇环烷基、-C₀-C₁₂脂族杂环烷基、-C₀-C₁₂脂族芳基、或-C₀-C₁₂脂族杂芳基;

[0028] R¹³和R^{13'}各自独立地是H或C₁-C₄烷基;

[0029] R¹⁴是H或OR^g;其中R^g是H或C₁-C₆烷基;

[0030] R¹⁷和R¹⁸各自独立地是C₁-C₄烷基或C₁-C₄烷基-OR^h,其中R^h是H或C₁-C₆烷基;

[0031] L是不存在、C₁-C₁₂亚烷基、或C₂-C₁₂亚烯基,其中所述C₁-C₁₂亚烷基或C₂-C₁₂亚烯基任选地被C₁-C₄烷基取代;

[0032] R²¹是H、-S(O)₂R^j、-SR^j、-N(R^j)₂、-Si(R^j)₃、C₃-C₇环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺C₅-C₁₂环烷基、5至12元桥连双环基、金刚烷基、或-C(O)OR^k,其中所述C₃-C₇环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺C₅-C₁₂环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被1至3个J¹取代,并且其中

任选地所述螺 C_5-C_{12} 环烷基或桥连双环基的1至2个碳原子被选自N、O和S的杂原子代替,并任选地被 C_1-C_4 烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代;

[0033] 各个 R^j 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_0-C_6 烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_0-C_6 烷基杂环基、 C_0-C_6 烷基芳基、或 C_0-C_6 烷基杂芳基,其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被1至3个 J^1 取代;

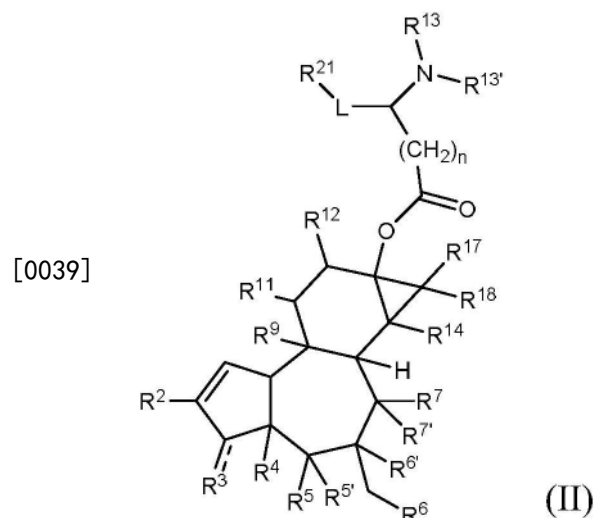
[0034] R^k 是H或 M^+ 抗衡离子;

[0035] J^1 选自OH、CN、卤代、 C_1-C_4 烷基和卤代 C_1-C_4 烷基;并且

[0036] n 是0或1。

[0037] 在一些实施方式中,A是-OH。在一些实施方式中,A是 $-C(O)OR^1$,其中 R^1 是H或 M^+ 抗衡离子。在一些实施方式中,A是 $-NR^{13}R^{13'}$,其中 R^{13} 和 $R^{13'}$ 各自独立地是H或 C_1-C_4 烷基。

[0038] 在一些实施方式中,本发明提供了式(II)的化合物:



[0040] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体;

[0041] 其中

[0042] R^2 是 C_1-C_4 烷基;

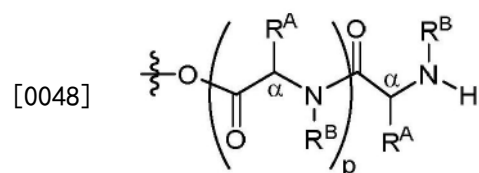
[0043] R^3 当(---)为键时是与环碳成双键的O,或是 $-OR^a$;其中 R^a 是H或 $-C(O)R^{a1}$,其中 R^{a1} 是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_0-C_6 烷基芳基、或 C_0-C_6 烷基杂芳基;

[0044] R^4 和 R^5 各自独立地是H或 $-OR^b$,其中 R^b 是H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_0-C_6 烷基芳基、或 C_0-C_6 烷基杂芳基;

[0045] $R^{5'}$ 和 $R^{6'}$ 是H,或 $R^{5'}$ 和 $R^{6'}$ 形成键或在化合价允许时与共同的O原子键合以形成环氧环;

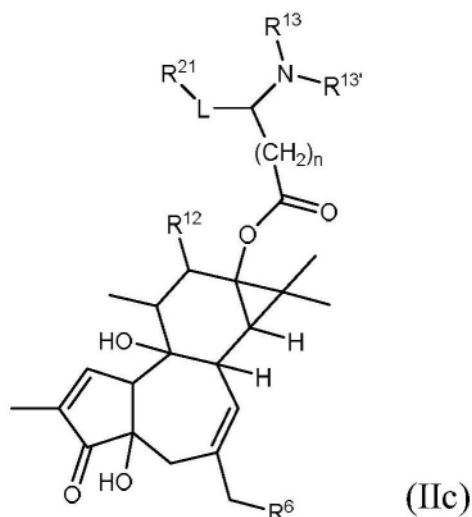
[0046] R^6 是OH、卤代、或 $-OC(O)R^c$,其中 R^c 是 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $(NR^{c1})_2$ 或 $-C_1-C_6$ 烷基 $C(O)OR^k$, R^{c1} 是H、 C_1-C_6 烷基,或两个 R^{c1} 与N原子一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至7元杂环基;或

[0047] R^6 是



- [0049] 其中,
- [0050] 每次出现的 R^A 独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链,其中每次出现的 R^A 相同或不同;
- [0051] 每次出现的 R^B 独立地是H,或 R^B 与相邻的 R^A 以及它所连接的N原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环,其中每次出现的 R^B 相同或不同;并且
- [0052] p 是0、1或2;
- [0053] $R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 是H,或 $R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 形成键或在化合价允许时与共同的O原子键合形成环氧环;
- [0054] R^7 是H或OH;
- [0055] R^9 是 OR^e ,其中 R^e 是H、 C_1-C_6 烷基、或芳基;
- [0056] R^{11} 是 C_1-C_4 烷基;
- [0057] R^{12} 是H、-OH、-OC(O) R^f ,其中 R^f 是 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 烯基、- C_0-C_{12} 脂族- C_3-C_7 环烷基、- C_0-C_{12} 脂族杂环烷基、- C_0-C_{12} 脂族芳基、或- C_0-C_{12} 脂族杂芳基;
- [0058] R^{13} 和 $R^{13'}$ 各自独立地是H或 C_1-C_4 烷基;
- [0059] R^{14} 是H或 OR^g ;其中 R^g 是H或 C_1-C_6 烷基;
- [0060] R^{17} 和 R^{18} 各自独立地是 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷基- OR^h ,其中 R^h 是H或 C_1-C_6 烷基;
- [0061] L 是不存在、 C_1-C_{12} 亚烷基、或 C_2-C_{12} 亚烯基,其中所述 C_1-C_{12} 亚烷基或 C_2-C_{12} 亚烯基任选地被 C_1-C_4 烷基取代;
- [0062] R^{21} 是H、-S(O) $_2R^j$ 、-SR ^{j} 、-N(R ^{j}) $_2$ 、-Si(R ^{j}) $_3$ 、 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、5至12元桥连双环基、金刚烷基、或-C(O)OR ^{k} ,其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被1至3个J ^{1} 取代,并且其中任选地所述螺 C_5-C_{12} 环烷基或桥连双环基的1至2个碳原子被选自N、O和S的杂原子代替,并任选地被 C_1-C_4 烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代;
- [0063] 各个 R^j 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_0-C_6 烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_0-C_6 烷基杂环基、 C_0-C_6 烷基芳基、或 C_0-C_6 烷基杂芳基,其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被1至3个J ^{1} 取代;
- [0064] R^k 是H或M $^+$ 抗衡离子;
- [0065] J ^{1} 选自OH、CN、卤代、 C_1-C_4 烷基和卤代 C_1-C_4 烷基;并且
- [0066] n 是0或1。
- [0067] 在一些实施方式中,所述化合物具有式(IIc)的结构:

[0068]



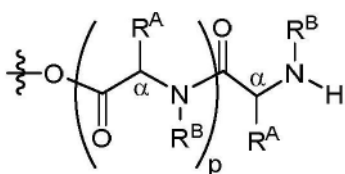
[0069] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体；

[0070] 其中

[0071] R^6 是 OH、卤代、或 $-OC(O)R^c$ ，其中 R^c 是 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $(NR^{c1})_2$ 或 $-C_1-C_6$ 烷基 $C(O)OR^k$ ， R^{c1} 是 H、 C_1-C_6 烷基，或两个 R^{c1} 与 N 原子一起形成含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 7 元杂环基；或

[0072] R^6 是

[0073]



[0074] 其中，

[0075] 每次出现的 R^A 独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链，其中每次出现的 R^A 相同或不同；

[0076] 每次出现的 R^B 独立地是 H，或 R^B 与相邻的 R^A 以及它所连接的 N 原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环，其中每次出现的 R^B 相同或不同；并且

[0077] p 是 0、1 或 2；

[0078] R^{12} 是 H、-OH、- $OC(O)R^f$ ，其中 R^f 是 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 烯基、 $-C_0-C_{12}$ 脂族- C_3-C_7 环烷基、 $-C_0-C_{12}$ 脂族杂环烷基、 $-C_0-C_{12}$ 脂族芳基、或 $-C_0-C_{12}$ 脂族杂芳基；

[0079] R^{13} 和 $R^{13'}$ 各自独立地是 H 或 C_1-C_4 烷基；

[0080] L 是不存在、 C_1-C_{12} 亚烷基、或 C_2-C_{12} 亚烯基，其中所述 C_1-C_{12} 亚烷基或 C_2-C_{12} 亚烯基任选地被 C_1-C_4 烷基取代；

[0081] R^{21} 是 H、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、5 至 12 元桥连双环基、金刚烷基、或 $-C(O)OR^k$ ，其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被 1 至 3 个 J^1 取代，并且其中任选地所述螺 C_5-C_{12} 环烷基或桥连双环基的 1 至 2 个碳原子被选自 N、O 和 S 的杂原子代替，并任选地被 C_1-C_4 烷基取代、或当存在 N 原子时被 N-保护基团取代；

[0082] 各个 R^j 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 $-C_0-C_6$ 烷基 C_3-C_7 环烷基、 $-C_0-C_6$ 烷基杂环基、 $-C_0-C_6$ 烷基芳基、或 $-C_0-C_6$ 烷基杂芳基，其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任

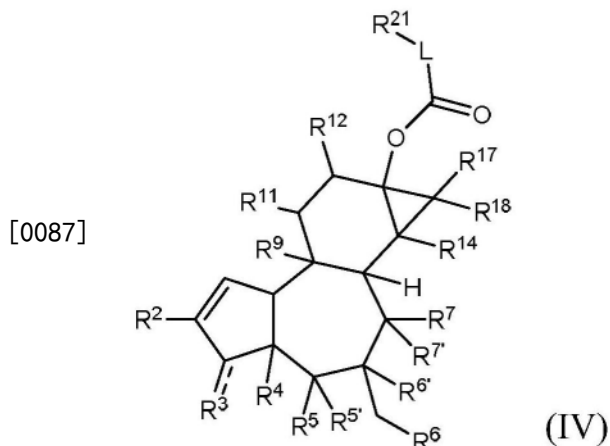
选地被1至3个J¹取代；

[0083] R^k是H或M⁺抗衡离子；

[0084] J¹选自OH、CN、卤代、C₁-C₄烷基和卤代C₁-C₄烷基；并且

[0085] n是0或1。

[0086] 在另一个方面，本公开提供了式(IV)的化合物：



[0088] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体；

[0089] 其中

[0090] R²是C₁-C₄烷基；

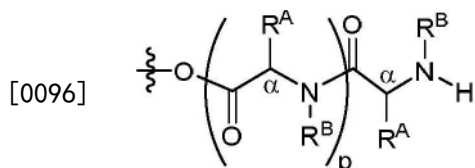
[0091] R³当(---)为键时是与环碳成双键的O,或是-OR^a；其中R^a是H或-C(O)R^{a1}，其中R^{a1}是C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₀-C₆烷基芳基、或C₀-C₆烷基杂芳基；

[0092] R⁴和R⁵各自独立地是H或-OR^b，其中R^b是H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₀-C₆烷基芳基、或C₀-C₆烷基杂芳基；

[0093] R^{5'}和R^{6'}是H,或R^{5'}和R^{6'}形成键或在化合价允许时与共同的O原子键合形成环氧环；

[0094] R⁶是OH、卤代、或-OC(O)R^c，其中R^c是-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆烷基-(NR^{c1})₂或-C₁-C₆烷基C(O)OR^k，R^{c1}是H、C₁-C₆烷基，或两个R^{c1}与N原子一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至7元杂环基；或

[0095] R⁶是



[0097] 其中，

[0098] 每次出现的R^A独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链，其中每次出现的R^A相同或不同；

[0099] 每次出现的R^B独立地是H,或R^B与R^A以及它所连接的N原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环，其中每次出现的R^B相同或不同；并且

[0100] p是0、1或2；

[0101] R^{6'}和R^{7'}是H,或R^{6'}和R^{7'}形成键或在化合价允许时与共同的O原子键合形成环氧

环;

[0102] R^7 是H或OH;

[0103] R^9 是 OR^e , 其中 R^e 是H、 C_1-C_6 烷基、或芳基;

[0104] R^{11} 是 C_1-C_4 烷基;

[0105] R^{12} 是H、-OH、-OC(O) R^f , 其中 R^f 是 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 烯基、 $-C_0-C_{12}$ 脂族- C_3-C_7 环烷基、 $-C_0-C_{12}$ 脂族杂环烷基、 $-C_0-C_{12}$ 脂族芳基、或 $-C_0-C_{12}$ 脂族杂芳基;

[0106] R^{14} 是H或 OR^g ; 其中 R^g 是H或 C_1-C_6 烷基;

[0107] R^{17} 和 R^{18} 各自独立地是 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷基- OR^h , 其中 R^h 是H或 C_1-C_6 烷基;

[0108] L是 C_0-C_6 烷基亚芳基、 C_0-C_6 烷基杂亚芳基、 C_0-C_6 烷基 C_3-C_7 环亚烷基、 C_1-C_{12} 亚烷基或 C_2-C_{12} 亚烯基, 其中所述 C_1-C_{12} 亚烷基或 C_2-C_{12} 亚烯基任选地被OH或 C_1-C_4 烷基取代; 并且

[0109] R^{21} 是H、-OH、-SH、-S(O) $_2R^j$ 、-SR ^{j} 、-N(R^j) $_2$ 、-Si(R^j) $_3$ 、 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、5至12元桥连双环基、金刚烷基、或-C(O)OR ^{k} , 其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被1至3个 J^1 取代; 并且其中任选地所述螺 C_5-C_{12} 环烷基或桥连双环基的1至2个碳原子被选自N、O和S的杂原子代替, 并任选地被 C_1-C_4 烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代;

[0110] 各个 R^j 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_0-C_6 烷基 C_3-C_7 环烷基、 C_0-C_6 烷基杂环基、 C_0-C_6 烷基芳基、或 C_0-C_6 烷基杂芳基, 其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被1至3个 J^1 取代;

[0111] J^1 选自OH、CN、卤代、 C_1-C_4 烷基和卤代 C_1-C_4 烷基; 并且

[0112] R^k 是H或 M^+ 抗衡离子。

[0113] 在一些实施方式中, 所述化合物可以用于激活蛋白激酶C的方法中, 所述方法包括使哺乳动物细胞与有效量的本文公开的化合物接触。在一些实施方式中, 哺乳动物细胞是癌细胞。

[0114] 在一些实施方式中, 所述化合物用于通过向有需要的对象施用治疗有效量的本文公开的化合物来治疗癌症。

[0115] 在一些实施方式中, 所治疗的癌症是肾上腺皮质癌、肛门癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、子宫内膜癌、食道癌、头颈癌、肠癌、肝癌、肺癌、口腔癌、卵巢癌、胰腺癌、肾癌、前列腺癌、唾液腺癌、皮肤癌、胃癌、睾丸癌、喉癌、甲状腺癌、子宫癌、阴道癌、肉瘤或软组织癌。

[0116] 在一些实施方式中, 所治疗的癌症是血液癌, 例如白血病或淋巴瘤。在一些实施方式中, 所述血液癌是淋巴细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、淋巴瘤(例如, 霍奇金氏(Hodgkin's)淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤, 伯基特氏(Burkitt's)淋巴瘤)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性粒细胞性白血病(CML)、毛细胞慢性粒细胞性白血病(CML)和多发性骨髓瘤。

附图说明

[0117] 图1显示了通过测量磷酸化PKC(p-PKC)和磷酸化ERK1/2蛋白(p-ERK1/2)水平评估的二萜类化合物对A549非小细胞肺癌细胞中的PKC激活。

[0118] 图2显示了通过测量磷酸化PKC(p-PKC)和磷酸化ERK1/2蛋白(p-ERK1/2)水平评估

的二萜类化合物对A549非小细胞肺癌细胞中的PKC激活。

[0119] 图3显示了通过测量磷酸化PKC (p-PKC) 和磷酸化ERK1/2蛋白 (p-ERK1/2) 水平评估的二萜类化合物在A549非小细胞肺癌细胞中的PKC激活,并提供prostratin (K101) 用于比较。

[0120] 图4A显示了基于磷酸化PKC (p-PKC) 和磷酸化ERK1/2蛋白 (p-ERK1/2) 的水平,二萜类化合物对A549非小细胞肺癌细胞中的PKC激活。

[0121] 图4B显示了通过测量磷酸化PKD/PKC (p-PKC) 和磷酸化PKC水平评估的二萜类化合物对A549非小细胞肺癌细胞中的PKC激活。

[0122] 图5显示了选定的二萜类化合物对Panc1胰腺癌细胞系中K-Ras干性通路抑制标志物——磷酸化CaMKii (p-CaMKii) 水平的效应。

[0123] 图6A-6D显示了用不同的二萜类化合物处理的Panc1胰腺癌细胞系的细胞球体形成。

[0124] 图7显示了在Panc2.13胰腺癌细胞系异种移植小鼠的Panc2.13肿瘤中瘤内施用(每天注射7次)二萜类化合物的效果。

具体实施方式

[0125] 如本说明书和所附权利要求中所用的不带数量指示的单数形式包括复数指称物,除非上下文另有明确指示。因此,例如,提及“蛋白质”包括多于一种蛋白质,提及“化合物”是指多于一种化合物。

[0126] 此外,除非另有说明,否则使用“或”是指“和/或”。类似地,“包含”、“包括”是可互换的并且不是意欲限制。

[0127] 应进一步理解,在描述各种实施方式中使用术语“包含”的情况下,本领域的技术人员将会理解,在一些具体情况下,可以使用语言“基本上由……组成”或“由……组成”来替代地描述实施方式。

[0128] 应理解,前面的一般描述,包括附图在内,和以下的详细描述都仅仅是示例性和说明性的,并不限制所本公开。本文使用的章节标题仅用于组织目的,不应被解释为限制所描述的主题。

[0129] 1. 定义

[0130] 关于本公开,除非另有具体定义,否则本文描述中所使用的技术和科学术语将具有本领域普通技术人员通常理解的含义。因此,以下术语意欲具有如下所述的含义。

[0131] “烷基”是指1至20个碳原子,特别是1至12个碳原子(C_1 - C_{12} 或 C_{1-12})、更特别是(C_1 - C_8 或 C_{1-8})个碳原子的直链或支链烃基团。示例性的“烷基”包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基和仲戊基。

[0132] “烯基”是指2至20个碳原子,特别是2至12个碳原子(C_2 - C_{12} 或 C_{2-12})、最特别是2至8个(C_2 - C_8 或 C_{2-8})碳原子并具有至少一个双键的直链或支链烃基团。示例性的“烯基”包括但不限于乙烯基乙基(vinyl ethenyl)、烯丙基、异丙烯基、1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-乙基-1-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基和5-己烯基。

[0133] “炔基”是指2至12个碳原子(C_2-C_{12} 或 C_{2-12})、特别是2至8个(C_2-C_8 或 C_{2-8})碳原子并含有至少一个三键的直链或支链烃基团。示例性的“炔基”包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基和5-己炔基。

[0134] “亚烷基”、“亚烯基”和“亚炔基”分别是指相应的烷基、烯基和炔基的直链或支链二价烃基。“亚烷基”、“亚烯基”和“亚炔基”可任选地被取代,例如被烷基、烷氧基、羟基、羰基、羧基、卤代、硝基等取代。

[0135] “脂族”是指以构成碳原子的取代或未取代、直链或支链、和/或环状链排列为特征的有机化合物。脂族化合物不含芳香环作为化合物分子结构的部分。脂族化合物可以具有1-20个(C_1-C_{20} 或 C_{1-20})碳原子、1-12个(C_1-C_{12} 或 C_{1-12})碳原子、或特别是1-8个(C_1-C_8 或 C_{1-8})碳原子。

[0136] 关于取代基的“低级”是指具有1和6个碳原子之间的基团。

[0137] “环烷基”是指由碳原子组成的任何稳定的单环或多环体系,其中的任何环都是饱和的。“环烯基”是指由碳原子组成的任何稳定的单环或多环体系,其中至少一个环是部分不饱和的。环烷基的例子包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、二环烷基和三环烷基(例如金刚烷基)。

[0138] “杂环烷基”或“杂环基”是指取代或未取代的3至14元单环或双环非芳族烃,其中1至3个碳原子被杂原子取代。可以代替碳原子的杂原子和/或杂原子基团包括但不限于-O-、-S-、-S-O-、-NR'-、-PH-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)NR'-、-S(O)₂NR'-等,包括其组合,其中各个R'独立地是氢或低级烷基。例子包括环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁炔基、噁唑基、噁唑烷基、噁唑基、吗啉基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、2,3-二氢呋喃基、二氢吡喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、四氢噻喃基、氮杂烷基和氮杂环庚烷基(azapanyl)等等。

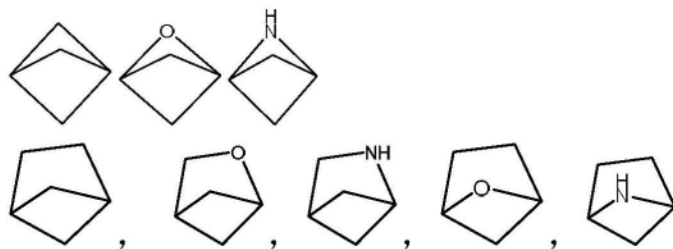
[0139] 如本文所用的“碳环”、“碳环基”和“碳环的”是指其中环的每个原子都是碳的非芳族饱和或不饱和环。所述环可以是单环的、双环的、三环的,甚至更高阶的。因此,术语“碳环”、“碳环基”和“碳环的”包括稠合、桥连和螺环的体系:优选碳环含有3至14个原子,包括3至8或5至7个原子,例如6个原子。

[0140] “芳基”是指六至十四元的单或双碳环,其中所述单环是芳族的并且所述双环中的至少一个是芳族的。除非另有说明,在化合价规则允许的情况下,所述基团的化合价可位于所述基团内任何环的任何原子上。“芳基”基团的例子包括苯基、萘基、茚基、联苯、菲基、并四苯基等。

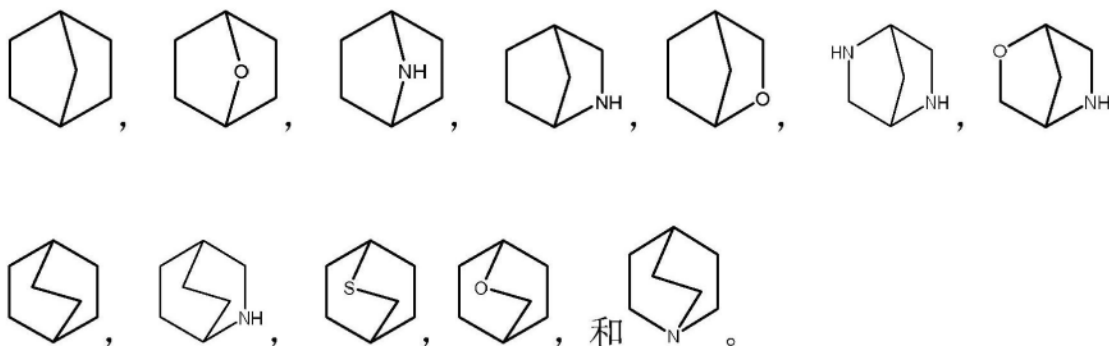
[0141] “杂芳基”是指芳族杂环,包括单环和双环环系,其中一个或两个环的至少一个碳原子被独立地选自氮、氧和硫的杂原子取代,或一个或两个环的至少两个碳原子被独立地选自氮、氧和硫的杂原子取代。在一些实施方式中,所述杂芳基可以是5至6元单环,或7至11元双环环系。“杂芳基”基团的例子包括吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡嗪基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、苯并咪唑基、吲哚基、异喹啉基、喹啉基、喹啉基等。

[0142] “桥连双环”是指具有至少一个桥的任何双环环系,即碳环或杂环的、饱和或部分不饱和的。根据IUPAC的定义,“桥”是连接两个桥头的非支链原子链或原子或价键,其中“桥

头”是所述环系中与三个或更多骨架原子(不包括氢)键合的任何骨架原子。在一些实施方式中,桥连双环基团具有5-12个环成员和0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子。这样的桥连双环基团包括下面列出的那些基团,其中每个基团在任何可取代的碳或氮原子处与分子的其余部分相连。除非另有规定,否则桥接双环基团任选地被一个或多个如对脂族基团所述的取代基取代。另外或可选地,桥连双环基团的任何可取代的氮任选地被取代。示例性的桥连双环包括:



[0143]



[0144] “稠环”是指共同具有至少一个键和两个原子的两个或更多个环的环系。“稠合芳基”和“稠合杂芳基”是指分别具有至少一个芳基和杂芳基与另一个环共用至少一个键和两个原子的环系。

[0145] “羰基”是指-C(O)-。羰基基团可进一步被各种取代基取代以形成不同的羰基基团,包括酸、酰卤、醛、酰胺、酯和酮。例如,R' 是烷基的-C(O)R' 被称为烷基羰基。在一些实施方式中,R' 选自任选取代的:烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基。

[0146] “卤素”或“卤代”是指氟、氯、溴和碘。

[0147] “卤代烷基”是指被1个或多个卤素原子取代的烷基。优选地,所述烷基被1至3个卤素原子取代。

[0148] “羟基”是指-OH。

[0149] “氧基”是指-O-基团,它可具有各种取代基以形成不同的氧基基团,包括醚和酯。在一些实施方式中,氧基基团是-OR', 其中R' 选自任选取代的:烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基。

[0150] “酰基”是指-C(O)R', 其中R是氢,或任选取代的如本文定义的烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。示例性的酰基基团包括但不限于甲酰基、乙酰基、环己基羰基、环己基甲基羰基、苯甲酰基、苄基羰基等。

[0151] “烷氧基”或“烷氧基”是指-OR', 其中R' 是任选取代的烷基。

[0152] “芳氧基”是指-OR', 其中R' 是任选取代的芳基。

[0153] “羧基”是指 -COO^- 或 COOM ，其中H或 M^+ 抗衡离子。

[0154] “氨基甲酰基”是指 -C(O)NR'R' ，其中各个 R' 独立地选自H或任选取代的烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0155] “氰基”是指 -CN 。

[0156] “酯”是指诸如 -C(=O)OR' 的基团，或者被示为 -C(O)OR' ，其中 R' 选自任选取代的：烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基。

[0157] “甲硅烷基”是指Si，它可具有各种取代基，例如 -SiR'R'R' ，其中 R' 如说明书中的定义。例如，各个 R' 独立地选自烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基。如本文所定义，甲硅烷基基团中存在的任何杂环烷基或杂芳基都具有1至3个独立地选自O、N和S的杂原子。

[0158] “硫醇”是指 -SH 。

[0159] “硫烷基”是指 -SR' ，其中 R' 选自任选取代的：烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基。例如， -SR ，其中R是烷基或烷基硫烷基。

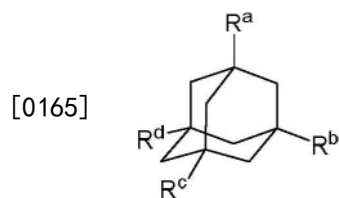
[0160] “磺酰基”是指 -S(O)_2- ，其可具有各种取代基以形成不同的磺酰基基团，包括磺酸、磺胺、磺酸酯和砜。例如， R' 是烷基的 $\text{-S(O)}_2\text{R'}$ 是指烷基磺酰基。在 $\text{-S(O)}_2\text{R'}$ 的一些实施方式中， R' 选自任选取代的：烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基。

[0161] “氨基”或“胺”是指 -NR'R' 或 -NR'R'R' 基团，其中各个 R' 独立地选自H和任选取代的：烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、杂芳基烷基、酰基、烷氧基羰基、硫烷基、亚磺酰基、磺酰基等。示例性氨基包括但不限于二甲基氨基、二乙基氨基、三甲基胺、三乙基胺、甲基磺酰氨基、呋喃基-氧基-氨磺酰等。

[0162] “酰胺”是指诸如 -C(=O)NR'R' 的基团，其中各个 R' 独立地选自H和任选取代的：烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基。

[0163] 如本文所用，“螺烷基”是指具有通过单个共同碳原子连在一起的两个脂环的单螺环化合物。在一些实施方式中，所述螺环化合物有总共5至12个环原子（例如， $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ 或 C_{5-12} ）。在一些实施方式中，一个或多个碳原子可以被杂原子例如氧、氮或硫代替。示例性的螺烷基化合物包括螺[3,3]庚基、螺[3.4]辛基和螺[3,5]癸基等。

[0164] “金刚烷基”是指以下结构式的化合物：



[0166] 其中 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 的一个或多个上可以存在任选的取代。金刚烷基包括被一个或多个取代基取代的取代金刚烷基，例如，1-或2-金刚烷基，所述取代基包括烷基、卤代、OH、 NH_2 和烷氧基。示例性的衍生物包括甲基金刚烷、卤代金刚烷、羟基金刚烷和氨基金刚烷（例如，金刚烷胺）。

[0167] 如本文所用的“N-保护基团”是指旨在在合成程序期间保护氮原子免受不希望的

反应的那些基团。示例性的N-保护基团包括但不限于酰基基团例如乙酰基和叔丁基乙酰基、新戊酰基、烷氧基羰基基团例如甲氧基羰基和叔丁氧基羰基(Boc)、芳氧基羰基例如苄氧基羰基(Cbz)和苄基甲氧基羰基(Fmoc)和芳酰基基团例如苯甲酰基。N-保护基团描述于《Greene有机合成中的保护基团》(Greene's Protective Groups in Organic Synthesis),第五版,P.G.M.Wuts主编,Wiley(2014)中。

[0168] “任选的”或“任选地”是指所描述的事件或情况可能会或可能不会发生,并且该描述包括事件或情况发生的实例和事件或情况不发生的实例。例如,“任选取代的烷基”是指可以被或可以未被取代的烷基,并且该描述将取代的烷基和未取代的烷基均包括在内。

[0169] 如本文所用的“取代的”是指该基团的一个或多个氢原子被药物化学中常用的取代原子或基团代替。每个取代基可以相同或不同。合适的取代基的例子包括但不限于,烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、芳基烷基、杂环烷基、杂芳基、OR' (例如,羟基、烷氧基(例如甲氧基、乙氧基和丙氧基)、芳氧基、杂芳氧基、芳基烷氧基、醚、酯、氨基甲酸酯等)、羟基烷基、烷氧基羰基、烷氧基烷氧基、全卤代烷基、烷氧基烷基、SR' (例如,硫醇、烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、芳基烷硫基等。), $S^+R'_2$ 、 $S(O)R'$ 、 SO_2R' 、 $NR'R$ (例如,伯胺(即 NH_2)、仲胺、叔胺、酰胺、氨基甲酸酯、脲等)、酰肼、卤代、腈、硝基、硫化物、亚砷、砷、磺酰胺、硫醇、羧基、醛、酮、羧酸、酯、酰胺、亚胺和酰亚胺,包括其硒代和硫代衍生物,其中每个取代基可以任选地被进一步取代。在具有芳族碳环的官能团被取代的实施方式中,这样的取代的数量通常将少于约10个取代,更优选约1至5个,优选约1或2个取代。

[0170] “立体异构体”是指由相同的原子以相同的键键合而成但具有不同三维结构的化合物,它们不是可互换的。因此,关于化合物的“其立体异构体”包括该化合物的任何立体异构体和立体异构体混合物,并且包括“对映异构体”,是指两个立体异构体,其分子互为不可重叠的镜像。化合物可具有多于一个手性中心,使得该化合物可作为单个的非对映异构体或作为非对映异构体的混合物存在。

[0171] “互变异构体”是指质子从一个分子的一个原子移动到同一分子的另一个原子上。因此,关于化合物的“其互变异构体”包括该化合物的任何互变异构体。

[0172] “前药”是指活性化合物(例如药物)的衍生物,其需要在使用条件下、例如在体内或适当的体外条件下转变以释放出活性药物。前药在转化为活性药物之前往往是但不一定是无药理活性的。前药可以通过用前基团(progroup)掩蔽药物中被认为对于活性而言部分需要的官能团以形成前部分(promoiety)而获得,该前部分在特定使用条件下经历转变、例如裂解以释放该官能团,并由此释放活性药物。所述前部分的裂解可自发进行,例如通过水解反应,或者它可被另一种因子催化或诱导,例如通过酶、通过光、通过酸、或通过物理或环境参数的改变或暴露于物理或环境参数,例如温度变化。所述因子可以是对于使用条件而言内源性的,例如存在于施用前药的细胞中的酶或胃的酸性条件,或者它可以是外源供应的。

[0173] 可以使用各种适合掩蔽活性药物中的官能团以产生前药的前基团以及由此产生的前部分。例如,羟基官能团可被掩蔽为磺酸盐、酯或碳酸酯部分,它们可以在体内水解而提供羟基基团。氨基官能团可被掩蔽为酰胺、氨基甲酸酯、亚胺、脲、苯膦基、磷酰基或亚磷酰前部分,它们可以在例如体内或在适当的体外条件下水解而提供氨基基团。羧基基团可被掩蔽为酯(包括甲硅烷基酯和硫酯)、酰胺或酰肼前部分,它们可在体内水解而提供羧基基

团。在前药的范围内包括“可生物水解的碳酸酯”、“可生物水解的酰脲”、“可生物水解的氨基甲酸酯”、“可生物水解的酯”、“可生物水解的酰胺”和“可生物水解的磷酸酯”基团等等。

[0174] “溶剂化物”是指由溶质、例如PKC激活剂化合物与溶剂形成的化学计量可变的复合物。选择这样的溶剂以最低限度地干扰溶质的生物活性。作为示例而非限制，溶剂可以是水、乙醇或乙酸。

[0175] “水合物”是指水与溶质例如PKC激活剂化合物的组合，其中水保持其作为水的分子状态并被吸收、吸附或包含在溶质（例如PKC激活化合物）的晶格内。

[0176] “药学上可接受的盐”意在包括取决于在本文所述的化合物上存在的特定取代基，用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐。当本发明的化合物含有相对酸性的官能度时，可以通过将中性形式的这样的化合物与纯净的或在合适的惰性溶剂中的足量的目标碱接触来获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐的例子包括钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、有机氨基盐或镁盐，或类似的盐。当本发明的化合物含有相对碱性的官能度时，可以通过将中性形式的这样的化合物与纯净的或在合适的惰性溶剂中的足量的目标酸接触来获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的例子包括由无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、磷酸、部分中和的磷酸、硫酸、部分中和的硫酸、氢碘酸或亚磷酸等得来的那些，以及由相对无毒的有机酸如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等得来的盐。还包括氨基酸的盐例如精氨酸盐等，以及有机酸如葡糖醛酸或半乳糖醛酸的盐等。本公开的某些具体化合物可兼含有碱性和酸性官能度，这允许该化合物转化为碱或酸加成盐。合适的盐的列举见于《Remington制药科学》(Remington's Pharmaceutical Sciences)，第17版，Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985) 和 Journal of Pharmaceutical Science, 66:2 (1977)，它们各自通过引用整体并入本文。

[0177] “药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”是指可以与至少一种治疗剂一起施用于对象的赋形剂、载体或佐剂，当以足以递送治疗量的该治疗剂的剂量施用，它不会破坏该治疗剂的药理活性并且通常是安全无毒的并且在生物学上或其它方面均无不利之处。

[0178] “K-RAS”是指Kirsten大鼠肉瘤病毒致癌基因同源物，它是一种小GTP酶并且是参与信号转导的ras蛋白家族的成员。示例性的人K-ras核酸和蛋白序列分别以GenBank No. M54968.1 和 AAB414942.1 提供。如本文所用的“K-ras”涵盖人K-ras蛋白的变体，包括直系同源物和种间同源物。

[0179] “突变型K-ras多肽”、“突变型K-ras蛋白”和“突变型K-ras”可互换使用，是指与相应的野生型K-ras序列相比包含至少一个K-ras突变的K-ras多肽。某些示例性的突变型K-ras多肽包括但不限于等位基因变体、剪接变体、衍生变体、取代变体、缺失变体、插入变体和融合多肽。

[0180] “N-ras”是指神经母细胞瘤RAS病毒 (V-ras) 致癌基因同源物，它是一种小GTP酶并且是参与信号转导的RAS蛋白家族的成员。示例性的人N-ras核酸和蛋白序列分别以NCBI登录号NP_002515和GenBank登录号X02751提供。如本文所用的“N-ras”涵盖人N-ras蛋白的变体，包括直系同源物和种间同源物。

[0181] “突变型N-ras多肽”、“突变型N-ras蛋白”和“突变型N-RAS”可互换使用，是指与相

应的野生型N-ras序列相比包含至少一个N-ras突变的N-RAS多肽。某些示例性的突变型N-ras多肽包括但不限于等位基因变体、剪接变体、衍生变体、取代变体、缺失变体、插入变体和融合多肽。

[0182] “H-ras”是指Harvey大鼠肉瘤病毒致癌基因同源物，它是一种小GTP酶并且是参与信号转导的RAS蛋白家族的成员。示例性的人H-ras核酸和蛋白序列分别以NCBI登录号P01112和GenBank登录号NM_176795提供。如本文所用的“H-ras”涵盖人H-ras蛋白的变体，包括直系同源物和种间同源物。

[0183] “突变型H-ras多肽”、“突变型H-ras蛋白”和“突变型H-RAS”可互换使用，是指与相应的野生型H-ras序列相比包含至少一个H-ras突变的H-RAS多肽。某些示例性的突变型H-ras多肽包括但不限于等位基因变体、剪接变体、衍生变体、取代变体、缺失变体、插入变体和融合多肽。

[0184] “激活K-ras”是指与野生型K-ras相比活性增加的K-ras形式。K-ras活性的激活可以由突变或在一些实施方式中由K-ras蛋白的过表达引起。

[0185] “激活N-ras”是指与野生型N-ras相比活性增加的N-ras形式。N-ras活性的激活可以由突变或在一些实施方式中由N-ras蛋白的过表达引起。

[0186] “激活H-ras”是指与野生型H-ras相比活性增加的H-ras形式。H-ras活性的激活可以由突变或在一些实施方式中由H-ras蛋白的过表达引起。

[0187] “突变”或“突变体”是指已通过取代、插入和/或缺失改变的氨基酸或多核苷酸序列。在一些实施方式中，与亲本序列相比，突变体或变体序列可以具有增加、降低或基本相似的活性或性质。

[0188] “鉴定”或“确定”是指分析、检测或执行一个或多个指定特征的存在与否的过程。

[0189] “野生型”或“天然存在”是指在自然界中发现的形式。例如，天然存在或野生型的多肽或多核苷酸序列是存在于生物体中的序列，该序列可以从自然界的来源中分离出来并且尚未被人为操作有意地修饰。

[0190] “对照”或“对照样本”或“对照组”是指与另一个样本或组进行比较的样本或组，其中对照样本或组通常除了被比较的一个或多个因素之外均与比较组相同。

[0191] “选择”是指确定对象将接受药剂以治疗所发生的病情的过程。选择可以是基于个体对由于例如存在鉴别性的细胞、生理或环境因素引起的特定疾病或病情的敏感性。在一些实施方式中，选择可以基于确定或鉴定对象是否将对药剂有反应，例如通过鉴定使对象对药剂或治疗敏感、不敏感、有反应或无反应的生物标志物和/或药物靶标标志物的存在来评估。

[0192] “生物样本”是指包含生物分子例如蛋白质、肽、核酸、脂质、碳水化合物或其组合的任何样本，它从生物体、特别是哺乳动物中获得。哺乳动物的例子包括人类；兽医动物，如猫、狗、马、牛和猪；以及实验室动物，如小鼠、大鼠和灵长类动物。在一些实施方式中，临床环境中的人类对象被称为患者。生物样本包括组织样本（如组织切片和穿刺组织活检）、细胞样本（例如，细胞学涂片，如巴氏（Pap）涂片或血涂片或通过显微解剖获得的细胞样本）、或细胞级分、碎片或细胞器（例如通过裂解细胞并通过离心或其它方式分离其成分而获得的）。生物样本的其它例子包括血液、血清、尿液、精液、粪便、脑脊液、间质液、粘液、泪液、汗液、脓液、活检组织（例如，通过手术活检或穿刺活检获得的）、乳头抽吸物、乳液、阴道液、唾

液、拭子(例如口腔拭子)或任何含有源自于第一生物样本的生物分子的材料。在特定实施方式中,生物样本是“无细胞样本”,例如无细胞或细胞外多核苷酸、以及无细胞或细胞外蛋白质。在一些实施方式中,无细胞DNA或cfDNA是指从血液、特别是血清获得的细胞外DNA。

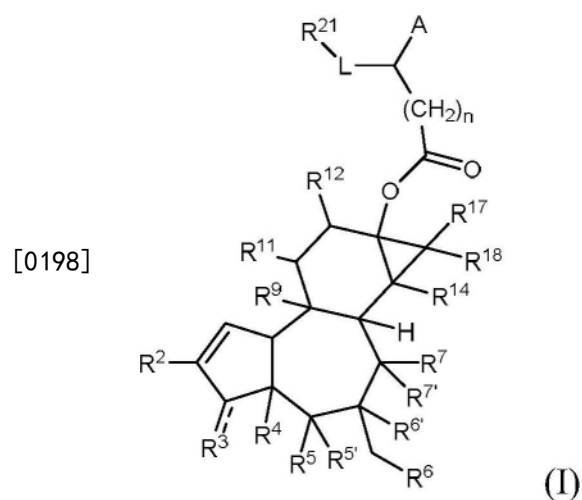
[0193] 如本文所用的“对象”是指哺乳动物,例如狗、猫、马或兔子。在一些实施方式中,受试者是非人类灵长类动物,例如猴子、黑猩猩或大猩猩。在一些实施方式中,对象是人,在本文中有时称为患者。

[0194] 如本文所用的疾病、病症或综合征的“治疗”包括(i)预防对象发生疾病、病症或综合征,即在可能暴露于或易患该疾病、病症或综合征但尚未经历或显现该疾病、病症或综合征的症状的动物中导致该疾病、病症或综合征的临床症状不会发展;(ii)抑制疾病、病症或综合征,即阻止其发展;和(iii)减轻疾病、病症或综合征,即导致该疾病、病症或综合征消退。如本领域所知,可能需要针对全身给药与局部给药、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、施用时间、药物相互作用和病情严重程度进行调整,并且将可由本领域普通技术人员通过常规实验、特别是考虑到本公开中提供的指导来确定。

[0195] “治疗有效量”是指当施用于动物以治疗疾病时足以实现对疾病、病症或病情的这种治疗的量。

[0196] 2. 化合物

[0197] 本公开提供了蛋白激酶C(PKC)调节化合物。特别是,所述化合物是表现出有效的PKC调节活性以及增强的溶解度和药代动力学特征的二萜类PKC调节化合物。所述二萜类PKC调节化合物显示出对肿瘤细胞的强效活性,并且可应用于癌症治疗。在一个方面,本公开提供了式(I)的化合物:



[0199] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体;

[0200] 其中

[0201] A是-OH、-C(O)OR¹、或-NR¹³R^{13'};

[0202] R¹是H或M⁺抗衡离子;

[0203] R²是C₁-C₄烷基;

[0204] R³当(---)为键时是与环碳成双键的O,或是-OR^a;其中R^a是H或-C(O)R^{a1},其中R^{a1}是C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₀-C₆烷基芳基、或C₀-C₆烷基杂芳基;

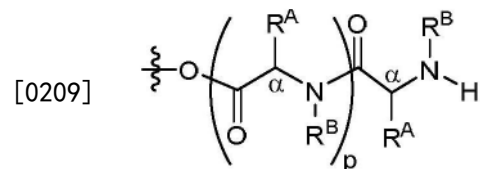
[0205] R⁴和R⁵各自独立地是H或-OR^b,其中R^b是H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₀-C₆烷基芳基、或

C₀-C₆烷基杂芳基;

[0206] R^{5'}和R^{6'}是H,或R^{5'}和R^{6'}形成键或在化合价允许时与共同的O原子键合以形成环氧环;

[0207] R⁶是OH、卤代、或-OC(O)R^c,其中R^c是-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆烷基-(NR^{c1})₂或-C₁-C₆烷基C(O)OR^k,R^{c1}是H、C₁-C₆烷基,或两个R^{c1}与N原子一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至7元杂环基;或

[0208] R⁶是



[0210] 其中,

[0211] 每次出现的R^A独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链,其中每次出现的R^A相同或不同;

[0212] 每次出现的R^B独立地是H,或R^B与相邻的R^A以及它所连接的N原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环,其中每次出现的R^B相同或不同;并且

[0213] p是0、1或2;

[0214] R^{6'}和R^{7'}是H,或R^{6'}和R^{7'}形成键或在化合价允许时与共同的O原子键合形成环氧环;

[0215] R⁷是H或OH;

[0216] R⁹是OR^e,其中R^e是H、C₁-C₆烷基、或芳基;

[0217] R¹¹是C₁-C₄烷基;

[0218] R¹²是H、-OH、-OC(O)R^f,其中R^f是C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、-C₀-C₁₂脂族-C₃-C₇环烷基、-C₀-C₁₂脂族杂环烷基、-C₀-C₁₂脂族芳基、或-C₀-C₁₂脂族杂芳基;

[0219] R¹³和R^{13'}各自独立地是H或C₁-C₄烷基;

[0220] R¹⁴是H或OR^g;其中R^g是H或C₁-C₆烷基;

[0221] R¹⁷和R¹⁸各自独立地是C₁-C₄烷基或C₁-C₄烷基-OR^h,其中R^h是H或C₁-C₆烷基;

[0222] L是不存在、C₁-C₁₂亚烷基、或C₂-C₁₂亚烯基,其中所述C₁-C₁₂亚烷基或C₂-C₁₂亚烯基任选地被C₁-C₄烷基取代;

[0223] R²¹是H、-S(O)₂R^j、-SR^j、-N(R^j)₂、-Si(R^j)₃、C₃-C₇环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺C₅-C₁₂环烷基、5至12元桥连双环基、金刚烷基、或-C(O)OR^k,其中所述C₃-C₇环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺C₅-C₁₂环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被1至3个J¹取代,并且其中任选地所述螺C₅-C₁₂环烷基或桥连双环基的1至2个碳原子被选自N、O和S的杂原子代替,并任选地被C₁-C₄烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代;

[0224] 各个R^j独立地是C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₀-C₆烷基C₃-C₇环烷基、C₀-C₆烷基杂环基、C₀-C₆烷基芳基、或C₀-C₆烷基杂芳基,其中所述C₃-C₇环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被1至3个J¹取代;

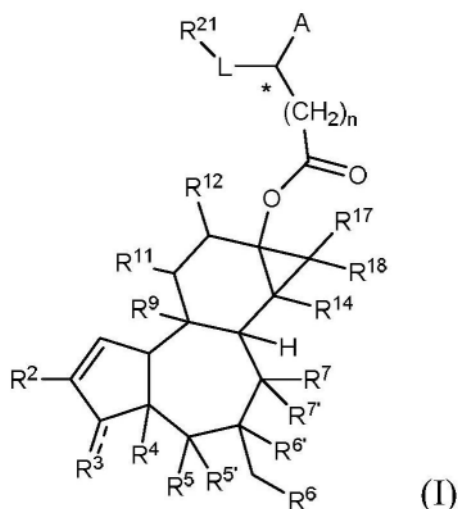
[0225] R^k是H或M⁺抗衡离子;

[0226] J¹选自OH、CN、卤代、C₁-C₄烷基和卤代C₁-C₄烷基;并且

[0227] n是0或1。

[0228] 在式(I)的化合物的一些实施方式中, 标有“*”的碳原子

[0229]



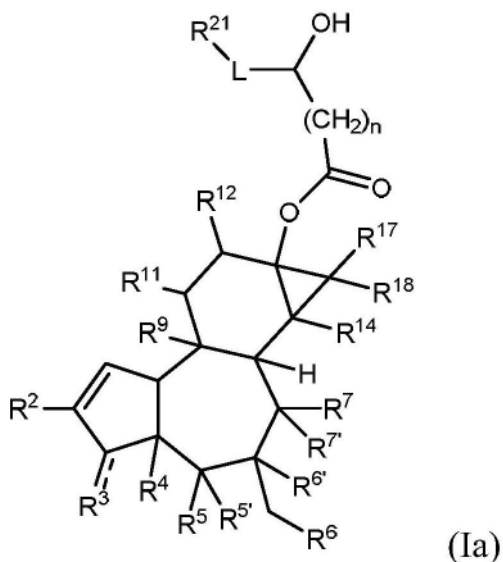
[0230] 是手性的, 因此可以以S或R立体化学构型存在。在一些实施方式中, 立体化学构型是S异构体。在一些实施方式中, 立体化学构型是R异构体。

[0231] 在一些实施方式中, A是-OH。在一些实施方式中, A是-C(O)OR¹, 其中R¹是H或M⁺抗衡离子。在一些实施方式中, A是-NR¹³R^{13'}, 其中R¹³和R^{13'}各自独立地是H或C₁-C₄烷基。

[0232] 在本文的实施方式中, M⁺是金属阳离子、铵基团或合适的有机阳离子。在一些实施方式中, M⁺是碱金属或碱土金属的阳离子, 例如, K⁺、Na⁺、Li⁺或Ca⁺²。在一些实施方式中, M⁺是铵离子NH₄⁺, 或由胺衍生的有机阳离子。

[0233] 在一些实施方式中, 所述化合物具有式(Ia)的结构:

[0234]



[0235] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体;

[0236] 其中

[0237] A是-OH;

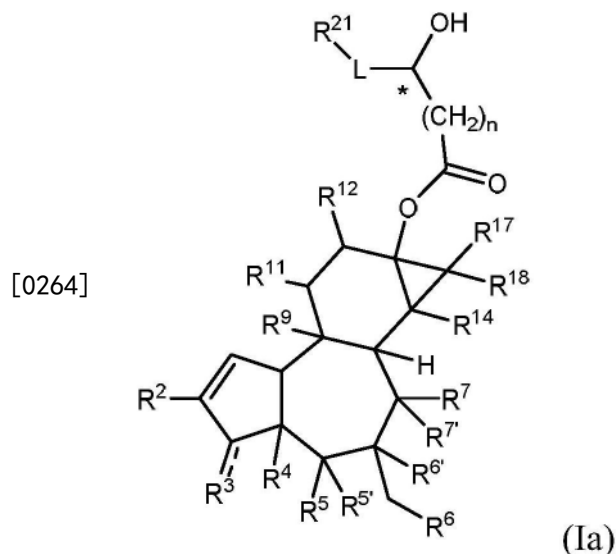
[0238] R²是C₁-C₄烷基;

[0239] R³当(---)为键时是与环碳成双键的O, 或是-OR^a; 其中R^a是H或-C(O)R^{a1}, 其中R^{a1}是C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₀-C₆烷基芳基、或C₀-C₆烷基杂芳基;

[0261] J^1 选自OH、CN、卤代、 C_1-C_4 烷基和卤代 C_1-C_4 烷基；并且

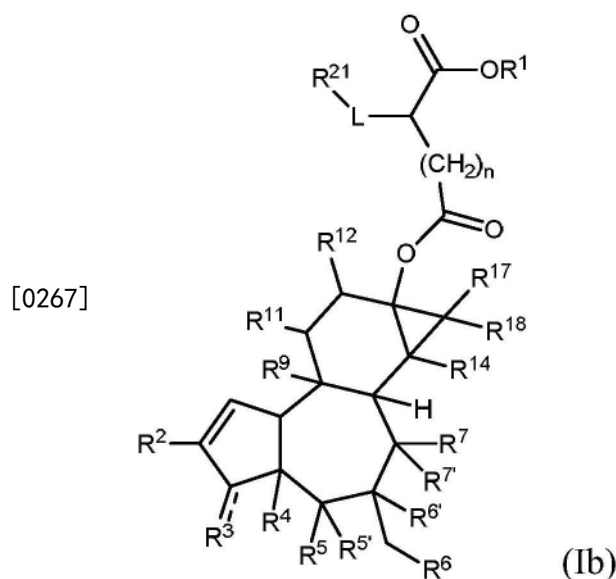
[0262] n是0或1。

[0263] 在式(Ia)的化合物的一些实施方式中,标有“*”的碳原子



[0265] 是手性的,因此可以以S或R立体化学构型存在。在一些实施方式中,立体化学构型是S异构体。在一些实施方式中,立体化学构型是R异构体。

[0266] 在一些实施方式中,所述化合物具有式(Ib)的结构:



[0268] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体;

[0269] 其中

[0270] A是 $-C(O)OR^1$;

[0271] R^1 是H或 M^+ 抗衡离子;

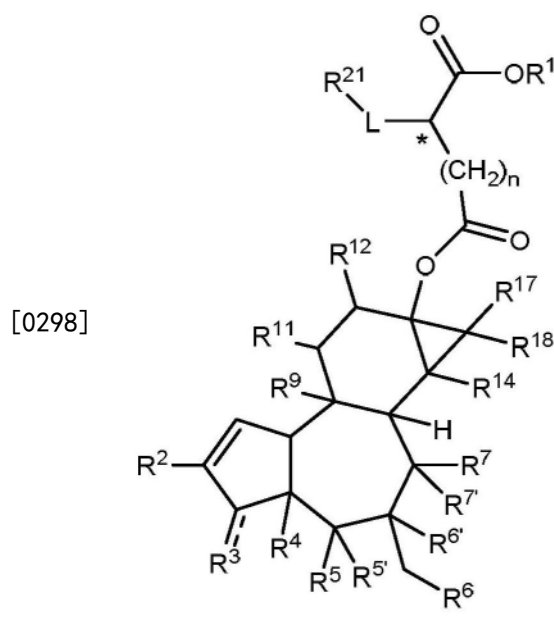
[0272] R^2 是 C_1-C_4 烷基;

[0273] R^3 当(---)为键时是与环碳成双键的O,或是 $-OR^a$;其中 R^a 是H或 $-C(O)R^{a1}$,其中 R^{a1} 是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_0-C_6 烷基芳基、或 C_0-C_6 烷基杂芳基;

[0274] R^4 和 R^5 各自独立地是H或 $-OR^b$,其中 R^b 是H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_0-C_6 烷基芳基、或

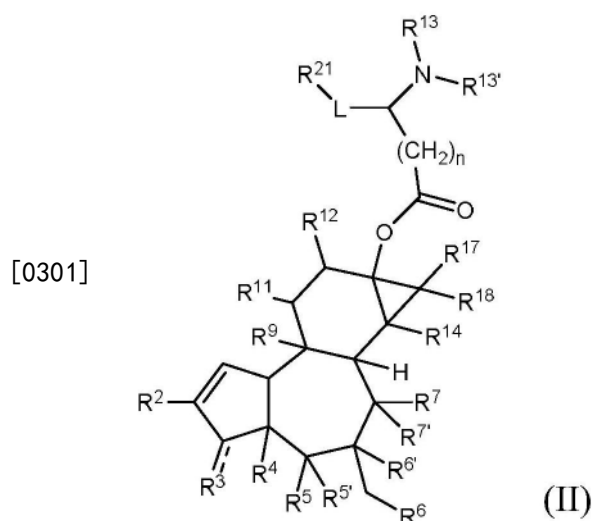
[0296] n是0或1。

[0297] 在式 (Ib) 的化合物的一些实施方式中, 标有“*”的碳原子



[0299] 是手性的, 因此可以以S或R立体化学构型存在。在一些实施方式中, 立体化学构型是S异构体。在一些实施方式中, 立体化学构型是R异构体。

[0300] 在一些实施方式中, 本公开提供了式 (II) 的化合物:



[0302] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体;

[0303] 其中

[0304] R^2 是 C_1 - C_4 烷基;

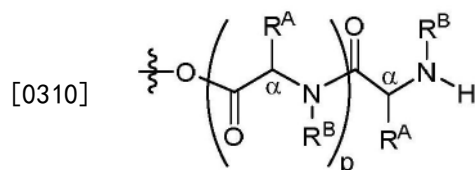
[0305] R^3 当 (---) 为键时是与环碳成双键的O, 或是 $-OR^a$; 其中 R^a 是H或 $-C(O)R^{a1}$, 其中 R^{a1} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基;

[0306] R^4 和 R^5 各自独立地是H或 $-OR^b$, 其中 R^b 是H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基;

[0307] $R^{5'}$ 和 $R^{6'}$ 是H, 或 $R^{5'}$ 和 $R^{6'}$ 形成键或在化合价允许时与共同的O原子键合形成环氧环;

[0308] R^6 是OH、卤代、或-OC(O) R^c ,其中 R^c 是- C_1 - C_6 烷基、- C_1 - C_6 烷基-(NR^{c1})₂或- C_1 - C_6 烷基C(O) OR^k , R^{c1} 是H、 C_1 - C_6 烷基,或两个 R^{c1} 与N原子一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至7元杂环基;或

[0309] R^6 是



[0311] 其中,

[0312] 每次出现的 R^A 独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链,其中每次出现的 R^A 相同或不同;

[0313] 每次出现的 R^B 独立地是H,或 R^B 与相邻的 R^A 以及它所连接的N原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环,其中每次出现的 R^B 相同或不同;并且

[0314] p 是0、1或2;

[0315] R^{6*} 和 R^{7*} 是H,或 R^{6*} 和 R^{7*} 形成键或在化合价允许时与共同的O原子键合形成环氧环;

[0316] R^7 是H或OH;

[0317] R^9 是 OR^e ,其中 R^e 是H、 C_1 - C_6 烷基、或芳基;

[0318] R^{11} 是 C_1 - C_4 烷基;

[0319] R^{12} 是H、-OH、-OC(O) R^f ,其中 R^f 是 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、- C_0 - C_{12} 脂族- C_3 - C_7 环烷基、- C_0 - C_{12} 脂族杂环烷基、- C_0 - C_{12} 脂族芳基、或- C_0 - C_{12} 脂族杂芳基;

[0320] R^{13} 和 $R^{13'}$ 各自独立地是H或 C_1 - C_4 烷基;

[0321] R^{14} 是H或 OR^g ;其中 R^g 是H或 C_1 - C_6 烷基;

[0322] R^{17} 和 R^{18} 各自独立地是 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷基- OR^h ,其中 R^h 是H或 C_1 - C_6 烷基;

[0323] L 是不存在、 C_1 - C_{12} 亚烷基、或 C_2 - C_{12} 亚烯基,其中所述 C_1 - C_{12} 亚烷基或 C_2 - C_{12} 亚烯基任选地被 C_1 - C_4 烷基取代;

[0324] R^{21} 是H、-S(O)₂ R^j 、-SR^j、-N(R^j)₂、-Si(R^j)₃、 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5 - C_{12} 环烷基、5至12元桥连双环基、金刚烷基、或-C(O) OR^k ,其中所述 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5 - C_{12} 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被1至3个 J^1 取代,并且其中任选地所述螺 C_5 - C_{12} 环烷基或桥连双环基的1至2个碳原子被选自N、O和S的杂原子代替,并任选地被 C_1 - C_4 烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代;

[0325] 各个 R^j 独立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基 C_3 - C_7 环烷基、 C_0 - C_6 烷基杂环基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基,其中所述 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被1至3个 J^1 取代;

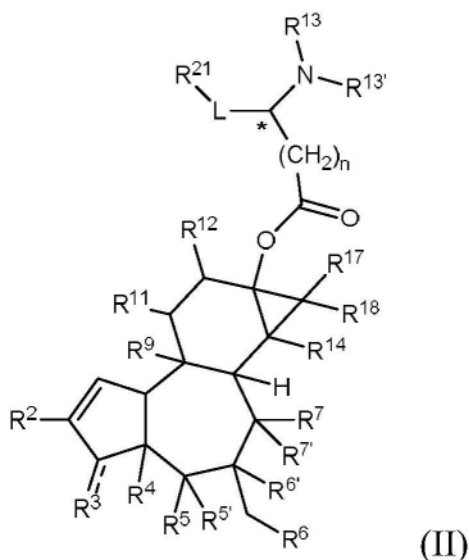
[0326] R^k 是H或 M^+ 抗衡离子;

[0327] J^1 选自OH、CN、卤代、 C_1 - C_4 烷基和卤代 C_1 - C_4 烷基;并且

[0328] n 是0或1。

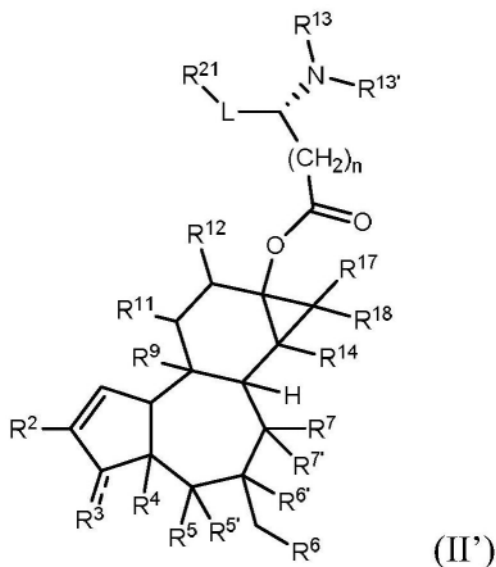
[0329] 在式(II)的化合物的一些实施方式中,标有“*”的碳原子

[0330]



[0331] 是手性的,因此化合物可以S或R立体化学构型存在。在一些实施方式中,立体化学构型是S异构体。在一些实施方式中,立体化学构型是R异构体。在一些实施方式中,式(II)的化合物具有式(II')的结构:

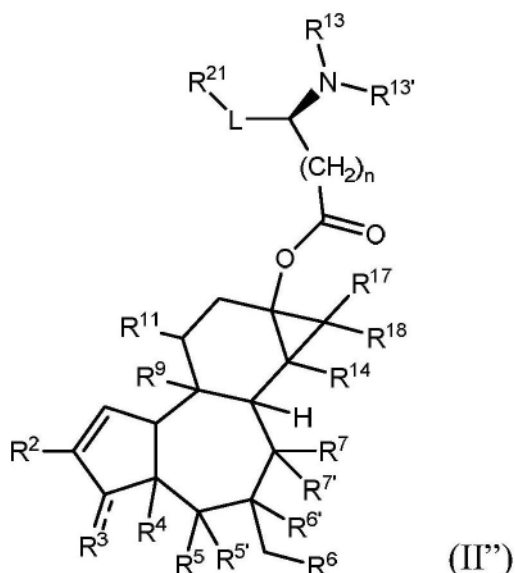
[0332]



[0333] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ 、 R^7 、 $R^{7'}$ 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 R^{17} 、 R^{18} 、L和 R^{21} 如对式(II)的定义。

[0334] 在一些实施方式中,式(II)的化合物具有式(II'')的结构:

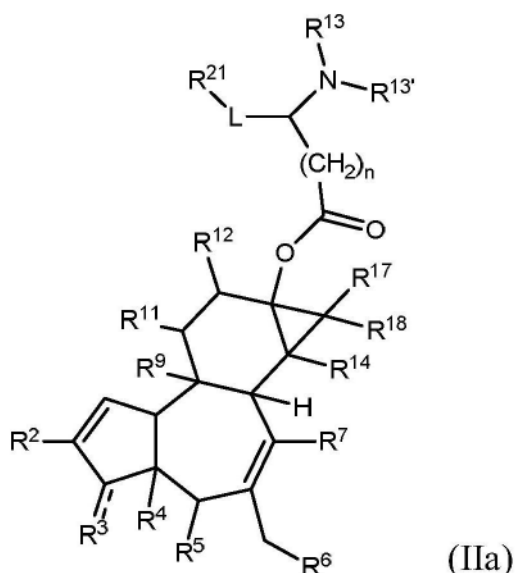
[0335]



[0336] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^6' 、 R^7 、 R^7' 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 L 和 R^{21} 如对式(II)的定义。

[0337] 在一些实施方式中,所述化合物具有式(IIa)的结构:

[0338]



[0339] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体;

[0340] 其中

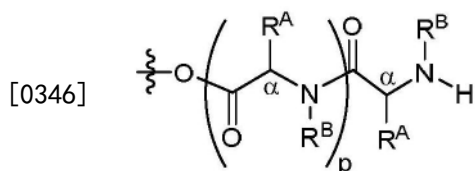
[0341] R^2 是 C_1 - C_4 烷基;

[0342] R^3 当(---)为键时是与环碳成双键的O,或是 $-OR^a$;其中 R^a 是H或 $-C(O)R^{a1}$,其中 R^{a1} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基;

[0343] R^4 和 R^5 各自独立地是H或 $-OR^b$,其中 R^b 是H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基;

[0344] R^6 是OH、卤代、或 $-OC(O)R^c$,其中 R^c 是 $-C_1$ - C_6 烷基、 $-C_1$ - C_6 烷基- $(NR^{c1})_2$ 或 $-C_1$ - C_6 烷基 $C(O)OR^k$, R^{c1} 是H、 C_1 - C_6 烷基,或两个 R^{c1} 与N原子一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至7元杂环基;或

[0345] R^6 是



[0347] 其中，

[0348] 每次出现的 R^A 独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链，其中每次出现的 R^A 相同或不同；

[0349] 每次出现的 R^B 独立地是H，或 R^B 与相邻的 R^A 以及它所连接的N原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环，其中每次出现的 R^B 相同或不同；并且

[0350] p 是0、1或2；

[0351] R^7 是H或OH；

[0352] R^9 是 OR^e ，其中 R^e 是H、 C_1 - C_6 烷基、或芳基；

[0353] R^{11} 是 C_1 - C_4 烷基；

[0354] R^{12} 是H、-OH、-OC(O) R^f ，其中 R^f 是 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、- C_0 - C_{12} 脂族- C_3 - C_7 环烷基、- C_0 - C_{12} 脂族杂环烷基、- C_0 - C_{12} 脂族芳基、或- C_0 - C_{12} 脂族杂芳基；

[0355] R^{13} 和 $R^{13'}$ 各自独立地是H或 C_1 - C_4 烷基；

[0356] R^{14} 是H或 OR^g ；其中 R^g 是H或 C_1 - C_6 烷基；

[0357] R^{17} 和 R^{18} 各自独立地是 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷基- OR^h ，其中 R^h 是H或 C_1 - C_6 烷基；

[0358] L 是不存在、 C_1 - C_{12} 亚烷基、或 C_2 - C_{12} 亚烯基，其中所述 C_1 - C_{12} 亚烷基或 C_2 - C_{12} 亚烯基任选地被 C_1 - C_4 烷基取代；

[0359] R^{21} 是H、-S(O) $_2R^j$ 、-SR ^{j} 、-N(R ^{j}) $_2$ 、-Si(R ^{j}) $_3$ 、 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5 - C_{12} 环烷基、5至12元桥连双环基、金刚烷基、或-C(O) OR^k ，其中所述 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5 - C_{12} 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被1至3个 J^1 取代，并且其中任选地所述螺 C_5 - C_{12} 环烷基或桥连双环基的1至2个碳原子被选自N、O和S的杂原子代替，并任选地被 C_1 - C_4 烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代；

[0360] 各个 R^j 独立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_0 - C_6 烷基杂环基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基，其中所述 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被1至3个 J^1 取代；

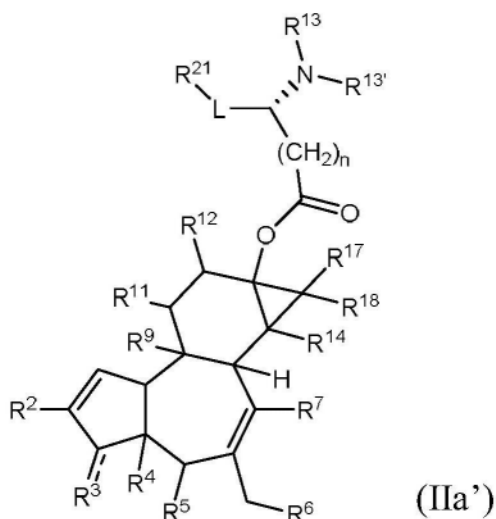
[0361] R^k 是H或 M^+ 抗衡离子；

[0362] J^1 选自OH、CN、卤代、 C_1 - C_4 烷基和卤代 C_1 - C_4 烷基；并且

[0363] n 是0或1。

[0364] 在一些实施方式中，式(IIa)的化合物具有式(IIa')的结构：

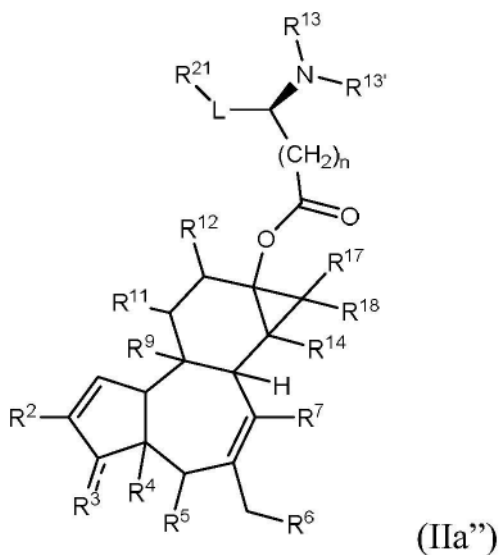
[0365]



[0366] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 L 和 R^{21} 如对式(II)的定义。

[0367] 在一些实施方式中,式(IIa)的化合物具有式(IIa'')的结构

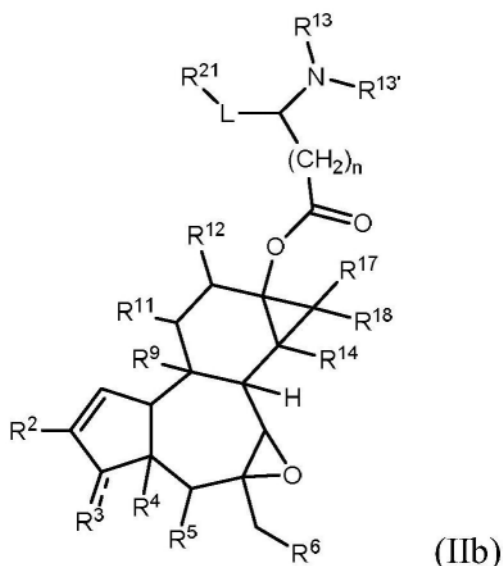
[0368]



[0369] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 L 和 R^{21} 如对式(II)的定义。

[0370] 在一些实施方式中,所述化合物具有式(IIb)的结构:

[0371]

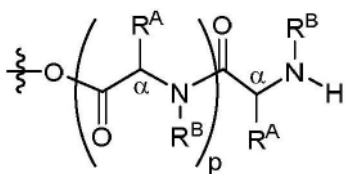


[0372] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体；

[0373] 其中

[0374] R^2 是 C_1 - C_4 烷基；[0375] R^3 当 (---) 为键时是与环碳成双键的 O, 或是 $-OR^a$; 其中 R^a 是 H 或 $-C(O)R^{a1}$, 其中 R^{a1} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基；[0376] R^4 和 R^5 各自独立地是 H 或 $-OR^b$, 其中 R^b 是 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基；[0377] R^6 是 OH、卤代、或 $-OC(O)R^c$, 其中 R^c 是 C_1 - C_6 烷基、 $-C_1$ - C_6 烷基- $(NR^{c1})_2$ 或 $-C_1$ - C_6 烷基 $C(O)OR^k$, R^{c1} 是 H、 C_1 - C_6 烷基, 或两个 R^{c1} 与 N 原子一起形成含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 7 元杂环基；或[0378] R^6 是

[0379]



[0380] 其中，

[0381] 每次出现的 R^A 独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链, 其中每次出现的 R^A 相同或不同；[0382] 每次出现的 R^B 独立地是 H, 或 R^B 与相邻的 R^A 以及它所连接的 N 原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环, 其中每次出现的 R^B 相同或不同；并且[0383] p 是 0、1 或 2；[0384] R^9 是 OR^e , 其中 R^e 是 H、 C_1 - C_6 烷基、或芳基；[0385] R^{11} 是 C_1 - C_4 烷基；[0386] R^{12} 是 H、-OH、 $-OC(O)R^f$, 其中 R^f 是 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 $-C_0$ - C_{12} 脂族- C_3 - C_7 环烷基、 $-C_0$ - C_{12} 脂族杂环烷基、 $-C_0$ - C_{12} 脂族芳基、或 $-C_0$ - C_{12} 脂族杂芳基；[0387] R^{13} 和 $R^{13'}$ 各自独立地是 H 或 C_1 - C_4 烷基；[0388] R^{14} 是 H 或 OR^g ; 其中 R^g 是 H 或 C_1 - C_6 烷基；

[0389] R^{17} 和 R^{18} 各自独立地是 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷基- OR^h ,其中 R^h 是H或 C_1-C_6 烷基;

[0390] L是不存在、 C_1-C_{12} 亚烷基、或 C_2-C_{12} 亚烯基,其中所述 C_1-C_{12} 亚烷基或 C_2-C_{12} 亚烯基任选地被 C_1-C_4 烷基取代;

[0391] R^{21} 是H、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、5至12元桥连双环基、金刚烷基、或 $-C(O)OR^k$,其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被1至3个 J^1 取代,并且其中任选地所述螺 C_5-C_{12} 环烷基或桥连双环基的1至2个碳原子被选自N、O和S的杂原子代替,并任选地被 C_1-C_4 烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代;

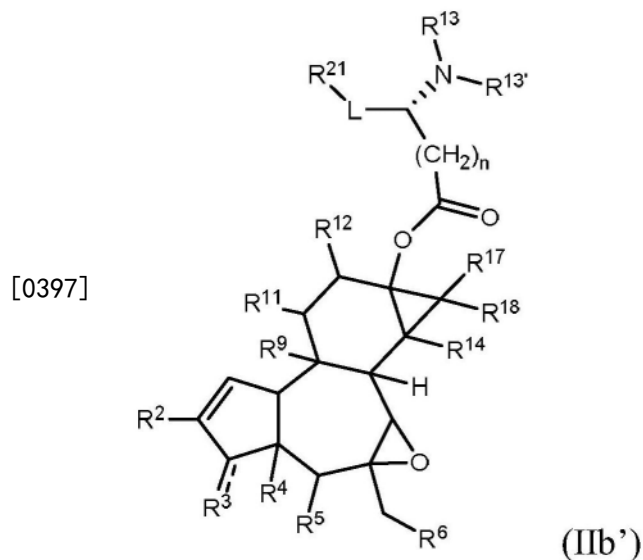
[0392] 各个 R^j 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_0-C_6 烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_0-C_6 烷基杂环基、 C_0-C_6 烷基芳基、或 C_0-C_6 烷基杂芳基,其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被1至3个 J^1 取代;

[0393] R^k 是H或 M^+ 抗衡离子;

[0394] J^1 选自OH、CN、卤代、 C_1-C_4 烷基和卤代 C_1-C_4 烷基;并且

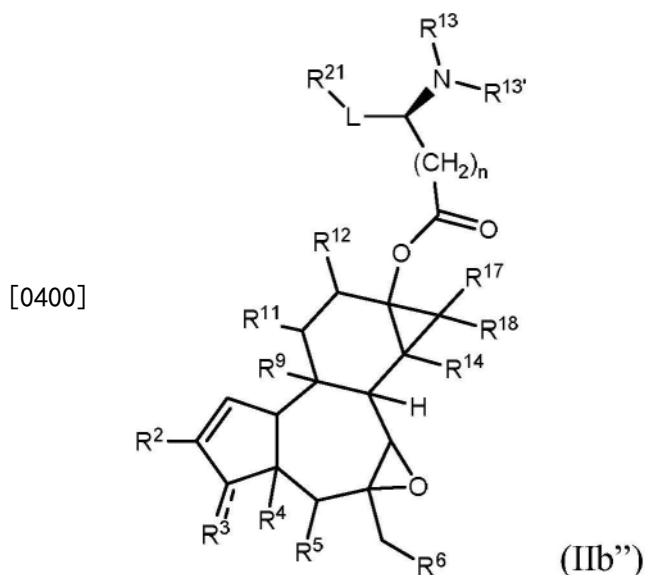
[0395] n是0或1。

[0396] 在一些实施方式中,所述化合物具有式(IIb')的结构:



[0398] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 R^{17} 、 R^{18} 、L和 R^{21} 如对式(II)的定义。

[0399] 在一些实施方式中,所述化合物具有式(IIb'')的结构:

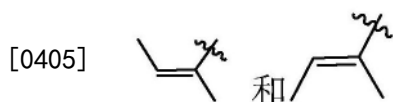


[0401] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 L 和 R^{21} 如对式(II)的定义。

[0402] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IIb)、(IIb')和(IIb'')的化合物的一些实施方式中, R^3 是 $-OR^a$;其中 R^a 是H或 $-C(0)R^{a1}$,其中 R^{a1} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基。在一些实施方式中, C_0 - C_6 烷基芳基的芳基是苯基。在一些实施方式中, C_0 - C_6 烷基芳基的芳基任选地被1至3个OH、CN、卤代、 C_1 - C_4 烷基和卤代 C_1 - C_4 烷基取代。在一些实施方式中, R^{a1} 选自:



[0404] 在一些实施方式中, R^{a1} 选自:



[0406] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IIb)、(IIb')和(IIb'')的化合物的一些实施方式中,

[0407] R^3 是与碳原子成双键的O。

[0408] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IIb)、(IIb')和(IIb'')的化合物的一些实施方式中, R^2 、 R^{11} 、 R^{17} 和 R^{18} 中的一个或多个为 $-CH_3$ 。在一些实施方式中, R^2 、 R^{11} 、 R^{17} 和 R^{18} 中的每一个为 $-CH_3$ 。

[0409] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IIb)、(IIb')和(IIb'')的化合物的一些实施方式中, R^4 和 R^5 各自独立地是H或 $-OH$ 。

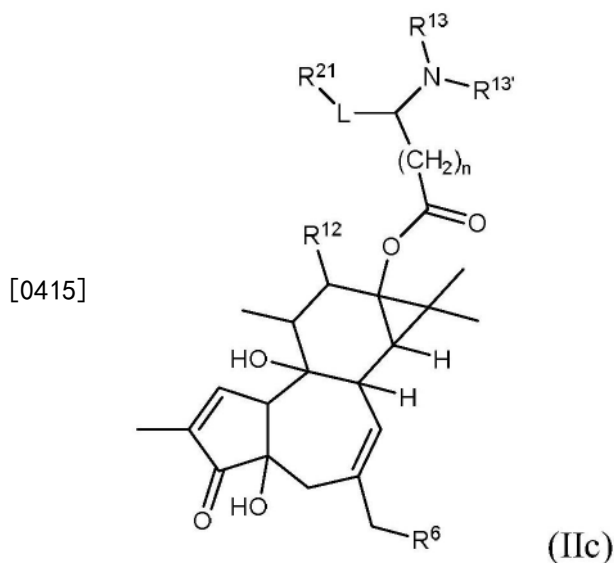
[0410] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IIb)、(IIb')和(IIb'')的化合物的一些实施方式中,

[0411] R^2 、 R^{11} 、 R^{17} 和 R^{18} 是 $-CH_3$;

[0412] R^3 是与碳原子成双键的O;并且

[0413] R^4 和 R^5 各自独立地是H或-OH。

[0414] 在一些实施方式中,所述化合物具有式(IIc)的结构:

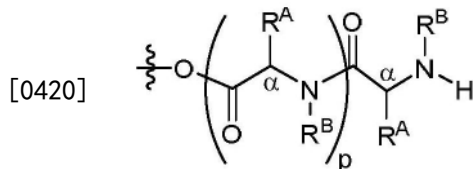


[0416] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体;

[0417] 其中

[0418] R^6 是OH、卤代、或-OC(O) R^c ,其中 R^c 是- C_1 - C_6 烷基、- C_1 - C_6 烷基-(NR^{c1})₂或- C_1 - C_6 烷基C(O)OR^k, R^{c1} 是H、 C_1 - C_6 烷基,或两个 R^{c1} 与N原子一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至7元杂环基;或

[0419] R^6 是



[0421] 其中,

[0422] 每次出现的 R^A 独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链,其中每次出现的 R^A 相同或不同;

[0423] 每次出现的 R^B 独立地是H,或 R^B 与相邻的 R^A 以及它所连接的N原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环,其中每次出现的 R^B 相同或不同;并且

[0424] p是0、1或2;

[0425] R^{12} 是H、-OH、-OC(O) R^f ,其中 R^f 是 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、- C_0 - C_{12} 脂族- C_3 - C_7 环烷基、- C_0 - C_{12} 脂族杂环烷基、- C_0 - C_{12} 脂族芳基、或- C_0 - C_{12} 脂族杂芳基;

[0426] R^{13} 和 $R^{13'}$ 各自独立地是H或 C_1 - C_4 烷基;

[0427] L是不存在、 C_1 - C_{12} 亚烷基、或 C_2 - C_{12} 亚烯基,其中所述 C_1 - C_{12} 亚烷基或 C_2 - C_{12} 亚烯基任选地被 C_1 - C_4 烷基取代;

[0428] R^{21} 是H、-S(O)₂ R^j 、-SR^j、-N(R^j)₂、-Si(R^j)₃、 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5 - C_{12} 环烷基、5至12元桥连双环基、金刚烷基、或-C(O)OR^k,其中所述 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5 - C_{12} 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被1至3个 J^1 取代,并且其中任选地所述螺 C_5 - C_{12} 环烷基或桥连双环基的1至2个碳原子被选自N、O和S的杂原子代替,并

任选地被 C_1 - C_4 烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代；

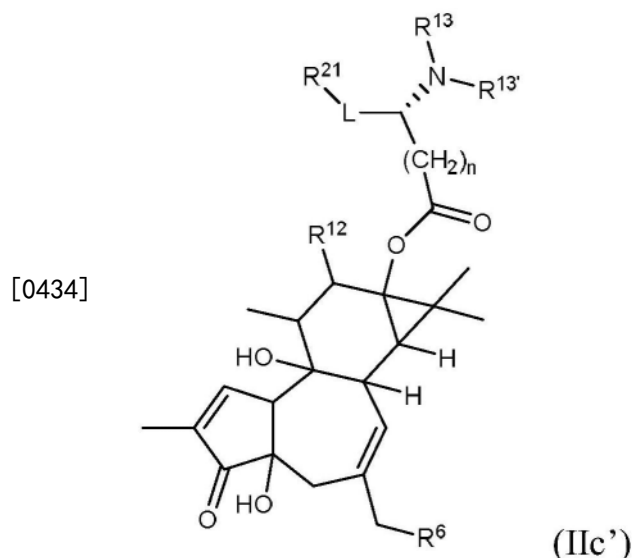
[0429] 各个 R^j 独立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_0 - C_6 烷基杂环基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基，其中所述 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被1至3个 J^1 取代；

[0430] R^k 是H或 M^+ 抗衡离子；

[0431] J^1 选自OH、CN、卤代、 C_1 - C_4 烷基和卤代 C_1 - C_4 烷基；并且

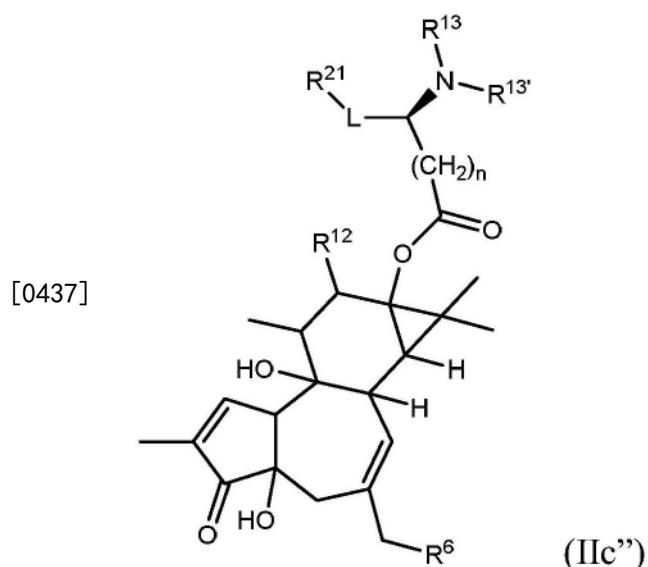
[0432] n是0或1。

[0433] 在一些实施方式中，所述化合物具有式(IIc')的结构：



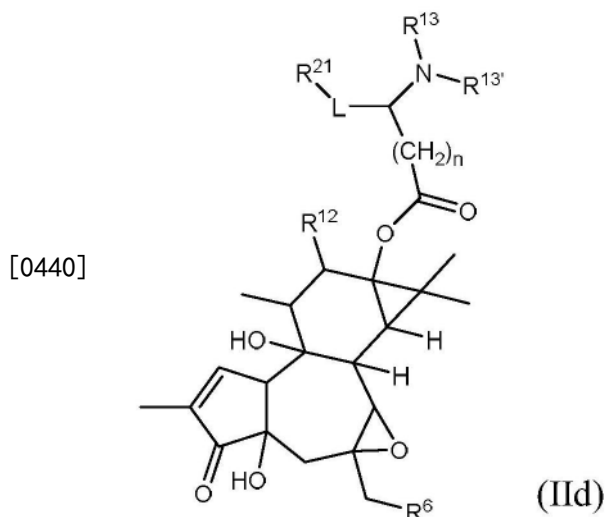
[0435] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体，其中 R^6 、 R^{12} 、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、L和 R^{21} 如式(IIc)的定义。

[0436] 在一些实施方式中，所述化合物具有式(IIc'')的结构：



[0438] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体，其中 R^6 、 R^{12} 、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、L和 R^{21} 如式(IIc)的定义。

[0439] 在一些实施方式中，所述化合物具有式(IIId)的结构：

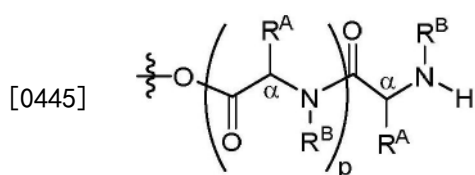


[0441] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体；

[0442] 其中

[0443] R^6 是OH、卤代、或 $-OC(O)R^c$ ，其中 R^c 是 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $(NR^{c1})_2$ 或 $-C_1-C_6$ 烷基 $C(O)OR^k$ ， R^{c1} 是H、 C_1-C_6 烷基，或两个 R^{c1} 与N原子一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至7元杂环基；或

[0444] R^6 是



[0446] 其中，

[0447] 每次出现的 R^A 独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链，其中每次出现的 R^A 相同或不同；

[0448] 每次出现的 R^B 独立地是H，或 R^B 与相邻的 R^A 以及它所连接的N原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环，其中每次出现的 R^B 相同或不同；并且

[0449] p 是0、1或2；

[0450] R^{12} 是H、-OH、 $-OC(O)R^f$ ，其中 R^f 是 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 烯基、 $-C_0-C_{12}$ 脂族- C_3-C_7 环烷基、 $-C_0-C_{12}$ 脂族杂环烷基、 $-C_0-C_{12}$ 脂族芳基、或 $-C_0-C_{12}$ 脂族杂芳基；

[0451] R^{13} 和 $R^{13'}$ 各自独立地是H或 C_1-C_4 烷基；

[0452] L 是不存在、 C_1-C_{12} 亚烷基、或 C_2-C_{12} 亚烯基，其中所述 C_1-C_{12} 亚烷基或 C_2-C_{12} 亚烯基任选地被 C_1-C_4 烷基取代；

[0453] R^{21} 是H、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、5至12元桥连双环基、金刚烷基、或 $-C(O)OR^k$ ，其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被1至3个 J^1 取代，并且其中任选地所述螺 C_5-C_{12} 环烷基或桥连双环基的1至2个碳原子被选自N、O和S的杂原子代替，并任选地被 C_1-C_4 烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代；

[0454] 各个 R^j 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_0-C_6 烷基 C_3-C_7 环烷基、 C_0-C_6 烷基杂环基、 C_0-C_6 烷基芳基、或 C_0-C_6 烷基杂芳基，其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任

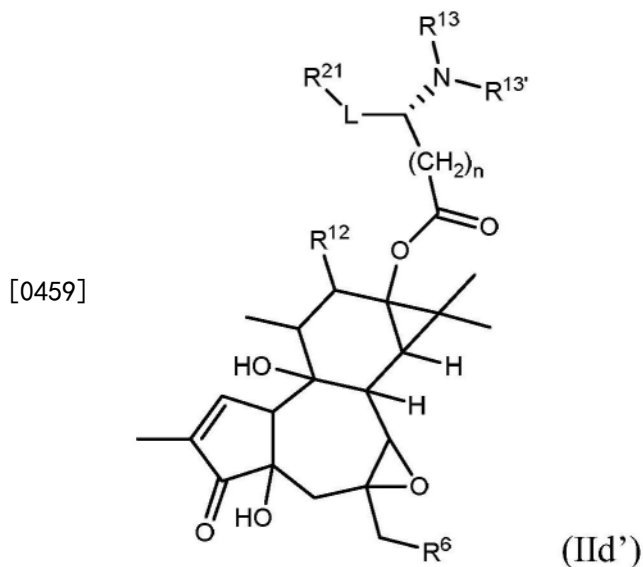
选地被1至3个J¹取代；

[0455] R^k是H或M⁺抗衡离子；

[0456] J¹选自OH、CN、卤代、C₁-C₄烷基和卤代C₁-C₄烷基；并且

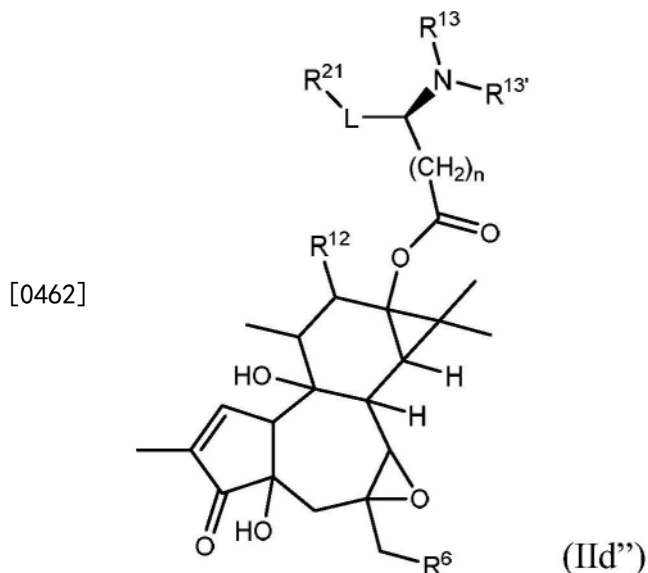
[0457] n是0或1。

[0458] 在一些实施方式中，所述化合物具有式(II d')的结构：



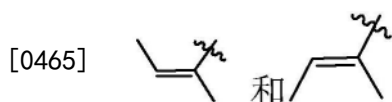
[0460] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体，其中R⁶、R¹²、R¹³、R^{13'}、L和R²¹如式(II d)的定义。

[0461] 在一些实施方式中，所述化合物具有式(II d'')的结构：



[0463] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体，其中R⁶、R¹²、R¹³、R^{13'}、L和R²¹如式(II d)的定义。

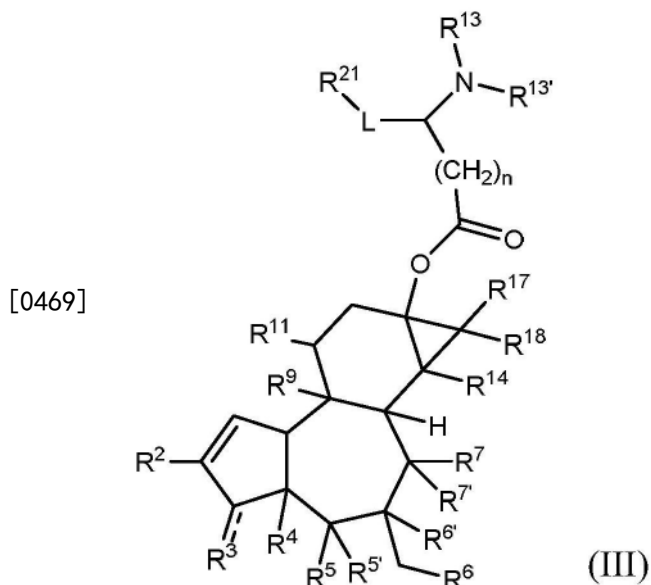
[0464] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IIb)、(IIb')、(IIb'')、(IIc)、(IIc'')、(II d)、(II d')和(II d'')的化合物的一些实施方式中，R¹²是-OC(O)R^f，其中R^f是C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、-C₀-C₁₂脂族-C₃-C₇环烷基、-C₀-C₁₂脂族杂环烷基、-C₀-C₁₂脂族芳基、或-C₀-C₁₂脂族-杂芳基。在一些实施方式中，R^f选自



[0466] 在一些实施方式中, R^f 选自:



[0468] 在一些实施方式中, 所述化合物具有式 (III) 的结构:



[0470] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体;

[0471] 其中

[0472] R^2 是 C_1 - C_4 烷基;

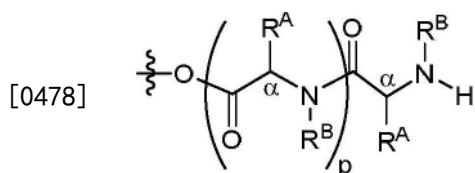
[0473] R^3 当 (---) 为键时是与环碳成双键的 O, 或是 $-OR^a$; 其中 R^a 是 H 或 $-C(O)R^{a1}$, 其中 R^{a1} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基;

[0474] R^4 和 R^5 各自独立地是 H 或 $-OR^b$, 其中 R^b 是 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基;

[0475] $R^{5'}$ 和 $R^{6'}$ 是 H, 或 $R^{5'}$ 和 $R^{6'}$ 形成键或在化合价允许时与共同的 O 原子键合以形成环氧环;

[0476] R^6 是 OH、卤代、或 $-OC(O)R^c$, 其中 R^c 是 $-C_1$ - C_6 烷基、 $-C_1$ - C_6 烷基- $(NR^{c1})_2$ 或 $-C_1$ - C_6 烷基 $C(O)OR^k$, R^{c1} 是 H、 C_1 - C_6 烷基, 或两个 R^{c1} 与 N 原子一起形成含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 7 元杂环基; 或

[0477] R^6 是



[0479] 其中,

[0480] 每次出现的 R^A 独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链,其中每次出现的 R^A 相同或不同;

[0481] 每次出现的 R^B 独立地是H,或 R^B 与相邻的 R^A 以及它所连接的N原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环,其中每次出现的 R^B 相同或不同;并且

[0482] p是0、1或2;

[0483] $R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 是H,或 $R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 形成键或在化合价允许时与共同的O原子键合形成环氧环;

[0484] R^7 是H或OH;

[0485] R^9 是 OR^e ,其中 R^e 是H、 C_1-C_6 烷基、或芳基;

[0486] R^{11} 是 C_1-C_4 烷基;

[0487] R^{13} 和 $R^{13'}$ 各自独立地是H或 C_1-C_4 烷基;

[0488] R^{14} 是H或 OR^g ;其中 R^g 是H或 C_1-C_6 烷基;

[0489] R^{17} 和 R^{18} 各自独立地是 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷基- OR^h ,其中 R^h 是H或 C_1-C_6 烷基;

[0490] L是不存在、 C_1-C_{12} 亚烷基、或 C_2-C_{12} 亚烯基,其中所述 C_1-C_{12} 亚烷基或 C_2-C_{12} 亚烯基任选地被 C_1-C_4 烷基取代;

[0491] R^{21} 是H、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、5至12元桥连双环基、金刚烷基、或 $-C(O)OR^k$,其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被1至3个 J^1 取代,并且其中任选地所述螺 C_5-C_{12} 环烷基或桥连双环基的1至2个碳原子被选自N、O和S的杂原子代替,并任选地被 C_1-C_4 烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代;

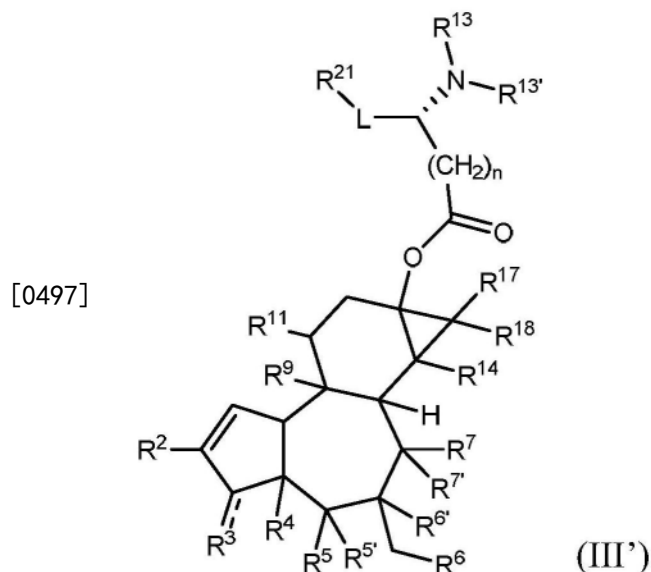
[0492] 各个 R^j 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_0-C_6 烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_0-C_6 烷基杂环基、 C_0-C_6 烷基芳基、或 C_0-C_6 烷基杂芳基,其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被1至3个 J^1 取代;

[0493] R^k 是H或 M^+ 抗衡离子;

[0494] J^1 选自OH、CN、卤代、 C_1-C_4 烷基和卤代 C_1-C_4 烷基;并且

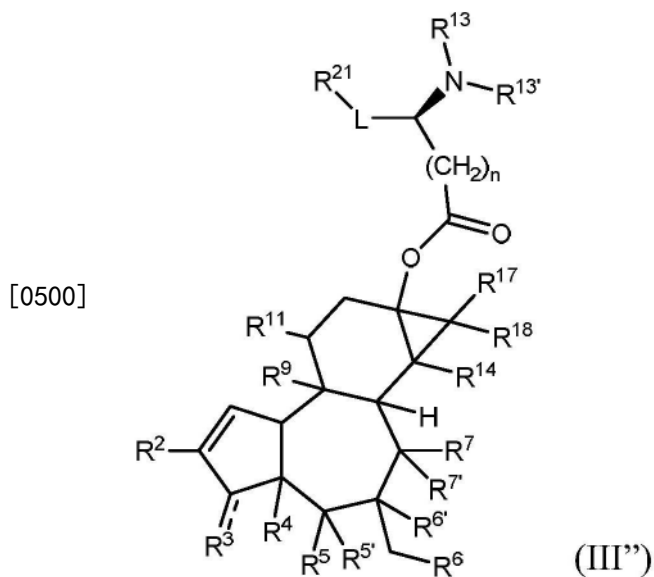
[0495] n是0或1。

[0496] 在一些实施方式中,所述化合物具有式(III')的结构:



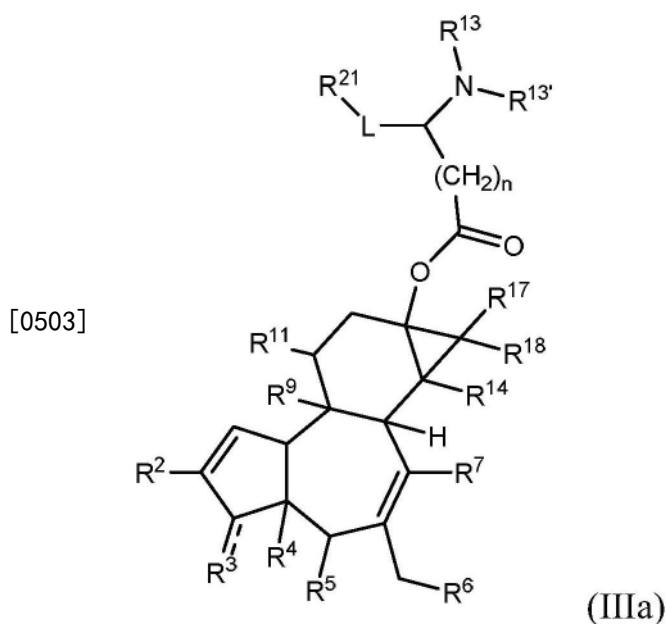
[0498] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{6''}$ 、 $R^{7'}$ 、 R^7 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 R^{17} 、 R^{18} 、L和 R^{21} 如对式(III)的定义。

[0499] 在一些实施方式中,所述化合物具有式(III'')的结构:



[0501] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{6''}$ 、 $R^{7'}$ 、 R^7 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 R^{17} 、 R^{18} 、L和 R^{21} 如对式(III)的定义。

[0502] 在一些实施方式中,所述化合物具有式(IIIa)的结构:



[0504] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体;

[0505] 其中

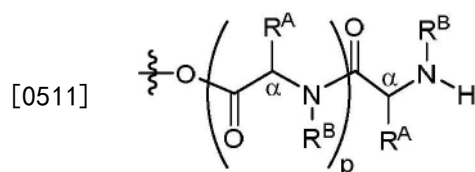
[0506] R^2 是 C_1 - C_4 烷基;

[0507] R^3 当(---)为键时是与环碳成双键的O,或是 $-OR^a$;其中 R^a 是H或 $-C(O)R^{a1}$,其中 R^{a1} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基;

[0508] R^4 和 R^5 各自独立地是H或 $-OR^b$,其中 R^b 是H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基;

[0509] R^6 是OH、卤代、或-OC(O) R^c ,其中 R^c 是- C_1 - C_6 烷基、- C_1 - C_6 烷基-(NR^{c1})₂或- C_1 - C_6 烷基C(O)OR^k, R^{c1} 是H、 C_1 - C_6 烷基,或两个 R^{c1} 与N原子一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至7元杂环基;或

[0510] R^6 是



[0512] 其中,

[0513] 每次出现的 R^A 独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链,其中每次出现的 R^A 相同或不同;

[0514] 每次出现的 R^B 独立地是H,或 R^B 与相邻的 R^A 以及它所连接的N原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环,其中每次出现的 R^B 相同或不同;并且

[0515] p 是0、1或2;

[0516] R^7 是H或OH;

[0517] R^9 是OR^e,其中 R^e 是H、 C_1 - C_6 烷基、或芳基;

[0518] R^{11} 是 C_1 - C_4 烷基;

[0519] R^{13} 和 $R^{13'}$ 各自独立地是H或 C_1 - C_4 烷基;

[0520] R^{14} 是H或OR^g;其中 R^g 是H或 C_1 - C_6 烷基;

[0521] R^{17} 和 R^{18} 各自独立地是 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷基-OR^h,其中 R^h 是H或 C_1 - C_6 烷基;

[0522] L 是不存在、 C_1 - C_{12} 亚烷基、或 C_2 - C_{12} 亚烯基,其中所述 C_1 - C_{12} 亚烷基或 C_2 - C_{12} 亚烯基任选地被 C_1 - C_4 烷基取代;

[0523] R^{21} 是H、-S(O)₂ R^j 、-SR^j、-N(R^j)₂、-Si(R^j)₃、 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5 - C_{12} 环烷基、5至12元桥连双环基、金刚烷基、或-C(O)OR^k,其中所述 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5 - C_{12} 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被1至3个 J^1 取代,并且其中任选地所述螺 C_5 - C_{12} 环烷基或桥连双环基的1至2个碳原子被选自N、O和S的杂原子代替,并任选地被 C_1 - C_4 烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代;

[0524] 各个 R^j 独立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_0 - C_6 烷基杂环基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基,其中所述 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被1至3个 J^1 取代;

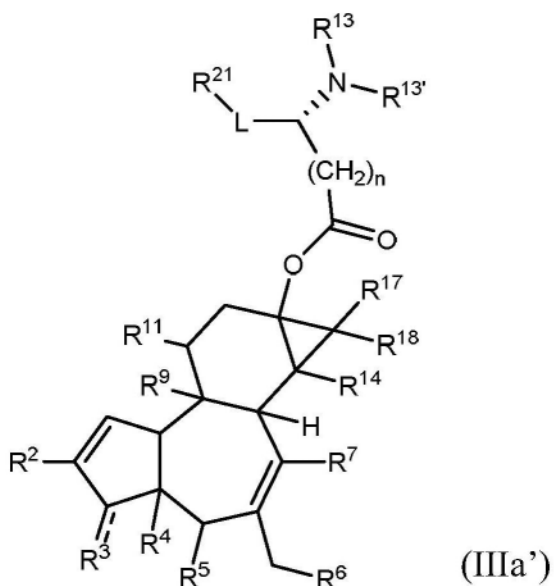
[0525] R^k 是H或 M^+ 抗衡离子;

[0526] J^1 选自OH、CN、卤代、 C_1 - C_4 烷基和卤代 C_1 - C_4 烷基;并且

[0527] n 是0或1。

[0528] 在一些实施方式中,所述化合物具有式(IIIa')的结构:

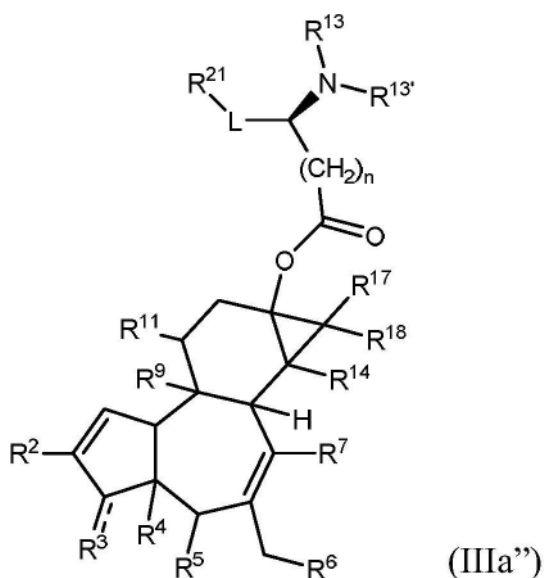
[0529]



[0530] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 R^{17} 、 R^{18} 、L和 R^{21} 如对式(III)的定义。

[0531] 在一些实施方式中,所述化合物具有式(IIIa'')的结构:

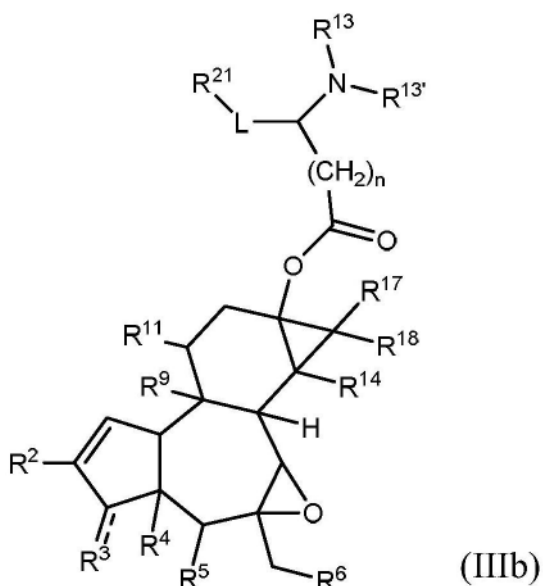
[0532]



[0533] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 R^{17} 、 R^{18} 、L和 R^{21} 如对式(III)的定义。

[0534] 在一些实施方式中,所述化合物具有式(IIIb)的结构:

[0535]

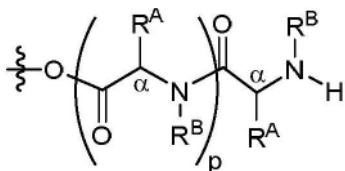


[0536] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体；

[0537] 其中

[0538] R^2 是 C_1 - C_4 烷基；[0539] R^3 当 (---) 为键时是与环碳成双键的 O, 或是 $-OR^a$; 其中 R^a 是 H 或 $-C(O)R^{a1}$, 其中 R^{a1} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基；[0540] R^4 和 R^5 各自独立地是 H 或 $-OR^b$, 其中 R^b 是 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基；[0541] R^6 是 OH、卤代、或 $-OC(O)R^c$, 其中 R^c 是 C_1 - C_6 烷基、 $-C_1$ - C_6 烷基- $(NR^{c1})_2$ 或 $-C_1$ - C_6 烷基 $C(O)OR^k$, R^{c1} 是 H、 C_1 - C_6 烷基, 或两个 R^{c1} 与 N 原子一起形成含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 7 元杂环基；或[0542] R^6 是

[0543]



[0544] 其中，

[0545] 每次出现的 R^A 独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链, 其中每次出现的 R^A 相同或不同；[0546] 每次出现的 R^B 独立地是 H, 或 R^B 与相邻的 R^A 以及它所连接的 N 原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环, 其中每次出现的 R^B 相同或不同；并且

[0547] p 是 0、1 或 2；

[0548] R^9 是 OR^e , 其中 R^e 是 H、 C_1 - C_6 烷基、或芳基；[0549] R^{11} 是 C_1 - C_4 烷基；[0550] R^{13} 和 $R^{13'}$ 各自独立地是 H 或 C_1 - C_4 烷基；[0551] R^{14} 是 H 或 OR^g ; 其中 R^g 是 H 或 C_1 - C_6 烷基；[0552] R^{17} 和 R^{18} 各自独立地是 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷基- OR^h , 其中 R^h 是 H 或 C_1 - C_6 烷基；

[0553] L是不存在、 C_1-C_{12} 亚烷基、或 C_2-C_{12} 亚烯基,其中所述 C_1-C_{12} 亚烷基或 C_2-C_{12} 亚烯基任选地被 C_1-C_4 烷基取代;

[0554] R^{21} 是H、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、5至12元桥连双环基、金刚烷基、或 $-C(O)OR^k$,其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被1至3个 J^1 取代,并且其中任选地所述螺 C_5-C_{12} 环烷基或桥连双环基的1至2个碳原子被选自N、O和S的杂原子代替,并任选地被 C_1-C_4 烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代;

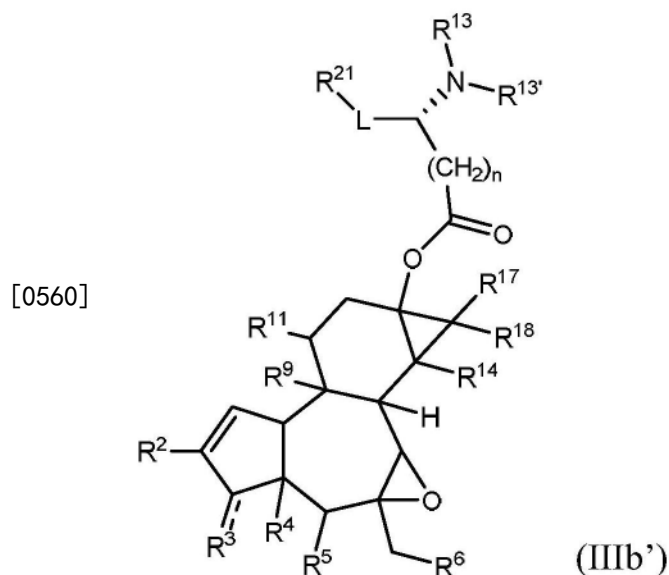
[0555] 各个 R^j 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_0-C_6 烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_0-C_6 烷基杂环基、 C_0-C_6 烷基芳基、或 C_0-C_6 烷基杂芳基,其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被1至3个 J^1 取代;

[0556] R^k 是H或 M^+ 抗衡离子;

[0557] J^1 选自OH、CN、卤代、 C_1-C_4 烷基和卤代 C_1-C_4 烷基;并且

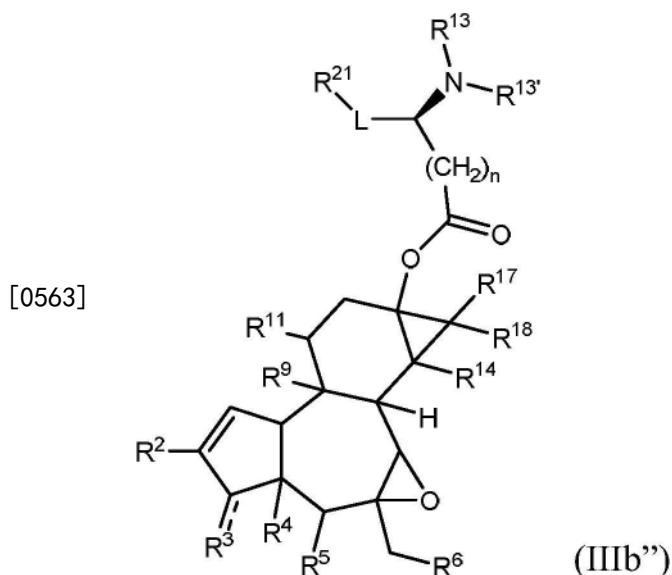
[0558] n是0或1。

[0559] 在一些实施方式中,所述化合物具有式(IIIb')的结构:



[0561] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 R^{17} 、 R^{18} 、L和 R^{21} 如对式(III)的定义。

[0562] 在一些实施方式中,所述化合物具有式(IIIb'')的结构:

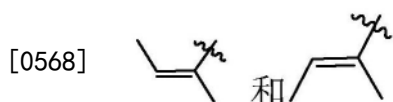


[0564] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 L 和 R^{21} 如对式(III)的定义。

[0565] 在式(III)、(III')、(III'')、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IIIb)、(IIIb')和(IIIb'')的化合物的一些实施方式中, R^3 是 $-OR^a$;其中 R^a 是H或 $-C(O)R^{a1}$,其中 R^{a1} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基。在一些实施方式中, C_0 - C_6 烷基芳基的芳基是苯基。在一些实施方式中, C_0 - C_6 烷基芳基的芳基任选地被1至3个OH、CN、卤代、 C_1 - C_4 烷基和卤代 C_1 - C_4 烷基取代。在一些实施方式中, R^{a1} 选自:



[0567] 在一些实施方式中, R^{a1} 选自:



[0569] 在式(III)、(III')、(III'')、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IIIb)、(IIIb')和(IIIb'')的化合物的一些实施方式中,

[0570] R^3 是与碳原子成双键的O。

[0571] 在式(III)、(III')、(III'')、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IIIb)、(IIIb')和(IIIb'')的化合物的一些实施方式中, R^2 、 R^{11} 、 R^{17} 和 R^{18} 中的一个或多个是 $-CH_3$ 。在一些实施方式中, R^2 、 R^{11} 、 R^{17} 和 R^{18} 各自都是 $-CH_3$ 。

[0572] 在式(III)、(III')、(IIIa)、(IIIa')、(IIIb)和(IIIb')的化合物的一些实施方式中, R^4 和 R^5 各自独立地是H或 $-OH$ 。

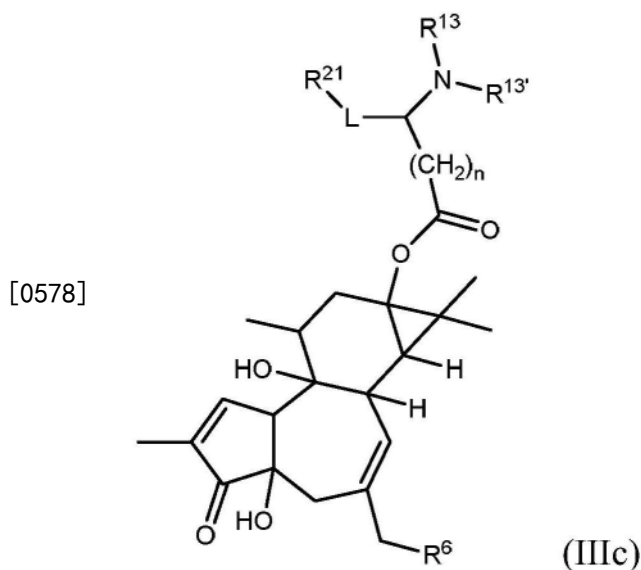
[0573] 在式(III)、(III')、(IIIa)、(IIIa')、(IIIb)和(IIIb')的化合物的一些实施方式中,

[0574] R^2 、 R^{11} 、 R^{17} 和 R^{18} 是 $-CH_3$;

[0575] R^3 是与碳原子成双键的O;并且

[0576] R^4 和 R^5 各自独立地是H或-OH。

[0577] 在一些实施方式中,所述化合物具有式(IIIc)的结构:

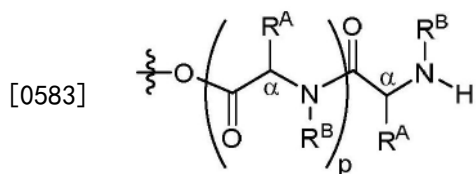


[0579] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体;

[0580] 其中

[0581] R^6 是OH、卤代、或-OC(O) R^c ,其中 R^c 是- C_1 - C_6 烷基、- C_1 - C_6 烷基-(NR^{c1})₂或- C_1 - C_6 烷基C(O)OR^k, R^{c1} 是H、 C_1 - C_6 烷基,或两个 R^{c1} 与N原子一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至7元杂环基;或

[0582] R^6 是



[0584] 其中,

[0585] 每次出现的 R^A 独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链,其中每次出现的 R^A 相同或不同;

[0586] 每次出现的 R^B 独立地是H,或 R^B 与相邻的 R^A 以及它所连接的N原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环,其中每次出现的 R^B 相同或不同;并且

[0587] p是0、1或2;

[0588] R^{13} 和 $R^{13'}$ 各自独立地是H或 C_1 - C_4 烷基;

[0589] L是不存在、 C_1 - C_{12} 亚烷基、或 C_2 - C_{12} 亚烯基,其中所述 C_1 - C_{12} 亚烷基或 C_2 - C_{12} 亚烯基任选地被 C_1 - C_4 烷基取代;

[0590] R^{21} 是H、-S(O)₂R^j、-SR^j、-N(R^j)₂、-Si(R^j)₃、 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5 - C_{12} 环烷基、5至12元桥连双环基、金刚烷基、或-C(O)OR^k,其中所述 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5 - C_{12} 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被1至3个J¹取代,并且其中任选地所述螺 C_5 - C_{12} 环烷基或桥连双环基的1至2个碳原子被选自N、O和S的杂原子代替,并任选地被 C_1 - C_4 烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代;

[0591] 各个 R^j 独立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基 C_3 - C_7 环烷基、 C_0 - C_6 烷基杂环基、

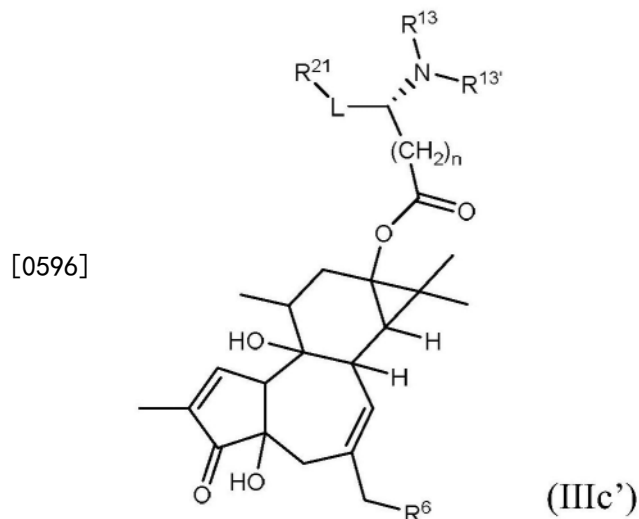
C₀-C₆烷基芳基、或C₀-C₆烷基杂芳基,其中所述C₃-C₇环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被1至3个J¹取代;

[0592] R^k是H或M⁺抗衡离子;

[0593] J¹选自OH、CN、卤代、C₁-C₄烷基和卤代C₁-C₄烷基;并且

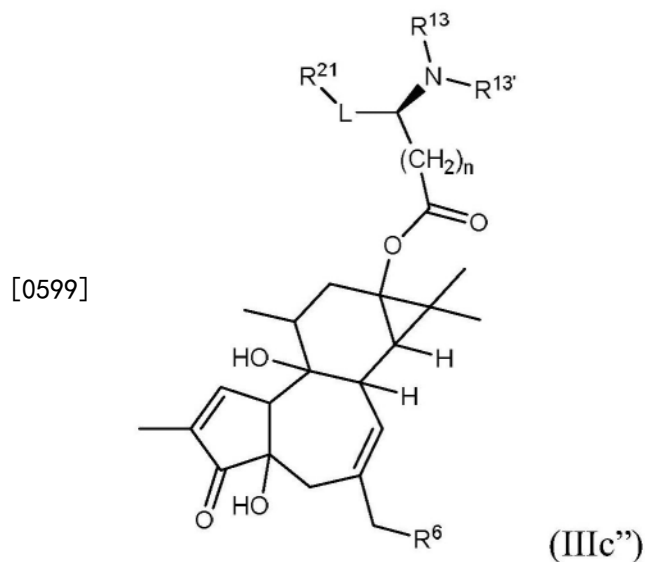
[0594] n是0或1。

[0595] 在一些实施方式中,所述化合物具有式(IIIc')的结构:



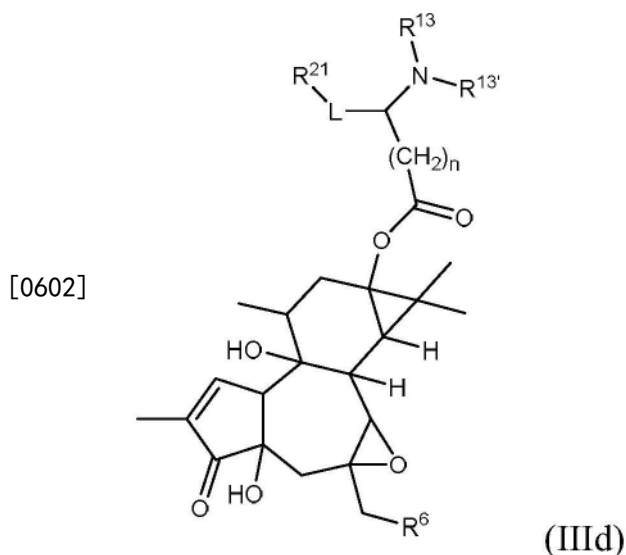
[0597] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,其中R⁶、R¹³、R^{13'}、L和R²¹如对式(IIIc)的定义。

[0598] 在一些实施方式中,所述化合物具有式(IIIc'')的结构:



[0600] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,其中R⁶、R¹³、R^{13'}、L和R²¹如对式(IIIc)的定义。

[0601] 在一些实施方式中,所述化合物具有式(IIIId)的结构:

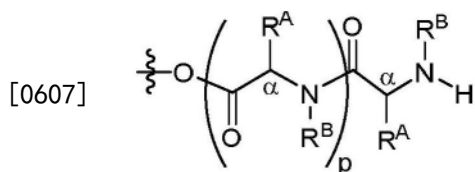


[0603] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体；

[0604] 其中

[0605] R^6 是 OH、卤代、或 $-OC(O)R^c$ ，其中 R^c 是 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $(NR^{c1})_2$ 或 $-C_1-C_6$ 烷基 $C(O)OR^k$ ， R^{c1} 是 H、 C_1-C_6 烷基，或两个 R^{c1} 与 N 原子一起形成含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 7 元杂环基；或

[0606] R^6 是



[0608] 其中，

[0609] 每次出现的 R^A 独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链，其中每次出现的 R^A 相同或不同；

[0610] 每次出现的 R^B 独立地是 H，或 R^B 与相邻的 R^A 以及它所连接的 N 原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环，其中每次出现的 R^B 相同或不同；并且

[0611] p 是 0、1 或 2；

[0612] R^{13} 和 $R^{13'}$ 各自独立地是 H 或 C_1-C_4 烷基；

[0613] L 是不存在、 C_1-C_{12} 亚烷基、或 C_2-C_{12} 亚烯基，其中所述 C_1-C_{12} 亚烷基或 C_2-C_{12} 亚烯基任选地被 C_1-C_4 烷基取代；

[0614] R^{21} 是 H、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、5 至 12 元桥连双环基、金刚烷基、或 $-C(O)OR^k$ ，其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被 1 至 3 个 J^1 取代，并且其中任选地所述螺 C_5-C_{12} 环烷基或桥连双环基的 1 至 2 个碳原子被选自 N、O 和 S 的杂原子代替，并任选地被 C_1-C_4 烷基取代、或当存在 N 原子时被 N-保护基团取代；

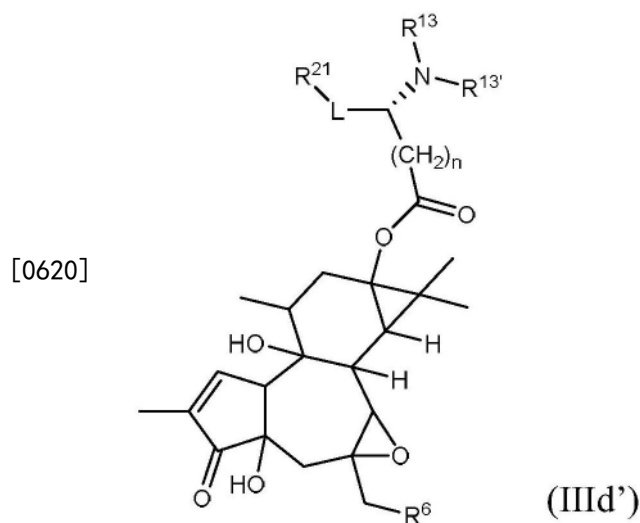
[0615] 各个 R^j 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_0-C_6 烷基 C_3-C_7 环烷基、 C_0-C_6 烷基杂环基、 C_0-C_6 烷基芳基、或 C_0-C_6 烷基杂芳基，其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被 1 至 3 个 J^1 取代；

[0616] R^k 是H或 M^+ 抗衡离子；

[0617] J^1 选自OH、CN、卤代、 C_1-C_4 烷基和卤代 C_1-C_4 烷基；并且

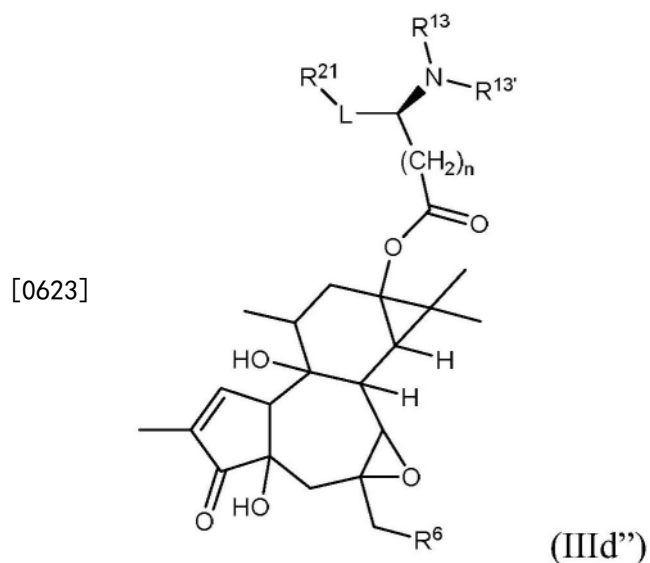
[0618] n 是0或1。

[0619] 在一些实施方式中，所述化合物具有式(III d')的结构：



[0621] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体，其中 R^6 、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 L 和 R^{21} 如对式(III d)的定义。

[0622] 在一些实施方式中，所述化合物具有式(III d'')的结构：



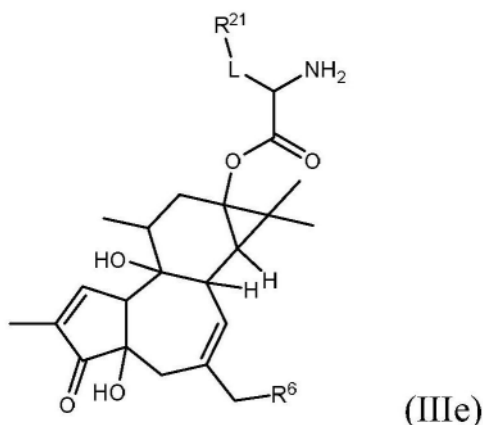
[0624] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体，其中 R^6 、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 L 和 R^{21} 如对式(III d)的定义。

[0625] 在对前述实施方式中任一个的化合物的一些实施方式中， n 是0。

[0626] 在对前述实施方式中任一个的化合物的一些实施方式中， R^{13} 和 $R^{13'}$ 每个都是H。

[0627] 在一些实施方式中，所述化合物具有式(III e)的结构：

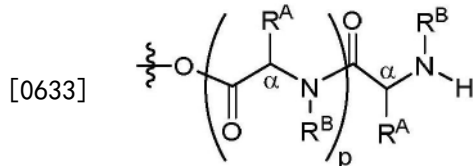
[0628]



[0629] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体；

[0630] 其中

[0631] R^6 是 OH、卤代、或 $-OC(O)R^c$ ，其中 R^c 是 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $(NR^{c1})_2$ 或 $-C_1-C_6$ 烷基 $C(O)OR^k$ ， R^{c1} 是 H、 C_1-C_6 烷基，或两个 R^{c1} 与 N 原子一起形成含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 7 元杂环基；或

[0632] R^6 是

[0634] 其中，

[0635] 每次出现的 R^A 独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链，其中每次出现的 R^A 相同或不同；

[0636] 每次出现的 R^B 独立地是 H，或 R^B 与相邻的 R^A 以及它所连接的 N 原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环，其中每次出现的 R^B 相同或不同；并且

[0637] p 是 0、1 或 2；

[0638] L 是不存在、 C_1-C_{12} 亚烷基、或 C_2-C_{12} 亚烯基，其中所述 C_1-C_{12} 亚烷基或 C_2-C_{12} 亚烯基任选地被 C_1-C_4 烷基取代；

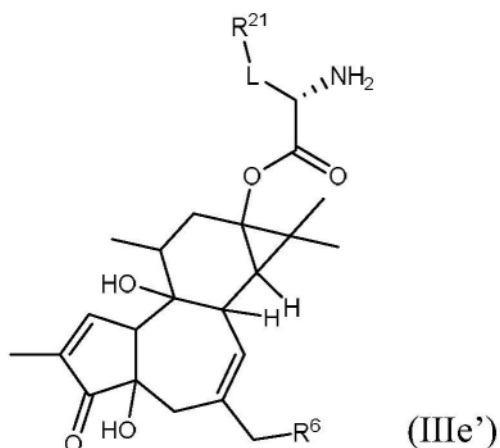
[0639] R^{21} 是 H、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、5 至 12 元桥连双环基、金刚烷基、或 $-C(O)OR^k$ ，其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被 1 至 3 个 J^1 取代，并且其中任选地所述螺 C_5-C_{12} 环烷基或桥连双环基的 1 至 2 个碳原子被选自 N、O 和 S 的杂原子代替，并任选地被 C_1-C_4 烷基取代、或当存在 N 原子时被 N-保护基团取代；

[0640] 各个 R^j 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_0-C_6 烷基 C_3-C_7 环烷基、 C_0-C_6 烷基杂环基、 C_0-C_6 烷基芳基、或 C_0-C_6 烷基杂芳基，其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被 1 至 3 个 J^1 取代；

[0641] R^k 是 H 或 M^+ 抗衡离子；并且[0642] J^1 选自 OH、CN、卤代、 C_1-C_4 烷基和卤代 C_1-C_4 烷基。

[0643] 在一些实施方式中，所述化合物具有式 (IIIe') 的结构：

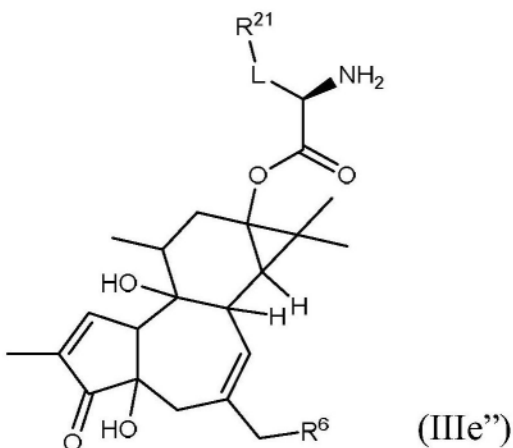
[0644]



[0645] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,其中R⁶、L和R²¹如对式 (IIIe) 的定义。

[0646] 在一些实施方式中,所述化合物具有式 (IIIe'') 的结构:

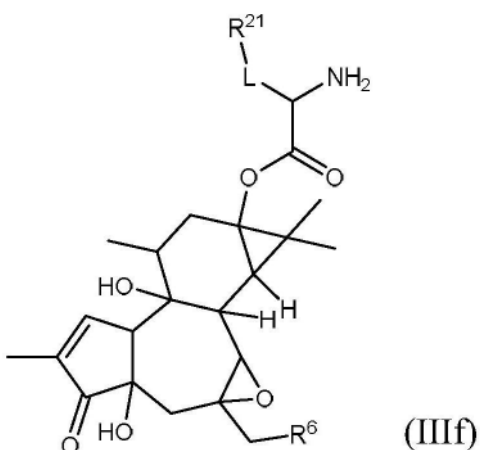
[0647]



[0648] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,其中R⁶、L和R²¹如对式 (IIIe) 的定义。

[0649] 在一些实施方式中,所述化合物具有式 (IIIf) 的结构:

[0650]

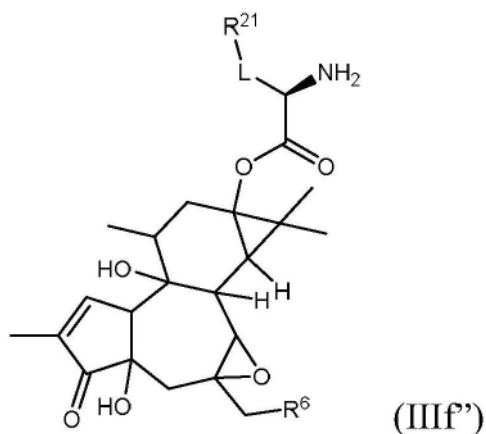


[0651] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体;

[0652] 其中

[0653] R⁶是OH、卤代、或-OC(O)R^c,其中R^c是-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆烷基-(NR^{c1})₂或-C₁-C₆烷基C

[0670]



[0671] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,其中R⁶、L和R²¹如对式(III f)的定义。

[0672] 在所述(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IIb)、(IIb')、(IIb'')、(III)、(III')、(III'')、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IIIb)、(IIIb')、(IIIb'')、(IIIc)、(IIIc')、(IIIc'')、(IIId)、(IIId')、(IIId'')、(IIIe)、(IIIe')、(IIIe'')、(III f)、(III f')和(III f'')的化合物的一些实施方式中,R²¹是C₃-C₇环烷基,其中所述C₃-C₇环烷基任选地被1至3个J¹取代,其中J¹选自OH、CN、卤代、C₁-C₄烷基和卤代C₁-C₄烷基。在一些前述实施方式中,C₃-C₇环烷基选自环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0673] 在所述(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IIb)、(IIb')、(IIb'')、(III)、(III')、(III'')、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IIIb)、(IIIb')、(IIIb'')、(IIIc)、(IIIc')、(IIIc'')、(IIId)、(IIId')、(IIId'')、(IIIe)、(IIIe')、(IIIe'')、(III f)、(III f')和(III f'')的化合物的一些实施方式中,R²¹是杂环基,其中所述杂环基任选地被1至3个J¹取代,其中J¹选自OH、CN、卤代、C₁-C₄烷基和卤代C₁-C₄烷基。在一些实施方式中,所述杂环基选自环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、2,3-二氢咪唑基、二氢吡喃基、四氢咪唑基、四氢吡喃基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、四氢噻喃基和氮杂环庚烷基,其中所述杂环基任选地被1至3个OH、CN、卤代、C₁-C₄烷基和卤代C₁-C₄烷基取代。

[0674] 在所述(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IIb)、(IIb')、(IIb'')、(III)、(III')、(III'')、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IIIb)、(IIIb')、(IIIb'')、(IIIc)、(IIIc')、(IIIc'')、(IIId)、(IIId')、(IIId'')、(IIIe)、(IIIe')、(IIIe'')、(III f)、(III f')和(III f'')的化合物的一些实施方式中,R²¹是芳基,其中所述芳基任选地被1至3个J¹取代,其中J¹选自OH、CN、卤代、C₁-C₄烷基和卤代C₁-C₄烷基。在一些前述实施方式中,R²¹是苯基或萘基,其中所述苯基或萘基任选地被1至3个OH、CN、卤代、C₁-C₄烷基和卤代C₁-C₄烷基取代。

[0675] 在所述(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IIb)、(IIb')、(IIb'')、(III)、(III')、(III'')、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IIIb)、(IIIb')、(IIIb'')、(IIIc)、(IIIc')、(IIIc'')、(IIId)、(IIId')、(IIId'')、(IIIe)、(IIIe')、(IIIe'')、(III f)、(III f')和(III f'')的化合物的一些实施方式中,R²¹是杂芳基,其中所述杂芳基任选地被1至3个J¹取代,其中J¹选自OH、CN、卤代、C₁-C₄烷基和卤代C₁-C₄烷基。在一些前述实施方式中,所述杂芳基选自吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡嗪基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基、

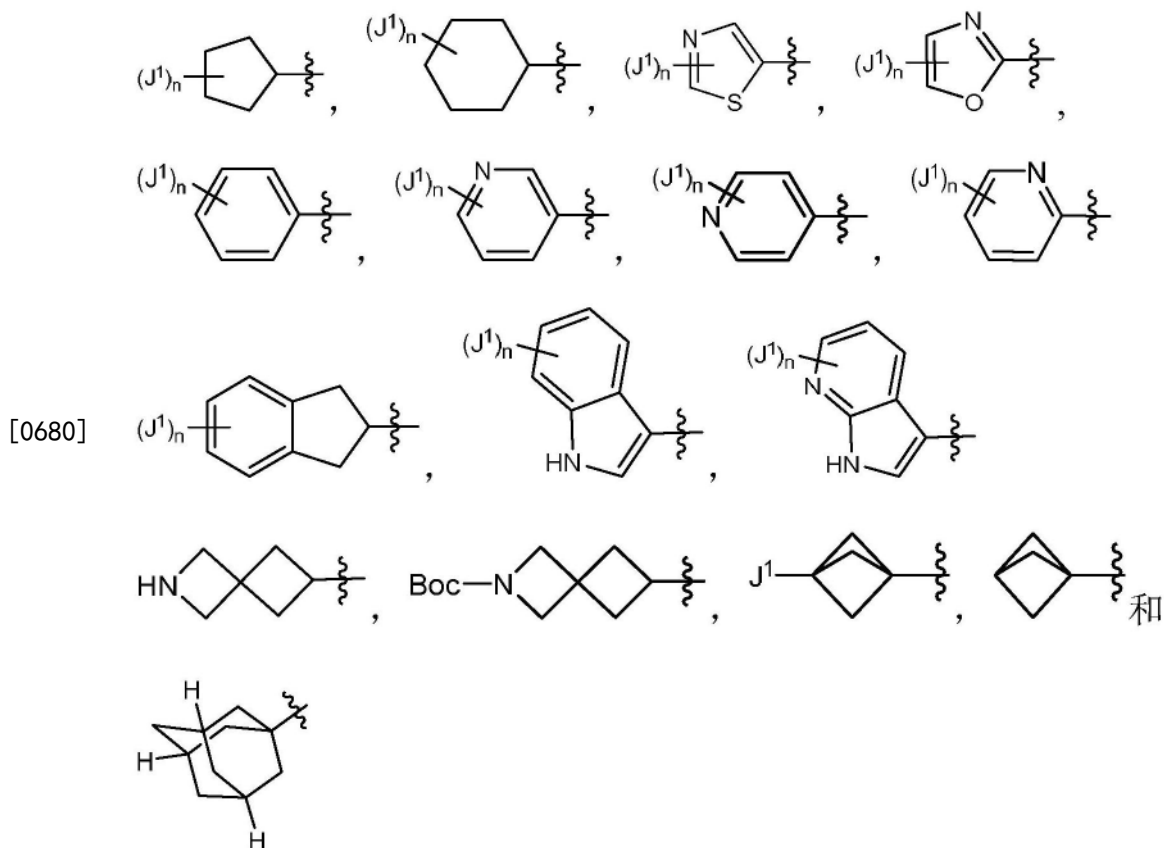
噻吩基、吡啶基、嘧啶基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、苯并咪唑基、吲哚基、异喹啉基、喹啉基和喹啉基,其中所述杂芳基任选地被1至3个OH、CN、卤代、 C_1-C_4 烷基和卤代 C_1-C_4 烷基取代。

[0676] 在所述(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IIb)、(IIb')、(IIb'')、(III)、(III')、(III'')、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IIIb)、(IIIb')、(IIIb'')、(IIIc)、(IIIc')、(IIIc'')、(IIId)、(IIId')、(IIId'')、(IIIe)、(IIIe')、(IIIe'')、(IIIf)、(IIIf')、(IIIf'')的化合物的一些实施方式中, R^{21} 是金刚烷基,其中所述金刚烷基任选地被 J^1 取代,其中 J^1 选自OH、卤代、 C_1-C_4 烷基和卤代 C_1-C_4 烷基。

[0677] 在所述(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IIb)、(IIb')、(IIb'')、(III)、(III')、(III'')、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IIIb)、(IIIb')、(IIIb'')、(IIIc)、(IIIc')、(IIIc'')、(IIId)、(IIId')、(IIId'')、(IIIe)、(IIIe')、(IIIe'')、(IIIf)、(IIIf')、(IIIf'')的化合物的一些实施方式中, R^{21} 是螺 C_5-C_{12} 环烷基,其中所述螺 C_5-C_{12} 环烷基有0-2个碳原子被0-2个选自N、O和S的杂原子代替,并且任选地被1至3个 J^1 取代,其中 J^1 选自OH、CN、卤代、 C_1-C_4 烷基和卤代 C_1-C_4 烷基,或当存在N原子时,任选地被N-保护基团取代。

[0678] 在所述(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IIb)、(IIb')、(IIb'')、(III)、(III')、(III'')、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IIIb)、(IIIb')、(IIIb'')、(IIIc)、(IIIc')、(IIIc'')、(IIId)、(IIId')、(IIId'')、(IIIe)、(IIIe')、(IIIe'')、(IIIf)、(IIIf')、(IIIf'')的化合物的一些实施方式中, R^{21} 是5至12元桥连双环基,其中所述桥连双环基有0-2个碳原子被0-2个选自N、O和S的杂原子代替,并且任选地被1至3个 J^1 取代,其中 J^1 选自OH、CN、卤代、 C_1-C_4 烷基和卤代 C_1-C_4 烷基、或当存在N原子时,任选地被N-保护基团取代。

[0679] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IIb)、(IIb')、(IIb'')、(III)、(III')、(III'')、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IIIb)、(IIIb')、(IIIb'')、(IIIc)、(IIIc')、(IIIc'')、(IIId)、(IIId')、(IIId'')、(IIIe)、(IIIe')、(IIIe'')、(IIIf)、(IIIf')、(IIIf'')的化合物的一些实施方式中, R^{21} 选自以下:



[0681] 其中J¹是OH、CN、卤代、C₁-C₄烷基和卤代C₁-C₄烷基,并且n是0-3。在一些实施方式中,n是0。在一些实施方式中,n是1。在一些实施方式中,n是2。在一些实施方式中,卤代C₁-C₄烷基是-CH₂F、-CHF₂或-CF₃。

[0682] 在一些实施方式中,对于本文中的任何化合物,L是C₃-C₁₂亚烷基。在一些实施方式中,对于本文中的任何化合物,L是C₃-C₆亚烷基。在一些实施方式中,对于本文中的任何化合物,L是C₁-C₆亚烷基。

[0683] 在一些实施方式中,对于本文中的任何化合物,L是C₃-C₁₂亚烯基。在一些实施方式中,对于本文中的任何化合物,L是C₃-C₆亚烯基。在一些实施方式中,对于本文中的任何化合物,L是C₁-C₆亚烯基。

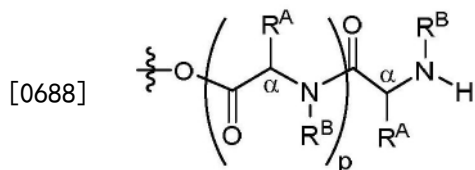
[0684] 在一些实施方式中,L是C₁-C₁₂亚烷基、或C₂-C₁₂亚烯基,其中所述C₁-C₁₂亚烷基或C₂-C₁₂亚烯基任选地被C₁-C₄烷基取代;并且R²¹是H.

[0685] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IIb)、(IIb')、(IIb'')、(III)、(III')、(III'')、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IIIb)、(IIIb')、(IIIb'')、(IIIc)、(IIIc')、(IIIc'')、(IIId)、(IIId')、(IIId'')、(IIIe)、(IIIe')、(IIIe'')、(IIIf)、(IIIf')和(IIIf'')的化合物的一些实施方式中, -L-R²¹是C₉-C₆烯基选自:



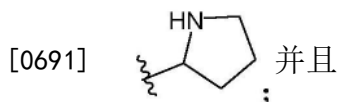
[0687] 在任何前述化合物例如式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IIb)、(IIb')、(IIb'')、(III)、(III')、(III'')、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IIIb)、(IIIb')、(IIIb'')、(IIIc)、(IIIc')、(IIIc'')、(IIId)、(IIId')、(IIId'')、(IIIe)、(IIIe')、

(IIIe'')、(III f)、(III f')和(III f'')的一些实施方式中,其中R⁶是



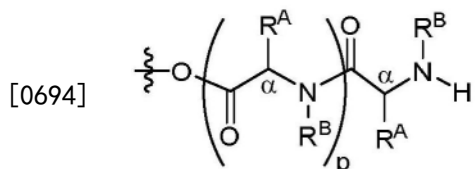
[0689] 每次出现的R^A独立地是氢(甘氨酸)、甲基(丙氨酸)、丙烷-2-基(缬氨酸)、丙烷-1-基(正缬氨酸)、2-甲基丙烷-1-基(亮氨酸)、1-甲基丙烷-1-基(异亮氨酸)、丁烷-1-基(正亮氨酸)、苄基(2-苄基甘氨酸)、苄基(苯丙氨酸)、对羟基苄基(酪氨酸)、吡啶-3-基甲基(色氨酸)、咪唑-4-基甲基(组氨酸)、羟基甲基(丝氨酸)、2-羟基乙基(高丝氨酸)、1-羟基乙基(苏氨酸)、巯基甲基(半胱氨酸)、甲硫基甲基(S-甲基半胱氨酸)、2-巯基乙基(高半胱氨酸)、2-甲硫基乙基(甲硫氨酸)、氨基甲酰甲基(天冬酰胺)、2-氨基甲酰乙基(谷氨酰胺)、羧甲基(天冬氨酸)、2-羧基乙基(谷氨酸)、4-氨基丁烷-1-基(赖氨酸)、4-氨基-3-羟基丁烷-1-基(羟基赖氨酸)、3-氨基丙烷-1-基(鸟氨酸)、3-胍基丙烷-1-基(精氨酸)、或3-脲基-丙烷-1-基(瓜氨酸);

[0690] 每次出现的R^B独立地是H,或R^B与相邻的R^A和N原子一起形成脯氨酸侧链:



[0692] p是0、1或2。

[0693] 在任何前述化合物例如式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IIb)、(IIb')、(IIb'')、(III)、(III')、(III'')、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IIIb)、(IIIb')、(IIIb'')、(IIIc)、(IIIc')、(IIIc'')、(IIId)、(IIId')、(IIId'')、(IIIe)、(IIIe')、(IIIe'')、(III f)、(III f')和(III f'')的一些实施方式中,其中R⁶是

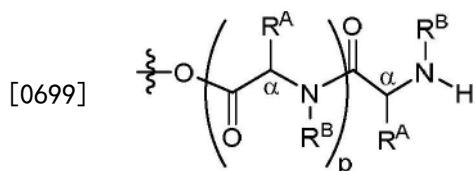


[0695] 每次出现的R^A独立地是甲基(丙氨酸)、丙烷-2-基(缬氨酸)、2-甲基丙烷-1-基(亮氨酸)、咪唑-4-基甲基(组氨酸)、羟基甲基(丝氨酸)、1-羟基乙基(苏氨酸)、氨基甲酰甲基(天冬酰胺)、2-氨基甲酰乙基(谷氨酰胺)、4-氨基丁烷-1-基(赖氨酸)、羧甲基(天冬氨酸)、3-胍基丙烷-1-基(精氨酸)、苄基(苯丙氨酸)、或4-氨基丁烷-1-基(赖氨酸);

[0696] R^B是H;并且

[0697] p是0、1或2。

[0698] 在任何前述化合物例如式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IIb)、(IIb')、(IIb'')、(III)、(III')、(III'')、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IIIb)、(IIIb')、(IIIb'')、(IIIc)、(IIIc')、(IIIc'')、(IIId)、(IIId')、(IIId'')、(IIIe)、(IIIe')、(IIIe'')、(III f)、(III f')和(III f'')的一些实施方式中,其中R⁶是



[0700] 每次出现的R^A独立地是丙烷-2-基(缬氨酸)、2-甲基丙烷-1-基(亮氨酸)、羧甲基(天冬氨酸)、苄基(苯丙氨酸)、或4-氨基丁烷-1-基(赖氨酸)；

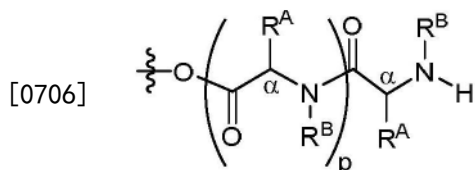
[0701] 各个 R^B 是H;并且

[0702] p是0、1或2。

[0703] 在任何前述化合物例如式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IIb)、(IIb')、(IIb'')、(III)、(III')、(III'')、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IIIb)、(IIIb')、(IIIb'')、(IIIc)、(IIIc')、(IIIc'')、(IIId)、(IIId')、(IIId'')、(IIIe)、(IIIe')、(IIIe'')、(IIIf)、(IIIf')和(IIIf'')的一些实施方式中,p是0。

[0704] 在任何前述化合物例如式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IIb)、(IIb')、(IIb'')、(III)、(III')、(III'')、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IIIb)、(IIIb')、(IIIb'')、(IIIc)、(IIIc')、(IIIc'')、(IIId)、(IIId')、(IIId'')、(IIIe)、(IIIe')、(IIIe'')、(IIIf)、(IIIf')和(IIIf'')的一些实施方式中,p是1。

[0705] 在任何前述化合物例如式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IIb)、(IIb')、(IIb'')、(III)、(III')、(III'')、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IIIb)、(IIIb')、(IIIb'')、(IIIc)、(IIIc')、(IIIc'')、(IIId)、(IIId')、(IIId'')、(IIIe)、(IIIe')、(IIIe'')、(IIIIf)、(IIIIf')和(IIIIf'')的一些实施方式中,其中R⁶是



[0707] 并且p是1;

[0708] 第一个R^A是丙烷-2-基(缬氨酸),第二个R^A是丙烷-2-基(缬氨酸);并且各个R^B是H(即二肽Val-Val);或

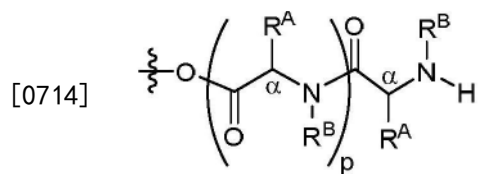
[0709] 第一个R^A是2-甲基丙烷-1-基(亮氨酸),第二个R^A是2-甲基丙烷-1-基(亮氨酸);并且各个R^B是H(即二肽Leu-Leu);或

[0710] 第一个R^A是甲基(丙氨酸),第二个R^A是甲基(丙氨酸);并且各个R^B是H(即二肽Ala-Ala);或

[0711] 第一个R^A是4-氨基丁烷-1-基(赖氨酸);第二个R^A是4-氨基丁烷-1-基(赖氨酸);并且各个R^B是H(即二肽Lys-Lys);或

[0712] 第一个R^A是氢;第二个R^A是4-氨基丁烷-1-基,并且各个R^B是H(即二肽Gly-Lys)。

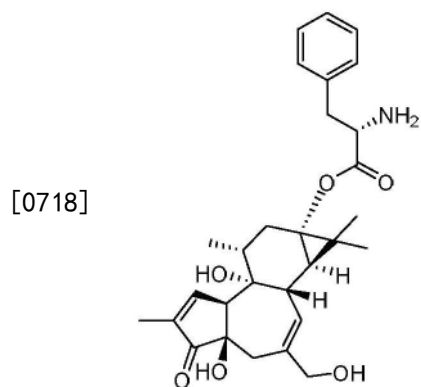
[0713] 在任何前述化合物例如式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IIb)、(IIb')、(IIb'')、(III)、(III')、(III'')、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IIIb)、(IIIb')、(IIIb'')、(IIIc)、(IIIc')、(IIIc'')、(IIId)、(IIId')、(IIId'')、(IIIe)、(IIIe')、(IIIe'')、(IIIf)、(IIIf')和(IIIf'')的一些实施方式中,其中R⁶是



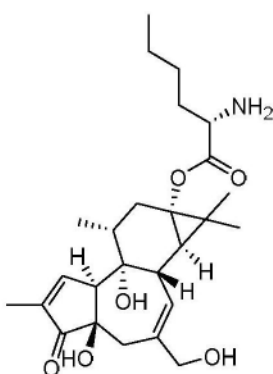
[0715] 甘氨酸以外的氨基酸的各个 α -碳处于L或D构型。在一些实施方式中,甘氨酸以外的氨基酸的 α -碳处于L构型。

[0716] 在一些实施方式中,所述化合物选自表1中的化合物或其药用盐:

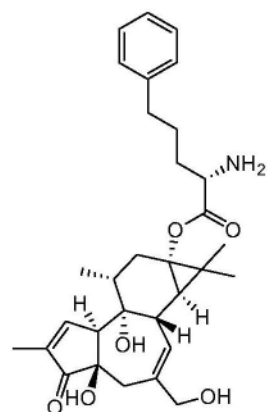
[0717] 表1



K101-C1303

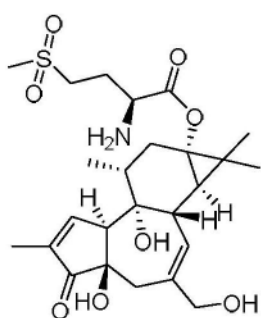


K101-C1317

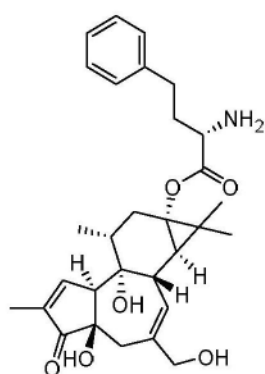


[0719]

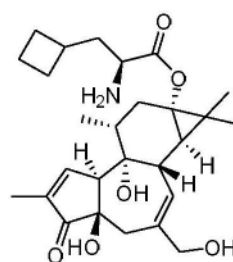
K101-C1319



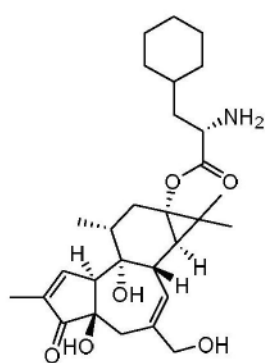
K101-C1326



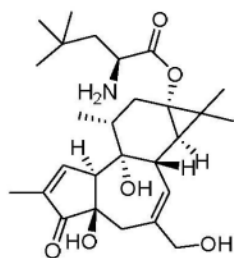
K101-C1318



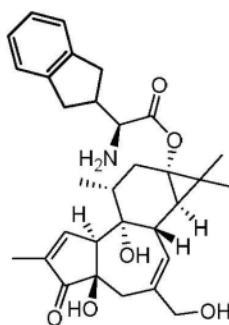
K101-C1325



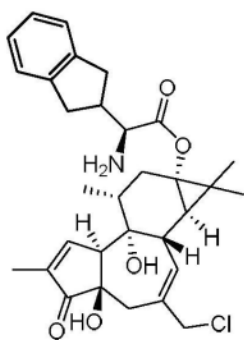
K101-C1327



K101-C1328

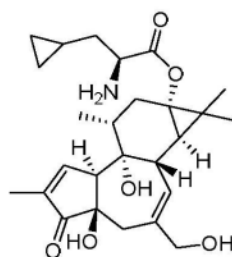


K101-C1329

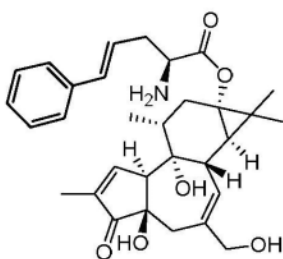


[0720]

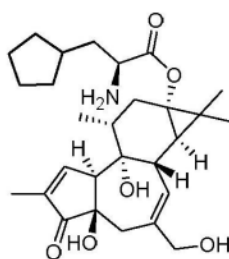
K101-C1329-Cl



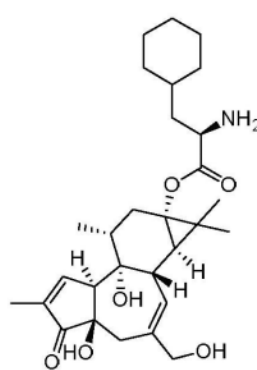
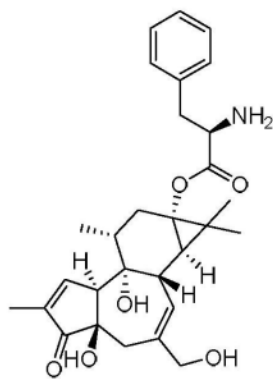
K101-C1330



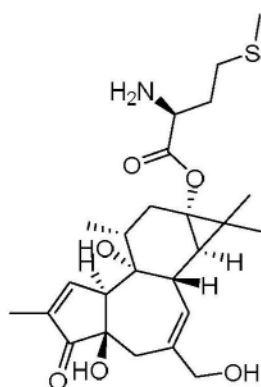
K101-C1331



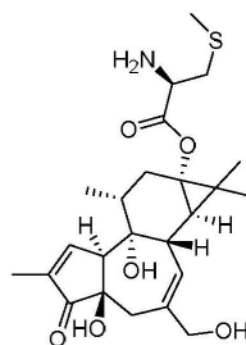
K101-C1332



K101-C1336

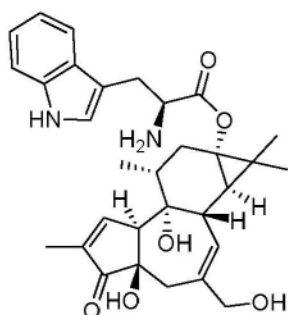


K101-C1337

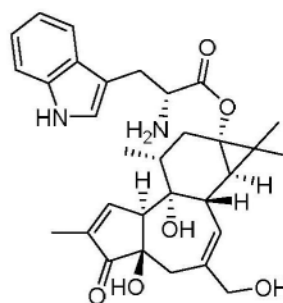


K101-C1338

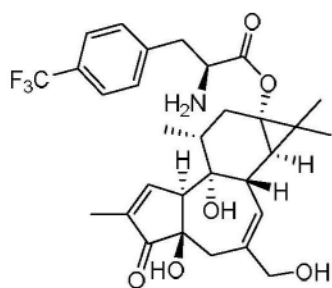
[0721]



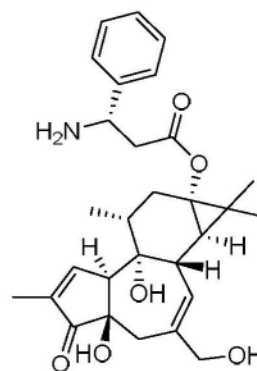
K101-C1339



K101-C1340

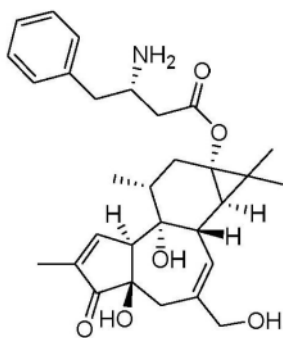


K101-C1341

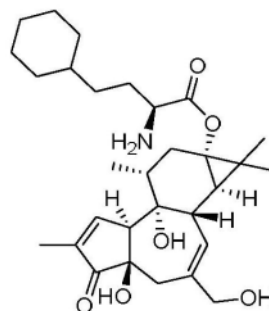


K101-C1342

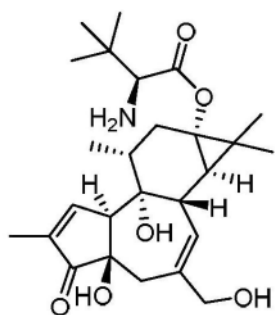
K101-C1343



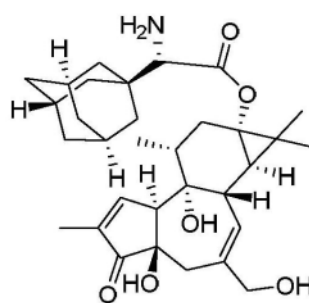
K101-C1344



K101-C1345

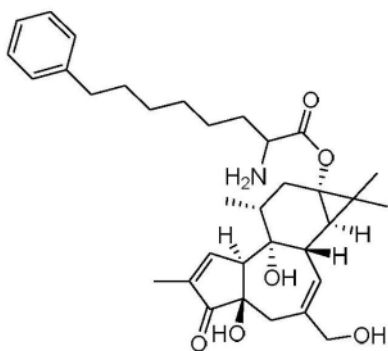


K101-C1346

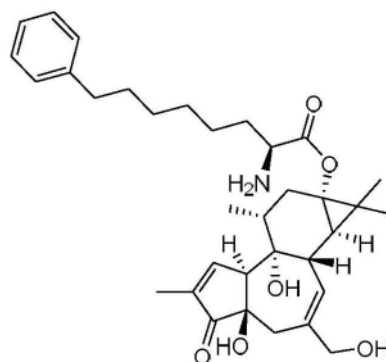


K101-C1347

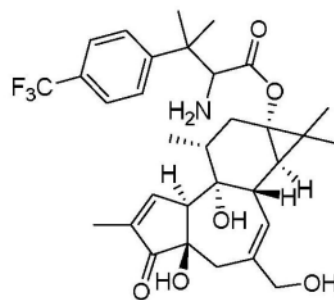
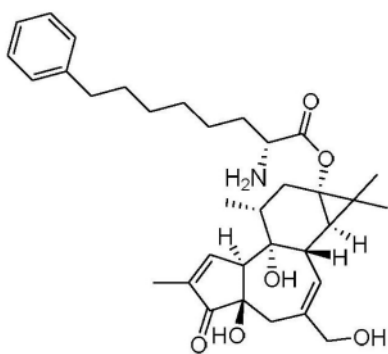
[0722]



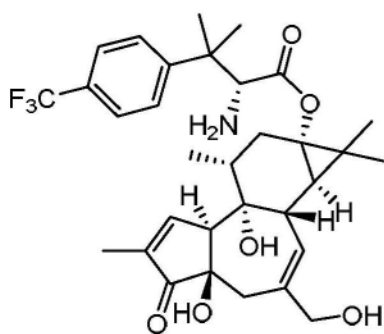
K101-C1348



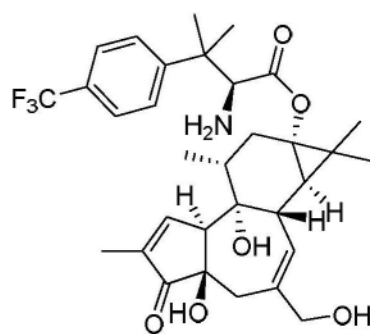
K101-C134802



K101-C134801

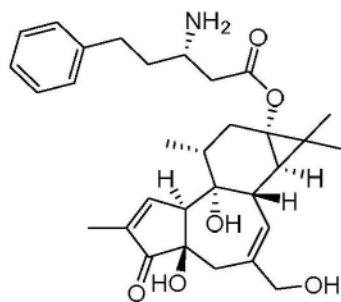


K101-C1349

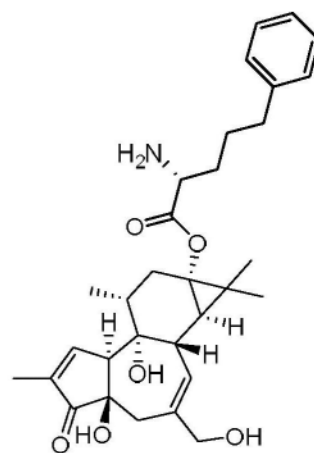


K101-C134901

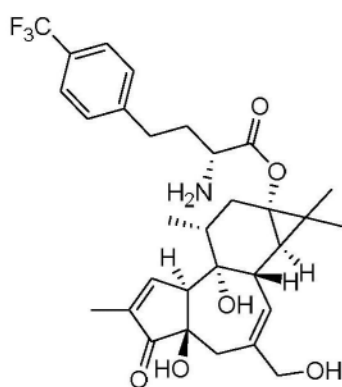
[0723]



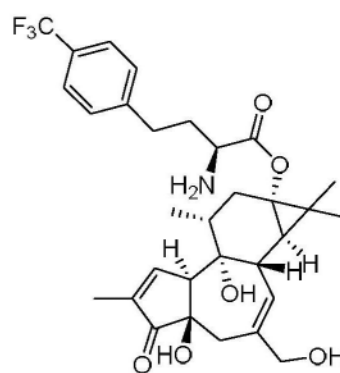
K101-C134902



K101-C1350

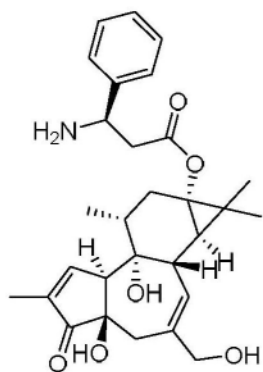


K101-C1351

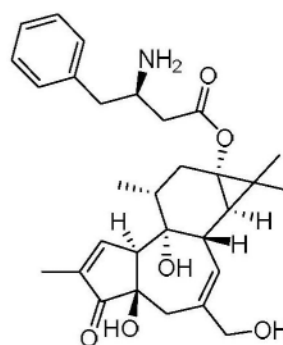


K101-C135601

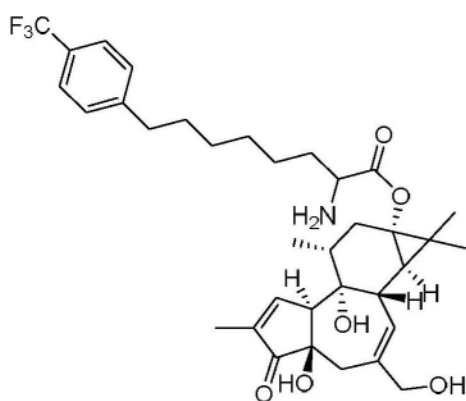
K101-C135002



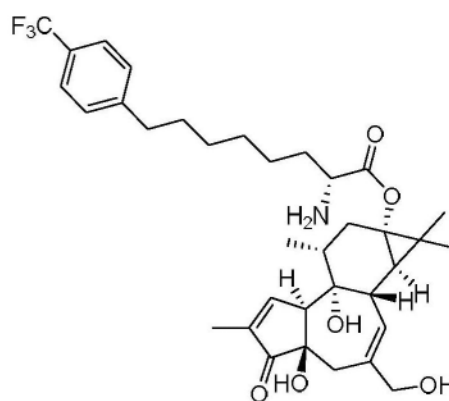
K101-C1357



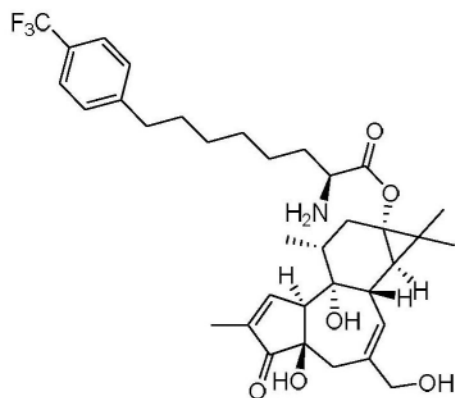
K101-C1358



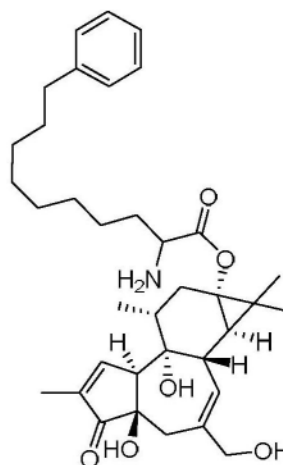
K101-C1359



K101-C135901

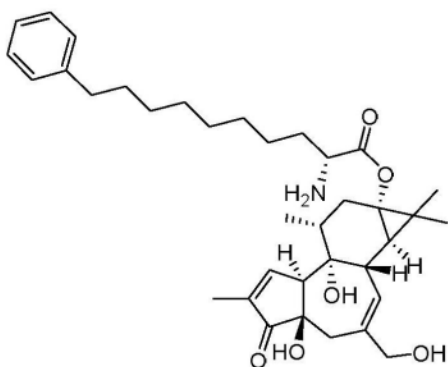


K101-C135902

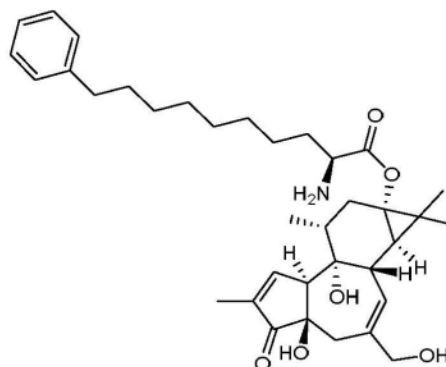


K101-C1361

[0724]

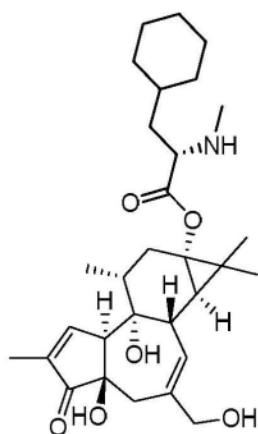


K101-C136101

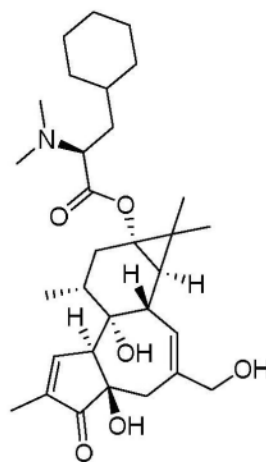


K101-C136102

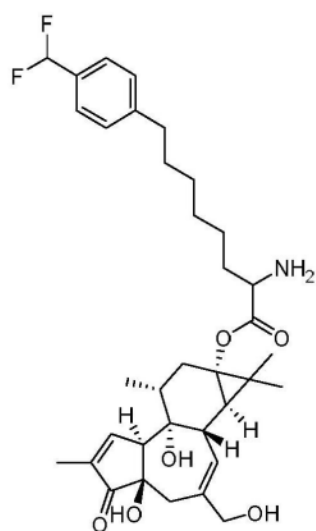
[0725]



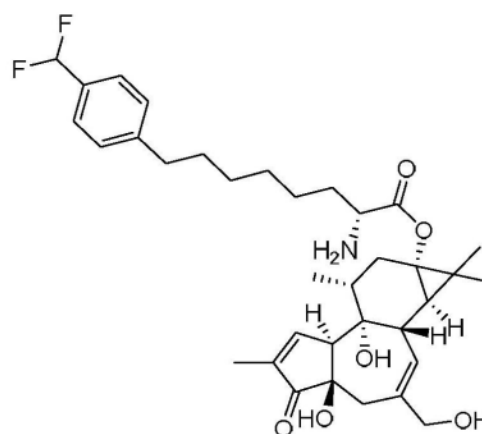
K101-C1364



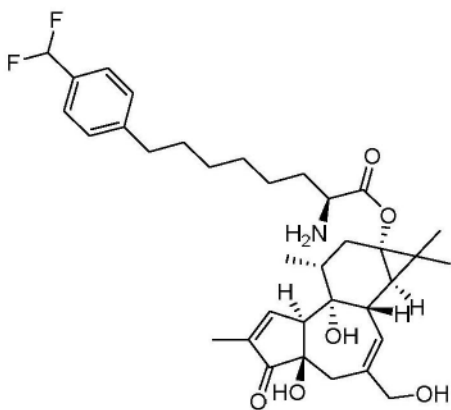
K101-C1365



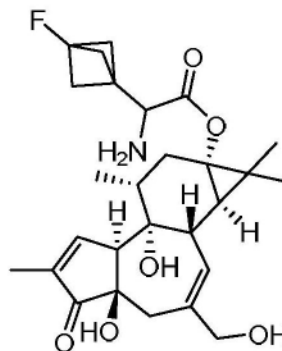
K101-C1370



K101-C137001

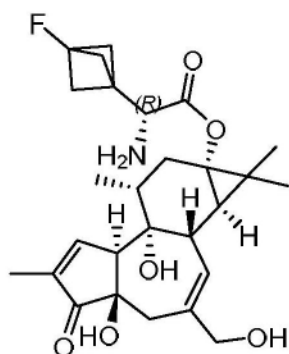


K101-C137002

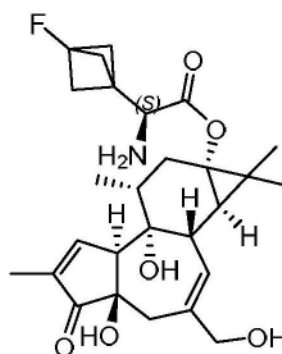


K101-C1373

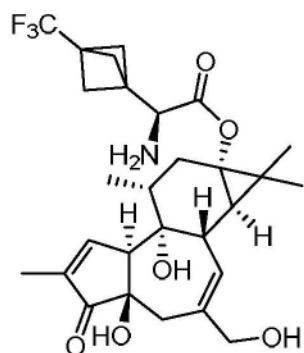
[0726]



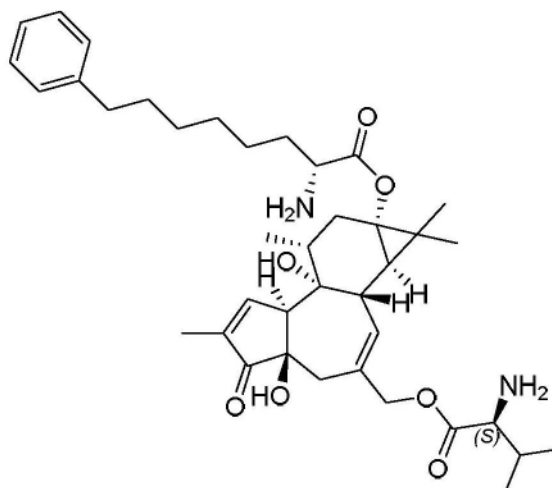
K101-C137301



K101-C137302

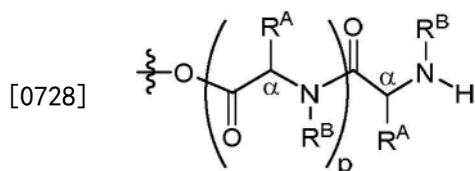


K101-C1375



K101-C134801C2003

[0727] 在一些实施方式中,对于表1的每个化合物,C20碳原子上的-OH在适当的情况下被下面的基团取代



[0729] 其中，

[0730] 每次出现的 R^A 独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链，其中每次出现的 R^A 相同或不同；

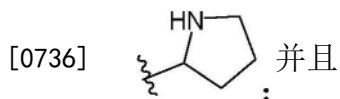
[0731] 每次出现的 R^B 独立地是H，或 R^B 与 R^A 以及它所连接的N原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环，其中每次出现的 R^B 相同或不同；并且

[0732] p 是0、1或2；

[0733] 在C20碳上的氨基酸部分的一些实施方式中，

[0734] 每次出现的 R^A 独立地是氢(甘氨酸)、甲基(丙氨酸)、丙烷-2-基(缬氨酸)、丙烷-1-基(正缬氨酸)、2-甲基丙烷-1-基(亮氨酸)、1-甲基丙烷-1-基(异亮氨酸)、丁烷-1-基(正亮氨酸)、苄基(2-苄基甘氨酸)、苄基(苯丙氨酸)、对羟基苄基(酪氨酸)、吡啶-3-基甲基(色氨酸)、咪唑-4-基甲基(组氨酸)、羟基甲基(丝氨酸)、2-羟基乙基(高丝氨酸)、1-羟基乙基(苏氨酸)、巯基甲基(半胱氨酸)、甲巯基甲基(S-甲基半胱氨酸)、2-巯基乙基(高半胱氨酸)、2-甲巯基乙基(甲硫氨酸)、氨基甲酰甲基(天冬酰胺)、2-氨基甲酰乙基(谷氨酰胺)、羧甲基(天冬氨酸)、2-羧基乙基(谷氨酸)、4-氨基丁烷-1-基(赖氨酸)、4-氨基-3-羟基丁烷-1-基(羟基赖氨酸)、3-氨基丙烷-1-基(鸟氨酸)、3-胍基丙烷-1-基(精氨酸)、或3-脒基-丙烷-1-基(瓜氨酸)；

[0735] 每次出现的 R^B 独立地是H，或 R^B 与相邻的 R^A 和N原子一起形成脯氨酸侧链：



[0737] p 是0、1或2。

[0738] 在一些实施方式中，每次出现的 R^A 独立地是甲基(丙氨酸)、丙烷-2-基(缬氨酸)、2-甲基丙烷-1-基(亮氨酸)、咪唑-4-基甲基(组氨酸)、羟基甲基(丝氨酸)、1-羟基乙基(苏氨酸)、氨基甲酰甲基(天冬酰胺)、2-氨基甲酰乙基(谷氨酰胺)、4-氨基丁烷-1-基(赖氨酸)、羧甲基(天冬氨酸)、3-胍基丙烷-1-基(精氨酸)、苄基(苯丙氨酸)、或4-氨基丁烷-1-基(赖氨酸)；

[0739] R^B 是H；并且

[0740] p 是0、1或2。

[0741] 在一些实施方式中，每次出现的 R^A 独立地是丙烷-2-基(缬氨酸)、2-甲基丙烷-1-基(亮氨酸)、羧甲基(天冬氨酸)、苄基(苯丙氨酸)、或4-氨基丁烷-1-基(赖氨酸)；

[0742] 各个 R^B 是H；并且

[0743] p 是0、1或2。

[0744] 在一些实施方式中， p 是0。

[0745] 在一些实施方式中， p 是1。

[0746] 在一些实施方式中，

[0747] p是1;

[0748] 第一个 R^A 是丙烷-2-基(缬氨酸),第二个 R^A 是丙烷-2-基(缬氨酸);并且各个 R^B 是H(即二肽Val-Val);或

[0749] 第一个 R^A 是2-甲基丙烷-1-基(亮氨酸),第二个 R^A 是2-甲基丙烷-1-基(亮氨酸);并且各个 R^B 是H(即二肽Leu-Leu);或

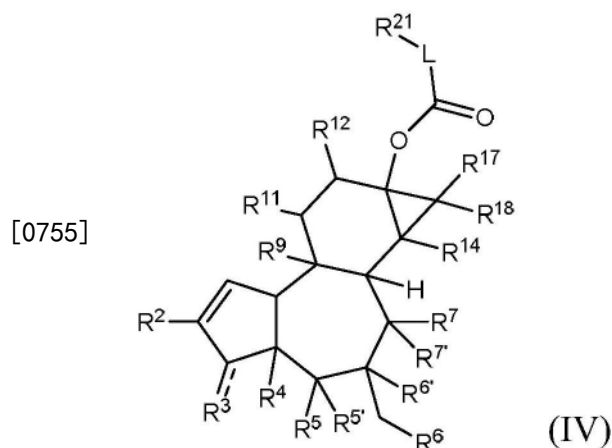
[0750] 第一个 R^A 是甲基(丙氨酸),第二个 R^A 是甲基(丙氨酸);并且各个 R^B 是H(即二肽Ala-Ala);或

[0751] 第一个 R^A 是4-氨基丁烷-1-基(赖氨酸);第二个 R^A 是4-氨基丁烷-1-基(赖氨酸);并且各个 R^B 是H(即二肽Lys-Lys);或

[0752] 第一个 R^A 是氢;第二个 R^A 是4-氨基丁烷-1-基,并且各个 R^B 是H(即二肽Gly-Lys)。

[0753] 在一些实施方式中,甘氨酸以外的氨基酸的各个 α -碳处于L或D构型。在一些实施方式中,甘氨酸以外的氨基酸的各个 α -碳处于L构型。

[0754] 在另一个方面,本公开提供了式(IV)的化合物:



[0756] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体;

[0757] 其中

[0758] R^2 是 C_1 - C_4 烷基;

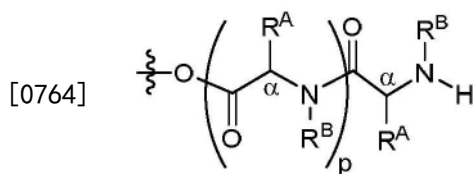
[0759] R^3 当(---)为键时是与环碳成双键的O,或是 $-OR^a$;其中 R^a 是H或 $-C(O)R^{a1}$,其中 R^{a1} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基;

[0760] R^4 和 R^5 各自独立地是H或 $-OR^b$,其中 R^b 是H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基;

[0761] $R^{5'}$ 和 $R^{6'}$ 是H,或 $R^{5'}$ 和 $R^{6'}$ 形成键或在化合价允许时与共同的O原子键合形成环氧环;

[0762] R^6 是OH、卤代、或 $-OC(O)R^c$,其中 R^c 是 $-C_1$ - C_6 烷基、 $-C_1$ - C_6 烷基- $(NR^{c1})_2$ 或 $-C_1$ - C_6 烷基 $C(O)OR^k$, R^{c1} 是H、 C_1 - C_6 烷基,或两个 R^{c1} 与N原子一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至7元杂环基;或

[0763] R^6 是



[0765] 其中，

[0766] 每次出现的R^A独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链,其中每次出现的R^A相同或不同;

[0767] 每次出现的R^B独立地是H,或R^B与R^A以及它所连接的N原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环,其中每次出现的R^B相同或不同;并且

[0768] p是0、1或2:

[0769] $R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 是H,或 $R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 形成键或在化合价允许时与共同的O原子键合形成环氧环;

[0770] R^7 是H或OH;

[0771] R^9 是 OR^e ,其中 R^e 是H、 C_1 - C_6 烷基、或芳基;

[0772] R¹¹是C₁-C₄烷基;

[0773] R^{12} 是H、-OH、-OC(O) R^f ,其中 R^f 是 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_0 - C_{12} 脂族- C_3 - C_7 环烷基、 C_0 - C_{11} 脂族杂环烷基、 C_0 - C_{11} 脂族芳基、或 C_0 - C_{11} 脂族杂芳基;

[0774] R^{14} 是H或 OR^g ; 其中 R^g 是H或 C_1 - C_6 烷基;

[0775] R^{17} 和 R^{18} 各自独立地是 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷基- OR^h ,其中 R^h 是 C_1 - C_6 烷基;

[0776] L是C₀-C₆烷基亚芳基、C₀-C₆烷基杂亚芳基、C₀-C₆烷基C₃-C₇环亚烷基、C₁-C₁₂亚烷基或C₀-C₁₀亚烯基,其中所述C₁-C₁₀亚烷基或C₀-C₁₀亚烯基任选地被OH或C₁-C₄烷基取代;并且

[0777] R^{21} 是 H、-OH、-SH、-S(O)₂R^j、-SR^j、-N(R^j)₂、-Si(R^j)₃、C₃-C₇ 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C₅-C₁₂ 环烷基、5 至 12 元桥连双环基、金刚烷基、或 -C(O)OR^k，其中所述 C₃-C₇ 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C₅-C₁₂ 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被 1 至 3 个 J¹ 取代；并且其中任选地所述螺 C₅-C₁₂ 环烷基或桥连双环基的 1 至 2 个碳原子被选自 N、O 和 S 的杂原子代替，并任选地被 C₁-C₄ 烷基取代、或当存在 N 原子时被 N-保护基团取代；

[0778] 各个R^j独立地是C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₀-C₆烷基C₃-C₇环烷基、C₀-C₆烷基杂环基、C₀-C₆烷基芳基、或C₀-C₆烷基杂芳基,其中所述C₃-C₇环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被1至3个J¹取代;

[0779] J¹选自OH、CN、卤代、C₁-C₄烷基和卤代C₁-C₄烷基;并且

[0780] R^k 是 H 或 M^+ 抗衡离子。

[0781] 在一些实施方式中,式(IV)的化合物不包括下述的化合物,其中:

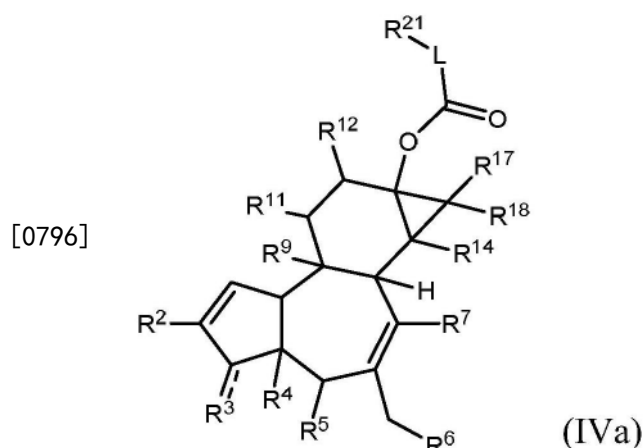
[0782] -L-R²¹是



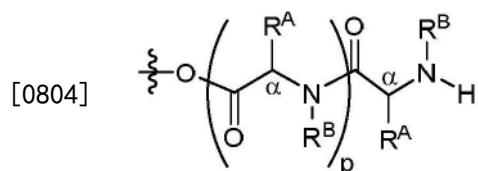
[0784] R^2 和 R^{11} 是 CH_3 ;

[0785] R^3 是=0;

- [0786] R^4 是OH;
 [0787] R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^7 和 R^{14} 是H;
 [0788] $R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 一起形成键;
 [0789] R^9 是OH;
 [0790] R^{12} 是H;
 [0791] R^{17} 和 R^{18} 是 $-\text{CH}_3$;
 [0792] R^A 是丙烷-2-基(缬氨酸);
 [0793] R^B 是H;并且
 [0794] p是0。
 [0795] 在一些实施方式中,所述化合物具有式(IVa)的结构:



- [0797] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体;
 [0798] 其中
 [0799] R^2 是 C_1 - C_4 烷基;
 [0800] R^3 当(---)为键时是与环碳成双键的O,或是 $-\text{OR}^a$;其中 R^a 是H或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{a1}$,其中 R^{a1} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基;
 [0801] R^4 和 R^5 各自独立地是H或 $-\text{OR}^b$,其中 R^b 是H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基;
 [0802] R^6 是OH、卤代、或 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$,其中 R^c 是 $-\text{C}_1$ - C_6 烷基、 $-\text{C}_1$ - C_6 烷基- $(\text{NR}^{c1})_2$ 或 $-\text{C}_1$ - C_6 烷基 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^k$, R^{c1} 是H、 C_1 - C_6 烷基,或两个 R^{c1} 与N原子一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至7元杂环基;或
 [0803] R^6 是



- [0805] 其中,
 [0806] 每次出现的 R^A 独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链,其中每次出现的 R^A 相同或不同;
 [0807] 每次出现的 R^B 独立地是H,或 R^B 与 R^A 以及它所连接的N原子一起形成天然或非天然

氨基酸的杂环,其中每次出现的 R^B 相同或不同;并且

[0808] p 是0、1或2;

[0809] R^7 是H或OH;

[0810] R^9 是 OR^e ,其中 R^e 是H、 C_1-C_6 烷基、或芳基;

[0811] R^{11} 是 C_1-C_4 烷基;

[0812] R^{12} 是H、-OH、-OC(O) R^f ,其中 R^f 是 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 烯基、- C_0-C_{12} 脂族- C_3-C_7 环烷基、- C_0-C_{12} 脂族杂环烷基、- C_0-C_{12} 脂族芳基、或- C_0-C_{12} 脂族杂芳基;

[0813] R^{14} 是H或 OR^g ;其中 R^g 是H或 C_1-C_6 烷基;

[0814] R^{17} 和 R^{18} 各自独立地是 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷基- OR^h ,其中 R^h 是H或 C_1-C_6 烷基;

[0815] L 是 C_0-C_6 烷基亚芳基、 C_0-C_6 烷基杂亚芳基、 C_0-C_6 烷基 C_3-C_7 环亚烷基、 C_1-C_{12} 亚烷基或 C_2-C_{12} 亚烯基,其中所述 C_1-C_{12} 亚烷基或 C_2-C_{12} 亚烯基任选地被OH或 C_1-C_4 烷基取代;并且

[0816] R^{21} 是H、-OH、-SH、-S(O) $_2R^j$ 、-SR ^{j} 、-N(R ^{j}) $_2$ 、-Si(R ^{j}) $_3$ 、 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、5至12元桥连双环基、金刚烷基、或-C(O)OR ^{k} ,其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被1至3个J ^{1} 取代;并且其中任选地所述螺 C_5-C_{12} 环烷基或桥连双环基的1至2个碳原子被选自N、O和S的杂原子代替,并任选地被 C_1-C_4 烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代;

[0817] 各个 R^j 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_0-C_6 烷基 C_3-C_7 环烷基、 C_0-C_6 烷基杂环基、 C_0-C_6 烷基芳基、或 C_0-C_6 烷基杂芳基,其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被1至3个J ^{1} 取代;

[0818] J ^{1} 选自OH、CN、卤代、 C_1-C_4 烷基和卤代 C_1-C_4 烷基;并且

[0819] R^k 是H或M $^+$ 抗衡离子。

[0820] 在一些实施方式中,式(IVa)的化合物不包括下述的化合物,其中:

[0821] -L-R ^{21} 是



[0823] R^2 和 R^{11} 是CH $_3$;

[0824] R^3 是=O;

[0825] R^4 是OH;

[0826] R^5 , R^7 和 R^{14} 是H;

[0827] R^9 是OH;

[0828] R^{12} 是H;

[0829] R^{17} 和 R^{18} 是-CH $_3$;

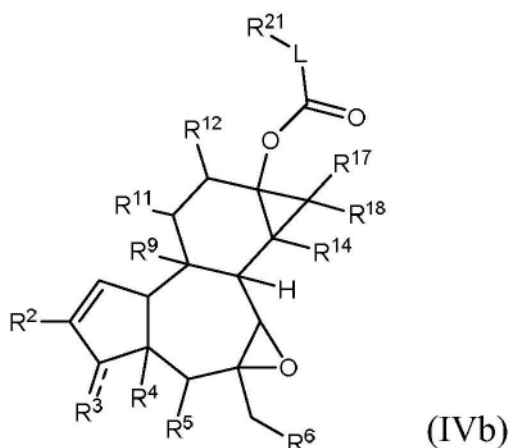
[0830] R^A 是丙烷-2-基(缬氨酸);

[0831] R^B 是H;并且

[0832] p 是0。

[0833] 在一些实施方式中,所述化合物具有式(IVb)的结构:

[0834]

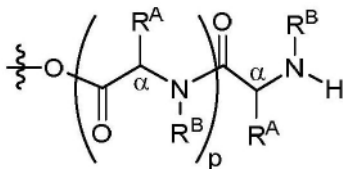


[0835] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体；

[0836] 其中

[0837] R^2 是 C_1 - C_4 烷基；[0838] R^3 当 (---) 为键时是与环碳成双键的 O, 或是 $-OR^a$; 其中 R^a 是 H 或 $-C(O)R^{a1}$, 其中 R^{a1} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基；[0839] R^4 和 R^5 各自独立地是 H 或 $-OR^b$, 其中 R^b 是 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基；[0840] R^6 是 OH、卤代、或 $-OC(O)R^c$, 其中 R^c 是 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基- $(NR^{c1})_2$ 或 C_1 - C_6 烷基 $C(O)OR^k$, R^{c1} 是 H、 C_1 - C_6 烷基, 或两个 R^{c1} 与 N 原子一起形成含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 7 元杂环基；或[0841] R^6 是

[0842]



[0843] 其中，

[0844] 每次出现的 R^A 独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链, 其中每次出现的 R^A 相同或不同；[0845] 每次出现的 R^B 独立地是 H, 或 R^B 与 R^A 以及它所连接的 N 原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环, 其中每次出现的 R^B 相同或不同；并且[0846] p 是 0、1 或 2；[0847] R^7 是 H 或 OH；[0848] R^9 是 OR^e , 其中 R^e 是 H、 C_1 - C_6 烷基、或芳基；[0849] R^{11} 是 C_1 - C_4 烷基；[0850] R^{12} 是 H、-OH、 $-OC(O)R^f$, 其中 R^f 是 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 $-C_0$ - C_{12} 脂族- C_3 - C_7 环烷基、 $-C_0$ - C_{12} 脂族杂环烷基、 $-C_0$ - C_{12} 脂族芳基、或 $-C_0$ - C_{12} 脂族杂芳基；[0851] R^{14} 是 H 或 OR^g ; 其中 R^g 是 H 或 C_1 - C_6 烷基；[0852] R^{17} 和 R^{18} 各自独立地是 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷基- OR^h , 其中 R^h 是 H 或 C_1 - C_6 烷基；[0853] L 是 C_0 - C_6 烷基亚芳基、 C_0 - C_6 烷基杂亚芳基、 C_0 - C_6 烷基 C_3 - C_7 环亚烷基、 C_1 - C_{12} 亚烷基

或 C_2-C_{12} 亚烯基,其中所述 C_1-C_{12} 亚烷基或 C_2-C_{12} 亚烯基任选地被OH或 C_1-C_4 烷基取代;并且

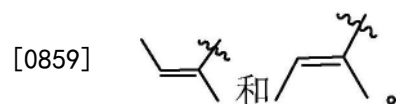
[0854] R^{21} 是H、-OH、-SH、-S(O) $_2R^j$ 、-SR ^{j} 、-N(R ^{j}) $_2$ 、-Si(R ^{j}) $_3$ 、 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、5至12元桥连双环基、金刚烷基、或-C(O)OR ^{k} ,其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被1至3个J ^{1} 取代;并且其中任选地所述螺 C_5-C_{12} 环烷基或桥连双环基的1至2个碳原子被选自N、O和S的杂原子代替,并任选地被 C_1-C_4 烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代;

[0855] 各个R ^{j} 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_0-C_6 烷基 C_3-C_7 环烷基、 C_0-C_6 烷基杂环基、 C_0-C_6 烷基芳基、或 C_0-C_6 烷基杂芳基,其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被1至3个J ^{1} 取代;

[0856] J ^{1} 选自OH、CN、卤代、 C_1-C_4 烷基和卤代 C_1-C_4 烷基;并且

[0857] R ^{k} 是H或M $^+$ 抗衡离子。

[0858] 在式(IV)、(IVa)和(IVb)的化合物的一些实施方式中,R ^{a1} 的 C_2-C_6 烯基独立地选自:



[0860] 在一些实施方式中,R ^{a1} 独立地选自:

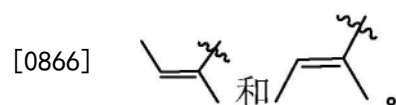


[0862] 在一些实施方式中,R ^{3} 是-OR ^{a} ;其中R ^{a} 是H或-C(O)R ^{a1} ,其中R ^{a1} 是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_0-C_6 烷基芳基、或 C_0-C_6 烷基杂芳基。在一些实施方式中, C_0-C_6 烷基芳基的芳基是苯基。在一些实施方式中, C_0-C_6 烷基芳基的芳基任选地被1至3个OH、CN、卤代、 C_1-C_4 烷基和卤代 C_1-C_4 烷基取代。

[0863] 在式(IV)、(IVa)和(IVb)的化合物的一些实施方式中,

[0864] R ^{3} 是与碳原子成双键的O。

[0865] 在式(IV)、(IVa)和(IVb)的化合物的一些实施方式中,R ^{f} 的 C_2-C_{12} 烯基独立地选自:



[0867] 在一些实施方式中,R ^{f} 独立地选自:



[0869] 在式(IV)、(IVa)和(IVb)的化合物的一些实施方式中,R ^{2} 、R ^{11} 、R ^{17} 和R ^{18} 中的一个或多个是-CH $_3$ 。在一些实施方式中,R ^{2} 、R ^{11} 、R ^{17} 和R ^{18} 每个都是-CH $_3$ 。

[0870] 在式(IV)、(IVa)和(IVb)的化合物的一些实施方式中,R ^{4} 和R ^{5} 各自独立地是H或-OH。

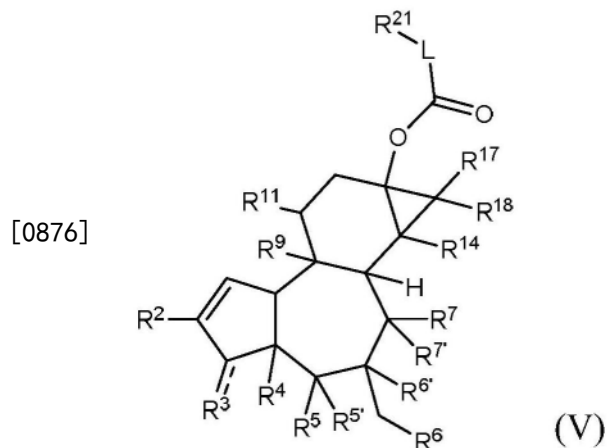
[0871] 在式 (IV)、(IVa) 和 (IVb) 的化合物的一些实施方式中,

[0872] R^2 、 R^{11} 、 R^{17} 和 R^{18} 是 $-\text{CH}_3$;

[0873] R^3 是与碳原子成双键的 O; 并且

[0874] R^4 和 R^5 各自独立地是 H 或 $-\text{OH}$ 。

[0875] 在一些实施方式中, 所述化合物具有式 (V) 的结构:



[0877] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体;

[0878] 其中

[0879] R^2 是 C_1 - C_4 烷基;

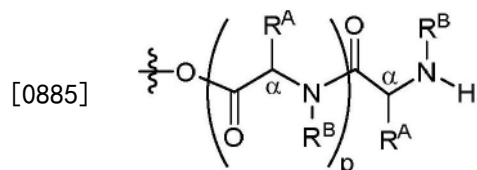
[0880] R^3 当 (---) 为键时是与环碳成双键的 O, 或是 $-\text{OR}^a$; 其中 R^a 是 H 或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{a1}$, 其中 R^{a1} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基;

[0881] R^4 和 R^5 各自独立地是 H 或 $-\text{OR}^b$, 其中 R^b 是 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基;

[0882] $R^{5'}$ 和 $R^{6'}$ 是 H, 或 $R^{5'}$ 和 $R^{6'}$ 形成键或在化合价允许时与共同的 O 原子键合形成环氧环;

[0883] R^6 是 OH、卤代、或 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$, 其中 R^c 是 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基- $(\text{NR}^{c1})_2$ 或 C_1 - C_6 烷基 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^k$, R^{c1} 是 H、 C_1 - C_6 烷基, 或两个 R^{c1} 与 N 原子一起形成含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 7 元杂环基; 或

[0884] R^6 是



[0886] 其中,

[0887] 每次出现的 R^A 独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链, 其中每次出现的 R^A 相同或不同;

[0888] 每次出现的 R^B 独立地是 H, 或 R^B 与 R^A 以及它所连接的 N 原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环, 其中每次出现的 R^B 相同或不同; 并且

[0889] p 是 0、1 或 2;

[0890] $R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 是 H, 或 $R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 形成键或在化合价允许时与共同的 O 原子键合形成环氧

环;

[0891] R^7 是H或OH;

[0892] R^9 是 OR^e , 其中 R^e 是H、 C_1-C_6 烷基、或芳基;

[0893] R^{11} 是 C_1-C_4 烷基;

[0894] R^{14} 是H或 OR^g ; 其中 R^g 是H或 C_1-C_6 烷基;

[0895] R^{17} 和 R^{18} 各自独立地是 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷基- OR^h , 其中 R^h 是H或 C_1-C_6 烷基;

[0896] L是 C_0-C_6 烷基亚芳基、 C_0-C_6 烷基杂亚芳基、 C_0-C_6 烷基 C_3-C_7 环亚烷基、 C_1-C_{12} 亚烷基或 C_2-C_{12} 亚烯基, 其中所述 C_1-C_{12} 亚烷基或 C_2-C_{12} 亚烯基任选地被OH或 C_1-C_4 烷基取代; 并且

[0897] R^{21} 是H、-OH、-SH、-S(O) $_2R^j$ 、-SR ^{j} 、-N(R ^{j}) $_2$ 、-Si(R ^{j}) $_3$ 、 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、5至12元桥连双环基、金刚烷基、或-C(O)OR ^{k} , 其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被1至3个J ^{1} 取代; 并且其中任选地所述螺 C_5-C_{12} 环烷基或桥连双环基的1至2个碳原子被选自N、O和S的杂原子代替, 并任选地被 C_1-C_4 烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代;

[0898] 各个R ^{j} 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_0-C_6 烷基 C_3-C_7 环烷基、 C_0-C_6 烷基杂环基、 C_0-C_6 烷基芳基、或 C_0-C_6 烷基杂芳基, 其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被1至3个J ^{1} 取代;

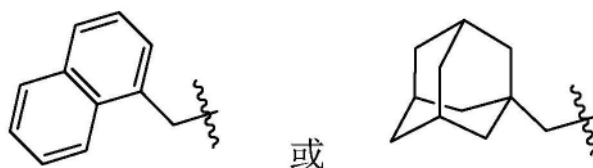
[0899] J ^{1} 选自OH、CN、卤代、 C_1-C_4 烷基和卤代 C_1-C_4 烷基; 并且

[0900] R ^{k} 是H或M $^+$ 抗衡离子。

[0901] 在一些实施方式中, 式(V)的化合物不包括下述的化合物, 其中:

[0902] -L-R ^{21} 是

[0903]



[0904] R ^{2} 和R ^{11} 是CH $_3$;

[0905] R ^{3} 是=O;

[0906] R ^{4} 是OH;

[0907] R ^{5} 、R $^{5'}$ 、R ^{7} 和R ^{14} 是H;

[0908] R $^{6'}$ 和R $^{7'}$ 一起形成键;

[0909] R ^{9} 是OH;

[0910] R ^{17} 和R ^{18} 是-CH $_3$;

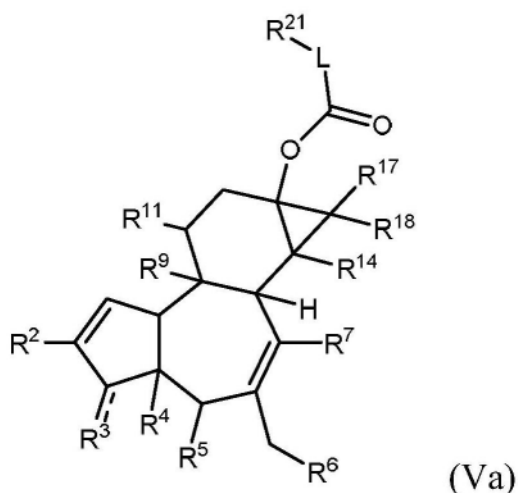
[0911] RA是丙烷-2-基(缬氨酸);

[0912] R ^{b} 是H; 并且

[0913] p是0。

[0914] 在一些实施方式中, 所述化合物具有式(Va)的结构:

[0915]

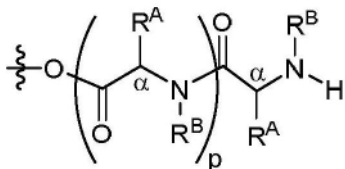


[0916] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体；

[0917] 其中

[0918] R^2 是 C_1 - C_4 烷基；[0919] R^3 当 (---) 为键时是与环碳成双键的 O, 或是 $-OR^a$; 其中 R^a 是 H 或 $-C(O)R^{a1}$, 其中 R^{a1} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基；[0920] R^4 和 R^5 各自独立地是 H 或 $-OR^b$, 其中 R^b 是 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基；[0921] R^6 是 OH、卤代、或 $-OC(O)R^c$, 其中 R^c 是 $-C_1$ - C_6 烷基、 $-C_1$ - C_6 烷基- $(NR^{c1})_2$ 或 $-C_1$ - C_6 烷基 $C(O)OR^k$, R^{c1} 是 H、 C_1 - C_6 烷基, 或两个 R^{c1} 与 N 原子一起形成含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 7 元杂环基；或[0922] R^6 是

[0923]



[0924] 其中，

[0925] 每次出现的 R^A 独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链, 其中每次出现的 R^A 相同或不同；[0926] 每次出现的 R^B 独立地是 H, 或 R^B 与 R^A 以及它所连接的 N 原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环, 其中每次出现的 R^B 相同或不同；并且

[0927] p 是 0、1 或 2；

[0928] R^7 是 H 或 OH；[0929] R^9 是 OR^e , 其中 R^e 是 H、 C_1 - C_6 烷基、或芳基；[0930] R^{11} 是 C_1 - C_4 烷基；[0931] R^{14} 是 H 或 OR^g ; 其中 R^g 是 H 或 C_1 - C_6 烷基；[0932] R^{17} 和 R^{18} 各自独立地是 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷基- OR^h , 其中 R^h 是 H 或 C_1 - C_6 烷基；[0933] L 是 C_0 - C_6 烷基亚芳基、 C_0 - C_6 烷基杂亚芳基、 C_0 - C_6 烷基 C_3 - C_7 环亚烷基、 C_1 - C_{12} 亚烷基或 C_2 - C_{12} 亚烯基, 其中所述 C_1 - C_{12} 亚烷基或 C_2 - C_{12} 亚烯基任选地被 OH 或 C_1 - C_4 烷基取代；并且

[0934] R^{21} 是H、-OH、-SH、-S(O)₂R^j、-SR^j、-N(R^j)₂、-Si(R^j)₃、C₃-C₇环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺C₅-C₁₂环烷基、5至12元桥连双环基、金刚烷基、或-C(O)OR^k,其中所述C₃-C₇环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺C₅-C₁₂环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被1至3个J¹取代;并且其中任选地所述螺C₅-C₁₂环烷基或桥连双环基的1至2个碳原子被选自N、O和S的杂原子代替,并任选地被C₁-C₄烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代;

[0935] 各个R^j独立地是C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₀-C₆烷基C₃-C₇环烷基、C₀-C₆烷基杂环基、C₀-C₆烷基芳基、或C₀-C₆烷基杂芳基,其中所述C₃-C₇环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被1至3个J¹取代;

[0936] J¹选自OH、CN、卤代、C₁-C₄烷基和卤代C₁-C₄烷基;并且

[0937] R^k是H或M⁺抗衡离子。

[0938] 在一些实施方式中,式(V)的化合物不包括下述的化合物,其中

[0939] -L-R²¹是



[0941] R²和R¹¹是CH₃;

[0942] R³是=O;

[0943] R⁴是OH;

[0944] R⁵、R⁷和R¹⁴是H;

[0945] R⁹是OH;

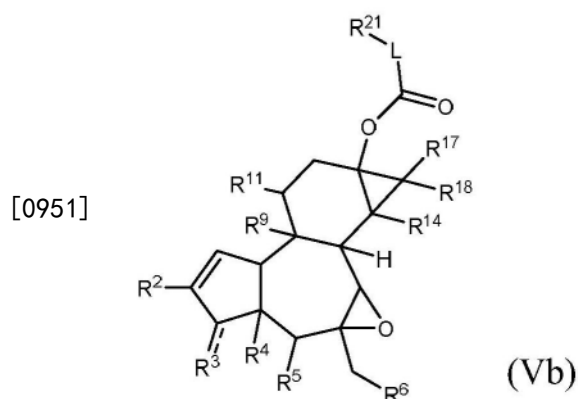
[0946] R¹⁷和R¹⁸是-CH₃;

[0947] RA是丙烷-2-基(缬氨酸);

[0948] R^B是H;并且

[0949] p是0。

[0950] 在一些实施方式中,所述化合物具有式(Vb)的结构:



[0952] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体;

[0953] 其中

[0954] R²是C₁-C₄烷基;

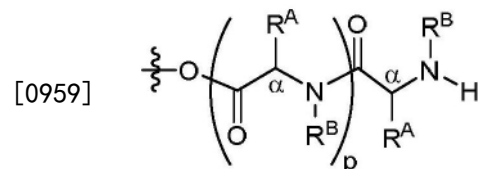
[0955] R³当(---)为键时是与环碳成双键的O,或是-OR^a;其中R^a是H或-C(O)R^{a1},其中R^{a1}是

C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基；

[0956] R^4 和 R^5 各自独立地是H或 $-OR^b$ ，其中 R^b 是H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基；

[0957] R^6 是OH、卤代、或 $-OC(O)R^c$ ，其中 R^c 是 C_1 - C_6 烷基、 $-C_1$ - C_6 烷基- $(NR^{c1})_2$ 或 $-C_1$ - C_6 烷基 $C(O)OR^k$ ， R^{c1} 是H、 C_1 - C_6 烷基，或两个 R^{c1} 与N原子一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至7元杂环基；或

[0958] R^6 是



[0960] 其中，

[0961] 每次出现的 R^A 独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链，其中每次出现的 R^A 相同或不同；

[0962] 每次出现的 R^B 独立地是H，或 R^B 与 R^A 以及它所连接的N原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环，其中每次出现的 R^B 相同或不同；并且

[0963] p 是0、1或2；

[0964] R^9 是 OR^e ，其中 R^e 是H、 C_1 - C_6 烷基、或芳基；

[0965] R^{11} 是 C_1 - C_4 烷基；

[0966] R^{14} 是H或 OR^g ；其中 R^g 是H或 C_1 - C_6 烷基；

[0967] R^{17} 和 R^{18} 各自独立地是 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷基- OR^h ，其中 R^h 是H或 C_1 - C_6 烷基；

[0968] L 是 C_0 - C_6 烷基亚芳基、 C_0 - C_6 烷基杂亚芳基、 C_0 - C_6 烷基 C_3 - C_7 环亚烷基、 C_1 - C_{12} 亚烷基或 C_2 - C_{12} 亚烯基，其中所述 C_1 - C_{12} 亚烷基或 C_2 - C_{12} 亚烯基任选地被OH或 C_1 - C_4 烷基取代；并且

[0969] R^{21} 是H、-OH、-SH、-S(O) $_2$ R^j 、-SR ^{j} 、-N(R ^{j}) $_2$ 、-Si(R ^{j}) $_3$ 、 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5 - C_{12} 环烷基、5至12元桥连双环基、金刚烷基、或 $-C(O)OR^k$ ，其中所述 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5 - C_{12} 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被1至3个 J^1 取代；并且其中任选地所述螺 C_5 - C_{12} 环烷基或桥连双环基的1至2个碳原子被选自N、O和S的杂原子代替，并任选地被 C_1 - C_4 烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代；

[0970] 各个 R^j 独立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基 C_3 - C_7 环烷基、 C_0 - C_6 烷基杂环基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基，其中所述 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被1至3个 J^1 取代；

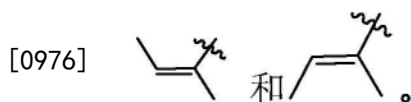
[0971] J^1 选自OH、CN、卤代、 C_1 - C_4 烷基和卤代 C_1 - C_4 烷基；并且

[0972] R^k 是H或 M^+ 抗衡离子。

[0973] 在式(V)、(Va)和(Vb)的化合物的一些实施方式中， R^3 是 $-OR^a$ ；其中 R^a 是H或 $-C(O)R^{a1}$ ，其中 R^{a1} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基。在一些实施方式中， C_0 - C_6 烷基芳基的芳基是苯基。在一些实施方式中， C_0 - C_6 烷基芳基的芳基任选地被1至3个OH、CN、卤代、 C_1 - C_4 烷基和卤代 C_1 - C_4 烷基取代。在一些实施方式中， R^{a1} 选自：



[0975] 在一些实施方式中, R^{a1} 选自:



[0977] 在式 (V)、(Va) 和 (Vb) 的化合物的一些实施方式中,

[0978] R^3 是与碳原子成双键的 O。

[0979] 在式 (V)、(Va) 和 (Vb) 的化合物的一些实施方式中, R^2 、 R^{11} 、 R^{17} 和 R^{18} 中的一个或多个是 $-CH_3$ 。在一些实施方式中, R^2 、 R^{11} 、 R^{17} 和 R^{18} 每个都是 $-CH_3$ 。

[0980] 在式 (V)、(Va) 和 (Vb) 的化合物的一些实施方式中, R^4 和 R^5 各自独立地是 H 或 $-OH$ 。

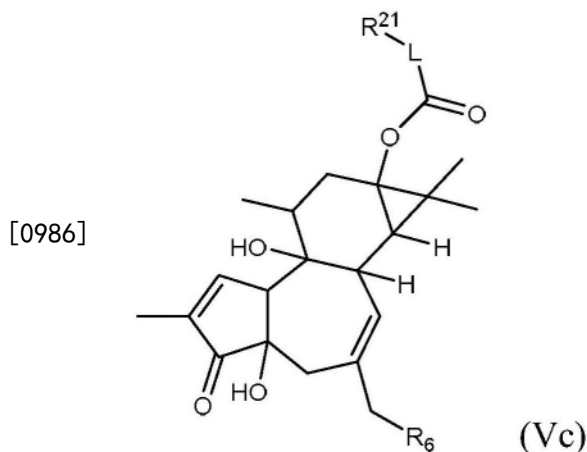
[0981] 在式 (V)、(Va) 和 (Vb) 的化合物的一些实施方式中,

[0982] R^2 、 R^{11} 、 R^{17} 和 R^{18} 是 $-CH_3$;

[0983] R^3 是与碳原子成双键的 O; 并且

[0984] R^4 和 R^5 各自独立地是 H 或 $-OH$ 。

[0985] 在一些实施方式中, 所述化合物具有式 (Vc) 的结构:

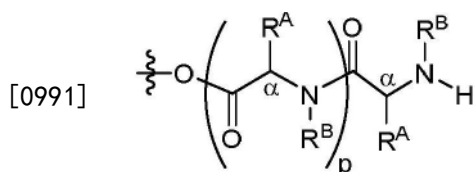


[0987] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体;

[0988] 其中

[0989] R^6 是 OH、卤代、或 $-OC(O)R^c$, 其中 R^c 是 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $(NR^{c1})_2$ 或 $-C_1-C_6$ 烷基 $C(O)OR^k$, R^{c1} 是 H、 C_1-C_6 烷基, 或两个 R^{c1} 与 N 原子一起形成含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 7 元杂环基; 或

[0990] R^6 是



[0992] 其中,

[0993] 每次出现的 R^A 独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链, 其中每次出现的 R^A 相同或

不同;

[0994] 每次出现的 R^B 独立地是H,或 R^B 与 R^A 以及它所连接的N原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环,其中每次出现的 R^B 相同或不同;并且

[0995] p 是0、1或2;

[0996] L 是 C_0 - C_6 烷基亚芳基、 C_0 - C_6 烷基杂亚芳基、 C_0 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环亚烷基、 C_1 - C_{12} 亚烷基或 C_2 - C_{12} 亚烯基,其中所述 C_1 - C_{12} 亚烷基或 C_2 - C_{12} 亚烯基任选地被OH或 C_1 - C_4 烷基取代;并且

[0997] R^{21} 是H、-OH、-SH、-S(O) $_2R^j$ 、-SR ^{j} 、-N(R^j) $_2$ 、-Si(R^j) $_3$ 、 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5 - C_{12} 环烷基、5至12元桥连双环基、金刚烷基、或-C(O)OR ^{k} ,其中所述 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5 - C_{12} 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被1至3个 J^1 取代;并且其中任选地所述螺 C_5 - C_{12} 环烷基或桥连双环基的1至2个碳原子被选自N、O和S的杂原子代替,并任选地被 C_1 - C_4 烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代;

[0998] 各个 R^j 独立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_0 - C_6 烷基 C_3 - C_7 环烷基、 C_0 - C_6 烷基杂环基、 C_0 - C_6 烷基芳基、或 C_0 - C_6 烷基杂芳基,其中所述 C_3 - C_7 环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被1至3个 J^1 取代;

[0999] J^1 选自OH、CN、卤代、 C_1 - C_4 烷基和卤代 C_1 - C_4 烷基;并且

[1000] R^k 是H或 M^+ 抗衡离子。

[1001] 在一些实施方式中,式(Vc)的化合物不包括下述的化合物,其中

[1002] -L- R^{21} 是

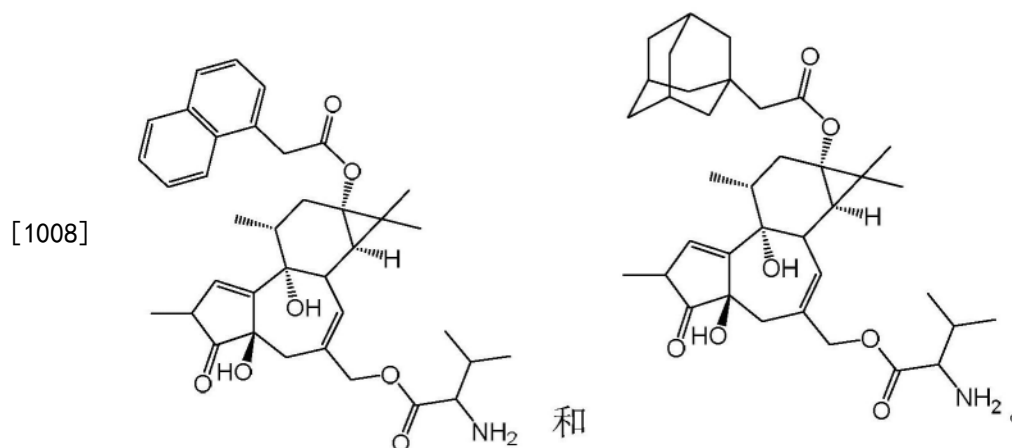


[1004] R^A 是丙烷-2-基(缬氨酸);

[1005] R^B 是H;并且

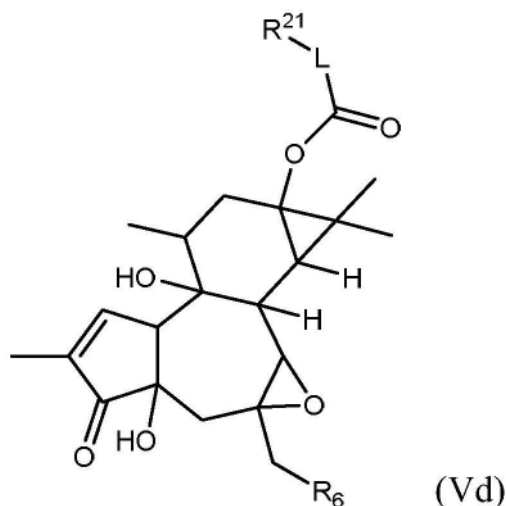
[1006] p 是0。

[1007] 在一些实施方式中,式(IV)、(IVa)、(V)、(Va)和(Vc)的化合物具体不包括下列结构的化合物:



[1009] 在一些实施方式中,所述化合物具有式(Vd)的结构:

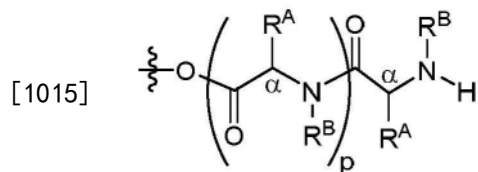
[1010]



[1011] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体；

[1012] 其中

[1013] R^6 是 OH、卤代、或 $-OC(O)R^c$ ，其中 R^c 是 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $(NR^{c1})_2$ 或 $-C_1-C_6$ 烷基 $C(O)OR^k$ ， R^{c1} 是 H、 C_1-C_6 烷基，或两个 R^{c1} 与 N 原子一起形成含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 7 元杂环基；或

[1014] R^6 是

[1016] 其中，

[1017] 每次出现的 R^A 独立地选自天然或非天然氨基酸的侧链，其中每次出现的 R^A 相同或不同；

[1018] 每次出现的 R^B 独立地是 H，或 R^B 与 R^A 以及它所连接的 N 原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环，其中每次出现的 R^B 相同或不同；并且

[1019] p 是 0、1 或 2；

[1020] L 是 C_0-C_6 烷基亚芳基、 C_0-C_6 烷基杂亚芳基、 C_0-C_6 烷基 C_3-C_7 环亚烷基、 C_1-C_{12} 亚烷基或 C_2-C_{12} 亚烯基，其中所述 C_1-C_{12} 亚烷基或 C_2-C_{12} 亚烯基任选地被 OH 或 C_1-C_4 烷基取代；并且

[1021] R^{21} 是 H、-OH、-SH、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、5 至 12 元桥连双环基、金刚烷基、或 $-C(O)OR^k$ ，其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、螺 C_5-C_{12} 环烷基、桥连双环基、或金刚烷基任选地被 1 至 3 个 J^1 取代；并且其中任选地所述螺 C_5-C_{12} 环烷基或桥连双环基的 1 至 2 个碳原子被选自 N、O 和 S 的杂原子代替，并任选地被 C_1-C_4 烷基取代、或当存在 N 原子时被 N-保护基团取代；

[1022] 各个 R^j 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_0-C_6 烷基 C_3-C_7 环烷基、 C_0-C_6 烷基杂环基、 C_0-C_6 烷基芳基、或 C_0-C_6 烷基杂芳基，其中所述 C_3-C_7 环烷基、杂环基、烷基芳基、或杂芳基任选地被 1 至 3 个 J^1 取代；

[1023] J^1 选自 OH、CN、卤代、 C_1-C_4 烷基和卤代 C_1-C_4 烷基；并且

[1024] R^k 是 H 或 M^+ 抗衡离子。

[1025] 在所述(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)、(Vb)、(Vc)和(Vd)的化合物的一些实施方式中, R^{21} 是 C_3 - C_7 环烷基,其中所述 C_3 - C_7 环烷基任选地被1至3个 J^1 取代。在一些前述实施方式中,所述 C_3 - C_7 环烷基选自环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[1026] 在所述(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)、(Vb)、(Vc)和(Vd)的化合物的一些实施方式中, R^{21} 是杂环基,其中所述杂环基任选地被1至3个 J^1 取代。在一些实施方式中,所述杂环烷基选自环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、噁唑基、噻唑烷基、噻唑基、吗啉基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、2,3-二氢呋喃基、二氢吡喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、四氢噻喃基、和氮杂环庚烷基。

[1027] 在所述(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)、(Vb)、(Vc)和(Vd)的化合物的一些实施方式中, R^{21} 是芳基,其中所述芳基任选地被1至3个 J^1 取代。在一些前述实施方式中, R^{21} 是苯基,其中所述苯基任选地被1至3个OH、CN、卤代、 C_1 - C_4 烷基和卤代 C_1 - C_4 烷基取代。

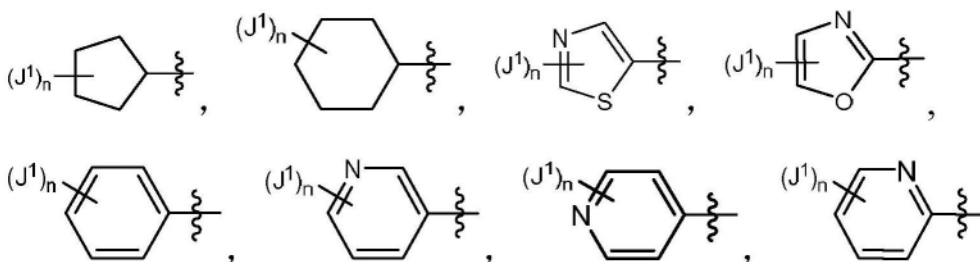
[1028] 在所述(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)、(Vb)、(Vc)和(Vd)的化合物的一些实施方式中, R^{21} 是杂芳基,其中所述杂芳基任选地被1至3个 J^1 取代。在一些前述实施方式中,所述杂芳基选自吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡嗪基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、苯并咪唑基、吲哚基、异喹啉基、喹啉基和喹啉基,其中所述杂芳基任选地被1至3个OH、CN、卤代、 C_1 - C_4 烷基和卤代 C_1 - C_4 烷基取代。

[1029] 在所述(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)、(Vb)、(Vc)和(Vd)的化合物的一些实施方式中, R^{21} 是金刚烷基,其中所述金刚烷基任选地被OH,卤代、或 C_1 - C_4 烷基取代。

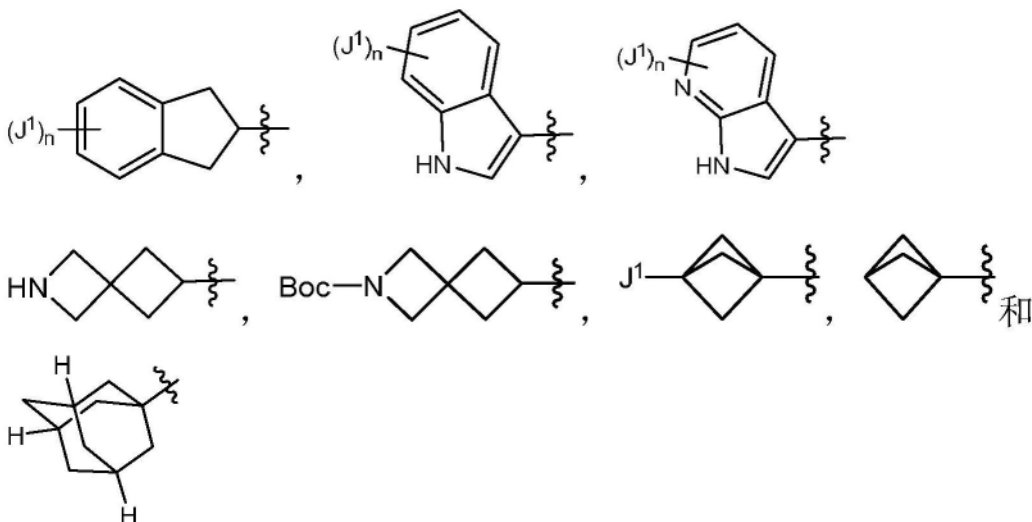
[1030] 在所述(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)、(Vb)、(Vc)和(Vd)的化合物的一些实施方式中, R^{21} 是螺 C_5 - C_{12} 环烷基,其中所述螺 C_5 - C_{12} 环烷基有0-2个碳原子被0-2个选自N、O和S的杂原子代替,并且任选地被1至3个OH、CN、卤代、 C_1 - C_4 烷基和卤代 C_1 - C_4 烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代。

[1031] 在所述(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)、(Vb)、(Vc)和(Vd)的化合物的一些实施方式中, R^{21} 是5至12元桥连双环基,其中所述桥连双环基有0-2个碳原子被0-2个选自N、O和S的杂原子代替,并且任选地被1至3个OH、CN、卤代、 C_1 - C_4 烷基和卤代 C_1 - C_4 烷基取代、或当存在N原子时被N-保护基团取代。

[1032] 在式(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)、(Vb)、(Vc)和(Vd)的化合物的一些实施方式中, R^{21} 选自下列:



[1033]

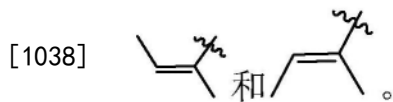


[1034] 其中J¹是OH、CN、卤代、C₁-C₄烷基和卤代C₁-C₄烷基,并且n是0-3。在一些实施方式中,n是0。在一些实施方式中,n是1。在一些实施方式中,n是2。在一些实施方式中,卤代C₁-C₄烷基是-CH₂F、-CHF₂或-CF₃。

[1035] 在一些实施方式中,对于本文中的任何化合物,L是C₃-C₁₂亚烷基。在一些实施方式中,对于本文中的任何化合物,L是C₃-C₆亚烷基。在一些实施方式中,对于本文中的任何化合物,L是C₁-C₆亚烷基。

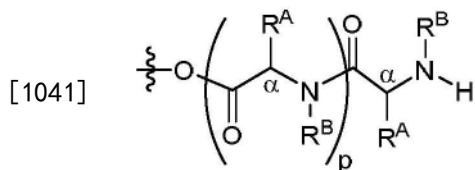
[1036] 在一些实施方式中,对于本文中的任何化合物,L是C₃-C₁₂亚烯基。在一些实施方式中,对于本文中的任何化合物,L是C₃-C₆亚烯基。在一些实施方式中,对于本文中的任何化合物,L是C₁-C₆亚烯基。

[1037] 在式 (IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)、(Vb)、(Vc) 和 (Vd) 的化合物的一些实施方式中, -L-R²¹ 是选自下列的 C₂-C₆ 烯基:



[1039] 在任何前述化合物、例如式(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)、(Vb)、(Vc)和(Vd)的一些实施方式中,其中

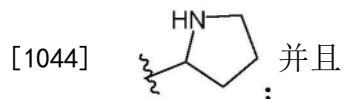
[1040] R⁶是



[1042] 每次出现的R^A独立地是氢(甘氨酸)、甲基(丙氨酸)、丙烷-2-基(缬氨酸)、丙烷-1-

基(正缬氨酸)、2-甲基丙烷-1-基(亮氨酸)、1-甲基丙烷-1-基(异亮氨酸)、丁烷-1-基(正亮氨酸)、苯基(2-苯基甘氨酸)、苄基(苯丙氨酸)、对羟基苄基(酪氨酸)、咪唑-3-基甲基(色氨酸)、咪唑-4-基甲基(组氨酸)、羟基甲基(丝氨酸)、2-羟基乙基(高丝氨酸)、1-羟基乙基(苏氨酸)、巯基甲基(半胱氨酸)、甲硫基甲基(S-甲基半胱氨酸)、2-巯基乙基(高半胱氨酸)、2-甲硫基乙基(甲硫氨酸)、氨基甲酰甲基(天冬酰胺)、2-氨基甲酰乙基(谷氨酰胺)、羧甲基(天冬氨酸)、2-羧基乙基(谷氨酸)、4-氨基丁烷-1-基(赖氨酸)、4-氨基-3-羟基丁烷-1-基(羟基赖氨酸)、3-氨基丙烷-1-基(鸟氨酸)、3-胍基丙烷-1-基(精氨酸)、或3-脲基-丙烷-1-基(瓜氨酸)；

[1043] 每次出现的 R^B 是H,或 R^B 与相邻的 R^A 和N原子一起形成脯氨酸侧链:



[1045] p是0、1或2。

[1046] 在任何前述化合物、例如式(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)、(Vb)、(Vc)和(Vd)的一些实施方式中,

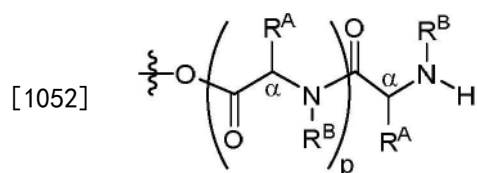
[1047] 各个 R^A 独立地是甲基(丙氨酸)、丙烷-2-基(缬氨酸)、2-甲基丙烷-1-基(亮氨酸)、咪唑-4-基甲基(组氨酸)、羟基甲基(丝氨酸)、1-羟基乙基(苏氨酸)、氨基甲酰甲基(天冬酰胺)、2-氨基甲酰乙基(谷氨酰胺)、4-氨基丁烷-1-基(赖氨酸)、羧甲基(天冬氨酸)、3-胍基丙烷-1-基(精氨酸)、苄基(苯丙氨酸)、或4-氨基丁烷-1-基(赖氨酸)；

[1048] R^B 是H;并且

[1049] p是0、1或2。

[1050] 在任何前述化合物、例如式(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)、(Vb)、(Vc)和(Vd)的一些实施方式中,其中

[1051] R^6 是



[1053] 每次出现的 R^A 独立地是丙烷-2-基(缬氨酸)、2-甲基丙烷-1-基(亮氨酸)、羧甲基(天冬氨酸)、苄基(苯丙氨酸)、或4-氨基丁烷-1-基(赖氨酸)；

[1054] 各个 R^B 是H;并且

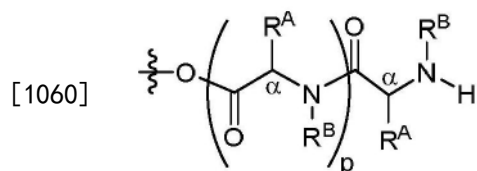
[1055] p是0、1或2。

[1056] 在任何前述化合物、例如式(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)、(Vb)、(Vc)和(Vd)的一些实施方式中,p是0。

[1057] 在任何前述化合物、例如式(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)、(Vb)、(Vc)和(Vd)的一些实施方式中,p是1。

[1058] 在任何前述化合物、例如式(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)、(Vb)、(Vc)和(Vd)的一些实施方式中,其中

[1059] R^6 是



[1061] 并且p是1;

[1062] 第一个R^A是丙烷-2-基(缬氨酸),第二个R^A是丙烷-2-基(缬氨酸);并且各个R^B是H(即二肽Val-Val);或

[1063] 第一个R^A是2-甲基丙烷-1-基(亮氨酸),第二个R^A是2-甲基丙烷-1-基(亮氨酸);并且各个R^B是H(即二肽Leu-Leu);或

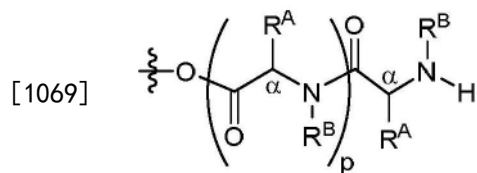
[1064] 第一个R^A是甲基(丙氨酸),第二个R^A是甲基(丙氨酸);并且各个R^B是H(即二肽Ala-Ala);或

[1065] 第一个R^A是4-氨基丁烷-1-基(赖氨酸);第二个R^A是4-氨基丁烷-1-基(赖氨酸);并且各个R^B是H(即二肽Lys-Lys);或

[1066] 第一个R^A是氢;第二个R^A是4-氨基丁烷-1-基,并且各个R^B是H(即二肽Gly-Lys)。

[1067] 在任何前述化合物、例如式(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)、(Vb)、(Vc)和(Vd)的一些实施方式中,其中

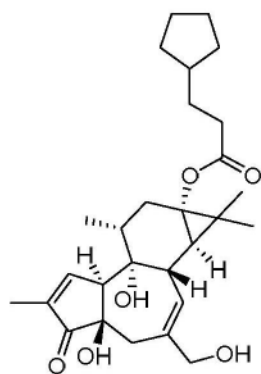
[1068] R^B是



[1070] 甘氨酸以外的氨基酸的各个α-碳处于L或D构型。在一些实施方式中,甘氨酸以外的氨基酸的各个α-碳处于L构型。

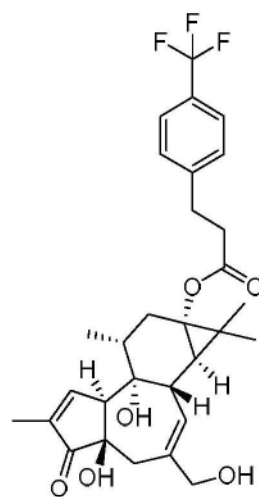
[1071] 在一些实施方式中,所述化合物选自表2中的化合物或其药用盐。

[1072] 表2

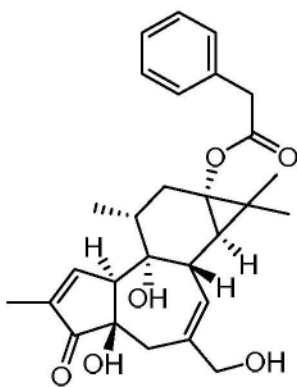


K101-C1301

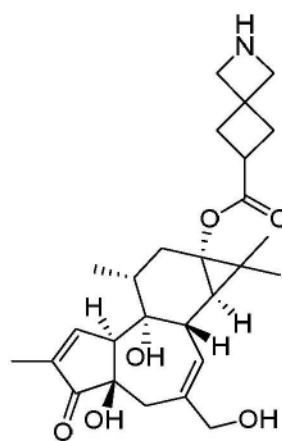
[1073]



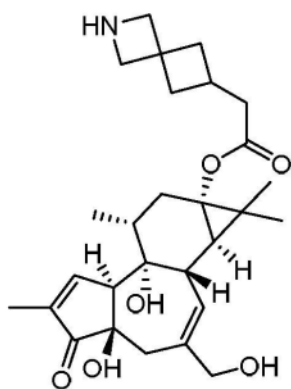
K101-C1302



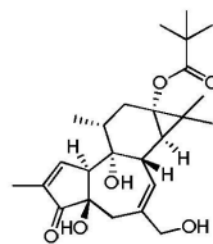
K101-C1304



K101-C1305

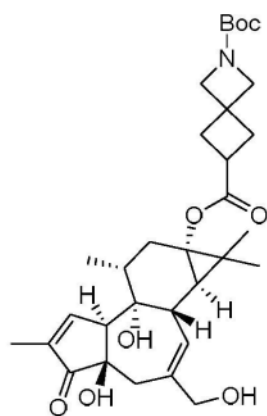


K101-C1306

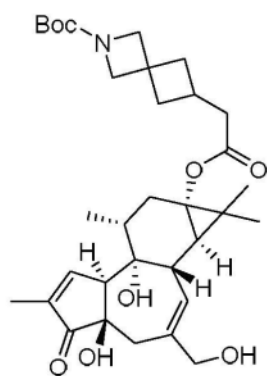


K101-C1308

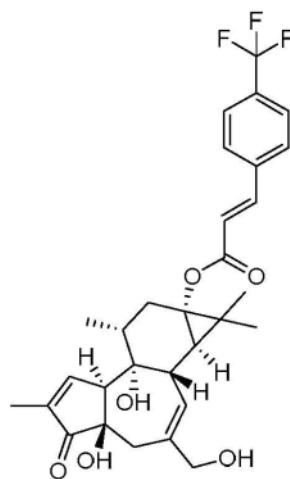
[1074]



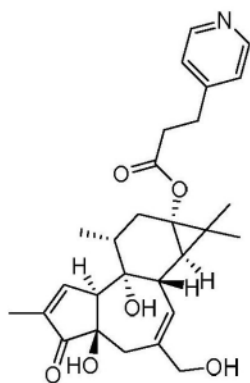
K101-C1311



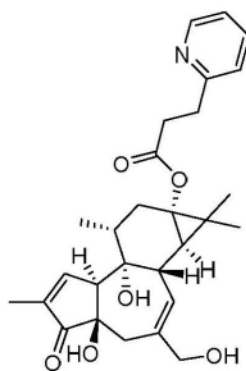
K101-C1312



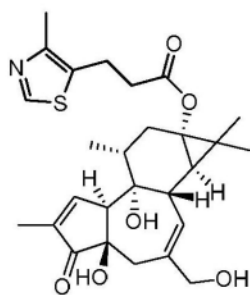
K101-C1313



K101-C1315

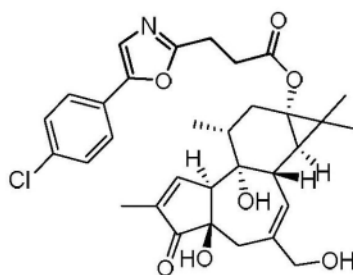


K101-C1316

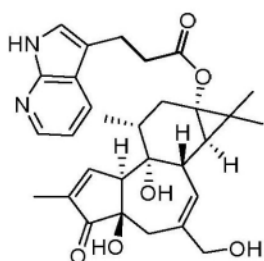


[1075]

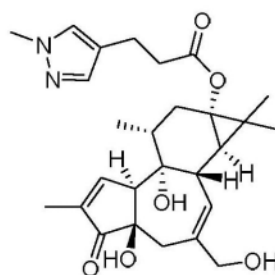
K101-C1320



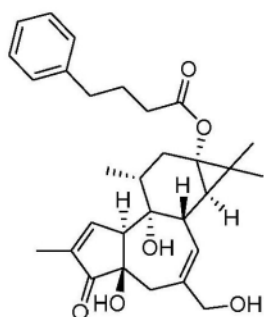
K101-C1321



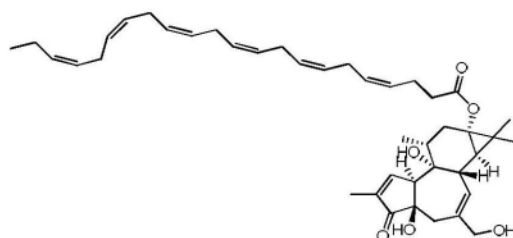
K101-C1322



K101-C1323



K101-C1324



K101-C1333

不同;

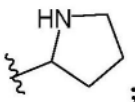
[1082] 每次出现的 R^B 独立地是H,或 R^B 与 R^A 以及它所连接的N原子一起形成天然或非天然氨基酸的杂环,其中每次出现的 R^B 相同或不同;并且

[1083] p 是0、1或2。

[1084] 在C20碳上的氨基酸部分的一些实施方式中,

[1085] 每次出现的 R^A 独立地是氢(甘氨酸)、甲基(丙氨酸)、丙烷-2-基(缬氨酸)、丙烷-1-基(正缬氨酸)、2-甲基丙烷-1-基(亮氨酸)、1-甲基丙烷-1-基(异亮氨酸)、丁烷-1-基(正亮氨酸)、苄基(2-苄基甘氨酸)、苄基(苯丙氨酸)、对羟基苄基(酪氨酸)、吡啶-3-基甲基(色氨酸)、咪唑-4-基甲基(组氨酸)、羟基甲基(丝氨酸)、2-羟基乙基(高丝氨酸)、1-羟基乙基(苏氨酸)、巯基甲基(半胱氨酸)、甲巯基甲基(S-甲基半胱氨酸)、2-巯基乙基(高半胱氨酸)、2-甲巯基乙基(甲硫氨酸)、氨基甲酰甲基(天冬酰胺)、2-氨基甲酰乙基(谷氨酰胺)、羧甲基(天冬氨酸)、2-羧基乙基(谷氨酸)、4-氨基丁烷-1-基(赖氨酸)、4-氨基-3-羟基丁烷-1-基(羟基赖氨酸)、3-氨基丙烷-1-基(鸟氨酸)、3-胍基丙烷-1-基(精氨酸)、或3-脒基-丙烷-1-基(瓜氨酸);

[1086] 每次出现的 R^B 独立地是H,或 R^B 与相邻的 R^A 和N原子一起形成脯氨酸侧链:

[1087]  并且

[1088] p 是0、1或2。

[1089] 在一些实施方式中,每次出现的 R^A 独立地是甲基(丙氨酸)、丙烷-2-基(缬氨酸)、2-甲基丙烷-1-基(亮氨酸)、咪唑-4-基甲基(组氨酸)、羟基甲基(丝氨酸)、1-羟基乙基(苏氨酸)、氨基甲酰甲基(天冬酰胺)、2-氨基甲酰乙基(谷氨酰胺)、4-氨基丁烷-1-基(赖氨酸)、羧甲基(天冬氨酸)、3-胍基丙烷-1-基(精氨酸)、苄基(苯丙氨酸)、或4-氨基丁烷-1-基(赖氨酸);

[1090] R^B 是H;并且

[1091] p 是0、1或2。

[1092] 在一些实施方式中,每次出现的 R^A 独立地是丙烷-2-基(缬氨酸)、2-甲基丙烷-1-基(亮氨酸)、羧甲基(天冬氨酸)、苄基(苯丙氨酸)、或4-氨基丁烷-1-基(赖氨酸);

[1093] 各个 R^B 是H;并且

[1094] p 是0、1或2。

[1095] 在一些实施方式中, p 是0。

[1096] 在一些实施方式中, p 是1。

[1097] 在一些实施方式中,

[1098] p 是1;

[1099] 第一个 R^A 是丙烷-2-基(缬氨酸),第二个 R^A 是丙烷-2-基(缬氨酸);并且各个 R^B 是H(即二肽Val-Val);或

[1100] 第一个 R^A 是2-甲基丙烷-1-基(亮氨酸),第二个 R^A 是2-甲基丙烷-1-基(亮氨酸);并且各个 R^B 是H(即二肽Leu-Leu);或

[1101] 第一个 R^A 是甲基(丙氨酸),第二个 R^A 是甲基(丙氨酸);并且各个 R^B 是H(即二肽Ala-Ala);或

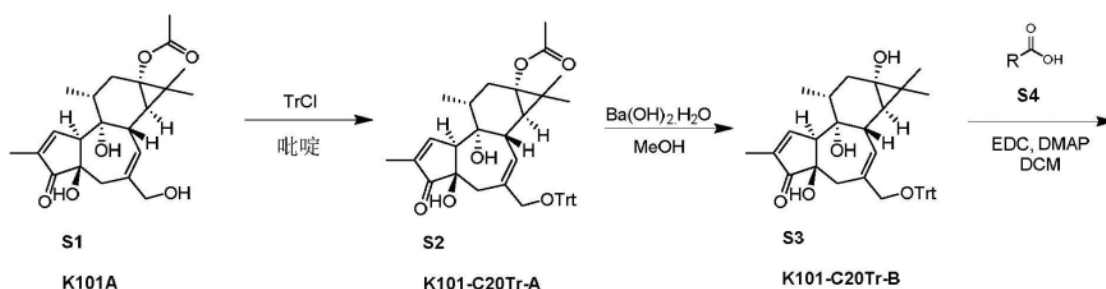
[1102] 第一个R^A是4-氨基丁烷-1-基(赖氨酸);第二个R^A是4-氨基丁烷-1-基(赖氨酸);并且各个R^B是H(即二肽Lys-Lys);或

[1103] 第一个R^A是氢;第二个R^A是4-氨基丁烷-1-基,并且各个R^B是H(即二肽Gly-Lys)。

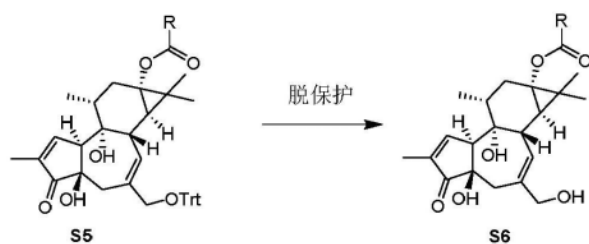
[1104] 在一些实施方式中,甘氨酸以外的氨基酸的各个 α -碳处于L或D构型。

[1105] 在一些实施方式中,本文公开的化合物可以根据下面方案1和方案2中概括的一般方案合成,其中合适的试剂可以从商业来源购买或通过已知的方法或改编自本文提供的示例性程序的方法合成:

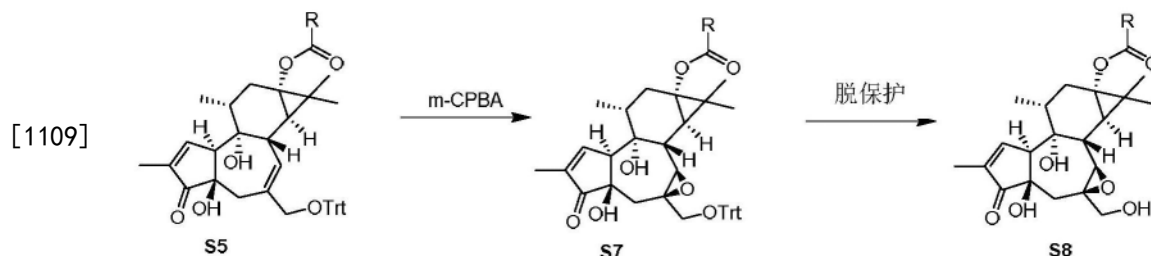
[1106] 方案1



[1107]



[1108] 方案2



[1110] 在方案1中,用三苯甲基氯(或三苯基甲基氯)保护S1(K101A作为示例显示)提供了S2(K101-C20Tr-A作为示例显示)。S2(K101-C20Tr-A作为示例显示)的水解提供了S3(K101-C20Tr-B作为示例显示),然后将其在酯化条件下使用1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC,或EDCI)作为羧基活化剂以及4-二甲氨基吡啶(DMAP)作为催化剂与化合物S4偶联以提供S5。S5的脱保护继以进一步分离和纯化,提供S6。

[1111] 在方案2中,通过用过氧羧酸例如间氯过氧苯甲酸(m-CPBA)对S5的环氧化来制备S7。S7的进一步分离和纯化提供S8。

[1112] 用于方案1和方案2的合适的起始材料和试剂可以购买或通过本领域技术人员已知的方法制备。

[1113] 在方案1和方案2的方法的一些实施方式中,起始化合物(例如,化合物S1和S3)上的各种取代基如对式I的定义。然而,还应领会,化学衍生化和/或官能团互变可以用于进一

步修饰方案1和方案2的任何化合物,以提供各种式I的化合物。

[1114] 在一些实施方式中,前药的合成是通过将受保护的氨基酸(例如,N-受保护的氨基酸)与相关化合物、例如在R⁶位具有-OH基团的化合物进行反应而制备的。实施例63和64中提供了指导,说明了氨基酸前药的合成以及本领域可用于产生这样的前药的一般程序的知识(参见,例如,Vale等人,2018,Molecules.23(9):2318;Beauchamp等人,1992,Antiviral Chemistry&Chemotherapy 3(3):157-164;通过引用并入本文)。

[1115] 本公开的其它化合物可以使用上述合成路线以及改编本领域技术人员现有的化学合成程序来合成。示例性合成方法在实施例中提供。应理解,描述示例性化合物的合成的每个程序都是说明书的一部分,因此并入本文的本公开详细描述中。

[1116] 3. 药学上可接受的盐

[1117] 在一些实施方式中,PKC调节化合物处于游离形式或在适当时为药学上可接受的盐。药学上可接受的盐是本领域公知的。例如,S.M.Berge等人,在J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中详细描述了药学上可接受的盐,该文献通过引用并入本文。

[1118] 本发明化合物的药学上可接受的盐包括由合适的无机和有机的酸和碱衍生的那些盐。在一些实施方式中,本文中化合物的药学上可接受的盐可以在该化合物的最终分离和纯化期间制备。例如,本文中化合物的药学上可接受的盐可以通过以下方法制备:(1)使游离碱形式的所述化合物与合适的有机或无机酸反应、和(2)分离由此形成的盐。药学上可接受的无毒酸加成盐的例子是与无机酸例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸或与有机酸例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸形成的盐或通过使用本领域中所用的其它方法例如离子交换形成的盐。其它药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。

[1119] 碱加成盐可以通过以下方法制备:(1)将酸形式的化合物、例如纯化的化合物与合适的有机或无机碱反应、和(2)分离由此形成的盐。由适当碱衍生的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和N⁺(C₁-C₄烷基)₄盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等。在合适的时候,其它药学上可接受的盐包括无毒铵、季铵以及使用抗衡离子例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根形成的胺阳离子。

[1120] 4. 使用方法

[1121] 在另一个方面,本文所述的化合物用于治疗癌症的方法中。在一些实施方式中,治疗癌症的方法包括向有此需要的对象施用治疗有效量的本文所述的任何化合物。

[1122] 在一些实施方式中,所述化合物可以用作单一疗法,或如下文进一步提供的,用于与一种或多种治疗剂治疗的联合疗法,特别是与一种或多种化疗剂联合。在一些实施方式中,所述化合物与第二治疗剂联合使用,其中所述化合物以使癌症或癌细胞对第二治疗剂

敏感的水平使用,例如以所述化合物不引起显著细胞死亡的水平使用。在一些实施方式中,这些化合物可以与放射疗法联合使用,以使细胞对放射疗法敏感或作为放射疗法的辅助手段(例如,以足以激活细胞死亡途径的剂量)。

[1123] 在一些实施方式中,用所述化合物治疗的癌症可以选自肾上腺皮质癌、肛门癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌(例如骨肉瘤)、脑癌(例如,神经胶质瘤、星形细胞瘤、神经母细胞瘤等)、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、子宫内膜癌、食道癌、头颈癌、血液癌(例如白血病和淋巴瘤)、肠癌(小肠癌)、肝癌、肺癌(例如支气管癌、小细胞癌、非小细胞肺癌等)、口腔癌、卵巢癌、胰腺癌、肾癌、前列腺癌、唾液腺癌、皮肤癌(例如基底细胞癌、黑色素瘤)、胃癌、睾丸癌、喉癌、甲状腺癌、子宫癌、阴道癌、肉瘤和软组织癌等等。

[1124] 在一些实施方式中,用所述化合物治疗的癌症是胰腺癌。在一些实施方式中,用所述化合物治疗的胰腺癌是胰腺腺癌或转移性胰腺癌。在一些实施方式中,用所述化合物治疗的癌症是I期、II期、III期或IV期胰腺腺癌。

[1125] 在一些实施方式中,用所述化合物治疗的癌症是肺癌。在一些实施方式中,用所述化合物治疗的癌症是小细胞肺癌或非小细胞肺癌。在一些实施方式中,用所述化合物治疗的非小细胞肺癌是腺癌、鳞状细胞癌或大细胞癌。在一些实施方式中,用所述化合物治疗的肺癌是转移性肺癌。

[1126] 在一些实施方式中,用所述化合物治疗的癌症是血液癌。在一些实施方式中,所述血液癌选自急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、淋巴瘤(例如,霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤,伯基特氏淋巴瘤)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性粒细胞性白血病(CML)、毛细胞慢性粒细胞性白血病(CML)和多发性骨髓瘤。

[1127] 在一些实施方式中,用所述化合物治疗的癌症是选自急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性粒细胞性白血病(CML)、毛细胞慢性粒细胞性白血病(CML)和多发性骨髓瘤的白血病。

[1128] 在一些实施方式中,用所述化合物治疗的癌症是选自霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤和伯基特氏淋巴瘤的淋巴瘤。

[1129] 在一些实施方式中,用所述化合物治疗的癌症是以间充质特征或间充质表型为特征的癌症。在一些癌症中,间充质特征的获得与癌症的迁移(例如,内渗)和侵袭性有关。间充质特征可以包括迁移能力增强、侵袭性、对凋亡的抵抗力增强、以及细胞外基质(ECM)成分的产生增加等。除这些生理特征外,间充质特征还可以包括某些生物标志物的表达,所述生物标志物包括E-钙粘着蛋白、N-钙粘着蛋白、整联蛋白、FSP-1、 α -SMA、波形蛋白、 β -连环蛋白、胶原蛋白I、胶原蛋白II、胶原蛋白III、胶原蛋白IV、纤连蛋白、层粘连蛋白5、SNAIL-1、SNAIL-2、Twist-1、Twist-2和Lef-1等。在一些实施方式中,选择用本文的化合物治疗的癌症包括乳腺癌、肺癌、头颈癌、前列腺癌和结肠癌等。在一些实施方式中,间充质特征可以是癌症类型所固有的或由化学疗法和/或放射疗法治疗癌症诱导的或选定的。

[1130] 在一些实施方式中,用所述化合物治疗的癌症被鉴定为具有或确定具有激活或致癌RAS活性。在一些实施方式中,ras是K-ras、H-ras或N-ras。在一些实施方式中,激活或致癌ras是激活或致癌ras突变。

[1131] 在一些实施方式中,治疗的癌症被鉴定为具有或确定具有激活或致癌K-ras突变。在一些实施方式中,选择进行治疗的癌症被鉴定为在人K-ras中密码子5、密码子9、密码子

12、密码子13、密码子14、密码子18、密码子19、密码子22、密码子23、密码子24、密码子26、密码子33、密码子36、密码子57、密码子59、密码子61、密码子62、密码子63、密码子64、密码子68、密码子74、密码子84、密码子92、密码子35、密码子97、密码子110、密码子115、密码子117、密码子118、密码子119、密码子135、密码子138、密码子140、密码子146、密码子147、密码子153、密码子156、密码子160、密码子164、密码子171、密码子176、密码子185和密码子188的一个或多个处具有或确定具有激活或致癌突变。

[1132] 在一些实施方式中,激活或致癌K-ras突变可以是这样的突变,其中:密码子5是K5E;密码子9是V9I;密码子12是G12A、G12C、G12D、G12F、G12R、G12S、G12V、或G12Y;密码子13是G13C、G13D、或G13V;密码子14是V14I或V14L;密码子18是A18D;密码子19是L19F;密码子22是Q22K;密码子23是L23R;密码子24是I24N;密码子26是N26K;密码子33是D33E;密码子36是I36L或I36M;密码子57是D57N;密码子59是A59E、A59G、或A59T;密码子61是Q61H、Q61K、Q61L、或Q61R;密码子62是E62G或E62K;密码子63是E63K;密码子64是Y64D、Y64H、或Y64N;密码子68是R68S;密码子74是T74P;密码子84是I84T;密码子92是D92Y;密码子97是R97I;密码子110是P110H或P110S;密码子115是G115E;密码子117是K117N;密码子118是C118S;密码子119是D119N;密码子135是R135T;密码子138是G138V;密码子140是P140H;密码子146是A146T或A146V;密码子147是K147N;密码子153是D153N;密码子156是F156L;密码子160是V160A;密码子164是R164Q;密码子171是I117M;密码子176是K176Q;密码子185是C185R或C185S;以及密码子188是M188V。

[1133] 特别地,治疗的癌症被鉴定为在密码子12、密码子13和/或密码子61处具有或确定具有致癌或激活K-ras突变。在一些实施方式中,致癌或激活K-ras突变在密码子12处是G12A、G12C、G12D、G12F、G12R、G12S、G12V或G12Y;在密码子13处是G13C、G13D或G13V;在密码子61处是Q61H、Q61K、Q61L或Q61R。在一些实施方式中,致癌或激活K-ras突变是密码子12和密码子13处;密码子12和密码子61处;密码子13和61处;或密码子12、密码子13和密码子61处的致癌或激活K-ras突变的组合。

[1134] 在一些实施方式中,治疗的癌症被鉴定为具有或确定具有激活或致癌N-ras突变。在一些实施方式中,所述癌症被鉴定为在人N-ras中在密码子12、密码子13和密码子61的一个或多个处具有或确定具有激活或致癌突变。在一些实施方式中,密码子12处的激活或致癌N-ras突变是G12A、G12C、G12D、G12R、G12S或G12V。在一些实施方式中,密码子13处的激活或致癌N-ras突变是G13A、G13C、G13D、G13R、G13S或G13V。在一些实施方式中,密码子61处的激活或致癌N-ras突变是Q61E、Q61H、Q61K、Q61L、Q61P或Q61R。在一些实施方式中,激活或致癌N-ras突变是密码子12和密码子13处;密码子12和密码子61处;密码子13和61处;或密码子12、密码子13和密码子61处的激活或致癌N-ras突变的组合。

[1135] 在一些实施方式中,治疗的癌症被鉴定为具有或确定具有激活或致癌H-ras突变。在一些实施方式中,选择进行治疗的癌症被鉴定为在人H-ras中密码子12、密码子13和密码子61的一个或多个处具有激活或致癌突变。在一些实施方式中,密码子12处的激活或致癌H-ras突变是G12A、G12C、G12D、G12R、G12S或G12V。在一些实施方式中,密码子13处的激活或致癌H-ras突变是G13A、G13C、G13D、G13R、G13S或G13V。在一些实施方式中,密码子61处的激活或致癌H-ras突变是Q61E、Q61H、Q61K、Q61L、Q61P或Q61R。在一些实施方式中,激活或致癌H-ras突变是密码子12和密码子13处;密码子12和密码子61处;密码子13和61处;或密码子

12、密码子13和密码子61处的致癌或激活H-ras突变的组合。

[1136] 在一些实施方式中,用于治疗癌症可以是具有激活或致癌ras突变流行率(例如,癌症的至少约10%或更多、或约15%或更多)的癌症,例如胆道、子宫颈、子宫内膜、胰腺、肺、结肠、头颈、胃、胆道、子宫内膜、血液(例如白血病、淋巴瘤等)、大肠、肺、卵巢、胰腺、前列腺、唾液腺、皮肤、小肠、胃甲状腺、呼吸消化道、泌尿道、以及卵巢、小肠和泌尿道的癌症。

[1137] 用于本文方法的生物样本包括任何适合本文中的分析的样品,例如含有癌细胞的组织或活检样本,或任何含有所关心的材料(例如DNA)的生物流体,例如血液、血浆、唾液、组织拭子和小肠液。在一些实施方式中,由癌细胞逐出并从血液或其它体液中获得的外泌体可以用于检测癌细胞产生的核酸和蛋白质。

[1138] 适用于本公开的一般生物学、生物化学、免疫学和分子生物学方法描述于以下文献中: Sambrook等人,《分子克隆:实验室手册》(Molecular Cloning: A Laboratory Manual)第2版(1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; 《分子生物学现行方案》(Current Protocols in Molecular Biology), Ausubel等编著, John Wiley & Sons (2015); 《免疫学现行方案》(Current Protocols in Immunology), Coligan, JE编著, John Wiley & Sons (2015); 以及《酶学方法》(Methods in Enzymology), 第200卷, Abelson等编著, Academic Press (1991)。所有出版物均通过引用并入本文。

[1139] 5. 联合治疗

[1140] 在一些实施方式中,所述二萜类PKC调节化合物与一种或多种第二治疗剂联合使用。在一些实施方式中,第二治疗剂选自铂类剂、烷化剂、抗生素剂、抗代谢剂(例如,叶酸拮抗剂、嘌呤类似物、嘧啶类似物等)、拓扑异构酶抑制剂、抗微管剂(例如,紫杉烷、长春花生物碱)、激素剂(例如芳香酶抑制剂)、植物源性剂及其合成衍生物、抗血管生成剂、分化诱导剂、细胞生长停滞诱导剂、凋亡诱导剂、细胞毒剂、影响细胞生物能的药剂——即影响细胞ATP水平和调节这些水平的分子/活性的药剂、抗癌生物剂(例如单克隆抗体)、激酶抑制剂和生长因子抑制剂及其受体。

[1141] 在一些实施方式中,第二种化疗剂选自阿法替尼、afuresertib、阿来替尼、alisertib、alvociclib、安吡啶(amsacrine)、氨茶非特(amonafide)、amuvatinib、阿昔替尼、阿扎胞苷、硫唑嘌呤、巴非替尼(bafetinib)、barasertib、苯达莫司汀、博来霉素、博舒替尼、硼替佐米、白消安、卡博替尼、喜树碱、卡奈替尼(canertinib)、卡培他滨、卡巴他赛、卡铂、卡莫司汀、塞尼色替(cenisertib)、色瑞替尼(ceritinib)、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氟达拉滨、crenolanib、克唑替尼、环磷酰胺、阿糖胞苷、达拉非尼、达卡巴嗪、达克替尼、放线菌素、danusertib、达沙替尼、柔红霉素、地西他滨、dinaciclib、多西他赛、多韦替尼(dovitinib)、多柔比星、表柔比星、依比替尼(epitinib)、甲磺酸艾日布林、erlotinib、etirinotecan、依托泊苷、依维莫司、依西美坦、氟尿苷、氟达拉滨、氟尿嘧啶、吉非替尼、吉西他滨、羟基脲、依鲁替尼、埃克替尼、伊达比星(idarubicin)、idelalisib、异环磷酰胺、伊马替尼、imetelstat、ipatasertib、伊立替康、伊沙匹隆、拉帕替尼、来那度胺、来他替尼(lestaurtinib)、洛莫司汀、德立替尼(lucitanib)、马赛替尼、二氯甲二乙胺、美法仑、巯基嘌呤、甲氨蝶呤、米多妥林(midostaurin)、丝裂霉素、米托蒽醌、木利替尼(mubritinib)、奈拉滨、来那替尼、尼洛替尼、尼达尼布、高三尖杉酯碱(omacetaxine mepesuccinate)、奥拉

帕尼、orantinib、奥沙利铂、紫杉醇、帕博西尼 (palbociclib)、palifosfamide tris、帕唑帕尼 (pazopanib)、培利替尼 (pelitinib)、培美曲塞、喷司他丁、普卡霉素、普纳替尼、波齐替尼、普拉曲沙、丙卡巴肼、奎扎替尼、雷替曲塞 (raltitrexed)、瑞戈非尼、鲁索替尼 (ruxolitinib)、塞利西利 (seliciclib)、索拉非尼、链佐星、索凡替尼 (sulfatinib)、舒尼替尼、他莫昔芬、坦度替尼、替莫唑胺、替西罗莫司、替尼泊苷、席栗替尼 (席栗替尼)、硫鸟嘌呤、噻替派、托泊替康、乌拉莫司汀 (uramustine)、戊柔比星 (valrubicin)、凡德他尼 (vandetanib)、威罗非尼 (Zelborae)、长春新碱、长春花碱、长春瑞滨、长春地新等。

[1142] 在一些实施方式中,第二治疗剂选自磷酸肌醇-3激酶 (PI3K) 抑制剂、AKT抑制剂、雷帕霉素哺乳动物靶点 (mTOR) 抑制剂、聚ADP核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂、铂基抗癌化合物 (PBAC)、CBP/ β -连环蛋白抑制剂、端锚聚合酶 (TNKS) 抑制剂、可能的蛋白-半胱氨酸N-棕榈酰转移酶 (PORCN) 抑制剂、scr激酶/bcr-abl激酶抑制剂、Smoothered (SMO) 抑制剂、抗癌核苷类似物或抗代谢物、组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂、溴结构域和超末端基序 (Bromodomain and Extra-Terminal motif) (BET) 抑制剂、全反式维甲酸 (ATRA)、布鲁顿 (Bruton's) 酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂、EGFR受体抑制剂、及其组合。

[1143] 在一些实施方式中,第二治疗剂选自艾代拉利司 (idelalisib)、pictilisib、杜韦利西布 (duvelisib)、pilaralisib、阿培利司 (aprelisib)、copanlisib、voxtalisib、达克利司 (dactolisib)、gedatolisib、apitolisib、哌立福新 (perifosine)、米替福新 (miltefosine)、ipatasertib、西罗莫司、依维莫司、替西罗莫司、他克莫司、地磷莫司 (ridaforolimus)、地磷莫司、达克利司、奥拉帕尼、维利帕尼 (veliparib)、芦卡帕尼 (rucaparib)、他拉唑帕尼 (talazoparib)、尼拉帕利 (niraparib)、顺铂、卡铂、奥沙利铂、双环铂、奈达铂 (nedaplatin)、洛铂 (lobaplatin)、heptaplatin、phenathriplatin、磷铂 (phosphaplatin)、LA-12、ICG-001、PRI-724、XAV-939、G007-LK、LGK-974、ETC-159、星形孢菌素、尼洛替尼、伊马替尼、普纳替尼、塞卡替尼 (saracatinib)、达沙替尼、博舒替尼、塞卡替尼、环巴胺 (cyclopamine)、维莫德吉 (vismodegib)、格拉吉布 (glasdegib)、SANT-1、索尼德吉 (sonidegib)、saridegib、taladegib、GSK1210151A、GSK525762、CPI-0610、RVX-208、伏立诺他 (SAHA)、恩替诺特 (entinostat)、帕比司他 (panobinostat)、mocetinostat、贝利司他 (belinostat)、罗米地辛 (romidepsin)、rocilinostat、艾贝司他 (abexinostat)、resminostat、givinostat、quisinostat、pracinostat、kevetrin、CC-292、CNX-774、LFM-A13、CGI1746、曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、ado-trastuzumab emtansine、西妥昔单抗、帕尼单抗、尼妥珠单抗、mAb806、rrindopepimut、拉帕替尼、厄洛替尼、吉非替尼、阿法替尼、来那替尼、奥希替尼 (osimertinib)、罗乐替尼 (rociletinib)、卡奈替尼和达克替尼。

[1144] 6. 制剂和施用

[1145] 在一些实施方式中,治疗剂的药物组合物可以通过标准技术使用一种或多种生理上可接受的载体或赋形剂来配制。合适的药用载体在本文和中描述。《雷明顿:制药科学与实践》(Remington:The Science and Practice of Pharmacy),第21版(2005)。治疗性化合物及其生理学上可接受的盐、水合物和溶剂化物可以被配制用于通过任何合适的途径施用,其中包括局部、鼻、口服、肠胃外、直肠或通过吸入等施用。在一些实施方式中,所述化合物及其药物组合物通过皮内、皮下、静脉内、肌内、鼻内、脑内、气管内、动脉内、腹膜内、膀胱内、胸膜内、冠状动脉内或肿瘤内注射进行施用,例如用注射器或其它装置。也考虑了透皮

施用,还有吸入或气雾剂施用。片剂、胶囊剂和溶液剂可以口服、直肠或阴道施用。

[1146] 对于口服施用,药物组合物可以采用例如通过常规方法与药学上可接受的赋形剂一起制备的片剂或胶囊剂的形式。包含活性成分的片剂和胶囊剂可以与赋形剂一起制备,所述赋形剂例如:(a) 稀释剂或填充剂,例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨糖醇、纤维素(例如乙基纤维素、微晶纤维素)、甘氨酸、果胶、聚丙烯酸酯和/或磷酸氢钙、硫酸钙;(b) 润滑剂,例如二氧化硅、滑石、硬脂酸、其镁盐或钙盐、金属硬脂酸盐、胶体二氧化硅、氢化植物油、玉米淀粉、苯甲酸钠、乙酸钠和/或聚乙二醇;(c) 粘合剂,例如硅酸铝镁、淀粉糊、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮和/或羟丙基甲基纤维素;(d) 崩解剂,例如淀粉(包括马铃薯淀粉或淀粉钠)、乙醇酸盐、琼脂、海藻酸或其钠盐,或泡腾混合物;(e) 润湿剂,例如十二烷基硫酸钠,和/或(f) 吸收剂、着色剂、香料和甜味剂。根据常规混合、制粒或包衣方法制备所述组合物。

[1147] 根据本领域已知的方法,片剂可以是薄膜包衣的或肠溶包衣的。用于口服施用的液体制剂可以采取例如溶液、糖浆剂或悬浮液的形式,或者它们可以呈现为干燥产品,以便使用前用水或其它合适的介质重构。这样的液体制剂可以通过常规方法与药学上可接受的载体和添加剂一起制备,所述载体和添加剂例如悬浮剂,例如山梨糖醇糖浆、纤维素衍生物或氢化食用脂肪;乳化剂,例如卵磷脂或阿拉伯胶;非水介质,例如杏仁油、油性酯、乙醇或分馏植物油;以及防腐剂,例如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯、或山梨酸。制剂还可以酌情包含缓冲盐、调味剂、着色剂和/或甜味剂。如果需要,可以适当地配制口服施用制剂以控制活性化合物的释放。

[1148] 治疗剂可以配制用于胃肠外施用,例如通过快速推注或连续输注。注射用制剂可以以单位剂型呈现,例如,在安瓿或多剂量容器中,并任选添加防腐剂。可注射组合物可以是等渗水溶液或悬浮液。在用于胃肠外施用的一些实施方式中,治疗剂可以与表面活性剂例如Cremaphor或亲脂性溶剂例如甘油三酯或脂质体一起制备。组合物可以是灭菌的和/或含有佐剂,例如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、助溶剂、渗透压调节盐和/或缓冲剂。或者,治疗剂可以是粉末形式,以在使用前用合适的介质、例如无菌无热原水重构。另外,它们也可含有其它治疗有效物质。

[1149] 在一些实施方式中,治疗剂,例如所述二萜类PKC调节化合物,是肿瘤内施用的。在一些实施方式中,将治疗剂直接施用到肿瘤中,允许治疗剂的局部浓度高,并且在一些实施方式中,增加治疗剂在肿瘤部位的生物利用度。治疗剂的适合于瘤内施用的任何制剂都可以用于本文的实施方式中。瘤内施用可以通过将治疗剂注射到肿瘤中(参见,例如,Celikoglu等人,2008,Cancer Therapy,6:545-552)或通过静脉内施用到供给肿瘤的血管中。在一些实施方式中,所述注射装置具有多孔递送通道(例如,针头),用于更广泛地分配或输注治疗大体积肿瘤的治疗剂。

[1150] 对于吸入施用,治疗剂可以方便地以气雾剂喷雾形式从加压包装或喷雾器中利用合适的推进剂递送,所述推进剂例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或合适的气体。在加压气雾剂的情况下,剂量单位可以通过提供阀来递送计量的量来确定。胶囊和药筒,例如用于吸入器或吹入器的明胶的胶囊和药筒,可以配制成含有该化合物和合适的粉末基质例如乳糖或淀粉的粉末混合物。

[1151] 用于透皮应用的合适的制剂包括有效量的治疗剂与载体。优选的载体包括可吸收

的药理学上可接受的溶剂以帮助透过对象的皮肤。例如,透皮装置是绷带或贴片的形式,其包含背衬构件、含有任选带有载体的治疗剂的贮池、任选的速率控制屏障以将化合物以受控和预定的速率在延长的时间期间中递送到主体的皮肤、以及将所述装置固定在皮肤上的机构。也可以使用基质透皮制剂。

[1152] 用于局部应用、例如用于皮肤和眼睛的合适的制剂,优选是本领域公知的水溶液、软膏、乳膏或凝胶。所述制剂可含有增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[1153] 在一些实施方式中,治疗剂也可以配制为直肠组合物,例如栓剂或保留灌肠剂,例如,含有常规栓剂基质,例如可可脂或其它甘油酯,或凝胶形成剂,例如卡波姆。

[1154] 在一些实施方式中,治疗剂可以配制成长效制剂 (depot preparation)。这样的长效制剂可以通过植入 (例如,皮下或肌内) 或通过肌内注射施用。治疗剂可以与合适的聚合物或疏水材料 (例如作为可接受的油中的乳液)、离子交换树脂、生物可降解聚合物一起配制,或配制为微溶衍生物,例如微溶盐。

[1155] 在一些实施方式中,载体是环糊精,从而提高本文化合物的溶解度和/或生物利用度。在一些实施方式中,用于药物组合物的环糊精可以选自 α -环糊精、 β -环糊精、 γ -环糊精、其衍生物、及其组合。特别地,环糊精选自 β -环糊精、 γ -环糊精、其衍生物、及其组合。

[1156] 在一些实施方式中,所述化合物可以与选自羧烷基环糊精、羟烷基环糊精、磺烷基醚环糊精和烷基环糊精的环糊精或其衍生物一起配制。在各种实施方式中,所述环糊精中的烷基基团是甲基、乙基、丙基、丁基或戊基。

[1157] 在一些实施方式中,环糊精是 α -环糊精或其衍生物。在一些实施方式中, α -环糊精或其衍生物选自羧烷基- α -环糊精、羟烷基- α -环糊精、磺烷基醚- α -环糊精、烷基- α -环糊精、及其组合。在一些实施方式中, α -环糊精衍生物中的烷基基团是甲基、乙基、丙基、丁基或戊基。

[1158] 在一些实施方式中,环糊精是 β -环糊精或其衍生物。在一些实施方式中, β -环糊精或其衍生物选自羧烷基- β -环糊精、羟烷基- β -环糊精、磺烷基醚- β -环糊精、烷基- β -环糊精、及其组合。在一些实施方式中, β -环糊精衍生物中的烷基基团是甲基、乙基、丙基、丁基或戊基。

[1159] 在一些实施方式中, β -环糊精或其衍生物是羟烷基- β -环糊精或磺烷基醚- β -环糊精。在一些实施方式中,羟烷基- β -环糊精是羟丙基- β -环糊精。在一些实施方式中,磺烷基醚- β -环糊精是磺丁基醚- β -环糊精。在一些实施方式中, β -环糊精或其衍生物是烷基- β -环糊精,特别是甲基- β -环糊精。在使用甲基- β -环糊精的一些实施方式中, β -环糊精是随机甲基化的 β -环糊精。

[1160] 在一些实施方式中,环糊精是 γ -环糊精或其衍生物。在一些实施方式中, γ -环糊精或其衍生物选自羧烷基- γ -环糊精、羟烷基- γ -环糊精、磺烷基醚- γ -环糊精、和烷基- γ -环糊精。在一些实施方式中, γ -环糊精衍生物中的烷基基团是甲基、乙基、丙基、丁基或戊基。在一些实施方式中, γ -环糊精或其衍生物是羟烷基- γ -环糊精或磺烷基醚- γ -环糊精。在一些实施方式中,羟烷基- γ -环糊精是羟丙基- γ -环糊精。

[1161] 当用于与本公开的化合物的制剂中时,可以存在的环糊精为约0.1w/v至约30%w/v、约0.1w/v至约20%w/v、约0.5%w/v至约10%w/v、或约1%w/v至约5%w/v。在一些实施方式中,存在的环糊精为约0.1%w/v、约0.2%w/v、约0.5%w/v、约1%w/v、约2%w/v、约3%w/v

v、约4%w/v、约5%w/v、约6%w/v、约7%w/v、约8%w/v、约9%w/v、约10%w/v、约12%w/v、约14%w/v、约16%w/v、约18%w/v、约20%w/v、约25%w/v、或约30%w/v或更多。

[1162] 如果需要,药物组合物可以存在于包装或分配装置中,所述包装或分配装置可以包含一种或多种含有活性成分的单位剂型。例如,该包装可以包含金属或塑料箔,例如泡罩包装。包装或分配装置可以附有施用说明。

[1163] 7.有效量和给药

[1164] 在一些实施方式中,将治疗剂的药物组合物以治疗有效剂量施用于对象,优选人类,以预防、治疗或控制如本文所述的病情或疾病。将药物组合物以足以在对象中引发有效治疗反应的量施用于对象。有效治疗反应是至少部分阻止或减缓病情或疾病的症状或并发症的反应。足以实现这一点的量被定义为“治疗有效剂量”或“治疗有效量”。

[1165] 治疗剂的剂量可以考虑温血动物(哺乳动物)的种类、体重、年龄、治疗的病情、治疗的病情的严重程度、施用形式、施用途径等。剂量的大小也将由伴随在特定对象中施用特定治疗化合物的任何不良效应的存在、性质和程度来确定。

[1166] 在一些实施方式中,所述二萜类PKC激活化合物,该化合物的施用剂量范围可以为每千克对象体重约0.001毫克(0.001mg/kg)至约1000mg/kg。在一些实施方式中,剂量在约0.001mg/kg至约500mg/kg范围内。在一些实施方式中,剂量在约1mg/kg至约500mg/kg范围内。在一些实施方式中,剂量为约2mg/kg至约250mg/kg。在另一个实施方式中,剂量为约5mg/kg至约100mg/kg。在另一个实施方式中,剂量为约5mg/kg至约100mg/kg。在一些实施方式中,剂量为约0.001mg/kg、0.01mg/kg、0.05mg/kg、0.1mg/kg、0.2mg/kg、0.3mg/kg、0.4mg/kg、0.5mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、20mg/kg、40mg/kg、50mg/kg、100mg/kg、200mg/kg或500mg/kg。在一些实施方式中,所述剂量可以每天一次施用,或分成子剂量并以多次剂量施用,例如每天两次、三次或四次。

[1167] 在一些实施方式中,所述二萜类PKC激活剂可以与一种或多种第二治疗剂通过相同的施用途径或不同的施用途径顺序或同时施用。当顺序施用时,选择施用之间的时间以有益于联合治疗的治疗效能和/或安全性等。在一些实施方式中,可以先施用二萜类PKC激活剂,然后施用第二治疗剂,或者,先施用第二治疗剂,然后施用二萜类PKC激活剂。作为示例而非限制,施用之间的时间为约1小时、约2小时、约4小时、约6小时、约12小时、约16小时或约20小时。在一些实施方式中,施用之间的时间为约1、约2、约3、约4、约5、约6、或约7天或更长。在一些实施方式中,施用之间的时间为约1周、2周、3周、或4周或更长。在一些实施方式中,施用之间的时间为约1个月或2个月或更长。

[1168] 当同时施用时,所述二萜类PKC调节剂可以与第二治疗剂同时通过相同或不同途径分别施用,或通过相同途径以单一组合物施用。

[1169] 在一些实施方式中,第二治疗剂的施用量和频率可以使用用于特定治疗剂的标准剂量和标准施用频率。参见,例如,《医师案头参考》(Physicians' Desk Reference),第70版,PDR Network,2015;将其通过引用并入本文。

[1170] 在一些实施方式中,在治疗剂的施用将在局部部位、例如瘤内注射的情况下,剂量可以是用于全身施用的剂量,例如用于静脉内、肌内和腹腔内施用的剂量。在一些实施方式中,局部施用、如瘤内施用的剂量高于全身施用的剂量。在一些实施方式中,施用的剂量足以达到预期效果,例如杀死或坏死肿瘤组织。在一些实施方式中,瘤内施用进行一次、两次、

三次、四次、五次或高达六次或更多次,其中每次施用在时间上分开,例如,直至达到期望的结果。

[1171] 应理解,这样的治疗剂的最佳剂量、毒性和治疗效能可取决于单个治疗剂的相对效力而异,并且可以通过细胞培养物或实验动物中的药理学程序来确定,例如,通过确定LD₅₀ (50%群体致死剂量)和ED₅₀ (50%群体治疗有效剂量)来确定。毒性效果和治疗效果之间的剂量比是治疗指数,并且可以表示为LD₅₀/ED₅₀之比。表现出大治疗指数的治疗剂或其组合是优选的。虽然可以使用某些表现出毒副作用的药物,但应悉心设计一种递送系统,将这样的药剂靶向到受影响组织的部位,以尽量减少对正常细胞的潜在损害,从而减少副作用。

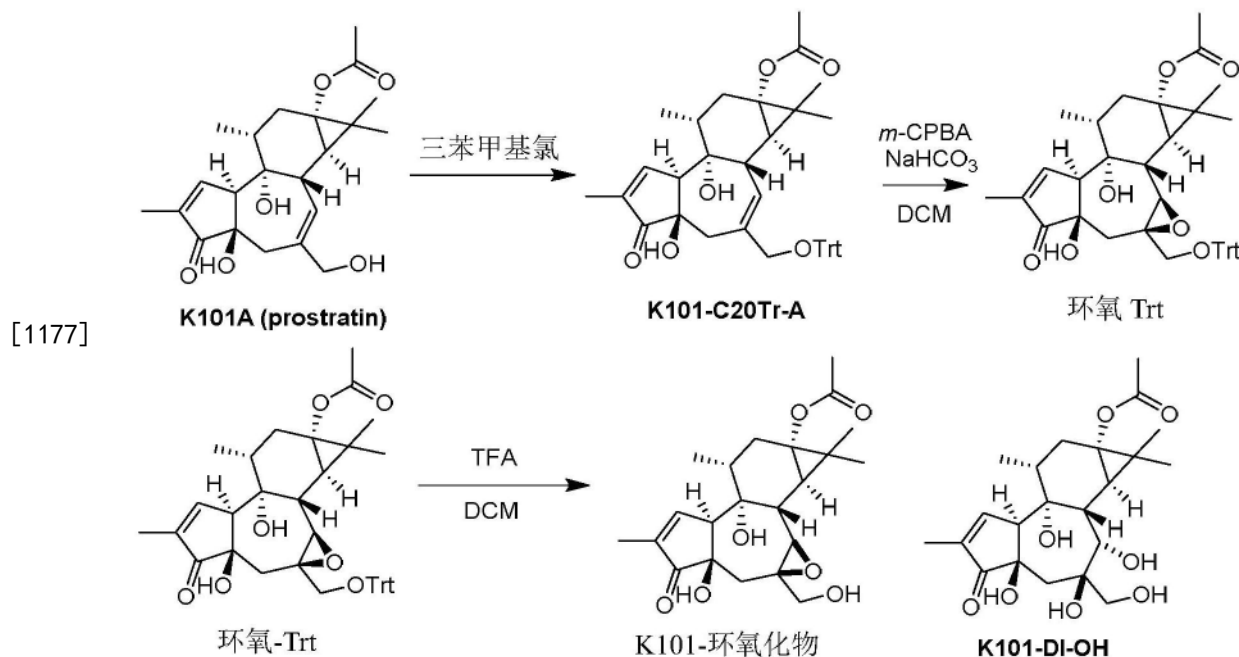
[1172] 从例如细胞培养测定和动物研究获得的数据可以用于制定用于人类的剂量范围。这样的小分子化合物的剂量优选位于包括ED₅₀在内的毒性很低或没有毒性的循环浓度范围内。剂量可以在这个范围内取决于所使用的剂型和施用途径而变化。对于本发明方法中使用的任何化合物,治疗有效剂量最初可以从细胞培养测定中估算。可以在动物模型中制定剂量以达到包括在细胞培养中确定的IC₅₀ (达到最大症状抑制的一半时的受试化合物浓度)在内的循环血浆浓度范围。这样的信息可以用于更准确地确定人体的有用剂量。血浆中的水平可以例如通过高效液相色谱法 (HPLC) 来测量。

[1173] 提供以下实施例以进一步说明本公开的方法,以及用于该方法的化合物和组合。所描述的实施例仅是说明性的,并不意欲以任何方式限制本发明的范围。

[1174] 实施例

[1175] 实施例1:K101-环氧化物和K101-DI-OH的合成方案

[1176] 化合物K101-环氧化物和K101-DI-OH的合成方案如下所示。



[1178] 化合物K101-C20Tr-A的制备.向K101A (1g, 2.56mmol, 1eq) 在吡啶 (40mL) 中的溶液添加三苯甲基氯 (2.14g, 7.68mmol, 3.00eq)。将该混合物在40℃下搅拌14小时 (hr), 产生黄色溶液。LC-MS显示发现期望的质量, 并且保留了K101A。将该混合物再次在40℃下搅拌12hr。LC-MS和TLC (洗脱液: PE/EtOAc = 2/1) 显示反应完成。通过鼓入N₂浓缩反应混合物, 得到粗产物。将粗产物通过快速柱 (洗脱液: 石油醚 (PE) / 乙酸乙酯 = 100% PE 至 20%) 进行纯

化,得到K101-C20Tr-A (1.6g, 2.53mmol, 98.73%产率), 为白色固体。

[1179] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.59 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 6H), 7.31-7.29 (m, 6H), 7.24-7.21 (m, 3H), 5.63 (brs, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.28 (s, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.49-2.41 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 5H), 2.09-2.03 (m, 7H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.89-0.81 (m, 4H)。

[1180] 化合物环氧-Trt的制备. 向K101-C20Tr-A (30.00mg, 47.41 μmol , 1.00当量(以下称为eq)) 在二氯甲烷(以下称为DCM) (2.00mL) 中的溶液添加 NaHCO_3 (11.95mg, 142.23 μmol , 5.53 μL , 3.00eq)、间氯过氧苯甲酸(m-CPBA) (14.44mg, 71.11 μmol , 1.5eq, 85%纯度), 并将该反应混合物在20℃下搅拌2小时(h), 得到悬浮液。LC-MS显示反应完成, 观察到期望的MS值。薄层色谱法(TLC) (石油醚/乙酸乙酯混合比2:1 (PE/EtOAc=2/1), SiO_2) 分析显示没有新的斑点。将该反应混合物与DCM (5mL) 和盐水 (2mL) 混合, 分离有机层并减压浓缩, 得到35.5mg粗产物, 为无色胶状物。所述产物通过制备型 (prep) -TLC (PE/EtOAc=2/1, SiO_2) 进行纯化, 得到环氧-Trt (20.10mg, 65.34%产率), 为无色胶状物。

[1181] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.63 (s, 1H), 7.37-7.30 (m, 6H), 7.30-7.18 (m, 11H), 5.54 (brs, 1H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.17 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 3.08 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 2.85-2.74 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.07-2.03 (m, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.86-1.81 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 3H), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.97 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H), 0.89 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

[1182] 化合物K101-环氧化物和K101-DI-OH的制备. 向环氧-Trt (10.00mg, 15.41 μmol , 1.00eq) 在DCM (500.00 μL) 中的溶液添加三氟乙酸(以下称为TFA) (100.00 μL), 并将该反应溶液在0℃下搅拌1h。TLC (PE/EtOAc=2/1, SiO_2) 显示反应完成。将反应在0℃下用饱和 NaHCO_3 水溶液 (2mL) 淬灭, 然后用DCM (5mL $\times$ 2) 萃取, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩, 得到无色胶状物。将残余物与第二次制备的粗产物合并并通过制备型HPLC进行纯化(柱子: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 $\times$ 5mm; 流动相: A[A:水 (0.05%氢氧化氨v/v)]; B[乙腈 (ACN)]; 梯度B%: 在10min内25%-55%, 得到K101-环氧化物 (1.51mg, 3.71 μmol , 24.11%产率, 100%纯度) 和K101-DI-OH (1.20mg, 2.60 μmol , 16.90%产率, 92.1%纯度), 冻干后均为白色固体。

[1183] K101-环氧化物: LC-MS (m/z): 429.2 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$

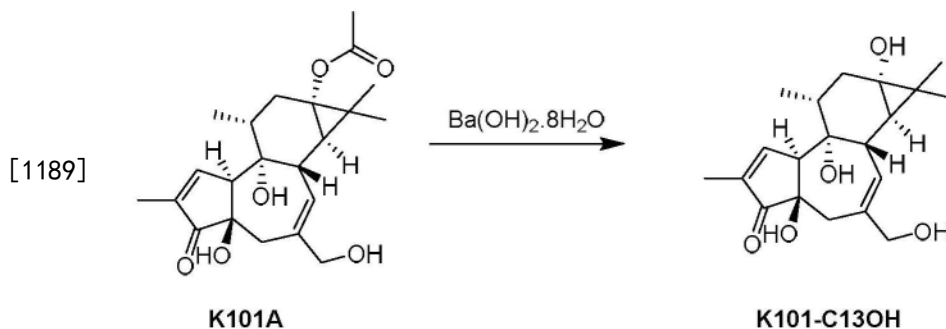
[1184] K101-环氧化物: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.53 (s, 1H), 3.48 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.16 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 2.66 (d, $J=16.8\text{Hz}$, 1H), 2.14-2.06 (m, 4H), 2.04-1.89 (m, 3H), 1.77-1.74 (m, 3H), 1.59 (dd, $J=11.2, 14.3\text{Hz}$, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.02 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 0.89 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

[1185] K101-DI-OH: LC-MS (m/z): 447.1 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$

[1186] K101-DI-OH: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.70 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.53 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 2H), 2.45 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 2.21-2.07 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.85-1.79 (m, 1H), 1.79-1.74 (m, 3H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.08 (s, 4H), 0.92 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[1187] 实施例2: K101-C13OH的合成方案

[1188] 化合物K101-C13OH的合成方案如下所示。



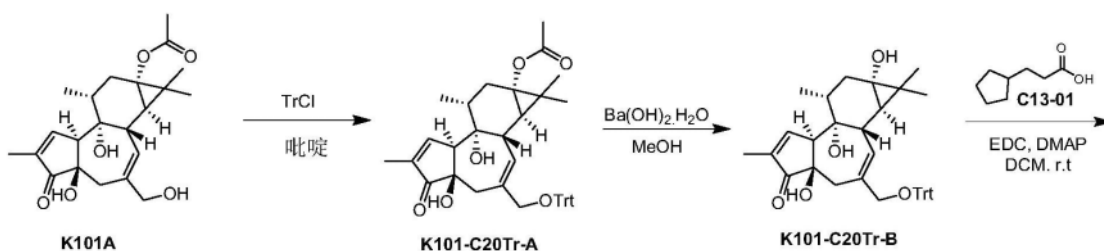
[1190] 化合物K101-C13OH的制备. 向K101A (40.00mg, 102.44 μ mol, 1.00eq) 在MeOH (20.00mL) 中的溶液添加Ba(OH)₂·8H₂O (322.69mg, 1.02mmol, 10.00eq). 将该混合物在20℃下搅拌4小时, 得到黄色悬浮液. LC-MS和TLC (洗脱液: EtOAc=100%) 显示反应完成. 将该反应混合物用饱和NH₄Cl (10mL) 淬灭并用二氯甲烷 (DCM) (100mL×3) 提取. 有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗产物. 粗产物通过prep-TLC (洗脱液: EtOAc=2/1) 进行纯化, 得到K101-C13OH (9.30mg, 26.69 μ mol, 26.05%产率, 100%纯度), 为白色固体.

[1191] LC-MS (m/z): 371.2 [M+Na]⁺

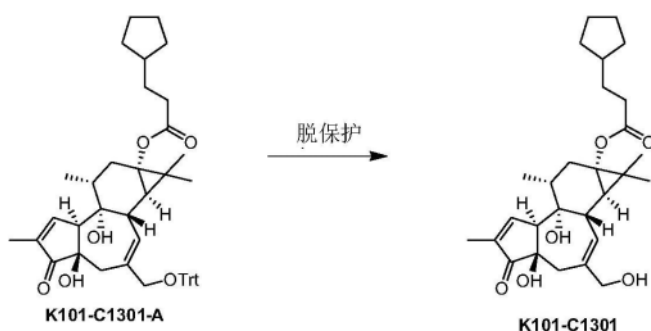
[1192] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.29 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.20-3.11 (m, 3H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.76-1.63 (m, 5H), 1.27 (m, 1H), 1.17 (m, 3H), 1.74-1.53 (m, 8H), 1.17 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.06-0.88 (m, 6H).

[1193] 实施例3: K101-C1301的合成方案

[1194] 化合物K101-C1301的合成方案如下所示.



[1195]



[1196] 化合物K101-C20Tr-A的制备. 向K101A (500.00mg, 1.28mmol, 1.00eq) 在吡啶 (10.00mL) 中的溶液添加三苯甲基氯 (TrtCl) (1.07g, 3.84mmol, 3.00eq). 将该混合物在20℃下搅拌14小时, 得到黄色溶液. LC-MS和TLC (洗脱液: PE/EtOAc=2/1) 显示反应完成. 将该反应混合物通过N₂浓缩, 得到粗产物. 将该产物通过快速柱 (洗脱液: EtOAc在PE中1%至50%) 进行纯化, 得到K101-C20Tr-A (790.00mg, 1.02mmol, 79.78%产率, 81.795%纯度), 为白色固体.

[1197] 化合物K101-C20Tr-B的制备. 在0℃下向K101-C20Tr-A (290.00mg, 458.30μmol, 1.00eq) 在MeOH (76.00mL) 中的溶液添加Ba(OH)₂·8H₂O (1.44g, 4.58mmol, 10.00eq)。将该混合物在20℃下搅3小时, 得到黄色悬浮液。LC-MS显示反应完成。将该反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液 (50mL) 淬灭并用二氯甲烷 (DCM) (300mL×3) 提取。有机层经Na₂SO₄干燥。有机层在硅胶上过滤并用EtOAc (50mL) 洗涤。浓缩有机层, 得到K101-C20Tr-B (260.00mg, 425.57μmol, 92.86%产率, 96.694%纯度), 为白色固体。

[1198] 化合物K101-C1301-A的制备. 向K101-C1301-B (35.00mg, 59.25μmol, 1.00eq) 在DCM (500.00μL) 中的溶液添加3-环戊基丙酸 (10.11mg, 71.10μmol, 10.11μL, 1.20eq)、N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐EDC (EDC) (22.72mg, 118.49μmol, 2.00eq) 和4-二甲氨基吡啶 (DMAP) (14.48mg, 118.50μmol, 2.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌14小时, 得到黄色溶液。LC-MS和TLC (洗脱液: PE/EtOAc=4/1) 显示反应完成。将该反应混合物与第二次制备的该化合物合并, 用H₂O (10mL) 淬灭并用DCM (15mL×3) 提取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗产物。将产物通过prep-TLC (洗脱液: PE/EtOAc=4/1) 进行纯化, 得到K101-C1301-A (32.00mg, 44.76μmol, 65.12%产率, 100%纯度), 为白色固体。

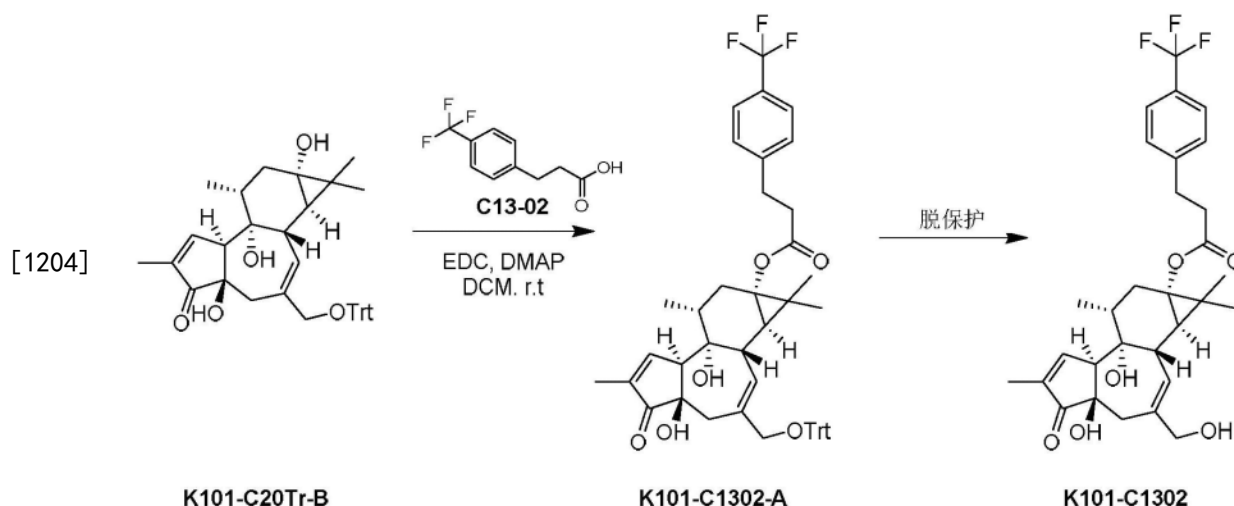
[1199] 化合物K101-C1301的制备. 向K101-C1301-A (32.00mg, 44.76μmol, 1.00eq) 在DCM (1.00mL) 中的溶液添加TFA (385.00mg, 3.38mmol, 250.00μL, 75.44eq)。将该混合物在20℃下搅拌1小时, 得到黄色溶液。LC-MS和TLC (洗脱液: PE/EtOAc=1/1) 显示反应完成。通过N₂除去溶剂, 得到粗产物。将产物通过prep-TLC (洗脱液: PE/EtOAc=1/1) 进行纯化, 得到K101-C1301 (8.10mg, 17.14μmol, 38.29%产率, 100%纯度), 为白色固体。

[1200] LC-MS (m/z): 495.3 [M+Na]⁺

[1201] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.53 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.54-4.49 (m, 2H), 3.95-3.88 (m, 2H), 3.14 (s, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.53-2.43 (m, 2H), 2.35-2.31 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 6H), 1.62-1.52 (m, 7H), 1.15 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.89-0.83 (m, 4H)。

[1202] 实施例4: K101-C1302的合成方案

[1203] 化合物K101-C1302的合成方案如下所示。



[1205] 化合物K101-C1302-A的制备. 向K101-C20Tr-B (40.00mg, 67.71μmol, 1.00eq) 在DCM (1.00mL) 中的溶液添加3-[4-(三氟甲基)苯基]丙酸 (C13-02) (17.73mg, 81.25μmol, 1.20eq)、DMAP (16.54mg, 135.42μmol, 2.00eq) 和EDC (25.96mg, 135.42μmol, 2.00eq)。将该

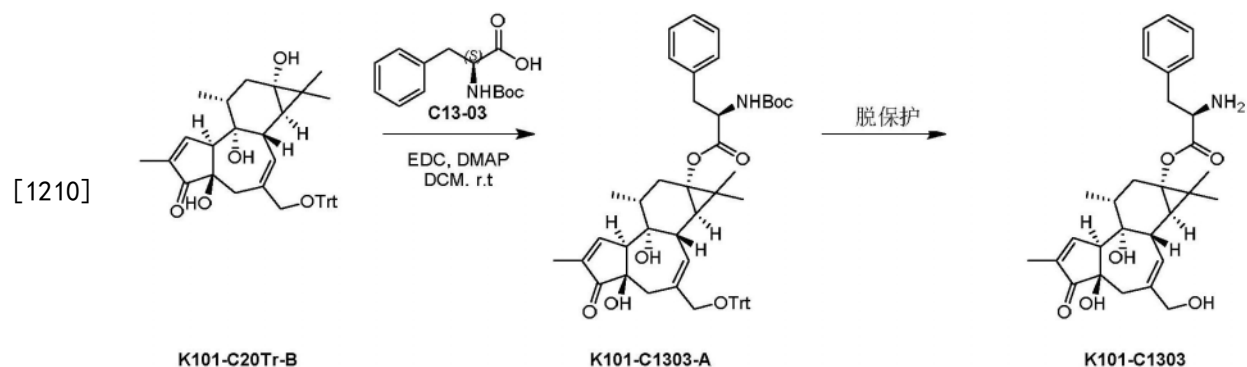
混合物在20℃下搅拌2小时,得到黄色溶液。LC-MS和TLC(洗脱液:PE/EtOAc=2/1)显示反应完成。将该混合物与第二次制备的该化合物合并,用饱和NaHCO₃(5mL)淬灭并用DCM(10mL×3)提取。有机层用H₂O(5mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,然后浓缩,得到粗产物。将产物通过prep-TLC(洗脱液:PE/EtOAc=2/1)进行纯化,得到K101-C1302-A(34.00mg,42.45μmol,53.72%产率,98.736%纯度),为白色固体。

[1206] 化合物K101-C1302的制备:向K101-C1302-A(28.00mg,35.40μmol,1.00eq)在MeOH(1.00mL)中的溶液添加HClO₄(464.95mg,4.63mmol,280.09μL,130.73eq)。将该混合物在0℃下搅拌0.5小时,得到黄色溶液。LC-MS显示反应完成。将该反应混合物与第二次制备的该化合物合并并通过prep-HPLC(柱子:Waters XSELECT C18 150×30mm×5μm;流动相:[A:水(0.1%TFA)-B:B:ACN];B%:33%-63%,10min),得到K101-C1302(10.60mg,18.56μmol,52.42%产率,96.032%纯度)进行纯化,为白色固体。

[1207] LC-MS(m/z):571.3[M+Na]⁺

[1208] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.58-7.52(m,2H),7.43-7.41(m,2H),5.55(s,1H),3.95-3.87(m,2H),3.29-2.99(m,4H),2.72-2.68(m,2H),2.47-2.37(m,2H),2.05-1.96(m,2H),1.72(s,3H),1.43-1.40(m,1H),1.01(s,6H),0.85-0.83(m,3H),0.75-0.73(m,3H)。

[1209] 实施例5:K101-C1303的合成方案



[1211] 化合物K101-C1303-A的制备:向K101-C20Tr-B(30.00mg,50.78μmol,1.00eq)在DCM(2.00mL)中的溶液添加(2S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-苯基丙酸(C13-03)(26.95mg,101.57μmol,2.00eq)、DMAP(24.82mg,203.13μmol,4.00eq)和EDC(19.47mg,101.57μmol,2.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌48小时,得到黄色溶液。LC-MS和TLC(洗脱液:PE/EtOAc=2/1)显示反应完成。将该反应混合物用饱和NaHCO₃(5mL)淬灭并用DCM提取(10mL×3)。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到粗产物。粗产物通过prep-TLC(洗脱液:PE/EtOAc=2/1)进行纯化,得到K101-C1303-A(30.00mg,34.85μmol,68.63%产率,97.349%纯度),为白色固体。

[1212] ¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ7.50(s,1H),7.37-7.35(m,5H),7.24-7.22(m,8H),7.17-7.12(m,7H),5.54(s,1H),5.04(m,1H),4.87-4.85(m,1H),4.49(m,1H),3.18(s,1H),3.02(m,1H),2.83(m,1H),2.46-2.41(m,1H),2.32-2.28(m,1H),1.98-1.93(m,2H),1.70(m,3H),1.35(s,9H),1.19(s,3H),0.99-0.98(m,3H),0.78-0.77(m,3H),0.70-0.69(m,1H)。

[1213] 化合物K101-C1303的制备:在0℃下向K101-C20Tr-B(30.00mg,35.80μmol,1.00eq)在DCM(1.00mL)中的溶液添加TFA(154.00mg,1.35mmol,100.00μL,37.73eq)。将该混合物在0℃下搅拌2hr,得到红棕色溶液。将该混合物在下20℃搅拌14小时,再次得到红棕色溶液。将该反应混合物用H₂O(5mL)淬灭并分离有机层。将水层冻干。将有机层溶解在MeOH

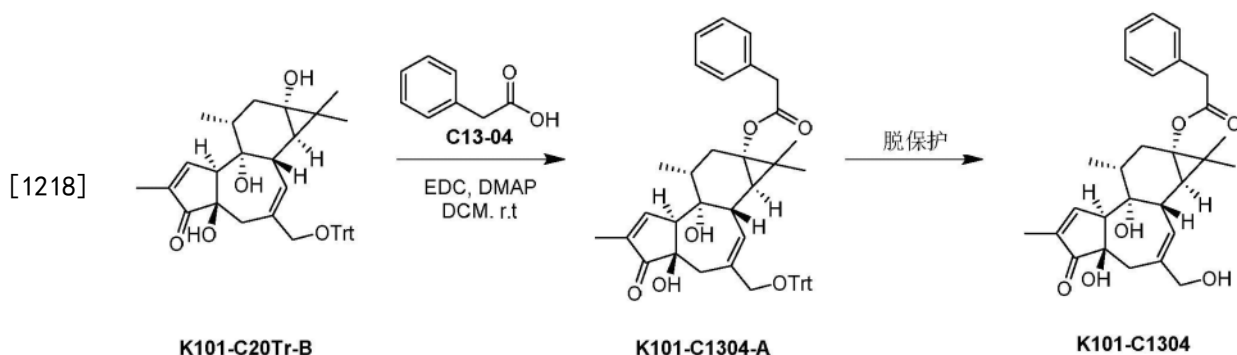
(3.00mL) 中并在0℃下添加 HClO_4 (83.00mg, 826.20 μmol , 50.00 μL , 23.08eq)。将该混合物在0℃下搅拌2小时, 得到黄色溶液。LC-MS显示反应完成。将该反应混合物通过prep-HPLC (柱子: Phenomenex Gemini 150*25mm*10 μm ; 流动相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: B: ACN]; B%: 18% - 48%, 10min) 进行纯化, 得到K101-C1303 (4.50mg, 6.90 μmol , 19.27% 产率, 93.438% 纯度, TFA盐), 为白色固体。

[1214] LC-MS (m/z): 519.3 [M+H]⁺

[1215] ¹H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.45 (s, 1H), 7.31-7.21 (m, 5H), 5.51 (s, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 3H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.44-1.40 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.87-0.81 (m, 4H) .

[1216] 实施例6: K101-C1304的合成方案

[1217] 化合物K101-C1304的合成方案如下所示。



[1219] 化合物K101-C1304-A的制备. 向K101-C20Tr-B (40.00mg, 67.71 μmol , 1.00eq) 在DCM (2.00mL) 中的溶液添加2-苯基乙酸 (C13-04) (11.06mg, 81.25 μmol , 10.24 μL , 1.20eq)、DMAP (33.09mg, 270.84 μmol , 4.00eq) 和EDC (25.96mg, 135.42 μmol , 2.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌12小时, 得到黄色溶液。LC-MS和TLC (洗脱液: PE/EtOAc = 2/1) 显示反应完成。将该反应混合物与第二次制备的该化合物合并, 用 H_2O (5mL) 淬灭并用DCM (15mL $\times$ 3) 提取。有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到粗产物。将产物通过prep-TLC (洗脱液: PE/EtOAc = 2/1) 进行纯化, 得到K101-C1304-A (40.00mg, 56.43 μmol , 65.78% 产率), 为白色固体。

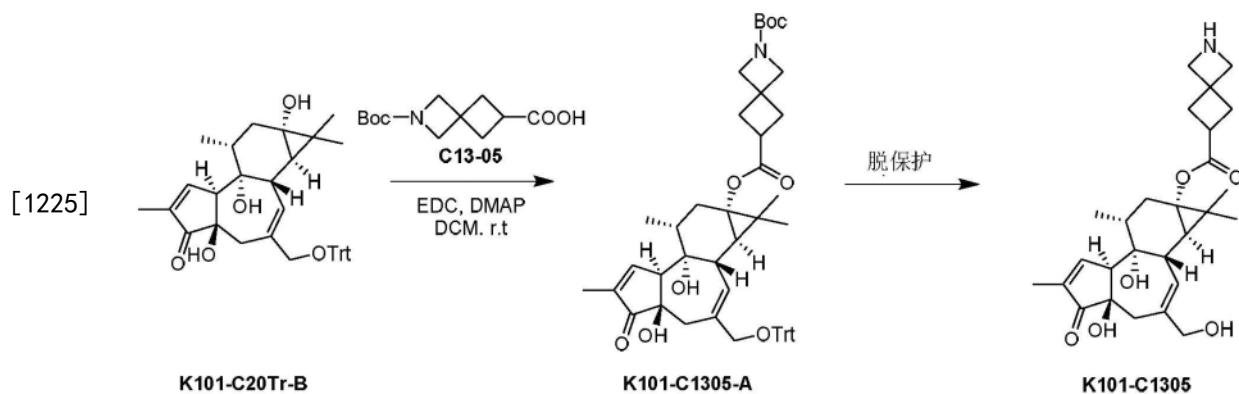
[1220] 化合物K101-C1304的制备. 在0℃下向K101-C1304-A (40.00mg, 56.43 μmol , 1.00eq) 在MeOH (3.00mL) 中的溶液添加 HClO_4 (83.00mg, 826.14 μmol , 50.00 μL , 14.64eq)。将该混合物在0℃下搅拌0.5hr, 得到黄色溶液。LC-MS显示反应完成。将该混合物通过prep-HPLC (柱子: Waters XSELECT C18 150 $\times$ 30mm $\times$ 5 μm ; 流动相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: B: ACN]; B%: 33% - 63%, 10min) 进行纯化, 得到K101-C1304 (16.30mg, 34.94 μmol , 61.91% 产率), 为白色固体。

[1221] LC-MS (m/z): 489.3 [M+Na]⁺

[1222] ¹H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.53 (s, 1H), 7.33-7.28 (m, 5H), 5.57 (s, 1H), 3.95-3.88 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.14-3.03 (m, 2H), 2.48-2.39 (m, 2H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.56-1.50 (m, 1H), 1.03-1.01 (m, 6H), 0.88-0.78 (m, 4H) .

[1223] 实施例7: K101-C1305的合成方案.

[1224] 化合物K101-C1305的合成方案如下所示。



[1226] 化合物K101-C1305-A的制备. 向K101-C20Tr-B (45.00mg, 76.17 μ mol, 1.00eq) 在DCM (2.00mL) 中的溶液添加2-叔丁氧羰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羧酸(C13-05) (27.57mg, 114.26 μ mol, 1.50eq)、DMAP (37.22mg, 304.68 μ mol, 4.00eq)、N,N-二异丙基乙胺(DIEA) (19.69mg, 152.34 μ mol, 26.61 μ L, 2.00eq) 和EDC (29.21mg, 152.34 μ mol, 2.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌48小时, 得到黄色溶液。LC-MS和TLC (洗脱液: PE/EtOAc = 2/1) 显示反应完成。将该反应混合物与第二次制备的该化合物合并, 用饱和NaHCO₃ (5mL) 淬灭并用DCM (10mL $\times$ 3) 提取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗产物。将产物通过prep-TLC (洗脱液: PE/EtOAc = 2/1) 进行纯化, 得到K101-C1305-A (70.00mg, 粗品), 为白色固体。

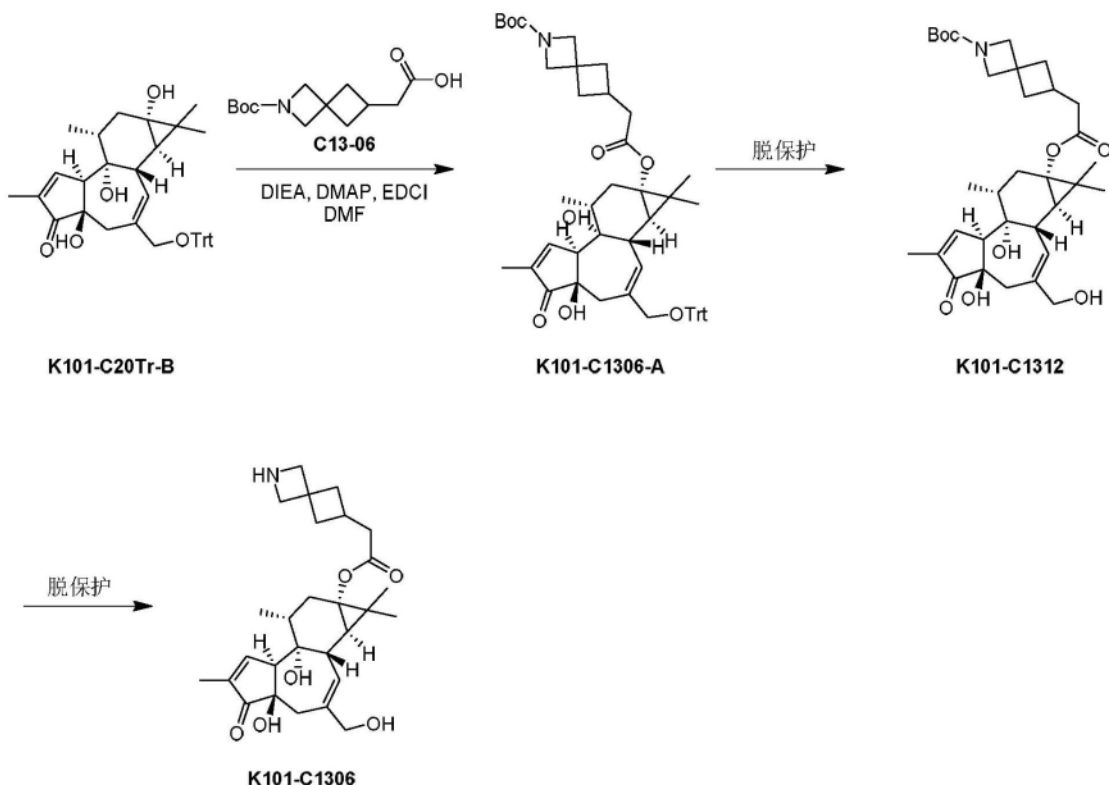
[1227] 化合物K101-C1305的制备. 在0℃下向K101-C1305-A (70.00mg, 85.99 μ mol, 1.00eq) 在DCM (1.00mL) 中的溶液添加TFA (154.00mg, 1.35mmol, 100.00 μ L, 15.71eq)。将该混合物在0℃下搅拌2hr, 得到红棕色溶液。将该混合物在20℃下搅拌16小时 (hr)。LC-MS显示目标产物不存在。将该反应混合物用H₂O (5mL) 淬灭并分离有机层。LC-MS将有机层溶解在MeOH中 (3.00mL), 随后在0℃下添加HClO₄ (83.00mg, 826.20 μ mol, 50.00 μ L, 9.61eq)。将该混合物在0℃下搅拌2hr, 得到黄色溶液。LC-MS显示反应完成。将该混合物通过prep-HPLC (柱子: Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25mm $\times$ 10 μ m; 流动相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: ACN]; B%: 10% - 40%, 10min) 进行纯化, 得到K101-C1305 (11.80mg, 20.15 μ mol, 23.43% 产率, TFA), 为黄色固体。

[1228] LC-MS (m/z): 494.2 [M+Na]⁺

[1229] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.56 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.11-4.09 (m, 4H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.19-3.07 (m, 3H), 2.60-2.46 (m, 6H), 2.16-2.12 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.76-1.53 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.93-0.89 (m, 4H)。

[1230] 实施例8: K101-C1306的合成方案。

[1231] 化合物K101-C1306的合成方案如下所示。



[1232]

[1233] 化合物K101-C1306-A的制备.向K101-C20Tr-B (40.00mg, 67.71 μ mol, 1.00eq) 在DCM (2.00mL) 中的溶液添加2-(2-叔丁氧羰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基) 乙酸 (25.93mg, 101.56 μ mol, 1.50eq)、DMAP (33.09mg, 270.84 μ mol, 4.00eq)、DIEA (26.25mg, 203.13 μ mol, 35.47 μ L, 3.00eq) 和EDC (25.96mg, 135.42 μ mol, 2.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌16hr, 得到黄色溶液。LC-MS和TLC (洗脱液: PE/EtOAc=2/1) 显示反应完成。将该混合物与第二次制备的该化合物合并, 用饱和NaHCO₃ (5mL) 淬灭并用DCM提取 (10mL $\times$ 3)。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗产物。将产物通过prep-TLC (洗脱液: PE/EtOAc=2/1) 进行纯化, 得到K101-C1306-A (40.00mg, 47.90 μ mol, 70.74%产率, 99.157%纯度), 为白色固体。

[1234] 化合物K101-C1312的制备. 在0℃下向K101-C1306-A (10.00mg, 12.08 μ mol, 1.00eq) 在MeOH (3.00mL) 中的溶液添加HClO₄ (83.00mg, 826.20 μ mol, 50.00 μ L, 68.39eq), 并将该混合物在0℃下搅拌0.5hr。将该混合物在20℃下再搅拌15.5hr。LC-MS显示反应完成。将该混合物通过prep-HPLC (柱子: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 $\times$ 30 $\times$ 5 μ m; 流动相: [A: 水 (0.05% 氢氧化氨v/v) - B: ACN]; B%: 45% - 75%, 10min) 进行纯化, 得到K101-C1306-A (3.80mg, 6.49 μ mol, 53.71%产率), 为白色固体。

[1235] LC-MS (m/z): 608.2 [M+Na]⁺

[1236] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.56 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.60-4.58 (m, 3H), 3.99-0.96 (m, 4H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.19-3.18 (m, 2H), 2.52-2.37 (m, 7H), 2.10-1.94 (m, 4H), 1.77 (s, 3H), 1.76-1.46 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.18 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.93-0.86 (m, 4H)。

[1237] 化合物K101-C1306的制备. 向K101-C1312 (15.00mg, 25.61 μ mol, 1.00eq) 在THF (500.00 μ L) 中的溶液添加TFA (288.72mg, 2.53mmol, 187.48 μ L, 98.88eq), 并将该混合物在20℃下搅拌4hr, 得到无色溶液。LC-MS显示反应完成, 但发现了P2的质量。将该反应混合物通过N₂浓缩, 并将所生成的产物溶解在MeOH (500.00 μ L) / H₂O (50.00 μ L) 中。将该混合物在20

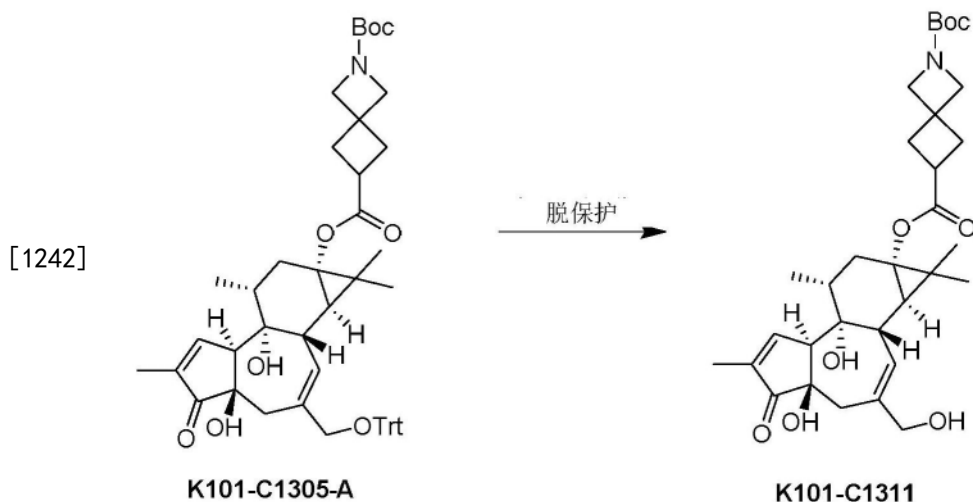
℃下搅拌14hr,得到无色溶液。LC-MS显示反应完成。将该混合物与第二次制备的该化合物合并并通过N₂浓缩,得到目标产物。将产物冻干,得到K101-C1306 (4.20mg, 7.00μmol, 25.80%产率, TFA), 为黄色胶状物。将该产物 (13.4mg) 通过prep-HPLC (柱子: Phenomenex Gemini 150×25mm×10μm; 流动相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 20% - 50%, 10min) 进行纯化, 得到K101-C1306 (4.20mg, 7.00μmol, 25.80%产率, TFA), 为白色固体。

[1238] LC-MS (m/z): 508.2 [M+Na]⁺

[1239] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.55 (s, 1H), 5.62-5.60 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.52-2.46 (m, 7H), 2.10-2.02 (m, 4H), 1.77 (s, 3H), 1.54-1.52 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.93-0.86 (m, 4H) .

[1240] 实施例9: K101-C1311的合成方案.

[1241] 化合物K101-C1311的合成方案如下所示。



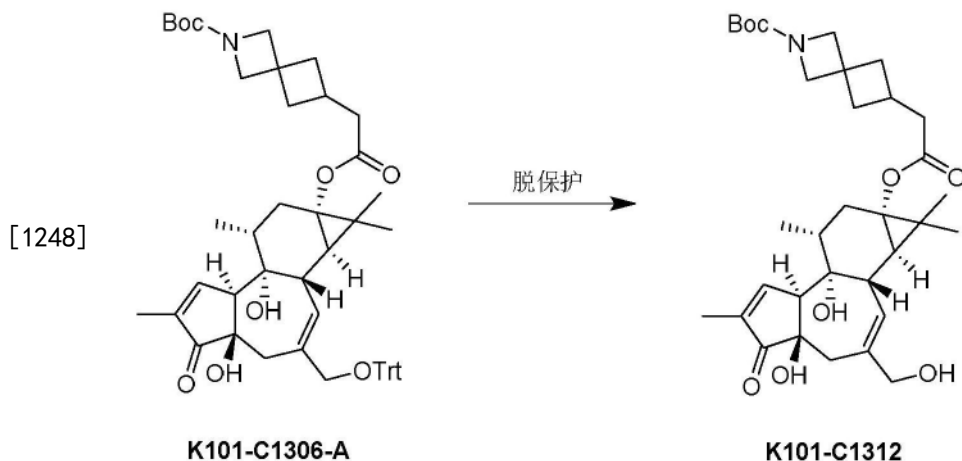
[1243] 化合物K101-C1311的制备. 在0℃下向K101-C1305-A (22.00mg, 27.03μmol, 1.00eq) 在MeOH (3.00mL) 中的溶液添加HClO₄ (26.09mg, 259.73μmol, 15.72μL, 9.61eq), 并将该混合物在0℃下搅拌1hr. LC-MS显示反应完成。将该混合物通过prep-HPLC (柱子: Waters Xbridge 150x25x5u; 流动相: [A: 水 (0.05% 氢氧化氨 v/v) - B: ACN]; B%: 40% - 70%, 10min), 得到K101-C1311 (3.30mg, 5.77μmol, 21.36%产率, 100%纯度) 进行纯化, 为黄色固体。

[1244] LC-MS (m/z): 594.3 [M+Na]⁺

[1245] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.57 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.99-0.89 (m, 5H), 3.18-3.05 (m, 3H), 2.56-2.42 (m, 5H), 2.15-2.04 (m, 2H), 1.76 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.36-1.31 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.93-0.88 (m, 4H) .

[1246] 实施例10: K101-C1312的合成方案.

[1247] 化合物K101-C1312的合成方案如下所示。



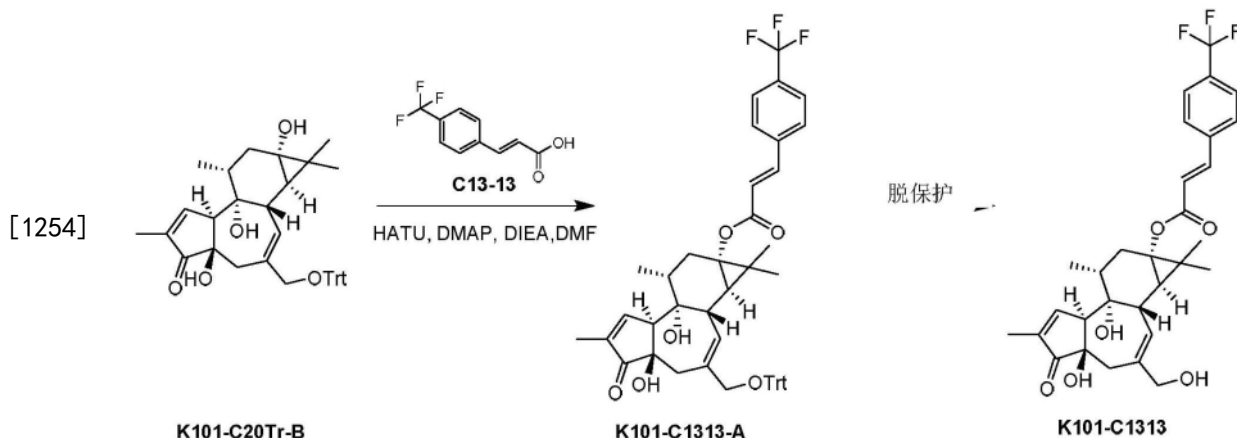
[1249] 化合物K101-C1312的制备. 在0℃下向K101-C1306-A (10.00mg, 12.08μmol, 1.00eq) 在MeOH (3.00mL) 中的溶液添加HClO₄ (83.00mg, 826.20μmol, 50.00μL, 68.39eq), 并将该混合物在0℃下搅拌0.5hr. 将该混合物在20℃下再搅拌15.5hr, 得到黄色溶液. LC-MS显示反应完成. 将该混合物通过prep-HPLC (柱子: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×30×5μ; 流动相: [A: 水 (0.05% 氢氧化氨v/v) - B: ACN]; B%: 45% - 75%, 10min) 进行纯化, 得到K101-C1306-A (3.80mg, 6.49μmol, 53.71% 产率), 为白色固体.

[1250] LC-MS (m/z): 608.2 [M+Na]⁺

[1251] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.56 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.60-4.58 (m, 3H), 3.99-0.96 (m, 4H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.19-3.18 (m, 2H), 2.52-2.37 (m, 7H), 2.10-1.94 (m, 4H), 1.77 (s, 3H), 1.76-1.46 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.18 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.93-0.86 (m, 4H).

[1252] 实施例11: K101-C1313的合成方案.

[1253] 化合物K101-C1313的合成方案如下所示.



[1255] 化合物K101-C1313-A的制备. 向K101-C20Tr-B (30.00mg, 50.78μmol, 1.00eq) 在DMF (2.00mL) 中的溶液添加 (E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酸 (C13-13) (21.95mg, 101.56μmol, 2.00eq)、DIEA (19.69mg, 152.34μmol, 26.61μL, 3.00eq)、DMAP (24.82mg, 203.12μmol, 4.00eq) 和六氟磷酸氮杂苯并三唑四甲基脒鎓 (HATU) (38.62mg, 101.56μmol, 2.00eq). 将该混合物在20℃下搅拌14hr, 得到黄色溶液. LC-MS和TLC (洗脱液: PE/EtOAc = 2/1) 显示反应完成. 将该混合物用饱和NaHCO₃ (5mL) 淬灭并用甲基叔丁基醚 (MTBE) (15mL x 3) 提取. 有机层用 (H₂O) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 然后浓缩, 得到粗产物. 将产物通过prep-TLC

(洗脱液:PE/EtOAc=2/1),得到K101-C1313-A (21.00mg, 26.62 μ mol, 45.19%产率)进行纯化,为白色固体。

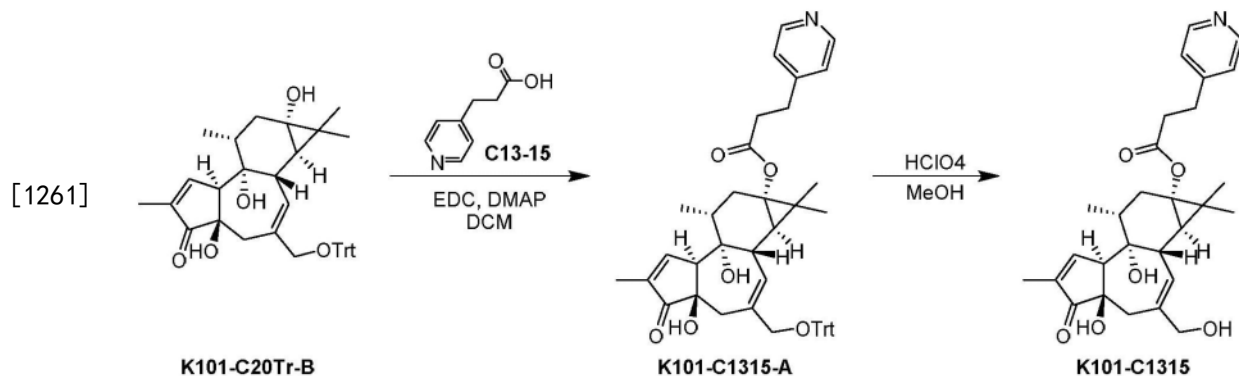
[1256] 化合物K101-C1313的制备.在0℃下向K101-C1313-A (21.00mg, 26.62 μ mol, 1.00eq)在MeOH (3.00mL)中的溶液添加HClO₄ (83.00mg, 826.28 μ mol, 50.00 μ L, 31.04eq)。将该混合物在0℃下搅拌1hr,得到黄色溶液。LC-MS显示反应完成。将该混合物通过prep-HPLC (柱子:Phenomenex Gemini 150×25mm×10 μ m;流动相:[A:水(0.1%TFA)-B:ACN];B%:55%-85%,10min)进行纯化,得到K101-C1313 (4.40mg, 6.10 μ mol, 22.90%产率, 91.518%纯度, TFA),为黄色固体。

[1257] LC-MS (m/z): 569.1 [M+Na]⁺

[1258] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.74-7.68 (m, 3H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.48-7.16 (m, 1H), 6.60-6.56 (m, 1H), 5.60-5.50 (m, 1H), 3.89-3.82 (m, 2H), 3.12-3.08 (m, 1H), 3.07-2.90 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 2H), 2.13-2.11 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.58-1.51 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.88-0.83 (m, 4H)。

[1259] 实施例12:K101-C1315的合成方案。

[1260] 化合物K101-C1315的合成方案如下所示。



[1262] 化合物K101-C1315-A的制备.向K101-C20Tr-B (20.00mg, 33.86 μ mol, 1.00eq)和C13-15 (15.35mg, 101.58 μ mol, 3.00eq)在DCM (1.00mL)中的溶液添加EDC (19.47mg, 101.58 μ mol, 3.00eq)和DMAP (20.68mg, 169.30 μ mol, 5.00eq)。将该反应溶液在25℃下搅拌3小时,得到棕色溶液。LC-MS显示反应完成。将该反应溶液用DCM (5mL)稀释,用盐水 (2mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩,得到K101-C1315-A (28.70mg, crude)为棕色胶状物,其不经进一步纯化直接用于下一步。

[1263] 化合物K101-C1315的制备.在25℃下向K101-C1315-A (25.00mg, 粗品)在MeOH (1.00mL)中的溶液添加HClO₄ (30.00 μ L)。将该反应溶液在25℃下搅拌0.5小时,得到棕色溶液。LC-MS显示反应完成。通过在0℃下滴加在水 (1mL)中的K₂CO₃ (34mg)将pH调至9来淬灭反应溶液。过滤混合物并将滤液通过制备型HPLC (柱子:Phenomenex Gemini 150×25mm×10 μ m;流动相:[A:水(0.1%TFA)-B:ACN];B%:15%-45%,10min)进行纯化,冻干后得到K101-C1315 (3.60mg, 97%纯度, TFA盐),为白色固体。

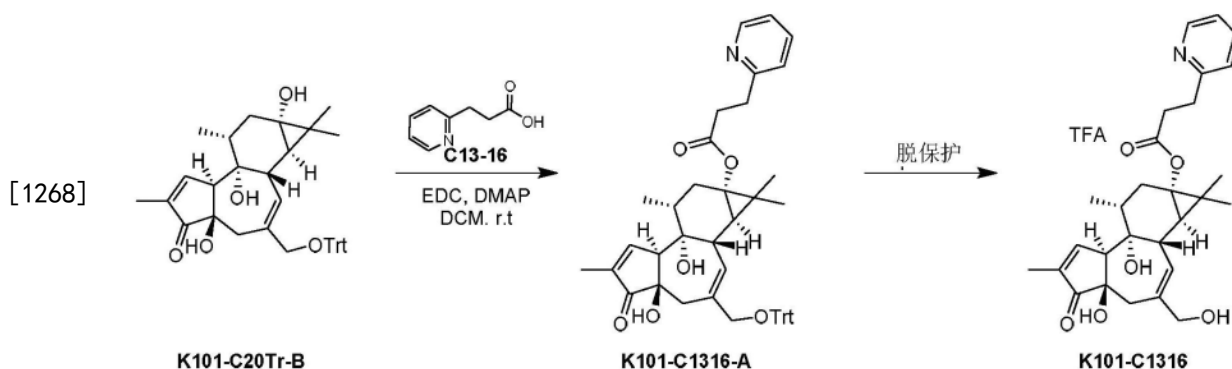
[1264] LC-MS (m/z): 504.2 [M+Na]⁺

[1265] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.72 (d, J=6.5Hz, 2H), 7.95 (d, J=6.5Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 5.61-5.55 (m, 1H), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.24 (t, J=7.3Hz, 2H), 3.17-3.11 (m, 1H), 3.06-3.01 (s, 1H), 2.90 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.15-1.95 (m,

2H), 1.77-1.72 (m, 3H), 1.48 (dd, $J=10.5, 14.3\text{Hz}$, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.92-0.83 (m, 4H).

[1266] 实施例13:K101-C1316的合成方案.

[1267] 化合物K101-C1316的合成方案如下所示.



[1269] 化合物K101-C1316-A的制备. 向K101-C20Tr-B (40.00mg, 67.71 μmol , 1.00eq) 在DCM (2.00mL) 中的溶液添加C13-16 (51.18mg, 338.55 μmol , 5.00eq)、DMAP (33.09mg, 270.84 μmol , 4.00eq)、羟基苯并三唑(HOBt) (18.30mg, 135.42 μmol , 2.00eq) 和EDC (25.96mg, 135.42 μmol , 2.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌12h, 得到黑色溶液。LC-MS显示期望的质量为43.779%, 以及16.864%的剩余反应物。将该混合物用饱和 NaHCO_3 (10mL) 淬灭并用DCM (15mL $\times$ 3) 提取。有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到粗产物。将产物通过prep-TLC (洗脱液: PE/EtOAc=2/1) 进行纯化, 得到K101-C1316-A (27.00mg, 37.30 μmol , 48.97%产率), 为白色固体。

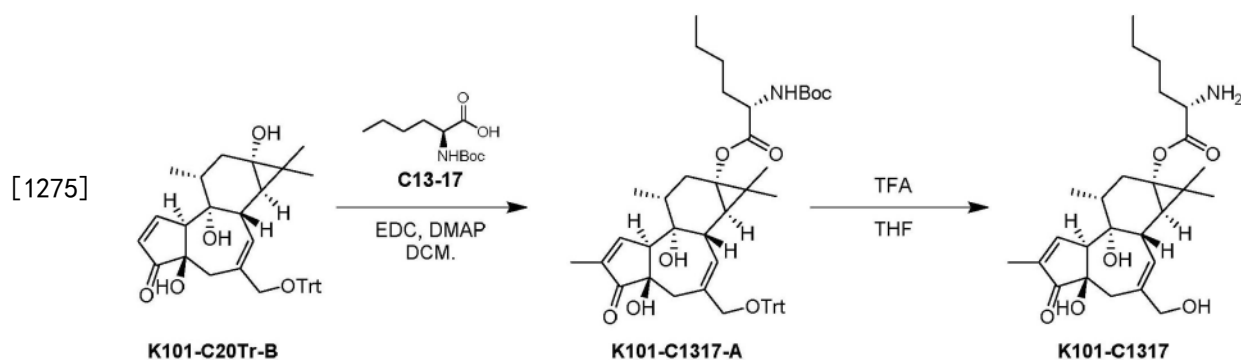
[1270] 化合物K101-C1316的制备. 在0℃下向K101-C1316-A (27.00mg, 37.30 μmol , 1.00eq) 在MeOH (2.00mL) 中的溶液添加 HClO_4 (83.00mg, 826.20 μmol , 50.00 μL , 22.15eq)。将该混合物在0℃下搅拌0.5hr, 得到黄色溶液。LC-MS显示反应完成。将该混合物通过prep-HPLC (柱子: Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25mm $\times$ 10 μm ; 流动相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: ACN]; B%: 20%-50%, 10min) 进行纯化, 得到K101-C1316 (11.40mg, 18.81 μmol , 50.43%产率, 98.3%纯度, TFA盐), 为白色固体。

[1271] LC-MS (m/z): 504.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[1272] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.72-8.71 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.45-8.41 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.95-7.93 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.86-7.83 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.60-5.59 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 2H), 3.31-3.29 (m, 2H), 3.16 (s, 1H), 3.05 (s, 1H), 3.00-2.96 (m, 2H), 2.51-2.40 (m, 2H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.76-1.75 (m, 3H), 1.51-1.47 (m, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.90-0.86 (m, 4H).

[1273] 实施例14:K101-C1317的合成方案

[1274] 化合物K101-C1317的合成方案如下所示.



[1276] 化合物K101-C1317-A的制备.向K101-C20Tr-B (30.00mg, 50.78 μ mol, 1.00eq) 在DCM (1.00mL) 中的溶液添加 (2S)-2-(叔丁氧羰基氨基) 己酸 (C13-17) (23.49mg, 101.57 μ mol, 2.00eq)、DMAP (24.82mg, 203.13 μ mol, 4.00eq) 和EDC (19.47mg, 101.57 μ mol, 2.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌5h, 得到无色溶液。LC-MS和TLC显示反应完成。将该混合物用H₂O (15mL) 淬灭并用DCM (15mL $\times$ 5) 提取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到黄色固体。将产物通过prep-TLC (洗脱液: 石油醚: 乙酸乙酯=5/1) 进行纯化, 得到K101-C1317-A (35.00mg, 43.53 μ mol, 85.73%产率), 为白色固体。

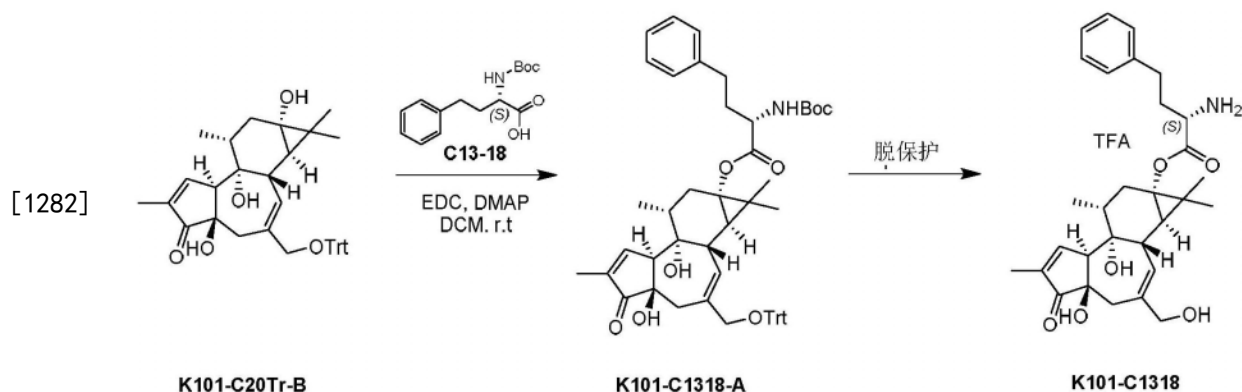
[1277] 化合物K101-C1317的制备.向K101-C1317-A (46.00mg, 57.21 μ mol, 1.00eq) 在THF (2.00mL) 中的溶液添加TFA (6.52mg, 57.21 μ mol, 4.23 μ L, 1.00eq) 和Et₃SiH (6.65mg, 57.21 μ mol, 9.11 μ L, 1.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌2h, 得到无色溶液, 将其浓缩, 得到黄色油状物。将TFA (1mL) 添加到在DCM (2mL) 中的黄色油状物中, 并将该混合物在20℃下搅拌0.5h。LC-MS显示反应完成。将该反应混合物浓缩, 用MeOH (20mL) 溶解, 并在20℃下搅拌14h, 得到黄色液体。将该产物浓缩, 得到黄色固体, 然后将其通过prep-HPLC (柱子: Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25mm $\times$ 10 μ m; 流动相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: ACN]; B%: 30%-60%, 8min) 进行纯化。将分离的层冻干, 得到K101-C1317 (7.00mg, 12.16 μ mol, 21.26%产率, 100%纯度, TFA), 为白色固体。

[1278] LC-MS (m/z): 584.2 [M+Na]⁺

[1279] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.57 (s, 1H), 5.64 (d, J=4.5Hz, 1H), 4.04 (t, J=6.4Hz, 1H), 4.00-3.94 (m, 2H), 3.20-3.15 (m, 1H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.59-2.39 (m, 2H), 2.27 (dd, J=7.0, 14.8Hz, 1H), 2.13-1.93 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.80-1.70 (d, J=1.5Hz, 3H), 1.60-1.50 (dd, J=10.4, 14.9Hz, 1H), 1.53-1.37 (m, 4H), 1.20 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.05-0.91 (m, 7H)。

[1280] 实施例15: K101-C1318的合成方案

[1281] 化合物K101-C1318的合成方案如下所示。



[1283] 化合物K101-C1318-A的制备. 向K101-C20Tr-B (30.00mg, 50.78 μ mol, 1.00eq) 在DCM (2.00mL) 中的溶液添加 (2S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-4-苯基丁酸 (C13-18) (28.37mg, 101.56 μ mol, 2.00eq)、DMAP (24.82mg, 203.12 μ mol, 4.00eq) 和EDC (19.47mg, 101.56 μ mol, 2.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌12hr, 得到黄色溶液。LC-MS和TLC (洗脱液: PE/EtOAc = 2/1) 显示反应完成。将该反应混合物合并第二次制备的该化合物, 将该混合物用H₂O (10mL) 淬灭, 然后用DCM (15mL $\times$ 3) 提取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗产物。将产物通过prep-TLC (洗脱液: PE/EtOAc = 2/1) 进行纯化, 得到K101-C1318-A (32.00mg, 37.56 μ mol, 63.38%产率), 为白色固体。

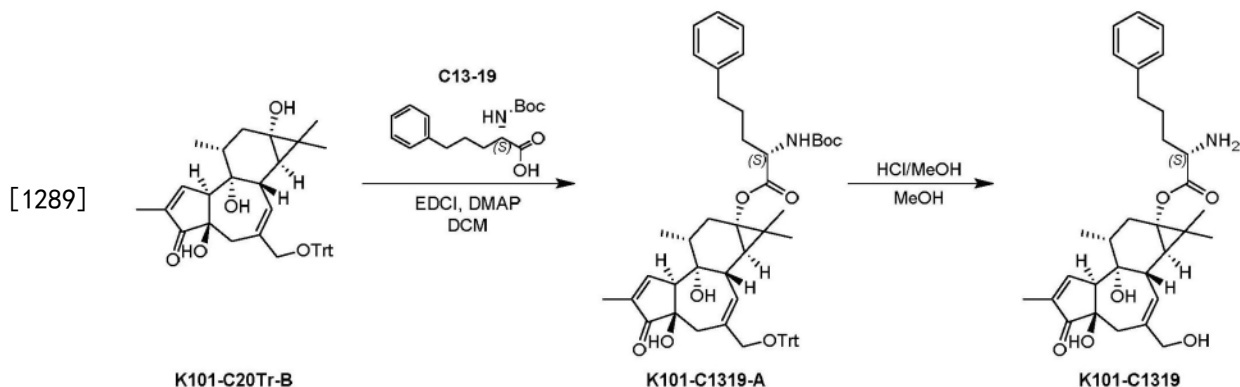
[1284] 化合物K101-C1318的制备. 向K101-C1318-A (30.00mg, 35.21 μ mol, 1.00eq) 在THF (2.00mL) 中的溶液添加TFA (308.00mg, 2.70mmol, 200.00 μ L, 76.72eq) 和Et₃SiH (4.91mg, 42.25 μ mol, 6.73 μ L, 1.20eq)。将该混合物在20℃下搅拌4hr, 得到黄色溶液。LC-MS显示反应完成。将该反应混合物通过N₂浓缩, 并将所生成的残余物溶解在MeOH (20mL) 中。将该混合物在20℃下搅拌12hr。LC-MS显示反应完成。浓缩该混合物, 得到粗产物。将产物通过prep-HPLC (柱子: Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25mm $\times$ 10 μ m; 流动相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: ACN]; B%: 23% - 53%, 10min) 进行纯化, 得到K101-C1318 (10.80mg, 17.24 μ mol, 48.98%产率, 99.58%纯度, TFA), 为白色固体。

[1285] LC-MS (m/z): 532.1 [M+Na]⁺

[1286] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.58 (s, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 3H), 5.65 (s, 1H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.83-2.81 (m, 2H), 2.53-2.41 (m, 2H), 2.10-2.09 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.64-1.61 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.05-1.04 (m, 1H), 0.97-0.95 (m, 3H)。

[1287] 实施例16: K101-C1319的合成方案

[1288] 化合物K101-C1319的合成方案如下所示。



[1290] 化合物K101-C1319-A的制备. 向K101-C20Tr-B (200.00mg, 338.55 μ mol, 1.00eq) 和 C13-19 (119.18mg, 406.26 μ mol, 1.20eq) 在无水DCM (2.00mL) 中的溶液添加EDC (194.70mg, 1.02mmol, 3.00eq) 和DMAP (124.08mg, 1.02mmol, 3.00eq)。将该反应溶液在20℃下搅拌16小时, 得到浅棕色溶液。LC-MS显示反应完成。减压浓缩反应溶液, 得到粗产物, 该产物通过硅胶柱色谱 (PE/EtOAc=3/1) 进行纯化, 得到K101-C1319-A (273.50mg, 315.79 μ mol, 93.28% 产率), 为无色胶状物。

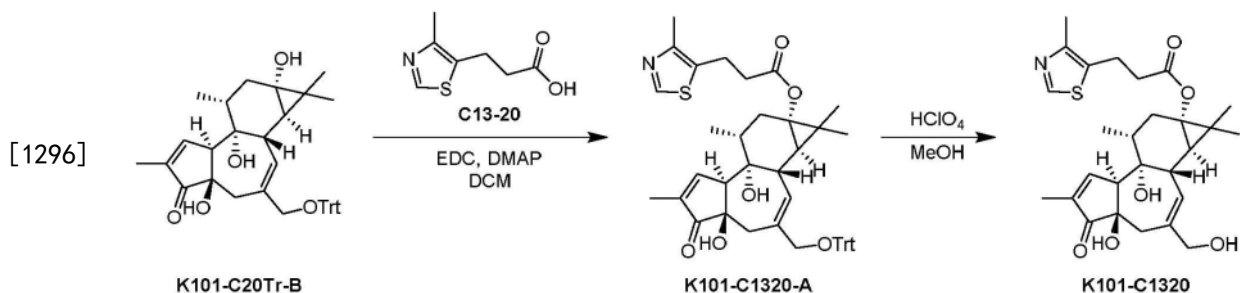
[1291] 化合物K101-C1319的制备. 在0℃下向K101-C1319-A (273.00mg, 315.21 μ mol, 1.00eq) 在MeOH (5.00mL) 中的溶液添加HCl/MeOH (4M, 5.00mL, 63.45eq)。将该反应溶液在0℃下搅拌3.5h, 得到澄清的溶液。LC-MS显示反应未完成, 因此将该反应溶液在20℃下搅拌1.5h。LC-MS显示反应完成。将该反应溶液用N₂鼓泡0.5小时以去除HCl, 残余溶液冷却至0℃并用饱和NaHCO₃水溶液将该溶液调至pH 7。将该混合物用DCM (10mL $\times$ 2) 提取, 合并的提取物经Na₂SO₄干燥并减压浓缩, 得到粗产物, 为棕色胶状物。将产物通过prep-TLC (DCM/MeOH=10/1, SiO₂) 进行纯化, 得到K101-C1319 (78.70mg, 140.52 μ mol, 44.58% 产率, 93.5% 纯度), 为无色胶状物。将产物冻干, 得到白色固体。

[1292] MS (m/z): 546.2 [M+Na]⁺

[1293] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.55 (s, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 3H), 5.60 (d, J=5.0Hz, 1H), 4.00-3.88 (m, 2H), 3.47 (t, J=5.8Hz, 1H), 3.19-3.14 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.65 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.57-2.48 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.17-1.99 (m, 2H), 1.80-1.62 (m, 7H), 1.51 (dd, J=10.5, 14.3Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.90 (d, J=6.3Hz, 4H)。

[1294] 实施例17: K101-C1320的合成方案

[1295] 化合物K101-C1320的合成方案如下所示。



[1297] 化合物K101-C1320-A的制备. 向K101-C20Tr-B (30.00mg, 50.78 μ mol, 1.00eq) 和 C13-20 (26.09mg, 152.34 μ mol, 3.00eq) 在DCM (2.00mL) 中的溶液添加EDC (58.41mg, 304.68 μ mol, 3.00eq) 和DMAP (124.08mg, 1.02mmol, 3.00eq)。将该反应溶液在20℃下搅拌16小时, 得到浅棕色溶液。LC-MS显示反应完成。减压浓缩反应溶液, 得到粗产物, 该产物通过硅胶柱色谱 (PE/EtOAc=3/1) 进行纯化, 得到K101-C1320-A (273.50mg, 315.79 μ mol, 93.28% 产率), 为无色胶状物。

mol, 6.00eq) 和 DMAP (37.22mg, 304.68 μ mol, 6.00eq)。将该反应溶液在 25℃ 下搅拌 16 小时, 得到棕色溶液。TLC (PE/EtOAc=2/1, SiO₂) 显示反应完成。将该反应溶液合并 5mg K101-C20Tr-B, 用 DCM (5mL) 稀释, 并用盐水 (2mL) 洗涤。所提取的层经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 然后减压浓缩, 得到粗产物, 为棕色胶状物。将产物通过 prep-TLC (PE/EtOAc=2/1) 进行纯化, 得到 K101-C1320-A (27.30mg, 72.26% 产率), 为无色胶状物。

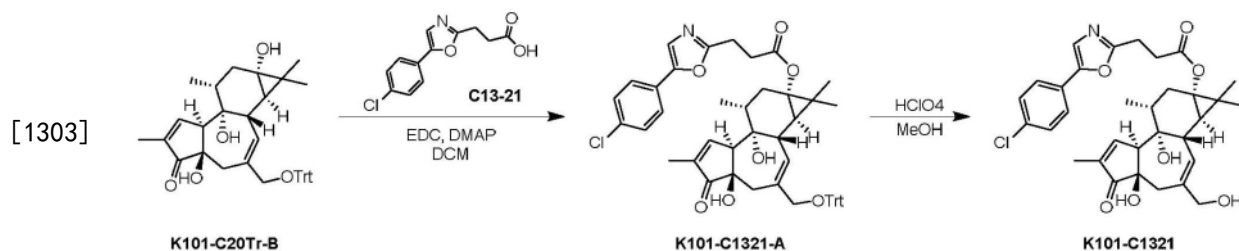
[1298] 化合物 K101-C1320 的制备. 向 K101-C1320-A (25.00mg, 33.60 μ mol, 1.00eq) 在 MeOH (1.00mL) 中的溶液添加 HClO₄ (30.00 μ L)。将该反应溶液在 25℃ 下搅拌 0.5 小时, 得到澄清的溶液。LC-MS 显示反应完成。将产物通过 prep-HPLC (柱子: Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25mm $\times$ 10 μ m; 流动相: [A: 水 (0.1% TFA) -B: ACN]; B%: 25%-55%, 10min) 进行纯化, 得到 K101-C1320 (9.50mg, 18.46 μ mol, 54.95% 产率, 97.5% 纯度), 冻干后为白色粉末。

[1299] LC-MS (m/z): 524.1 [M+Na]⁺

[1300] ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ =9.04 (s, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 5.58 (d, J=4.3Hz, 1H), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.19-3.13 (m, 3H), 3.04 (t, J=5.4Hz, 1H), 2.72 (dt, J=1.6, 7.0Hz, 2H), 2.56-2.47 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 4H), 2.13-1.98 (m, 2H), 1.74 (dd, J=1.3, 3.0Hz, 3H), 1.47 (dd, J=10.4, 14.2Hz, 1H), 1.06 (d, J=10.5Hz, 6H), 0.88 (d, J=6.3Hz, 3H), 0.82 (d, J=5.8Hz, 1H)。

[1301] 实施例 18: K101-C1321 的合成方案

[1302] 化合物 K101-C1321 的合成方案如下所示。



[1304] 化合物 K101-C1321-A 的制备. 向 K101-C20Tr-B (30.00mg, 50.78 μ mol, 1.00eq) 和 C13-21 (76.68mg, 304.68 μ mol, 6.00eq) 在 DCM (1.00mL) 中的溶液添加 EDC (58.41mg, 304.68 μ mol, 6.00eq) 和 DMAP (37.22mg, 304.68 μ mol, 6.00eq)。将该反应溶液在 25℃ 下搅拌 2 小时, 得到浅棕色溶液。LC-MS 显示向产物的转化改善。将该反应溶液与第二次制备的该化合物合并, 并将该混合物在水 (2mL) 和 DCM (2mL) 之间分配。将有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 然后减压浓缩, 得到粗产物, 为棕色胶状物。将产物通过 prep-TLC (PE/EtOAc=3/2) 进行纯化, 得到 K101-C1321-A (32.70mg, 39.67 μ mol, 78.11% 产率), 为无色胶状物。

[1305] 化合物 K101-C1321 的制备. 在 25℃ 下向 K101-C1321-A (32.70mg, 39.67 μ mol, 1.00eq) 在 MeOH (1.00mL) 中的溶液添加 HClO₄ (30.00 μ L)。将该反应溶液在 25℃ 下搅拌 0.5 小时, 得到棕色溶液。LC-MS 显示反应完成。将该反应溶液通过 prep-HPLC (柱子: Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25mm $\times$ 10 μ m; 流动相: [A: 水 (0.1% TFA) -B: ACN]; B%: 50%-80%, 10min) 进行纯化, 得到 K101-C1321 (12.50mg, 52.08% 产率, 96.2% 纯度), 冻干后为白色固体。

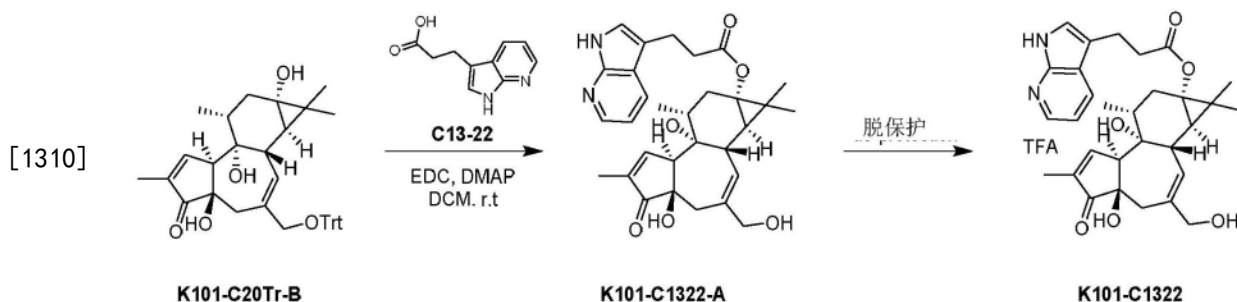
[1306] LC-MS (m/z): 604.1 [M+Na]⁺

[1307] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.69-7.65 (m, 2H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 3H), 5.56-5.52 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 3H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.94-2.89 (m,

2H), 2.55-2.47 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.13-1.98 (m, 2H), 1.73 (dd, $J=1.3, 3.0\text{Hz}$, 3H), 1.60-1.52 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.89-0.83 (m, 4H).

[1308] 实施例19:K101-C1322的合成方案

[1309] 化合物K101-C1322的合成方案如下所示。



[1311] 化合物K101-C1322-A的制备. 向K101-C20Tr-B (30.00mg, 50.78 μmol , 1.00eq) 在DCM (2.00mL) 中的溶液添加3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基) 丙酸 (C13-22) (19.32mg, 101.56 μmol , 2.00eq)、DMAP (24.82mg, 203.12 μmol , 4.00eq)、HOBt (13.72mg, 101.56 μmol , 2.00eq) 和EDC (19.47mg, 101.56 μmol , 2.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌12h, 得到黄色溶液。LC-MS和TLC (洗脱液: PE/EtOAc=1/1) 显示反应完成。将该混合物用H₂O (5mL) 淬灭并用DCM (15 mL $\times$ 3) 提取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗产物。将产物通过prep-TLC (洗脱液: PE/EtOAc=1/1) 进行纯化, 得到K101-C1322-A (30.00mg, 39.32 μmol , 58.22% 产率), 为白色固体。

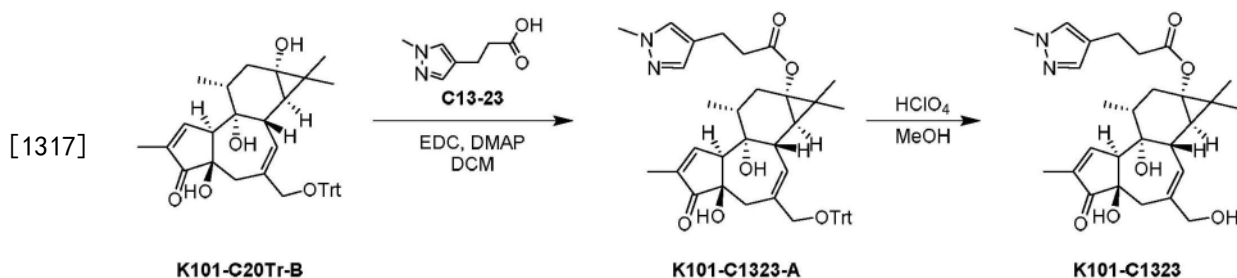
[1312] 化合物K101-C1322的制备. 在0℃下向K101-C1322-A (30.00mg, 39.32 μmol , 1.00eq) 在MeOH (2.00mL) 中的溶液添加HClO₄ (83.00mg, 826.11 μmol , 50.00 μL , 21.01eq)。将该混合物在0℃下搅拌0.5h, 得到黄色溶液。LC-MS显示反应完成。将产物通过prep-HPLC (柱子: Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25mm $\times$ 10 μm ; 流动相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: ACN]; B%: 22%-52%, 10min) 进行纯化, 得到K101-C1322 (17.40mg, 27.42 μmol , 69.73% 产率, TFA盐), 为黄色固体。

[1313] LC-MS (m/z): 543.1 [$M+\text{Na}$]⁺

[1314] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.19-8.18 (m, 1H), 8.06-8.04 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 5.55-5.54 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 2H), 3.16-3.10 (m, 脱保护3H), 3.01 (s, 1H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.50-2.46 (m, 2H), 2.01-2.96 (m, 2H), 1.42-1.41 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.86-0.85 (m, 1H), 0.63-0.62 (m, 3H)。

[1315] 实施例20:K101-C1323的合成方案

[1316] 化合物K101-C1323的合成方案如下所示。



[1318] 化合物K101-C1323-A的制备. 向K101-C20Tr-B (30.00mg, 50.78 μmol , 1.00eq) 和

C13-23 (23.49mg, 152.34 μ mol, 3.00eq) 在DCM (1.00mL) 中的溶液添加EDC (58.41mg, 304.68 μ mol, 6.00eq) 和DMAP (37.22mg, 304.68 μ mol, 6.00eq)。将该反应溶液在25℃下搅拌2h, 得到棕色溶液。TLC (PE/EtOAc=1/1, SiO₂) 显示反应完成。将该反应溶液与第二次制备的该化合物合并, 用DCM (2mL) 稀释, 用水 (1mL)、盐水 (1mL) 洗涤, 并经无水Na₂SO₄干燥。将该混合物过滤, 然后减压浓缩, 得到粗产物, 为棕色胶状物。将产物通过prep-TLC (PE/EtOAc=1/1) 进行纯化, 得到32.5mg K101-C1323-A, 为无色胶状物。

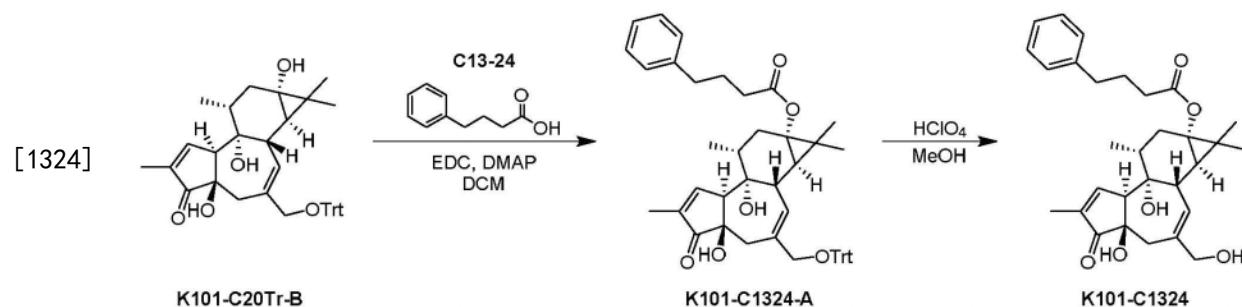
[1319] 化合物K101-C1323的制备. 在25℃下向K101-C1323-A (32.00mg, 44.02 μ mol, 1.00eq) 在MeOH (1.00mL) 中的溶液添加HClO₄ (30.00 μ L)。将该反应溶液在25℃下搅拌0.5小时, 得到澄清的溶液。LC-MS显示反应完成。该反应溶液直接通过prep-HPLC (柱子: Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25mm $\times$ 10 μ m; 流动相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: ACN]; B%: 25% - 55%, 10min) 进行纯化, 得到K101-C1323 (9.10mg, 40.48% 产率, 94.9% 纯度), 为白色固体。

[1320] LC-MS (m/z): 507.2 [M+Na]⁺

[1321] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.56-7.53 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.61-5.57 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.18-3.14 (m, 1H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.81-2.76 (m, 2H), 2.63-2.57 (m, 2H), 2.55-2.47 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.74 (dd, J=1.3, 2.8Hz, 3H), 1.47 (dd, J=10.4, 14.2Hz, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.89 (d, J=6.3Hz, 3H), 0.79 (d, J=5.8Hz, 1H)。

[1322] 实施例21: K101-C1324的合成方案

[1323] 化合物K101-C1324的合成方案如下所示。



[1325] 化合物K101-C1324-A的制备. 向K101-C20Tr-B (30.00mg, 50.78 μ mol, 1.00eq) 和C13-24 (25.01mg, 152.34 μ mol, 3.00eq) 在DCM (1.00mL) 中的溶液添加EDC (58.41mg, 304.68 μ mol, 6.00eq) 和DMAP (37.22mg, 304.68 μ mol, 6.00eq)。将该反应溶液在25℃下搅拌2h, 得到棕色溶液。TLC (PE/EtOAc=2/1, SiO₂) 显示反应完成。将该反应溶液用DCM (2mL) 稀释, 用水 (1mL)、盐水 (1mL) 洗涤, 并经无水Na₂SO₄干燥。将该混合物过滤, 然后减压浓缩, 得到粗产物, 为棕色胶状物。将产物通过硅胶柱色谱 (洗脱液: PE/EtOAc=5/1) 进行纯化, 得到K101-C1324-A (37.20mg, 99.41% 产率), 为无色胶状物。

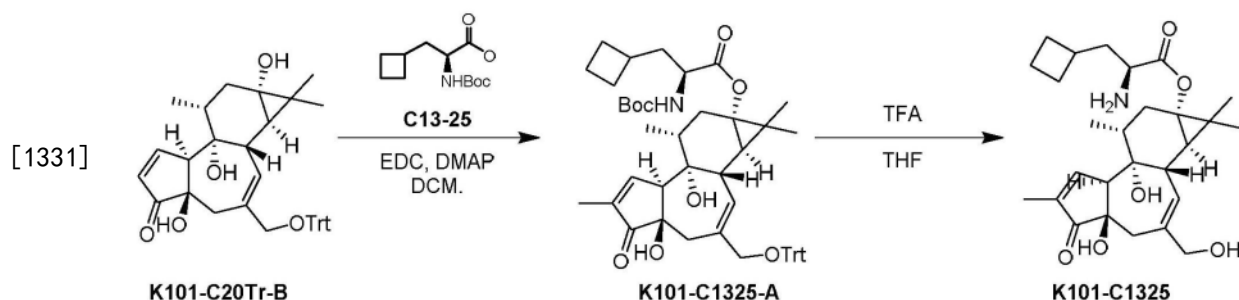
[1326] 化合物K101-C1324的制备. 向K101-C1324-A (37.20mg, 50.48 μ mol, 1.00eq) 在MeOH (1.00mL) 中的溶液添加HClO₄ (30.00 μ L), 并将该反应溶液在25℃下搅拌1小时, 得到澄清的溶液。LC-MS显示反应完成。将产物通过prep-HPLC (柱子: Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25mm $\times$ 10 μ m; 流动相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: ACN]; B%: 55% - 85%, 10min) 进行纯化, 得到K101-C1324 (7.80mg, 30.40% 产率, 97.3% 纯度), 冻干后为白色固体。

[1327] LC-MS (m/z): 517.2 [M+Na]⁺

[1328] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.55 (s, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 3H), 5.63-5.58 (m, 1H), 4.00-3.89 (m, 2H), 3.19-3.15 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.65 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 2.57-2.48 (m, 1H), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.34 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.15-2.07 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 2H), 1.74 (dd, $J=1.3, 2.8\text{Hz}$, 3H), 1.53 (dd, $J=10.5, 14.3\text{Hz}$, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.91 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H), 0.85 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H).

[1329] 实施例22:K101-C1325的合成方案

[1330] 化合物K101-C1325的合成方案如下所示。



[1332] 化合物K101-C1325-A的制备. 向K101-C20Tr-B (30.00mg, 50.78 μmol , 1.00eq) 在DCM (5.00mL) 中的溶液添加 (2S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-环丁基丙酸 (C13-25) (24.71mg, 101.56 μmol , 2.00eq)、DMAP (24.82mg, 203.12 μmol , 4.00eq)、HOBt (13.72mg, 101.56 μmol , 2.00eq) 和EDC (19.47mg, 101.56 μmol , 2.00eq)。将该混合物在20 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌14h, 得到黄色溶液。LC-MS和TLC显示反应完成。将该反应混合物用 H_2O (15mL) 淬灭并用DCM (15mL $\times$ 5) 提取。有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到黄色固体。将产物通过prep-TLC (洗脱液: 石油醚: 乙酸乙酯=7/2) 进行纯化, 得到K101-C1325-A (33.50mg, 41.05 μmol , 69.09%产率), 为白色固体。

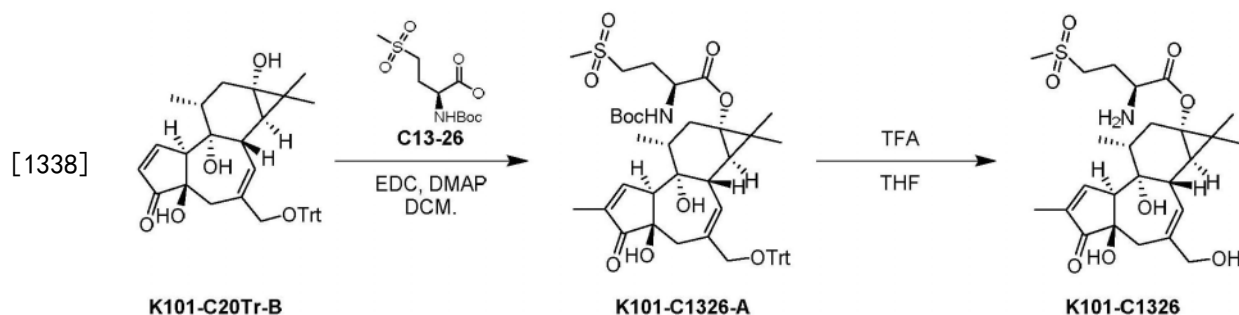
[1333] 化合物K101-C1325的制备. 向K101-C1325-A (33.50mg, 41.05 μmol , 1.00eq) 在DMF (20.00mL) 和THF (2.00mL) 中的溶液添加TFA (1.54g, 13.51mmol, 1.00mL, 329.02eq) 和 Et_3SiH (4.77mg, 41.05 μmol , 6.53 μL , 1.00eq)。将该混合物在20 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌5h, 得到无色溶液, 将其浓缩得到黄色油状物。将该油状物用DCM (2mL) 溶解, 随后添加TFA (0.5mL)。将该混合物在20 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌1h, 得到黄色溶液。LC-MS显示反应完成。将该反应混合物浓缩, 得到黄色油状物, 然后将其通过prep-HPLC (柱子: Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25mm $\times$ 10 μm ; 流动相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: ACN]; B%: 20%-50%, 10min) 进行纯化。将分离的产物冻干, 得到K101-C1325 (10.00mg, 17.02 μmol , 41.46%产率, 94.5%纯度, TFA), 为白色固体。

[1334] LC-MS (m/z): 596.2 [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$

[1335] ^1H NMR (400MHz, MeOH) δ = 7.54 (s, 1H), 5.60 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 3.99-3.83 (m, 3H), 3.14 (s, 1H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.57-2.33 (m, 3H), 2.26-1.84 (m, 8H), 1.79-1.65 (s, 5H), 1.58 (dd, $J=10.4, 14.8\text{Hz}$, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.99-0.95 (m, 1H), 0.97 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 0.92 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)

[1336] 实施例23:K101-C1326的合成方案

[1337] 化合物K101-C1326的合成方案如下所示。



[1339] 化合物K101-C1326-A的制备. 向K101-C20Tr-B (30.00mg, 50.78 μ mol, 1.00eq) 在DCM (5.00mL) 中的溶液添加 (2S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-4-甲磺酰基丁酸 (C13-26) (30.00mg, 106.64 μ mol, 2.10eq)、DMAP (30.00mg, 245.78 μ mol, 4.84eq)、EDC (19.96mg, 104.10 μ mol, 2.05eq) 和HOBt (14.00mg, 103.59 μ mol, 2.04eq)。将该混合物在20℃下搅拌19h, 得到无色溶液。LC-MS和TLC显示反应完成。将该反应混合物用H₂O (15mL) 淬灭并用DCM (15mL $\times$ 5) 提取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到黄色油状物。将产物通过prep-TLC (洗脱液: 石油醚: 乙酸乙酯=3/2进行纯化, 得到K101-C1326-A (23.00mg, 26.93 μ mol, 53.03%产率, 粗产物), 为无色固体。

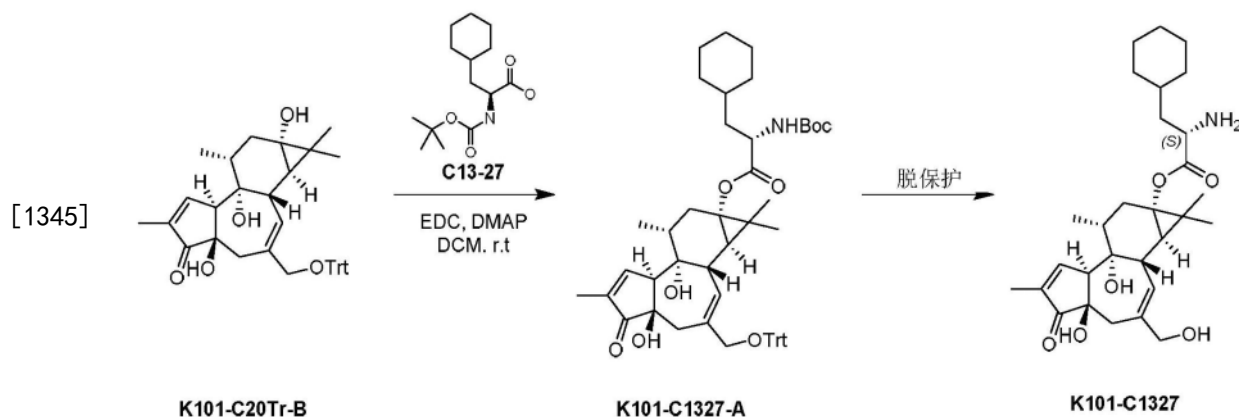
[1340] 化合物K101-C1326的制备. 向K101-C1326-A (25.00mg, 29.27 μ mol, 1.00eq) 在THF (2.00mL) 中的溶液添加TFA (3.34mg, 29.27 μ mol, 2.17 μ L, 1.00eq) 和Et₃SiH (3.40mg, 29.27 μ mol, 4.66 μ L, 1.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌3h, 得到无色溶液。LC-MS显示仍有一些K101-C1326-A。因此, 浓缩该反应混合物, 得到黄色油状物, 然后将其用DCM (2mL) 溶解, 随后添加TFA (2mL)。将该混合物在20℃下搅拌2h, 得到无色溶液。LC-MS显示反应完成。浓缩反应混合物, 得到黄色油状物, 然后将其通过prep-HPLC (柱子: Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25mm $\times$ 10 μ m; 流动相: [A: 水 (0.1% TFA) -B: ACN]; B%: 10%-40%, 10min) 进行纯化。将分离的层冻干, 得到K101-C1326 (4.20mg, 6.04 μ mol, 20.64%产率, 90%纯度, TFA), 为黄色固体。

[1341] LC-MS (m/z): 534.1 [M+Na]⁺

[1342] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ =7.58 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.23-3.11 (m, 1H), 3.06 (s, 4H), 2.61-2.35 (m, 3H), 2.27 (dd, J=7.2, 14.7Hz, 2H), 2.06 (s, 1H), 1.77 (d, J=1.5Hz, 3H), 1.62 (dd, J=10.8, 14.8Hz, 1H), 1.40-1.28 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.05 (d, J=6.0Hz, 1H), 0.96 (d, J=6.5Hz, 3H)。

[1343] 实施例24: K101-C1327的合成方案

[1344] 化合物K101-C1327的合成方案如下所示。



[1346] 化合物K101-C1327-A的制备.向K101-C20Tr-B(200.00mg,338.55 μ mol,1.00eq)在DCM(2.00mL)中的溶液添加C13-27(367.46mg,1.35mmol,4.00eq)、DMAP(330.89mg,2.71mmol,8.00eq)、HOBt(91.49mg,677.11 μ mol,2.00eq)和EDC(259.60mg,1.35mmol,4.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌12h,得到黄色溶液。LC-MS和TLC(洗脱液:PE/EtOAc=2/1)显示反应完成。将该混合物用H₂O(15mL)淬灭并用DCM(30mL×3)提取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到粗产物。将产物通过prep-TLC(洗脱液:PE/EtOAc=2/1)进行纯化,得到K101-C1327-A(180.00mg,213.25 μ mol,62.99%产率),为白色固体。

[1347] 化合物K101-C1327的制备.向K101-C1327-A(180.00mg,213.25 μ mol,1.00eq)在THF(3.00mL)中的溶液添加TFA(3.08g,27.01mmol,2.00mL,126.67eq)和Et₃SiH(49.59mg,426.50 μ mol,67.93 μ L,2.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌24h,得到黄色溶液。LC-MS显示反应完成。将该反应混合物通过N₂浓缩,并将所生成的残余物溶解在MeOH(20mL)中,然后在20℃下搅拌70h。LC-MS显示反应完成。浓缩该混合物,得到粗产物。将粗产物与PE(30mL×3)一起磨碎,得到目标产物。将产物溶解在饱和NaHCO₃(20mL)中并用DCM(30mL×3)提取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到游离的目标产物,然后将其冻干,得到K101-C1327(70.00mg,136.05 μ mol,63.80%产率,97.5%纯度),为白色固体。

[1348] LC-MS(m/z):524.2[M+Na]⁺

[1349] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 7.57(s,1H),5.64-5.63(m,1H),4.00-3.93(m,2H),3.53-3.49(m,1H),3.19(s,1H),3.09(s,1H),2.57-2.47(m,2H),2.19-2.17(m,2H),1.80-1.77(m,8H),1.73-1.60(m,2H),1.48-1.47(m,2H),1.29-1.26(m,3H),1.21(s,3H),1.10(s,3H),1.02-1.01(m,2H),0.95-0.92(m,3H)。

[1350] 制备化合物K101-C1327-A的第二种程序.向K101-C20Tr-B(30.00mg,50.78 μ mol,1.00eq)在DCM(2.00mL)中的溶液添加(2S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-环己基丙酸(C13-27)(27.56mg,101.56 μ mol,2.00eq)、DMAP(24.82mg,203.12 μ mol,4.00eq)和EDC(19.47mg,101.56 μ mol,2.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌12hr,得到黄色溶液。LC-MS和TLC(洗脱液:PE/EtOAc=2/1)显示反应完成。将该混合物用H₂O(10mL)淬灭并用DCM(15mL×3)提取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到粗产物。将产物通过prep-TLC(洗脱液:PE/EtOAc=2/1)进行纯化,得到K101-C1327-A(24.00mg,28.43 μ mol,47.97%产率),为白色固体。

[1351] 制备化合物K101-C1327的第二种程序.向K101-C1327-A(24.00mg,28.43 μ mol,1.00eq)在THF(2.00mL)中的溶液添加TFA(308.00mg,2.70mmol,200.00 μ L,95.02eq)和Et₃SiH(3.97mg,34.12 μ mol,5.43 μ L,1.20eq)。将该混合物在20℃下搅拌4hr,得到黄色溶液。LC-MS显示反应完成。将该反应混合物通过N₂浓缩,并将所生成的残余物溶解在MeOH(20mL)中。将该混合物在20℃下搅拌12hr。LC-MS显示反应完成。浓缩该混合物,得到粗产物。将产物通过prep-HPLC(柱子:Phenomenex Gemini 150x25mm x 10 μ m;流动相:[A:水(0.1%TFA)-B:ACN];B%:25%-55%,10min)进行纯化,得到K101-C1327(5.10mg,7.95 μ mol,27.97%产率,95.99%纯度,TFA),为白色固体。

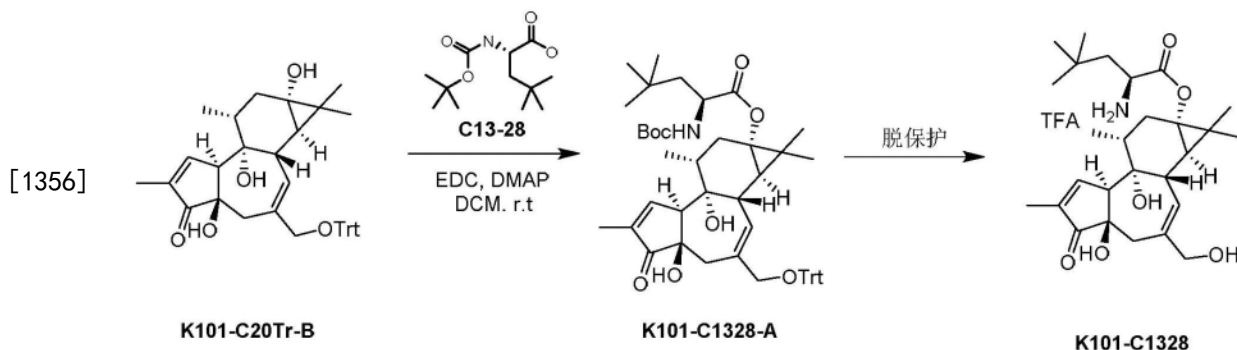
[1352] LC-MS(m/z):524.2[M+Na]⁺

[1353] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 7.57(s,1H),5.64(s,1H),4.10-4.07(m,1H),4.00-3.93(s,2H),3.18(s,1H),3.08(s,1H),2.53-2.45(m,1H),2.45-2.41(m,1H),2.29-2.27(m,1H),2.05(m,1H),1.84-1.29(m,16H),1.19(s,3H),1.11(s,3H),1.02-1.01(m,2H),0.96-0.94

(m, 3H) .

[1354] 实施例25:K101-C1328的合成方案

[1355] 化合物K101-C1328的合成方案如下所示。



[1357] 化合物K101-C1328-A的制备. 向K101-C20Tr-B (30.00mg, 50.78 μ mol, 1.00eq) 在DCM (2.00mL) 中的溶液添加 (2S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-4,4-二甲基戊酸 (C13-28) (24.92mg, 101.56 μ mol, 2.00eq)、DMAP (24.82mg, 203.12 μ mol, 4.00eq)、HOBt (13.72mg, 101.56 μ mol, 2.00eq) 和EDC (19.47mg, 101.56 μ mol, 2.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌12h, 得到黄色溶液。LC-MS和TLC (洗脱液: PE/EtOAc=2/1) 显示反应完成。将该混合物用H₂O (10mL) 淬灭并用DCM (15mL x 3) 提取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗产物。将产物通过prep-TLC (洗脱液: PE/EtOAc=2/1) 进行纯化, 得到K101-C1328-A (28.00mg, 34.23 μ mol, 67.40%产率), 为白色固体。

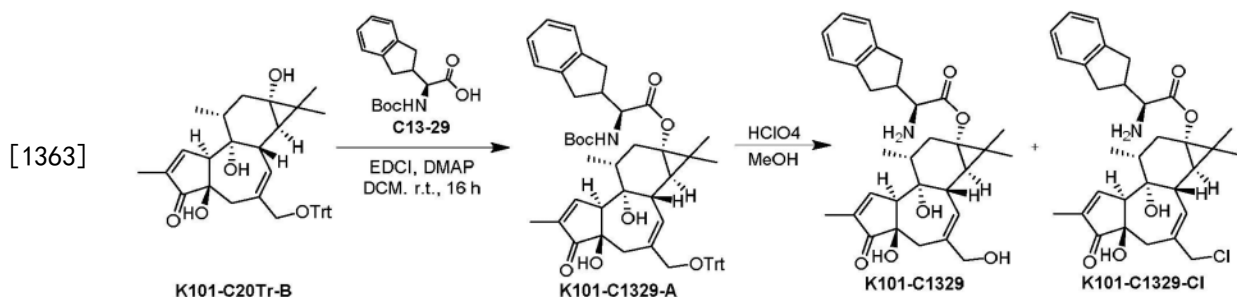
[1358] 化合物K101-C1328的制备. 向K101-C1328-A (28.00mg, 34.23 μ mol, 1.00eq) 在THF (2.00mL) 中的溶液添加TFA (770.00mg, 6.75mmol, 500.00 μ L, 197.29eq) 和Et₃SiH (7.96mg, 68.46 μ mol, 10.90 μ L, 2.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌12h, 得到黄色溶液。LC-MS显示反应完成。将该反应混合物通过N₂浓缩, 所生成的产物通过prep-HPLC (柱子: Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25mm $\times$ 10 μ m; 流动相: [A: 水 (0.1% TFA) -B: ACN]; B%: 30%-70%, 10min) 进行纯化, 得到K101-C1328 (9.50mg, 15.88 μ mol, 46.38%产率, 98.54%纯度, TFA), 为白色固体。

[1359] LC-MS (m/z): 498.2 [M+Na]⁺

[1360] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.57 (s, 1H), 5.64-5.63 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.97-3.93 (m, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.52-2.45 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.27-2.23 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.64-1.61 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 1.03-1.01 (m, 1H), 0.96-0.94 (m, 3H) .

[1361] 实施例26:K101-C1329的合成方案

[1362] 化合物K101-C1329的合成方案如下所示。



[1364] 化合物K101-C1329-A的制备. 向K101-C20Tr-B (20.00mg, 33.86 μ mol, 1.00eq) 和

C13-29 (14.80mg, 50.79 μ mol, 1.50eq) 在DCM (2.00mL) 中的溶液添加EDC (38.95mg, 203.16 μ mol, 6.00eq) 和DMAP (24.82mg, 203.16 μ mol, 6.00eq)。将该反应溶液在25℃下搅拌16小时, 得到棕色溶液。LC-MS显示反应完成。将该反应溶液用DCM (10mL) 稀释, 然后用水 (3mL)、0.5M HCl (2mL)、盐水 (2mL) 洗涤, 并经无水Na₂SO₄干燥。将产物过滤, 然后减压浓缩, 得到粗K101-C1329-A。该粗K101-C1329-A通过prep-TLC (PE/EtOAc=3/1, SiO₂) 进行纯化, 得到15.7mg K101-C1329-A, 为无色胶状物。

[1365] 化合物K101-C1329的制备. 向K101-C1329-A (15.70mg, 18.17 μ mol, 1.00eq) 在二噁烷 (400.00 μ L) 中的溶液添加HCl/二噁烷 (4M, 200.46 μ L, 44.13eq)。将该反应混合物在25℃下搅拌2小时, 得到浅棕色溶液。LC-MS显示反应未完成, 因此将该反应溶液在25℃下再搅拌1小时, 然后再搅拌16小时。LC-MS显示反应完成。LC-MS分析也检测到副产物。将该反应溶液用CH₃CN (1mL) 稀释, 然后在水 (0.5mL) 中的K₂CO₃ (55mg) 将溶液调至碱性条件。将产物通过prep-HPLC (柱子: Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25mm $\times$ 10 μ m; 流动相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: ACN]; B%: 30%-60%, 10min) 进行纯化, 得到K101-C1329 (2.00mg, 3.62 μ mol, 19.92%产率, 94.4%纯度) 和K101-C1329-C1 (2.70mg, 4.47 μ mol, 24.60%产率, 92.4%纯度), 冻干后均为白色固体。

[1366] K101-C1329 MS (m/z): 544.1 [M+Na]⁺

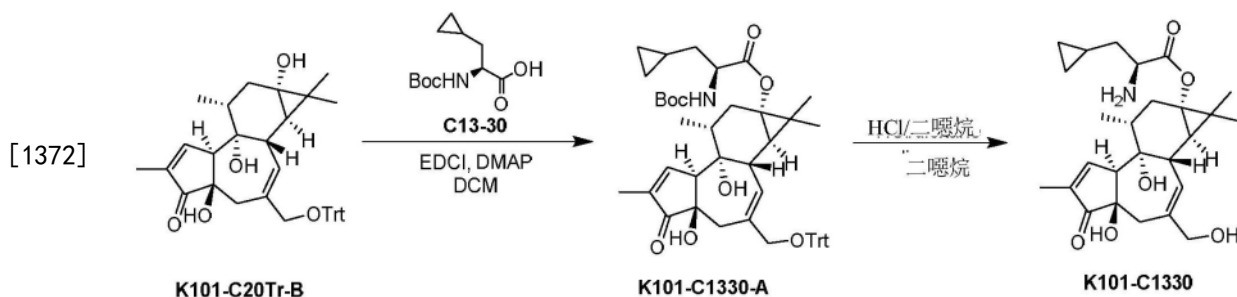
[1367] K101-C1329¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.53 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H), 5.63-5.57 (m, 1H), 4.22 (d, J=6.0Hz, 1H), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.23-3.13 (m, 3H), 3.10-2.97 (m, 4H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.75 (dd, J=1.3, 2.8Hz, 3H), 1.34-1.23 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.95 (d, J=6.0Hz, 1H), 0.86 (d, J=6.0Hz, 3H)。

[1368] K101-C1329-C1 LC-MS (m/z): 562.1 [M+Na]⁺

[1369] K101-C1329-C1¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.52 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 5.81-5.76 (m, 1H), 4.22 (d, J=5.8Hz, 1H), 4.17-4.02 (m, 2H), 3.22-3.11 (m, 3H), 3.08-2.97 (m, 4H), 2.68-2.41 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 3H), 1.30-1.22 (m, 1H), 1.22-1.18 (m, 3H), 1.10-1.04 (m, 3H), 0.98-0.93 (m, 1H), 0.85 (d, J=6.3Hz, 3H)。

[1370] 实施例27: K101-C1330的合成方案

[1371] 化合物K101-C1330的合成方案如下所示。



[1373] 化合物K101-C1330-A的制备. 向K101-C20Tr-B (20.00mg, 33.86 μ mol, 1.00eq) and C13-30 (46.57mg, 203.16 μ mol, 6.00eq) 在DCM (2.00mL) 中的溶液添加EDC (38.94mg, 203.16 μ mol, 6.00eq) 和DMAP (24.82mg, 203.16 μ mol, 6.00eq)。将该反应溶液在25℃下搅拌16小时, 得到棕色溶液。LC-MS显示反应完成。将该反应溶液用DCM (10mL) 稀释, 然后用水 (3mL)、0.5M

HCl (2mL)、盐水 (2mL) 洗涤, 并经无水 Na_2SO_4 干燥。将产物过滤并减压浓缩, 得到粗产物。将产物通过prep-TLC (PE/EtOAc=3/1, SiO_2) 进行纯化, 得到16.2mg K101-C1330-A, 为无色胶状物。

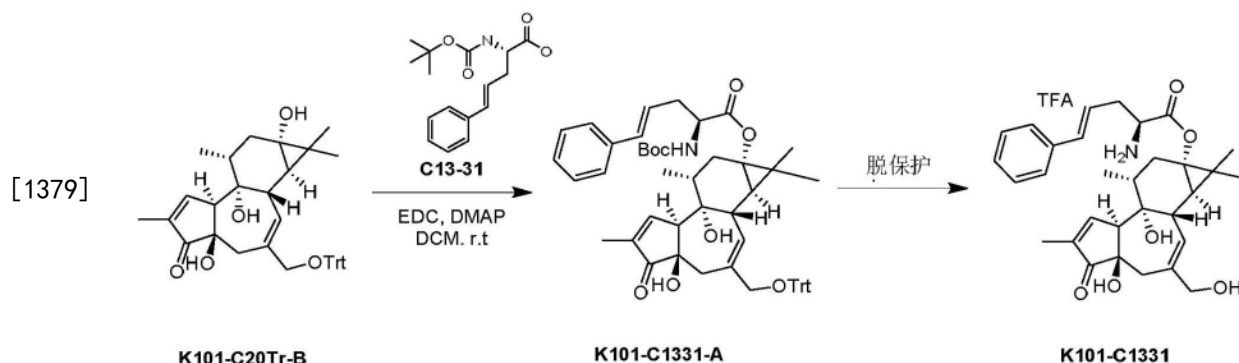
[1374] 化合物K101-C1330的制备. 向K101-C1330-A (10.00mg, 12.47 μmol , 1.00eq) 在二噁烷 (400.00 μL) 中的溶液添加HCl/二噁烷 (4M, 200.17 μL , 64.21eq)。将该反应混合物在25℃下搅拌2小时, 得到浅棕色溶液。LC-MS显示反应未完成, 因此添加0.2mL的HCl/二噁烷 (4M) 并将该反应溶液在25℃下再搅拌1小时。LC-MS显示反应接近完成。将该反应溶液与另一次制备的K101-C1330-A合并并减压浓缩。该残余物用 CH_3CN (1mL) 和水 (1mL) 稀释, 并添加固体 K_2CO_3 (5mg) 将溶液调至pH 8。将产物通过prep-HPLC (柱子: Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25mm $\times$ 10 μm ; 流动相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: ACN]; B%: 25%-55%, 10min) 进行纯化, 得到K101-C1330 (4.70mg, 65.05%产率, 99.0%纯度, TFA盐), 冻干后为白色粉末。

[1375] MS (m/z): 482.1 [M+Na]⁺

[1376] ¹H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.55 (s, 1H), 5.64-5.59 (m, 1H), 4.12 (dd, J=5.3, 7.8Hz, 1H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.19-3.14 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.25 (dd, J=6.8, 14.6Hz, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 4H), 1.61 (dd, J=10.4, 14.7Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.02-0.97 (m, 1H), 0.93 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.8-0.76 (m, 1H), 0.66-0.59 (m, 2H), 0.27-0.17 (m, 2H)。

[1377] 实施例28: K101-C1331的合成方案

[1378] 化合物K101-C1331的合成方案如下所示。



[1380] 化合物K101-C1331-A的制备. 向K101-C20Tr-B (30.00mg, 50.78 μmol , 1.00eq) 在DCM (2.00mL) 中的溶液添加 (E, 2S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-5-苯基-戊-4-烯酸 (C13-31) (29.59mg, 101.56 μmol , 2.00eq)、DMAP (24.82mg, 203.12 μmol , 4.00eq)、HOBt (13.72mg, 101.56 μmol , 2.00eq) 和EDC (19.47mg, 101.56 μmol , 2.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌12h, 得到黄色溶液。LC-MS和TLC (洗脱液: PE/EtOAc=2/1) 显示反应完成。将该混合物与第二次制备的K101-C1331-A合并并将该混合物用 H_2O (10mL) 淬灭, 然后用DCM (15mL $\times$ 3) 提取。有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到粗产物。将产物通过prep-TLC (洗脱液: PE/EtOAc=2/1) 进行纯化, 得到K101-C1331-A (32.00mg, 37.03 μmol , 62.49%产率), 为白色固体。

[1381] 化合物K101-C1331的制备. 向K101-C1331-A (32.00mg, 37.03 μmol , 1.00eq) 在THF (2.00mL) 中的溶液添加TFA (770.00mg, 6.75mmol, 500.00 μL , 182.37eq) 和 Et_3SiH (8.61mg, 74.06 μmol , 11.79 μL , 2.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌12h, 得到黄色溶液。LC-MS显示反应完成。将该反应混合物通过 N_2 浓缩, 并将产物通过prep-HPLC (柱子: Phenomenex Gemini

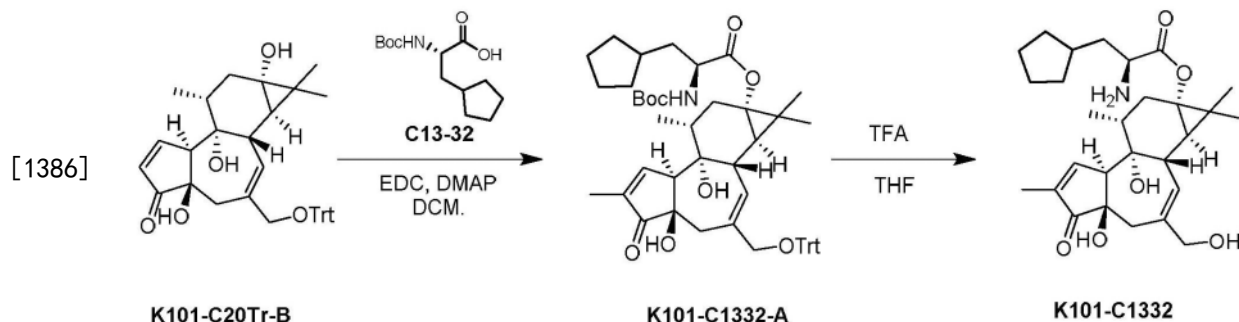
150×25mm×10μm;流动相:[A:水(0.1%TFA)-B:ACN];B%:27%-57%,10min)进行纯化,得到K101-C1331(10.00mg,15.73μmol,42.48%产率,100%纯度,TFA盐),为白色固体。

[1382] LC-MS (m/z): 524.2 [M+Na]⁺

[1383] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.57 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.10-4.07 (m, 1H), 4.00-3.93 (s, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.29-2.27 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.84-1.29 (m, 16H), 1.19 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02-1.01 (m, 2H), 0.96-0.94 (m, 3H).

[1384] 实施例29:K101-C1332的合成方案

[1385] 化合物K101-C1332的合成方案如下所示。



[1387] 化合物K101-C1332-A的制备. 向K101-C20Tr-B (30.00mg, 50.78μmol, 1.00eq) 在DCM (5.00mL) 中的溶液添加 (2S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-环戊基丙酸 (C13-32) (26.14mg, 101.56μmol, 2.00eq)、DMAP (24.82mg, 203.12μmol, 4.00eq) 和EDC (19.47mg, 101.56μmol, 2.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌5h, 得到黄色溶液。LC-MS显示反应不完全。再添加EDC (10mg), 并将混合物在20℃下搅拌14hr。LC-MS显示仍仍有一些K101-C20Tr-B。添加更多的EDC (11mg), 并将该混合物在20℃下再搅拌5hr。LC-MS和TLC显示反应完成。将该反应混合物用H₂O (15mL) 淬灭并用DCM (15mL×5) 提取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到黄色固体。将产物通过prep-TLC (洗脱液: 石油醚: 乙酸乙酯=7/2) 进行纯化, 得到K101-C1332-A (23.00mg, 27.71μmol, 54.57%产率), 为无色固体。

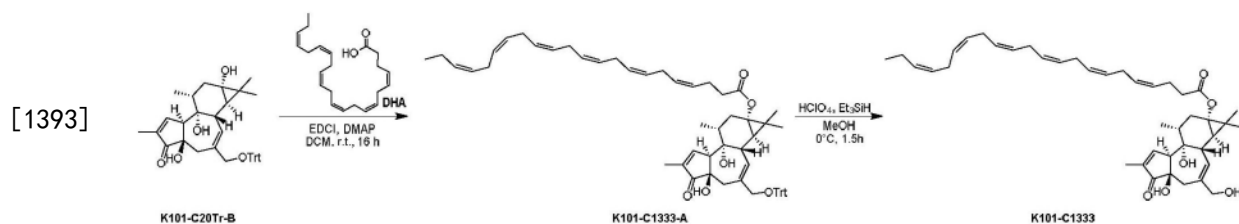
[1388] 化合物K101-C1332的制备. 向K101-C1332-A (23.00mg, 27.71μmol, 1.00eq) 在THF (2.00mL) 中的溶液添加Et₃SiH (3.22mg, 27.71μmol, 4.41μL, 1.00eq) 和TFA (770.00mg, 6.75mmol, 500.00μL, 243.71eq)。将该混合物在20℃下搅拌1.5h, 得到无色溶液。将该反应混合物浓缩, 得到黄色油状物, 将其溶解在DCM (2mL) 中, 随后添加TFA (0.5mL)。将该混合物在20℃下搅拌1hr并浓缩, 得到黄色油状物。LC-MS显示反应完成。浓缩反应混合物, 并将产物通过prep-HPLC (柱子: Phenomenex Gemini 150×25mm×10μm; 流动相: [A: 水(0.1% TFA)-B: ACN]; B%: 30%-60%, 10min) 进行纯化。将分离的层冻干, 得到K101-C1332 (8.00mg, 13.03μmol, 47.03%产率, 98%纯度, TFA盐), 为白色固体。

[1389] LC-MS (m/z): 510.2 [M+Na]⁺

[1390] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.57 (s, 1H), 5.64 (d, J=4.5Hz, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.15-3.02 (m, 1H), 2.60-2.36 (m, 2H), 2.26 (dd, J=6.9, 14.7Hz, 1H), 2.05 (dd, J=6.9, 13.2Hz, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.83 (t, J=7.8Hz, 1H), 1.77 (d, J=1.5Hz, 4H), 1.74-1.54 (m, 5H), 1.35-1.14 (m, 6H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (d, J=6.0Hz, 1H), 0.95 (d, J=6.5Hz, 3H)

[1391] 实施例30:K101-C1333的合成方案

[1392] 化合物K101-C1333的合成方案如下所示。



[1394] 化合物的制备K101-C1333-A:向K101-C20Tr-B (22.00mg, 37.24 μ mol, 1.17eq) 和 DHA (10.50mg, 31.96 μ mol, 1.00eq) 在DCM (500.00 μ L) 中的溶液添加EDCI (36.77mg, 191.79 μ mol, 6.00eq) 和DMAP (23.43mg, 191.79 μ mol, 6.00eq)。将该反应溶液在20°C下搅拌16小时, 得到棕色溶液。LCMS显示了期望的MS值。将该反应混合物与ES5329-184的反应混合物合并 (该批次使用了5mgK101-C20Tr-B) 并减压浓缩。残余物通过prep-TLC (PE/EtOAc=5/1) 进行纯化, 得到K101-C1333-A (7.00mg, 7.77 μ mol, 24.30%产率), 为无色油状物。

[1395] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.58 (s, 1H), 7.46-7.38 (m, 6H), 7.31-7.26 (m, 6H), 7.24-7.18 (m, 3H), 5.60 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 5.42-5.27 (m, 12H), 3.51 (s, 2H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.90-2.67 (m, 10H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.44-2.30 (m, 5H), 2.13-1.91 (m, 7H), 1.77 (dd, $J=1.1, 2.9\text{Hz}$, 3H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.97 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 0.87 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H), 0.79 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H)。

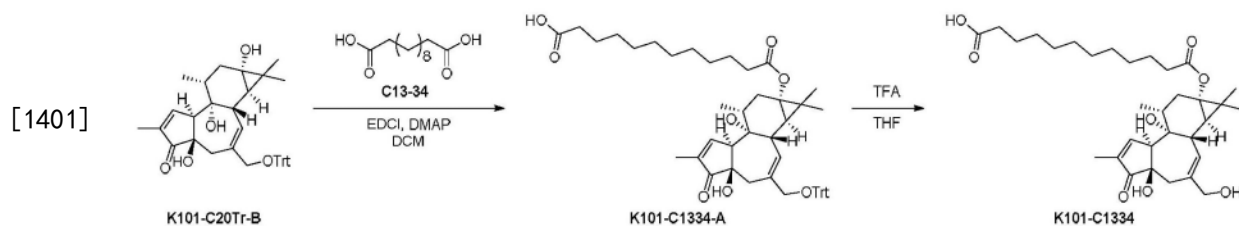
[1396] 化合物K101-C1333的制备:向K101-C1333-A (6.00mg, 6.66 μ mol, 1.00eq) 在MeOH (200.00 μ L) 中的溶液添加 HClO_4 (9.96mg, 99.17 μ mol, 6.00 μ L, 14.89eq) 和 Et_3SiH (774.15 μ g, 6.66 μ mol, 1.06 μ L, 1.00eq)。然后将反应混合物在0°C下搅拌1.5小时, 得到白色悬浮液。TLC (DCM/MeOH=20/1, SiO_2) 显示没有残留起始材料并且观察到新的斑点。将该反应混合物减压浓缩。残余物通过prep-TLC (PE/EtOAc=1/1) 进行纯化, 得到K101-C1333 (3.65mg, 79.85%产率, 96.0%纯度), 冻干后为白色固体。

[1397] MS (m/z): 681.3 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$

[1398] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.56-7.53 (m, 1H), 5.62-5.58 (m, 1H), 5.51-5.20 (m, 12H), 3.99-3.88 (m, 2H), 3.20-3.14 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.92-2.80 (m, 10H), 2.56-2.48 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 5H), 2.15-2.06 (m, 3H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.74 (dd, $J=1.3, 2.9\text{Hz}$, 3H), 1.55 (dd, $J=10.7, 14.4\text{Hz}$, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.97 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 0.90 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 4H), 0.86 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H)。

[1399] 实施例31:K101-C1334的合成方案

[1400] 化合物K101-C1334的合成方案如下所示。



[1402] 化合物K101-C1334-A的制备:向K101-C20Tr-B (35.00mg, 59.25 μ mol, 1.00eq) 和 C13-34 (136.45mg, 592.47 μ mol, 10.00eq) 在DCM (1.00mL) 中的溶液添加EDCI (34.07mg,

177.74 μ mol, 3.00eq) 和 DMAP (21.71mg, 177.74 μ mol, 3.00eq), 然后将该混合物在 20 $^{\circ}$ C 下搅拌 14 小时, 得到无色溶液。通过 LCMS (ES6477-17-P1B) 检测反应完成。将该反应溶液用 H₂O (10ml) 稀释, 用 DCM:MeOH=10:1 (10ml*5) 提取。合并的有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩, 得到粗产物。该粗产物通过 prep-TLC (SiO₂, PE:EA=2:1) 进行纯化, 得到 K101-C1334-A (26.40mg, 32.88 μ mol, 55.49% 产率), 为白色固体。

[1403] K101-C1334-A ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.59 (s, 1H), 7.44-7.39 (m, 6H), 7.31-7.27 (m, 5H), 7.24-7.18 (m, 3H), 5.61 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.27 (s, 1H), 2.97-2.86 (m, 3H), 2.58-2.47 (m, 1H), 2.38 (d, J=18.8Hz, 3H), 2.28 (t, J=7.4Hz, 4H), 2.08-1.90 (m, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.60-1.49 (m, 3H), 1.25 (s, 16H), 1.20-1.16 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.92-0.75 (m, 5H)。

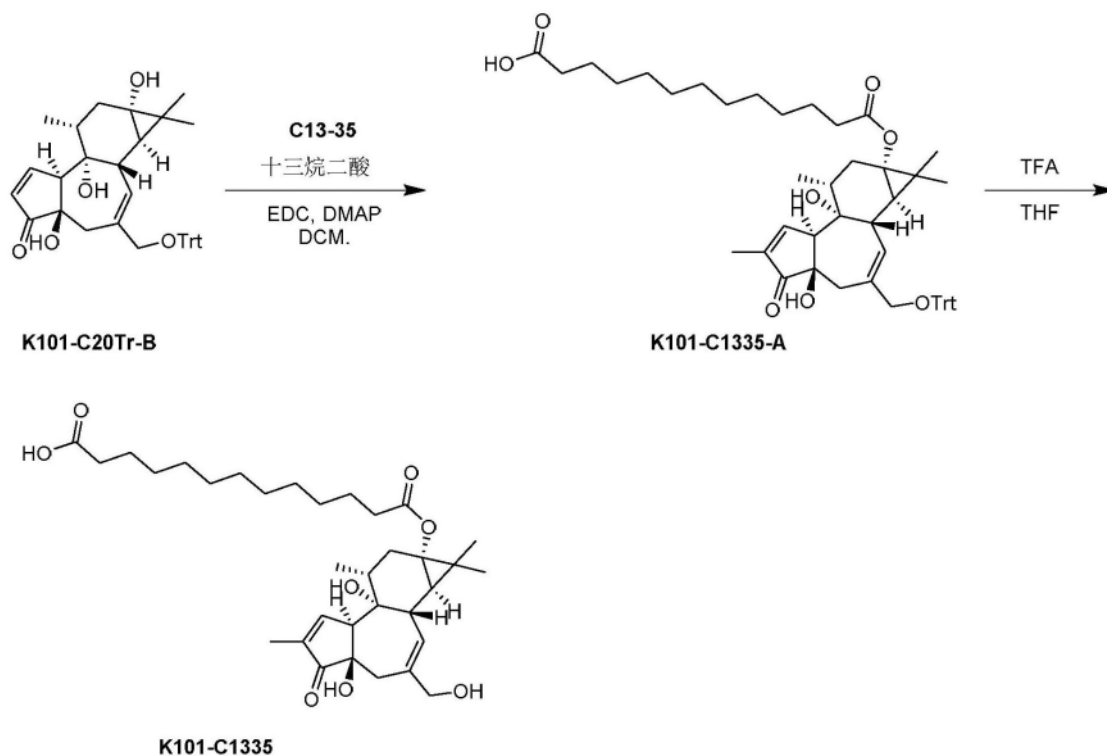
[1404] 化合物 K101-C1334 的制备: 向 K101-C1334-A (26.00mg, 32.38 μ mol, 1.00eq) 在 THF (3.00mL) 中的溶液添加 TFA (770.00mg, 6.75mmol, 500.00 μ L, 208.56eq)。然后将该溶液在 0 $^{\circ}$ C 下搅拌 18 小时, 得到无色溶液。通过 LCMS (ES6477-18-P1B) 检测反应完成。将反应常压浓缩, 得到黄色油状物。该残余物通过 prep-HPLC (柱子: Phenomenex Gemini 150*25mm*10 μ m; 流动相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 50%-80%, 10min) 进行纯化。将分离的层冻干, 得到 K101-C1334 (3.00mg, 5.35 μ mol, 16.52% 产率, 97.28% 纯度, 游离), 为白色固体。

[1405] K101-C1334: LC-MS (m/z): 583.1 [M+Na]⁺

[1406] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.56 (s, 1H), 5.63-5.58 (m, 1H), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.20-3.15 (m, 1H), 3.09-3.04 (m, 1H), 2.56-2.49 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.37-2.26 (m, 4H), 2.22-2.10 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.77-1.73 (m, 3H), 1.66-1.51 (m, 5H), 1.32 (s, 12H), 1.18 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.91 (d, J=6.3Hz, 3H), 0.86 (d, J=5.5Hz, 1H)。

[1407] 实施例 32: K101-C1335 的合成方案

[1408] 化合物 K101-C1335 的合成方案如下所示。



[1410] 化合物K101-C1335-A的制备:向K101-C20Tr-B(30.00mg, 50.78 μ mol, 1.00eq)在DCM(2.00mL)中的溶液添加十三烷二酸(62.04mg, 253.90 μ mol, 5.00eq)、DMAP(37.22mg, 304.68 μ mol, 6.00eq)和EDCI(58.41mg, 304.68 μ mol, 6.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌14hr,得到无色溶液。将该混合物在20℃下搅拌5hr,得到无色溶液。LCMS和TLC显示反应完成。将该反应混合物用H₂O(15mL)淬灭并用DCM(15mL*5)提取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到黄色固体。该黄色固体通过prep-TLC(洗脱液:石油醚:乙酸乙酯=3/1)进行纯化,得到K101-C1335-A(24.00mg, 29.37 μ mol, 57.84%产率),为白色固体。

[1411] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ =7.65-7.55(s, 1H), 7.45-7.35(m, 6H), 7.32-7.27(m, 6H), 7.25-7.19(m, 3H), 5.65-5.55(m, 1H), 3.55-3.45(m, 2H), 3.30-3.25(m, 1H), 3.00-2.90(m, 1H), 2.59-2.22(m, 6H), 2.20(s, 3H), 2.13-1.90(m, 4H), 1.80-1.72(m, 3H), 1.45-1.20(m, 14H), 1.19(s, 3H), 1.07(s, 3H), 0.88(d, J=6.3Hz, 3H), 0.79(d, J=5.3Hz, 1H)。

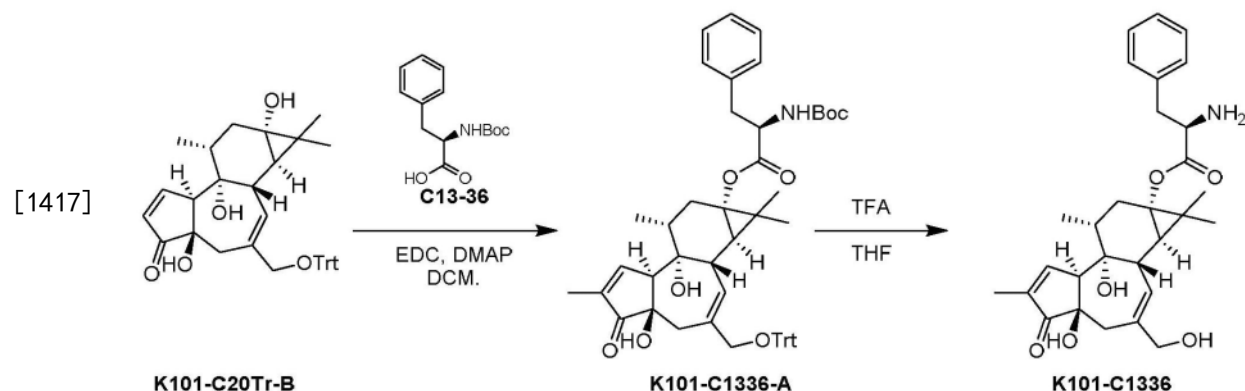
[1412] 化合物K101-C1335的制备:向K101-C1335-A(24.00mg, 29.37 μ mol, 1.00eq)在THF(10.00mL)中的溶液添加TFA(770.00mg, 6.75mmol, 500.00 μ L, 229.94eq)。将该混合物在0℃下搅拌14hr,得到黄色溶液。LCMS显示仍有K101-C1335-A,然后添加TFA(0.1mL)。将该混合物在0℃下搅拌14hr,得到无色溶液。LCMS显示反应完成。将该反应混合物浓缩,得到黄色油状物。该黄色油状物通过prep-HPLC(柱子:Phenomenex Gemini 150*25mm*10 μ m;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:70%-70%, 10min)进行纯化。将分离的层冻干,得到K101-C1335(5.40mg, 9.15 μ mol, 31.16%产率, 97.4%纯度, 游离),为白色固体。

[1413] LC-MS(m/z): 597.3[M+Na]⁺

[1414] ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ =7.60-7.50(m, 1H), 5.62(m, 1H), 4.03-3.84(m, 2H), 3.25-3.14(m, 1H), 3.12-3.01(m, 1H), 2.61-2.41(m, 2H), 2.41-2.23(m, 4H), 2.19-1.99(m, 2H), 1.83-1.71(m, 3H), 1.71-1.48(m, 5H), 1.45-1.35(m, 14H), 1.19(s, 3H), 1.09(s, 3H), 0.93(d, J=6.3Hz, 3H), 0.87(d, J=5.8Hz, 1H)

[1415] 实施例:K101-C1336的合成方案

[1416] 化合物K101-C1336的合成方案如下所示。



[1418] 化合物K101-C1336-A的制备:向K101-C20Tr-B(30.00mg, 50.78 μ mol, 1.00eq)在DCM(5.00mL)中的溶液添加(2R)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-苯基丙酸(C13-36)(26.95mg, 101.56 μ mol, 2.00eq)、DMAP(30.00mg, 245.78 μ mol, 4.84eq)和EDC(19.96mg, 104.10 μ mol, 2.05eq)。将该混合物在20℃下搅拌19h,得到无色溶液。LC-MS和TLC显示反应完成。将该反应混合物用H₂O(15mL)淬灭并用DCM(15mL*5)提取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到黄色

固体。将产物通过prep-TLC (洗脱液:石油醚:乙酸乙酯=3/1进行纯化,得到K101-C1336-A (16.00mg,19.09 μ mol,37.60%产率),为无色固体。

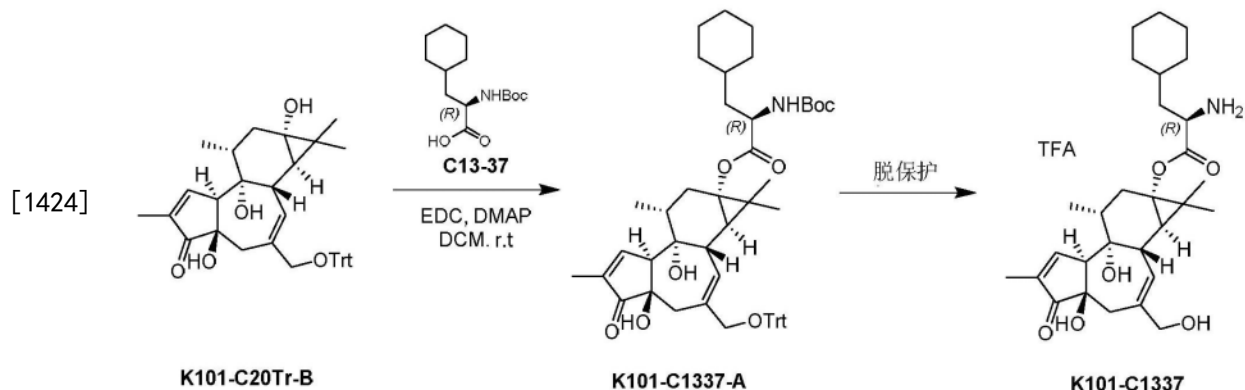
[1419] 化合物K101-C1336的制备.向K101-C1336-A (16.00mg,19.09 μ mol,1.00eq) 在DCM (2.00mL) 中的溶液添加TFA (770.00mg,6.75mmol,500.00 μ L,353.76eq) 和Et₃SiH (2.22mg,19.09 μ mol,3.04 μ L,1.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌5h,得到无色溶液。LC-MS显示反应完成。浓缩该反应混合物并将产物通过prep-HPLC (柱子:Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25mm $\times$ 10 μ m;流动相:[A:水 (0.1%TFA) -B:ACN];B%:15%-45%,10min) 进行纯化。将分离的层冻干,得到K101-C1336 (6.00mg,9.84 μ mol,51.55%产率,100%纯度,TFA盐),为白色固体。

[1420] LC-MS (m/z):518.2[M+Na]⁺

[1421] ¹H NMR (400MHz,MeOD) δ =7.59 (s,1H),7.48-7.29 (m,5H),5.63 (s,1H),4.37 (dd,J=5.9,8.2Hz,1H),4.04-3.89 (m,2H),3.42-3.37 (m,1H),3.25-3.00 (m,3H),2.61-2.35 (m,2H),2.23 (dd,J=7.0,15.1Hz,1H),2.05 (s,1H),1.78 (d,J=1.5Hz,3H),1.64 (dd,J=10.4,14.7Hz,2H),1.08 (d,J=7.8Hz,6H),1.01-0.90 (m,4H)

[1422] 实施例34:K101-C1337的合成方案

[1423] 化合物K101-C1337的合成方案如下所示。



[1425] 化合物K101-C1337-A的制备.向K101-C20Tr-B (30.00mg,50.78 μ mol,1.00eq) 在DCM (2.00mL) 中的溶液添加 (2R)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-环己基丙酸 (C13-37) (27.56mg,101.56 μ mol,2.00eq)、DMAP (24.82mg,203.12 μ mol,4.00eq)、HOBt (13.72mg,101.56 μ mol,2.00eq) 和EDC (19.47mg,101.56 μ mol,2.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌12h,得到黄色溶液。LC-MS和TLC (洗脱液:PE/EtOAc=2/1) 显示反应完成。将该混合物与第二次制备的K101-C1337-A合并,将该混合物用H₂O (10mL) 淬灭、然后用DCM (20mL $\times$ 3) 提取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到粗产物。将产物通过prep-TLC (洗脱液:PE/EtOAc=2/1) 进行纯化,得到K101-C1337-A (18.00mg,21.32 μ mol,41.99%产率),为白色固体。

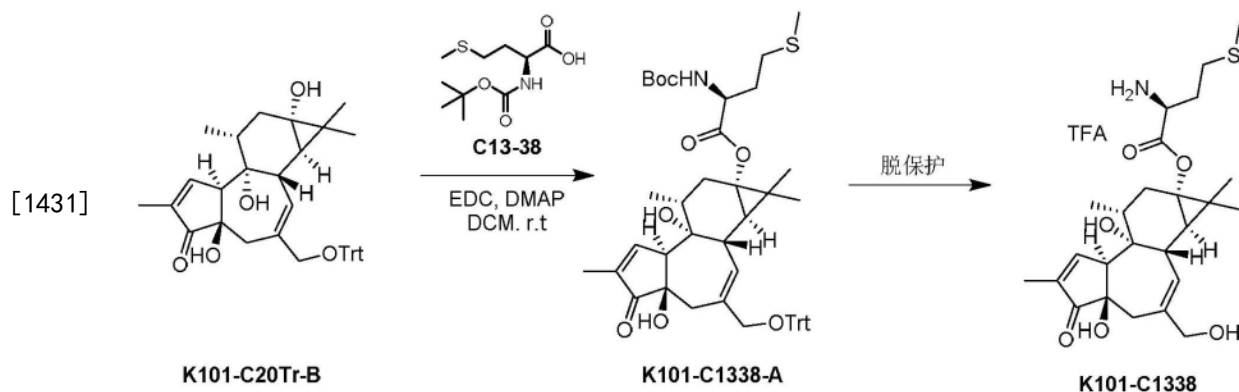
[1426] 化合物K101-C1337的制备.向K101-C1337-A (18.00mg,21.32 μ mol,1.00eq) 在THF (2.00mL) 中的溶液添加TFA (770.00mg,6.75mmol,500.00 μ L,316.75eq) 和Et₃SiH (7.44mg,63.96 μ mol,10.19 μ L,3.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌2h,得到黄色溶液。LC-MS显示反应完成。将该反应混合物通过N₂浓缩,并将产物通过prep-HPLC (柱子:Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25mm $\times$ 10 μ m;流动相:[A:水 (0.1%TFA) -B:ACN];B%:25%-55%,10min) 进行纯化,得到K101-C1337 (5.20mg,10.37 μ mol,48.62%产率,100%纯度),为白色固体。

[1427] LC-MS (m/z):524.3[M+Na]⁺

[1428] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.58 (s, 1H), 5.64-5.63 (s, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 4.00-3.94 (m, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.26-2.24 (m, 1H), 2.05-2.03 (m, 1H), 1.84-1.64 (m, 12H), 1.33-1.31 (m, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.01-0.95 (m, 6H).

[1429] 实施例35:K101-C1338的合成方案

[1430] 化合物K101-C1338的合成方案如下所示。



[1432] 化合物K101-C1338-A的制备. 向K101-C20Tr-B (30.00mg, 50.78 μmol , 1.00eq) 在DCM (2.00mL) 中的溶液添加 (2S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-4-甲硫基丁酸 (C13-38) (25.32mg, 101.56 μmol , 2.00eq)、DMAP (24.82mg, 203.12 μmol , 4.00eq)、HOBt (13.72mg, 101.56 μmol , 2.00eq) 和EDC (19.47mg, 101.56 μmol , 2.00eq)。将该混合物在20 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌12h, 得到黄色溶液。LC-MS和TLC (洗脱液: PE/EtOAc = 2/1) 显示反应完成。将该混合物与第二次制备的原样K101-C1338-A合并, 并将该混合物用 H_2O (10mL) 淬灭并用DCM (15mL $\times$ 3) 提取。有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到粗产物。将产物通过prep-TLC (洗脱液: PE/EtOAc = 2/1) 进行纯化, 得到K101-C1338-A (36.00mg, 43.79 μmol , 64.84%产率), 为白色固体。

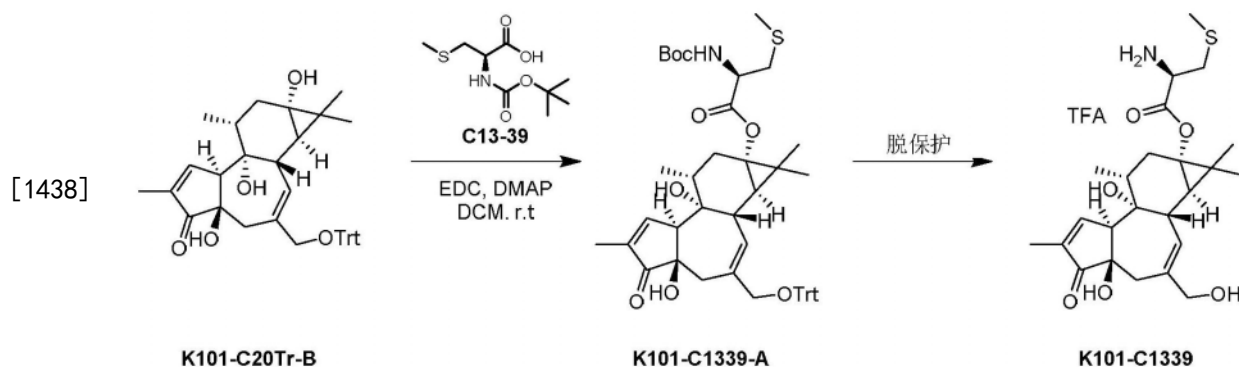
[1433] 化合物K101-C1338的制备. 向K101-C1338-A (36.00mg, 43.79 μmol , 1.00eq) 在THF (2.00mL) 中的溶液添加TFA (1.54g, 13.51mmol, 1.00mL, 308.44eq)。将该混合物在20 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌12h, 得到黄色溶液。LC-MS显示反应完成。将该反应混合物通过 N_2 浓缩并将产物通过prep-HPLC (柱子: Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25mm $\times$ 10 μm ; 流动相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: ACN]; B%: 20% - 50%, 10min) 进行纯化, 得到K101-C1338 (13.20mg, 20.95 μmol , 47.83%产率, 94.2%纯度, TFA盐), 为白色固体。

[1434] LC-MS (m/z): 502.1 [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$

[1435] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.57 (s, 1H), 5.65-5.64 (m, 1H), 4.26-4.23 (m, 1H), 4.00-3.94 (m, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.72-2.69 (m, 2H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.30-2.24 (m, 2H), 2.15-2.11 (m, 5H), 1.77 (s, 3H), 1.76-1.75 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.96-0.94 (m, 4H).

[1436] 实施例36:K101-C1339的合成方案

[1437] 化合物K101-C1339的合成方案如下所示。



[1439] 化合物K101-C1339-A的制备. 向K101-C20Tr-B (30.00mg, 50.78 μ mol, 1.00eq) 在DCM (2.00mL) 中的溶液添加 (2R)-2-((叔丁氧羰基氨基)-3-甲硫基丙酸 (C13-39) (23.90mg, 101.56 μ mol, 2.00eq)、DMAP (24.82mg, 203.12 μ mol, 4.00eq)、HOBt (13.72mg, 101.56 μ mol, 2.00eq) 和EDC (19.47mg, 101.56 μ mol, 2.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌12hr, 得到黄色溶液。LC-MS和TLC (洗脱液: PE/EtOAc=2/1) 显示反应完成。将该混合物与第二次制备物合并, 将其用H₂O (10mL) 淬灭, 然后用DCM (15mL) 提取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗产物。将产物通过prep-TLC (洗脱液: PE/EtOAc=2/1) 进行纯化, 得到K101-C1339-A (35.00mg, 43.32 μ mol, 85.30%产率), 为白色固体。

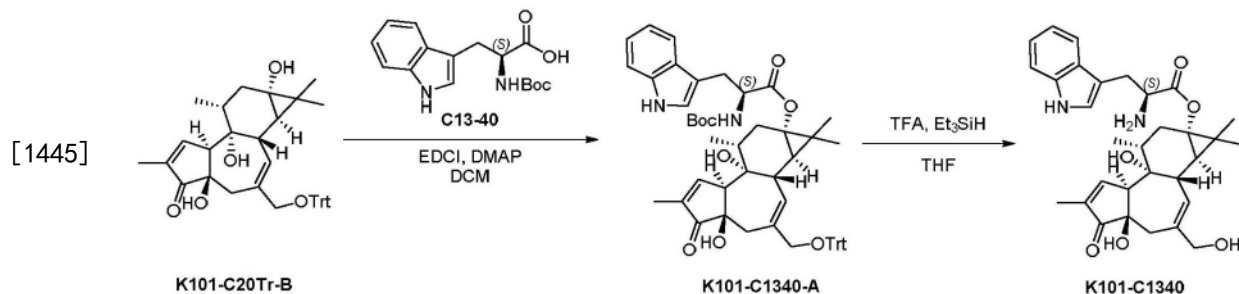
[1440] 化合物K101-C1339的制备. 向K101-C1339-A (35.00mg, 43.32 μ mol, 1.00eq) 在THF (2.00mL) 中的溶液添加TFA (4.94mg, 43.32 μ mol, 3.21 μ L, 1.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌3h, 得到黄色溶液。LC-MS显示反应完成。将该反应混合物通过N₂浓缩并将产物通过prep-HPLC (柱子: Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25mm $\times$ 10 μ m; 流动相: [A: 水 (0.1% TFA) -B: ACN]; B%: 18%-48%, 10min) 进行纯化, 得到K101-C1339 (4.40mg, 7.11 μ mol, 16.41%产率, 93.63%纯度, TFA盐), 为白色固体。

[1441] LC-MS (m/z): 488.1 [M+Na]⁺

[1442] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.57 (s, 1H), 5.65-5.64 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 4.00-3.97 (m, 2H), 3.19-3.14 (m, 2H), 3.07 (s, 1H), 3.00-2.97 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.25-2.23 (m, 4H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.05-1.03 (m, 1H), 0.96-0.94 (m, 3H)。

[1443] 实施例37: K101-C1340的合成方案

[1444] 化合物K101-C1340的合成方案如下所示。



[1446] 化合物K101-C1340-A的制备. 向K101-C20Tr-B (30.00mg, 50.78 μ mol, 1.00eq) 和C13-40在DCM (3.00mL) 中的溶液添加EDC (19.47mg, 101.56 μ mol, 2.00eq) 和DMAP (37.22mg, 304.68 μ mol, 6.00eq)。将该反应溶液在20℃下搅拌14小时, 得到无色溶液。TLC (PE/EtOAc=

1/1, SiO₂) 和LC-MS显示反应完成。将反应溶液与第二次制备物合并,然后用H₂O (5ml×2) 稀释,随后用DCM (10ml×5) 提取。合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥。过滤,并减压浓缩,得到粗产物,为淡黄色固体。将产物通过prep-TLC (PE/EtOAc=1/1, SiO₂) 进行纯化,得到K101-C1340-A (20.30mg, 23.15μmol, 39.29%产率), 为白色固体。

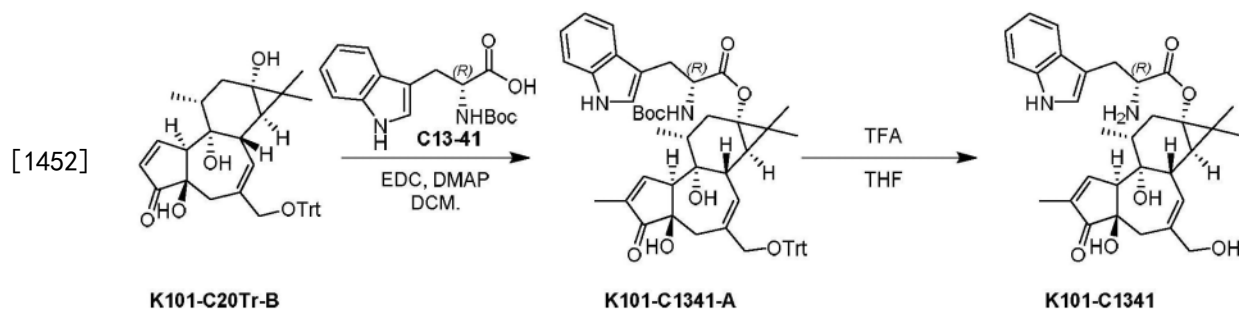
[1447] 化合物K101-C1340的制备。向K101-C1343-A (20.00mg, 22.80μmol, 1.00eq) 在THF (2.00mL) 中的溶液依次添加TFA (770.00mg, 6.75mmol, 500.00μL, 296.19eq, 随后是Et₃SiH (2.65mg, 22.80μmol, 3.63μL, 1.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌18小时, 得到淡黄色溶液。通过LC-MS检测反应完成。将反应减压浓缩, 得到黄色固体, 并将产物通过prep-HPLC (柱子: Phenomenex Gemini 150×25mm×10μm; 流动相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: ACN]; B%: 55% - 95%, 10min) 进行纯化。将分离的层冻干, 得到K101-C1340 (3.80mg, 7.11μmol, 31.17%产率, 96.78%纯度, TFA盐), 为淡黄色固体。

[1448] LC-MS (m/z): 557.1 [M+Na]⁺

[1449] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.58 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.38 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 5.59-5.54 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.17-4.09 (m, 1H), 3.99-3.90 (m, 2H), 3.17-3.11 (m, 1H), 3.02-2.96 (m, 1H), 2.55-2.46 (m, 1H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 3H), 1.43-1.32 (m, 1H), 1.04-0.97 (m, 6H), 0.83 (d, J=6.0Hz, 3H), 0.78-0.74 (m, 1H)。

[1450] 实施例38: K101-C1341的合成方案

[1451] 化合物K101-C1341的合成方案如下所示。



[1453] 化合物K101-C1341-A的制备。向K101-C20Tr-B (30.00mg, 50.78μmol, 1.00eq) 在DCM (1.00mL) 中的溶液添加 (2R)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-(1H-吡啶-3-基) 丙酸 (C13-41) (154.55mg, 507.83μmol, 10.00eq)、EDC (19.47mg, 101.57μmol, 2.00eq) 和DMAP (37.22mg, 304.70μmol, 6.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌5hr, 得到无色溶液。LC-MS和TLC显示反应完成。将该反应混合物用H₂O (15mL) 淬灭并用DCM (15mL×5) 提取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到黄色固体。将产物通过prep-TLC (洗脱液: 石油醚: 乙酸乙酯=2/1) 进行纯化, 得到K101-C1341-A (35.00mg, 39.91μmol, 67.35%产率), 为白色固体。

[1454] 化合物K101-C1341的制备。向K101-C1341-A (35.00mg, 39.91μmol, 1.00eq) 在THF (2.00mL) 中的溶液添加TFA (770.00mg, 6.75mmol, 500.00μL, 169.21eq) 和Et₃SiH (4.64mg, 39.91μmol, 6.36μL, 1.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌5hr, 得到无色溶液。将该反应混合物浓缩并将所生成的黄色油状物用DCM (2mL) 溶解, 随后添加TFA (0.5mL)。将该混合物在20℃下搅拌2hr, 得到黄色溶液。将该反应混合物浓缩并用DCM (2mL) 溶解, 随后添加TFA (0.5mL)。将该反应混合物在20℃下搅拌1hr, 得到黄色溶液。LC-MS显示反应完成。浓缩该反

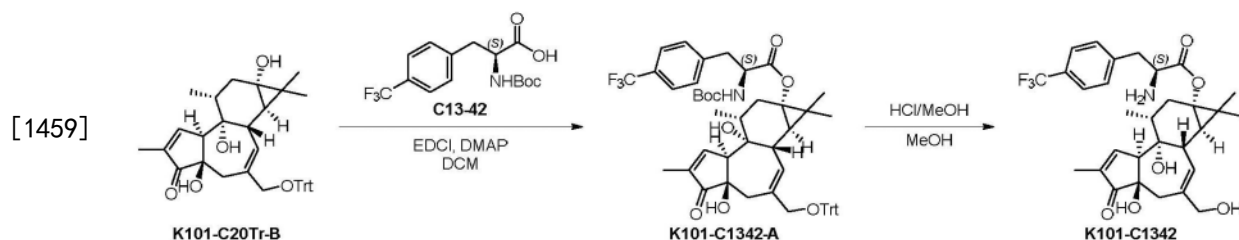
应混合物,得到黄色油状物,然后将其溶解在MeOH(4mL)中并在20℃下搅拌14hr,得到黄色液体。将产物通过prep-HPLC(柱子:Phenomenex Gemini 150×25mm×10μm;流动相:[A:水(0.1%TFA)-B:ACN];B%:20%-50%,10min)进行纯化。将分离的层冻干,得到K101-C1341(4.00mg,5.59μmol,14.01%产率,90.7%纯度,TFA盐),为白色固体。

[1455] LC-MS(m/z):557.1[M+Na]⁺

[1456] ¹H NMR(400MHz,MeOD) δ=7.61(d,J=7.5Hz,1H),7.57(s,1H),7.42(d,J=8.3Hz,1H),7.26(s,1H),7.23-7.10(m,2H),5.60-5.50(m,1H),4.33(t,J=7.4Hz,1H),4.06-3.92(m,2H),3.60-3.45(m,1H),3.22-3.13(m,1H),3.05-2.95(m,1H),2.59-2.38(m,2H),2.17(dd,J=6.8,14.6Hz,1H),2.04(d,J=8.8Hz,1H),1.77(d,J=1.5Hz,3H),1.63(dd,J=10.5,14.8Hz,1H),1.40-1.25(m,2H),1.04(s,3H),0.93(d,J=6.5Hz,3H),0.87(s,3H),0.69(d,J=5.8Hz,1H)

[1457] 实施例39:K101-C1342的合成方案

[1458] 化合物K101-C1342的合成方案如下所示。



[1460] 化合物K101-C1342-A的制备.向K101-C20Tr-B(30.00mg,50.78μmol,1.00eq)和C13-42(25.39mg,76.17μmol,1.50eq)在DCM(1.00mL)中的溶液添加EDC(58.41mg,304.68μmol,6.00eq)和DMAP(18.61mg,152.35μmol,3.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌14h,得到黄色溶液。通过LC-MS检测反应完成。将反应溶液与第二次制备物合并,并用H₂O(10mL)稀释,随后用DCM(10mL×3)提取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩,得到黄色固体。将产物通过prep-TLC(PE/EtOAc=2/1,SiO₂)进行纯化,得到K101-C1342-A(50.30mg,55.52μmol,93.44%产率),为白色固体。

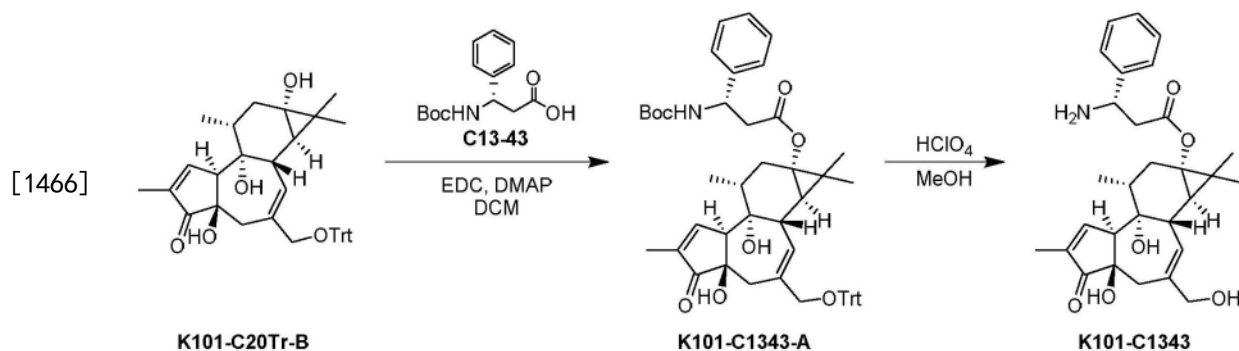
[1461] 化合物K101-C1342的制备.向K101-C1342-A(50.00mg,55.19μmol,1.00eq)在MeOH(500.00μL)中的溶液添加HCl/MeOH(4M,500.00μL,36.24eq)。将该反应在20℃下搅拌3.5小时,得到淡黄色溶液。LC-MS显示反应接近完成。用饱和NaHCO₃水溶液将该溶液调至pH 8,然后用DCM(2mL×3)提取。合并的有机层减压浓缩,得到黄色固体。将产物通过prep-HPLC(柱子:Phenomenex Gemini 150×25mm×10μm;流动相:[A:水(0.1%TFA)-B:ACN];B%:25%-55%,10min)进行纯化,得到K101-C1342(10.70mg,18.99μmol,34.40%产率,98.84%纯度,TFA盐),为白色固体。

[1462] LC-MS(m/z):586.1[M+Na]⁺

[1463] ¹H NMR(400MHz,MeOD) δ7.71(d,J=8.0Hz,2H),7.56-7.51(m,3H),5.62-5.57(m,1H),4.47-4.40(m,1H),3.94(s,2H),3.47-4.40(m,1H),3.25-3.18(m,1H),3.18-3.13(m,1H),3.07-2.99(m,1H),2.57-2.47(m,1H),2.45-2.36(m,1H),2.17(dd,J=7.2,14.7Hz,1H),2.07-1.98(m,1H),1.78-1.73(m,3H),1.53-1.43(m,1H),1.10(s,3H),1.06(s,3H),0.96(d,J=5.8Hz,1H),0.91(d,J=6.5Hz,3H)。

[1464] 实施例40:K101-C1343的合成方案

[1465] 化合物K101-C1343的合成方案如下所示。



[1467] 化合物K101-C1343-A的制备. 向K101-C20Tr-B (30.00mg, 50.78 μ mol, 1.00eq) 和 C13-43的溶液添加EDC (58.41mg, 304.68 μ mol, 6.00eq) 和DMAP (37.22mg, 304.68 μ mol, 6.00eq)。将该反应溶液在25℃下搅拌1小时, 得到棕色溶液。TLC (PE/EtOAc=1/1, SiO₂) 显示反应完成。将该反应溶液用DCM (2mL) 稀释, 用盐水 (1mL) 洗涤, 并经无水Na₂SO₄干燥。将产物过滤并减压浓缩, 得到粗产物, 为棕色胶状物。将产物通过prep-TLC (PE/EtOAc=1/1, SiO₂) 进行纯化, 得到K101-C1343-A (33.30mg, 78.25%产率), 为无色胶状物。

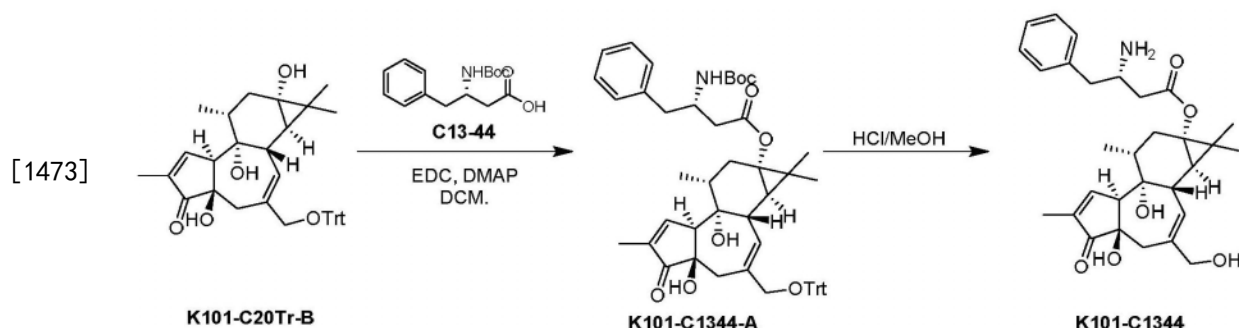
[1468] 化合物K101-C1343的制备. 向K101-C1343-A (25.00mg, 29.83 μ mol, 1.00eq) 在MeOH (1.00mL) 中的溶液添加HCl/MeOH (4M, 1mL), 并将该反应溶液在20℃下搅拌2.5小时, 得到澄清的溶液。LC-MS显示反应接近完成, 因此将该反应溶液在20℃下再搅拌1hr。将该反应溶液与第二次制备的该化合物合并, 然后冷却至0℃。用饱和NaHCO₃水溶液将该溶液调至pH 8。将该溶液通过prep-HPLC (柱子: Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25mm $\times$ 10 μ m; 流动相: [A: 水 (0.05% HCl) - B: ACN]; B%: 15%-45%, 10min) 进行纯化, 得到K101-C1343 (7.60mg, 47.02%产率, 98.2%纯度, HCl盐), 为白色固体。

[1469] LC-MS (m/z): 518.1 [M+Na]⁺

[1470] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.53 (s, 1H), 7.50-7.43 (m, 5H), 5.57 (d, J=4.2Hz, 1H), 4.73 (t, J=7.3Hz, 1H), 4.00-3.88 (m, 2H), 3.18-3.04 (m, 3H), 3.01 (t, J=5.5Hz, 1H), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.11-1.93 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 3H), 1.38 (dd, J=10.1, 14.3Hz, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.90-0.80 (m, 4H)。

[1471] 实施例41: K101-C1344的合成方案

[1472] 化合物K101-C1344的合成方案如下所示。



[1474] 化合物K101-C1344-A的制备. 向K101-C20Tr-B (35.00mg, 59.25 μ mol, 1.00eq) 和 C13-44 (41.37mg, 148.12 μ mol, 2.50eq) 在DCM (1.00mL) 中的溶液添加EDC (68.15mg, 355.48 μ mol, 6.00eq) 和DMAP (21.71mg, 177.74 μ mol, 3.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌18hr, 得到

黄色溶液。通过LC-MS检测反应完成。将该反应溶液用H₂O (10mL) 稀释,用DCM (10mL×3) 提取,合并的有机层经Na₂SO₄干燥。将该溶液减压浓缩并通过prep-TLC (SiO₂,PE:EA=3:1) 进行纯化。减压浓缩产生K101-C1344-A (43.60mg, 51.17μmol, 86.36% 产率), 为白色固体。

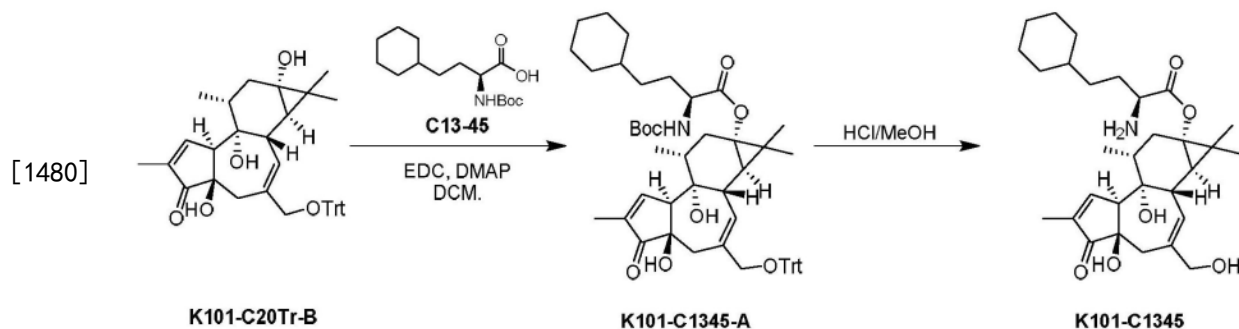
[1475] 化合物K101-C1344的制备. 向K101-C1344-A (35.00mg, 41.08μmol, 1.00eq) 在MeOH (500.00μL) 中的溶液添加HCl/MeOH (4M, 583.29μL, 56.80eq) 。将该溶液在20℃下搅拌18hr, 得到黄色溶液。通过LC-MS检测反应完成。将该反应溶液用H₂O (10mL) 稀释并用DCM (10mL×3) 提取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥并减压浓缩, 得到黄色固体。将产物通过prep-TLC (柱子: Phenomenex Gemini 150×25mm×10μm; 流动相: [A: 水 (0.1% TFA) -B: ACN]; B%: 20%-50%, 10min) 进行纯化。将分离的层冻干, 得到K101-C1344 (5.00mg, 8.02μmol, 19.52% 产率, TFA盐), 为白色固体。

[1476] LC-MS (m/z): 532.3 [M+Na]⁺

[1477] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.53 (s, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.34-7.33 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 2H), 5.59 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.15 (s, 1H), 3.06-3.03 (m, 2H), 2.95-2.93 (m, 1H), 2.72-2.64 (m, 2H), 2.55-2.44 (m, 2H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.59-1.55 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.91-0.89 (m, 3H), 0.84-0.83 (m, 1H) .

[1478] 实施例42: K101-C1345的合成方案

[1479] 化合物K101-C1345的合成方案如下所示。



[1481] 化合物K101-C1345-A的制备. 向K101-C20Tr-B (30.00mg, 50.78μmol, 1.00eq) 和 C13-45 (36.23mg, 126.96μmol, 2.50eq) 在DCM (1.00mL) 中的溶液添加EDC (48.68mg, 253.91μmol, 5.00eq) 和DMAP (18.61mg, 152.35μmol, 3.00eq) 。将该反应混合物在20℃下搅拌18hr。通过LC-MS检测反应完成。将该反应溶液用H₂O (10mL) 稀释并用DCM (8mL×5) 提取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥并减压浓缩, 得到淡黄色溶液。将产物通过prep-TLC (SiO₂, PE:EA=3:1) 进行纯化, 得到K101-C1345-A (26.30mg, 30.65μmol, 60.36% 产率), 为白色固体。

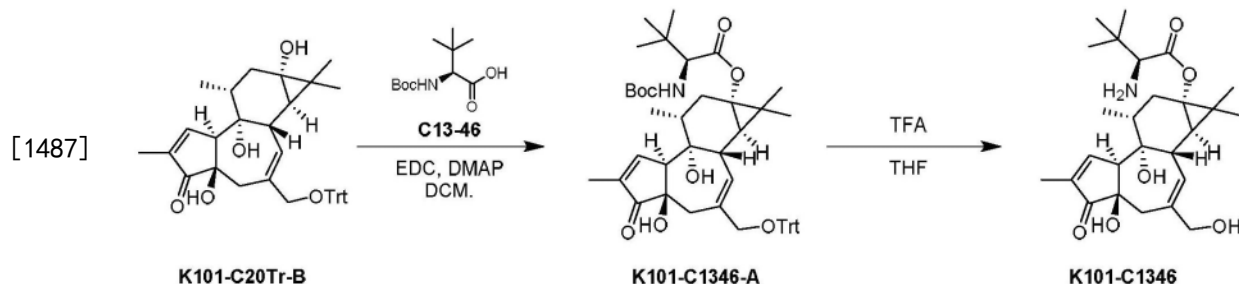
[1482] 化合物K101-C1345的制备. 向K101-C1345-A (25.00mg, 29.13μmol, 1.00eq) 在MeOH (500.00μL) 中的溶液添加HCl/MeOH (4M, 7.28μL, 1.00eq) 。将该溶液在20℃下搅拌18hr, 得到黄色溶液。通过LC-MS检测反应完成。将该反应溶液用H₂O (10mL) 稀释, 用NaHCO₃水溶液中和, 然后用DCM (8mL×5) 提取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥并减压浓缩, 得到黄色固体。该残余物通过prep-HPLC (柱子: Phenomenex Gemini 150×25mm×10μm; 流动相: [A: 水 (0.1% TFA) -B: ACN]; B%: 25%-55%, 10min) 进行纯化, 并将分离的层冻干, 得到K101-C1345 (4.30mg, 8.34μmol, 28.63% 产率), 为白色固体。

[1483] LC-MS (m/z): 538.3 [M+Na]⁺

[1484] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.56 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.49 (m, 1H), 4.02-3.95 (m, 3H), 3.16-3.06 (m, 2H), 2.56-2.44 (m, 2H), 2.39-2.22 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 3H), 1.76-1.57 (m, 9H), 1.30-1.25 (m, 7H), 1.18 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.99-0.93 (m, 5H).

[1485] 实施例:K101-C1346的合成方案

[1486] 化合物K101-C1346的合成方案如下所示。



[1488] 化合物K101-C1346-A的制备.向K101-C20Tr-B (30.00mg, 50.78 μmol , 1.00eq) 在DCM (1.00mL) 中的溶液添加 (2S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3,3-二甲基丁酸 (C13-46) (70.47mg, 304.68 μmol , 6.00eq)、DMAP (43.43mg, 355.46 μmol , 7.00eq) 和EDC (58.41mg, 304.68 μmol , 6.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌5hr,得到黄色溶液。TLC显示反应完成。将该反应混合物用 H_2O (15mL) 淬灭并用DCM (15mL $\times$ 5) 提取。有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩,得到黄色固体。将产物通过prep-TLC (洗脱液石油醚:乙酸乙酯=3/1) 进行纯化,得到K101-C1346-A (28.00mg, 34.83 μmol , 68.58%产率),为无色固体。

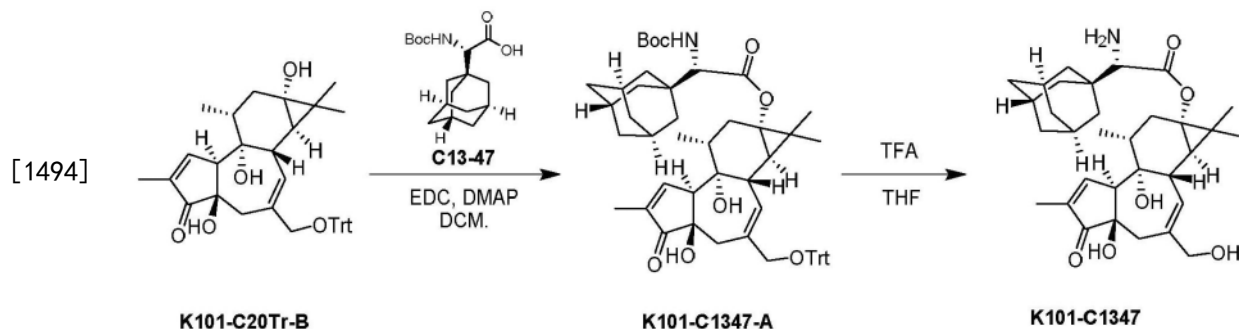
[1489] 化合物K101-C1346的制备.向K101-C1346-A (28.00mg, 34.83 μmol , 1.00eq) 在MeOH (500.00 μL) 中的溶液添加HCl/MeOH (4M, 8.71 μL , 1.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌19hr,得到黄色溶液。LC-MS显示反应完成。用饱和 NaHCO_3 将该反应混合物调节至pH 6,所生成的产物通过prep-HPLC (柱子:Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25mm $\times$ 10 μm ;流动相:[A:水 (0.1% TFA)-B:ACN];B%:20%-50%, 10min) 进行纯化。将有机层冻干,得到K101-C1346 (7.80mg, 13.55 μmol , 38.91%产率, 100%纯度, TFA盐),为白色固体。

[1490] LC-MS (m/z): 584.2 [M+Na] $^+$

[1491] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ = 7.60-7.54 (m, 1H), 5.70-5.60 (m, 1H), 4.04-3.92 (m, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.33-3.20 (m, 1H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.60-2.38 (m, 2H), 2.26 (dd, J=7.0, 14.6Hz, 1H), 2.19-2.02 (m, 1H), 1.77 (d, J=1.5Hz, 3H), 1.60 (dd, J=10.8, 14.6Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.17 (s, 9H), 1.13 (s, 3H), 1.02 (d, J=5.8Hz, 1H), 0.95 (d, J=6.3Hz, 3H).

[1492] 实施例:K101-C1347的合成方案

[1493] 化合物K101-C1347的合成方案如下所示。



[1495] 化合物K101-C1347-A的制备.向K101-C20Tr-B(30.00mg,50.78 μ mol,1.00eq)在DCM(2.00mL)中的溶液添加(2S)-2-(1-金刚烷基)-2-(叔丁氧羰基氨基)乙酸(C13-47)(94.27mg,304.68 μ mol,6.00eq)、EDC(58.41mg,304.68 μ mol,6.00eq)和DMAP(43.43mg,355.46 μ mol,7.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌14h,得到黄色溶液。LC-MS和TLC显示反应完成。将该反应混合物用H₂O(15mL)淬灭并用DCM(15mL $\times$ 5)提取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到黄色固体。将产物通过prep-TLC(洗脱液:石油醚:乙酸乙酯=3/1)进行纯化,得到K101-C1347-A(13.00mg,14.74 μ mol,24.80%产率),为白色固体。

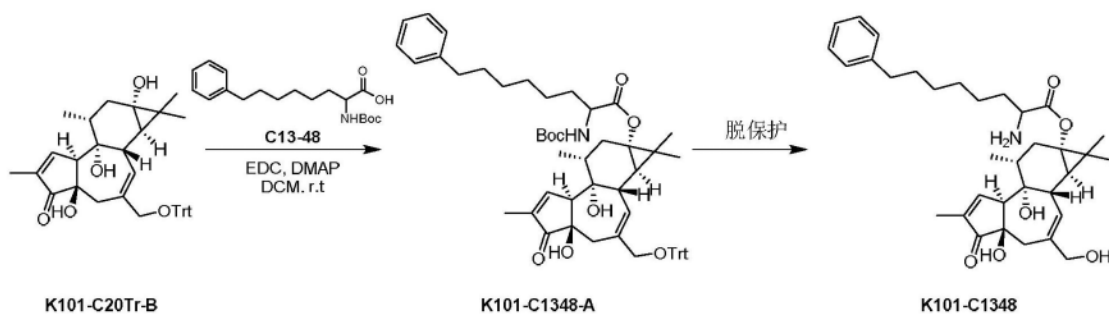
[1496] 化合物K101-C1347的制备.向K101-C1347-A(13.00mg,14.74 μ mol,1.00eq)在THF(1.00mL)中的溶液添加TFA(500.55mg,4.39mmol,325.03 μ L,297.89eq)和Et₃SiH(1.71mg,14.74 μ mol,2.35 μ L,1.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌3h,得到无色溶液。浓缩反应混合物,用DCM(2mL)溶解,然后添加TFA(0.5mL)。将该混合物在20℃下搅拌2h,得到黄色溶液。LC-MS显示反应完成。将该反应混合物浓缩,得到黄色油状物,将其用MeOH(2mL)溶解并在20℃下搅拌14h,得到米色液体。将产物通过prep-HPLC(柱子:Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25mm $\times$ 10 μ m;流动相:[A:水(0.1%TFA)-B:ACN];B%:25%-55%,10min)进行纯化。将分离的层冻干,得到K101-C1347(6.50mg,9.94 μ mol,67.44%产率,100%纯度,TFA盐),为白色固体。

[1497] LC-MS(m/z):562.3[M+Na]⁺

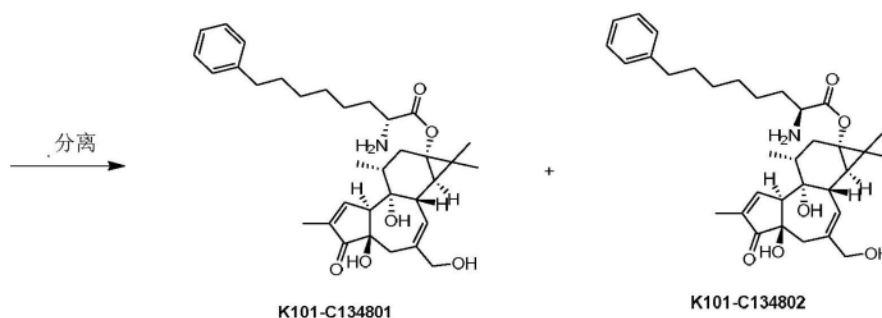
[1498] ¹H NMR(400MHz,MeOD) δ =7.62-7.55(s,1H),5.70-5.60(m,1H),4.05-3.90(m,2H),3.75-3.56(m,1H),3.25-3.15(m,1H),3.16-3.08(m,1H),2.62-2.38(m,2H),2.27(dd,J=6.9,14.7Hz,1H),2.15-2.06(m,4H),1.91-1.53(m,16H),1.27(s,3H),1.13(s,3H),1.03(d,J=5.5Hz,1H),0.96(d,J=6.5Hz,3H)

[1499] 实施例45:K101-C1348的合成方案

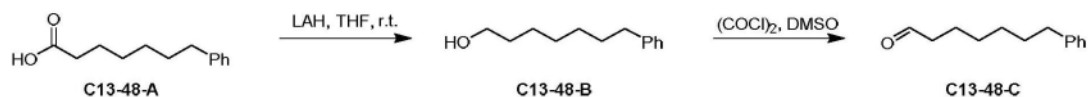
[1500] 化合物K101-C1348的合成方案如下所示。



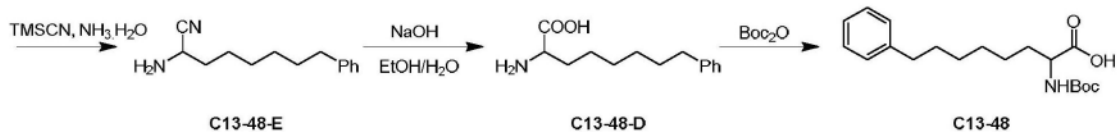
[1501]



[1502] C13-48的制备:



[1503]



[1504] 化合物C13-48-B的制备. 在0℃下将LiAlH₄ (413.84mg, 10.91mmol, 1.50eq) 悬浮在THF中 (10.00mL), 然后在0℃下滴加在THF (10.00mL) 中的C13-48-A (1.50g, 7.27mmol, 1.00eq)。使该混合物在20℃下搅拌4hr, 得到棕色溶液。LC-MS显示反应完成。用H₂O (0.5mL) 淬灭后, 添加NaOH水溶液 (0.5mL, 15%) 和H₂O (1.5mL)。将该混合物在硅藻土上过滤并浓缩滤液, 得到7-苯基庚烷-1-醇 (1.30g, 6.76mmol, 92.99%产率), 为黄色油状物。

[1505] 化合物C13-48-C的制备. 在-78℃下向草酰二氯 (1.72g, 13.52mmol, 1.18mL, 2.00eq) 在DCM (20.00mL) 中的溶液滴加DMSO (2.64g, 33.80mmol, 2.64mL, 5.00eq)。将该混合物在-78℃下搅拌0.5hr。在-78℃下添加在DCM (10.00mL) 中的化合物C13-48-B (1.30g, 6.76mmol, 1.00eq)。将该混合物在-78℃下搅拌1hr, 并在-78℃下滴加Et₃N (3.42g, 33.80mmol, 4.68mL, 5.00eq)。使该混合物在20℃下搅拌2.5hr, 得到黄色悬浮液。LC-MS和TLC (洗脱液: PE/EtOAc = 5/1) 显示反应完成。将该反应混合物用H₂O (30mL) 淬灭并用DCM (50mL × 3) 提取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗产物。将产物通过硅胶柱色谱 (洗脱液: PE/EtOAc = 100%PE至5/1) 进行纯化, 得到C13-48-C (1.10g, 5.78mmol, 85.52%产率), 为黄色油状物。

[1506] 化合物C13-48-E的制备. 向C13-48-C (1.05g, 5.52mmol, 1.00eq) 在EtOH (10.00mL) 中的溶液添加三甲基氰硅烷 (TMSCN) (547.46mg, 5.52mmol, 692.99μL, 1.00eq) 和NH₃·H₂O (851.01mg, 6.07mmol, 935.18μL, 25%纯度, 1.10eq)。将该混合物在20℃下搅拌7hr, 得到黄色溶液。LC-MS显示反应完成。将该反应混合物用H₂O (30mL) 淬灭并用DCM (50mL × 3) 提取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到C13-48-E (1.10g, 粗品), 为黄色油状物。

[1507] 化合物C13-48-D的制备. 向C13-48-E (1.10g, 5.09mmol, 1.00eq) 在EtOH (5.00mL) 中的溶液添加NaOH (610.21mg, 15.26mmol, 3.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌2hr, 随后添加H₂O (1.00mL)。将该混合物在90℃下搅拌2hr得到黄色溶液。LC-MS显示反应完成。

[1508] 化合物C13-48的制备. 向C13-48-E的制品添加Boc酐 (Boc₂O) (2.23g, 10.20mmol, 2.34mL, 2.00eq) 添加, 并将该混合物在20℃下搅拌2hr, 得到黄色悬浮液。LC-MS和TLC (洗脱液: 100%EtOAc) 显示反应完成。将该混合物与第二次制备物合并, 并将合并的混合物用H₂O (20mL) 稀释, 随后用PE (20mL × 3) 提取。用HCl (1N) 将水层调至pH 5并用EtOAc (30mL × 3) 提取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗产物。将产物通过硅胶柱色谱 (洗脱液: PE/EtOAc = 1/1至100%EtOAc) 进行纯化, 得到C13-48 (700.00mg, 2.09mmol, 40.92%产率), 为黄色油状物。

[1509] 化合物K101-C1348-A的制备. 向K101-C20Tr-B (30.00mg, 50.78μmol, 1.00eq) 在DCM (2.00mL) 中的溶液添加C13-48 (34.07mg, 101.56μmol, 2.00eq)、DMAP (24.82mg, 203.12μmol, 4.00eq)、HOBt (13.72mg, 101.56μmol, 2.00eq) 和EDC (19.47mg, 101.56μmol, 2.00eq)。将该混合物在10℃下搅拌12hr, 得到黄色溶液。LC-MS和TLC (洗脱液: PE/EtOAc = 2/1) 显示

反应完成。将该混合物与第二次制备物合并,并将合并的混合物用饱和 NaHCO_3 (10mL) 淬灭,随后用DCM (20mL $\times$ 3) 提取。有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩,得到粗产物。将产物通过prep-TLC (洗脱液:PE/EtOAc=2/1) 进行纯化,得到K101-C1348-A (18.00mg, 19.82 μmol , 39.03%产率), 为白色固体。

[1510] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.57 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 5H), 7.31-7.29 (m, 7H), 7.24-7.18 (m, 8H), 5.59-5.58 (m, 1H), 3.51-3.50 (m, 2H), 3.28 (s, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.60-2.56 (m, 2H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 2H), 1.97-1.95 (m, 3H), 1.77 (s, 2H), 1.55-1.54 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.25-1.19 (m, 12H), 1.08 (s, 3H), 0.87-0.79 (m, 4H) .

[1511] 化合物K101-C1348的制备 (为K101-C134801和K101-C134802的混合物) 向K101-C1348-A (48.00mg, 52.85 μmol , 1.00eq) 在THF (2.00mL) 中的溶液添加TFA (6.03mg, 52.85 μmol , 3.91 μL , 1.00eq) 。将该混合物在10 $^\circ\text{C}$ 下搅拌12hr, 得到黄色溶液。LC-MS和TLC (洗脱液:EtOAc/MeOH=10/1) 显示反应完成。将该反应混合物通过 N_2 浓缩并将所生成的产物溶解在MeOH (30mL) 中。将该反应混合物在20 $^\circ\text{C}$ 下搅拌12hr。该混合物浓缩后, 将产物K101-C1348通过prep-TLC (洗脱液:EtOAc/MeOH=10/1) 进行纯化, 得到K101-C1348, 为各为白色固体的立体异构体K101-C134801 (11.10mg, 19.62 μmol , 37.12%产率, 100%纯度) 和K101-C134802 (10.30mg, 17.73 μmol , 33.55%产率, 97.4%纯度) 的混合物。

[1512] K101-C134801:LC-MS (m/z) :588.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

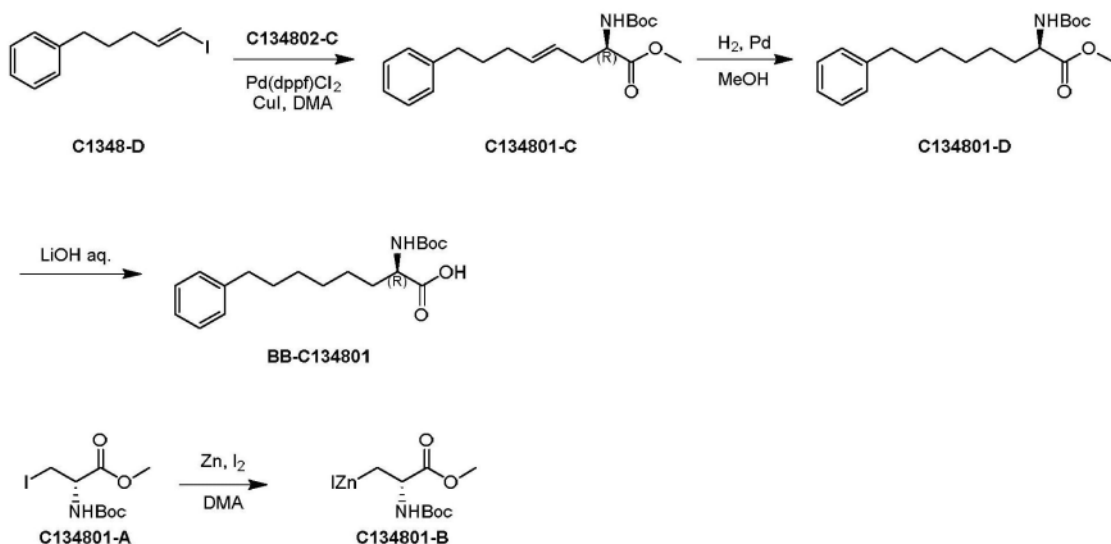
[1513] K101-C134801: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.53 (s, 1H), 7.30-7.10 (m, 5H), 5.65-5.55 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.55-2.40 (m, 2H), 2.20-1.95 (m, 2H), 1.807-1.55 (m, 8H), 1.40-1.25 (m, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.95-0.85 (m, 4H) .

[1514] K101-C134802:LC-MS (m/z) :588.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

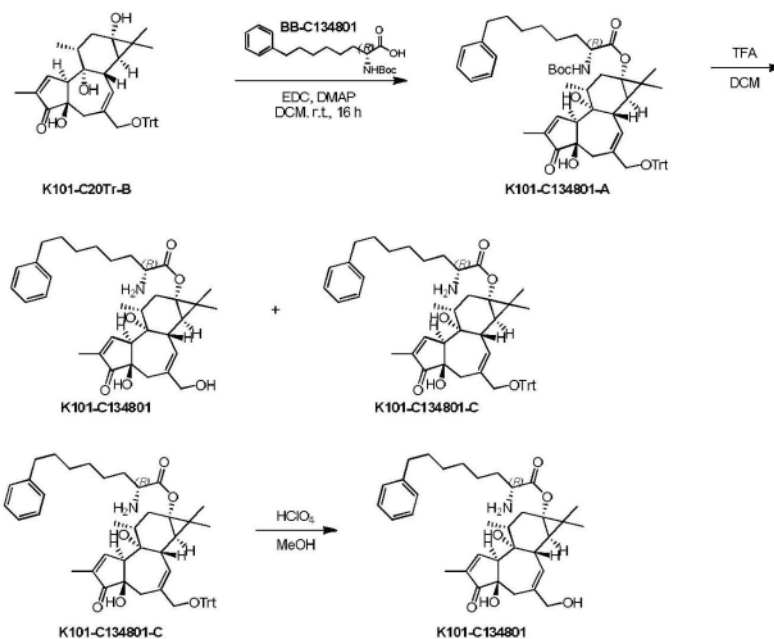
[1515] K101-C134802: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.53 (s, 1H), 7.30-7.10 (m, 5H), 5.65-5.55 (m, 1H), 4.0-3.85 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.05-3.0 (m, 1H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.55-2.40 (m, 2H), 2.15-2.15 (m, 2H), 1.85-1.45 (m, 8H), 1.45-1.30 (m, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.95-0.90 (m, 4H) .

[1516] 实施例45A:K101-C134801的合成方案

[1517] 化合物K101-C134801的合成方案如下所示。



[1518]



[1519] 化合物C134801-C的制备. 在N₂下向C1348-D (2g, 7.35mmol, 1eq) 在DMA (2mL) 中的溶液添加CuI (139.97mg, 734.96μmol, 0.1eq) 和C134801-B (4.06g, 10.29mmol, 1.4eq) 和Pd (dppf) Cl₂ (537.77mg, 734.96μmol, 0.1eq)。将该混合物在N₂下于90℃搅拌5hr, 得到黑色悬浮液。LCMS和TLC (洗脱液: PE/EtOAc = 3/1) 显示反应完成。将该反应混合物用H₂O (100mL) 淬灭并用MBTE (40mL × 3) 提取。将有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过快速柱 (洗脱液: PE/EtOAc = 100% PE至20%) 进行纯化, 得到C134801-C (750mg, 2.16mmol, 29.37%产率), 为黄色油状物。

[1520] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.20 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 3H), 5.58-5.51 (m, 1H), 5.34-5.27 (m, 1H), 5.02-5.00 (m, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.46-2.44 (m, 2H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.70-1.66 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

[1521] 化合物C134801-D的制备. 在N₂下向C134801-C (0.75g, 2.16mmol, 1eq) 在MeOH (15mL) 中的溶液添加Pd/C (500mg, 2.16mmol, 50%纯度, 1eq)。将该悬浮液在真空下脱气并用H₂吹扫数次。将该混合物在H₂下 (15psi) 于20℃搅拌12小时。LCMS显示反应完成。将反应混

合物在硅藻土上过滤。将滤液浓缩,得到C134801-D (750mg, 2.15mmol, 99.42%产率), 为黑色油状物, 其不经进一步纯化即用于下一步。

[1522] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 7.29-7.26 (m, 2H) , 7.19-7.16 (m, 3H) , 4.99-4.84 (m, 1H) , 4.29-4.28 (m, 1H) , 3.73 (s, 3H) , 2.61-2.51 (m, 2H) , 1.78-1.60 (m, 4H) , 1.45 (s, 9H) , 1.33-1.28 (m, 6H) .

[1523] 化合物BB-C134801的制备. 在0℃下向C134801-D (750mg, 2.15mmol, 1eq) 在THF (5mL) / H_2O (1mL) 中的溶液添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (90.06mg, 2.15mmol, 1eq) 。使该混合物在20℃下搅拌12hr, 得到黄色溶液。LCMS显示反应完成。将反应混合物用HCl (1N) 酸化至pH=4并用MBTE (20mL×3) 提取。有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到BB-C134801 (700mg, 2.09mmol, 97.24%产率), 为黄色油状物, 其不经进一步纯化即用于下一步。

[1524] 化合物C134801-B的制备. 将锌 (6g) 用1N HCl水溶液 (30mL) 伴随搅拌处理10分钟。然后将其过滤并用水 (30mL) 、EtOH (30mL) 和甲苯 (30mL) 顺序洗涤, 真空干燥得到锌粉用于下一步。将活化Zn (2.62g, 40.11mmol, 4eq) 和 I_2 (127.24mg, 501.32 μmol , 100.98 μL , 0.05eq) 在DMA (10mL) 中的混合物在20℃下搅拌5min。然后滴加在DMA (10mL) 中的C134801-A (3.3g, 10.03mmol, 1eq) 。将该反应混合物在20℃下搅拌25min, 得到黑色悬浮液。该反应混合物 (约0.5015mmol/mL) 不经进一步纯化即用于下一步。

[1525] 化合物K101-C134801-A的制备. 向K101-C20Tr-B (200mg, 338.55 μmol , 1eq) 在DCM (3mL) 中的溶液添加BB-C134801 (193.06mg, 575.54 μmol , 1.7eq) 、DMAP (165.44mg, 1.35mmol, 4eq) 、HOBt (50.32mg, 372.41 μmol , 1.1eq) 和EDCI (110.33mg, 575.54 μmol , 1.7eq) 。将该混合物在20℃下搅拌12hr, 得到黄色溶液。LCMS显示发现了期望的质量, 并且仍有K101-C20Tr-B。将该混合物在20℃下再次搅拌12hr。LCMS显示发现了期望的质量, 并且仍有K101-C20Tr-B。将该混合物在20℃下搅拌12hr, 再次得到黄色溶液。LCMS和TLC (洗脱液: PE/EtOAc=2/1) 显示反应完成。将该反应混合物用 H_2O (10mL) 淬灭并用MBTE (15mL×3) 提取。有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过快速柱 (洗脱液: PE/EtOAc=100%PE至40%) 进行纯化, 得到K101-C134801-A (210mg, 231.23 μmol , 68.30%产率), 为黄色固体。

[1526] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.58 (s, 1H) , 7.44-7.42 (m, 6H) , 7.31-7.26 (m, 7H) , 7.26-7.17 (m, 7H) , 5.60-5.59 (m, 1H) , 5.26-5.17 (m, 1H) , 5.95-5.93 (m, 1H) , 4.28-4.27 (m, 1H) , 3.52 (s, 2H) , 3.27 (s, 1H) , 2.94 (s, 1H) , 2.61-2.43 (m, 5H) , 2.09-2.05 (m, 1H) , 2.04-1.99 (m, 1H) , 1.78-1.77 (m, 4H) , 1.58-1.56 (m, 1H) , 1.54-1.52 (m, 1H) , 1.44 (s, 9H) , 1.33-1.28 (m, 6H) , 1.19 (s, 3H) , 1.08 (s, 3H) , 0.88-0.78 (m, 4H) .

[1527] 化合物K101-C134801和K101-C134801-C的制备. 向K101-C134801-A (610.00mg, 671.68 μmol , 1.00eq) 在DCM (5mL) 中的溶液添加TFA (2.76g, 24.23mmol, 1.79mL, 36.08eq) 。将该混合物在20℃下搅拌1hr, 得到黄色溶液。LCMS和TLC (洗脱液: EtOAc/MeOH=10/1) 显示反应完成。通过用 N_2 吹扫浓缩该反应混合物。将浓缩后的残余物溶解在MeOH (50mL) 中。将该反应混合物在40℃下搅拌12hr。LCMS显示反应完成。将该反应混合物浓缩, 得到为白色固体的K101-C134801 (158mg, 255.88 μmol , 38.10%产率, 91.62%纯度), 它是终产物, 以及为黄色固体的K101-C134801-C (130mg, 160.88 μmol , 23.95%产率, 它是中间体。

[1528] K101-C134801: LC-MS (m/z) : 588.2 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$

[1529] K101-C134801: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.56 (s, 1H), 7.30-7.10 (m, 5H), 5.65-5.55 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.65-2.40 (m, 4H), 2.20-1.95 (m, 2H), 1.807-1.55 (m, 8H), 1.40-1.25 (m, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.95-0.85 (m, 4H).

[1530] K101-C134801-C: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.51 (s, 1H), 7.36-7.35 (m, 6H), 7.24-7.22 (m, 7H), 7.18-7.10 (m, 7H), 5.54 (s, 1H), 5.26 (brs, 1H), 3.45-3.42 (m, 2H), 3.36-3.34 (m, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.54-2.36 (m, 4H), 1.99-1.97 (m, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.27-1.21 (m, 6H), 1.13 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.81-0.71 (m, 4H).

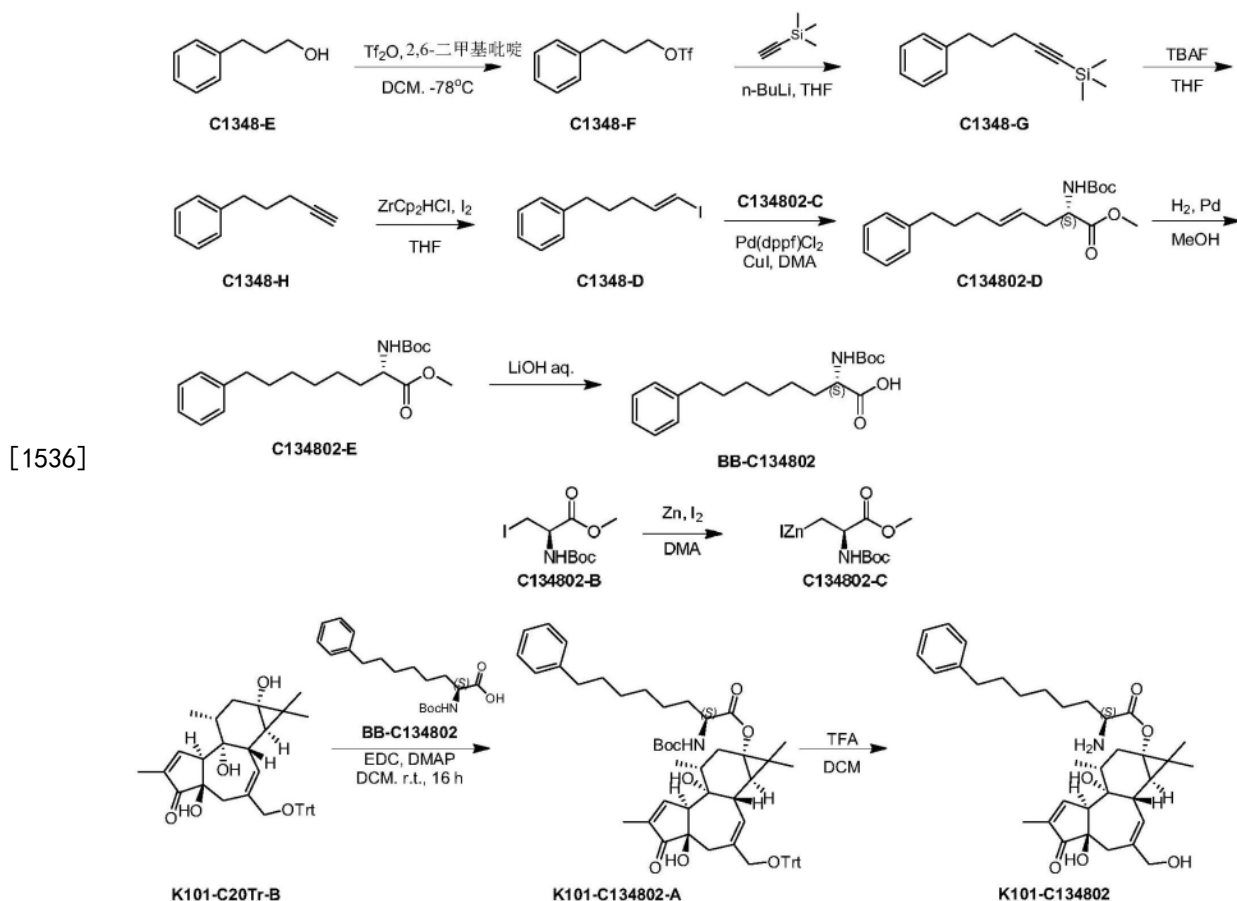
[1531] 化合物K101-C134801的制备. 在 0°C 下向K101-C134801-C (130mg, $160.88\mu\text{mol}$, 1eq) 在MeOH (5mL) 中的溶液添加 HClO_4 (32.32mg, $321.76\mu\text{mol}$, $19.47\mu\text{L}$, 2eq)。将该混合物在 0°C 下搅拌0.5hr, 得到黄色溶液。LCMS和TLC (洗脱液: EtOAc=10/1) 显示反应完成。将该反应混合物用饱和 NaHCO_3 (10mL) 淬灭并用EtOAc (20mL $\times$ 3) 提取。有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到粗产物。粗产物通过prep-TLC (洗脱液: EtOAc=10/1) 进行纯化, 得到K101-C134801 (20.5mg, $30.07\mu\text{mol}$, 18.69%产率, 82.99%纯度), 为白色固体。

[1532] LC-MS (m/z): 588.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[1533] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.56 (s, 1H), 7.30-7.10 (m, 5H), 5.65-5.55 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.65-2.40 (m, 4H), 2.20-1.95 (m, 2H), 1.807-1.55 (m, 8H), 1.40-1.25 (m, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.95-0.85 (m, 4H).

[1534] 实施例45B: K101-C134802的合成方案

[1535] 化合物K101-C134802的合成方案如下所示。



[1537] 化合物C1348-F的制备. 在-78℃下向C1348-E (20g, 146.85mmol, 20.00mL, 1eq) 在DCM (200mL) 中的溶液添加2,4-二甲基吡啶 (25.18g, 234.96mmol, 27.16mL, 1.6eq)。然后在-78℃下滴加三氟甲磺酸酐 (Trf_2O) (45.58g, 161.54mmol, 26.65mL, 1.1eq)。将该混合物在-78℃下搅拌0.5hr, 得到黄色悬浮液。TLC (洗脱液: PE/EtOAc = 3/1) 显示反应完成。将该反应混合物用PE (40mL) 稀释。将该混合物倒入硅胶中并用PE/EtOAc (4L, 4/1) 洗涤, 得到C1348-F (30.5g, 113.70mmol, 77.42%产率), 为黄色油状物。

[1538] 化合物C1348-G的制备. 在-78℃下向乙炔基 (三甲基) 硅烷 (15.25g, 155.30mmol, 21.51mL, 1.49eq) 在THF (200mL) 中的溶液滴加n-BuLi (2.5M, 51.67mL, 1.24eq)。将该混合物升温至0℃为时30min, 然后在-78℃下滴加C1348-F (28g, 104.38mmol, 1eq)。将该混合物升温至0℃为时1hr, 得到黄色溶液。TLC (洗脱液: PE/EtOAc = 10/1) 显示反应完成。将该反应混合物用饱和 NH_4Cl (200mL) 淬灭并用MBTE (150mLx 2) 提取。有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到C1348-G (25g, 粗品), 为黄色油状物, 其不经进一步纯化即用于下一步。

[1539] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.30-7.18 (m, 5H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.80-2.69 (m, 2H), 2.26-2.22 (m, 2H), 1.89-1.84 (m, 2H), 0.23-0.09 (m, 9H)。

[1540] 化合物C1348-H的制备. 向C1348-G (25g, 115.53mmol, 1eq) 在THF (50mL) 中的溶液添加四正丁基氟化铵 (TBAF) (1M, 150.19mL, 1.3eq)。将该混合物在20℃下搅拌1hr, 得到黄色溶液。TLC (洗脱液: PE/EtOAc = 10/1) 显示反应完成。将该反应混合物用 H_2O (300mL) 淬灭并用EtOAc (150x3) 提取。有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到粗产物。将该粗产物通过快速柱进行纯化 (洗脱液: PE/EtOAc = 100%PE至5%), 得到C1348-H (9.5g, 65.88mmol, 57.02%产率), 为无色油状物。

[1541] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 7.32-7.13 (m, 5H) , 2.74-2.65 (m, 2H) , 2.14-2.11 (m, 5H) , 1.93 (s, 1H) , 1.80-1.67 (m, 2H) .

[1542] 化合物C1348-D的制备. 在 0°C 下向C1348-H (3g, 20.80mmol, 1eq) 在THF (50mL) 中的溶液添加 ZrCp_2HCl (8.88g, 33.28mmol, 1.6eq) 。将该混合物在 0°C 下搅拌2.5hr, 然后在 20°C 下搅拌1hr. 在 -78°C 下添加在THF (10mL) 中的 I_2 (6.34g, 24.96mmol, 5.03mL, 1.2eq) 。将该混合物在 -78°C 下搅拌1hr. 使该混合物在 0°C 下搅拌1hr, 得到棕色悬浮液。TLC (洗脱液: PE = 100%) 显示反应完成。将该反应混合物用HCl (0.1N, 200mL) 淬灭。将该混合物用EtOAc (30mL $\times$ 3) 提取。有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到粗产物。粗产物通过硅胶柱 (洗脱液: PE = 100%) 进行纯化, 得到C1348-D (3.8g, 13.96mmol, 67.13% 产率), 为黄色油状物。

[1543] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 7.34-7.21 (m, 2H) , 7.19-7.15 (m, 3H) , 6.55-6.51 (m, 1H) , 6.02-5.99 (m, 1H) , 2.64-2.60 (m, 2H) , 2.10-2.07 (m, 2H) , 1.73-1.71 (m, 2H) .

[1544] 化合物C134802-D的制备. 在 N_2 下向C134802-C (4.35g, 11.02mmol, 1.5eq) 在DMA (10mL) 中的溶液添加CuI (139.97mg, 734.96 μmol , 0.1eq) 和C1348-D (2g, 7.35mmol, 1eq) 和Pd (dppf) Cl_2 (537.77mg, 734.96 μmol , 0.1eq) 。将该混合物在 N_2 下于 90°C 搅拌12hr, 得到黑色悬浮液。LCMS和TLC (洗脱液: PE/EtOAc = 4/1) 显示反应完成。将该反应混合物用 H_2O (200mL) 淬灭并用MBTE (100mL $\times$ 3) 提取。有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过快速柱纯化 (洗脱液: PE/EtOAc = 100% PE to 10%) , 得到C134802-D (1g, 2.88mmol, 39.16% 产率), 为黄色油状物。

[1545] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.27 (m, 1H) , 7.20-7.16 (m, 1H) , 5.58-5.1 (m, 1H) , 5.34-5.26 (m, 1H) , 5.02-5.00 (m, 2H) , 4.37-4.32 (m, 1H) , 3.73 (s, 3H) , 2.62-2.58 (m, 2H) , 2.48-2.44 (m, 2H) , 2.07-2.02 (m, 2H) , 1.71-1.66 (m, 2H) , 1.44 (s, 9H) .

[1546] 化合物C134802-E的制备. 在 N_2 下向C134802-D (1g, 2.88mmol, 1eq) 在MeOH (20mL) 中的溶液添加Pd/C (200mg, 2.88mmol, 50% 纯度, 1eq) 。将该悬浮液在真空下脱气并用 H_2 吹扫数次。将该混合物在 H_2 (15psi) 下于 20°C 搅拌12小时, 得到黄色溶液。LCMS和TLC (洗脱液: PE/EtOAc = 4/1) 显示反应完成。将该反应混合物在硅藻土上过滤并用MeOH (60mL) 洗涤。将滤液浓缩, 得到C134802-E (800mg, 2.29mmol, 79.54% 产率), 为黄色油状物, 其不经进一步纯化即用于下一步。

[1547] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 7.31-6.98 (m, 5H) , 5.05-4.98 (m, 1H) , 4.31-4.26 (m, 1H) , 3.73 (s, 3H) , 2.61-2.57 (m, 2H) , 1.76-1.62 (m, 4H) , 1.44 (s, 9H) , 1.33-1.22 (m, 4H) .

[1548] 化合物BB-C134802的制备. 在 0°C 下向C134802-E (700mg, 2.00mmol, 1eq) 在THF (10mL) / H_2O (1.4mL) 中的溶液添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (84.06mg, 2.00mmol, 1eq) 。使该混合物在 25°C 下搅拌12hr, 得到黄色溶液。LCMS和TLC (洗脱液: EtOAc = 100%) 显示反应完成。将该反应混合物用MBTE (20mL) 提取。水层用HCl (0.5N) 酸化至pH = 3并用EtOAc (30mL $\times$ 3) 提取。有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到BB-C134802 (560mg, 1.61mmol, 80.54% 产率, 96.63% 纯度, 98.7% ee%), 为黄色油状物。

[1549] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 7.28-7.16 (m, 5H) , 7.05-7.03 (m, 1H) , 3.87-3.81 (m, 1H) , 2.57-2.55 (m, 2H) , 1.61-1.53 (m, 4H) , 1.37 (s, 9H) , 1.32-1.18 (m, 6H) .

[1550] 化合物K101-C134802-A的制备. 向K101-C20Tr-B (200mg, 338.55 μmol , 1.00eq) 在DCM (5mL) 中的溶液添加BB-C134802 (136.28mg, 406.27 μmol , 1.2eq) 、DMAP (165.45mg,

1.35mmol, 4.00eq)、HOBt (48.03mg, 355.48 μ mol, 1.05eq) 和EDCI (77.88mg, 406.27 μ mol, 1.2eq)。将该混合物在20℃下搅拌12hr, 得到黄色溶液。LCMS显示发现期望的质量并且仍有K101-C20Tr-B。将该反应在20℃下再次搅拌16hr, 得到黄色溶液。LCMS和TLC (洗脱液: PE/EtOAc=2/1) 显示反应完成。将该混合物用饱和NaHCO₃ (50mL) 淬灭并用DCM (80mL $\times$ 3) 提取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过prep-TLC (洗脱液: PE/EtOAc=2/1) 进行纯化, 得到K101-C134802-A (200mg, 220.22 μ mol, 65.05%产率), 为黄色固体。

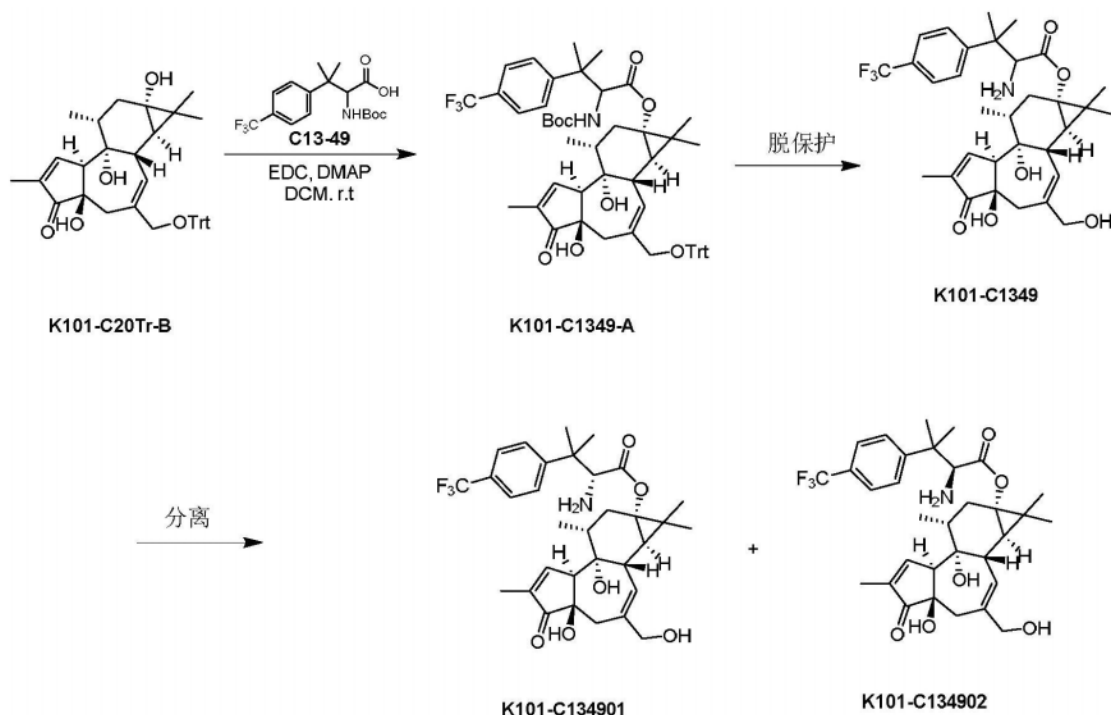
[1551] 化合物K101-C134802的制备. 向K101-C134802-A (340.00mg, 374.38 μ mol, 1.00eq) 在DCM (5mL) 中的溶液添加TFA (1.54g, 13.51mmol, 1mL, 36.08eq)。将该混合物在20℃下搅拌1hr, 得到黄色溶液。LCMS显示反应完成。通过用N₂吹扫浓缩该反应混合物。将残余物溶解在MeOH (50mL) 中。将该反应混合物在40℃下搅拌12hr。LCMS显示反应完成。将该反应混合物浓缩, 得到K101-C134802 (107mg, 170.84 μ mol, 45.63%产率, 90.33%纯度), 为白色固体。

[1552] LC-MS (m/z): 566.4 [M+H]⁺

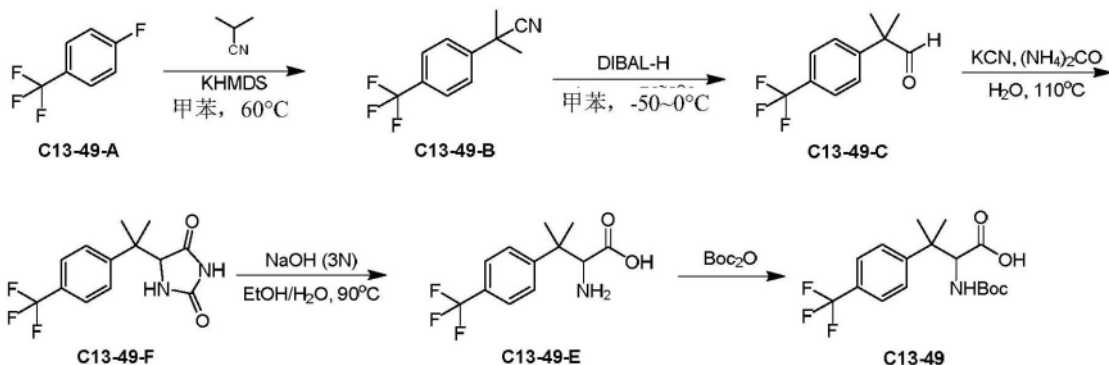
[1553] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.56 (s, 1H), 7.30-7.10 (m, 5H), 5.70-5.60 (m, 1H), 4.0-3.90 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.20-3.0 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.55-2.40 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.85-1.45 (m, 8H), 1.45-1.30 (m, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.95-0.90 (m, 4H)。

[1554] 实施例46: K101-C1349的合成方案

[1555] 化合物K101-C1349的合成方案如下所示。



[1557] C13-49的制备:



[1558]

[1559] 化合物C13-49-B的制备. 向C13-49-A (1.00g, 6.09mmol, 775.19 μ L, 1.00eq) 在甲苯 (5.00mL) 中的溶液添加2-甲基丙腈 (1.68g, 24.36mmol, 4.00eq) 和KHMDS (1M, 9.14mL, 1.50eq)。将该混合物在60 $^{\circ}$ C下搅拌12hr, 得到黑色溶液。LC-MS和TLC (洗脱液: PE/EtOAc = 5/1) 显示反应完成。将该反应混合物用饱和NH₄Cl (50mL) 淬灭并用EtOAc (30mL $\times$ 3) 提取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗产物。将产物通过硅胶柱色谱 (洗脱液: PE/EtOAc = 100% PE至10/1) 进行纯化, 得到C13-49-B (1.10g, 5.16mmol, 84.72%产率), 为无色油状物。

[1560] 化合物C13-49-C的制备. 在-50 $^{\circ}$ C下向C13-49-B (1.10g, 5.16mmol, 1.00eq) 在甲苯 (10.00mL) 中的溶液滴加二异丁基氢化铝 (1M, 6.71mL, 1.30eq)。将该混合物在-50 $^{\circ}$ C下搅拌0.5hr, 然后在0 $^{\circ}$ C下搅拌0.5hr, 得到无色溶液。LC-MS显示反应完成。将该反应混合物用H₂SO₄ (1.5M, 9mL) 淬灭, 在0 $^{\circ}$ C下搅拌3hr, 并使其静置12hr。将该混合物用提取 (30mL $\times$ 3) MTBE, 合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 然后浓缩, 得到C13-49-C (1.30g, 粗品), 为无色油状物。

[1561] 化合物C13-49-F的制备. 向C13-49-C (1.60g, 7.40mmol, 1.00eq) 在H₂O (20.00mL) 中的溶液添加(NH₄)₂CO₃ (1.42g, 14.80mmol, 1.58mL, 2.00eq) 和KCN (481.92mg, 7.40mmol, 317.05 μ L, 1.00eq)。将该混合物在110 $^{\circ}$ C下搅拌12hr, 得到黄色悬浮液。LC-MS显示反应完成。将该反应混合物浓缩, 得到粗产物, 将其用PE/H₂O (3:1, 50mL) 洗涤并过滤, 得到C13-49-F (1.40g, 4.89mmol, 66.09%产率), 为黄色固体。

[1562] 化合物C13-49-E的制备. 向C13-49-F (900.00mg, 3.14mmol, 1.00eq) 在EtOH (2.00mL) 中的溶液添加NaOH (3M, 5.23mL, 5.00eq)。将该混合物在100 $^{\circ}$ C下搅拌12hr, 得到黄色悬浮液。LC-MS显示反应完成。将该反应混合物不经进一步纯化即用于下一步。

[1563] 化合物C13-49的制备. 将Boc₂O (1.37g, 6.28mmol, 1.44mL, 2.00eq) 添加到制备的C13-49-E中并将该混合物在10 $^{\circ}$ C下搅拌12hr, 得到黄色悬浮液。LC-MS显示反应完成。将该反应混合物用H₂O (20mL) 稀释并用PE (30mL $\times$ 3) 提取。水层用HCl (1N) 调节至pH 4并用EtOAc (30mL $\times$ 3) 提取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到C13-49 (1.05g, 2.91mmol, 92.54%产率), 为黄色胶状物。该产物不经进一步纯化即用于下一步。

[1564] 化合物K101-C1349-A的制备. 向K101-C20Tr-B (50.00mg, 84.64 μ mol, 1.00eq) 在DCM (2.00mL) 中的溶液添加C13-49 (91.75mg, 253.92 μ mol, 3.00eq)、DMAP (41.36mg, 338.56 μ mol, 4.00eq)、HOBt (13.72mg, 101.57 μ mol, 1.20eq) 和EDC (32.45mg, 169.28 μ mol, 2.00eq)。将该混合物在10 $^{\circ}$ C下搅拌12hr, 得到黄色溶液。LC-MS和TLC (洗脱液: PE/EtOAc = 2/1) 显示反应完成。将该反应混合物与第二次制备物合并, 并用饱和NaHCO₃ (20mL) 淬灭。将该混合物用DCM (20mL $\times$ 3) 提取, 合并的有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗产物。将产物通过prep-TLC (洗脱液: PE/EtOAc = 2/1) 进行纯化, 得到K101-C1349-A (60.00mg, 64.23 μ mol, 63.24%产率)。

率), 为白色固体。

[1565] 化合物K101-C1349的制备. 向K101-C1349-A (60.00mg, 64.23 μ mol, 1.00eq) 在四氢呋喃(THF) (3.00mL) 中的溶液添加TFA (1.54g, 13.51mmol, 1.00mL, 210.28eq), 并将该混合物在10℃下搅拌12hr, 得到黄色溶液。LC-MS显示反应完成。浓缩反应混合物, 溶解在MeOH (30mL) 中, 并在40℃下搅拌12hr。浓缩该混合物, 得到粗产物, 然后溶解在饱和NaHCO₃ (10mL) 中并用EtOAc (20mL $\times$ 3) 提取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗产物。将产物通过prep-TLC (洗脱液: EtOAc/MeOH=10/1) 进行纯化, 得到K101-C134901 (11.50mg, 18.45 μ mol, 28.72%产率, 94.9%纯度) 和K101-C134902 (10.60mg, 15.28 μ mol, 23.79%产率, 85.3%纯度), 为白色固体。

[1566] K101-C134901LC-MS (m/z): 614.3 [M+Na]⁺

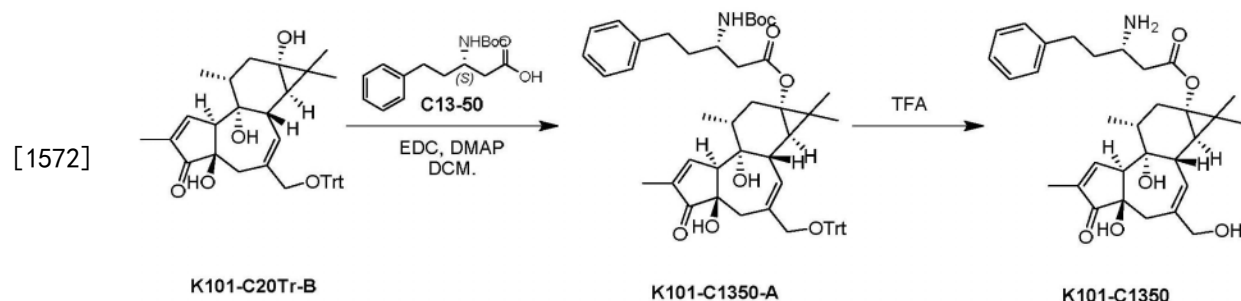
[1567] K101-134901¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.65 (s, 4H), 7.53 (s, 1H), 5.55-5.53 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 2H), 3.68 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.54-2.41 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.76-1.75 (m, 3H), 1.52-1.45 (m, 6H), 1.31-1.28 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.89-0.86 (m, 6H), 0.57-0.55 (m, 1H)。

[1568] K101-C134902LC-MS (m/z): 614.3 [M+Na]⁺

[1569] K101-C134902¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.65 (s, 4H), 7.53 (s, 1H), 5.55-5.53 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.67 (s, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.48-2.40 (m, 2H), 1.94-1.93 (m, 1H), 1.75-1.69 (m, 4H), 1.49-1.48 (m, 6H), 1.04-1.01 (m, 4H), 0.97-0.96 (m, 3H), 0.84-0.80 (m, 4H)。

[1570] 实施例47: K101-C1350的合成方案

[1571] 化合物K101-C1350的合成方案如下所示。



[1573] 化合物K101-C1350-A的制备. 向K101-C20Tr-B (30.00mg, 50.78 μ mol, 1.00eq) 在DCM (1.00mL) 中的溶液添加C13-50 (74.49mg, 253.91 μ mol, 5.00eq)、EDC (58.41mg, 304.70 μ mol, 6.00eq) 和DMAP (37.22mg, 304.70 μ mol, 6.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌14hr, 得到黄色溶液。LC-MS显示反应完成。将该反应混合物用H₂O (15mL) 淬灭并用DCM (15mL $\times$ 3) 提取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到黄色油状物。将产物通过prep-TLC (洗脱液: 石油醚: 乙酸乙酯=3/1) 进行纯化, 得到K101-C1350-A (25.00mg, 28.87 μ mol, 56.84%产率), 为白色固体。

[1574] 化合物K101-C1350的制备. 向K101-C1350-A (25.00mg, 28.87 μ mol, 1.00eq) 在THF (1.00mL) 中的溶液添加TFA (770.00mg, 6.75mmol, 500.00 μ L, 233.92eq) 和Et₃SiH (3.36mg, 28.87 μ mol, 4.60 μ L, 1.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌5hr, 然后浓缩, 得到黄色油状物。该产物用DCM (1mL) 溶解, 随后添加TFA (0.5mL)。将该混合物在20℃下搅拌1hr, 得到黄色油状

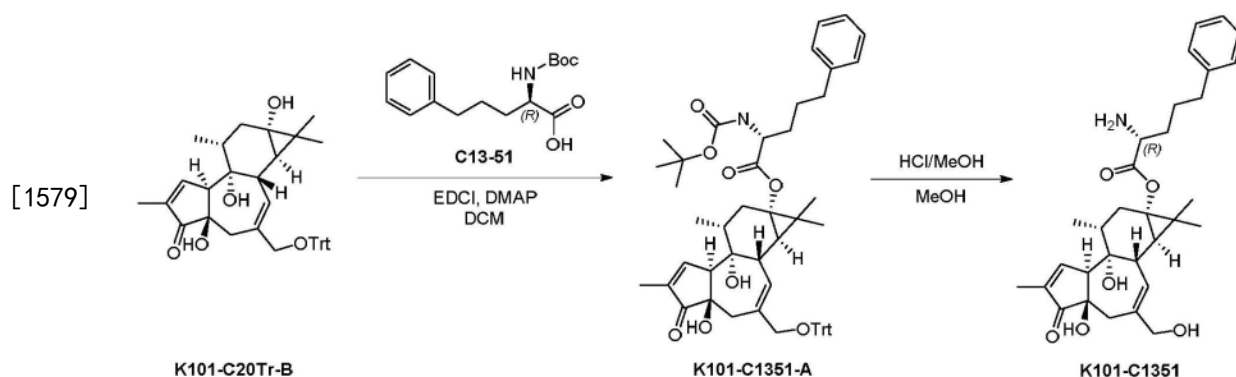
物。LC-MS显示反应完成。浓缩后,所生成的黄色油状物用MeOH (2mL) 溶解,并将该混合物在20℃下搅拌14hr。将产物通过prep-HPLC (柱子:Phenomenex Gemini 150×25mm×10μm;流动相:[A:水(0.1%TFA)-B:ACN];B%:23%-53%,10min) 进行纯化,将有机层冻干,得到K101-C1350 (6.00mg,9.41μmol,32.59%产率,100%纯度,TFA),为白色固体。

[1575] LC-MS (m/z): 546.2 [M+Na]⁺

[1576] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.56 (s, 1H), 7.35-7.22 (m, 5H), 5.64 (s, 1H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.59-3.56 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.87-2.86 (m, 1H), 2.77-2.74 (m, 3H), 2.52-2.46 (m, 2H), 2.19-2.18 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.68-1.64 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.98-0.93 (m, 3H)。

[1577] 实施例48:K101-C1351的合成方案

[1578] 化合物K101-C1351的合成方案如下所示。



[1580] 化合物K101-C1351-A的制备.向K101-C20Tr-B (30.00mg, 50.78μmol, 1.00eq) 和C13-51 (72.31mg, 152.34μmol, 3.00eq) 在DCM (1.00mL) 中的溶液添加EDC (38.94mg, 203.12μmol, 4.00eq) 和DMAP (24.82mg, 203.12μmol, 4.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌18h,得到黄色溶液。通过LC-MS检测反应完成。将该反应溶液用H₂O (15mL) 稀释,并用DCM (10mL×5) 提取。合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,然后减压浓缩,得到白色固体。将产物通过prep-TLC (PE/EtOAc=3/1, SiO₂) 进行纯化,得到K101-C1351-A (30.30mg, 34.98μmol, 59.39%产率),为淡黄色固体。

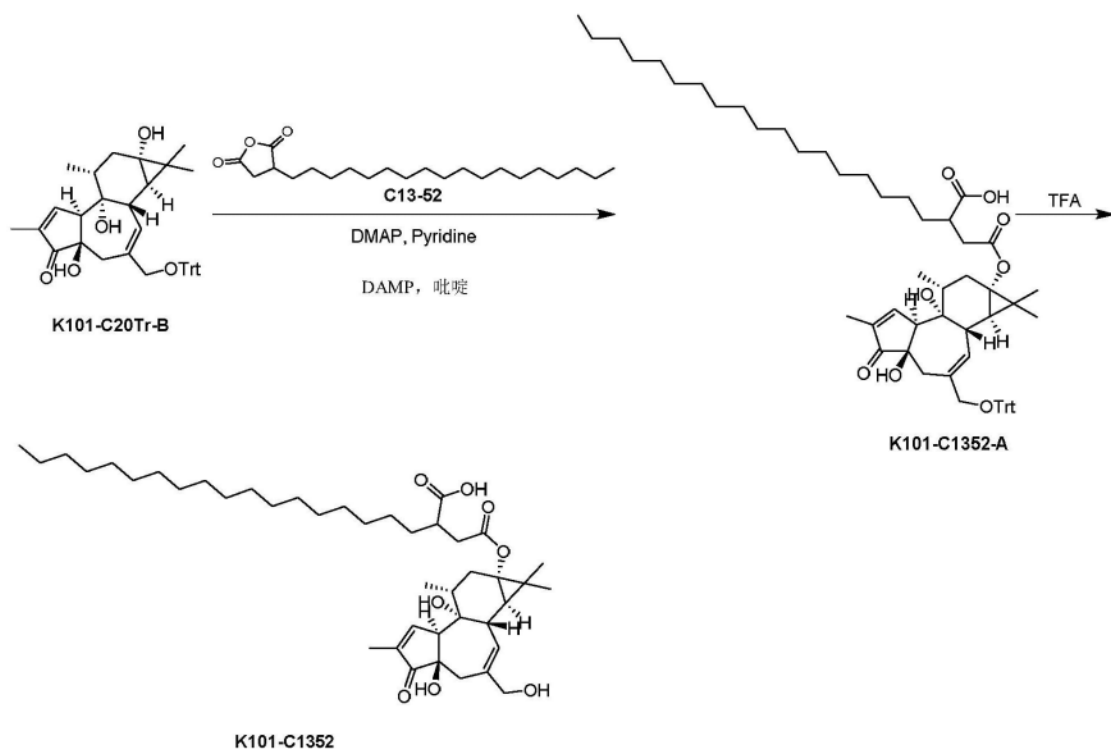
[1581] 化合物K101-C1351的制备.向K101-C1351-A (30.00mg, 34.64μmol, 1.00eq) 在MeOH (500.00μL) 中的溶液添加HCl/MeOH (4M, 500.03μL, 57.74eq)。将该溶液在20℃下搅拌14h,得到无色溶液。通过LC-MS检测反应完成。将该反应溶液用H₂O (10mL) 稀释,用饱和NaHCO₃水溶液中和,然后用DCM (8mL×5) 提取。合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,然后减压浓缩,得到黄色固体。将产物通过prep-HPLC (柱子:Phenomenex Gemini 150×25mm×10μm;流动相:[A:水(0.1%TFA)-B:ACN];B%:23%-53%,10min) 进行纯化,得到K101-C1351 (3.80mg, 7.26μmol, 20.95%产率,100%纯度,TFA盐),为白色固体。

[1582] LC-MS (m/z): 546.1 [M+Na]⁺

[1583] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.58-7.53 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 3H), 5.63-5.58 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.68 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.57-2.49 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.17 (dd, J=6.9, 14.7Hz, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 5H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.58 (dd, J=10.3, 14.6Hz, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.95-0.88 (m, 4H)。

[1584] 实施例49:K101-C1352的合成方案

[1585] 化合物K101-C1352的合成方案如下所示。



[1587] 化合物K101-C1352-A的制备:向K101-C20Tr-B (30.00mg, 50.78 μ mol, 1.00eq) 在Py (1.00mL) 中的溶液添加C13-52 (179.04mg, 507.80 μ mol, 10.0eq) 和DMAP (12.41mg, 101.56 μ mol, 2.00eq)。将该混合物在密封管中于90℃搅拌14hr, 得到棕色溶液。LCMS显示反应完成。将该反应混合物浓缩, 得到黑色油状物。将该黑色油状物用DCM (5mL) 溶解并用HCl (0.1M) 调节至pH=4, 得到黄色液体。将该黄色液体经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到黄色油状物。将该黄色油状物通过prep-TLC (洗脱液: 二氯甲烷: 甲醇=10/1) 进行纯化, 得到K101-C1352-A (15.00mg, 15.90 μ mol, 31.31%产率), 为白色固体。

[1588] 化合物K101-C1350的制备:向K101-C1352-A (15.00mg, 15.90 μ mol, 1.00eq) 在THF (2.00mL) 中的溶液添加TFA (770.00mg, 6.75mmol, 500.00 μ L, 424.73eq) 和Et₃SiH (1.85mg, 15.90 μ mol, 2.53 μ L, 1.00eq)。将该混合物在20℃下搅拌5hr, 得到无色溶液。LCMS显示仍有K101-C1352-A的质量, 然后添加DCM (1mL)。将该混合物在20℃下搅拌14hr, 得到无色溶液。LCMS和TLC (洗脱液二氯甲烷: 甲醇=8/1) 显示反应完成。将该反应混合物浓缩, 得到黄色固体。将该黄色固体通过prep-TLC (洗脱液二氯甲烷: 甲醇=8/1) 进行纯化。浓缩有机层, 得到白色固体。

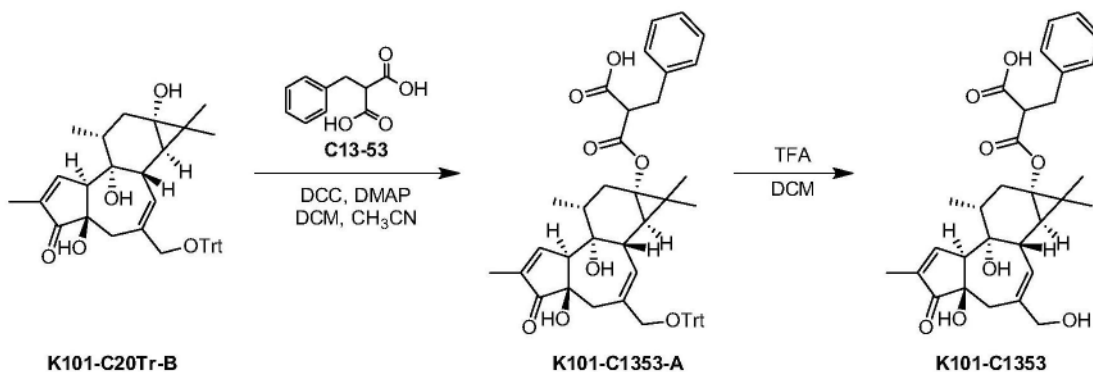
[1589] 将该白色固体用MeCN (1mL) 和H₂O (5mL) 溶解, 然后冻干, 得到K101-C1352 (2.00mg, 2.11 μ mol, 13.28%产率, 74%纯度), 为白色固体。

[1590] LC-MS (m/z): 724.1 [M+Na]⁺

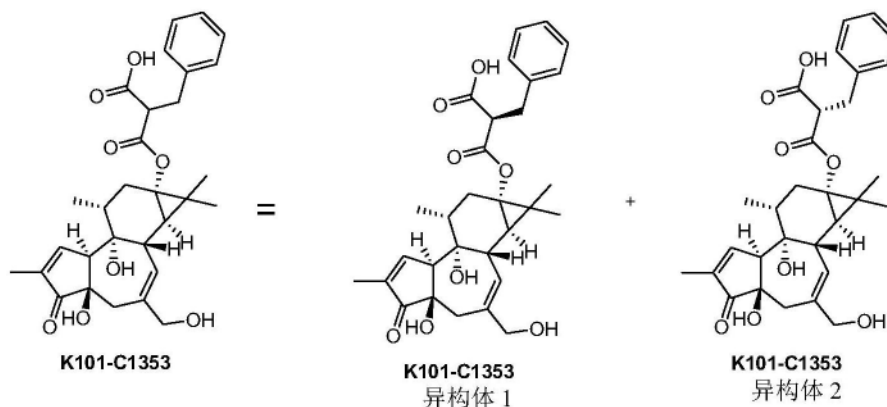
[1591] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.53 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.15 (s, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.64-2.44 (m, 4H), 2.08-2.02 (m, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.60-1.57 (m, 4H), 1.27 (s, 30H), 1.18 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.89-0.86 (m, 7H)。

[1592] 实施例50:K101-C1353的合成方案

[1593] 化合物K101-C1353的合成方案如下所示。



[1594]



[1595] 化合物K101-C1353-A的制备:在0℃下向K101-C20Tr-B (30.00mg, 50.78μmol, 1.00eq)、2-苄基丙二酸 (59.17mg, 304.68μmol, 6.00eq) 和DMAP (6.20mg, 50.78μmol, 1.00eq) 在DCM (1.50mL) 和CH₃CN (1.50mL) 的混合溶剂中的溶液滴加DCC (31.43mg, 152.34μmol, 30.81μL, 3.00eq) 在DCM (1.50mL) 中的溶液。然后将该反应溶液在0℃下搅拌15分钟并在15℃下搅拌2小时,得到棕色溶液。LCMS显示反应完成并观察到期望的MS。该反应溶液与ES5329-254 (该批次中使用10mg K101-C20Tr-B) 合并并用DCM (5mL) 稀释,用0.1M HCl溶液 (5mL×2)、盐水 (1mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,减压浓缩,得到粗产物,为棕色胶状物。将粗产物通过prep-TLC (PE/EtOAc=1/1, SiO₂) 进行纯化,得到K101-C1353-A (30.50mg, 78.32%产率),为无色胶状物。将在下一步中确认结构。

[1596] 化合物K101-C1353的制备:在0℃下向K101-C1353-A (25.00mg, 32.60μmol, 1.00eq) 在DCM (2.50mL) 中的溶液添加TFA (500.00μL)。然后将该反应溶液在0℃下搅拌1小时,得到澄清的溶液。用水 (2mL) 淬灭反应溶液,然后在0℃下添加饱和NaHCO₃水溶液,使pH达到6-7。然后用DCM (5mL×2) 提取该混合物。将合并的提取物用盐水 (5mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,减压浓缩,得到22.1mg作为粗产物的棕色胶状物。将该粗产物通过prep-TLC (DCM/MeOH=10/1) 进行纯化,得到15mg产物。

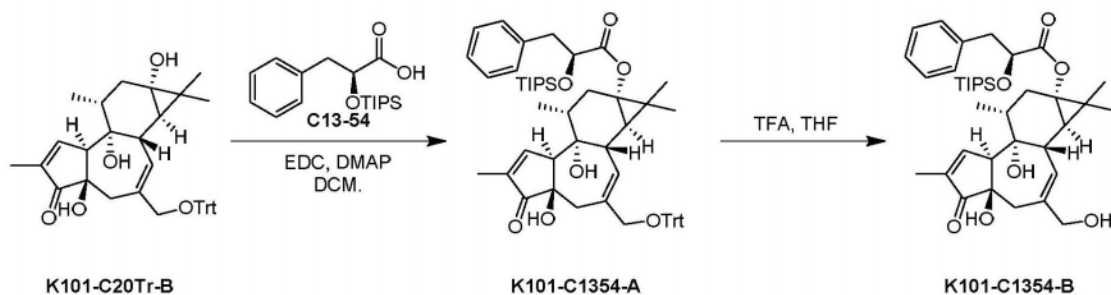
[1597] 将该产物通过prep-HPLC (柱子:Phenomenex Gemini 150*25mm*10μm;流动相:[水 (0.1%TFA)-ACN];B%:35%-65%,10min) 进行纯化,得到K101-C1353 (5.30mg, 30.74%产率, 99.2%纯度),冻干后为白色固体。注:该产物是合成方案所示的两种异构体的混合物,基于NMR和HPLC,其比率为约1:1。

[1598] LC-MS (m/z): 547.7 [M+Na]⁺

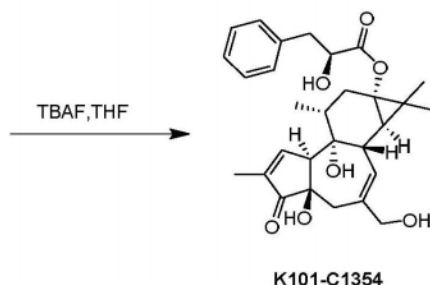
[1599] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.57-7.50 (m, 1H), 7.33-7.18 (m, 5H), 5.62-5.51 (m, 1H), 3.99-3.87 (m, 2H), 3.79-3.68 (m, 1H), 3.26-3.07 (m, 3H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.56-2.37 (m, 2H), 2.07-1.89 (m, 2H), 1.77-1.71 (m, 2H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.49-1.27 (m, 1H), 1.07 (s, 1H), 1.01 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 3H), 0.92-0.80 (m, 5H), 0.59 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H).

[1600] 实施例51:K101-C1354的合成方案

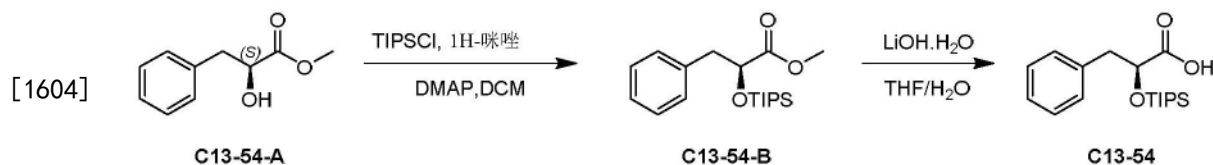
[1601] 化合物K101-C1354的合成方案如下所示。



[1602]



[1603] C13-54的制备:



[1605] 化合物C13-54-B的制备:向甲基C13-54-A (499.15mg, 2.77mmol, 1.00eq) 在DCM (2.00mL) 中的溶液添加三异丙基氯硅烷 (TIPSCl) (640.87mg, 3.32mmol, 712.08 μ L, 1.20eq)、咪唑 (565.74mg, 8.31mmol, 3.00eq) 和DMAP (33.84mg, 277.00 μ mol, 0.10eq)。将该混合物在20℃下搅拌14hr, 得到白色悬浮液。LCMS和TLC显示反应完成。将该反应混合物与ES5890-138合并, 然后用H₂O (20mL) 淬灭并用DCM (20mL*5) 提取。有机层经Na₂SO₄干燥, 然后通过快速色谱 (洗脱液: 石油醚: 乙酸乙酯=0/1-3/1) 进行纯化, 得到C13-54-B (900mg, 2.67mmol, 96.54%产率), 为无色油状物。

[1606] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 7.26 (s, 2H), 7.24-7.18 (m, 3H), 4.53 (dd, $J=5.8$, 7.0Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.10-2.91 (m, 2H), 1.56 (s, 4H), 1.06-1.02 (m, 3H), 1.02-0.94 (m, 18H).

[1607] 化合物C1354的制备:向C13-54-B (800.00mg, 2.38mmol, 1.00eq) 在THF (5.00mL) 和H₂O (1.00mL) 中的溶液添加LiOH·H₂O (499.32mg, 11.90mmol, 5.00eq)。将该混合物在45℃下搅拌14hr, 得到白色悬浮液。LCMS显示反应完成。将该反应混合物用H₂O (20mL) 淬灭并用PE (20mL*3) 提取。将水层用HCl (1N) 调节至pH 6, 然后用DCM (20mL*3) 提取。将有机层经Na₂SO₄干燥并在硅胶上过滤。浓缩滤液, 得到C1354 (500mg, 1.55mmol, 65.14%产率), 为米色油状

物。

[1608] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ =7.31-7.27 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 3H), 4.66 (t, J =5.0Hz, 1H), 3.10 (d, J =5.0Hz, 2H), 1.09-0.98 (m, 21H)

[1609] 化合物K101-C1354-A的制备:向(2S)-3-苯基-2-三异丙基甲硅烷氧基-丙酸(87.35mg, 270.84 μmol , 4eq)在DCM(1.00mL)中的溶液添加DCC(55.88mg, 270.84 μmol , 54.79 μL , 4eq)。将该混合物在20℃下搅拌0.5hr,得到溶液。然后添加在DCM(1.00mL)中的K101-C20Tr-B(40mg, 67.71 μmol , 1.00eq)和DMAP(66.18mg, 541.69 μmol , 8eq)。将该混合物在20℃下搅拌14hr,得到白色悬浮液。LCMS和TLC显示反应完成。将该反应混合物与ES5890-150合并,然后用 H_2O (15mL)淬灭并用DCM(15mL*5)提取。有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩,得到黄色油状物。将该黄色油状物通过prep-TLC(洗脱液:石油醚:乙酸乙酯=4/1)进行纯化,得到K101-C1354-A(15.00mg, 15.90 μmol , 31.31%产率),为白色固体。

[1610] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ =7.58 (s, 1H), 7.45 (d, J =7.5Hz, 6H), 7.33-7.27 (m, 6H), 7.25-7.15 (m, 8H), 5.65-5.55 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.61 (t, J =5.3Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.05 (d, J =5.8Hz, 2H), 2.86 (s, 1H), 2.53-2.28 (m, 2H), 1.99-1.82 (m, 3H), 1.77 (d, J =1.5Hz, 3H), 1.03-0.96 (m, 21H), 0.91-0.80 (m, 6H), 0.55 (d, J =5.0Hz, 1H)

[1611] 化合物K101-C1354-B的制备:向K101-C1354-A(25mg, 27.93 μmol , 1eq)在THF(1mL)中的溶液添加TFA(770.00mg, 6.75mmol, 500.00 μL , 241.82eq)。将该混合物在20℃下搅拌14hr,得到黄色溶液。LCMS(ES5890-154-P1A)显示反应完成。将该反应混合物浓缩,得到黄色油状物,用MeOH(10mL)溶解该黄色油状物。将该混合物在40℃下搅拌14hr,得到黄色溶液。浓缩该黄色溶液,得到K101-C1354-B,为黄色油状物。将该黄色油状物不经进一步纯化即用于下一步。

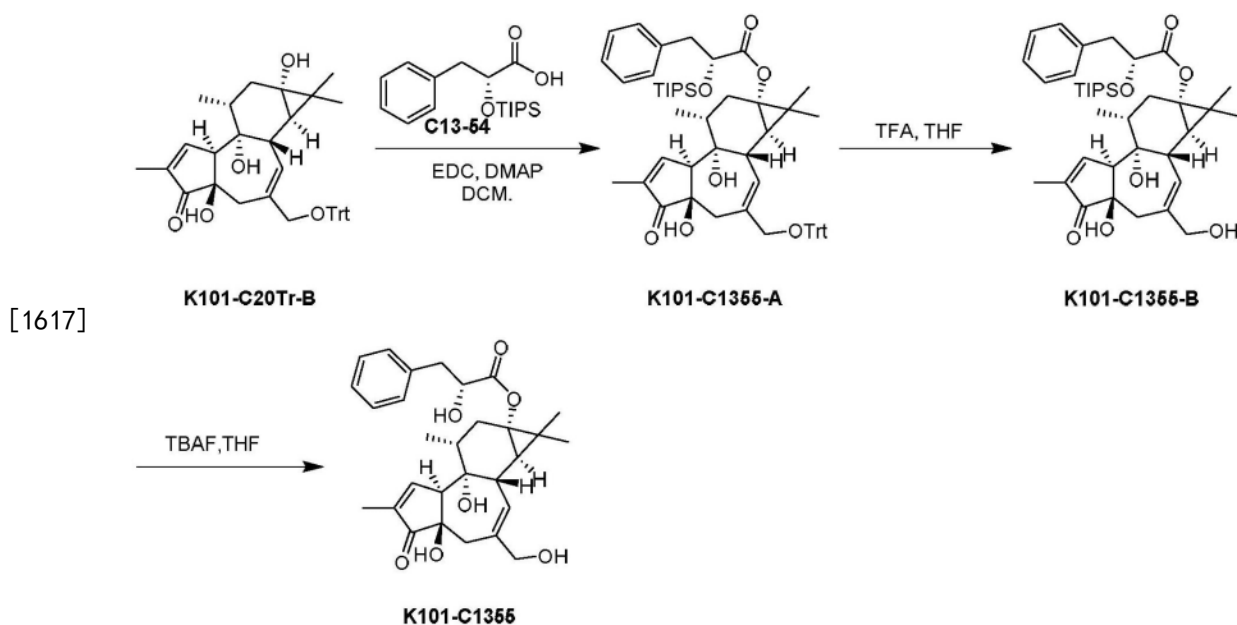
[1612] 化合物K101-C1354的制备:向K101-C1354-B(18.23mg, 27.92 μmol , 1eq)在THF(1mL)中的溶液添加TBAF(1M, 55.84 μL , 2eq)。将该混合物在10℃下搅拌14hr,得到黄色溶液。LCMS和TLC显示反应完成。将该反应混合物浓缩,得到黄色油状物。该黄色油状物通过prep-TLC(洗脱液乙酸乙酯:石油醚=3/1)进行纯化,得到K101-C1354(3.5mg, 7.05 μmol , 25.24%产率, 100%纯度),为白色固体。得到3.5mg。

[1613] LC-MS (m/z): 519.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

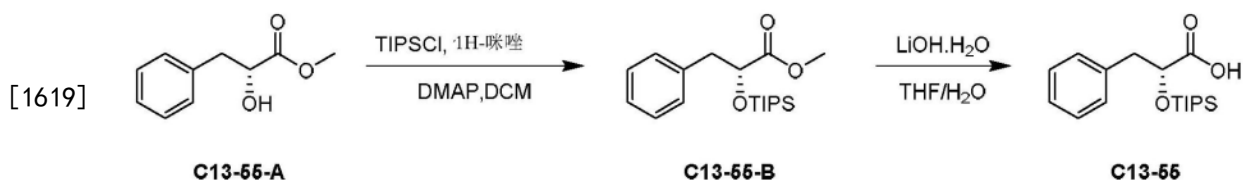
[1614] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ =7.56 (s, 1H), 7.35-7.18 (m, 5H), 5.62 (s, 1H), 4.40 (dd, J =4.6, 7.7Hz, 1H), 4.01-3.88 (m, 2H), 3.22-2.91 (m, 4H), 2.60-2.37 (m, 2H), 2.12-1.95 (m, 3H), 1.76 (d, J =1.5Hz, 3H), 1.09 (d, J =18.1Hz, 6H), 0.92-0.82 (m, 4H)

[1615] 实施例52:K101-C1355的合成方案

[1616] 化合物K101-C1355的合成方案如下所示。



[1618] C13-55的制备:



[1620] 化合物C13-55-B的制备:向C13-55-B (100.00mg, 601.79 μ mol, 1.00eq) 在DCM (1.00mL) 中的溶液添加咪唑 (122.91mg, 1.81mmol, 3.00eq)、DMAP (73.52mg, 601.79 μ mol, 1.00eq) 和TIPSCl (139.23mg, 722.15 μ mol, 154.70 μ L, 1.20eq)。将该混合物在10℃下搅拌12hr, 得到黄色悬浮液。LCMS和TLC (洗脱液: PE/EtOAc=5/1) 显示反应完成。将该反应混合物用饱和NaHCO₃ (15mL) 淬灭并用DCM (20mL*3) 提取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗产物。粗产物通过prep-TLC (洗脱液: PE/EtOAc=5/1) 进行纯化, 得到C13-55-B (150.00mg, 465.10 μ mol, 77.29%产率), 为无色油状物。

[1621] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.26 (m, 5H), 4.54-4.51 (t, J=6.0Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.09-2.95 (m, 2H), 1.06-0.98 (m, 21H)。

[1622] 化合物C13-55的制备:向C13-55-B (1.90g, 5.65mmol, 1.00eq) 在THF (10.00mL) / H₂O (2.00mL) 中的溶液添加LiOH·H₂O (1.19g, 28.25mmol, 5.00eq)。将该混合物在40℃下搅拌12hr, 得到黄色悬浮液。LCMS显示反应完成。将该反应混合物浓缩, 得到残余物。将该残余物用HCl (1N) 酸化至pH=4并用EtOAc (20mL*3) 提取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到C13-55 (1.10g, 3.41mmol, 60.37%产率), 为黄色油状物。其不经进一步纯化即用于下一步。

[1623] ¹H NMR (400MHz, DMSO) : δ 7.29-7.19 (m, 5H), 4.59-4.13 (m, 1H), 3.01-2.80 (s, 2H), 3.09-2.95 (m, 2H), 1.22-1.02 (m, 1H), 1.01-0.84 (m, 20H)。

[1624] 化合物K101-C1355-A的制备:化合物K101-C1355-A的制备:向K101-C20Tr-B (30.00mg, 50.78 μ mol, 1.00eq) 在DCM (1.00mL) 中的溶液添加C13-55 (32.76mg, 101.57 μ mol, 2.00eq) 和DMAP (6.20mg, 50.78 μ mol, 1.00eq)、DCC (20.96mg, 101.57 μ mol, 20.55 μ L, 2.00eq)。将该混合物在10℃下搅拌12hr, 得到黄色溶液。LCMS和TLC (洗脱液: PE/EtOAc=2/1) 显示出发现61.484%的期望质量, 并仍有23.129%的K101-C20Tr-B。将该反应混合物与

ES5350-274合并。将该混合物用H₂O (10mL) 淬灭并用DCM (20mL*3) 提取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到粗产物。粗产物通过prep-TLC (洗脱液:PE/EtOAc=2/1) 进行纯化,得到K101-C1355-A (0.03g, 33.51μmol, 65.99%产率), 为白色固体。

[1625] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.60 (s, 1H), 7.46-7.37 (m, 6H), 7.30-7.28 (m, 6H), 7.25-7.22 (m, 8H), 5.59 (s, 1H), 4.49-4.46 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.27 (s, 1H), 3.10-2.86 (m, 3H), 2.46-2.38 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.28-1.25 (m, 3H), 1.03-1.02 (m, 18H), 0.97-0.84 (m, 11H), 0.56-0.54 (m, 1H) .

[1626] 化合物K101-C1355-B的制备:向K101-C1355-A (0.03g, 33.51μmol, 1eq) 在THF (3mL) 中的溶液添加TFA (3.82mg, 33.51μmol, 2.48μL, 1eq) 。将该混合物在10℃下搅拌12hr, 得到黄色溶液。LCMS显示反应完成。通过用N₂吹扫浓缩该反应混合物, 得到残余物。该残余物溶解在MeOH (20mL) 中。将该混合物在40℃下搅拌12hr。浓缩该混合物, 得到K101-C1355-B (0.022g, 粗品), 为黄色固体。其不经进一步纯化即用于下一步。

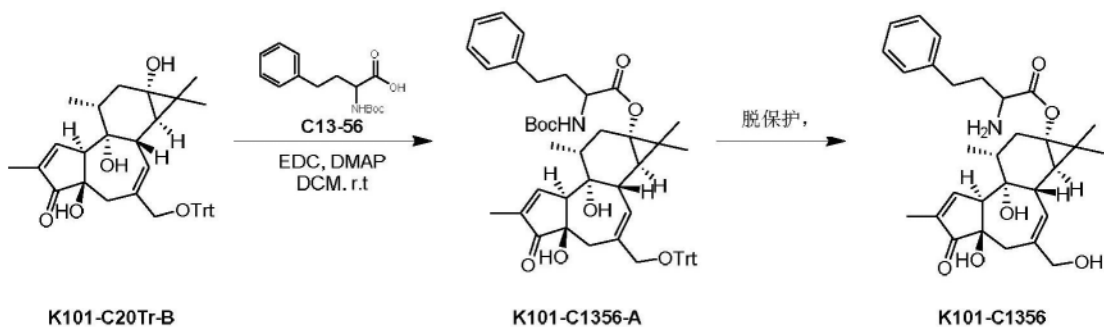
[1627] 化合物K101-C1355的制备:向K101-C1355-B (0.022g, 33.69μmol, 1eq) 在THF (3mL) 中的溶液添加TBAF (1M, 67.39μL, 2eq) 。将该混合物在下10℃搅拌12hr, 得到黄色溶液。LCMS和TLC (洗脱液:EtOAc/PE=2/1) 显示反应完成。通过用N₂吹扫浓缩该反应混合物, 得到粗产物。该粗产物进行prep-TLC (洗脱液:EtOAc/PE=3/1) 并冻干, 得到K101-C1355 (5.3mg, 10.67μmol, 31.68%产率), 为白色固体。得到5.3mg。

[1628] LC-MS (m/z) :519.1 [M+Na]⁺

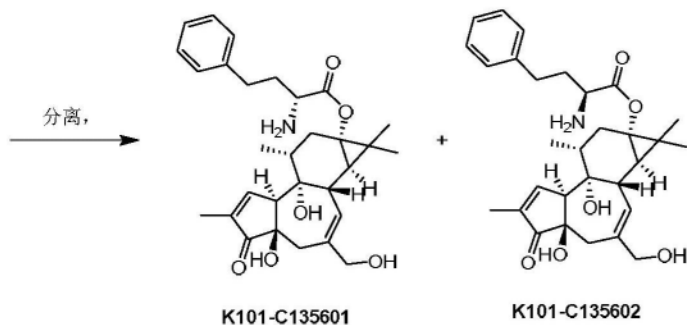
[1629] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ7.57 (s, 1H), 7.31-7.23 (m, 5H), 5.61 (s, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.00-3.96 (s, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.12-3.06 (m, 2H), 2.98-2.94 (m, 1H), 2.51-2.46 (m, 2H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.57-1.54 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.93-0.91 (m, 3H), 0.78-0.76 (m, 1H) .

[1630] 实施例53:K101-C1356的合成方案

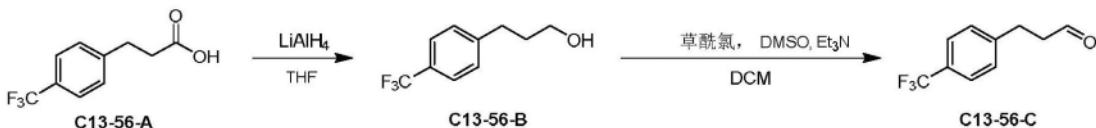
[1631] 化合物K101-C1356的合成方案如下所示。



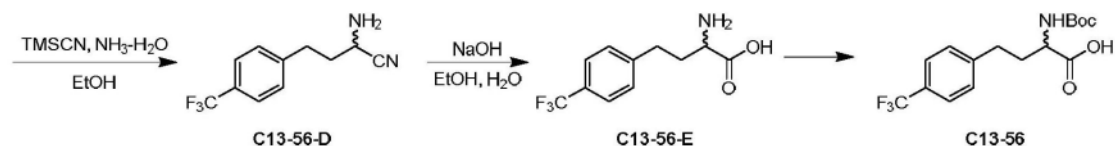
[1632]



[1633] C13-56的制备:



[1634]



[1635] 化合物C13-56-B的制备:在0℃下向在THF (10.00mL) 中含LiAlH₄ (469.66mg, 12.38mmol, 1.50eq) 的溶液滴加在THF (10.00mL) 中的3-[4-(三氟甲基)苯基]丙酸 (1.80g, 8.25mmol, 1.00eq)。使该混合物在10℃下搅拌12hr, 得到黄色悬浮液。LCMS显示反应完成。将该反应混合物用H₂O (0.47mL)、NaOH (15%, 0.47mL) 和H₂O (1.41mL) 淬灭。将该混合物在0℃下搅拌20min。将该混合物在硅藻土上过滤。滤液经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到C1356-B (1.40g, 6.86mmol, 83.11%产率), 为黄色油状物。其不经进一步纯化即用于下一步。

[1636] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.55-7.43 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 2H), 3.69-3.68 (m, 2H), 2.76-2.70 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 2H)。

[1637] 化合物C13-56-C的制备:在-78℃下向草酰二氯 (1.74g, 13.72mmol, 1.20mL, 2.00eq) 在DCM (15.00mL) 中的溶液滴加。将该混合物在-78℃下搅拌0.5hr。然后在-78℃下滴加在DCM (15.00mL) 中的C13-56-B (1.40g, 6.86mmol, 1.00eq)。将该混合物在-78℃下搅拌1hr。然后在-78℃下滴加Et₃N (3.47g, 34.30mmol, 4.75mL, 5.00eq)。将该混合物在-78℃下搅拌2.5hr, 得到黄色悬浮液。LCMS和TLC (洗脱液: PE/EtOAc=2/1) 显示反应完成。将该反应混合物用H₂O (30mL) 淬灭并用DCM (30mL*3) 提取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗产物。

该粗产物通过硅胶柱色谱(洗脱液:PE/EtOAc=100%PE至10/1)进行纯化,得到C13-56-C(1.10g,5.44mmol,79.31%产率),为黄色油状物。

[1638] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 9.85 (s, 1H), 7.72-7.56 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 3.06-3.01 (m, 2H), 2.86-2.81 (m, 2H)。

[1639] 化合物C13-56-D的制备:向C13-56-C (100.00mg, 494.63 μmol , 1.00eq) 在EtOH (2.00mL) 中的溶液添加 $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (208.04mg, 1.48mmol, 228.62 μL , 25%纯度, 3.00eq) 和TMSCN (58.89mg, 593.56 μmol , 74.54 μL , 1.20eq)。将该混合物在10℃下搅拌70hr, 得到黄色溶液。LCMS显示反应完成。将该反应混合物用 H_2O (10mL) 淬灭并用DCM (30mL*3) 提取。有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到C13-56-D (0.11g, 482.01 μmol , 97.45%产率), 为黄色油状物。其不经进一步纯化即用于下一步。

[1640] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.59-7.54 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 2H), 3.66-3.58 (m, 1H), 2.99-2.86 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.66-1.64 (m, 2H)。

[1641] 化合物C13-56-E的制备:向C13-56-D (0.11g, 482.00 μmol , 1eq) 在EtOH (2mL) 中的溶液添加NaOH (96.39mg, 2.41mmol, 5eq)。将该混合物在40℃下搅拌2hr。然后添加 H_2O (0.4mL)。将该混合物在90℃下搅拌3hr, 得到黄色溶液。LCMS显示反应完成。将该反应混合物不经进一步纯化即用于下一步。

[1642] 化合物C13-56的制备:将 Boc_2O (194.22mg, 889.92 μmol , 204.44 μL , 2eq) 添加到C13-56-E (0.11g, 444.96 μmol , 1eq) 与ES5350-284的混合物中。将该混合物在10℃下搅拌12hr, 得到黄色悬浮液。LCMS显示反应完成。将该反应混合物用 H_2O (10mL) 稀释并用PE (15mL*3) 提取。水层用HCl (1N) 酸化至pH=4并用EtOAc (20mL*3) 提取。有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到C13-56 (0.11g, 316.70 μmol , 71.18%产率), 为黄色油状物。其不经进一步纯化即用于下一步。

[1643] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 12.50 (brs, 1H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.49-7.48 (m, 2H), 6.14 (brs, 1H), 3.71 (s, 1H), 2.72-2.71 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)。

[1644] 化合物K101-C1356-A的制备:向K101-C20Tr-B (0.05g, 84.64 μmol , 1eq) 在DCM (2mL) 中的溶液添加C13-56 (58.79mg, 169.28 μmol , 2eq)、DMAP (41.36mg, 338.55 μmol , 4eq)、HOBt (13.72mg, 101.57 μmol , 1.2eq) 和EDCI (32.45mg, 169.28 μmol , 2eq)。将该混合物在40℃下搅拌12hr, 得到黄色溶液。LCMS和TLC(洗脱液:PE/EtOAc=2/1)显示反应完成。将该反应与ES5350-289合并。该反应混合物用 H_2O (15mL) 淬灭并用DCM (30mL*3) 提取。有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到粗产物。粗产物通过prep-TLC(洗脱液:PE/EtOAc=2/1)进行纯化, 得到K101-C1356-A (0.039g, 42.39 μmol , 41.73%产率), 为白色固体。

[1645] 化合物的制备K101-C1356:向K101-1356-A (0.039g, 42.39 μmol , 1eq) 在THF (3mL) 中的溶液添加TFA (1.54g, 13.51mmol, 1mL, 318.63eq) 和 Et_3SiH (4.93mg, 42.39 μmol , 6.77 μL , 1eq)。将该混合物在10℃下搅拌12hr, 得到黄色溶液。LCMS和TLC(洗脱液:EtOAc/MeOH=10/1)显示反应完成。通过用 N_2 吹扫浓缩该反应混合物, 得到残余物。将该残余物溶解在MeOH (20mL) 中。在40℃下搅拌该混合物12hr。浓缩该混合物, 得到粗产物。将粗产物通过prep-TLC(洗脱液:EtOAc/MeOH=10/1)进行纯化并冻干, 得到为白色固体的K101-C135601 (4.7mg, 7.03 μmol , 16.59%产率, 86.45%纯度) 和为白色固体的K101-C135602 (3.4mg, 5.24 μmol , 12.35%产率, 88.96%纯度)。得到4.7mg和3.4mg。

[1646] K101-C135601LC-MS (m/z) :600.2 [M+Na]⁺

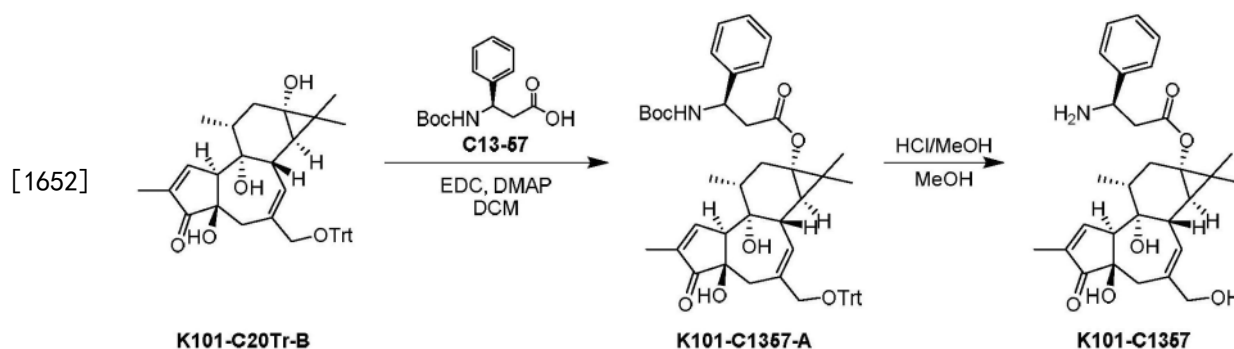
[1647] K101-C135601K101-C135601¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ7.62-7.58 (m, 3H) , 7.46-7.38 (m, 2H) , 5.63 (s, 1H) , 3.97 (s, 2H) , 3.54-3.53 (m, 1H) , 3.19-3.09 (m, 2H) , 2.84-2.82 (m, 2H) , 2.57-2.42 (m, 2H) , 2.20-2.08 (m, 4H) , 1.77 (s, 3H) , 1.64-1.61 (m, 1H) , 1.21 (s, 3H) , 1.10 (s, 3H) , 0.95-0.93 (m, 4H) .

[1648] K101-C135602LC-MS (m/z) :600.0 [M+Na]⁺

[1649] K101-C135602¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ7.62-7.57 (m, 3H) , 7.46-7.38 (m, 2H) , 5.63-5.60 (m, 1H) , 3.96 (s, 2H) , 3.49-3.46 (m, 1H) , 3.19 (s, 1H) , 3.09 (s, 1H) , 2.86-2.82 (m, 2H) , 2.52-2.42 (m, 2H) , 2.20-1.91 (m, 4H) , 1.77 (s, 3H) , 1.61-1.57 (m, 1H) , 1.20 (s, 3H) , 1.11 (s, 3H) , 0.97-0.93 (m, 4H) .

[1650] 实施例54:K101-C1357的合成方案

[1651] 化合物K101-C1357的合成方案如下所示。



[1653] 化合物K101-C1357-A的制备.向K101-C20Tr-B (30.00mg, 50.78μmol, 1.00eq) 和 C13-57 (40.42mg, 152.35μmol, 3eq) 在DCM (1mL) 中的溶液添加EDC (58.41mg, 304.70μmol, 6eq) 和DMAP (37.22mg, 304.70μmol, 6eq) 。将该混合物在20℃下搅拌16小时,得到黄色溶液。通过LC-MS检测反应完成。将该反应溶液用H₂O (20mL) 稀释并用DCM (10mL×5) 提取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥并减压浓缩,得到黄色固体。将该产物通过prep-TLC (PE/EtOAc=3/1, SiO₂) 进行纯化,得到K101-C1357-A (16.00mg, 19.09μmol, 37.60%产率), 为白色固体。

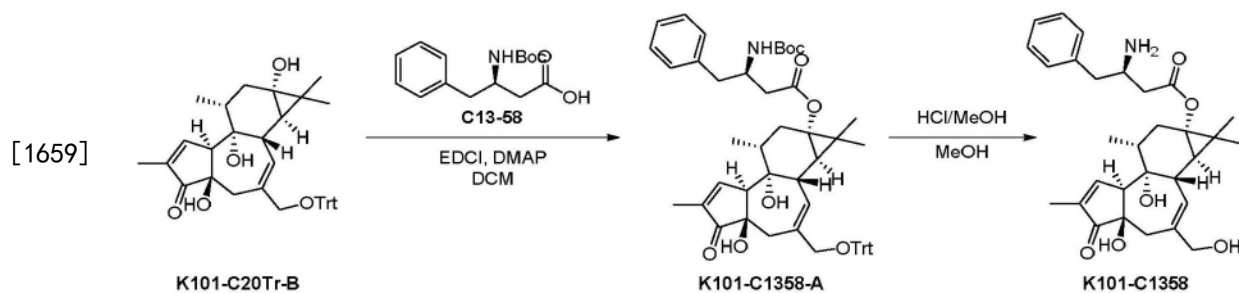
[1654] 化合物K101-C1357的制备.向K101-C1357-A (16.00mg, 19.09μmol, 1eq) 在MeOH (0.50mL) 中的溶液添加HCl/MeOH (4M, 0.50mL, 104.75eq) 。将该溶液在20℃下搅拌12小时,得到黑色溶液。通过LC-MS检测反应完成。该反应溶液在N₂下浓缩,得到黄色固体,然后将其通过prep-HPLC (柱子:Phenomenex Gemini 150×25mm×10μm;流动相:[A:水 (0.1% TFA) - B:ACN];B%:20%-50%, 10min) 进行纯化,得到K101-C1357 (1.2mg, 1.97μmol, 10.31%产率, 91.34%纯度, TFA盐), 为白色固体。

[1655] LC-MS (m/z) :518.1 [M+Na]⁺

[1656] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ7.53 (s, 1H) , 7.40-7.33 (m, 2H) , 7.33-7.27 (m, 3H) , 5.67 (s, 1H) , 5.57-5.58 (m, 1H) , 5.22 (s, 1H) , 4.29-4.32 (m, 1H) , 3.92 (s, 2H) , 3.16-3.04 (m, 3H) , 3.01-3.08 (m, 1H) , 2.54-2.45 (m, 1H) , 2.41-2.33 (m, 1H) , 2.17 (dd, J=7.0, 14.8Hz, 1H) , 2.06-1.95 (m, 1H) , 1.71-1.72 (m, 3H) , 1.64-1.54 (m, 1H) , 1.03 (s, 3H) , 1.01 (s, 3H) , 0.93-0.86 (m, 5H) .

[1657] 实施例55:K101-C1358的合成方案

[1658] K101-C1358的合成方案如下所示。



[1660] 化合物K101-C1358-A的制备.向K101-C20Tr-B (30.00mg, 50.78 μ mol, 1.00eq) 和 C13-58 (35.46mg, 126.96 μ mol, 2.50eq) 在DCM (1.00mL) 中的溶液添加EDC (58.41mg, 304.70 μ mol, 6eq) 和DMAP (18.61mg, 152.35 μ mol, 3eq)。将该混合物在15℃下搅拌18小时,得到黄色溶液。通过LC-MS检测反应完成。将该反应溶液与第二次制备物合并,然后用H₂O (20mL) 稀释并用DCM (10mL $\times$ 5) 提取。有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到黄色溶液。将该产物通过prep-TLC (PE/EtOAc=3/1, SiO₂) 进行纯化,得到K101-C1358-A (39mg, 45.77 μ mol, 90.13%产率),为黄色固体。

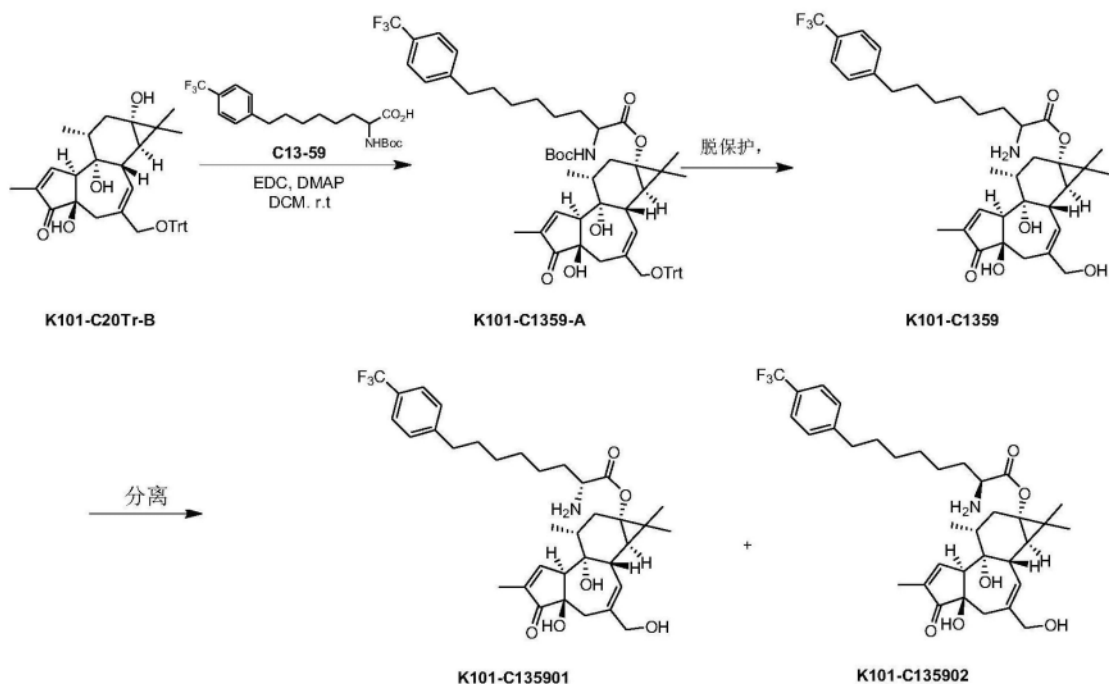
[1661] 化合物K101-C1358的制备.向K101-C1358-A (39.00mg, 45.77 μ mol, 1.00eq) 在MeOH (0.5mL) 中的溶液添加HCl/MeOH (4M, 500 μ L, 43.70eq)。将该溶液在10℃下搅拌16小时,得到黑色溶液。LC-MS显示反应完成。将该反应溶液用H₂O (25mL) 稀释并用DCM (10mL $\times$ 5) 提取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥并减压浓缩,得到黄色固体。将该产物通过prep-HPLC (柱子: Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25mm $\times$ 10 μ m;流动相:[A:水 (0.1% TFA) -B:ACN];B%:20%-50%, 10min) 进行纯化。将分离的层冻干,得到K101-C1358 (5.00mg, 9.81 μ mol, 21.43%产率, 92.55%纯度, TFA盐),为浅黄色固体。

[1662] LC-MS (m/z): 532.1 [M+Na]⁺

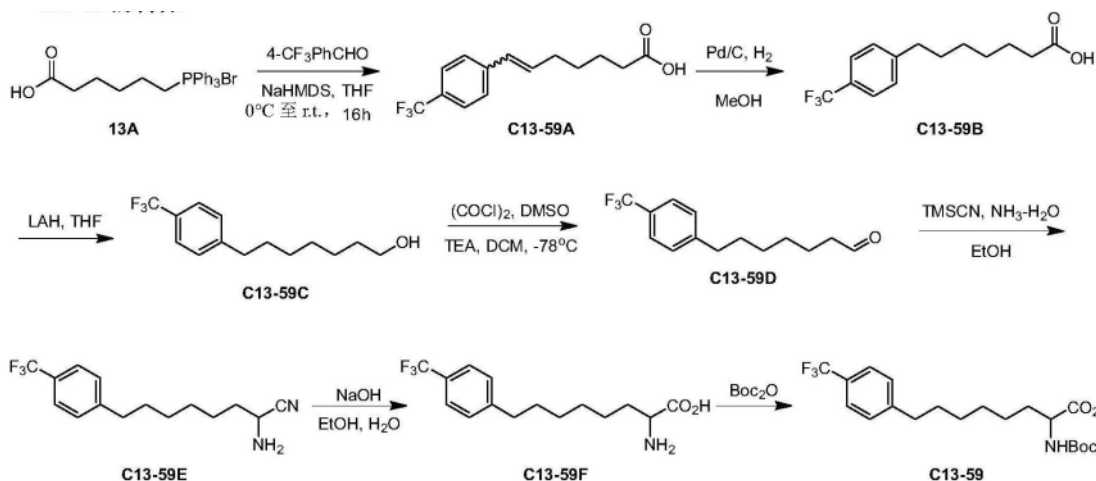
[1663] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.54 (s, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 5.61-5.59 (m, 1H), 4.10 (q, J=7.0Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.16-3.15 (m, 1H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 1H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.16 (s, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.75-1.74 (m, 3H), 1.55-1.48 (m, 1H), 1.30-1.22 (m, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.92-0.89 (m, 4H)。

[1664] 实施例56:K101-C1359的合成方案

[1665] K101-C1359的合成方案如下所示。



[1667] C13-59的制备:



[1669] 化合物C13-59A的制备. 在0°C下向13A (13.13g, 28.72mmol, 1eq) 在THF (40mL) 中的溶液滴加NaHMDS (1M, 57.43mL, 2eq)。将该混合物在0°C下搅拌0.5°C, 随后在0°C下添加在THF (20mL) 中的4- (三氟甲基) 苯甲醛 (5g, 28.72mmol, 3.85mL, 1eq)。使该混合物在10°C下搅拌15.5hr, 得到黄色悬浮液。LC-MS和TLC (洗脱液: EtOAc/PE=2/1) 显示反应完成。将该反应混合物用H₂O (40mL) 淬灭并用PE (50mL × 3) 提取。水层用HCl (1N) 调节至pH并用EtOAc (50mL × 3) 提取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗产物。将该产物通过快速柱 (洗脱液: PE/EtOAc=10%至50%) 进行纯化, 得到C13-59A (5.9g, 21.67mmol, 75.46% 产率), 为黄色固体。

[1670] 化合物C13-59B的制备. 在N₂下向C13-59A (5.9g, 21.67mmol, 1eq) 在MeOH (80mL) 中的溶液添加Pd-C (10%, 590mg)。将该悬浮液在真空下脱气并用H₂吹扫数次。将该混合物在10°C和H₂ (15psi) 下搅拌12小时, 得到黑色悬浮液。HPLC显示反应完成。将该反应混合物在硅藻土上过滤, 并浓缩滤液, 得到C13-59B (5.7g, 20.78mmol, 95.90% 产率), 为黄色固体。

[1671] 化合物C13-59C的制备. 在0°C下向在THF (30mL) 中含LiAlH₄ (1.58g, 41.56mmol,

2eq) 的溶液滴加在 THF (30mL) 中的 C13-59B (5.7g, 20.78mmol, 1eq)。将该混合物在 10℃ 下搅拌 16hr, 得到黑色悬浮液。LC-MS 显示反应完成。将该反应混合物用 H₂O (1.58mL) 和 NaOH (1.58mL) 淬灭, 随后再添加 H₂O (4.74mL)。将该混合物过滤, 并浓缩, 得到 C13-59C (4.7g, 18.06mmol, 86.89% 产率), 为无色油状物。

[1672] 化合物 C13-59D 的制备. 在 -78℃ 下向草酰二氯 (4.58g, 36.11mmol, 3.16mL, 2eq) 在 DCM (30mL) 中的溶液滴加 DMSO (7.05g, 90.28mmol, 7.05mL, 5eq)。将该混合物在 -78℃ 下搅拌 0.5hr, 随后在 -78℃ 下添加在 DCM (20mL) 中的 C13-59C (4.7g, 18.06mmol, 1eq)。在 -78℃ 下搅拌该混合物 1hr 之后, 在 -78℃ 下滴加 Et₃N (9.14g, 90.28mmol, 12.57mL, 5eq)。使该混合物在 20℃ 下搅拌 2.5hr, 得到黄色悬浮液。TLC (洗脱液: PE/EtOAc = 5/1) 显示反应完成。将该反应混合物用 H₂O (40mL) 淬灭并用 DCM (50mL × 3) 提取。有机层经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩, 得到粗产物。将该产物通过硅胶柱色谱 (洗脱液: PE/EtOAc = 100% PE 至 5/1) 进行纯化, 得到 C13-59D (2.6g, 10.07mmol, 55.75% 产率), 为无色油状物。

[1673] 化合物 C13-59E 的制备. 向 C13-59D (2.6g, 10.07mmol, 1eq) 在 EtOH (30mL) 中的溶液添加 NH₃·H₂O (14.11g, 100.67mmol, 15.51mL, 25% 纯度, 10eq) 和 TMSCN (2.00g, 20.13mmol, 2.52mL, 2eq)。将该混合物在 10℃ 下搅拌 16hr, 得到黄色溶液。LC-MS 示存在期望的质量, 但仍有一些反应物。将该混合物在 10℃ 下再搅拌 70hr。LC-MS 显示反应完成。将该反应混合物用 H₂O (30mL) 淬灭并用 DCM (40mL × 3) 提取。有机层经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩, 得到 C13-59E (3.1g, 粗品), 为黄色油状物。

[1674] 化合物 C13-59F 的制备. 向 C13-59E (3.1g, 10.90mmol, 1eq) 在 EtOH (30mL) 中的溶液添加 NaOH (1.31g, 32.71mmol, 3eq)。将该混合物在下 40℃ 搅拌 2hr, 随后添加 H₂O (6mL)。将该混合物在 90℃ 下搅拌 4hr, 得到黄色溶液。LC-MS 显示反应完成。

[1675] 化合物 C13-59 的制备. 向 C13-59E (3.31g, 10.91mmol, 1eq) 在 THF (20mL) 中的制剂添加 Boc₂O (4.76g, 21.82mmol, 5.01mL, 2eq), 并将该混合物在 10℃ 下搅拌 16hr, 得到黄色悬浮液。LC-MS 和 TLC (洗脱液: EtOAc/PE = 2/1, 50μL AcOH) 显示反应完成。浓缩该反应混合物, 并将所生成的残余物用 H₂O (30mL) 稀释并用 PE/MTBE (5/1, 40mL × 3) 提取。水层用 HCl (1N) 调节至 pH 4 并用 EtOAc (50mL × 3) 提取。有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩, 并将产物通过快速柱 (洗脱液: PE/EtOAc = 100% PE 至 40%) 进行纯化, 得到 C13-59 (1.6g, 3.97mmol, 36.35% 产率), 为黄色油状物。

[1676] 化合物 K101-C1359-A 的制备. 向 K101-C20Tr-B (50mg, 84.64μmol, 1eq) 在 DCM (3mL) 中的溶液添加 C13-59 (68.29mg, 169.28μmol, 2eq)、DMAP (41.36mg, 338.55μmol, 4eq)、HOBt (13.72mg, 101.57μmol, 1.2eq) 和 EDC (32.45mg, 169.28μmol, 2eq)。将该混合物在 40℃ 下搅拌 12hr。LC-MS 显示仍有 K101-C20Tr-B。将该混合物在 40℃ 下再搅拌 16hr, 得到黄色溶液。LC-MS 和 TLC (洗脱液: PE/EtOAc = 2/1) 显示反应完成。将该混合物与第二次制备的 K101-C1359-A 合并, 并将合并的混合物用饱和 NaHCO₃ (15mL) 淬灭。用 DCM (30mL × 3) 提取后, 将有机层经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩, 得到粗产物。将产物通过 prep-TLC (洗脱液: PE/EtOAc = 2/1) 进行纯化, 得到 K101-C1359-A (53mg, 54.29μmol, 53.46% 产率), 为白色固体。

[1677] 化合物 K101-C1359 的制备. 向 K101-C1359-A (53mg, 54.29μmol, 1eq) 在 THF (3mL) 中的溶液添加 TFA (1.54g, 13.51mmol, 1mL, 248.76eq) 和 Et₃SiH (6.31mg, 54.29μmol, 8.67μL, 1eq)。将该混合物在 10℃ 下搅拌 12hr, 得到黄色溶液。LC-MS 显示反应完成。将该反应混合物

通过N₂浓缩。将所生成的残余物溶解在MeOH (20mL) 中,并将该混合物在40℃下搅拌12hr。LC-MS显示反应完成。浓缩该混合物,并将产物溶解在DCM (20mL) 中并用饱和NaHCO₃调节至pH 8。用DCM (20mL×3) 提取水层,有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到粗产物。将产物通过prep-TLC (洗脱液:DCM/MeOH=10/1) 进行纯化,得到13mg P1和14mg P2。将P1和P2产物通过prep-HPLC (柱子:Phenomenex Gemini 150×25mm×x 10μm;流动相:[A:水(0.1%TFA)-B:ACN];B%:30%-60%,10min) 进行纯化,得到K101-C135901 (10.2mg,13.64μmol,25.12%产率,100%纯度,TFA) 和K101-C135902 (9.8mg,12.53μmol,23.07%产率,95.59%纯度,TFA),也为白色固体。该制备物含有副产物:[(21R,22S,23S,24R,32S,33R,34R)-33,34-二羟基-26-(羟基甲基)-21,25,31,31-四甲基-27-氧代-32-四环十五烷-10(26),11(25)-二烯基]2-氨基-8-[4-(二氟甲基)苯基]辛酸酯(约1.0mg,TFA) 和[(21R,22S,23S,24R,32S,33R,34R)-33,34-二羟基-26-(羟基甲基)-21,25,31,31-四甲基-27-氧代-32-四环十五烷-10(26),11(25)-二烯基]2-氨基-8-[4-(二氟甲基)苯基]辛酸酯(约0.8mg,TFA),为黄色油状物。

[1678] K101-C135901:LC-MS (m/z):656.2[M+Na]⁺

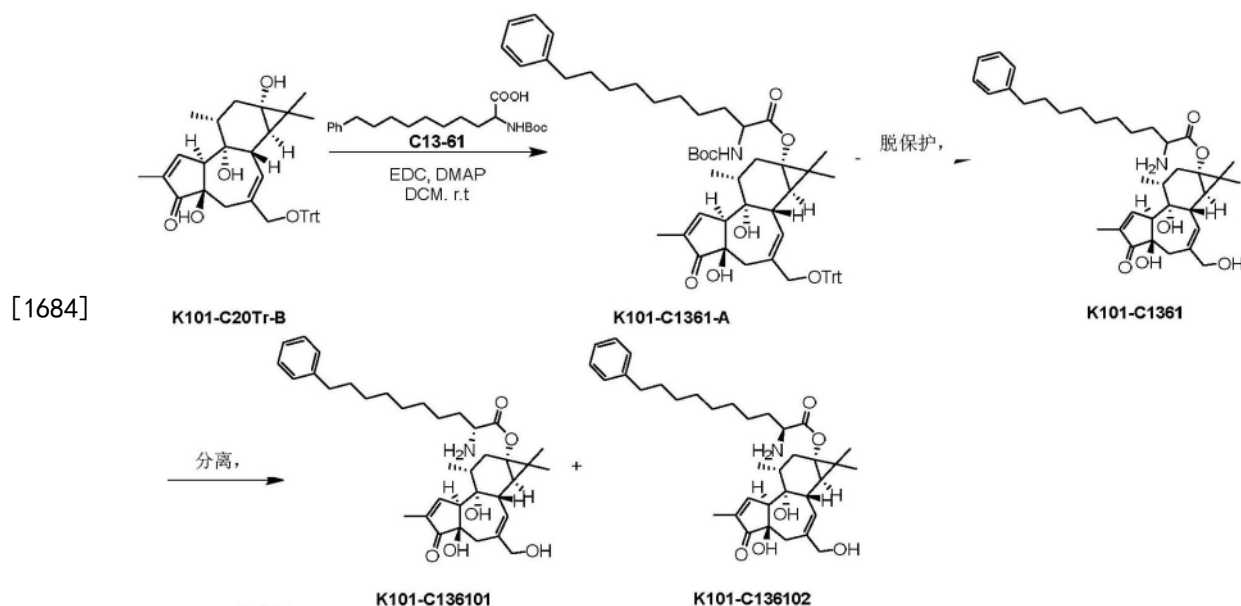
[1679] K101-C135901:¹H NMR (400MHz,CD₃OD) δ7.58-7.56 (m,3H),7.40-7.38 (m,2H),5.62-5.61 (m,1H),3.99-3.92 (m,2H) 3.58 (s,1H),3.18 (s,1H),3.09 (s,1H),2.74-2.71 (m,2H),2.52-2.42 (m,2H),2.19-2.05 (m,2H),1.77-1.67 (m,7H),1.40-1.39 (m,6H),1.19 (s,3H),1.10 (s,3H),0.93-0.90 (m,4H)。

[1680] K101-C135902:LC-MS (m/z):656.2[M+Na]⁺

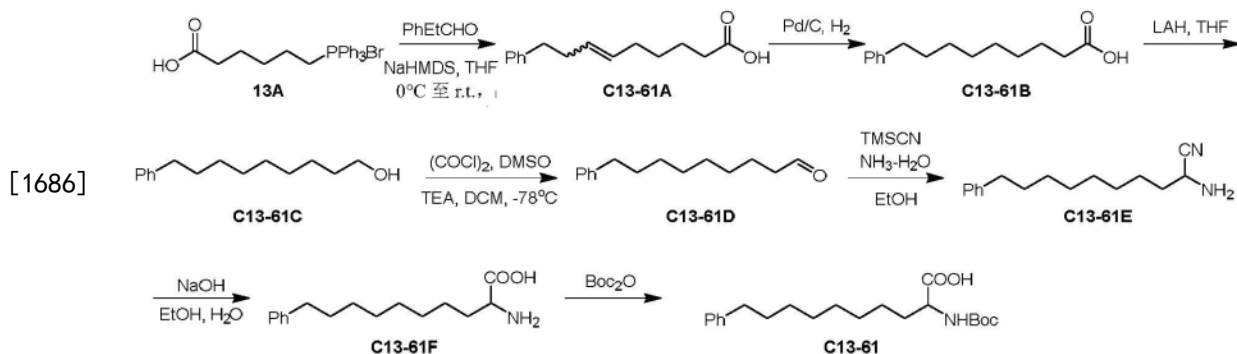
[1681] K101-C135902:¹H NMR (400MHz,CD₃OD) δ7.58-7.56 (m,3H),7.41-7.39 (m,2H),5.63-5.62 (m,1H),3.99-3.95 (m,2H) 3.50 (s,1H),3.19-3.15 (m,2H),3.09 (s,1H),2.75-2.71 (m,2H),2.57-2.42 (m,2H),2.13-2.05 (m,1H),1.77-1.68 (m,7H),1.41-1.40 (m,6H),1.19 (s,3H),1.09 (s,3H),0.96-0.90 (m,4H)。

[1682] 实施例57:K101-C1361的合成方案

[1683] K101-C1361的合成方案如下所示。



[1685] C13-61的制备:



[1687] 化合物C13-61A的制备. 在 0°C 下向C13A (13.63g, 29.81mmol, 1eq) 在THF (50mL) 中的溶液添加NaHMDS (1M, 59.62mL, 2eq)。在 0°C 下搅拌0.5hr后, 在 0°C 下滴加在THF (50mL) 中的3-苯基丙醛 (4g, 29.81mmol, 3.92mL, 1eq)。使该混合物在 10°C 下搅拌64.5hr, 得到黄色悬浮液。LC-MS和TLC (EtOAc:PE=2:1) 显示反应完成。将该反应混合物用 H_2O (50mL) 淬灭并用PE (50mL $\times$ 3) 提取。水层用HCl (1N) 调节至pH 3并用EtOAc (50mL $\times$ 3) 提取。有机层经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 然后通过快速柱 (PE/EtOAc=5%至40%) 进行纯化, 得到C13-61A (5.55g, 23.90mmol, 80.18%产率), 为黄色油状物。

[1688] 化合物C13-61B的制备. 在 H_2 (48.28mg, 23.90mmol) 下向C13-61A (5.55g, 23.90mmol, 1eq) 的溶液添加Pd/C (550mg)。将该悬浮液在真空下脱气并用 H_2 吹扫数次。将该混合物在 H_2 (15psi) 下于 10°C 搅拌16小时, 得到黑色悬浮液。HPLC显示反应完成。将该反应混合物在硅藻土上过滤, 然后浓缩, 得到C13-61B (5.27g, 22.49mmol, 94.09%产率), 为白色胶状物。

[1689] 化合物的制备C13-61C. 在 0°C 下向在THF (100mL) 中含 LiAlH_4 (1.71g, 44.98mmol, 2eq) 的溶液滴加在THF (100mL) 中的C13-61-B (5.27g, 22.49mmol, 1eq) 制备物。将该混合物在 10°C 下搅拌16hr, 得到黑色悬浮液。LC-MS显示反应完成。将该反应混合物用 H_2O (1.7mL) 和NaOH水溶液 (1.7mL) 淬灭, 随后添加 H_2O (5.1mL)。将该混合物过滤, 并浓缩, 得到C13-61C (3.63g, 16.47mmol, 73.26%产率), 为无色油状物。

[1690] 化合物C13-61D的制备. 在 -78°C 下向 $(\text{COCl})_2$ (3.46g, 27.23mmol, 2.38mL, 2eq) 在DCM (100mL) 中的溶液滴加DMSO (5.32g, 68.07mmol, 5.32mL, 5eq)。将该混合物在 -78°C 下搅拌0.5hr。在 -78°C 下添加在DCM (100mL) 中的C13-61-C制备物 (3g, 13.61mmol, 1eq), 并将所生成的混合物在 -78°C 下搅拌1hr。在 -78°C 下滴加TEA (6.89g, 68.07mmol, 9.48mL, 5eq) 并使该混合物在 20°C 下搅拌2.5hr, 得到黄色悬浮液。TLC (洗脱液:PE/EtOAc=5/1) 显示反应完成。将该反应混合物用 H_2O (40mL) 淬灭并用DCM (40mL $\times$ 3) 提取。有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到粗产物。将产物通过硅胶柱色谱 (洗脱液:PE/EtOAc=100%PE至20/1) 进行纯化, 得到C13-61D, 为黄色油状物。

[1691] 化合物C13-61E的制备. 向C13-61D (1.7g, 7.79mmol, 1eq) 在EtOH (20mL) 中的溶液添加 $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (10.91g, 77.86mmol, 11.99mL, 25%纯度, 10eq) 和TMSCN (1.16g, 11.68mmol, 1.46mL, 1.5eq)。将该混合物在 15°C 下搅拌12hr, 得到黄色溶液。LC-MS显示发现期望的质量, 但仍有一些未反应的C13-61D。将该混合物在 15°C 下再搅拌18hr。LC-MS显示反应完成。将该反应混合物用 H_2O (20mL) 稀释并用DCM (25mL $\times$ 3) 提取。有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到C13-61E (1.6g, 6.55mmol, 84.09%产率), 为黄色油状物。该制备物不经进一步纯化即使

用。

[1692] 化合物C13-61F的制备.向C13-61E (270mg, 1.10mmol, 1eq) 在EtOH (2mL) 中的溶液添加NaOH (132.57mg, 3.31mmol, 3eq) 并将该混合物在40℃下搅拌2hr.添加H₂O (0.1mL) 后, 将该混合物在90℃下搅拌4hr, 得到黄色溶液。LC-MS显示反应完成。该制备物不经进一步纯化即使用。

[1693] 化合物C13-61的制备.向在THF (5mL) 中的C13-61F制备物 (290.99mg, 1.10mmol, 1eq) 添加Boc₂O (482.26mg, 2.21mmol, 507.64μL, 2eq), 并将该混合物在15℃下搅拌4hr, 得到黄色溶液。LC-MS和TLC (洗脱液: EtOAc/PE=2/1) 显示反应完成。将该反应混合物用H₂O (10mL) 和PE (10mL×3) 稀释, 并将水层用HCl (1N) 调节至pH 3. 将该混合物用EtOAc (20mL×3) 提取, 有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗产物。将该产物通过快速柱 (洗脱液: PE/EtOAc=0% to 50%) 进行纯化, 得到C13-61 (150mg, 412.67μmol, 37.35%产率), 为黄色油状物。

[1694] 化合物K101-C1361-A的制备.向K101-C20Tr-B (70mg, 118.49μmol, 1eq) 在DCM (2mL) 中的溶液添加C13-61 (86.14mg, 236.99μmol, 2eq)、DMAP (57.90mg, 473.98μmol, 4eq)、HOBt (16.01mg, 118.49μmol, 1eq) 和EDC (45.43mg, 236.99μmol, 2eq)。将该混合物在40℃下搅拌12hr, 得到黄色溶液。LC-MS和TLC (洗脱液: PE/EtOAc=2/1) 显示反应完成。将该反应混合物用饱和NaHCO₃ (10mL) 淬灭并用DCM (20mL×3) 提取。有机层经Na₂SO₄干燥, 浓缩, 所生成的产物通过prep-TLC (洗脱液: PE/EtOAc=2/1) 进行纯化, 得到K101-C1361-A (62mg, 66.22μmol, 55.89%产率), 为白色固体。

[1695] 化合物K101-C1361的制备.向K101-C1361-A (62mg, 66.22μmol, 1eq) 在THF (3mL) 中的溶液添加TFA (1.54g, 13.51mmol, 1mL, 203.95eq) 和Et₃SiH (7.70mg, 66.22μmol, 10.58μL, 1eq)。将该混合物在15℃下搅拌12hr, 得到黄色溶液。LC-MS显示反应完成。将该反应混合物通过N₂浓缩, 并将所生成的残余物溶解在MeOH (20mL) 中。将该混合物在30℃下搅拌12hr。LC-MS显示反应完成。浓缩反应混合物, 溶解在DCM (30mL) 中并将溶液用饱和NaHCO₃调节至pH 8. 分离有机层, 经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗产物。将产物通过prep-TLC (洗脱液: DCM/MeOH=10/1) 进行纯化, 得到K101-C136101 (12.2mg, 20.19μmol, 30.49%产率, 98.26%纯度) 和K101-C136102 (15.6mg, 25.77μmol, 38.91%产率, 98.09%纯度), 为白色固体。

[1696] K101-C136101: LC-MS (m/z): 616.2 [M+Na]⁺

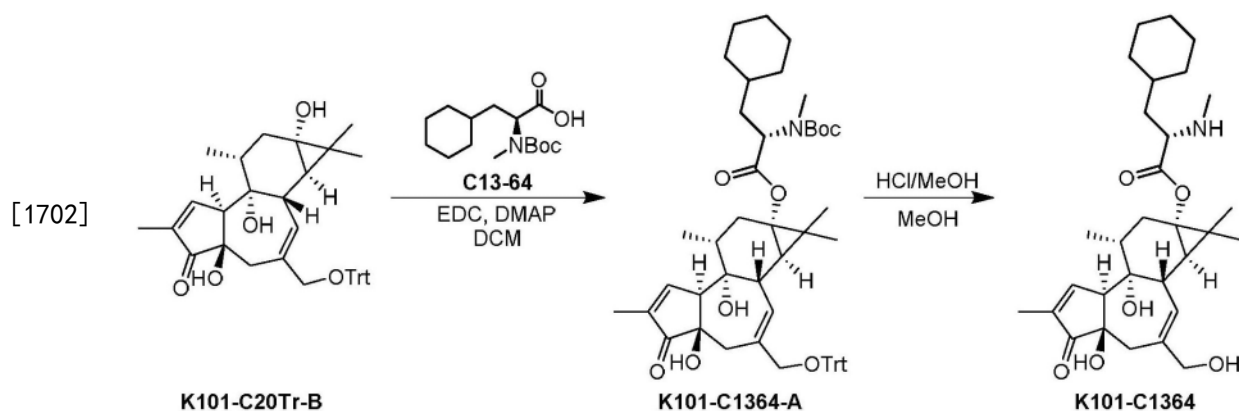
[1697] K101-C136101: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.56 (s, 1H), 7.28-7.13 (m, 5H), 5.6-5.61 (m, 1H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.51-3.50 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.64-2.62 (m, 2H), 2.60-2.47 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.76-1.60 (m, 8H), 1.35-1.31 (m, 10H), 1.21 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.94-0.89 (m, 4H)。

[1698] K101-C136102: LC-MS (m/z): 616.3 [M+Na]⁺

[1699] K101-C136102: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.56 (s, 1H), 7.28-7.13 (m, 5H), 5.6-5.61 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 2H), 3.46-3.45 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.64-2.62 (m, 2H), 2.60-2.47 (m, 2H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.77-1.61 (m, 8H), 1.36-1.26 (m, 10H), 1.21 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.95-0.92 (m, 4H)。

[1700] 实施例58: K101-C1364的合成方案

[1701] K101-C1364的合成方案如下所示。



[1703] 化合物K101-C1364-A的制备. 向K101-C20Tr-B (30mg, 50.78 μ mol, 1eq) 和C13-64 (36.23mg, 126.96 μ mol, 2.5eq) 在DCM (1mL) 中的溶液添加EDC (48.68mg, 253.92 μ mol, 5eq) 和DMAP (18.61mg, 152.35 μ mol, 3eq). 将该混合物在20 $^{\circ}$ C下搅拌5hr, 得到淡黄色溶液。通过LC-MS检测反应完成。将该反应溶液与K101-C20Tr-B (5mg) 合并, 用H₂O (10mL) 稀释, 并用DCM (10mL $\times$ 3) 提取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥并减压浓缩, 得到黄色胶状物。将产物通过prep-TLC (PE/EtOAc=3/1, SiO₂) 进行纯化, 得到K101-C1364-A (23.6mg, 27.50 μ mol, 54.16%产率), 为黄色固体。

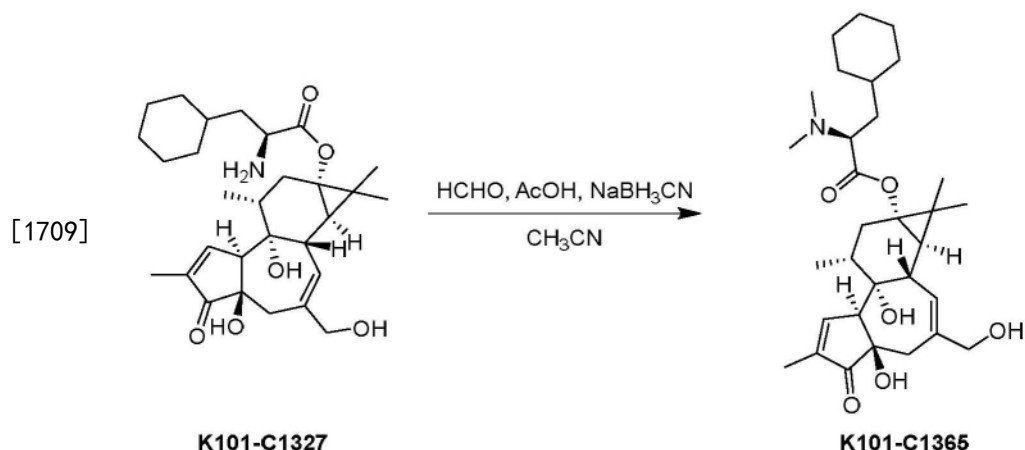
[1704] 化合物K101-C1364的制备. 向K101-C1364-A (23.6mg, 27.50 μ mol, 1eq) 在MeOH (0.5mL) 中的溶液添加HCl/MeOH (4M, 0.5mL, 72.72eq), 并将该混合物在20 $^{\circ}$ C下搅拌2小时, 得到黄色溶液。通过LC-MS检测反应完成。将该反应溶液用H₂O (2mL) 稀释, 用饱和NaHCO₃水溶液中和直至pH 7, 并用DCM (5mL $\times$ 5) 提取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥并减压浓缩, 得到黄色固体。将产物通过prep-TLC (DCM/MeOH=10/1, SiO₂) 进行纯化, 得到K101-C1364 (3.5mg, 6.79 μ mol, 24.68%产率, 100%纯度), 为白色固体。

[1705] LC-MS (m/z): 538.1 [M+Na]⁺

[1706] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.55 (s, 1H), 5.60-5.61 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.00-3.88 (m, 2H), 3.26 (t, J=7.4Hz, 1H), 3.20-3.15 (m, 1H), 3.07-3.10 (m, 1H), 2.57-2.39 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.79-1.82 (m, 1H), 1.74-1.75 (m, 4H), 1.69-1.71 (m, 3H), 1.59-1.46 (m, 3H), 1.31-1.22 (m, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.94-0.87 (m, 5H).

[1707] 实施例59: K101-C1365的合成方案

[1708] K101-C1365的合成方案如下所示。



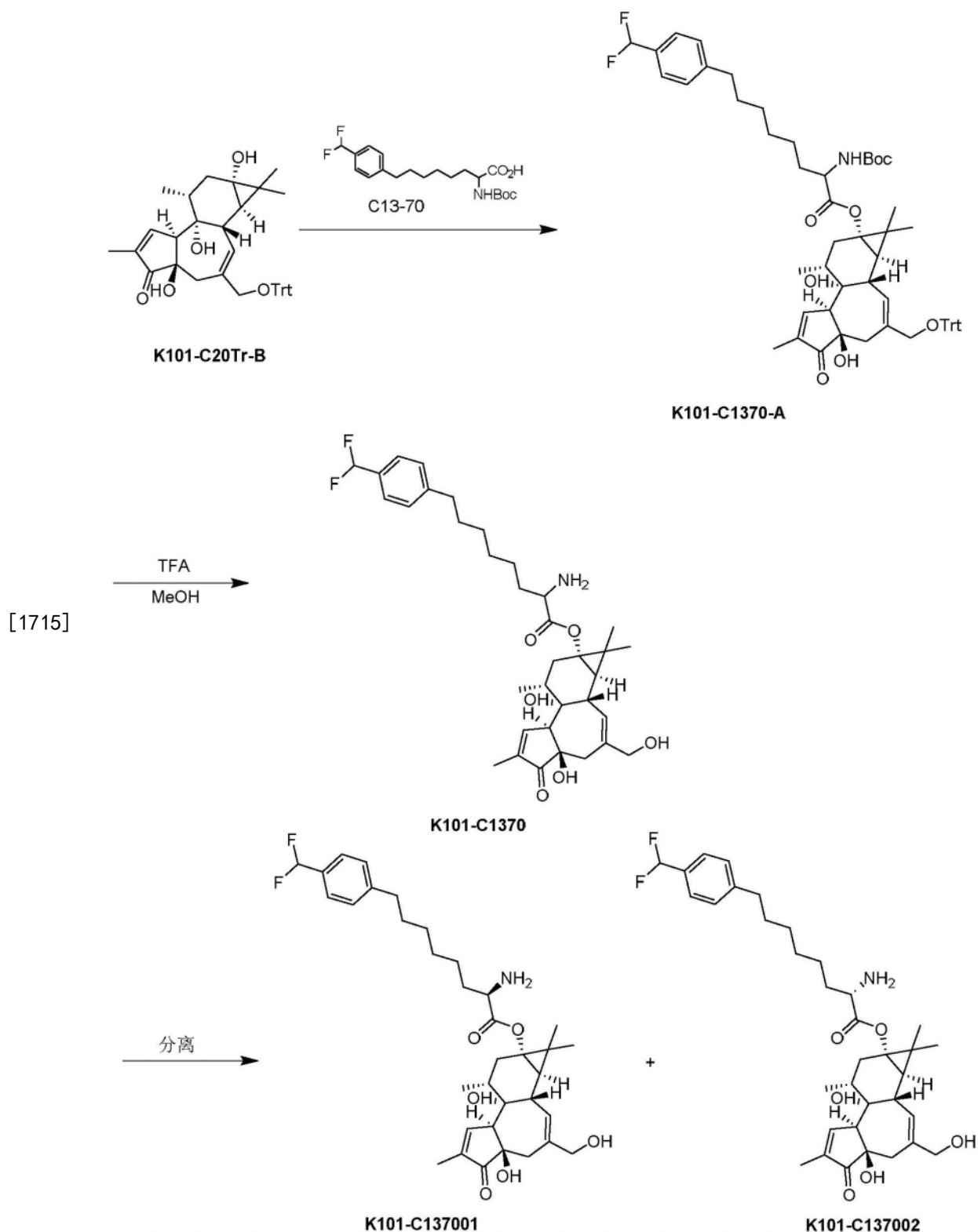
[1710] 化合物K101-C1365的制备. 向K101-C1327 (5.00mg, 9.97 μ mol, 1eq) 在CH₃CN (0.5mL) 中的溶液添加甲醛 (8.09mg, 99.67 μ mol, 7.42 μ L, 10eq) 和AcOH (598.54 μ g, 9.97 μ mol, 0.57 μ L, 1eq)。在20℃下搅拌5分钟后, 分批添加NaBH₃CN (3.76mg, 59.80 μ mol, 6eq), 并将该混合物在20℃下搅拌14hr, 得到无色溶液。LC-MS显示存在期望MS的物质。将反应溶液用饱和NaHCO₃ (10mL) 淬灭并用EtOAc (10mL $\times$ 2) 提取。合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 然后减压浓缩, 得到粗产物, 为黄色固体。将产物通过prep-TLC (SiO₂, DCM:MeOH=10:1) 进行纯化, 得到黄色固体。进一步将产物通过prep-TLC (柱子: Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25mm $\times$ 10 μ m; 流动相: [A: 水 (0.05% HCl) - B: ACN]; B%: 20% - 50%, 10min) 进行纯化, 得到K101-C1365 (1.5mg, 2.83 μ mol, 20.29% 产率), 为白色固体。

[1711] LC-MS (m/z): 552.2 [M+Na]⁺

[1712] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.56 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.21-4.18 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.94 (s, 6H), 2.56-2.43 (m, 3H), 2.30-2.28 (m, 1H), 1.94-1.45 (m, 15H), 1.32-1.29 (m, 9H), 1.20 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.95-0.90 (m, 4H)。

[1713] 实施例60: K101-C1370的合成方案

[1714] K101-C1370的合成方案如下所示。



[1716] 化合物K101-C1370-A的制备. 向K101-C20Tr-B (30mg, 50.78 μ mol, 1eq) 和K101-C13-70 (29.36mg, 76.17 μ mol, 1.5eq) 在DCM (1mL) 中的溶液添加DMAP (3.10mg, 25.39 μ mol, 0.5eq) 和EDC (19.47mg, 101.57 μ mol, 2eq). 将该混合物在10 $^{\circ}$ C下搅拌1hr, 得到黄色溶液. LC-MS显示反应完成. 添加DCM (3mL) 并将该混合物过滤和浓缩. 将产物通过prep-TLC (SiO₂, PE:EtOAc=2:1) 进行纯化, 得到K101-C1370-A (42mg, 43.83 μ mol, 86.31% 产率), 为黄色油状物.

[1717] 化合物K101-C1370的制备.向K101-C1370-A (40mg, 41.75 μ mol, 1eq) 在THF (1mL) 中的溶液添加TFA (3.08g, 27.01mmol, 2mL, 647.06eq)。将该混合物在10℃下搅拌2hr, 得到黄色溶液。用N₂浓缩该混合物, 得到棕色胶状物。将该残余物用MeOH (20mL) 稀释并将该混合物在15℃下搅拌72hr, 得到黄色溶液。将最终的混合物浓缩, 产物通过prep-HPLC (柱子: Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25mm $\times$ 10 μ m; 流动相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: ACN]; B%: 35% - 45%, 10min) 进行纯化, 得到K101-C137001 (6.5mg, 8.91 μ mol, TFA盐) 和K101-C137002, 为白色固体。将K101-C137002通过prep-TLC (洗脱液: EtOAc/MeOH=10/1) 进行纯化, 得到K101-C137002 (6.1mg, 9.91 μ mol), 为白色固体。

[1718] K101-C137001LC-MS (m/z): 638.3[M+Na]⁺

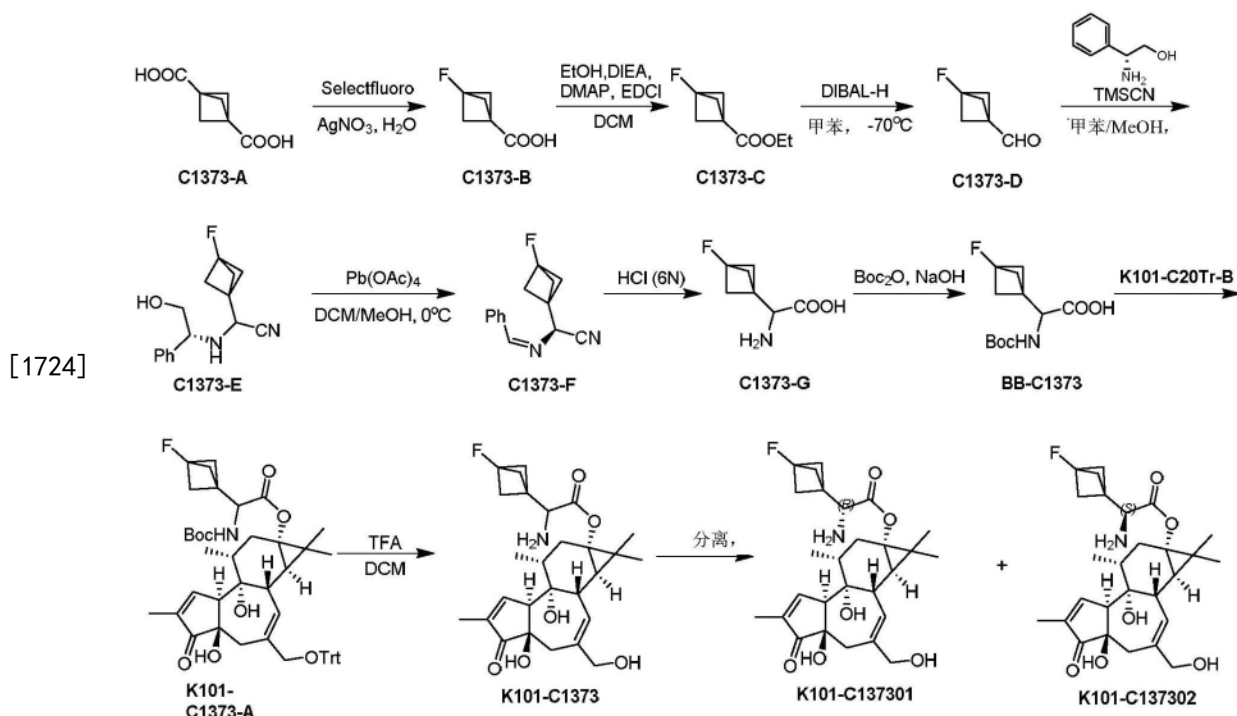
[1719] K101-C137001¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.56 (s, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 2H), 6.87-6.59 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.54-3.53 (m, 1H), 3.18 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.71-2.67 (m, 2H), 2.57-2.42 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.67-1.58 (m, 4H), 1.39-1.29 (m, 6H), 1.19 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.93-0.89 (m, 4H)。

[1720] K101-C137002LC-MS (m/z): 638.6[M+Na]⁺

[1721] K101-C137002¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.56 (s, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 2H), 6.87-6.58 (m, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.54-3.50 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.71-2.67 (m, 2H), 2.52-2.47 (m, 2H), 1.76-1.39 (m, 11H), 1.20 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.95-0.90 (m, 4H)。

[1722] 实施例61: K101-C1373的合成方案

[1723] K101-C1373的合成方案如下所示。



[1725] 化合物C1373-B的制备.将化合物C1373-A (1.5g, 9.61mmol, 1eq) 溶解于H₂O (40mL), 并将该混合物用N₂吹扫。添加1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷双四氟硼酸盐 (6.13g, 17.29mmol, 1.8eq) 和AgNO₃ (326.39mg, 1.92mmol, 323.16 μ L, 0.2eq), 并将该混合物在N₂下于55℃搅拌12hr, 得到棕色悬浮液。TLC (洗脱液: EtOAc=100%) 显示反应

完成。过滤反应混合物,用MTBE (50mL×3)提取,有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩,得到C1373-B (680mg, 5.23mmol, 54.40%产率),为黄色固体。该制备物不经进一步纯化即使用。

[1726] 化合物C1373-C的制备.向C1373-B (680mg, 5.23mmol, 1eq)在DCM (10mL)中的溶液添加EtOH (481.51mg, 10.45mmol, 611.06 μL , 2eq)、DIEA (945.61mg, 7.32mmol, 1.27mL, 1.4eq)、DMAP (127.69mg, 1.05mmol, 0.2eq)和EDC (1.30g, 6.79mmol, 1.3eq)。将该混合物在20℃下搅拌12hr,得到黄色溶液。TLC (洗脱液:PE/EtOAc=3/1)显示反应完成。将反应混合物用HCl (1N, 30mL)洗涤,并用DCM (30mL×3)提取。有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩,得到C1373-C (560mg, 3.54mmol, 67.75%产率),为黄色油状物。

[1727] 化合物C1373-D的制备.在-70℃下向C1373-C (560mg, 3.54mmol, 1eq)在甲苯 (5mL)中的溶液滴加二异丁基氢化铝 (DIBAL-H) (1M, 4.25mL, 1.2eq)。将该混合物在-70℃下搅拌1.5hr,得到黄色溶液。TLC (洗脱液:PE/EtOAc=3/1)显示反应完成。将该反应混合物用MeOH (5mL)淬灭,并且不经进一步纯化即用于下一步。

[1728] 化合物C1373-E的制备.向(2R)-2-氨基-2-苯基乙醇 (582.77mg, 4.25mmol, 1.2eq)添加C1373-D (404mg, 3.54mmol, 1eq),并将该混合物在0℃下搅拌3hr。添加TMSCN (1.05g, 10.62mmol, 1.33mL, 3eq),并将该混合物在20℃下搅拌12hr,得到黄色溶液。LC-MS和TLC (洗脱液:PE/EtOAc=2/1)显示反应完成。将反应用饱和KF (20mL)淬灭并用EtOAc (20mL×3)提取。有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩,得到粗产物。将产物通过快速柱 (洗脱液:PE/EtOAc=1/2)进行纯化,得到C1373-E (480mg, 1.84mmol, 52.09%产率),为黄色油状物。

[1729] 化合物C1373-F的制备.向C1373-E (480mg, 1.84mmol, 1eq)在DCM (10mL)/MeOH (10mL)中的溶液添加 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (1.23g, 2.77mmol, 1.5eq)。将该混合物在0℃下搅拌15min,得到黄色溶液。TLC (洗脱液:PE/EtOAc=2/1)显示反应完成。将该反应混合物用饱和 NaHCO_3 (20mL)淬灭并用DCM (15mL×3)提取。有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩,得到C1373-F (400mg, 1.75mmol, 95.03%产率),为黄色油状物。

[1730] 化合物C1373-G的制备.将化合物C1373-F (0.4g, 1.75mmol, 1eq)溶解在HCl (6M, 292.06 μL , 1eq)中,并将该混合物在100℃下搅拌12hr,得到黄色溶液。LC-MS显示反应完成。将该产物浓缩,得到C1373-G (342mg, 1.75mmol, 99.77%产率, HCl),为黄色固体。

[1731] 化合物BB-C1373的制备.向C1373-G (342mg, 2.15mmol, 1eq)在 H_2O (3mL)/二噁烷 (5mL)中的溶液添加NaOH (859.46mg, 21.49mmol, 10eq)和 Boc_2O (703.45mg, 3.22mmol, 740.48 μL , 1.5eq),并将该混合物在20℃下搅拌12hr,得到黄色溶液。LC-MS显示反应完成。将该反应混合物用MTBE (20mL×2)提取,将水层用EtOAc (20mL×3)提取。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩,得到BB-C1373 (200mg, 771.39 μmol , 35.90%产率),为黄色固体。

[1732] 化合物K101-C1373-A的制备.向K101-C20Tr-B (60mg, 101.57 μmol , 1eq)在DCM (3mL)中的溶液添加BB-C1373 (39.50mg, 152.35 μmol , 1.5eq)、DMAP (49.63mg, 406.27 μmol , 4eq)和EDC (29.21mg, 152.35 μmol , 1.5eq)。将该混合物在20℃下搅拌12hr,得到黄色溶液。LC-MS显示发现期望的质量,但仍有一些K101-C20Tr-B未反应。将该混合物在20℃下再搅拌12hr。LC-MS和TLC (洗脱液:PE/EtOAc=2/1)显示反应完成。将该反应混合物用 H_2O (10mL)淬灭并用DCM (15mL×3)提取。有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩,得到粗产物。将产物通过快速柱 (洗脱液:PE/EtOAc=100%PE至50%)进行纯化,得到K101-C1373-A (70mg, 84.13 μmol , 82.84%产率),为棕色固体。

[1733] 化合物K101-C1373的制备.向K101-C1373-A (70mg, 84.13 μ mol, 1eq) 在DCM (5mL) 中的溶液添加TFA (770.00mg, 6.75mmol, 500.00 μ L, 80.26eq)。将该混合物在20℃下搅拌12hr, 得到黄色溶液。LC-MS显示反应完成。将该反应混合物通过N₂浓缩, 溶解在MeOH (20mL) 中并将该混合物在20℃下搅拌12hr。LC-MS显示反应完成。将该反应混合物通过N₂浓缩, 然后溶解在DCM (20mL) 中并用饱和NaHCO₃ (10mL) 调节至pH 8。分离有机层, 将水层用DCM (20mL $\times$ 3) 提取。合并的有机层浓缩, 得到粗产物。将产物通过prep-TLC (洗脱液: EtOAc/MeOH=10/1) 进行纯化, 得到K101-C137301 (13.6mg, 26.76 μ mol, 31.81% 产率, 96.33% 纯度) 和K101-C137302 (11.6mg, 22.28 μ mol, 26.48% 产率, 94.03% 纯度), 为白色固体。

[1734] K101-C137301LC-MS (m/z): 512.1 [M+Na]⁺

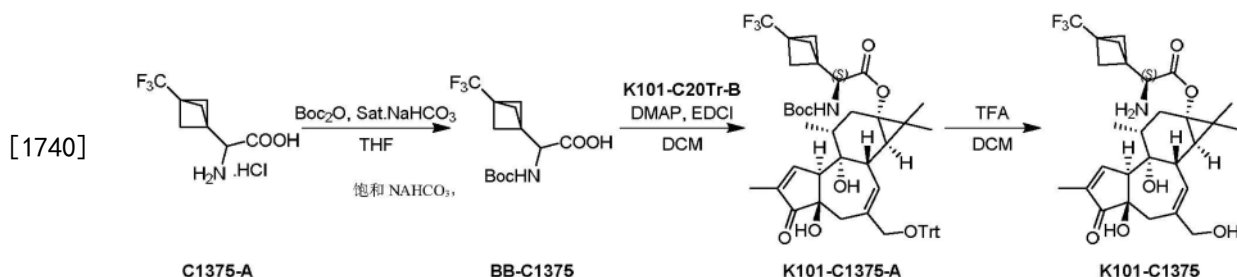
[1735] K101-C137301¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.51 (s, 1H), 5.60-5.59 (m, 1H), 5.23 (brs, 1H), 4.00-3.91 (m, 2H), 3.67 (s, 1H), 3.20 (s, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.48-2.40 (m, 2H), 2.21-2.18 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 8H), 1.71 (s, 3H), 1.46-1.45 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.83-0.76 (m, 4H)。

[1736] K101-C137302LC-MS (m/z): 512.2 [M+Na]⁺

[1737] K101-C137302¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.51 (s, 1H), 5.59-5.58 (m, 1H), 5.27 (brs, 1H), 3.99-3.90 (m, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.48-2.41 (m, 2H), 2.05-1.99 (m, 9H), 1.71 (s, 3H), 1.43-1.42 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.83-0.79 (m, 4H)。

[1738] 实施例62:K101-C1375的合成方案

[1739] K101-C1375的合成方案如下所示。



[1741] 化合物BB-C1375的制备.在0℃下向C1375-A (50mg, 203.56 μ mol, 1eq, HCl) 在THF (2mL) /H₂O (1mL) 中的溶液添加NaHCO₃ (42.75mg, 508.90 μ mol, 19.79 μ L, 2.5eq) 和Boc₂O (53.31mg, 244.27 μ mol, 56.12 μ L, 1.2eq)。将该混合物在20℃下搅拌12hr, 得到黄色溶液。LC-MS显示反应完成。用HCl (1N) 将反应混合物调节到pH 4并用MBTE (10mL $\times$ 3) 提取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗产物。将产物用PE (10mL) 洗涤, 得到BB-C1375 (75mg, 粗品), 为白色固体。

[1742] 化合物K101-C1375-A的制备.向K101-C20Tr-B (40mg, 67.71 μ mol, 1eq) 在DCM (2mL) 中的溶液添加BB-C1375 (41.88mg, 135.42 μ mol, 2eq)、DMAP (33.09mg, 270.84 μ mol, 4eq)、HOBt (10.06mg, 74.48 μ mol, 1.1eq) 和EDC (25.96mg, 135.42 μ mol, 2eq)。将该混合物在20℃下搅拌12hr, 得到黄色溶液。LC-MS显示发现期望的质量, 但仍有一些K101-C20Tr-B未反应。将该混合物在20℃下再搅拌12hr。LC-MS和TLC (洗脱液: PE/EtOAc=2/1) 显示反应完成。用H₂O (5mL) 淬灭反应并用DCM (10mL $\times$ 3) 提取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗产物。将产物通过prep-TLC (洗脱液: PE/EtOAc=2/1) 进行纯化, 得到K101-C1375-A (44mg, 49.89 μ mol, 73.67% 产率), 为白色固体。

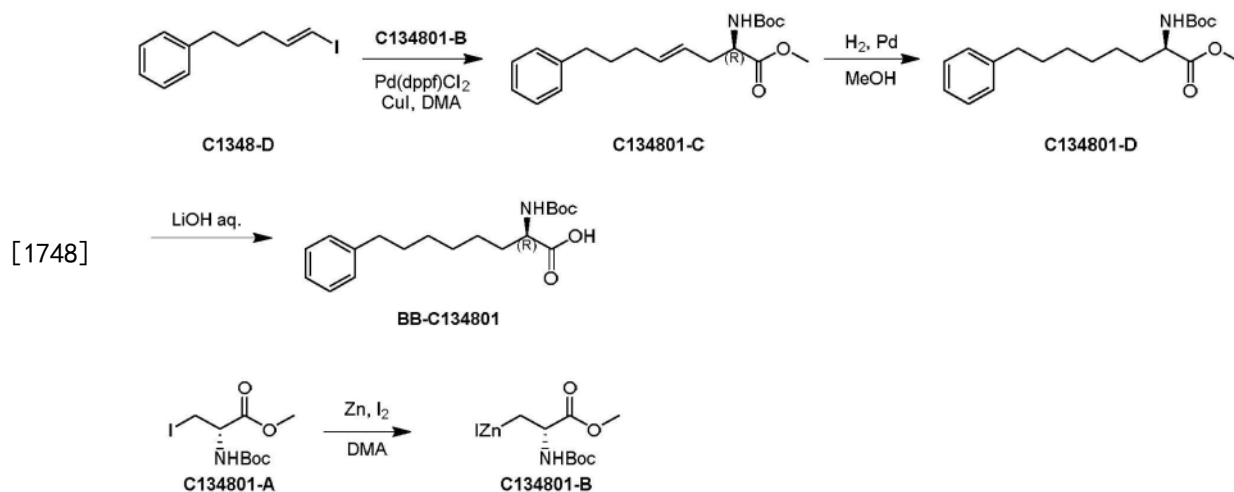
[1743] 化合物K101-C1375的制备. 在0℃下向K101-C1375-A (44mg, 49.89μmol, 1eq) 在DCM (3mL) 中的溶液添加TFA (770.00mg, 6.75mmol, 0.5mL, 135.37eq), 并在20℃下搅拌该混合物 12hr, 得到黄色溶液。LC-MS和TLC (洗脱液: PE/EtOAc = 2/1) 显示反应完成。通过N₂浓缩该反应混合物, 并将所生成的残余物溶解在MeOH (20mL) 中。将该混合物在20℃下搅拌12hr。LC-MS显示反应完成。浓缩该混合物, 得到粗产物, 将其溶解在MBTE (20mL) 中并用饱和NaHCO₃ (10mL) 洗涤。分离有机层, 用MBTE (20mL × 3) 提取水层。合并的有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗产物。将产物通过prep-TLC (洗脱液: PE/EtOAc = 10/1) 进行纯化, 得到K101-C1375 (11.7mg, 20.18μmol, 40.45%产率, 93.05%纯度), 为白色固体。

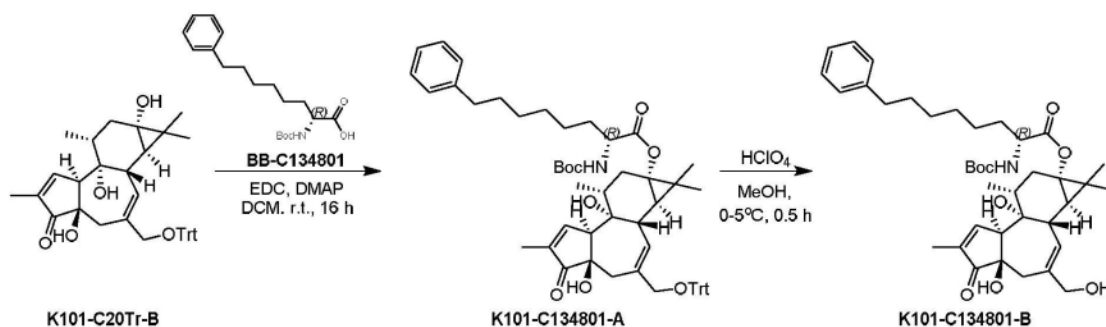
[1744] LC-MS (m/z): 562.2 [M+Na]⁺

[1745] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.58 (s, 1H), 5.64-5.63 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.60 (s, 1H), 3.21 (s, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.52-2.43 (m, 2H), 2.21-2.01 (m, 8H), 1.77 (s, 3H), 1.58-1.55 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.98-0.93 (m, 4H)

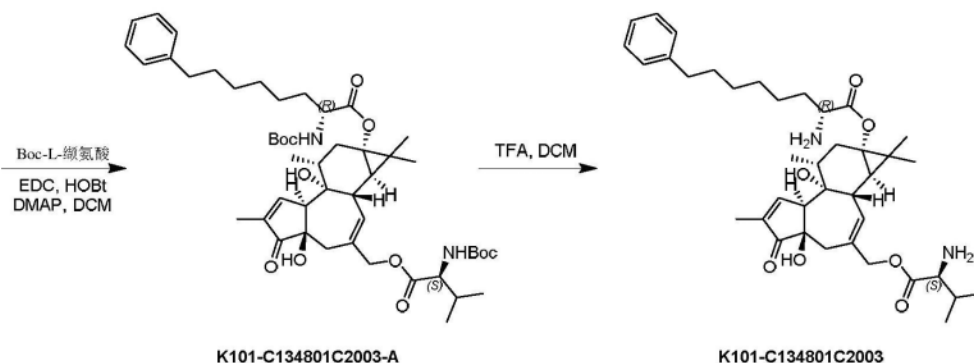
[1746] 实施例63: K101-C134801C2003的合成方案

[1747] K101-C134801C2003的合成方案如下所示。





[1749]



[1750] 化合物C134801-C的制备. 在 N_2 下向C1348-D (2g, 7.35mmol, 1eq) 在DMA (2mL) 中的溶液添加CuI (139.97mg, 734.96 μmol , 0.1eq) 和C134801-B (4.06g, 10.29mmol, 1.4eq) 和Pd (dppf) Cl_2 (537.77mg, 734.96 μmol , 0.1eq)。将该混合物在 N_2 下于90°C搅拌5hr, 得到黑色悬浮液。LC-MS和TLC (洗脱液: PE/EtOAc = 3/1) 显示反应完成。将该反应混合物用 H_2O (100mL) 淬灭并用MBTE (40mL $\times$ 3) 提取。有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到粗产物。将产物通过快速柱 (洗脱液: PE/EtOAc = 100% PE至20%) 进行纯化, 得到C134801-C (750mg, 2.16mmol, 29.37% 产率), 为黄色油状物。

[1751] 化合物C134801-D的制备. 在 N_2 下向C134801-C (0.75g, 2.16mmol, 1eq) 在MeOH (15mL) 中的溶液添加Pd/C (500mg, 2.16mmol, 50%纯度, 1eq)。将该悬浮液在真空下脱气并用 H_2 吹扫数次。将该混合物在 H_2 (15psi) 下于20°C搅拌12小时。LC-MS显示反应完成后, 将该混合物在硅藻土上过滤, 然后浓缩, 得到C134801-D (750mg, 2.15mmol, 99.42% 产率), 为黑色油状物。

[1752] 化合物BB-C134801的制备. 在0°C下向C134801-D (750mg, 2.15mmol, 1eq) 在THF (5mL) / H_2O (1mL) 中的溶液添加LiOH. H_2O (90.06mg, 2.15mmol, 1eq)。使该混合物在20°C下搅拌12hr, 得到黄色溶液。LC-MS显示反应完成。将反应混合物用HCl (1N) 调节至pH 4并用MBTE (20mL $\times$ 3) 提取。有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到BB-C134801 (700mg, 2.09mmol, 97.24% 产率), 为黄色油状物。

[1753] 化合物C134801-B的制备. 将锌 (6g) 用1N HCl水溶液 (30mL) 在搅拌下处理10min。过滤该混合物, 并用水 (30mL)、EtOH (30mL) 和甲苯 (30mL) 顺序洗涤, 并真空干燥得到活化锌粉。将活化Zn (2.62g, 40.11mmol, 4eq) 和 I_2 (127.24mg, 501.32 μmol , 100.98 μL , 0.05eq) 在DMA (10mL) 中的混合物在20°C下搅拌5min并滴加在DMA (10mL) 中的C134801-A (3.3g, 10.03mmol, 1eq)。将该反应混合物在20°C下搅拌25min, 得到黑色悬浮液。

[1754] 化合物K101-C134801-A的制备. 向K101-C20Tr-B (200mg, 338.55 μmol , 1eq) 在DCM

(3mL) 中的溶液添加BB-C134801 (193.06mg, 575.54 μ mol, 1.7eq)、DMAP (165.44mg, 1.35mmol, 4eq)、HOBt (50.32mg, 372.41 μ mol, 1.1eq) 和EDC (110.33mg, 575.54 μ mol, 1.7eq)。将该混合物在20℃下搅拌12hr, 得到黄色溶液。LC-MS显示了存在期望的质量, 但仍有一些K101-C20Tr-B未反应。将该混合物在20℃下再搅拌12hr再接一个12hr, 得到黄色溶液。LC-MS和TLC (洗脱液: PE/EtOAc = 2/1) 显示反应完成。将该反应混合物用H₂O (10mL) 淬灭并用MBTE (15mL $\times$ 3) 提取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗产物。将产物通过快速柱 (洗脱液: PE/EtOAc = 100% PE to 40%) 进行纯化, 得到K101-C134801-A (210mg, 231.23 μ mol, 68.30%产率), 为黄色固体。

[1755] 化合物K101-C134801-B的制备. 在0℃下向K101-C134801-A (210mg, 231.23 μ mol, 1eq) 在MeOH (5mL) 中的溶液添加HClO₄ (46.46mg, 462.47 μ mol, 27.99 μ L, 2eq)。将该混合物在0℃下搅拌0.5hr, 得到黄色溶液。LC-MS显示反应完成。将该反应混合物用饱和NaHCO₃ (10mL) 淬灭并用MBTE (15mL $\times$ 3) 提取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗产物。将该产物通过快速柱 (洗脱液: PE/EtOAc = 100% 至 50%) 进行纯化, 得到K101-C134801-B (120mg, 180.22 μ mol, 77.94%产率), 为黄色固体。

[1756] 化合物K101-C134801C2003-A的制备. 向K101-C134801-B (120mg, 180.22 μ mol, 1eq) 在DMF (3mL) 中的溶液添加Boc-L-缬氨酸 (78.31mg, 360.44 μ mol, 2eq)、DMAP (88.07mg, 720.88 μ mol, 4eq)、DIEA (46.58mg, 360.44 μ mol, 62.78 μ L, 2eq) 和HATU (137.05mg, 360.44 μ mol, 2eq)。将该混合物在20℃下搅拌12hr, 得到黄色溶液。LC-MS和TLC (洗脱液: PE/EtOAc = 1/1) 显示反应完成。将该反应混合物用H₂O (15mL $\times$ 3) 淬灭, 合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 然后浓缩, 得到粗产物。将产物通过快速柱 (洗脱液: PE/EtOAc = 100% 至 40%) 进行纯化, 得到K101-C134801C2003-A (120mg, 138.71 μ mol, 76.97%产率), 为黄色固体。

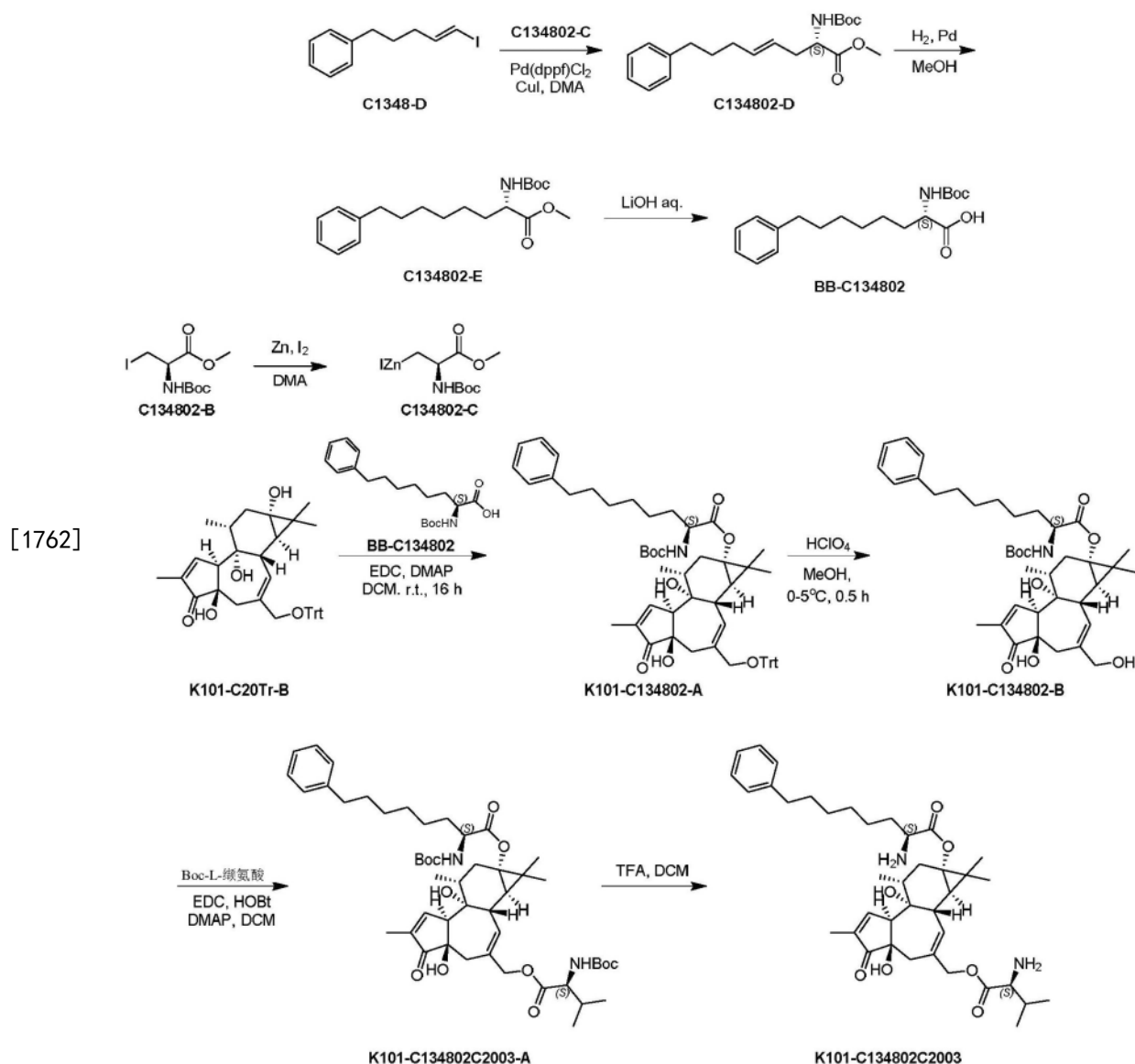
[1757] 化合物K101-C134801C2003的制备. 向K101-C134801C2003-A (120mg, 138.71 μ mol, 1eq) 在DCM (3mL) 中的溶液添加TFA (770.00mg, 6.75mmol, 500.00 μ L, 48.68eq)。将该混合物在0℃下搅拌3hr, 得到黄色溶液。LC-MS显示发现期望的质量, 但仍有一些K101-C134801C2003-A未反应。使该混合物在20℃下再搅拌12hr。LC-MS显示反应完成。通过N₂浓缩该反应混合物并将所生成的产物溶解在DCM (20mL) 中。用饱和NaHCO₃将溶液调节至pH 8后, 分离有机层, 水层用DCM (20mL $\times$ 3) 提取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到K101-C134801C2003 (72.6mg, 103.89 μ mol, 74.89%产率, 95.14%纯度), 为白色固体。

[1758] LC-MS (m/z): 665.4 [M+H]⁺

[1759] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.56 (s, 1H), 7.30-7.10 (m, 5H), 5.75 (d, 1H, J = 3.6Hz), 4.70-4.50 (m, 3H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.70-2.40 (m, 4H), 2.20-1.95 (m, 3H), 1.80-1.55 (m, 8H), 1.45-1.30 (m, 6H), 1.21 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.0-0.90 (m, 10H)。

[1760] 实施例64: K101-C134802C2003的合成方案

[1761] K101-C134802C2003的合成方案如下所示。



[1763] 化合物C134802-D的制备. 在N₂下向C134802-C (4.35g, 11.02mmol, 1.5eq) 在DMA (10mL) 中的溶液添加CuI (139.97mg, 734.96μmol, 0.1eq) 和C1348-D (2g, 7.35mmol, 1eq) 和 Pd(dppf)Cl₂ (537.77mg, 734.96μmol, 0.1eq)。将该混合物在N₂下于90℃搅拌12hr, 得到黑色悬浮液。LC-MS和TLC (洗脱液: PE/EtOAc=4/1) 显示反应完成。用H₂O (200mL) 淬灭该反应混合物, 并用提取 (100mL×3) MBTE。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗产物。将产物通过快速柱 (洗脱液: PE/EtOAc=100%PE至10%) 进行纯化, 得到C134802-D (1g, 2.88mmol, 39.16% 产率), 为黄色油状物。

[1764] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.27 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 5.58-5.1 (m, 1H), 5.34-5.26 (m, 1H), 5.02-5.00 (m, 2H), 4.37-4.32 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.48-2.44 (m, 2H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.71-1.66 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

[1765] 化合物C134802-E的制备. 在N₂下向C134802-D (1g, 2.88mmol, 1eq) 在MeOH (20mL) 中的溶液添加Pd/C (200mg, 2.88mmol, 50%纯度, 1eq)。将该悬浮液在真空下脱气并用H₂吹扫数次。将该混合物在H₂ (15psi) 下于20℃搅拌12小时。LC-MS显示反应完成后, 将该混合物在硅藻土上过滤, 用MeOH (60mL) 洗涤, 然后浓缩, 得到C134802-E (800mg, 2.29mmol, 79.54%

产率),为黄色油状物。

[1766] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.31-6.98 (m, 5H), 5.05-4.98 (m, 1H), 4.31-4.26 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.61-2.57 (m, 2H), 1.76-1.62 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.33-1.22 (m, 4H)。

[1767] 化合物BB-C134802的制备. 在 0°C 下向C134802-E (700mg, 2.00mmol, 1eq) 在THF (10mL) /H₂O (1.4mL) 中的溶液添加LiOH·H₂O (84.06mg, 2.00mmol, 1eq)。使该混合物在 20°C 下搅拌12hr, 得到黄色溶液。LC-MS显示反应完成。用MBTE (20mL) 提取该反应混合物。将水层用HCl (0.5N) 酸化至pH=3并用EtOAc (30mL×3) 提取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到BB-C134802 (560mg, 1.61mmol, 80.54%产率, 96.63%纯度, 98.7%ee%), 为黄色油状物。

[1768] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.28-7.16 (m, 5H), 7.05-7.03 (m, 1H), 3.87-3.81 (m, 1H), 2.57-2.55 (m, 2H), 1.61-1.53 (m, 4H), 1.37 (s, 9H), 1.32-1.18 (m, 6H)。

[1769] 化合物C134802-C的制备. 将锌 (6g) 用1N HCl水溶液 (30mL) 在搅拌下处理10分钟。将该混合物过滤, 并用水 (30mL)、EtOH (30mL) 和甲苯 (30mL) 顺序洗涤, 真空干燥得到活化锌粉。将活化锌 (3.18g, 48.61mmol, 4eq) 和I₂ (154.23mg, 607.66 μ mol, 122.40 μ L, 0.05eq) 在DMA (90mL) 中的混合物在 20°C 下搅拌5min。然后滴加在DMA (30mL) 中的C134802-B (4g, 12.15mmol, 1eq)。将该反应混合物在 20°C 下搅拌25min, 得到黑色悬浮液并进一步纯化即用于下一步。

[1770] 化合物K101-C134802-A的制备. 向K101-C20Tr-B (200mg, 338.55 μ mol, 1eq) 在DCM (5mL) 中的溶液添加BB-C134802 (136.28mg, 406.27 μ mol, 1.2eq)、DMAP (165.44mg, 1.35mmol, 4eq)、HOBt (48.03mg, 355.48 μ mol, 1.05eq) 和EDC (77.88mg, 406.27 μ mol, 1.2eq)。将该混合物在 20°C 下搅拌12hr, 得到黄色溶液。LC-MS显示存在期望的质量, 但仍有一些K101-C20Tr-B未反应。将该混合物在 20°C 下再搅拌16hr, 得到黄色溶液。LC-MS和TLC (洗脱液: PE/EtOAc=2/1) 显示反应完成。用饱和NaHCO₃ (50mL) 淬灭该反应混合物并用DCM (80mL×3) 提取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗产物。将产物通过制备型TLC (洗脱液: PE/EtOAc=2/1) 进行纯化, 得到K101-C134802-A (200mg, 220.22 μ mol, 65.05%产率), 为黄色固体。

[1771] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.60 (s, 1H), 7.47-7.44 (m, 6H), 7.33-7.28 (m, 7H), 7.24-7.20 (m, 7H), 5.62-5.61 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.25 (brs 1H), 3.54 (s, 2H), 3.29 (s, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.64-2.60 (m, 2H), 2.52-2.40 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 6H), 1.80 (s, 4H), 1.64-1.60 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.37-1.29 (m, 5H), 1.23 (s, 3H), 1.007 (s, 3H), 0.90-0.86 (m, 4H)。

[1772] 化合物K101-C134802-B的制备. 在 0°C 下向K101-C134802-A (190mg, 209.21 μ mol, 1eq) 在MeOH (5mL) 中的溶液添加HClO₄ (42.03mg, 418.42 μ mol, 25.32 μ L, 2eq)。将该混合物在 0°C 下搅拌0.5hr, 得到黄色溶液。LC-MS显示反应完成。用饱和NaHCO₃ (4mL) 淬灭该反应混合物并用DCM (20mL×3) 提取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗产物。粗产物通过快速柱 (洗脱液: PE/EtOAc=100%至50%) 进行纯化, 得到K101-C134802-B (150mg), 为黄色固体。

[1773] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.58 (s, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 3H), 5.66-5.65 (m, 1H), 4.94-4.92 (m, 1H), 4.30-4.24 (m, 1H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.27 (s, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.62-2.48 (m, 4H), 2.24 (s, 1H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.78 (s, 4H), 1.49-1.44 (m, 10H), 1.34-1.26 (m, 6H), 1.21 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.88-0.87 (m, 4H)。

[1774] 化合物K101-C134802C2003-A的制备. 向K101-C134802-B (150mg, 225.27 μ mol,

1eq) 在DMF (5mL) 中的溶液添加Boc-L-缬氨酸 (97.89mg, 450.55 μ mol, 2eq)、DMAP (110.09mg, 901.10 μ mol, 4eq)、DIEA (58.23mg, 450.55 μ mol, 78.48 μ L, 2eq) 和HATU (170.31mg, 450.55 μ mol, 2eq)。将该混合物在20℃下搅拌28hr, 得到黄色溶液。LC-MS显示反应完成。用H₂O (30mL) 淬灭该反应混合物, 有机层经Na₂SO₄干燥, 然后浓缩, 得到粗产物。将产物通过快速柱 (洗脱液: PE/EtOAc=100%至30%) 进行纯化, 得到K101-C134802C2003-A (150mg, 173.39 μ mol, 76.97%产率), 为黄色固体。

[1775] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.61 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 2H), 5.75 (m, 1H), 5.03-5.00 (m, 2H), 4.59-4.52 (m, 2H), 4.25-4.16 (m, 2H), 3.29 (s, 1H), 3.01-3.00 (m, 1H), 2.64-2.38 (m, 4H), 2.21-2.07 (m, 2H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.63-1.47 (m, 21H), 1.37-1.24 (m, 6H), 1.10 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.98-0.96 (m, 5H), 0.90-0.87 (m, 7H)。

[1776] 化合物K101-C134802C2003的制备。向K101-C134802C2003-A (150mg, 173.39 μ mol, 1eq) 在DCM (5mL) 中的溶液添加TFA (770.00mg, 6.75mmol, 500.00 μ L, 38.95eq)。将该混合物在20℃下搅拌1hr, 得到黄色溶液。LC-MS显示反应完成。通过N₂浓缩该反应混合物并将所生成的产物溶解在MTBE (20mL) 中。用饱和NaHCO₃将该溶液调节至pH 8后, 分离有机层, 用MTBE (20mL $\times$ 3) 提取水层。合并的有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到K101-C134802C2003 (85.2mg, 123.43 μ mol, 71.19%产率, 96.32%纯度), 为黄色固体。

[1777] LC-MS (m/z): 687.4 [M+Na]⁺

[1778] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.56 (s, 1H), 7.30-7.10 (m, 5H), 5.80-5.75 (m, 1H), 4.70-4.50 (m, 3H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.20-3.05 (m, 2H), 2.70-2.50 (m, 3H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.20-1.95 (m, 3H), 1.85-1.45 (m, 8H), 1.45-1.25 (m, 6H), 1.21 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.0-0.90 (m, 10H)。

[1779] 实施例65: 与PKC同种型的C1b结构域结合的化合物

[1780] 测试了本公开中描述的化合物与PKC同种型的C1b结构域的结合亲和力。化合物与PKC同种型的C1b结构域的结合亲和力由使用放射性示踪剂3H-PDBu和重组GST-C1b或全长人PKC蛋白的竞争性结合测定, 基于从以下文献改良的程序得出:《分子生物学方法》(Methods in Molecular Biology), 第233卷: A.C.Newton编著的蛋白激酶C方案 (Protein Kinase C Protocols), Humana Press Inc., Totowa, NJ (2003), 以及Beans等人, Proc Natl Acad Sci U S A. 2013, 110 (29): 11698-703。

[1781] 合成人PKC α 、 δ 、 ϵ 、 θ 和PKD1 (PKC μ) 的C1b结构域的编码基因并插入到用于通过IPTG诱导在大肠杆菌 (E.coli) BL21 (DE3) 中表达和生产GST-C1b蛋白的pGEX-2TK或pGEX-4T1载体中。通过谷胱甘肽琼脂糖4B纯化靶蛋白, 如果需要, 随后进行离子交换层析以达到纯度>70%。将所述纯化蛋白的等分试样储存在-80度用于结合测定 (储存缓冲液: 20mM Tris pH 8.0, 200mM NaCl, 10%甘油, 1mM DTT)。全长PKC δ 购自Millipore (目录号14-504)。

[1782] 竞争性结合测定在96孔板 (Agilent-5042-1385) 中进行。300 μ L反应物含有60 μ L的1mg/mL磷脂酰丝氨酸 (Sigma-P7769)、1 μ L DMSO、受试化合物 (10点3倍或4倍连续稀释) 或PDBu (Sigma-P1269) (终浓度为5或10 μ M, 作为非特异性结合对照)、19 μ L测定缓冲液 (50mM Tris-HCl pH7.4, 100mM KCl, 0.15mM CaCl₂和0.2%BSA)、200 μ L蛋白 (终浓度为1-10nM) 和20 μ L³H-PDBu (ARC-ART 0485) (终浓度为1-10nM)。将该板在振荡器上以300rpm于37℃温育

10分钟,然后放在冰上20分钟。将反应混合物通过GF/B过滤板(PE-6005177)过滤,并将所述板用洗涤缓冲液(20mM Tris-HCl pH7.4,4℃储存)洗涤6次,然后在50℃干燥1小时。将过滤板的底部密封并向每个孔添加50μL的MicroScint-20(PerkinElmer)混合物。使用PerkinElmer MicroBeta2计数器对每个孔中捕获的³H-PDBu进行计数。使用GraphPad Prism5以模型“对数(抑制剂)与响应变量斜率(log(inhibitor) vs. response-variable slope)”分析所述数据来拟合IC₅₀,然后使用Cheng-Prusoff方程: $K_i = IC_{50} / (1 + \text{添加的放射性配体} / K_d)$,将IC₅₀转换为K_i。K_d是每种蛋白制品对³H-PDBu的结合亲和力,由实验确定。在相似表达系统中制备的无关蛋白不具有与³H-PDBu的特异性结合。表3中报告了二萜类化合物对人PKCα、δ、ε、θ和PKD1(PKCμ)的K_i值。

[1783] 如表3所示,一般而言,本公开的新二萜类化合物与新型PKC同种型的C1b结构域或PKD1(PKCμ)的结合亲和力远高于与常规PKCα的结合亲和力(差异高达>100倍)。二萜类化合物对人PKCα、δ、ε、θ和PKD1(PKCμ)的K_i值如下:A=≤5nM,B=>5nM and ≤10nM,C=>10nM且≤30nM;D=>30nM且≤60nM;E=>60nM且≤100nM,F=>100nM且≤200nM;G=>200nM且≤400nM;H=>400nM且≤800nM;I=>800nM且≤1000nM;J=>1000nM且≤2000nM,K=>2000nM且≤4000nM;L=>4000nM且≤6000nM;M=>6000nM且≤8000nM;N=>8000nM。

[1784] 表3

[1785]

化合物	PKC δ	PKC α	PKC θ	PKC ϵ	PKD1/PKC μ
PBDu (佛波醇 12,13-二丁酸酯)	A	G	A	A	A
K101A (或 K101, Prostratin)	G	M	F	F	D
K103 (TPA)	A	B	A	A	A
K101-C130H	M	N	K	K	L
K101-C1301	B	F	C	B	A
K101-C1302	A	D	A	A	A
K101-C1303	D	H	D	F	C
K101-C1304	B	F	B	C	A
K101-C1305	H	N	G	J	F
K101-C1306	F	J	F	G	C
K101-C1308	C	I	D	C	B
K101-C1311	C	H	C	D	A
K101-C1312	B	F	C	C	A
K101-C1313	C	G	C	C	A
K101-C1315	F	N	NT	NT	D
K101-C1316	F	M	NT	NT	D
K101-C1317	C	I	NT	NT	A
K101-C1318	B	F	C	D	A
K101-C1319	A	E	B	D	A
K101-C1320	D	K	NT	NT	C
K101-C1321	A	E	NT	NT	A

[1786]

K101-C1322	D	I	NT	NT	B
K101-C1323	G	N	NT	NT	F
K101-C1324	A	F	A	A	A
K101-C1325	D	L	NT	NT	D
K101-C1326	H	N	NT	NT	G
K101-C1327	A	E	B	C	A
K101-C1328	C	G	NT	NT	A
K101-C1329	A	D	B	C	A
K101-C1330	E	J	NT	NT	D
K101-C1331	B	F	NT	NT	A
K101-C1332	B	F	NT	NT	B
K101-C1333	A	E	A	C	A
K101-C1334	H	N	NT	NT	D
K101-C1335	G	N	NT	NT	E
K101-C1336	F	K	NT	NT	D
K101-C1337	C	J	NT	NT	B
K101-C1338	F	K	NT	NT	D
K101-C1339	G	L	NT	NT	E
K101-C1340	C	G	NT	NT	B
K101-C1341	D	J	NT	NT	C
K101-C1342	B	F	NT	NT	A
K101-C1343	D	J	NT	NT	C
K101-C1344	D	J	NT	NT	C
K101-C1345	A	D	C	C	A
K101-C1346	C	G	D	E	B
K101-C1347	A	C	A	B	A
K101-C134801	B	H	C	C	A

[1787]

K101-C134802	A	D	A	C	A
K101-C134901	C	G	C	C	B
K101-C134902	A	D	B	C	A
K101-C1350	C	H	NT	NT	A
K101-C1351	D	J	NT	NT	C
K101-C1352	G	L	NT	NT	G
K101-C1353	H	N	NT	NT	L
K101-C1354	D	J	NT	NT	C
K101-C1355	F	NT	NT	NT	D
K101-C135601	D	J	NT	NT	C
K101-C135602	C	G	NT	NT	A
K101-C1357	G	N	NT	NT	D
K101-C1358	C	G	NT	NT	B
K101-C135901	D	J	D	E	C
K101-C135902	B	E	C	C	B
K101-C136101	C	H	C	C	B
K101-C136102	C	D	A	B	A
K101-C1364	C	G	NT	NT	NT
K101-C1365	F	L	NT	NT	D
K101-C137001	C	I	D	D	C
K101-C137002	C	G	C	D	B

[1788] TPA=12-0-十四酰基佛波醇-13-乙酸酯(TPA),通常也称为十四酰佛波乙酸酯和佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯(PMA)。

[1789] NT=未测试

[1790] 实施例66:Western印迹评估所述二萜类化合物对PKC和下游靶蛋白的激活

[1791] 根据专利(WO/2017/083783)中描述的方法,将A549肺癌细胞(~300万个细胞)接种在10cm组织培养皿中(或~100万个细胞接种在6cm培养皿中)并生长过夜。然后用不同药物按指定的浓度处理细胞30分钟。(WO/2017/083783)描述了细胞裂解物制备、蛋白质定量、SDS-PAGE和Western印迹的程序。 β -肌动蛋白或粘着斑蛋白用作上样对照。如果使用二抗抗小鼠IgG HRP偶联物或抗兔IgG HRP偶联物(以1:2000-1:10000稀释),则使用Imagequant LAS4000(GE)来扫描膜。对于ProteinSimple Wes系统,遵循制造商的程序(ProteinSimple12-230kDa Wes分离模块)进行样本制备、上样、运行和数据分析。

[1792] 结果:1 μ M Prostratin (K101) 和0.3 μ M本文公开的二萜类化合物,例如K101-C1319、-C1321、-C1327和-C1329,在A549细胞中诱导了下列物质的高水平磷酸化:PKC μ (由以下磷酸特异性抗体检测:P-PKD/PKC μ (S916),Cell Signaling Technology,目录号2051,和P-PKD/PKC μ (S744/748),Cell Signaling Technology,目录号2054),PKC δ (由以下磷酸特异性抗体检测:P-PKC δ (T505),Cell Signaling Technology目录号9374),和PKC下游靶标之一Erk1/2(由以下磷酸特异性抗体检测:P-Erk1/2 (T202/Y204),Cell Signaling Technology,目录号9106)(图1)。这些位点的磷酸化与PKC同种型和Erk1/2的急性激活或催化活性有关联。高水平的磷酸化表明强激活。令人惊讶的是,K101-C1327的对映异构体K101-C1337对这些蛋白质诱导的磷酸化水平要低得多,表明在C12上的部分的立体化学对于决定化合物的效力非常重要。其它效力较低的化合物,例如K101-C1303、-C1315、-C1316和-C1336,在3 μ M下诱导磷酸化。

[1793] 在A549细胞中以两种不同浓度测试了对新型PKC同种型和PKC μ 具有良好结合亲和力的二萜类化合物子集,以通过蛋白质印迹分析评估PKC μ 、PKC δ 和Erk1/2的激活。除上述磷酸特异性抗体外,还使用了另外一种磷酸特异性抗体P-PKC δ (S299) (Abcam目录号133456)。该抗体已在文献(Durgan等人,FEBS Lett.2007,581(18):3377-81,蛋白激酶C δ 激活的新型磷酸化位点标志物(Novel phosphorylation site markers of protein kinase C delta activation))中显示出能够检测PKC δ 的激活。包括K-101(prostratin,1 μ M)作为参比化合物。

[1794] 结果示于图2、3、4A和4B。总之,所有这些化合物在所测试的浓度范围内都以剂量依赖性方式表现出PKC μ 、PKC δ 和Erk1/2的激活。细胞PKC激活的相对强度同这些化合物与PKC同种型的结合亲和力良好相关。

[1795] 实施例67:化合物对PANC1细胞系中CaMKii磷酸化的效应

[1796] 将Panc1(胰腺癌细胞系)细胞(~5-800万个)接种在10cm培养皿中(或~200万个细胞接种在6cm培养皿中)并在第二天用prostratin(K-101,0.2 μ M和1 μ M)或0.02 μ M和0.1 μ M的K101-C1347、-C134801和-C134802处理48小时。然后收集/裂解细胞用于Western印迹分析。除了使用不同的裂解缓冲液(1ml 10X TNE[20mL 1M Tris pH7.5;30mL 5M NaCl;2mL 0.5M EDTA;48mL dH₂O],1ml 10%NP40,7.7mL dH₂O,100 μ L 10 $\times$ 蛋白酶抑制剂,100 μ L 10 $\times$ 磷酸酶抑制剂,和10 μ L DTT)外,如实施例65所述进行蛋白质定量、SDS-PAGE和Western印迹程序。为了评估二萜类化合物对CaMKii磷酸化的效应,使用磷酸特异性抗体P-CaMKii (T286) (Abcam,目录号32678)进行检测。CaMKii在T286处的磷酸化是在Wnt/Ca²⁺信号传导通路中当和Ca解离时CaMKii激酶激活的标志物,因此是抑制K-Ras干性的下游标志物(Wang等人,Ce11.2015,163(5):1237-51)。如图5所示,所有化合物均在T286处诱导CaMKii磷酸化。该结果表明PKC激活剂通过抑制K-Ras干性来激活CaMKii。

[1797] 实施例68:化合物对A549增殖的效应

[1798] 在A549中测试了所述二萜类化合物,A549是一种带有K-Ras激活突变的非小细胞肺癌细胞系。简而言之,将A549细胞以1,000个细胞/孔的密度接种在96孔板中,并在37 $^{\circ}$ C下温育24小时。通过在DMSO中连续3倍稀释来制备一系列不同浓度的化合物原液(500 $\times$)。将这些化合物在培养基中进一步稀释,然后添加到细胞中,使最终的DMSO浓度不超过0.25%。温育96小时后,每孔添加50 μ L CellTiter Glo试剂(Promega),并在10分钟后使用EnVision

(PerkinElmer) 测量发光。将仅用DMSO处理的细胞的发光设置为Max,如下计算抑制%:抑% = (Max-样本值)/Max×100。使用XL-fit软件(ID Business Solutions Ltd.)分析数据,并计算IC₅₀、相对IC₅₀、和最高抑制%。对A549肺癌细胞系生长抑制的IC₅₀示于表4。本公开中的一些化合物在低nM范围下就非常有效地阻滞A549肺癌细胞的增殖。另外,该系列化合物抑制A549增殖的效力同其与PKCs的结合亲和力良好相关。换言之,亲和力越高的结合剂对A549增殖的抑制效果越强。这进一步支持了这样一种观点,即需要激活而不是抑制某些PKC同种型来阻滞癌细胞的增殖,所述癌细胞中的一些可能带有K-Ras突变。这与以前的文献和普遍认为必须抑制PKC方能阻滞癌细胞生长(Kang,2014,New Journal of Science,2014:1-36)形成了鲜明对比。此处提供的数据与最近的发现一致,即在许多人类癌症中鉴定出PKC同种型的许多丧失功能而非获得功能的突变(Antal等人,2015,Cell,160:489-502)。二萜类化合物对A549细胞系的IC₅₀值如下:A=≤0.001μM,B=>0.001μM且≤0.01μM,C=>0.01μM且≤0.03μM,D=>0.03μM且≤0.06μM,E=>0.06μM且≤0.1μM,F=>0.1μM且≤0.2μM,G=>0.2μM且≤0.6μM,H=>0.6μM且≤1.0μM,I=>1.0μM且≤2.0μM,J=>2μM且≤5μM,K=>5μM且≤10μM,L=>10μM且≤30μM,以及M=>30μM)。

[1799] 表4

[1800]

化合物	IC ₅₀ μM (A549 细胞系)
K101 or K101A (prostratin)	D
K103 (TPA)	A
K101-C130H	M
K101-环氧化物	M
K101-DI-OH	M
K101-C1301	D
K101-C1302	C
K101-C1303	H
K101-C1304	D
K101-C1305	M
K101-C1306	M
K101-C1308	E
K101-C1311	F
K101-C1312	D
K101-C1313	E

[1801]

K101-C1315	I
K101-C1316	H
K101-C1317	H
K101-C1318	F
K101-C1319	E
K101-C1320	G
K101-C1321	D
K101-C1322	J
K101-C1323	J
K101-C1324	C
K101-C1325	I
K101-C1326	M
K101-C1327	E
K101-C1328	G
K101-C1329	E
K101-C1329-CI	E
K101-C1330	J
K101-C1331	E
K101-C1332	F
K101-C1333	B
K101-C1334	L
K101-C1335	L
K101-C1336	I
K101-C1337	G
K101-C1338	K
K101-C1339	K
K101-C1340	L

[1802]

K101-C1341	L
K101-C1342	E
K101-C1343	I
K101-C1344	I
K101-C1345	C
K101-C1346	G
K101-C1347	B
K101-C134802	B
K101-C134801	C
K101-C134902	D
K101-C134901	G
K101-C1350	H
K101-C1351	G
K101-C1352	K
K101-C1353	I
K101-C1354	G
K101-C1355	J
K101-C135602	F
K101-C135601	G
K101-C1357	J
K101-C1358	I
K101-C135902	C
K101-C135901	E
K101-C136102	B
K101-C136101	C
K101-C1364	G
K101-C1365	H

[1803]

K101-C137002	F
K101-C137001	F
K101-C137302	L
K101-C137301	L
K101-C1375	E
K101-C134801C2003	D
K101-C134802C2003	C

[1804] TPA=12-0-十四酰基佛波醇-13-乙酸酯(TPA),通常也称为十四酰佛波乙酸酯和佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯(PMA)。

[1805] 实施例69:化合物对多种癌细胞系增殖的效应

[1806] 测试了本公开中的化合物在阻滞一些其他癌细胞系增殖中的效力,所述癌细胞系包括K-Ras突变型胰腺细胞系Panc2.13和KP-4、白血病细胞系HL-60和淋巴瘤细胞系Namalwa和Mino。遵循与实施例67类似的程序。不同细胞系接种在96孔板中的初始细胞数不同:Panc2.13为3000个细胞/孔;KP-4为800-1000个细胞/孔;HL-60为5000个细胞/孔;Namalwa和Mino为5000-10000个细胞/孔。IC₅₀数据示于下表5。使用(K101的IC₅₀)/(化合物的IC₅₀)比率(表5括号中的数据)将不同测定批次的化合物效力相对于通用比较剂K101进行归一化。各种细胞系的IC₅₀和比率数据如下:A= $\leq 0.001\mu\text{M}$,B= $>0.001\mu\text{M}$ 且 $\leq 0.01\mu\text{M}$,C= $>0.01\mu\text{M}$,and $\leq 0.03\mu\text{M}$,D= $>0.03\mu\text{M}$ 且 $\leq 0.06\mu\text{M}$,E= $>0.06\mu\text{M}$ 且 $\leq 0.1\mu\text{M}$,F= $>0.1\mu\text{M}$ 且 $\leq 0.2\mu\text{M}$,G= $>0.2\mu\text{M}$ 且 $\leq 0.6\mu\text{M}$,H= $>0.6\mu\text{M}$ 且 $\leq 1.0\mu\text{M}$,I= $>1.0\mu\text{M}$ 且 $\leq 2.0\mu\text{M}$,J= $>2\mu\text{M}$ 且 $\leq 5\mu\text{M}$,K= $>5\mu\text{M}$ 且 $\leq 10\mu\text{M}$,L= $>10\mu\text{M}$ 且 $\leq 30\mu\text{M}$,以及M= $>30\mu\text{M}$

[1807] 表5

[1808]

化合物 ID	IC ₅₀ , μM (比率*)				
	Panc2.13 (胰腺)	KP-4 (胰腺)	HL-60 (白血病)	Namalwa (淋巴瘤)	Mino (淋巴瘤)

[1809]

K101	H (1)	G (1)	G (1)	E (1)	E (1)
K101-C1301	NT	NT	D (9.23)	D (1.73)	B (11)
K101-C1302	NT	NT	B(72)	B (13.8)	A (75)
K101-C1304	NT	NT	C (18)	C (3.29)	B (15.6)
K101-C1321	NT	NT	E (5.71)	D (1.15)	C (5.36)
K101-C1324	NT	NT	C (32.7)	B (8.63)	B (37.5)
K101-C1303	I (0.75)	H (0.67)	G (0.9)	G (0.19)	F (0.57)
K101-C1308	F (6.29)	F (4.18)	E (5.29)	D (1.38)	C (6.82)
K101-C1318	G (4.28)	F (3.29)	F (3.21)	E (0.93)	C (3.18)
K101-C1319	G (3.65)	F (3.54)	D (1.79)	D (1.53)	C (6)
K101-C1327	F (7.1)	F (4.18)	D (2.32)	D (2.03)	B (7.33)
K101-C1329	F (5.82)	E (4.6)	D (1.79)	D (1.6)	C (5.5)
K101-C1333	B (157)	B (135)	B (80)	B (20.9)	A (82.5)
K101-C1342	F (6.79)	E (5.75)	D (6.43)	D (1.68)	C (6.2)
K101-C1345	D (20.5)	C (20.3)	C (27.7)	B (7.42)	B (33)
K101-C1347	C (71.7)	B (48.4)	B (16.2)	B (18.2)	B (52.2)
K101-C134801	E (13.4)	D (8.52)	C (4.43)	C (4.93)	B (21.3)
K101-C134802	C (57.3)	B (50)	B (12.1)	B (16.1)	B (52.2)
K101-C134901	NT	NT	F (2.75)	F (0.49)	C (3.88)
K101-C134902	NT	NT	C (12)	C (3.5)	B (15.7)

[1810] NT=未测试

[1811] 实施例70:评估化合物对癌症干性效应的球体形成测定

[1812] 测试本公开的一组二萜类化合物以评估它们对阻滞癌细胞系例如PANC1、K-Ras突变型胰腺细胞系的球体形成的效应。简而言之,收获PANC1细胞,重悬为单细胞悬液,计数并以100个细胞/孔接种到Ultra Low Attachment Culture 96孔板(Corning,目录号3474)中的100 μ l含有2%Matrigel(Corning,目录号354234)和DMSO或化合物的完全培养基(有10%FBS)中。每个条件接种一式六份。将接种的细胞置于37 $^{\circ}$ C的组织培养箱中。每周每孔添加10 μ l含低血清的培养基(有0.1%FBS)。3-4周后计数形成的球体。球体形成效率表示为球体数/接种细胞数的百分比。

[1813] 结果示于图6A-6D中。所有化合物都显示出对从PANC1单细胞悬浮液形成球体的剂量依赖性抑制。K101或K101A是prostratin。表现出对球体形成效率有至少50%抑制的化合物为:K101-C1347和K101-C134802在 $\leq$ 50nM的浓度下;K101-C1308、K101-C1329、K101-

C1345和K101-C134801在 $\leq 150\text{nM}$ 的浓度下；K101在 $\leq 500\text{nM}$ 的浓度下；以及K101-C1346和K101-C1319在 $\leq 1500\text{nM}$ 的浓度下。

[1814] 实施例71：在动物中测试化合物——药代动力学研究

[1815] 对本公开所述的化合物进行药代动力学 (PK) 研究，并以在大鼠中通过静脉注射施用K101-C1327的PK研究为例。简而言之，将K101-C1327以 2.0mg/mL 的浓度溶解在pH 5的缓冲溶液中，并分别稀释至 0.04 和 0.08mg/mL ，从而以 2.5mL/kg 的给药体积获得 0.1 和 0.2mg/kg 的剂量。将K101-C1327给药溶液通过静脉推注施用于3只大鼠 (Sprague Dawley)。在1分钟、5分钟、15分钟、30分钟、1小时、2小时、4小时、7小时和24小时时采集血浆样本。通过LC-MS确定每个时间点的药物浓度。药物浓度和药代动力学参数的结果分别见下表6和表7。

[1816] 表6：在大鼠中推注后的K101-C1327血浆浓度

[1817]	推注后大鼠血浆中的 K101-C1327 浓度 (ng/mL)				
		剂量 0.1 mg/kg		剂量 0.2 mg/kg	
	时间点剂量 (小时)	平均值 (ng/mL)	SD	平均值 (ng/mL)	SD

[1818]

0.0167	216.0	50.0	334.0	107.0
0.0833	49.2	9.7	102.0	31.0
0.25	28.7	7.7	65.0	17.0
0.5	19.4	3.7	43.6	19.9
1	14.6	0.6	37.6	17.1
2	5.0	0.8	29.1	17.8
4	1.0	NA	6.0	NA
7	< 1	NA	< 1	NA
24	< 1	NA	< 1	NA

[1819] 表7:推注后大鼠血浆中K101-C1327的PK参数

[1820]

Dose	$t_{1/2}$ (hr)	C_0 (ng/mL)	AUC_{last} (hr*ng/mL)	V_z (L/kg)	V_{ss} (L/kg)	CL (mL/min/kg)	MRT_{Inf} (hr)
0.1 mg/kg	0.857	314	48.3	2.44	1.73	32.9	0.873
0.2 mg/kg	2.29	450	119	3.25	2.77	21.5	2.93

[1821] 实施例71:在异种移植模型中通过瘤内 (IT) 注射化合物的肿瘤清除

[1822] 在异种移植模型中通过肿瘤内注射途径测试了本公开中引用的化合物的抗肿瘤功效。在免疫缺陷 (无胸腺) Nu/Nu 小鼠的一边侧肋皮下植入Panc2.13胰腺癌细胞。当肿瘤生长到50-100mm³时,将每组三只小鼠七次每天瘤内 (IT) 注射以下物质进行处理:介质 (50%二甲亚砜 (DMSO) /50%聚乙二醇) 聚 (乙二醇) PEG400), K101-C1347 (4mg/mL, 20μl), K101-C134801 (20mg/mL, 20μl), 或K101-C134802 (4mg/mL, 20μl)。所有组都很好地耐受药物处理。所有化合物处理的小鼠在注射一或两次IT注射后均观察到肿瘤 (和覆盖肿瘤的皮肤) 的破溃。1-2周后结痂, 3-4周后皮肤恢复且疤痕很小。监测注射部位上或附近的肿瘤生长/再生长直至55天。图7显示了各处理组的肿瘤生长曲线。IT注射K101-K134801导致小鼠肿瘤完全清除。K101-C1347清除了三只小鼠中两只的肿瘤, 而K101-C134802清除了三只小鼠中一只

的肿瘤。

[1823] 本申请中引用的所有出版物、专利、专利申请和其它文献出于所有目的在此通过引用整体并入,其程度如同每个单独的出版物、专利、专利申请或其它文献被逐一指出出于所有目的通过引用并入一样。

[1824] 虽然已经说明和描述了各种具体实施方式,但应领会,在不背离本发明的精神和范围的情况下可以进行各种改变。

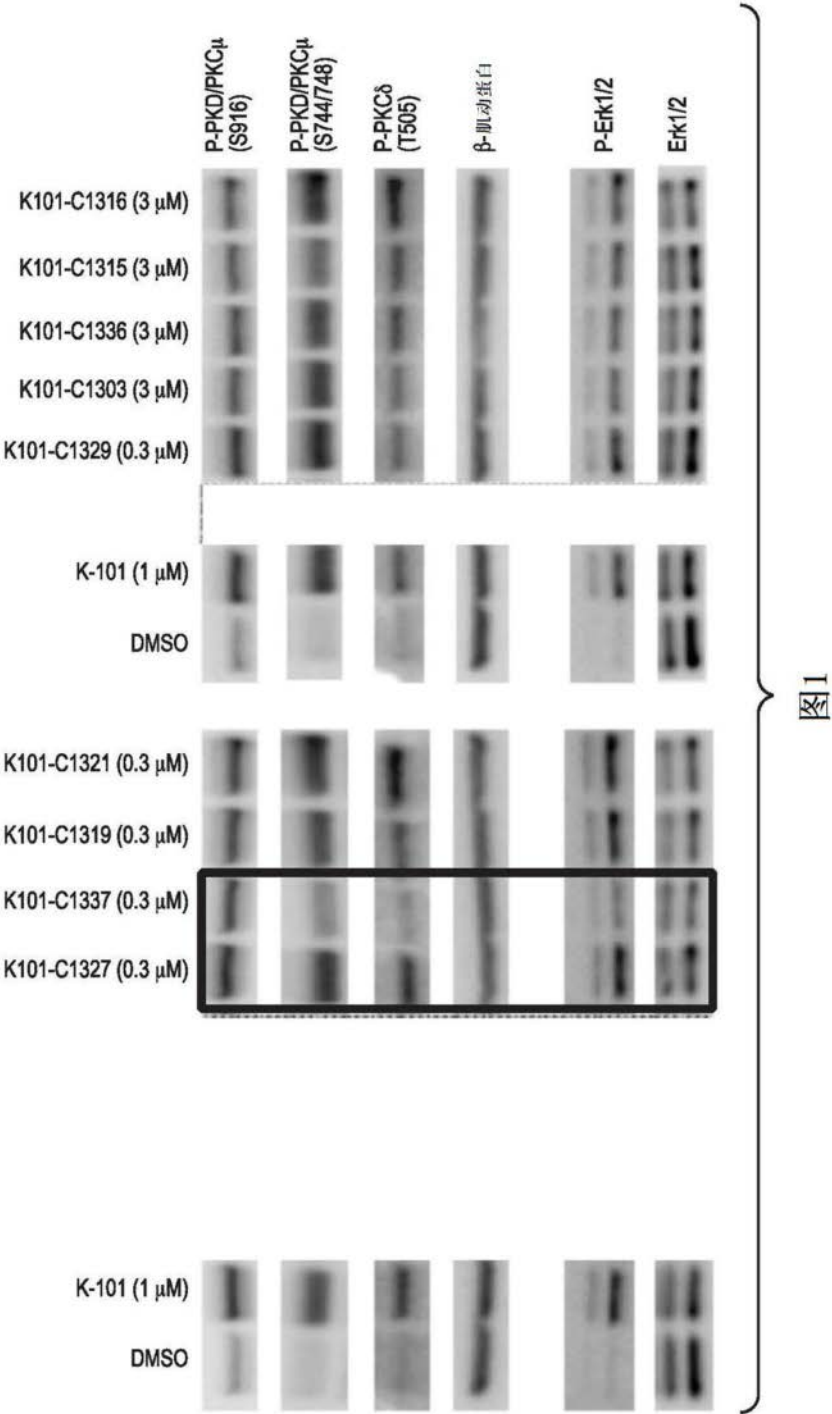


图1

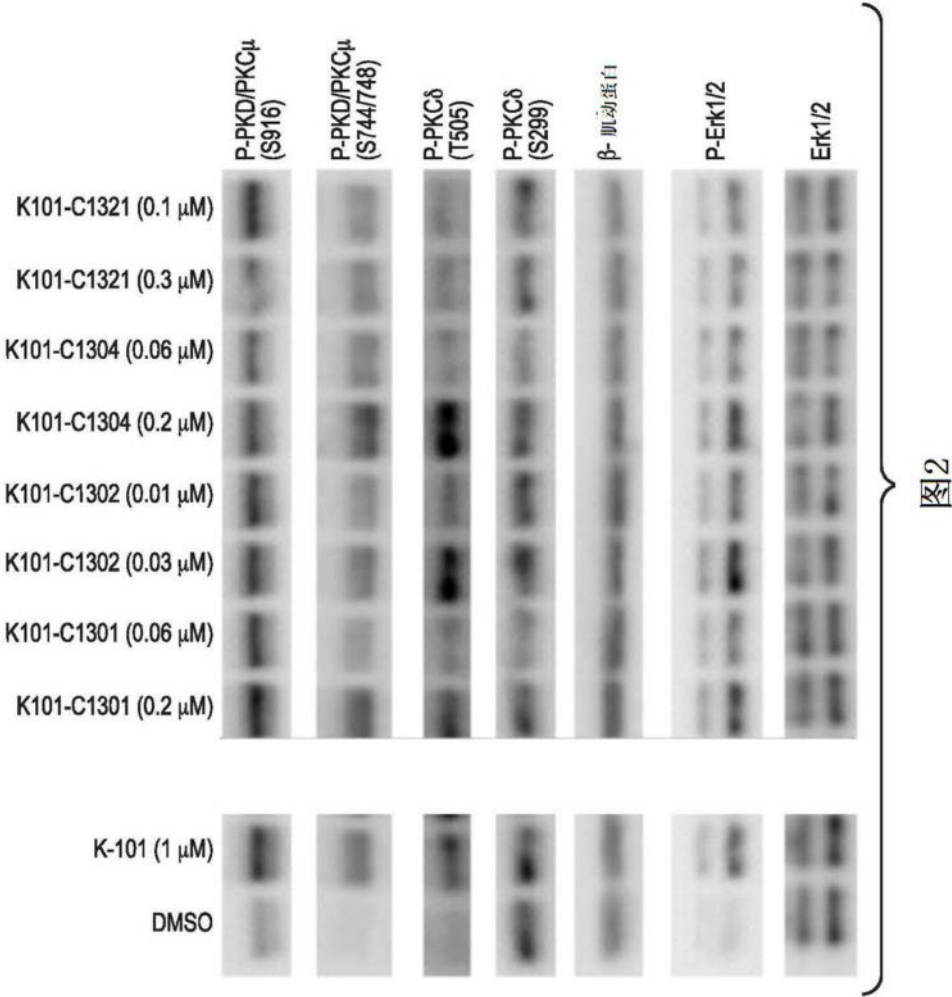


图2

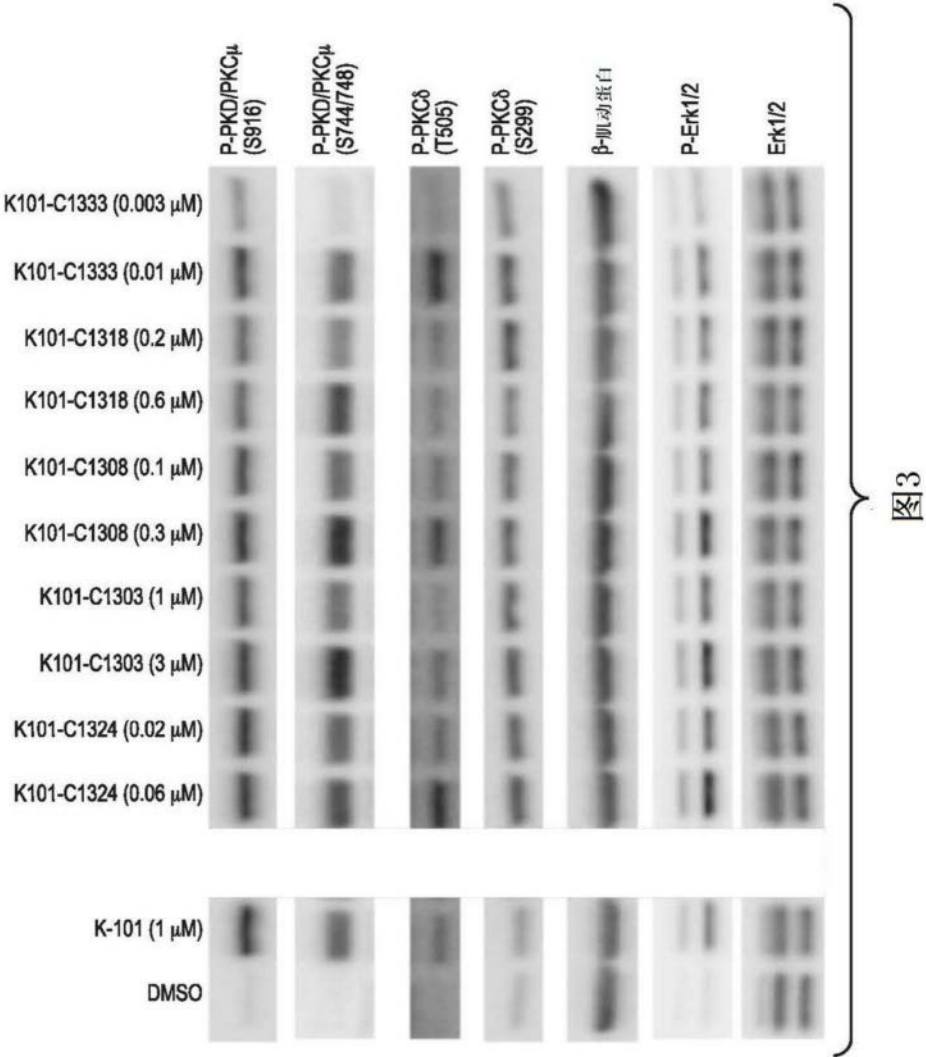


图3

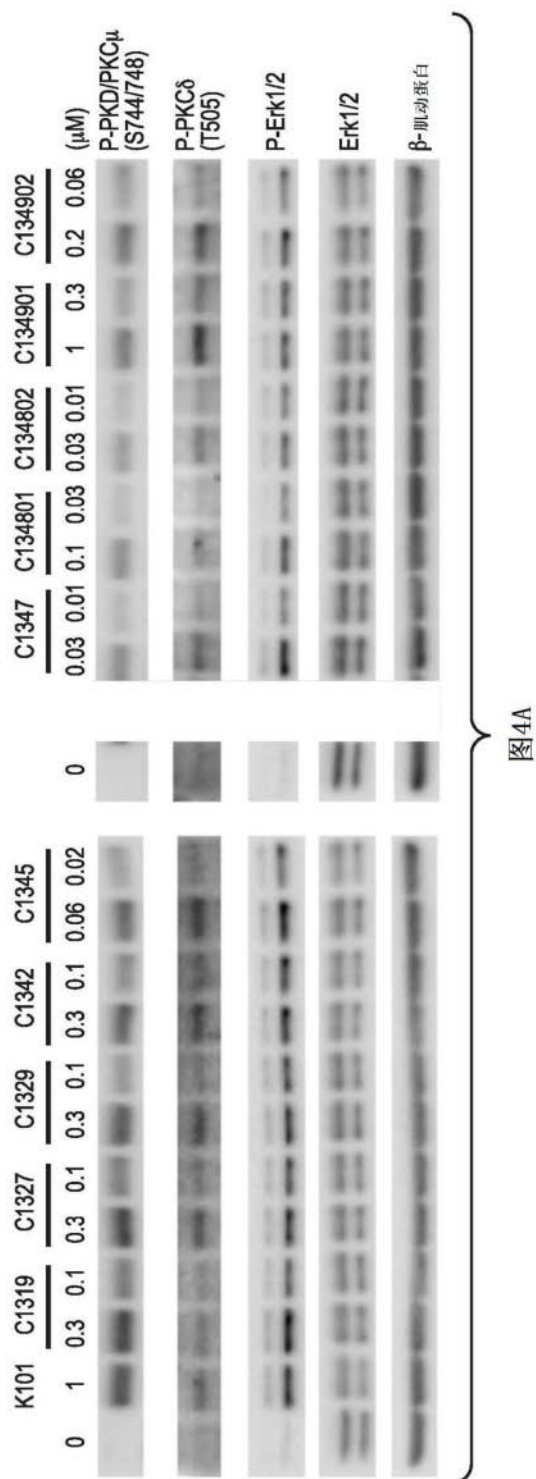


图4A

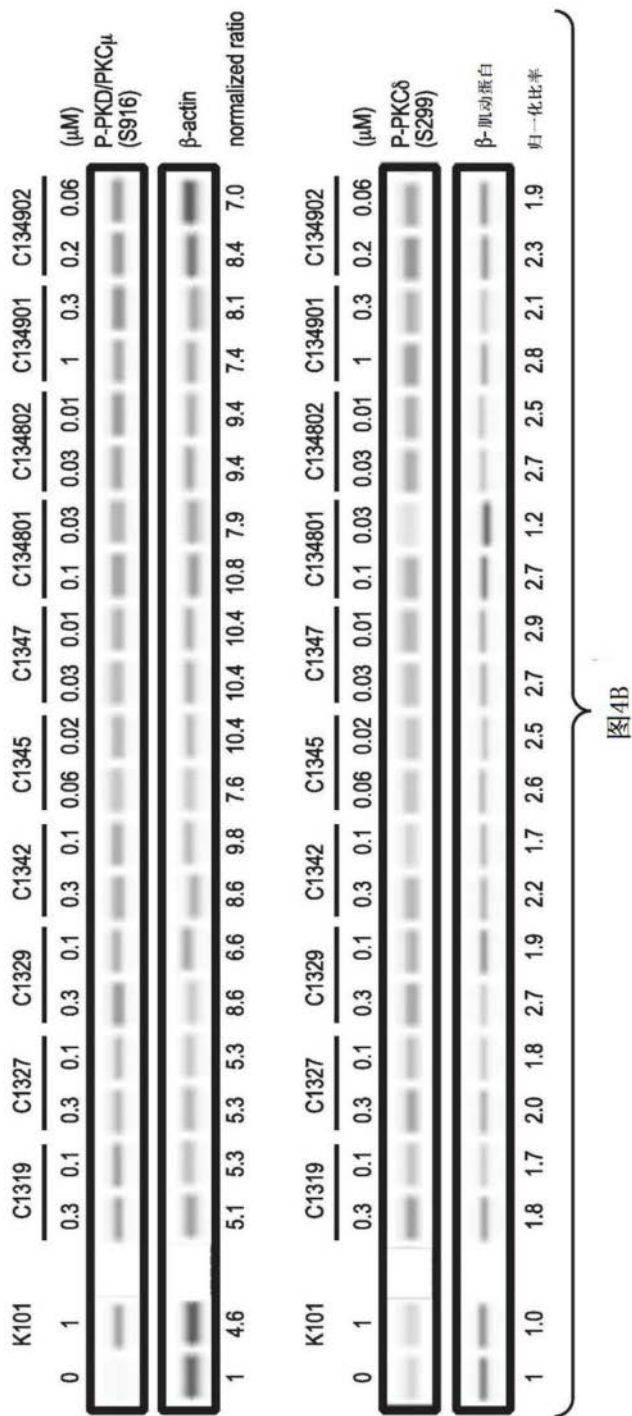


图4B

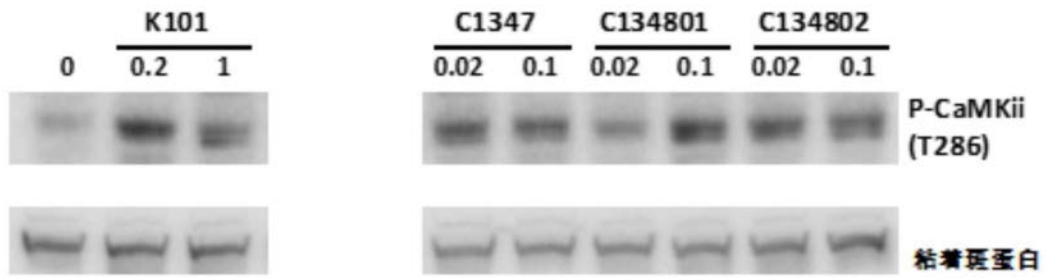


图5

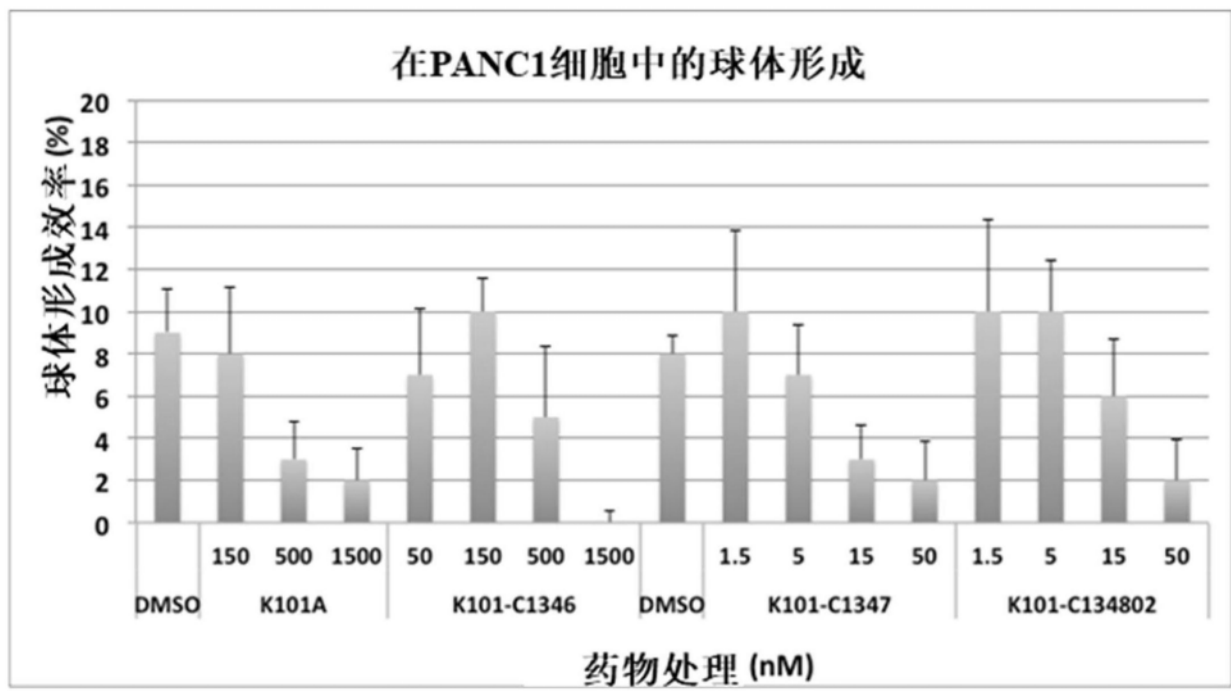


图6A

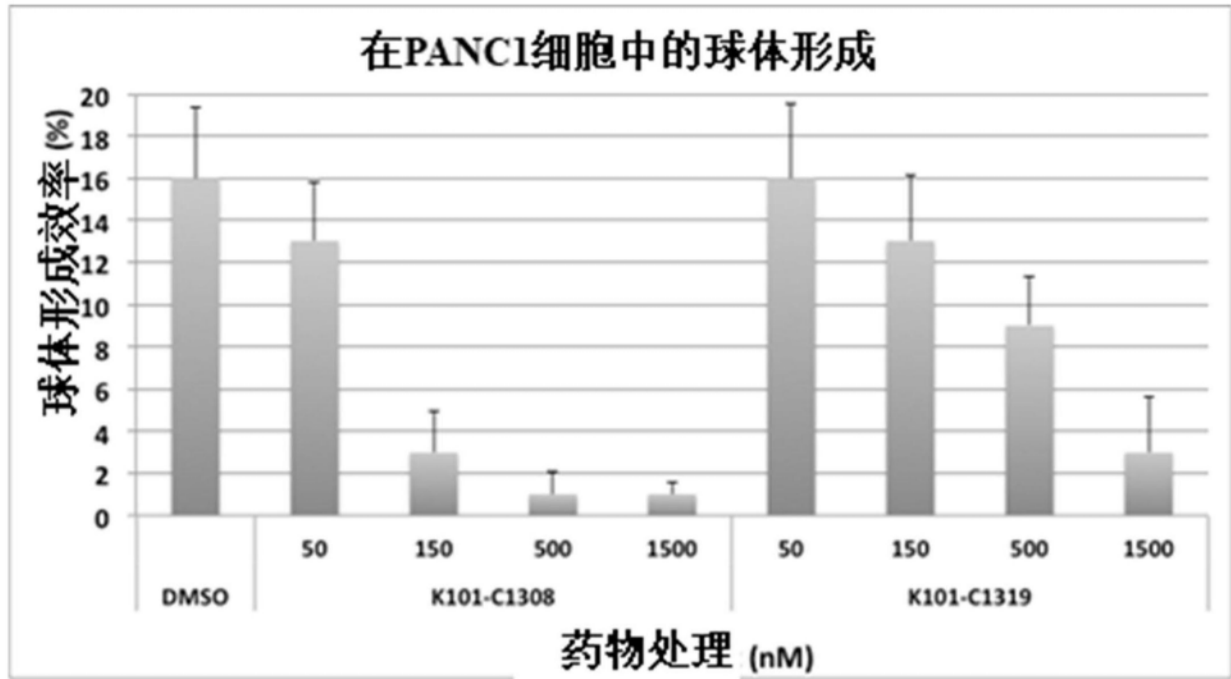


图6B

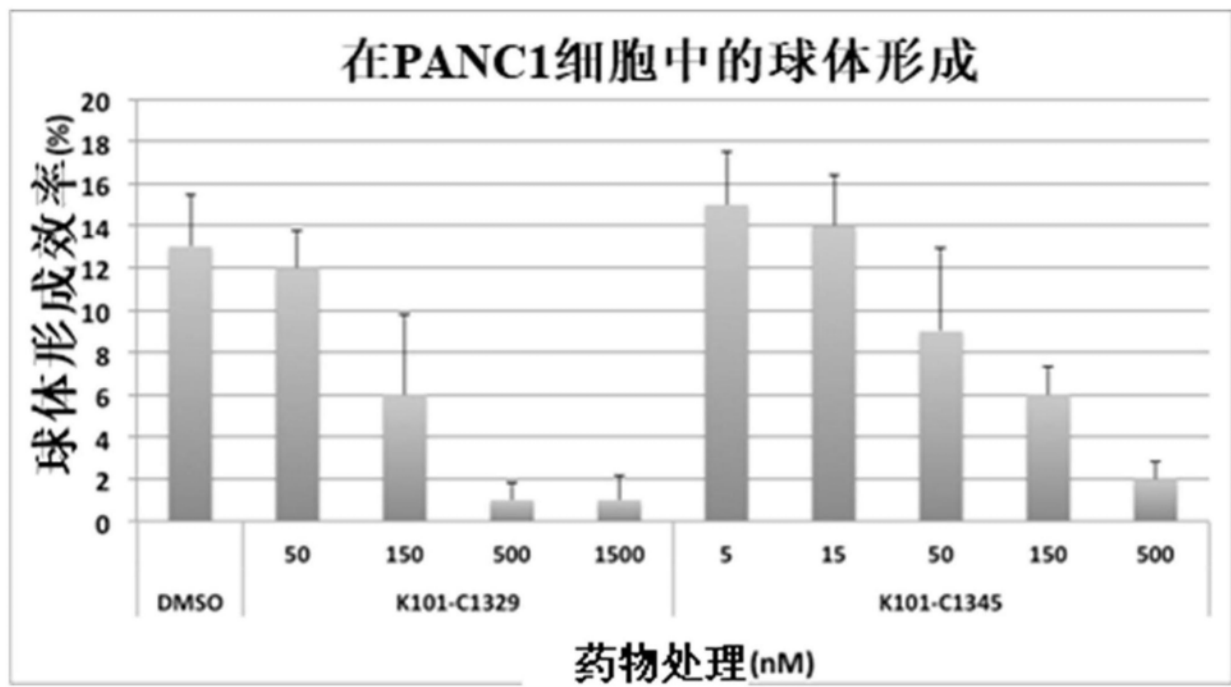


图6C

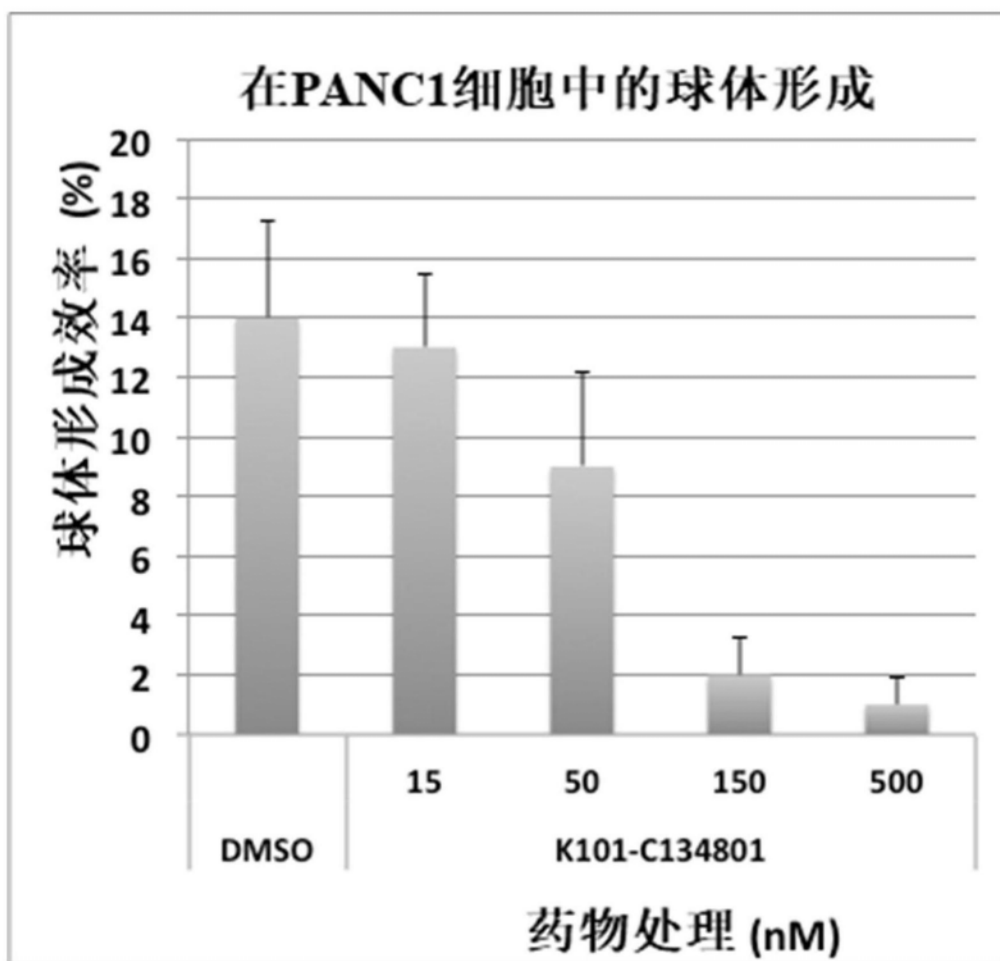


图6D

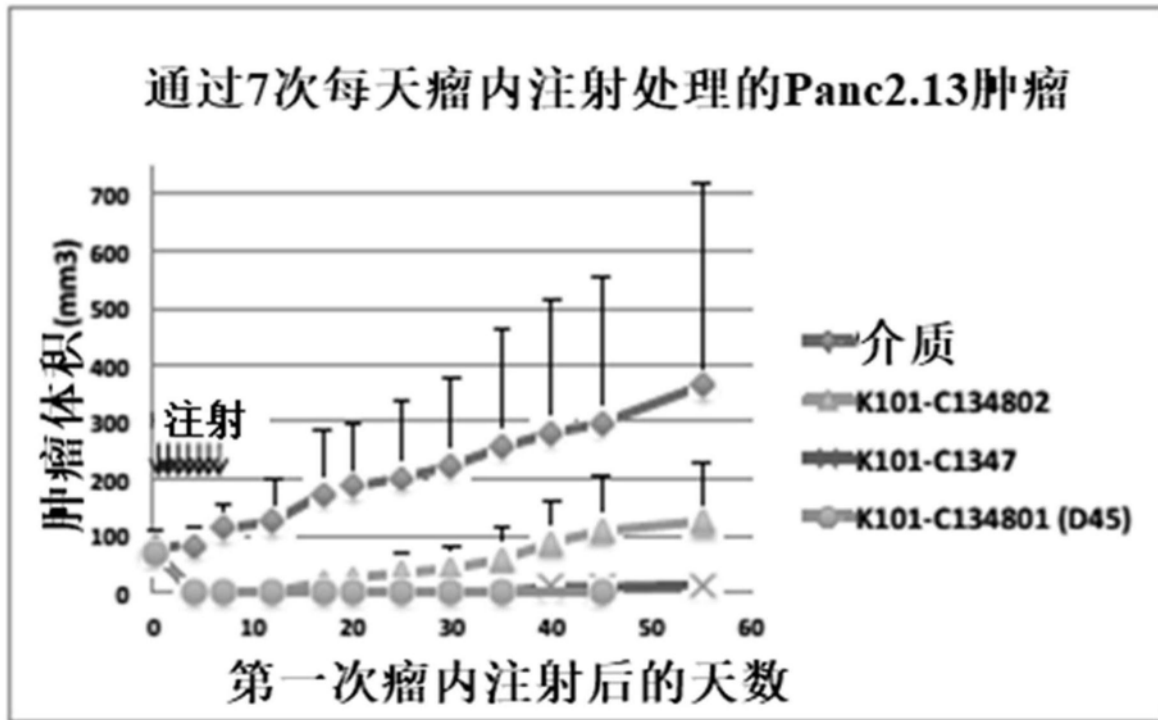


图7