



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107250144 A

(43)申请公布日 2017. 10. 13

(21)申请号 201580076346.2

(22)申请日 2015.12.18

(30)优先权数据

62/094,662 2014.12.19 US

62/186,128 2015.06.29 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.08.17

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/066703 2015.12.18

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/100833 EN 2016.06.23

(71)申请人 威廉马歇莱思大学

地址 美国得克萨斯州

(72)发明人 基里亚科斯·C·尼科拉乌 蔡泉

(74)专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有限公司 11270

代理人 康艳青 姚开丽

(51)Int.Cl.

C07H 15/24(2006.01)

C07H 17/04(2006.01)

C07H 15/26(2006.01)

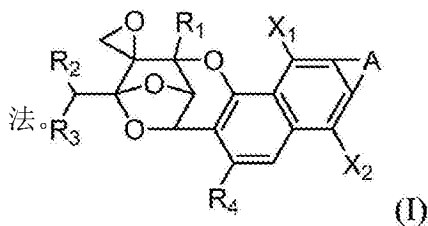
权利要求书32页 说明书93页 附图4页

(54)发明名称

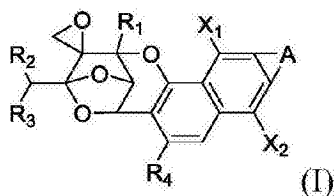
三草癌菌素DC-45-A2的全合成及三草癌菌素类似物的制备

(57)摘要

一方面,本发明提供了式(I)的三草癌菌素类似物的新型衍生物,其中变量如本文所定义。本申请还提供了组合物、治疗方法及其合成方



1. 一种下式的化合物或其药学上可接受的盐：



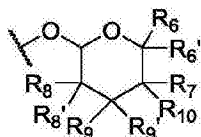
其中：

R₁为氨基、羟基或巯基；

烷氧基 (C≤12)、环烷氧基 (C≤12)、烯氧基 (C≤12)、炔氧基 (C≤12)、酰氧基 (C≤12)、烷硫基 (C≤12)、环烷硫基 (C≤12)、烯硫基 (C≤12)、炔硫基 (C≤12)、酰硫基 (C≤12)、烷氨基 (C≤12)、环烷氨基 (C≤12)、烯基氨基 (C≤12)、炔基氨基 (C≤12)、二烷氨基 (C≤12)、二环烷氨基 (C≤12)、二烯基氨基 (C≤12)、二炔基氨基 (C≤12)、酰氨基 (C≤12) 或这些基团中任一个的经取代形式；或

R₁为下式的基团：-O-烷二基 (C≤8)-烷氧基 (C≤12)、-O-烷二基 (C≤8)-烯氧基 (C≤12)、-O-烷二基 (C≤8)-炔氧基 (C≤12)，或其经取代形式；或

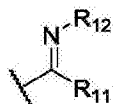
R₁为下式的基团：



其中：

R₆、R_{6'}、R₇、R₈、R_{8'}、R₉和R_{9'}各自独立地为氢、羟基、烷基 (C≤8)、烷氧基 (C≤8)、酰氧基 (C≤8)、经取代的烷基 (C≤8)、经取代的烷氧基 (C≤8) 或经取代的酰氧基 (C≤8)；并且

R₁₀为氢、羟基、烷基 (C≤12)、烷氧基 (C≤12)、酰基 (C≤12)、经取代的烷基 (C≤12)、经取代的烷氧基 (C≤12)、经取代的酰基 (C≤12)，或下式的基团：

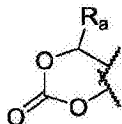


其中：

R₁₁为氢、烷基 (C≤8) 或经取代的烷基 (C≤8)；并且

R₁₂为氢、羟基、烷氧基 (C≤12)、经取代的烷氧基 (C≤12)、-O-烷二基 (C≤12)-硫醇反应基团，或-O-烷二基 (C≤12)-硫醇反应基团的经取代形式；或

R₇和R₁₀合在一起形成下式的杂环化合物：



其中：

R_a为氢、烷基 (C≤6) 或经取代的烷基 (C≤6)；

R₂和R₃独立地为氢、氨基、羟基、巯基；

烷基 (C≤12)、环烷基 (C≤12)、烯基 (C≤12)、炔基 (C≤12)、烷氧基 (C≤12)、环烷氧基 (C≤12)、烯氧基 (C≤12)、炔氧基 (C≤12)、烷硫基 (C≤12)、环烷硫基 (C≤12)、烯硫基 (C≤12)、炔硫基 (C≤12)、烷氨基 (C≤12)、环烷氨基 (C≤12)、烯基氨基 (C≤12)、炔基氨基 (C≤12) 或这些基团中任一个的经取代形式；

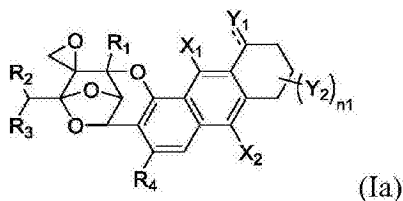
R₂和R₃合在一起并且为烷氧基二基 (C≤8)、烷氨基二基 (C≤12)、烷硫基二基 (C≤12) 或这些基团中任一个的经取代形式；

R₄为氢、氨基、卤代、羟基、巯基、烷基 (C≤12) 或经取代的烷基 (C≤12)；

X₁和X₂各自独立地为氢、羟基或

烷氧基 (C≤12)、烯氧基 (C≤12)、炔氧基 (C≤12) 或这些基团中任一个的经取代形式；并且

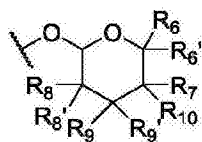
A为稠合环烷二基并且具有以下结构：



其中：

Y₁为氢、氧代、烷氧基 (C≤12) 或经取代的烷氧基 (C≤12)，条件是当Y₁为氧代时，则与Y₁结合的原子是双键的一部分，并且条件是当与Y₁结合的原子是双键的一部分时，则Y₁为氧代；

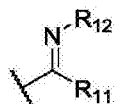
Y₂为氢、羟基、烷基 (C≤12)、经取代的烷基 (C≤12)、烷氧基 (C≤12)、经取代的烷氧基 (C≤12) 或-OX₃，其中X₃为羟基保护基；或下式的基团：



其中：

R₆、R_{6'}、R₇、R₈、R_{8'}、R₉和R_{9'}各自独立地为氢、羟基、烷基 (C≤8)、烷氧基 (C≤8)、酰氧基 (C≤8)、经取代的烷基 (C≤8)、经取代的烷氧基 (C≤8) 或经取代的酰氧基 (C≤8)；并且

R₁₀为氢、羟基、烷基 (C≤12)、烷氧基 (C≤12)、酰基 (C≤12)、经取代的烷基 (C≤12)、经取代的烷氧基 (C≤12)、经取代的酰基 (C≤12)，或下式的基团：

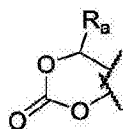


其中：

R₁₁为氢、烷基 (C≤8) 或经取代的烷基 (C≤8)；并且

R₁₂为氢、羟基、烷氧基 (C≤12)、经取代的烷氧基 (C≤12)、-O-烷二基 (C≤12)-硫醇反应基团，或-O-烷二基 (C≤12)-硫醇反应基团的经取代形式；或

R₇和R₁₀合在一起形成下式的杂环化合物：

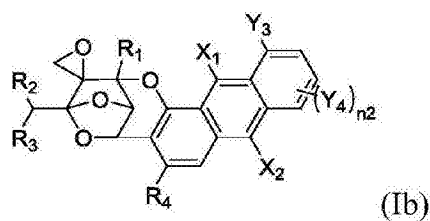


其中：

R_a为氢、烷基 (C≤6) 或经取代的烷基 (C≤6)；并且

n₁为0、1、2、3、4、5或6；或

A为稠合芳二基并且具有以下结构：



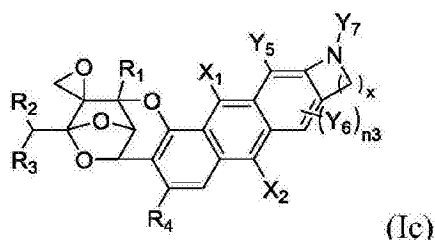
其中：

Y_3 为氢、氧代、烷氧基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)，条件是当 Y_3 为氧代时，则与 Y_3 结合的原子是双键的一部分，并且条件是当与 Y_3 结合的原子是双键的一部分时，则 Y_3 为氧代；

Y_4 为氢、羟基、氨基、巯基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、烷硫基 ($C \leq 12$)、经取代的烷硫基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氨基 ($C \leq 12$)、 $-OX_3$ 、 $-SX_4$ 或 $-NX_5X_6$ ，其中 X_3 为羟基保护基，其中 X_4 为巯基保护基，其中 X_5 或 X_6 为一价胺保护基而另一个为氢或 X_5 和 X_6 合在一起并且为二价胺保护基；并且

n_2 为0、1、2或3；或

A为具有稠合杂环烷二基的稠合芳二基并且具有以下结构：



其中：

Y_5 为氢、氧代、烷氧基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)，条件是当 Y_5 为氧代时，则与 Y_5 结合的原子是双键的一部分，并且条件是当与 Y_5 结合的原子是双键的一部分时，则 Y_5 为氧代；

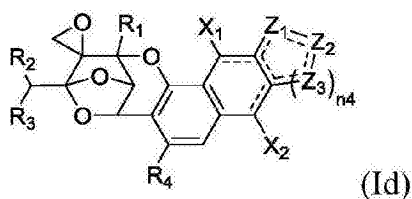
Y_6 为氢、羟基、氨基、巯基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、烷硫基 ($C \leq 12$)、经取代的烷硫基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氨基 ($C \leq 12$)、 $-OX_3$ 、 $-SX_4$ 或 $-NX_5X_6$ ，其中 X_3 为羟基保护基，其中 X_4 为巯基保护基，其中 X_5 或 X_6 为一价胺保护基而另一个为氢或 X_5 和 X_6 合在一起并且为二价胺保护基；

Y_7 为氢、烷基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷基 ($C \leq 12$)；

n_3 为0或1；并且

x 为1、2、3或4；或

A为稠合杂芳二基并且具有以下结构：



其中：

Z_1 、 Z_2 和 Z_3 各自独立地选自 CR_5R_5' 、 NR_5'' 、O或S；

R_5 和 R_5' 各自独立地为氢、氨基、羟基、卤代、氰基、硝基、硫酸根合基团、磺酰氨基；

烷基 ($C \leq 6$)、烷氧基 ($C \leq 6$)、烷氨基 ($C \leq 6$)、二烷氨基 ($C \leq 12$)、酰氨基 ($C \leq 6$) 或这些基团中任一个的

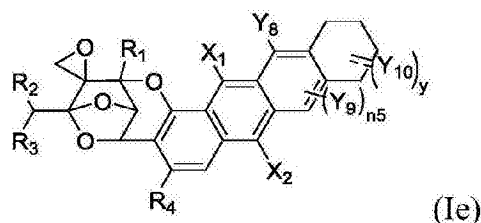
经取代形式;并且

R_5'' 为氢、烷基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷基 ($C \leq 12$);

条件是 Z_1 、 Z_2 或 Z_3 中的至少一个为 NR_5'' 、O或S;

n_4 为1、2、3或4;或

A为具有稠合环烷二基的稠合芳二基并且具有以下结构:



其中:

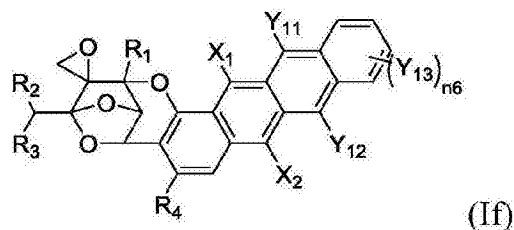
Y_8 和 Y_9 各自独立地选自氢、羟基、氨基、巯基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、烷硫基 ($C \leq 12$)、经取代的烷硫基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氨基 ($C \leq 12$)、 $-OX_3$ 、 $-SX_4$ 或 $-NX_5X_6$, 其中 X_3 为羟基保护基, 其中 X_4 为巯基保护基, 其中 X_5 或 X_6 为一价胺保护基而另一个为氢或 X_5 和 X_6 合在一起并且为二价胺保护基;

Y_{10} 为氢、氧代、羟基、氨基、巯基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、烷硫基 ($C \leq 12$)、经取代的烷硫基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氨基 ($C \leq 12$)、 $-OX_3$ 、 $-SX_4$ 或 $-NX_5X_6$, 其中 X_3 为羟基保护基, 其中 X_4 为巯基保护基, 其中 X_5 或 X_6 为一价胺保护基而另一个为氢或 X_5 和 X_6 合在一起并且为二价胺保护基, 条件是当 Y_3 为氧代时, 则与 Y_3 结合的原子是双键的一部分, 并且条件是当与 Y_3 结合的原子是双键的一部分时, 则 Y_3 为氧代;

n_5 为0或1;并且

y 为0、1、2、3、4、5、6、7或8;

A为稠合芳二基并且具有以下结构:



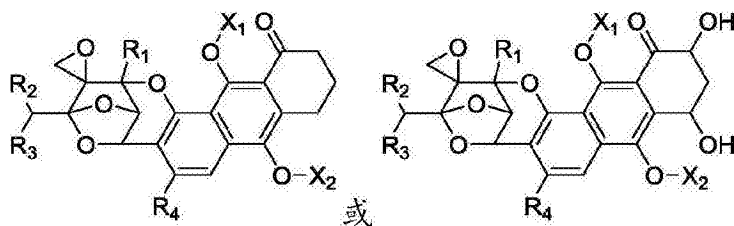
其中:

Y_{11} 和 Y_{12} 各自独立地选自氢、羟基、氨基、巯基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、烷硫基 ($C \leq 12$)、经取代的烷硫基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氨基 ($C \leq 12$)、 $-OX_3$ 、 $-SX_4$ 或 $-NX_5X_6$, 其中 X_3 为羟基保护基, 其中 X_4 为巯基保护基, 其中 X_5 或 X_6 为一价胺保护基而另一个为氢或 X_5 和 X_6 合在一起并且为二价胺保护基;

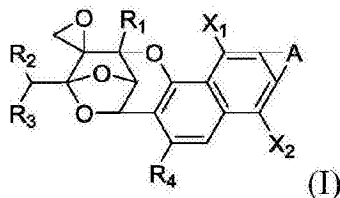
Y_{13} 为氢、羟基、氨基、巯基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、烷硫基 ($C \leq 12$)、经取代的烷硫基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氨基 ($C \leq 12$)、 $-OX_3$ 、 $-SX_4$ 或 $-NX_5X_6$, 其中 X_3 为羟基保护基, 其中 X_4 为巯基保护基, 其中 X_5 或 X_6 为一价胺保护基而另一个为氢或 X_5 和 X_6 合在一起并且为二价胺保护基, 条件是当 Y_3 为氧代时, 则与 Y_3 结合的原子是双键的一部分, 并且条件是当与 Y_3 结合的原子是双键的一部分时, 则 Y_3 为氧代;并且

n_6 为0、1、2、3或4;

条件是当A为下式的稠合环烷二基时, R_1 不为羟基且 R_2 或 R_3 为甲氧基:



2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其进一步定义为:



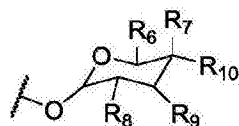
其中:

R_1 为氨基、羟基或巯基;

烷氧基 ($C \leq 12$)、环烷氧基 ($C \leq 12$)、烯氧基 ($C \leq 12$)、炔氧基 ($C \leq 12$)、酰氧基 ($C \leq 12$)、烷硫基 ($C \leq 12$)、环烷硫基 ($C \leq 12$)、烯硫基 ($C \leq 12$)、炔硫基 ($C \leq 12$)、酰硫基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、环烷氨基 ($C \leq 12$)、烯基氨基 ($C \leq 12$)、炔基氨基 ($C \leq 12$)、二烷氨基 ($C \leq 12$)、二环烷氨基 ($C \leq 12$)、二烯基氨基 ($C \leq 12$)、二炔基氨基 ($C \leq 12$)、酰氨基 ($C \leq 12$) 或这些基团中任一个的经取代形式; 或

R_1 为下式的基团: -O-烷二基 ($C \leq 8$)-烷氧基 ($C \leq 12$)、-O-烷二基 ($C \leq 8$)-烯氧基 ($C \leq 12$)、-O-烷二基 ($C \leq 8$)-炔氧基 ($C \leq 12$), 或其经取代形式; 或

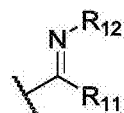
R_1 为下式的基团:



其中:

R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 各自独立地为氢、羟基、烷基 ($C \leq 8$)、烷氧基 ($C \leq 8$)、经取代的烷基 ($C \leq 8$) 或经取代的烷氧基 ($C \leq 8$); 并且

R_{10} 为氢、羟基、烷基 ($C \leq 12$)、烷氧基 ($C \leq 12$)、酰基 ($C \leq 12$)、经取代的烷基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的酰基 ($C \leq 12$), 或下式的基团:



其中:

R_{11} 为氢、烷基 ($C \leq 8$) 或经取代的烷基 ($C \leq 8$); 并且

R_{12} 为氢、羟基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、-O-烷二基 ($C \leq 12$)-硫醇反应基团, 或-O-烷二基 ($C \leq 12$)-硫醇反应基团的经取代形式;

R_2 和 R_3 独立地为氢、氨基、羟基、巯基;

烷基 ($C \leq 12$)、环烷基 ($C \leq 12$)、烯基 ($C \leq 12$)、炔基 ($C \leq 12$)、烷氧基 ($C \leq 12$)、环烷氧基 ($C \leq 12$)、烯氧基 ($C \leq 12$)、炔氧基 ($C \leq 12$)、烷硫基 ($C \leq 12$)、环烷硫基 ($C \leq 12$)、烯硫基 ($C \leq 12$)、炔硫基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、环烷氨基 ($C \leq 12$)、烯基氨基 ($C \leq 12$)、炔基氨基 ($C \leq 12$) 或这些基团中任一个的经取代形式;

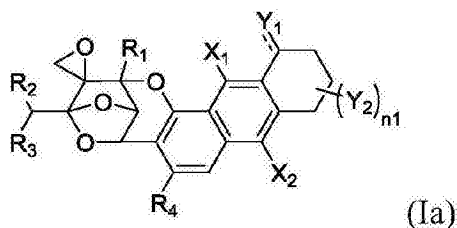
R_2 和 R_3 合在一起并且为烷氧基二基 ($C \leq 8$)、烷氨基二基 ($C \leq 12$)、烷硫基二基 ($C \leq 12$) 或这些基团中任一个的经取代形式;

R_4 为氢、氨基、卤代、羟基、巯基、烷基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷基 ($C \leq 12$);

X_1 和 X_2 各自独立地为氢、羟基或

烷氧基 ($C \leq 12$)、烯氧基 ($C \leq 12$)、炔氧基 ($C \leq 12$) 或这些基团中任一个的经取代形式;并且

A为稠合环烷二基并且具有以下结构:



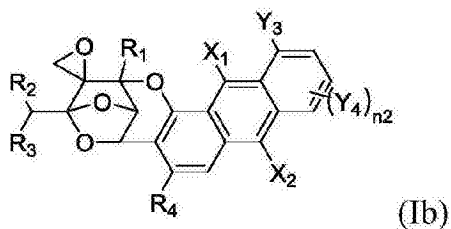
其中:

Y_1 为氢、氧代、烷氧基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷氧基 ($C \leq 12$), 条件是当 Y_1 为氧代时, 则与 Y_1 结合的原子是双键的一部分, 并且条件是当与 Y_1 结合的原子是双键的一部分时, 则 Y_1 为氧代;

Y_2 为氢、羟基、烷基 ($C \leq 12$)、经取代的烷基 ($C \leq 12$)、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$) 或 $-OX_3$, 其中 X_3 为羟基保护基; 并且

n_1 为0、1、2、3、4、5或6; 或

A为稠合芳二基并且具有以下结构:



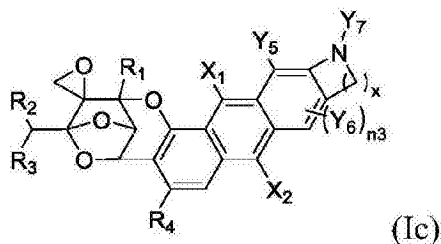
其中:

Y_3 为氢、氧代、烷氧基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷氧基 ($C \leq 12$), 条件是当 Y_3 为氧代时, 则与 Y_3 结合的原子是双键的一部分, 并且条件是当与 Y_3 结合的原子是双键的一部分时, 则 Y_3 为氧代;

Y_4 为氢、羟基、氨基、巯基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、烷硫基 ($C \leq 12$)、经取代的烷硫基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氨基 ($C \leq 12$)、 $-OX_3$ 、 $-SX_4$ 或 $-NX_5X_6$, 其中 X_3 为羟基保护基, 其中 X_4 为巯基保护基, 其中 X_5 或 X_6 为一价胺保护基而另一个为氢或 X_5 和 X_6 合在一起并且为二价胺保护基; 并且

n_2 为0、1、2或3; 或

A为具有稠合杂环烷二基的稠合芳二基并且具有以下结构:



其中:

Y₅为氢、氧代、烷氧基 (C_{≤12}) 或经取代的烷氧基 (C_{≤12})，条件是当Y₃为氧代时，则与Y₃结合的原子是双键的一部分，并且条件是当与Y₃结合的原子是双键的一部分时，则Y₃为氧代；

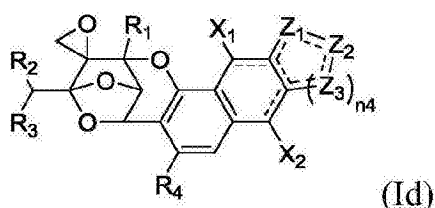
Y₆为氢、羟基、氨基、巯基、烷氧基 (C_{≤12})、经取代的烷氧基 (C_{≤12})、烷硫基 (C_{≤12})、经取代的烷硫基 (C_{≤12})、烷氨基 (C_{≤12})、经取代的烷氨基 (C_{≤12})、-OX₃、-SX₄或-NX₅X₆，其中X₃为羟基保护基，其中X₄为巯基保护基，其中X₅或X₆为一价胺保护基而另一个为氢或X₅和X₆合在一起并且为二价胺保护基；

Y₇为氢、烷基 (C_{≤12}) 或经取代的烷基 (C_{≤12})；

n₃为0或1；并且

x为1、2、3或4；或

A为稠合杂芳二基并且具有以下结构：



其中：

Z₁、Z₂和Z₃各自独立地选自CR₅R₅'、NR₅'、O或S；

R₅和R₅'各自独立地为氢、氨基、羟基、卤代、氰基、硝基、硫酸根合基团、磺酰氨基；

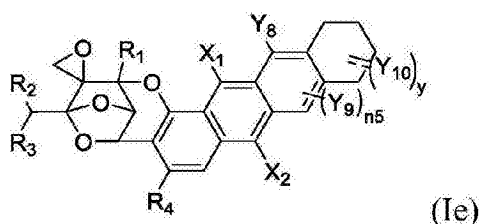
烷基 (C_{≤6})、烷氧基 (C_{≤6})、烷氨基 (C_{≤6})、二烷氨基 (C_{≤12})、酰氨基 (C_{≤6}) 或这些基团中任一个的经取代形式；并且

R₅'为氢、烷基 (C_{≤12}) 或经取代的烷基 (C_{≤12})；

条件是Z₁、Z₂或Z₃中的至少一个为NR₅'、O或S；

n₄为1、2、3或4；或

A为具有稠合环烷二基的稠合芳二基并且具有以下结构：



其中：

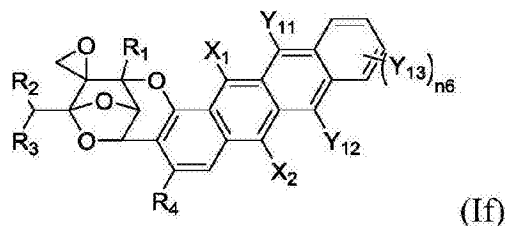
Y₈和Y₉各自独立地选自氢、羟基、氨基、巯基、烷氧基 (C_{≤12})、经取代的烷氧基 (C_{≤12})、烷硫基 (C_{≤12})、经取代的烷硫基 (C_{≤12})、烷氨基 (C_{≤12})、经取代的烷氨基 (C_{≤12})、-OX₃、-SX₄或-NX₅X₆，其中X₃为羟基保护基，其中X₄为巯基保护基，其中X₅或X₆为一价胺保护基而另一个为氢或X₅和X₆合在一起并且为二价胺保护基；

Y₁₀为氢、氧代、羟基、氨基、巯基、烷氧基 (C_{≤12})、经取代的烷氧基 (C_{≤12})、烷硫基 (C_{≤12})、经取代的烷硫基 (C_{≤12})、烷氨基 (C_{≤12})、经取代的烷氨基 (C_{≤12})、-OX₃、-SX₄或-NX₅X₆，其中X₃为羟基保护基，其中X₄为巯基保护基，其中X₅或X₆为一价胺保护基而另一个为氢或X₅和X₆合在一起并且为二价胺保护基，条件是当Y₃为氧代时，则与Y₃结合的原子是双键的一部分，并且条件是当与Y₃结合的原子是双键的一部分时，则Y₃为氧代；

n_5 为0或1;并且

y 为0、1、2、3、4、5、6、7或8;

A为稠合芳二基并且具有以下结构:



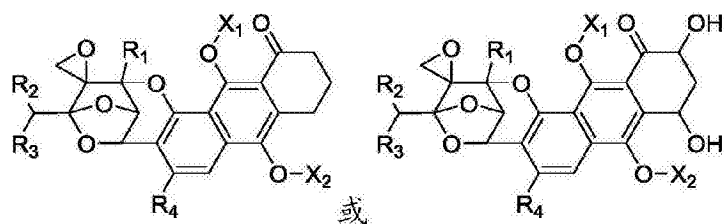
其中:

Y_{11} 和 Y_{12} 各自独立地选自氢、羟基、氨基、巯基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、烷硫基 ($C \leq 12$)、经取代的烷硫基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氨基 ($C \leq 12$)、 $-OX_3$ 、 $-SX_4$ 或 $-NX_5X_6$,其中 X_3 为羟基保护基,其中 X_4 为巯基保护基,其中 X_5 或 X_6 为一价胺保护基而另一个为氢或 X_5 和 X_6 合在一起并且为二价胺保护基;

Y_{13} 为氢、羟基、氨基、巯基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、烷硫基 ($C \leq 12$)、经取代的烷硫基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氨基 ($C \leq 12$)、 $-OX_3$ 、 $-SX_4$ 或 $-NX_5X_6$,其中 X_3 为羟基保护基,其中 X_4 为巯基保护基,其中 X_5 或 X_6 为一价胺保护基而另一个为氢或 X_5 和 X_6 合在一起并且为二价胺保护基,条件是当 Y_3 为氧代时,则与 Y_3 结合的原子是双键的一部分,并且条件是当与 Y_3 结合的原子是双键的一部分时,则 Y_3 为氧代;并且

n_6 为0、1、2、3或4;

条件是当A为下式的稠合环烷二基时, R_1 不为羟基且 R_2 或 R_3 为甲氧基:



3. 根据权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中所述式进一步定义为Ia。

4. 根据权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中所述式进一步定义为Ib。

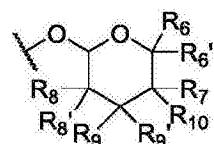
5. 根据权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中所述式进一步定义为Ic。

6. 根据权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中所述式进一步定义为Id。

7. 根据权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中所述式进一步定义为Ie。

8. 根据权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中所述式进一步定义为If。

9. 根据权利要求1或3-8中任一项所述的化合物,其中 R_1 为:

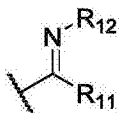


其中:

R_6 、 R_6' 、 R_7 、 R_8 、 R_8' 、 R_9 和 R_9' 各自独立地为氢、羟基、烷基 ($C \leq 8$)、烷氧基 ($C \leq 8$)、酰氧基 ($C \leq 8$)、经取代的烷基 ($C \leq 8$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 8$)或经取代的酰氧基 ($C \leq 8$);并且

R_{10} 为氢、羟基、烷基 ($C \leq 12$)、烷氧基 ($C \leq 12$)、酰基 ($C \leq 12$)、经取代的烷基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基

基 ($C \leq 12$)、经取代的酰基 ($C \leq 12$)，或下式的基团：

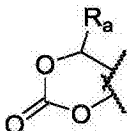


其中：

R_{11} 为氢、烷基 ($C \leq 8$) 或经取代的烷基 ($C \leq 8$)；并且

R_{12} 为氢、羟基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、-O-烷二基 ($C \leq 12$)-硫醇反应基团，或-O-烷二基 ($C \leq 12$)-硫醇反应基团的经取代形式；或

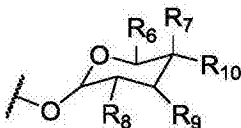
R_7 和 R_{10} 合在一起形成下式的杂环化合物：



其中：

R_a 为氢、烷基 ($C \leq 6$) 或经取代的烷基 ($C \leq 6$)。

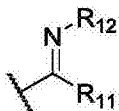
10. 根据权利要求9所述的化合物，其中 R_1 为：



其中：

R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 各自独立地为氢、羟基、烷基 ($C \leq 8$)、烷氧基 ($C \leq 8$)、经取代的烷基 ($C \leq 8$) 或经取代的烷氧基 ($C \leq 8$)；并且

R_{10} 为氢、羟基、烷基 ($C \leq 12$)、烷氧基 ($C \leq 12$)、酰基 ($C \leq 12$)、经取代的烷基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的酰基 ($C \leq 12$)，或下式的基团：



其中：

R_{11} 为氢、烷基 ($C \leq 8$) 或经取代的烷基 ($C \leq 8$)；并且

R_{12} 为氢、羟基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、-O-烷二基 ($C \leq 12$)-硫醇反应基团，或-O-烷二基 ($C \leq 12$)-硫醇反应基团的经取代形式。

11. 根据权利要求10所述的化合物，其中所述 R_{12} 的硫醇反应基团为马来酰亚胺。

12. 根据权利要求1-8中任一项所述的化合物，其中 R_1 为下式的基团：-O-烷二基 ($C \leq 8$)-烷氧基 ($C \leq 12$)、-O-烷二基 ($C \leq 8$)-烯氧基 ($C \leq 12$)、-O-烷二基 ($C \leq 8$)-炔氧基 ($C \leq 12$)，或其经取代形式。

13. 根据权利要求12所述的化合物，其中所述 R_1 的烷二基 ($C \leq 8$) 为-CH₂-。

14. 根据权利要求1-8中任一项所述的化合物，其中 R_1 为烷氧基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)。

15. 根据权利要求14所述的化合物，其中 R_1 为烷氧基 ($C \leq 12$)。

16. 根据权利要求14所述的化合物，其中 R_1 为经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)。

17. 根据权利要求15所述的化合物，其中 R_1 为-O(CH₂)₆OH或-OCH₂CH₂SH。

18. 根据权利要求1-8中任一项所述的化合物,其中R₁为炔氧基 (C_{≤12}) 或经取代的炔氧基 (C_{≤12})。

19. 根据权利要求18所述的化合物,其中R₁为炔氧基 (C_{≤12})。

20. 根据权利要求19所述的化合物,其中R₁为-CH₂C≡CH。

21. 根据权利要求1-7中任一项所述的化合物,其中R₁为烷硫基 (C_{≤12}) 或经取代的烷硫基 (C_{≤12})。

22. 根据权利要求21所述的化合物,其中R₁为烷硫基 (C_{≤12})。

23. 根据权利要求22所述的化合物,其中R₁为-SCH₂CH₃。

24. 根据权利要求1-23中任一项所述的化合物,其中R₂为氢。

25. 根据权利要求1-23中任一项所述的化合物,其中R₂为烷基 (C_{≤12}) 或经取代的烷基 (C_{≤12})。

26. 根据权利要求25所述的化合物,其中R₂为烷基 (C_{≤12})。

27. 根据权利要求26所述的化合物,其中R₂为甲基。

28. 根据权利要求1-23中任一项所述的化合物,其中R₂为烷氧基 (C_{≤12}) 或经取代的烷氧基 (C_{≤12})。

29. 根据权利要求28所述的化合物,其中R₂为烷氧基 (C_{≤12})。

30. 根据权利要求29所述的化合物,其中R₂为甲氧基。

31. 根据权利要求1-23中任一项所述的化合物,其中R₂为烷硫基 (C_{≤12}) 或经取代的烷硫基 (C_{≤12})。

32. 根据权利要求31所述的化合物,其中R₂为烷硫基 (C_{≤12})。

33. 根据权利要求32所述的化合物,其中R₂为-SCH₃。

34. 根据权利要求1-23中任一项所述的化合物,其中R₂和R₃合在一起并且为烷氧基二基 (C_{≤12}) 或经取代的烷氧基二基 (C_{≤12})。

35. 根据权利要求34所述的化合物,其中R₂和R₃合在一起并且为烷氧基二基 (C_{≤12})。

36. 根据权利要求35所述的化合物,其中R₂和R₃为-OCH₂CH₂O-、-OCH₂CH₂CH₂O-或-OCH₂C(CH₃)₂CH₂O-。

37. 根据权利要求34所述的化合物,其中R₂和R₃合在一起并且为烷氧基二基 (C_{≤12})。

38. 根据权利要求35所述的化合物,其中R₂和R₃为-OCH₂CH(CH₂OH)CH₂O-、-OCH₂CH(CH₂SH)CH₂O-或-OCH₂CH(CH₂NHAc)CH₂O-。

39. 根据权利要求1-23中任一项所述的化合物,其中R₂和R₃合在一起并且为烷硫基二基 (C_{≤12}) 或经取代的烷硫基二基 (C_{≤12})。

40. 根据权利要求39所述的化合物,其中R₂和R₃合在一起并且为烷硫基二基 (C_{≤12})。

41. 根据权利要求40所述的化合物,其中R₂和R₃为-SCH₂CH₂CH₂S-或-SCH₂C(CH₃)₂CH₂S-。

42. 根据权利要求1-33中任一项所述的化合物,其中R₃为氢。

43. 根据权利要求1-33中任一项所述的化合物,其中R₃为烷基 (C_{≤12}) 或经取代的烷基 (C_{≤12})。

44. 根据权利要求43所述的化合物,其中R₃为烷基 (C_{≤12})。

45. 根据权利要求44所述的化合物,其中R₃为甲基。

46. 根据权利要求1-33中任一项所述的化合物,其中R₃为烷氧基 (C_{≤12}) 或经取代的烷氧基 (C_{≤12})。

基 ($C \leq 12$)。

47. 根据权利要求46所述的化合物, 其中 R_3 为烷氧基 ($C \leq 12$)。

48. 根据权利要求47所述的化合物, 其中 R_3 为甲氧基。

49. 根据权利要求1-33中任一项所述的化合物, 其中 R_3 为烷硫基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷硫基 ($C \leq 12$)。

50. 根据权利要求49所述的化合物, 其中 R_3 为烷硫基 ($C \leq 12$)。

51. 根据权利要求50所述的化合物, 其中 R_3 为 $-SCH_3$ 。

52. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物, 其中 R_4 为卤代。

53. 根据权利要求52所述的化合物, 其中 R_4 为氟代、氯代或溴代。

54. 根据权利要求53所述的化合物, 其中 R_4 为氟代。

55. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物, 其中 R_4 为烷基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷基 ($C \leq 12$)。

56. 根据权利要求55所述的化合物, 其中 R_4 为烷基 ($C \leq 12$)。

57. 根据权利要求56所述的化合物, 其中 R_4 为甲基。

58. 根据权利要求55所述的化合物, 其中 R_4 为经取代的烷基 ($C \leq 12$)。

59. 根据权利要求58所述的化合物, 其中 R_4 为三氟甲基。

60. 根据权利要求1-59中任一项所述的化合物, 其中 X_1 为氢。

61. 根据权利要求1-59中任一项所述的化合物, 其中 X_1 为羟基。

62. 根据权利要求1-59中任一项所述的化合物, 其中 X_1 为烷氧基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)。

63. 根据权利要求62所述的化合物, 其中 X_1 为烷氧基 ($C \leq 12$)。

64. 根据权利要求63所述的化合物, 其中 X_1 为甲氧基。

65. 根据权利要求62所述的化合物, 其中 X_1 为经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)。

66. 根据权利要求65所述的化合物, 其中 X_1 为 $-O(CH_2)_3NH_2$ 、 $-O(CH_2)_2C(O)NH_2$ 或 $-O(CH_2)_3SH$ 。

67. 根据权利要求1-59中任一项所述的化合物, 其中 X_1 为烯氧基 ($C \leq 12$)。

68. 根据权利要求67所述的化合物, 其中 X_1 为 $-OCH_2CHCH_2$ 。

69. 根据权利要求1-59中任一项所述的化合物, 其中 X_1 为炔氧基 ($C \leq 12$)。

70. 根据权利要求69所述的化合物, 其中 X_1 为 $-OCH_2CCH$ 。

71. 根据权利要求1-64中任一项所述的化合物, 其中 X_2 为氢。

72. 根据权利要求1-64中任一项所述的化合物, 其中 X_2 为羟基。

73. 根据权利要求1-64中任一项所述的化合物, 其中 X_2 为烷氧基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)。

74. 根据权利要求73所述的化合物, 其中 X_2 为烷氧基 ($C \leq 12$)。

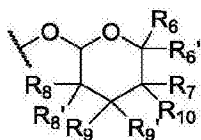
75. 根据权利要求74所述的化合物, 其中 X_2 为甲氧基。

76. 根据权利要求1-3或14-75所述的化合物, 其中 Y_1 为氧代。

77. 根据权利要求1-3或14-76所述的化合物, 其中 Y_2 为氢。

78. 根据权利要求1-3或14-76中任一项所述的化合物, 其中 Y_2 为羟基。

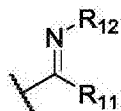
79. 根据权利要求1-3或14-76中任一项所述的化合物, 其中 Y_2 为



其中:

R_6 、 R_6' 、 R_7 、 R_8 、 R_8' 、 R_9 和 R_9' 各自独立地为氢、羟基、烷基 ($C \leq 8$)、烷氧基 ($C \leq 8$)、酰氧基 ($C \leq 8$)、经取代的烷基 ($C \leq 8$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 8$)或经取代的酰氧基 ($C \leq 8$);并且

R_{10} 为氢、羟基、烷基 ($C \leq 12$)、烷氧基 ($C \leq 12$)、酰基 ($C \leq 12$)、经取代的烷基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的酰基 ($C \leq 12$),或下式的基团:

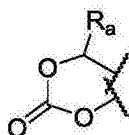


其中:

R_{11} 为氢、烷基 ($C \leq 8$)或经取代的烷基 ($C \leq 8$);并且

R_{12} 为氢、羟基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、-O-烷二基 ($C \leq 12$)-硫醇反应基团,或-O-烷二基 ($C \leq 12$)-硫醇反应基团的经取代形式;或

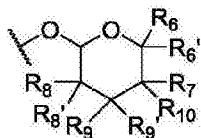
R_7 和 R_{10} 合在一起形成下式的杂环化合物:



其中:

R_a 为氢、烷基 ($C \leq 6$)或经取代的烷基 ($C \leq 6$)。

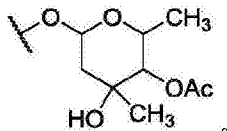
80. 根据权利要求79所述的化合物,其中 Y_2 为:



R_6 、 R_6' 、 R_7 、 R_8 、 R_8' 、 R_9 和 R_9' 各自独立地为氢、羟基、烷基 ($C \leq 8$)、烷氧基 ($C \leq 8$)、酰氧基 ($C \leq 8$)、经取代的烷基 ($C \leq 8$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 8$)或经取代的酰氧基 ($C \leq 8$);并且

R_{10} 为氢、羟基、烷基 ($C \leq 12$)、烷氧基 ($C \leq 12$)、酰氧基 ($C \leq 12$)、酰基 ($C \leq 12$)、经取代的烷基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的酰氧基 ($C \leq 12$)或经取代的酰基 ($C \leq 12$)。

81. 根据权利要求79或80所述的化合物,其中 Y_2 为:



82. 根据权利要求1-3或14-81中任一项所述的化合物,其中 n_1 为0、1、2或3。

83. 根据权利要求82所述的化合物,其中 n_1 为0、1或2。

84. 根据权利要求1、4或14-75中任一项所述的化合物,其中 Y_3 为羟基。

85. 根据权利要求1、4或14-75中任一项所述的化合物,其中 Y_3 为烷氧基 ($C \leq 12$)或经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)。

86. 根据权利要求85所述的化合物,其中 Y_3 为烷氧基 ($C \leq 12$)。

87. 根据权利要求86所述的化合物,其中Y₃为甲氧基。
88. 根据权利要求85所述的化合物,其中Y₃为经取代的烷氧基 (C_{≤12})。
89. 根据权利要求88所述的化合物,其中Y₃为甲氧基甲氧基。
90. 根据权利要求1、4、14-75或84-89中任一项所述的化合物,其中Y₄为氢。
91. 根据权利要求1、4、14-75或84-89中任一项所述的化合物,其中Y₄为羟基。
92. 根据权利要求1、4、14-75或84-89中任一项所述的化合物,其中Y₄为烷氧基 (C_{≤12}) 或经取代的烷氧基 (C_{≤12})。
93. 根据权利要求92所述的化合物,其中Y₄为烷氧基 (C_{≤12})。
94. 根据权利要求93所述的化合物,其中Y₄为甲氧基。
95. 根据权利要求1、4、14-75或84-89中任一项所述的化合物,其中Y₄为烷氨基 (C_{≤12}) 或经取代的烷氨基 (C_{≤12})。
96. 根据权利要求95所述的化合物,其中Y₄为烷氨基 (C_{≤12})。
97. 根据权利要求96所述的化合物,其中Y₄为甲氨基。
98. 根据权利要求1、4、14-75或84-97中任一项所述的化合物,其中n₂为1、2或3。
99. 根据权利要求1、5或14-75中任一项所述的化合物,其中Y₅为羟基。
100. 根据权利要求1、5或14-75中任一项所述的化合物,其中Y₅为烷氧基 (C_{≤12}) 或经取代的烷氧基 (C_{≤12})。
101. 根据权利要求100所述的化合物,其中Y₅为烷氧基 (C_{≤12})。
102. 根据权利要求101所述的化合物,其中Y₅为甲氧基。
103. 根据权利要求1、5、14-75或99-102中任一项所述的化合物,其中Y₆为氢。
104. 根据权利要求1、5、14-75或99-102中任一项所述的化合物,其中Y₆为羟基。
105. 根据权利要求1、5、14-75或99-102中任一项所述的化合物,其中Y₆为烷氧基 (C_{≤12}) 或经取代的烷氧基 (C_{≤12})。
106. 根据权利要求105所述的化合物,其中Y₆为烷氧基 (C_{≤12})。
107. 根据权利要求106所述的化合物,其中Y₆为甲氧基。
108. 根据权利要求1、5、14-75或99-107中任一项所述的化合物,其中Y₇为氢。
109. 根据权利要求1、5、14-75或99-107中任一项所述的化合物,其中Y₇为烷基 (C_{≤6}) 或经取代的烷基 (C_{≤6})。
110. 根据权利要求1、5、14-75或99-109中任一项所述的化合物,其中x为2或3。
111. 根据权利要求110所述的化合物,其中x为2。
112. 根据权利要求110所述的化合物,其中x为3。
113. 根据权利要求1、5、14-75或99-109中任一项所述的化合物,其中n₃为0。
114. 根据权利要求1、5、14-75或99-109中任一项所述的化合物,其中n₃为1。
115. 根据权利要求1、6或14-75中任一项所述的化合物,其中Z₁为S。
116. 根据权利要求1、6或14-75中任一项所述的化合物,其中Z₁为N。
117. 根据权利要求1、6或14-75中任一项所述的化合物,其中Z₁为O。
118. 根据权利要求1、6、14-75或115-117中任一项所述的化合物,其中Z₂为S。
119. 根据权利要求1、6、14-75或115-117中任一项所述的化合物,其中Z₂为N。
120. 根据权利要求1、6、14-75或115-117中任一项所述的化合物,其中Z₂为O。

121. 根据权利要求1、6、14-75或115-117中任一项所述的化合物,其中 Z_2 为 CR_5'' 。
122. 根据权利要求121所述的化合物,其中 R_5'' 为氢、羟基、卤代、烷基($C \leq 12$)、经取代的烷基($C \leq 12$)、烷氧基($C \leq 12$)或经取代的烷氧基($C \leq 12$)。
123. 根据权利要求122所述的化合物,其中 R_5'' 为氢。
124. 根据权利要求122所述的化合物,其中 R_5'' 为烷氧基($C \leq 12$)或经取代的烷氧基($C \leq 12$)。
125. 根据权利要求124所述的化合物,其中 R_5'' 为甲氧基。
126. 根据权利要求122所述的化合物,其中 R_5'' 为烷基($C \leq 12$)或经取代的烷基($C \leq 12$)。
127. 根据权利要求126所述的化合物,其中 R_5'' 为甲基。
128. 根据权利要求1、6、14-75或115-128中任一项所述的化合物,其中 Z_3 为S。
129. 根据权利要求1、6、14-75或115-128中任一项所述的化合物,其中 Z_3 为N。
130. 根据权利要求1、6、14-75或115-128中任一项所述的化合物,其中 Z_3 为O。
131. 根据权利要求1、6、14-75或115-128中任一项所述的化合物,其中 Z_3 为 CR_5'' 。
132. 根据权利要求131所述的化合物,其中 R_5'' 为氢、羟基、卤代、烷基($C \leq 12$)、经取代的烷基($C \leq 12$)、烷氧基($C \leq 12$)或经取代的烷氧基($C \leq 12$)。
133. 根据权利要求131所述的化合物,其中 R_5'' 为氢。
134. 根据权利要求132所述的化合物,其中 R_5'' 为烷氧基($C \leq 12$)或经取代的烷氧基($C \leq 12$)。
135. 根据权利要求134所述的化合物,其中 R_5'' 为甲氧基。
136. 根据权利要求132所述的化合物,其中 R_5'' 为烷基($C \leq 12$)或经取代的烷基($C \leq 12$)。
137. 根据权利要求136所述的化合物,其中 R_5'' 为甲基。
138. 根据权利要求1、6、14-75或115-137中任一项所述的化合物,其中 n_4 为1、2或3。
139. 根据权利要求1、7、14-75中任一项所述的化合物,其中 Y_8 为氢。
140. 根据权利要求1、7、14-75中任一项所述的化合物,其中 Y_8 为羟基。
141. 根据权利要求1、7、14-75中任一项所述的化合物,其中 Y_8 为烷氧基($C \leq 12$)或经取代的烷氧基($C \leq 12$)。
142. 根据权利要求141所述的化合物,其中 Y_8 为烷氧基($C \leq 12$)。
143. 根据权利要求142所述的化合物,其中 Y_8 为甲氧基。
144. 根据权利要求1、7、14-75或139-143中任一项所述的化合物,其中 Y_9 为氢。
145. 根据权利要求1、7、14-75或139-143中任一项所述的化合物,其中 Y_9 为羟基。
146. 根据权利要求1、7、14-75或139-143中任一项所述的化合物,其中 Y_9 为烷氧基($C \leq 12$)或经取代的烷氧基($C \leq 12$)。
147. 根据权利要求146所述的化合物,其中 Y_9 为烷氧基($C \leq 12$)。
148. 根据权利要求147所述的化合物,其中 Y_9 为甲氧基。
149. 根据权利要求1、7、14-75或139-148中任一项所述的化合物,其中 Y_{10} 为氢。
150. 根据权利要求1、7、14-75或139-148中任一项所述的化合物,其中 Y_{10} 为羟基。
151. 根据权利要求1、7、14-75或139-148中任一项所述的化合物,其中 Y_{10} 为氧代。
152. 根据权利要求1、7、14-75或139-148中任一项所述的化合物,其中 Y_{10} 为烷氧基($C \leq 12$)或经取代的烷氧基($C \leq 12$)。
153. 根据权利要求152所述的化合物,其中 Y_{10} 为烷氧基($C \leq 12$)。
154. 根据权利要求153所述的化合物,其中 Y_{10} 为甲氧基。

155. 根据权利要求1、8、14-75或139-148中任一项所述的化合物,其中Y₁₀为烷基(C_{≤12})或经取代的烷基(C_{≤12})。

156. 根据权利要求146所述的化合物,其中Y₁₀为烷基(C_{≤12})。

157. 根据权利要求147所述的化合物,其中Y₁₀为甲氨基。

158. 根据权利要求1、7、14-75或139-154中任一项所述的化合物,其中n₅为1。

159. 根据权利要求1、7、14-75或139-158中任一项所述的化合物,其中y为1、2、3、4、5或6。

160. 根据权利要求1、8、14-75中任一项所述的化合物,其中Y₁₁为氢。

161. 根据权利要求1、8、14-75中任一项所述的化合物,其中Y₁₁为羟基。

162. 根据权利要求1、8、14-75中任一项所述的化合物,其中Y₁₁为烷氧基(C_{≤12})或经取代的烷氧基(C_{≤12})。

163. 根据权利要求141所述的化合物,其中Y₁₁为烷氧基(C_{≤12})。

164. 根据权利要求142所述的化合物,其中Y₁₁为甲氧基。

165. 根据权利要求1、8、14-75或160-164中任一项所述的化合物,其中Y₁₂为氢。

166. 根据权利要求1、8、14-75或160-164中任一项所述的化合物,其中Y₁₂为羟基。

167. 根据权利要求1、8、14-75或160-164中任一项所述的化合物,其中Y₁₂为烷氧基(C_{≤12})或经取代的烷氧基(C_{≤12})。

168. 根据权利要求146所述的化合物,其中Y₁₂为烷氧基(C_{≤12})。

169. 根据权利要求147所述的化合物,其中Y₁₂为甲氧基。

170. 根据权利要求1、8、14-75或160-169中任一项所述的化合物,其中Y₁₃为氢。

171. 根据权利要求1、8、14-75或160-169中任一项所述的化合物,其中Y₁₃为羟基。

172. 根据权利要求1、8、14-75或160-169中任一项所述的化合物,其中Y₁₃为氧代。

173. 根据权利要求1、8、14-75或160-169中任一项所述的化合物,其中Y₁₃为烷氧基(C_{≤12})或经取代的烷氧基(C_{≤12})。

174. 根据权利要求152所述的化合物,其中Y₁₃为烷氧基(C_{≤12})。

175. 根据权利要求153所述的化合物,其中Y₁₃为甲氧基。

176. 根据权利要求1、8、14-75或160-169中任一项所述的化合物,其中Y₁₃为烷基(C_{≤12})或经取代的烷基(C_{≤12})。

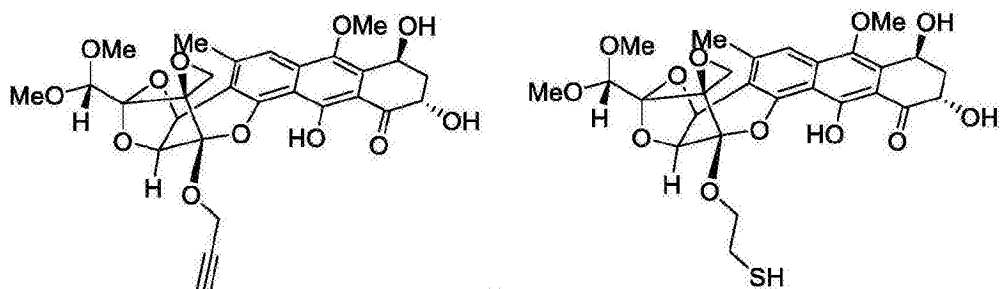
177. 根据权利要求146所述的化合物,其中Y₁₃为烷基(C_{≤12})。

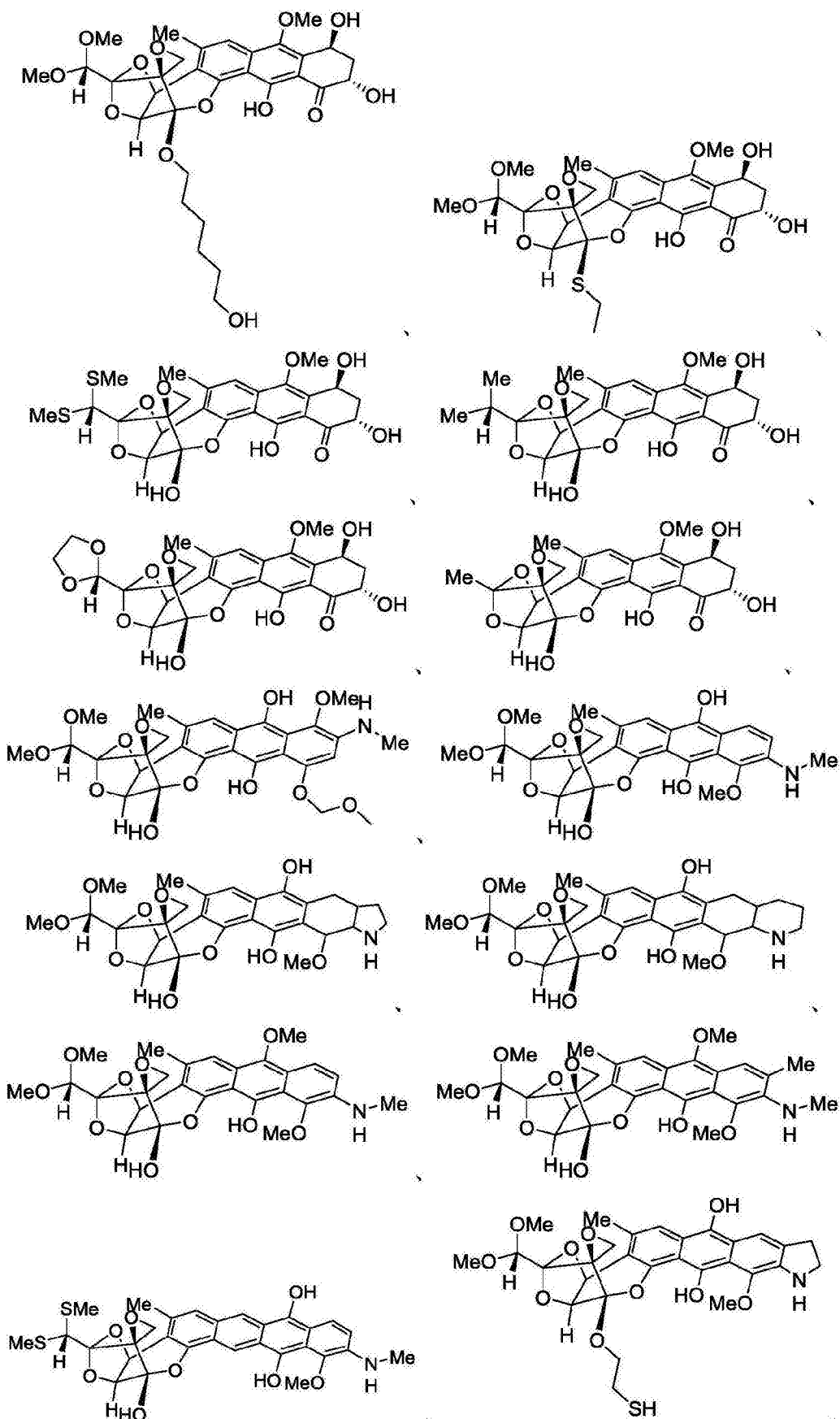
178. 根据权利要求147所述的化合物,其中Y₁₃为甲氨基。

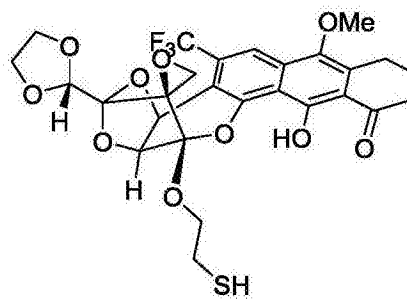
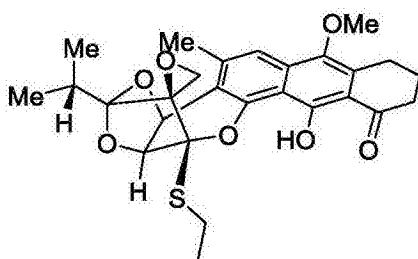
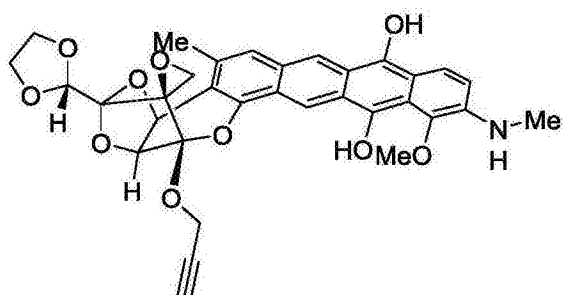
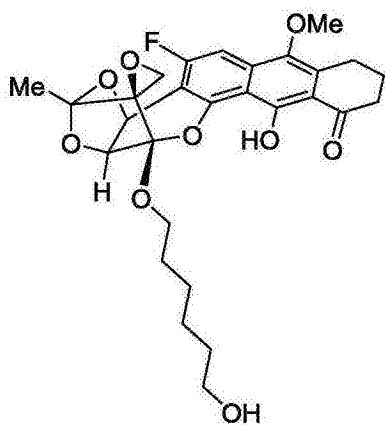
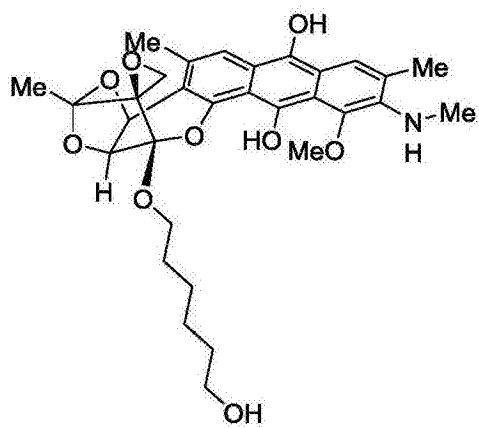
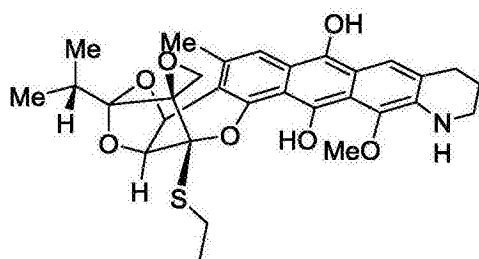
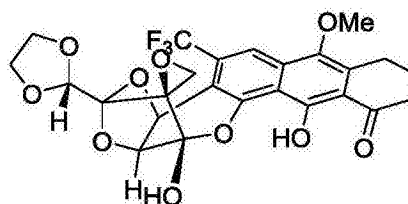
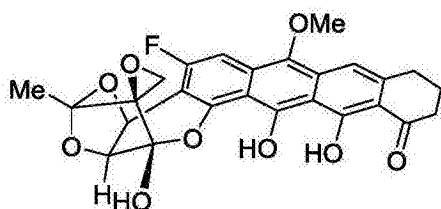
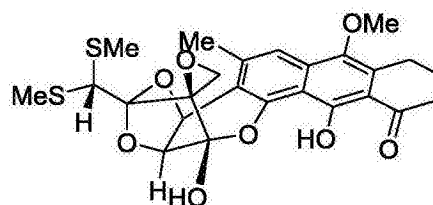
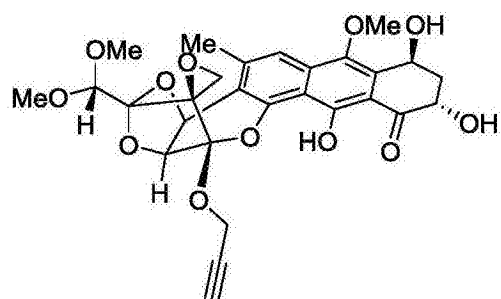
179. 根据权利要求1、8、14-75或160-154中任一项所述的化合物,其中n₆为1、2或3。

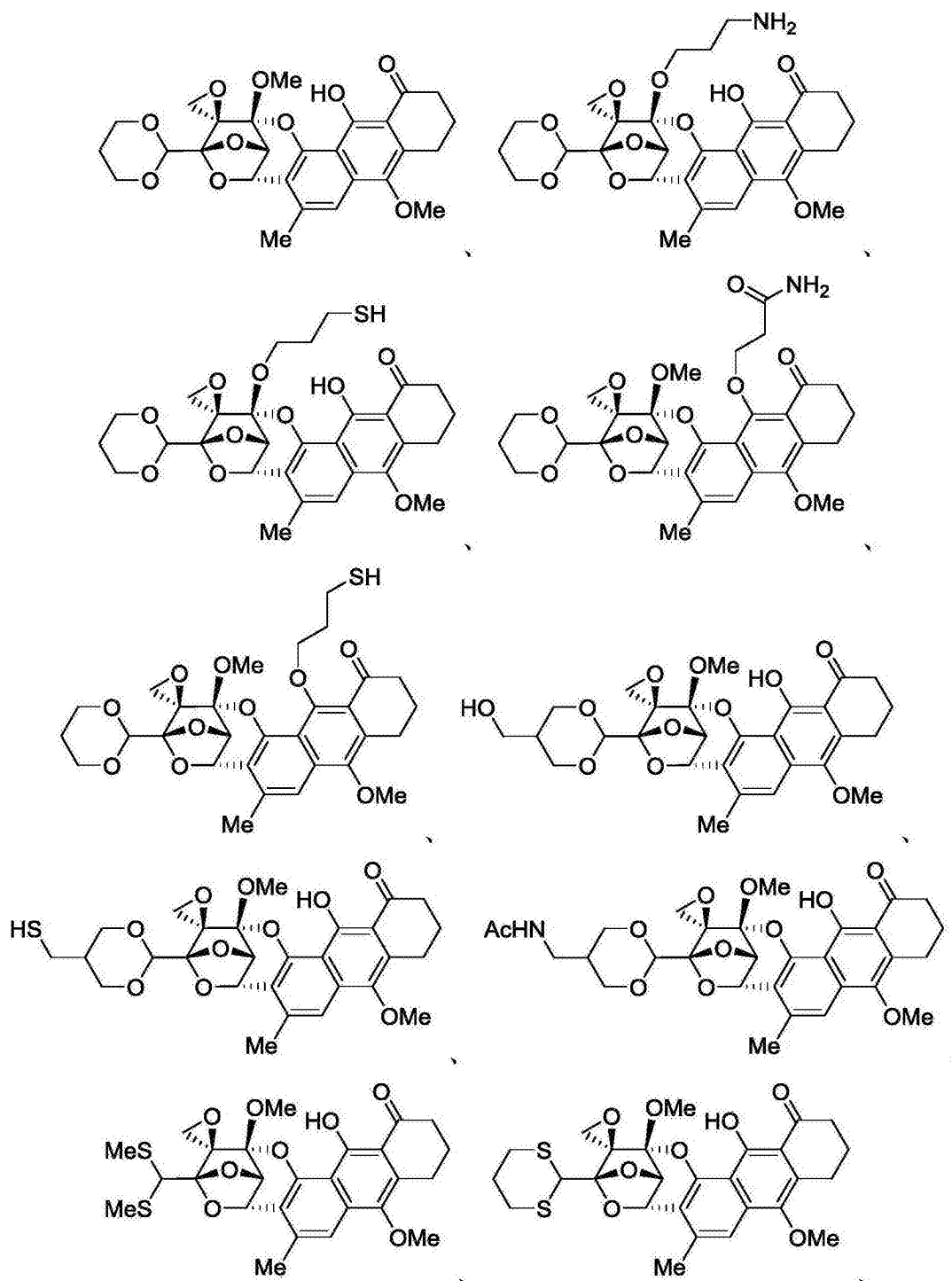
180. 根据权利要求179所述的化合物,其中n₆为2或3。

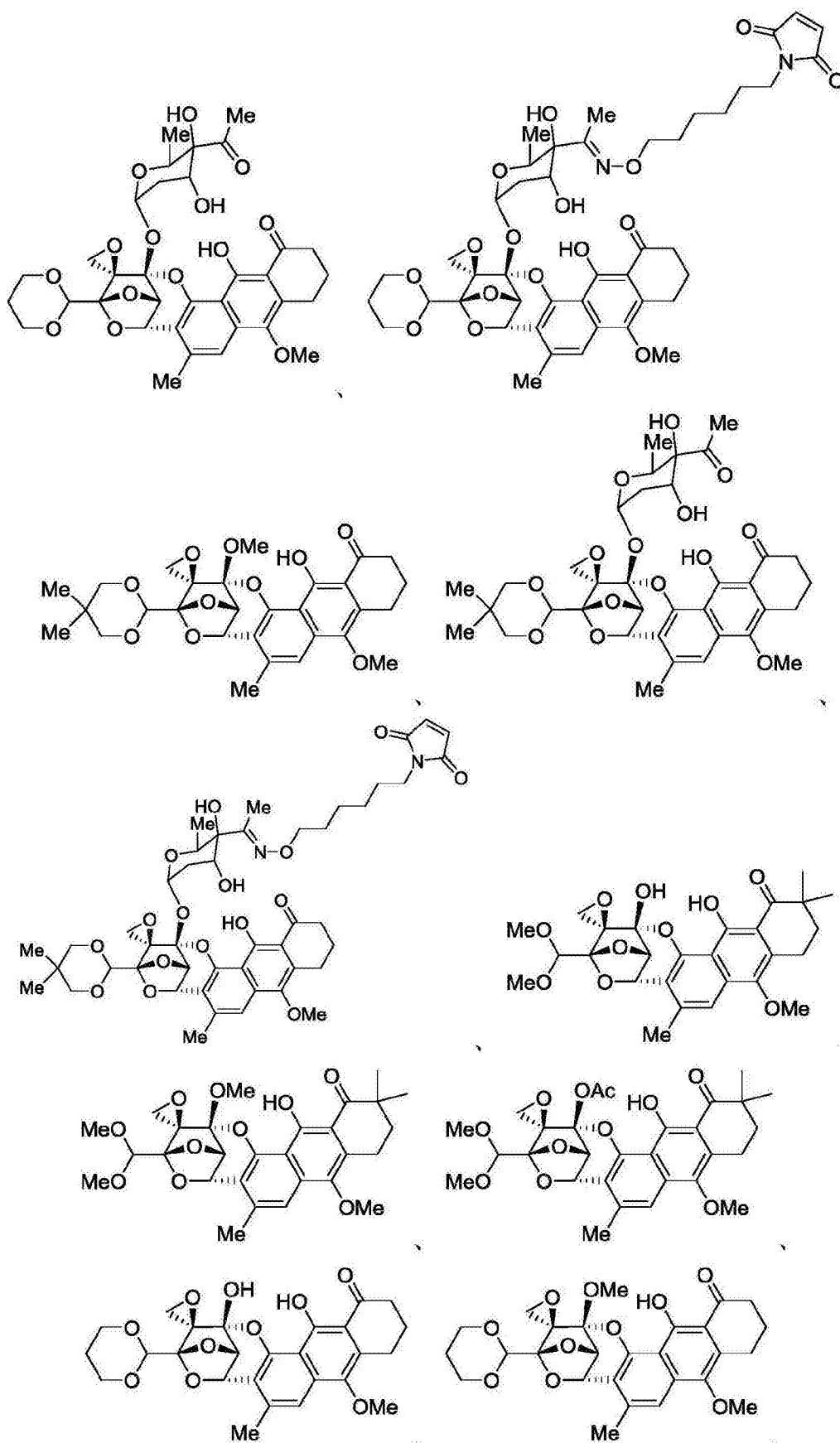
181. 根据权利要求1-180中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物进一步定义为:

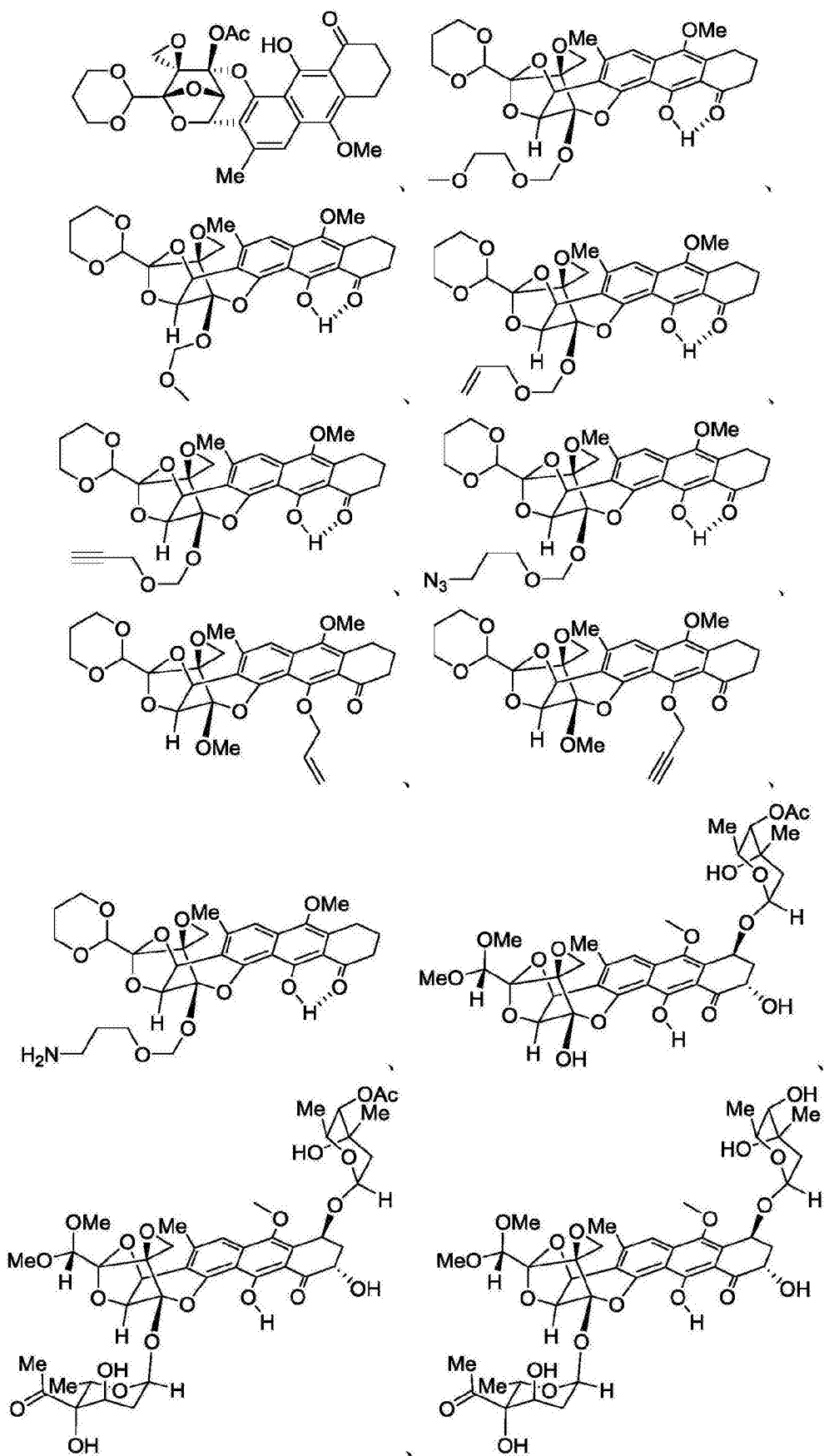


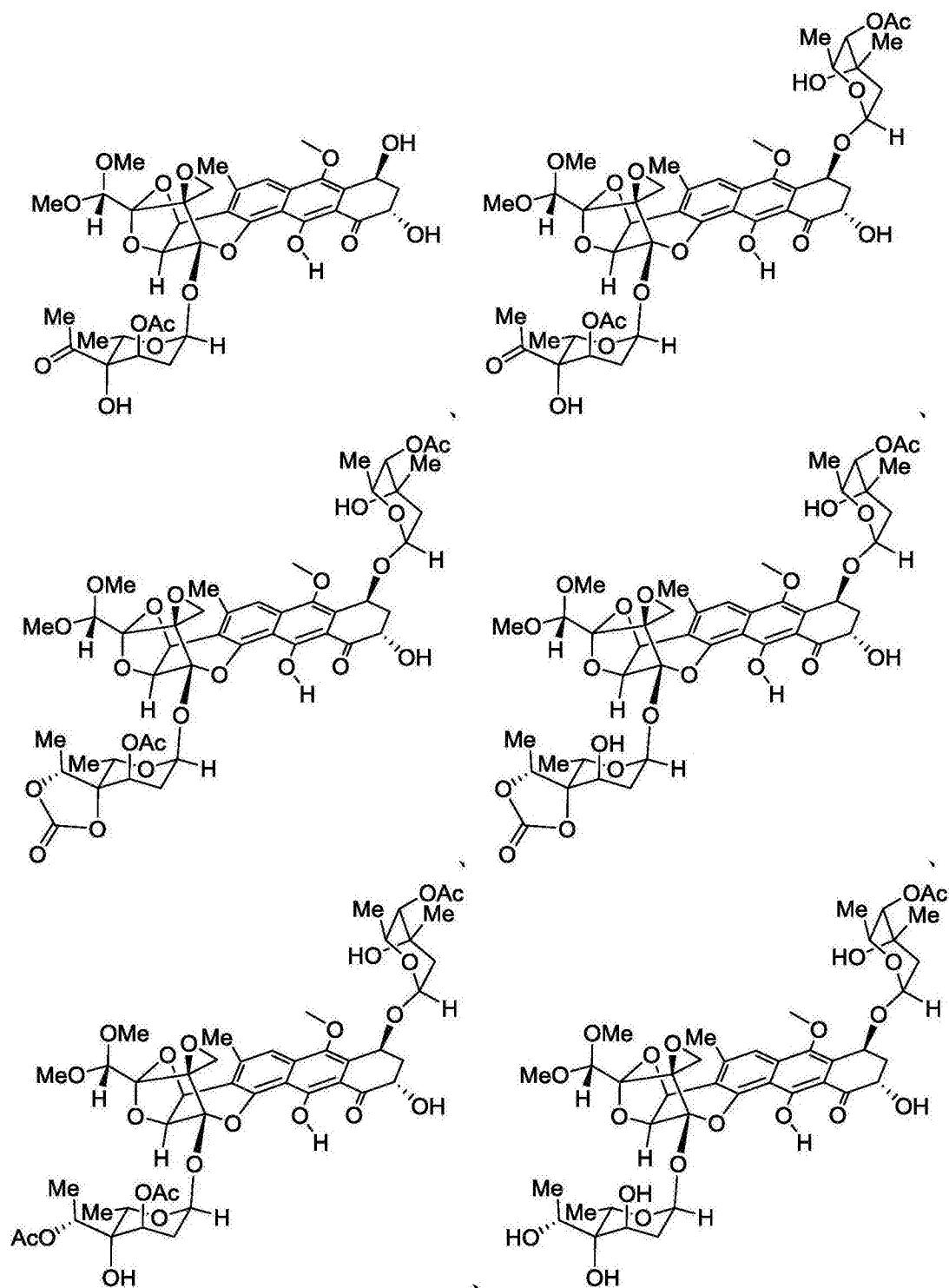


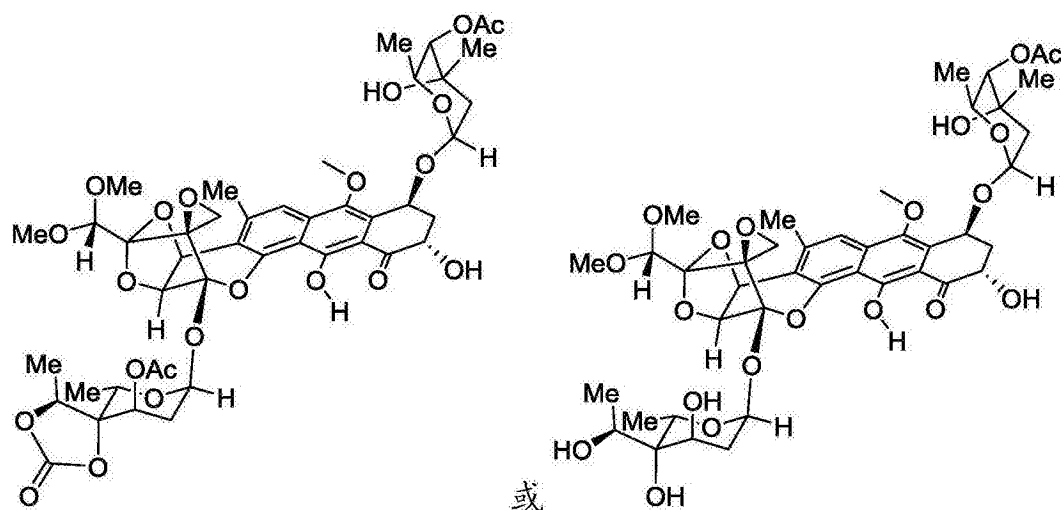












182. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1-181中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

183. 根据权利要求182所述的药物组合物,其中所述组合物配制用于通过以下途径施用:口服、脂肪内、动脉内、关节内、颅内、皮内、病灶内、肌内、鼻内、眼内、心包内、腹膜内、胸膜内、前列腺内、直肠内、鞘内、气管内、肿瘤内、脐带内、阴道内、静脉内、囊内、玻璃体内、脂质体、局部、粘膜、肠胃外、直肠、结膜下、皮下、舌下、外用、经颊、透皮、阴道、呈乳膏、呈脂质组合物、经由导管、经由灌洗、经由连续输注、经由输注、经由吸入、经由注射、经由局部递送或经由局部灌注。

184. 一种治疗有需要的受试者的疾病或病症的方法,其包括向所述患者施用药物有效量的根据权利要求1-183中任一项所述的化合物或组合物。

185. 根据权利要求184所述的方法,其中所述疾病或病症为癌症。

186. 根据权利要求185所述的方法,其中所述癌症为癌瘤、肉瘤、淋巴瘤、白血病、黑色素瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤或精原细胞瘤。

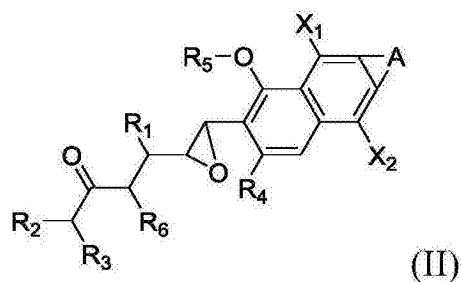
187. 根据权利要求185所述的方法,其中所述癌症为膀胱癌、血癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、中枢神经系统癌症、子宫颈癌、结肠癌、子宫内膜癌、食道癌、胆囊癌、胃肠道癌、生殖器癌、泌尿生殖道癌、头癌、肾癌、喉癌、肝癌、肺癌、肌肉组织癌症、颈癌、口腔或鼻粘膜癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌、脾脏癌、小肠癌、大肠癌、胃癌、睾丸癌或甲状腺癌。

188. 根据权利要求184-187中任一项所述的方法,其还包括第二治疗剂或方式。

189. 根据权利要求184-188中任一项所述的方法,其中所述化合物施用一次。

190. 根据权利要求184-188中任一项所述的方法,其中所述化合物施用两次或更多次。

191. 一种制备化合物的方法,其包括使下式(II)的化合物与路易斯酸在足以生成下式(III)化合物或其盐的条件下反应:



其中:

R₁为氨基、羟基或巯基;或-OX₃、-SX₄或-NX₅X₆,其中X₃为羟基保护基,其中X₄为巯基保护基,其中X₅或X₆为一价胺保护基而另一个为氢或X₅和X₆合在一起并且为二价胺保护基;

R₂和R₃独立地选自氢、氨基、羟基、巯基;

烷基 (C≤12)、环烷基 (C≤12)、烯基 (C≤12)、炔基 (C≤12)、烷氧基 (C≤12)、环烷氧基 (C≤12)、烯氧基 (C≤12)、炔氧基 (C≤12)、烷硫基 (C≤12)、环烷硫基 (C≤12)、烯硫基 (C≤12)、炔硫基 (C≤12)、烷氨基 (C≤12)、环烷氨基 (C≤12)、烯基氨基 (C≤12)、炔基氨基 (C≤12),或这些基团中任一个的经取代形式,或-OX₇、-SX₈或-NX₉X₁₀,其中X₇为羟基保护基,其中X₈为巯基保护基,其中X₉或X₁₀为一价胺保护基而另一个为氢或X₉和X₁₀合在一起并且为二价胺保护基;

R₂和R₃合在一起并且为烷氧基二基 (C≤8)、烷氨基二基 (C≤12)、烷硫基二基 (C≤12)或这些基团中任一个的经取代形式;

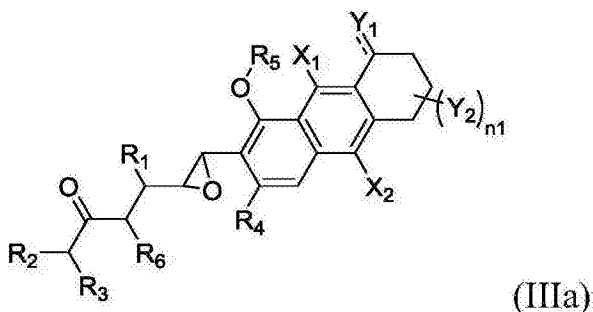
R₄为氢、氨基、卤代、羟基、巯基、烷基 (C≤12)或经取代的烷基 (C≤12)或-OX₁₁、-SX₁₂或-NX₁₃X₁₄,其中X₁₁为羟基保护基,其中X₁₂为巯基保护基,其中X₁₃或X₁₄为一价胺保护基而另一个为氢或X₁₃和X₁₄合在一起并且为二价胺保护基;

R₅为氢或羟基保护基;

R₆为氢或亚烷基 (C≤12)、烷基 (C≤12)、环烷基 (C≤12)、烯基 (C≤12)、炔基 (C≤12)、烷氧基 (C≤12)、环烷氧基 (C≤12)、烯氧基 (C≤12)、炔氧基 (C≤12)、烷氨基 (C≤12)、二烷氨基 (C≤12)或这些基团中任一个的经取代形式;

X₁和X₂各自独立地为氢、羟基、烷氧基 (C≤12)、经取代的烷氧基 (C≤12)或-OX₁₅,其中X₁₅为羟基保护基;或X₁₅和R₅合在一起并且为二价二醇保护基;并且

A为稠合环烷二基并且具有以下结构:

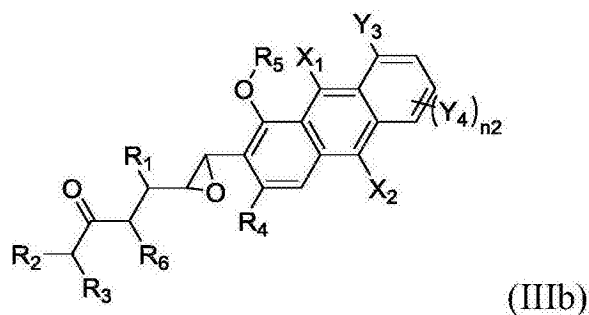


其中:

Y₁为氢、氧代、烷氧基 (C≤12)、经取代的烷氧基 (C≤12)或-OX₁₆,其中X₁₆为羟基保护基;条件是当Y₁为氧代时,则与Y₁结合的原子是双键的一部分,并且条件是当与Y₁结合的原子是双键的一部分时,则Y₁为氧代;

Y₂为氢、羟基、烷氧基 (C≤12)、经取代的烷氧基 (C≤12)或-OX₁₇,其中X₁₇为羟基保护基;并且n₁为0、1、2、3、4、5或6;或

A为稠合芳二基并且具有以下结构:



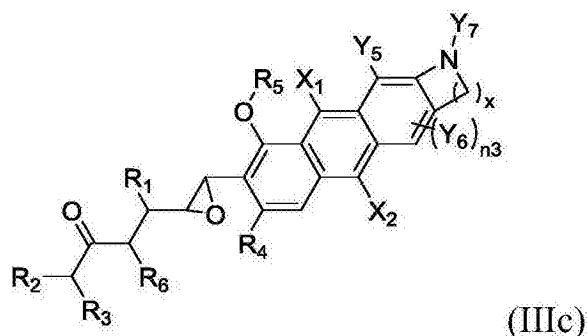
其中：

Y_3 为氢、氧代、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$) 或 $-OX_{18}$ ，其中 X_{18} 为羟基保护基；条件是当 Y_3 为氧代时，则与 Y_3 结合的原子是双键的一部分，并且条件是当与 Y_3 结合的原子是双键的一部分时，则 Y_3 为氧代；

Y_4 为氢、羟基、氨基、巯基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、烷硫基 ($C \leq 12$)、经取代的烷硫基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氨基 ($C \leq 12$)、 $-OX_{19}$ 、 $-SX_{20}$ 或 $-NX_{21}X_{22}$ ，其中 X_{19} 为羟基保护基，其中 X_{20} 为巯基保护基，其中 X_{21} 或 X_{22} 为一价胺保护基而另一个为氢或 X_{21} 和 X_{22} 合在一起并且为二价胺保护基；并且

n_2 为0、1、2或3；或

A为具有稠合杂环烷二基的稠合芳二基并且具有以下结构：



其中：

Y_5 为氢、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$) 或 $-OX_{23}$ ，其中 X_{23} 为羟基保护基；

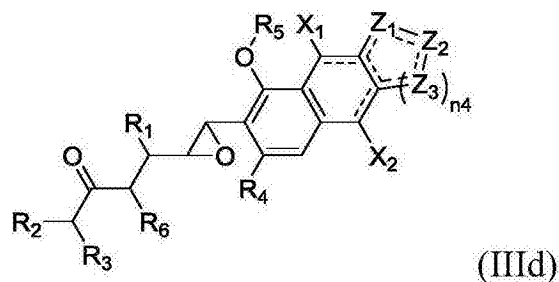
Y_6 为氢、羟基、氨基、巯基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、烷硫基 ($C \leq 12$)、经取代的烷硫基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氨基 ($C \leq 12$)、 $-OX_{24}$ 、 $-SX_{25}$ 或 $-NX_{26}X_{27}$ ，其中 X_{24} 为羟基保护基，其中 X_{25} 为巯基保护基，其中 X_{26} 或 X_{27} 为一价胺保护基而另一个为氢或 X_{26} 和 X_{27} 合在一起并且为二价胺保护基；

Y_7 为氢、烷基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷基 ($C \leq 12$)；

n_3 为0或1；并且

x 为1、2、3或4；或

A为稠合杂芳二基并且具有以下结构：



其中：

Z_1 、 Z_2 和 Z_3 各自独立地选自 CR_6R_6' 、 NR_7 、 O 或 S ；

R_6 和 R_6' 各自独立地为氢、氨基、羟基、卤代、氰基、硝基、硫酸根合基团、磺酰氨基；

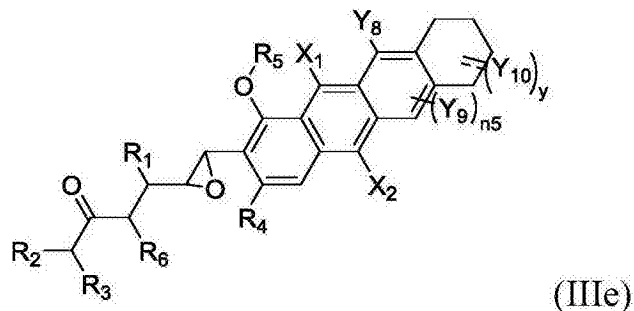
烷基 ($C \leq 6$)、烷氧基 ($C \leq 6$)、烷氨基 ($C \leq 6$)、二烷氨基 ($C \leq 12$)、酰氨基 ($C \leq 6$) 或这些基团中任一个的经取代形式；并且

R_7 为氢、烷基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷基 ($C \leq 12$)；

条件是 Z_1 、 Z_2 或 Z_3 中的至少一个为 NR_6 、 O 或 S ；

n_4 为1、2、3或4；或

A为具有稠合环烷二基的稠合芳二基并且具有以下结构：



其中：

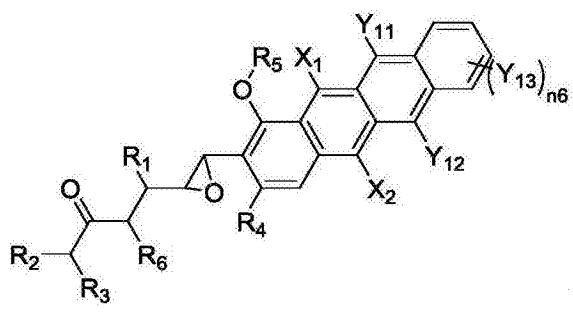
Y_8 和 Y_9 各自独立地选自氢、羟基、氨基、巯基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、烷硫基 ($C \leq 12$)、经取代的烷硫基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氨基 ($C \leq 12$)、 $-OX_{28}$ 、 $-SX_{29}$ 或 $-NX_{30}X_{31}$ ，其中 X_{28} 为羟基保护基，其中 X_{29} 为巯基保护基，其中 X_{30} 或 X_{31} 为一价胺保护基而另一个为氢或 X_{30} 和 X_{31} 合在一起并且为二价胺保护基；

Y_{10} 为氢、氧代、羟基、氨基、巯基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、烷硫基 ($C \leq 12$)、经取代的烷硫基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氨基 ($C \leq 12$)、 $-OX_{32}$ 、 $-SX_{33}$ 或 $-NX_{34}X_{35}$ ，其中 X_{32} 为羟基保护基，其中 X_{33} 为巯基保护基，其中 X_{34} 或 X_{35} 为一价胺保护基而另一个为氢或 X_{34} 和 X_{35} 合在一起并且为二价胺保护基，条件是当 Y_{10} 为氧代时，则与 Y_{10} 结合的原子是双键的一部分，并且条件是当与 Y_{10} 结合的原子是双键的一部分时，则 Y_{10} 为氧代；

n_5 为0或1；并且

y 为0、1、2、3、4、5、6、7或8；

A为稠合芳二基并且具有以下结构：

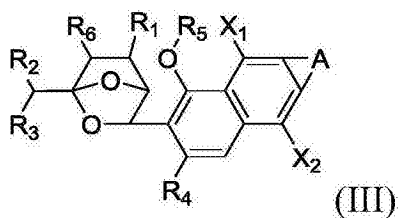


其中：

Y_{11} 和 Y_{12} 各自独立地选自氢、羟基、氨基、巯基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、烷硫基 ($C \leq 12$)、经取代的烷硫基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氨基 ($C \leq 12$)、 $-OX_{36}$ 、 $-SX_{37}$ 或 $-NX_{38}X_{39}$ ，其中 X_{36} 为羟基保护基，其中 X_{37} 为巯基保护基，其中 X_{38} 或 X_{39} 为一价胺保护基而另一个为氢或 X_{38} 和 X_{39} 合在一起并且为二价胺保护基；

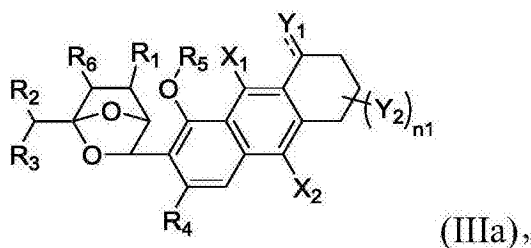
Y_{13} 为氢、羟基、氨基、巯基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、烷硫基 ($C \leq 12$)、经取代的烷硫基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氨基 ($C \leq 12$)、 $-OX_{40}$ 、 $-SX_{41}$ 或 $-NX_{42}X_{43}$ ，其中 X_{40} 为羟基保护基，其中 X_{41} 为巯基保护基，其中 X_{42} 或 X_{43} 为一价胺保护基而另一个为氢或 X_{42} 和 X_{43} 合在一起并且为二价胺保护基；并且

n_6 为0、1、2、3或4；



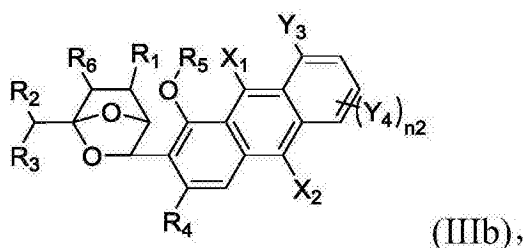
其中： R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 X_1 和 X_2 如以上所定义；

A为稠合环烷二基并且具有以下结构：



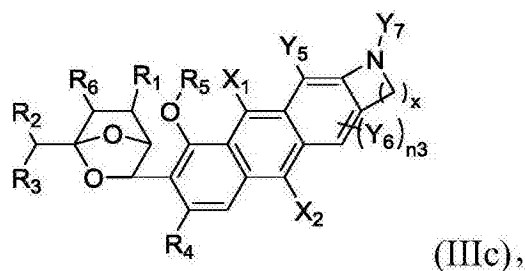
其中： Y_1 、 Y_2 和 n_1 如以上所定义；

A为稠合芳二基并且具有以下结构：



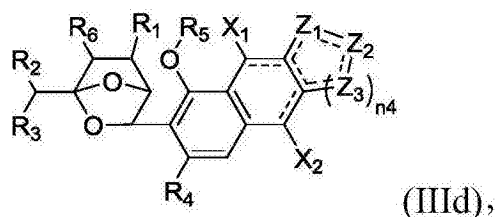
其中： Y_3 、 Y_4 和 n_2 如以上所定义；

A为具有稠合杂环烷二基的稠合芳二基并且具有以下结构：



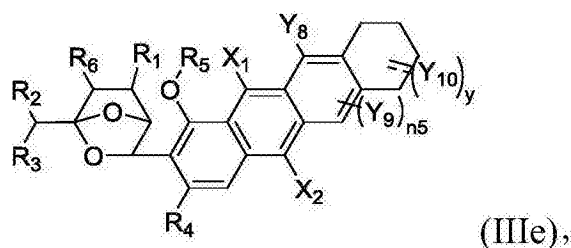
其中:Y₅、Y₆、Y₇、x和n₃如以上所定义;

A为稠合杂芳二基并且具有以下结构:



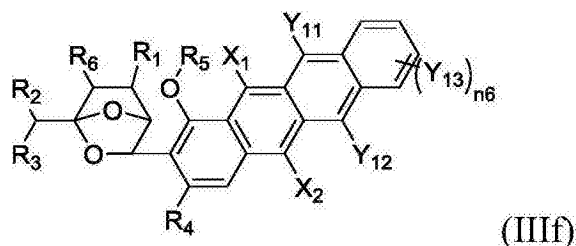
其中:Z₁、Z₂、Z₃和n₄如以上所定义;

A为具有稠合环烷二基的稠合芳二基并且具有以下结构:



其中:Y₈、Y₉和n₅如以上所定义;或

A为稠合芳二基并且具有以下结构:



其中:Y₁₁、Y₁₂、Y₁₃和n₆如以上所定义。

192. 根据权利要求191所述的方法,其中所述路易斯酸为过渡金属或硼络合物。

193. 根据权利要求191或权利要求192所述的方法,其中所述路易斯酸为硼络合物。

194. 根据权利要求191-193中任一项所述的方法,其中所述路易斯酸为三氟化硼醚络合物。

195. 根据权利要求191或权利要求192所述的方法,其中所述路易斯酸为过渡金属络合物。

196. 根据权利要求191、192或195中任一项所述的方法,其中所述路易斯酸为SnCl₄。

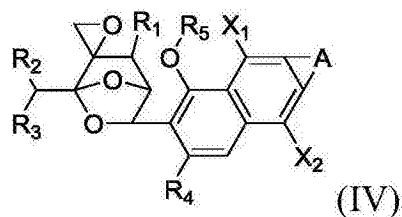
197. 根据权利要求191-196中任一项所述的方法,其中所述方法还包括溶剂。

198. 根据权利要求197所述的方法,其中所述溶剂为氯烷烃 (C≤12)。

199. 根据权利要求198所述的方法,其中所述溶剂为二氯甲烷。

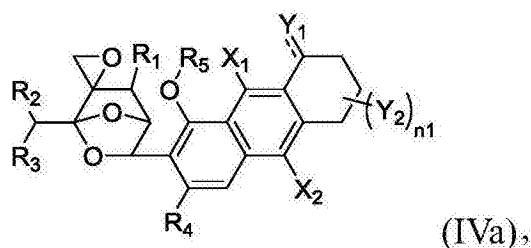
200. 根据权利要求191-196中任一项所述的方法, 其中R₆为亚烷基 (C_{≤12}) 或经取代的亚烷基 (C_{≤12})。

201. 根据权利要求191-199中任一项所述的方法, 其中所述方法还包括使所述化合物与环氧化剂在足以生成下式化合物或其盐的条件下反应:



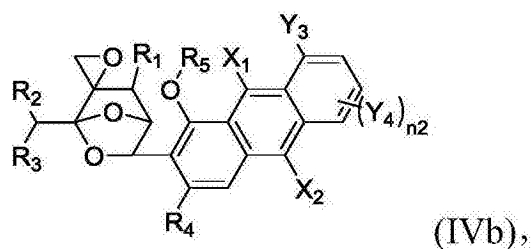
其中: R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、X₁和X₂如以上所定义;

A为稠合环烷二基并且具有以下结构:



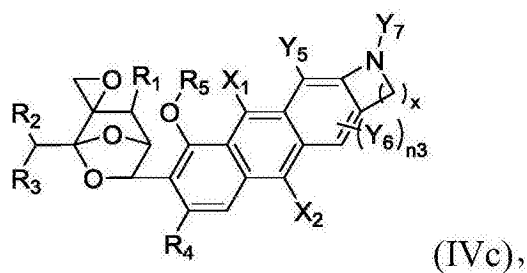
其中: Y₁、Y₂和n₁如以上所定义;

A为稠合芳二基并且具有以下结构:



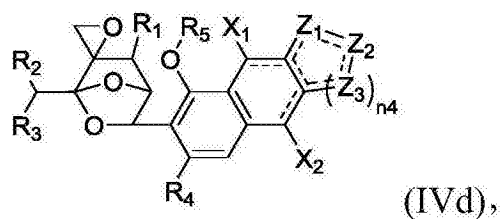
其中: Y₃、Y₄和n₂如以上所定义;

A为具有稠合杂环烷二基的稠合芳二基并且具有以下结构:



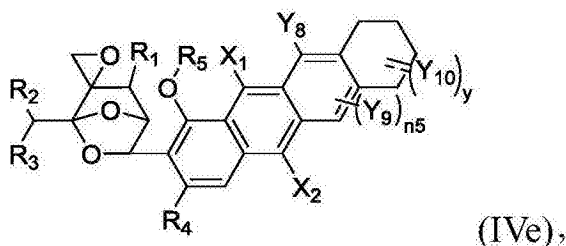
其中: Y₅、Y₆、Y₇、x和n₃如以上所定义;

A为稠合杂芳二基并且具有以下结构:



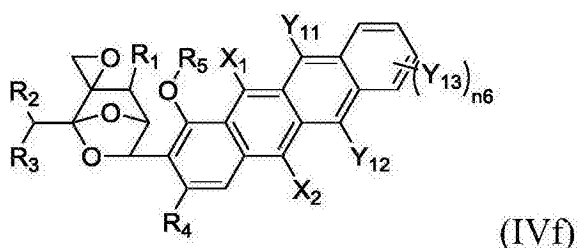
其中： Z_1 、 Z_2 、 Z_3 和 n_4 如以上所定义；

A为具有稠合环烷二基的稠合芳二基并且具有以下结构：



其中： Y_8 、 Y_9 和 n_5 如以上所定义；或

A为稠合芳二基并且具有以下结构：

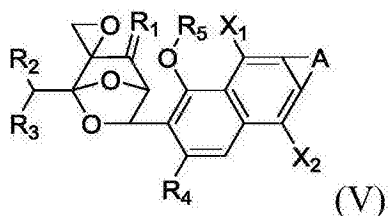


其中： Y_{11} 、 Y_{12} 、 Y_{13} 和 n_6 如以上所定义。

202. 根据权利要求201所述的方法，其中所述环氧化剂为四氧化锇与对甲苯磺酰氯和碱。

203. 根据权利要求202所述的方法，其中将所述四氧化锇添加到所述化合物中并且在约1小时至约24小时的时间段后，添加所述对甲苯磺酰氯和所述碱。

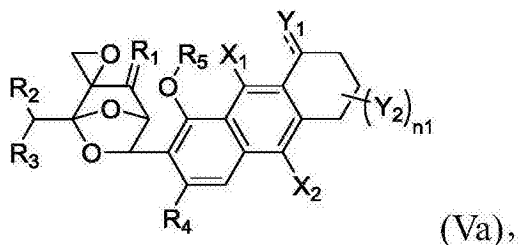
204. 根据权利要求191-203中任一项所述的方法，其中所述方法还包括使所述化合物与氧化剂在足以生成下式化合物或其盐的条件下反应：



其中： R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 X_1 和 X_2 如以上所定义；

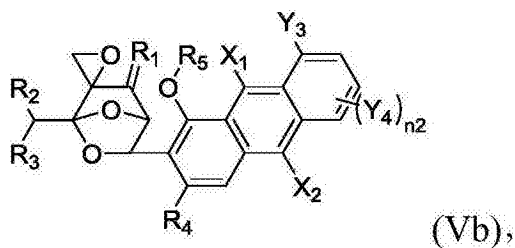
R_1 为O、S或NH；并且

A为稠合环烷二基并且具有以下结构：



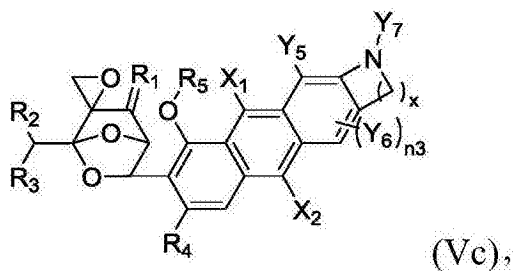
其中： Y_1 、 Y_2 和 n_1 如以上所定义；

A为稠合芳二基并且具有以下结构：



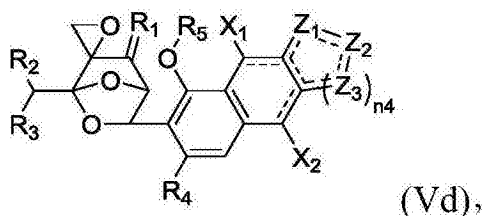
其中:Y₃、Y₄和n₂如以上所定义;

A为具有稠合杂环烷二基的稠合芳二基并且具有以下结构:



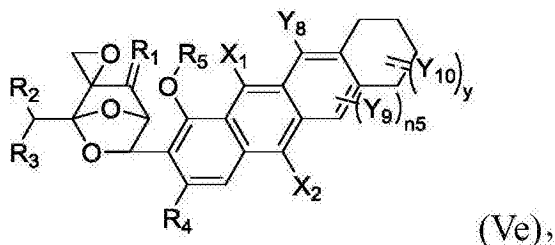
其中:Y₅、Y₆、Y₇、x和n₃如以上所定义;

A为稠合杂芳二基并且具有以下结构:



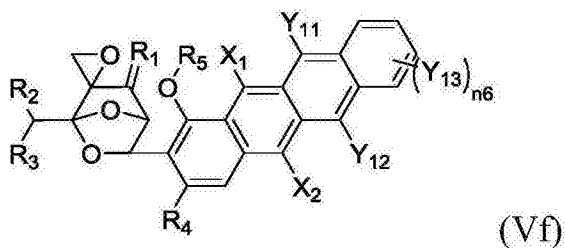
其中:Z₁、Z₂、Z₃和n₄如以上所定义;

A为具有稠合环烷二基的稠合芳二基并且具有以下结构:



其中:Y₈、Y₉和n₅如以上所定义;或

A为稠合芳二基并且具有以下结构:

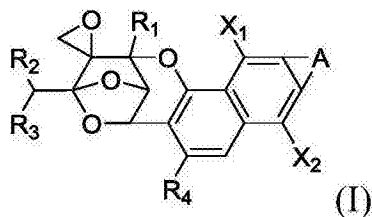


其中:Y₁₁、Y₁₂、Y₁₃和n₆如以上所定义。

205. 根据权利要求204所述的方法,其中所述氧化剂为四丙基过钨酸铵和N-甲基吗啉N-氧化物。

206. 根据权利要求191-205中任一项所述的方法,其中所述方法还包括使所述化合物

与氟源在足以生成下式化合物或其盐的条件下反应：

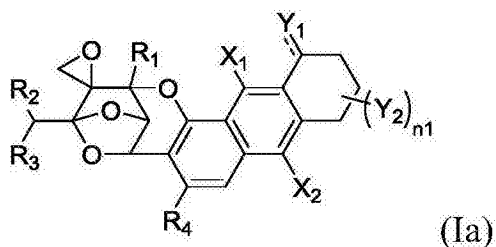


其中： R_2 、 R_3 、 R_4 、 X_1 和 X_2 如以上所定义；

R_1 为氨基、羟基或巯基；

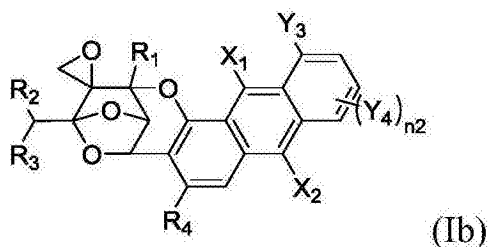
烷氧基 ($C \leq 12$)、环烷氧基 ($C \leq 12$)、烯氧基 ($C \leq 12$)、炔氧基 ($C \leq 12$)、烷硫基 ($C \leq 12$)、环烷硫基 ($C \leq 12$)、烯硫基 ($C \leq 12$)、炔硫基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、环烷氨基 ($C \leq 12$)、烯基氨基 ($C \leq 12$)、炔基氨基 ($C \leq 12$)、二烷氨基 ($C \leq 12$)、二环烷氨基 ($C \leq 12$)、二烯基氨基 ($C \leq 12$)、二炔基氨基 ($C \leq 12$) 或这些基团中任一个的经取代形式；

A为稠合环烷二基并且具有以下结构：



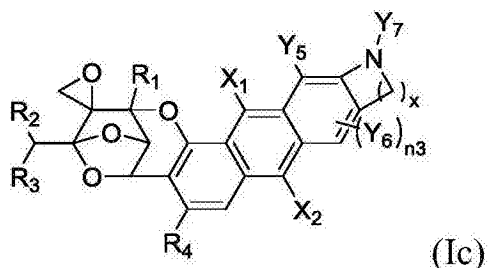
其中： Y_1 、 Y_2 和 n_1 如以上所定义；

A为稠合芳二基并且具有以下结构：



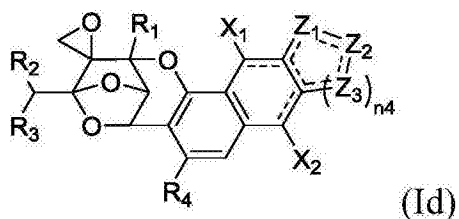
其中： Y_3 、 Y_4 和 n_2 如以上所定义；

A为具有稠合杂环烷二基的稠合芳二基并且具有以下结构：



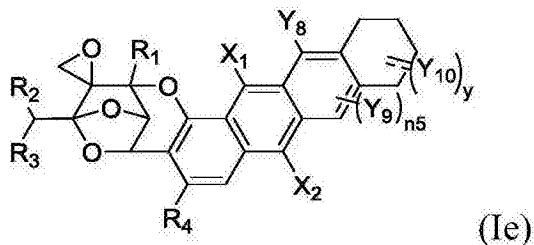
其中： Y_5 、 Y_6 、 Y_7 、 x 和 n_3 如以上所定义；

A为稠合杂芳二基并且具有以下结构：



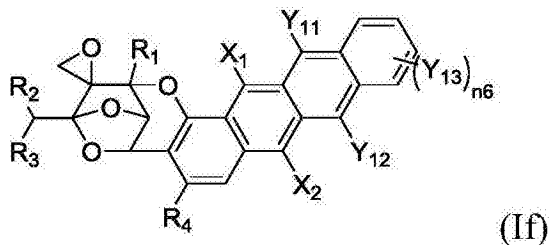
其中： Z_1 、 Z_2 、 Z_3 和 n_4 如以上所定义；

A为具有稠合环烷二基的稠合芳二基并且具有以下结构：



其中： Y_8 、 Y_9 和 n_5 如以上所定义；

A为稠合芳二基并且具有以下结构：

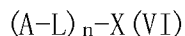


其中： Y_{11} 、 Y_{12} 、 Y_{13} 和 n_6 如以上所定义。

207. 根据权利要求206所述的方法，其中所述氟源为 $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ 。

208. 根据权利要求191-207中任一项所述的方法，其中所述方法还包括一个或多个去保护步骤。

209. 一种下式的偶联物：



其中：

A为根据权利要求1-181中任一项所述的化合物；

L为共价键或接头；

n为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12；并且

X为细胞靶向部分。

三草癌菌素DC-45-A2的全合成及三草癌菌素类似物的制备

[0001] 本申请要求2014年12月19日提交的美国临时申请序列号62/094,662和2015年6月29日提交的美国临时申请序列号62/186,128的优先权的权益,其全部内容据此通过引用并入。

[0002] 背景

[0003] 1. 领域

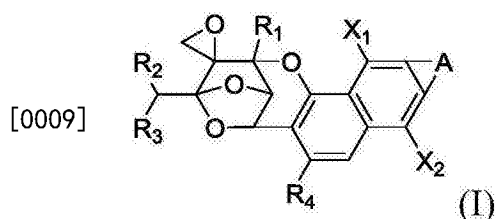
[0004] 本公开涉及医学、药理学、化学、抗微生物活性和肿瘤学领域。具体而言,公开了涉及三草癌菌素(trioxacarcin)及其衍生物的新型化合物、组合物、治疗方法和合成方法。

[0005] 2. 相关技术

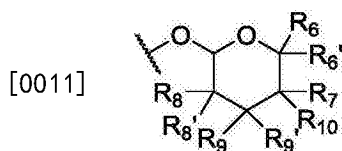
[0006] 已知称为抗肿瘤抗生素的一类天然产物及其合成衍生物是强大的化学治疗剂。这些化合物具有各种不同的细胞毒性机制,但往往与对细胞DNA的修饰相关。包括放线菌素(actinomycin)、博来霉素(bleomycin)、柔红霉素(daunorubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)和阿霉素(doxorubicin)在内的几种商业化学治疗剂属于这类化合物。一种特殊的天然产物,三草癌菌素DC-45-A2(1,图1),是天然存在的抗肿瘤抗生素,其用作该家族各种其它生物活性成员,包括高度有效的DC-45-A1(2)、三草癌细菌素A(3)和LL-D49194a1(4)的生物合成前体(图1)(Tomita等,1981;Tamaoki等,1981;Maiese等,1990;Maskey等,2004;Shirahata等,1984)。具有多个含氧官能团和许多立体中心的复杂结构提出了限制其商业可行性的艰难合成挑战(Cassidy等,1993;Sun等,1994;Smith等,1995;Maskey等,2004;Fitzner等,2008;Pfoh等,2008)。虽然最初通过发酵获得这些化合物,但已经开发了几种不同的合成途径(Gaoni,1968;Waserman等,1969;Wasserman等,1986a;Wasserman等,1986b;Wasserman等,1988a;Wasserman等,1988b;Naruse等,1988a;Naruse等,1988b;Evans等,1991)。不幸的是,这些方法仍然相对困难并且需要许多不同的步骤才能获得所需最终产物,而不允许获取其它衍生物。因此,三草癌菌素类似物以及允许更容易地获取天然产物及其类似物的改良型模块化合成方法是商业上感兴趣的。

[0007] 概述

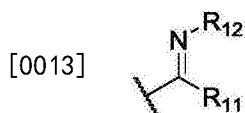
[0008] 因此,提供了下式的化合物:



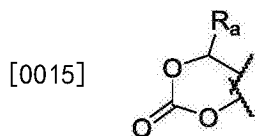
[0010] 其中:R₁为氨基、羟基或巯基;烷氧基(C≤12)、环烷氧基(C≤12)、烯氧基(C≤12)、炔氧基(C≤12)、酰氧基(C≤12)、烷硫基(C≤12)、环烷硫基(C≤12)、烯硫基(C≤12)、炔硫基(C≤12)、酰硫基(C≤12)、烷氨基(C≤12)、环烷氨基(C≤12)、烯基氨基(C≤12)、炔基氨基(C≤12)、二烷氨基(C≤12)、二环烷氨基(C≤12)、二烯基氨基(C≤12)、二炔基氨基(C≤12)、酰氨基(C≤12)或这些基团中任一个的经取代形式;或R₁为下式的基团:-O-烷二基(C≤8)-烷氧基(C≤12)、-O-烷二基(C≤8)-烯氧基(C≤12)、-O-烷二基(C≤8)-炔氧基(C≤12),或其经取代形式;或R₁为下式的基团:



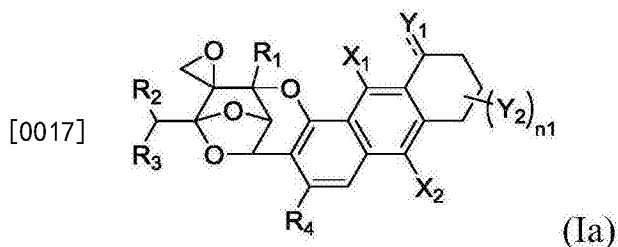
[0012] 其中： R_6 、 R_6' 、 R_7 、 R_8 、 R_8' 、 R_9 和 R_9' 各自独立地为氢、羟基、烷基 ($C \leq 8$)、烷氧基 ($C \leq 8$)、酰氧基 ($C \leq 8$)、经取代的烷基 ($C \leq 8$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 8$) 或经取代的酰氧基 ($C \leq 8$)；并且 R_{10} 为氢、羟基、烷基 ($C \leq 12$)、烷氧基 ($C \leq 12$)、酰基 ($C \leq 12$)、经取代的烷基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的酰基 ($C \leq 12$)，或下式的基团：



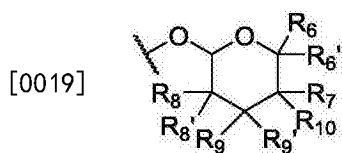
[0014] 其中： R_{11} 为氢、烷基 ($C \leq 8$) 或经取代的烷基 ($C \leq 8$)；并且 R_{12} 为氢、羟基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、-O-烷二基 ($C \leq 12$)-硫醇反应基团，或-O-烷二基 ($C \leq 12$)-硫醇反应基团的经取代形式；或 R_7 和 R_{10} 合在一起形成下式的杂环化合物：



[0016] 其中： R_a 为氢、烷基 ($C \leq 6$) 或经取代的烷基 ($C \leq 6$)； R_2 和 R_3 独立地为氢、氨基、羟基、巯基、烷基 ($C \leq 12$)、环烷基 ($C \leq 12$)、烯基 ($C \leq 12$)、炔基 ($C \leq 12$)、烷氧基 ($C \leq 12$)、环烷氧基 ($C \leq 12$)、烯氧基 ($C \leq 12$)、炔氧基 ($C \leq 12$)、烷硫基 ($C \leq 12$)、环烷硫基 ($C \leq 12$)、烯硫基 ($C \leq 12$)、炔硫基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、环烷氨基 ($C \leq 12$)、烯基氨基 ($C \leq 12$)、炔基氨基 ($C \leq 12$) 或这些基团中任一个的经取代形式； R_2 和 R_3 合在一起并且为烷氧基二基 ($C \leq 8$)、烷氨基二基 ($C \leq 12$)、烷硫基二基 ($C \leq 12$) 或这些基团中任一个的经取代形式； R_4 为氢、氨基、卤代、羟基、巯基、烷基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷基 ($C \leq 12$)； X_1 和 X_2 各自独立地为氢、羟基或烷氧基 ($C \leq 12$)、烯氧基 ($C \leq 12$)、炔氧基 ($C \leq 12$) 或这些基团中任一个的经取代形式；并且A为稠合环烷二基并且具有以下结构：

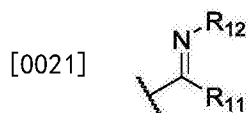


[0018] 其中： Y_1 为氢、氧代、烷氧基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)，条件是当 Y_1 为氧代时，则与 Y_1 结合的原子是双键的一部分，并且条件是当与 Y_1 结合的原子是双键的一部分时，则 Y_1 为氧代； Y_2 为氢、羟基、烷基 ($C \leq 12$)、经取代的烷基 ($C \leq 12$)、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$) 或- OX_3 ，其中 X_3 为羟基保护基；或下式的基团：

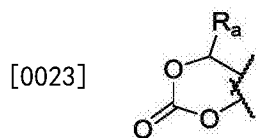


[0020] 其中： R_6 、 R_6' 、 R_7 、 R_8 、 R_8' 、 R_9 和 R_9' 各自独立地为氢、羟基、烷基 ($C \leq 8$)、烷氧基 ($C \leq 8$)、酰氧基 ($C \leq 8$)、经取代的烷基 ($C \leq 8$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 8$) 或经取代的酰氧基 ($C \leq 8$)；并且 R_{10} 为氢、羟基

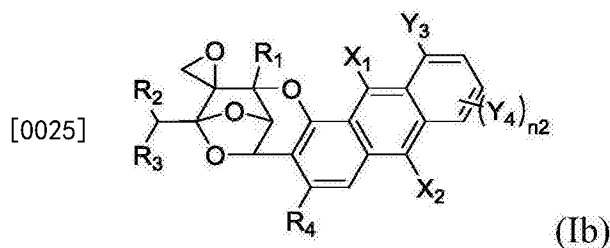
基、烷基 ($C \leq 12$)、烷氧基 ($C \leq 12$)、酰基 ($C \leq 12$)、经取代的烷基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的酰基 ($C \leq 12$)，或下式的基团：



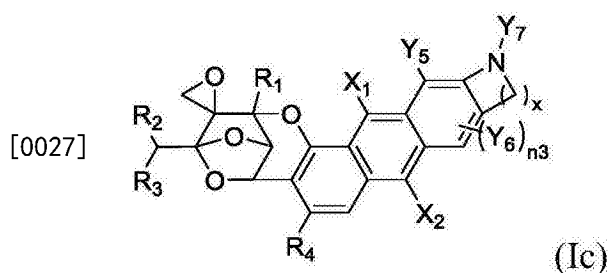
[0022] 其中： R_{11} 为氢、烷基 ($C \leq 8$)或经取代的烷基 ($C \leq 8$)；并且 R_{12} 为氢、羟基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、-O-烷二基 ($C \leq 12$)-硫醇反应基团，或-O-烷二基 ($C \leq 12$)-硫醇反应基团的经取代形式；或 R_7 和 R_{10} 合在一起形成下式的杂环化合物：



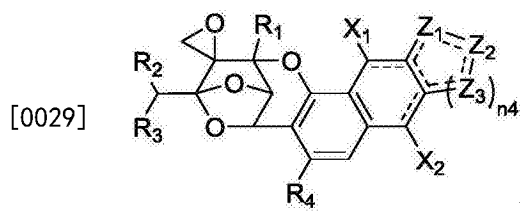
[0024] 其中： R_a 为氢、烷基 ($C \leq 6$)或经取代的烷基 ($C \leq 6$)；并且 n_1 为0、1、2、3、4、5或6；或A为稠合芳二基并且具有以下结构：



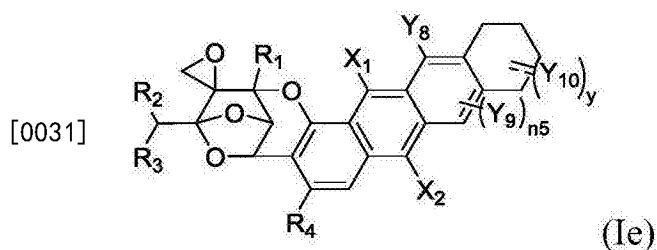
[0026] 其中： Y_3 为氢、氧代、烷氧基 ($C \leq 12$)或经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)，条件是当 Y_3 为氧代时，则与 Y_3 结合的原子是双键的一部分，并且条件是当与 Y_3 结合的原子是双键的一部分时，则 Y_3 为氧代； Y_4 为氢、羟基、氨基、巯基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、烷硫基 ($C \leq 12$)、经取代的烷硫基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氨基 ($C \leq 12$)、-OX₃、-SX₄或-NX₅X₆，其中X₃为羟基保护基，其中X₄为巯基保护基，其中X₅或X₆为一价胺保护基而另一个为氢或X₅和X₆合在一起并且为二价胺保护基；并且 n_2 为0、1、2或3；或A为具有稠合杂环烷二基的稠合芳二基并且具有以下结构：



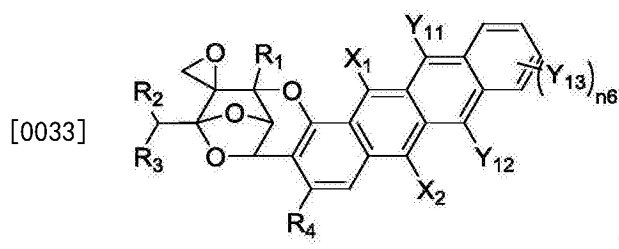
[0028] 其中： Y_5 为氢、氧代、烷氧基 ($C \leq 12$)或经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)，条件是当 Y_3 为氧代时，则与 Y_3 结合的原子是双键的一部分，并且条件是当与 Y_3 结合的原子是双键的一部分时，则 Y_3 为氧代； Y_6 为氢、羟基、氨基、巯基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、烷硫基 ($C \leq 12$)、经取代的烷硫基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氨基 ($C \leq 12$)、-OX₃、-SX₄或-NX₅X₆，其中X₃为羟基保护基，其中X₄为巯基保护基，其中X₅或X₆为一价胺保护基而另一个为氢或X₅和X₆合在一起并且为二价胺保护基； Y_7 为氢、烷基 ($C \leq 12$)或经取代的烷基 ($C \leq 12$)； n_3 为0或1；并且x为1、2、3或4；或A为稠合杂芳二基并且具有以下结构：



[0030] 其中： Z_1 、 Z_2 和 Z_3 各自独立地选自 CR_5R_5' 、 NR_5'' 、O或S； R_5 和 R_5' 各自独立地为氢、氨基、羟基、卤代、氰基、硝基、硫酸根合基团、磺酰氨基；烷基 ($C \leq 6$)、烷氧基 ($C \leq 6$)、烷氨基 ($C \leq 6$)、二烷氨基 ($C \leq 12$)、酰氨基 ($C \leq 6$)或这些基团中任一个的经取代形式；并且 R_5'' 为氢、烷基 ($C \leq 12$)或经取代的烷基 ($C \leq 12$)；条件是 Z_1 、 Z_2 或 Z_3 中的至少一个为 NR_5'' 、O或S； n_4 为1、2、3或4；或A为具有稠合环烷二基的稠合芳二基并且具有以下结构：

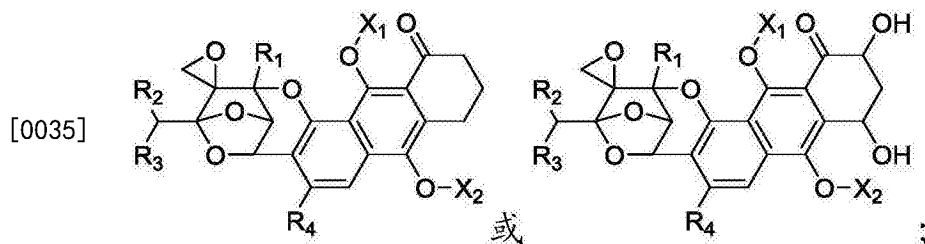


[0032] 其中： Y_8 和 Y_9 各自独立地选自氢、羟基、氨基、巯基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、烷巯基 ($C \leq 12$)、经取代的烷巯基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氨基 ($C \leq 12$)、 $-OX_3$ 、 $-SX_4$ 或 $-NX_5X_6$ ，其中 X_3 为羟基保护基，其中 X_4 为巯基保护基，其中 X_5 或 X_6 为一价胺保护基而另一个为氢或 X_5 和 X_6 合在一起并且为二价胺保护基； Y_{10} 为氢、氧代、羟基、氨基、巯基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、烷巯基 ($C \leq 12$)、经取代的烷巯基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氨基 ($C \leq 12$)、 $-OX_3$ 、 $-SX_4$ 或 $-NX_5X_6$ ，其中 X_3 为羟基保护基，其中 X_4 为巯基保护基，其中 X_5 或 X_6 为一价胺保护基而另一个为氢或 X_5 和 X_6 合在一起并且为二价胺保护基，条件是当 Y_3 为氧代时，则与 Y_3 结合的原子是双键的一部分，并且条件是当与 Y_3 结合的原子是双键的一部分时，则 Y_3 为氧代； n_5 为0或1；并且 y 为0、1、2、3、4、5、6、7或8；A为稠合芳二基并且具有以下结构：

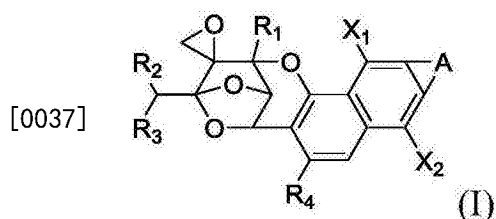


[0034] 其中： Y_{11} 和 Y_{12} 各自独立地选自氢、羟基、氨基、巯基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、烷巯基 ($C \leq 12$)、经取代的烷巯基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氨基 ($C \leq 12$)、 $-OX_3$ 、 $-SX_4$ 或 $-NX_5X_6$ ，其中 X_3 为羟基保护基，其中 X_4 为巯基保护基，其中 X_5 或 X_6 为一价胺保护基而另一个为氢或 X_5 和 X_6 合在一起并且为二价胺保护基； Y_{13} 为氢、羟基、氨基、巯基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、烷巯基 ($C \leq 12$)、经取代的烷巯基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氨基 ($C \leq 12$)、 $-OX_3$ 、 $-SX_4$ 或 $-NX_5X_6$ ，其中 X_3 为羟基保护基，其中 X_4 为巯基保护基，其中 X_5 或 X_6 为一价胺保护基而另一个为氢或 X_5 和 X_6 合在一起并且为二价胺保护基，条件是当 Y_3 为氧代时，则与 Y_3 结合的原子是双键的一部分，并且条件是当与 Y_3 结合的原子是双键的一部分时，则 Y_3 为氧代；并且 n_6 为0、1、2、3或4；条件是当A为下式的稠合环烷二基时， R_1 不为羟基且 R_2 或 R_3 为甲氧

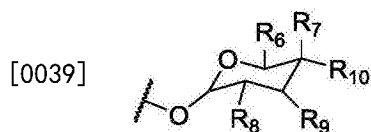
基:



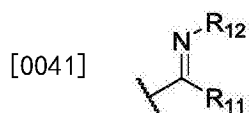
[0036] 或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述化合物进一步定义为:



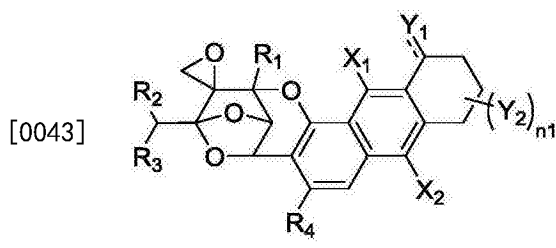
[0038] 其中:R₁为氨基、羟基或巯基;烷氧基(C≤12)、环烷氧基(C≤12)、烯氧基(C≤12)、炔氧基(C≤12)、酰氧基(C≤12)、烷硫基(C≤12)、环烷硫基(C≤12)、烯硫基(C≤12)、炔硫基(C≤12)、酰硫基(C≤12)、烷氨基(C≤12)、环烷氨基(C≤12)、烯基氨基(C≤12)、炔基氨基(C≤12)、二烷氨基(C≤12)、二环烷氨基(C≤12)、二烯基氨基(C≤12)、二炔基氨基(C≤12)、酰氨基(C≤12)或这些基团中任一个的经取代形式;或R₁为下式的基团:-O-烷二基(C≤8)-烷氧基(C≤12)、-O-烷二基(C≤8)-烯氧基(C≤12)、-O-烷二基(C≤8)-炔氧基(C≤12),或其经取代形式;或R₁为下式的基团:



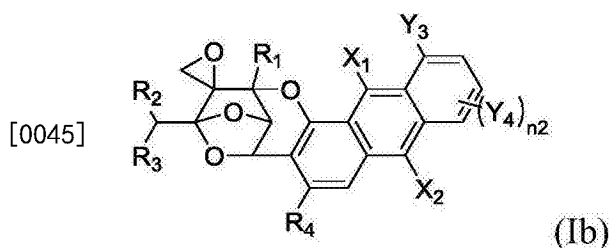
[0040] 其中:R₆、R₇、R₈和R₉各自独立地为氢、羟基、烷基(C≤8)、烷氧基(C≤8)、经取代的烷基(C≤8)或经取代的烷氧基(C≤8);并且R₁₀为氢、羟基、烷基(C≤12)、烷氧基(C≤12)、酰基(C≤12)、经取代的烷基(C≤12)、经取代的烷氧基(C≤12)、经取代的酰基(C≤12),或下式的基团:



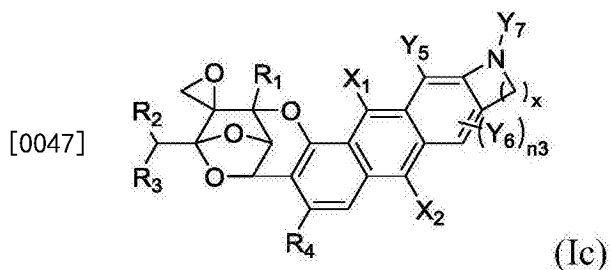
[0042] 其中:R₁₁为氢、烷基(C≤8)或经取代的烷基(C≤8);并且R₁₂为氢、羟基、烷氧基(C≤12)、经取代的烷氧基(C≤12)、-O-烷二基(C≤12)-硫醇反应基团,或-O-烷二基(C≤12)-硫醇反应基团的经取代形式;R₂和R₃独立地选自氢、氨基、羟基、巯基;烷基(C≤12)、环烷基(C≤12)、烯基(C≤12)、炔基(C≤12)、烷氧基(C≤12)、环烷氧基(C≤12)、烯氧基(C≤12)、炔氧基(C≤12)、烷硫基(C≤12)、环烷硫基(C≤12)、烯硫基(C≤12)、炔硫基(C≤12)、烷氨基(C≤12)、环烷氨基(C≤12)、烯基氨基(C≤12)、炔基氨基(C≤12)或这些基团中任一个的经取代形式;R₂和R₃合在一起并且为烷氧基二基(C≤8)、烷氨基二基(C≤12)、烷硫基二基(C≤12)或这些基团中任一个的经取代形式;R₄为氢、氨基、卤代、羟基、巯基、烷基(C≤12)或经取代的烷基(C≤12);X₁和X₂各自独立地为氢、羟基或烷氧基(C≤12)、烯氧基(C≤12)、炔氧基(C≤12)或这些基团中任一个的经取代形式;并且A为稠合环烷二基并且具有以下结构:



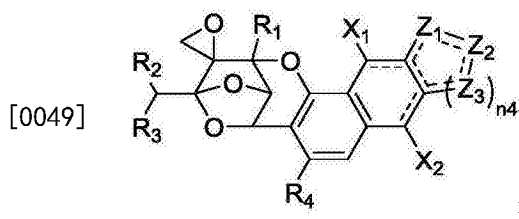
[0044] 其中： Y_1 为氢、氧代、烷氧基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)，条件是当 Y_1 为氧代时，则与 Y_1 结合的原子是双键的一部分，并且条件是当与 Y_1 结合的原子是双键的一部分时，则 Y_1 为氧代； Y_2 为氢、羟基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$) 或 $-OX_3$ ，其中 X_3 为羟基保护基；并且 n_1 为0、1、2、3、4、5或6；或A为稠合芳二基并且具有以下结构：



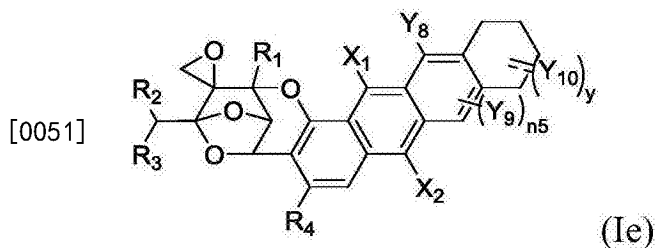
[0046] 其中： Y_3 为氢、氧代、烷氧基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)，条件是当 Y_3 为氧代时，则与 Y_3 结合的原子是双键的一部分，并且条件是当与 Y_3 结合的原子是双键的一部分时，则 Y_3 为氧代； Y_4 为氢、羟基、氨基、巯基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、烷硫基 ($C \leq 12$)、经取代的烷硫基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氨基 ($C \leq 12$)、 $-OX_3$ 、 $-SX_4$ 或 $-NX_5X_6$ ，其中 X_3 为羟基保护基，其中 X_4 为巯基保护基，其中 X_5 或 X_6 为一价胺保护基而另一个为氢或 X_5 和 X_6 合在一起并且为二价胺保护基；并且 n_2 为0、1、2或3；或A为具有稠合杂环烷二基的稠合芳二基并且具有以下结构：



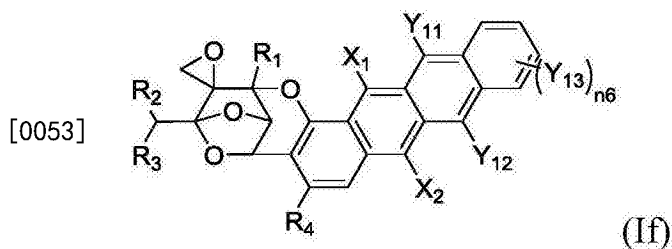
[0048] 其中： Y_5 为氢、氧代、烷氧基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)，条件是当 Y_5 为氧代时，则与 Y_5 结合的原子是双键的一部分，并且条件是当与 Y_5 结合的原子是双键的一部分时，则 Y_5 为氧代； Y_6 为氢、羟基、氨基、巯基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、烷硫基 ($C \leq 12$)、经取代的烷硫基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氨基 ($C \leq 12$)、 $-OX_3$ 、 $-SX_4$ 或 $-NX_5X_6$ ，其中 X_3 为羟基保护基，其中 X_4 为巯基保护基，其中 X_5 或 X_6 为一价胺保护基而另一个为氢或 X_5 和 X_6 合在一起并且为二价胺保护基； Y_7 为氢、烷基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷基 ($C \leq 12$)； n_3 为0或1；并且 x 为1、2、3或4；或A为稠合杂芳二基并且具有以下结构：



[0050] 其中： Z_1 、 Z_2 和 Z_3 各自独立地选自 CR_5R_5' 、 NR_5'' 、O或S； R_5 和 R_5' 各自独立地为氢、氨基、羟基、卤代、氰基、硝基、硫酸根合基团、磺酰氨基；烷基 ($C \leq 6$)、烷氧基 ($C \leq 6$)、烷氨基 ($C \leq 6$)、二烷氨基 ($C \leq 12$)、酰氨基 ($C \leq 6$)或这些基团中任一个的经取代形式；并且 R_5'' 为氢、烷基 ($C \leq 12$)或经取代的烷基 ($C \leq 12$)；条件是 Z_1 、 Z_2 或 Z_3 中的至少一个为 NR_5'' 、O或S； n_4 为1、2、3或4；或A为具有稠合环烷二基的稠合芳二基并且具有以下结构：

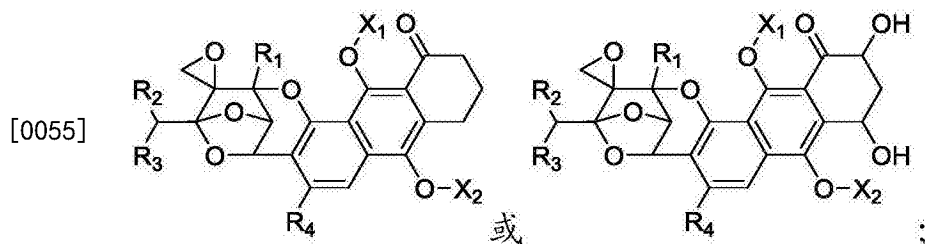


[0052] 其中： Y_8 和 Y_9 各自独立地选自氢、羟基、氨基、巯基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、烷巯基 ($C \leq 12$)、经取代的烷巯基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氨基 ($C \leq 12$)、 $-OX_3$ 、 $-SX_4$ 或 $-NX_5X_6$ ，其中 X_3 为羟基保护基，其中 X_4 为巯基保护基，其中 X_5 或 X_6 为一价胺保护基而另一个为氢或 X_5 和 X_6 合在一起并且为二价胺保护基； Y_{10} 为氢、氧代、羟基、氨基、巯基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、烷巯基 ($C \leq 12$)、经取代的烷巯基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氨基 ($C \leq 12$)、 $-OX_3$ 、 $-SX_4$ 或 $-NX_5X_6$ ，其中 X_3 为羟基保护基，其中 X_4 为巯基保护基，其中 X_5 或 X_6 为一价胺保护基而另一个为氢或 X_5 和 X_6 合在一起并且为二价胺保护基，条件是当 Y_3 为氧代时，则与 Y_3 结合的原子是双键的一部分，并且条件是当与 Y_3 结合的原子是双键的一部分时，则 Y_3 为氧代； n_5 为0或1；并且 y 为0、1、2、3、4、5、6、7或8；A为稠合芳二基并且具有以下结构：



[0054] 其中： Y_{11} 和 Y_{12} 各自独立地选自氢、羟基、氨基、巯基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、烷巯基 ($C \leq 12$)、经取代的烷巯基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氨基 ($C \leq 12$)、 $-OX_3$ 、 $-SX_4$ 或 $-NX_5X_6$ ，其中 X_3 为羟基保护基，其中 X_4 为巯基保护基，其中 X_5 或 X_6 为一价胺保护基而另一个为氢或 X_5 和 X_6 合在一起并且为二价胺保护基； Y_{13} 为氢、羟基、氨基、巯基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、烷巯基 ($C \leq 12$)、经取代的烷巯基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氨基 ($C \leq 12$)、 $-OX_3$ 、 $-SX_4$ 或 $-NX_5X_6$ ，其中 X_3 为羟基保护基，其中 X_4 为巯基保护基，其中 X_5 或 X_6 为一价胺保护基而另一个为氢或 X_5 和 X_6 合在一起并且为二价胺保护基，条件是当 Y_3 为氧代时，则与 Y_3 结合的原子是双键的一部分，并且条件是当与 Y_3 结合的原子是双键的一部分时，则 Y_3 为氧代；并且 n_6 为0、1、2、3或4；条件是当A为下式的稠合环烷二基时， R_1 不为羟基且 R_2 或 R_3 为甲氧

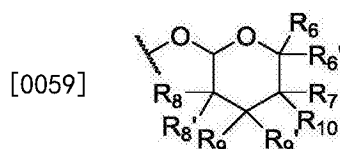
基:



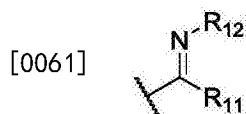
[0056] 或其药学上可接受的盐。

[0057] 在一些实施方案中,所述式进一步定义为Ia。在一些实施方案中,所述式进一步定义为Ib。在一些实施方案中,所述式进一步定义为Ic。在一些实施方案中,所述式进一步定义为Id。在一些实施方案中,所述式进一步定义为Ie。在一些实施方案中,所述式进一步定义为If。

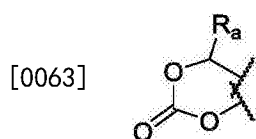
[0058] 根据权利要求1-7中任一项所述的化合物,其中R₁为:



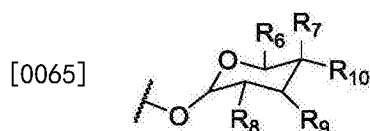
[0060] 其中:R₆、R_{6'}、R₇、R₈、R_{8'}、R₉和R_{9'}各自独立地为氢、羟基、烷基(C≤8)、烷氧基(C≤8)、酰氧基(C≤8)、经取代的烷基(C≤8)、经取代的烷氧基(C≤8)或经取代的酰氧基(C≤8);并且R₁₀为氢、羟基、烷基(C≤12)、烷氧基(C≤12)、酰基(C≤12)、经取代的烷基(C≤12)、经取代的烷氧基(C≤12)、经取代的酰基(C≤12),或下式的基团:



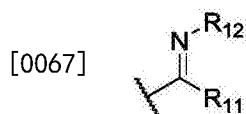
[0062] 其中:R₁₁为氢、烷基(C≤8)或经取代的烷基(C≤8);并且R₁₂为氢、羟基、烷氧基(C≤12)、经取代的烷氧基(C≤12)、-O-烷二基(C≤12)-硫醇反应基团,或-O-烷二基(C≤12)-硫醇反应基团的经取代形式;或R₇和R₁₀合在一起形成下式的杂环化合物:



[0064] 其中:R_a为氢、烷基(C≤6)或经取代的烷基(C≤6)。在一些实施方案中,R₁为:



[0066] 其中:R₆、R₇、R₈和R₉各自独立地为氢、羟基、烷基(C≤8)、烷氧基(C≤8)、经取代的烷基(C≤8)或经取代的烷氧基(C≤8);并且R₁₀为氢、羟基、烷基(C≤12)、烷氧基(C≤12)、酰基(C≤12)、经取代的烷基(C≤12)、经取代的烷氧基(C≤12)、经取代的酰基(C≤12),或下式的基团:



[0068] 其中:R₁₁为氢、烷基(C≤8)或经取代的烷基(C≤8);并且R₁₂为氢、羟基、烷氧基(C≤12)、经

取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、-O-烷二基 ($C \leq 12$)-硫醇反应基团,或-O-烷二基 ($C \leq 12$)-硫醇反应基团的经取代形式。在一些实施方案中, R_{12} 的硫醇反应基团为马来酰亚胺。在其它实施方案中, R_1 为下式的基团:-O-烷二基 ($C \leq 8$)-烷氧基 ($C \leq 12$)、-O-烷二基 ($C \leq 8$)-烯氧基 ($C \leq 12$)、-O-烷二基 ($C \leq 8$)-炔氧基 ($C \leq 12$),或其经取代形式。在一些实施方案中, R_1 的烷二基 ($C \leq 8$)为 $-CH_2-$ 。在其它实施方案中, R_1 为烷氧基 ($C \leq 12$)或经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, R_1 为烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, R_1 为经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, R_1 为 $-O(CH_2)_6OH$ 或 $-OCH_2CH_2SH$ 。在一些实施方案中, R_1 为炔氧基 ($C \leq 12$)或经取代的炔氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, R_1 为炔氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, R_1 为 $-CH_2C \equiv CH$ 。在一些实施方案中, R_1 为烷硫基 ($C \leq 12$)或经取代的烷硫基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, R_1 为烷硫基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, R_1 为 $-SCH_2CH_3$ 。

[0069] 在一些实施方案中, R_2 为氢。在一些实施方案中, R_2 为烷基 ($C \leq 12$)或经取代的烷基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, R_2 为烷基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, R_2 为甲基。在一些实施方案中, R_2 为烷氧基 ($C \leq 12$)或经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, R_2 为烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, R_2 为甲氧基。在一些实施方案中, R_2 为烷硫基 ($C \leq 12$)或经取代的烷硫基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, R_2 为烷硫基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, R_2 为 $-SCH_3$ 。

[0070] 在一些实施方案中, R_2 和 R_3 合在一起并且为烷氧基二基 ($C \leq 12$)或经取代的烷氧基二基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, R_2 和 R_3 合在一起并且为烷氧基二基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, R_2 和 R_3 为 $-OCH_2CH_2O-$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2O-$ 或 $-OCH_2C(CH_3)_2CH_2O-$ 。在其它实施方案中, R_2 和 R_3 合在一起并且为烷氧基二基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, R_2 和 R_3 为 $-OCH_2CH(CH_2OH)CH_2O-$ 、 $-OCH_2CH(CH_2SH)CH_2O-$ 或 $-OCH_2CH(CH_2NHAc)CH_2O-$ 。在其它实施方案中, R_2 和 R_3 合在一起并且为烷硫基二基 ($C \leq 12$)或经取代的烷硫基二基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, R_2 和 R_3 合在一起并且为烷硫基二基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, R_2 和 R_3 为 $-SCH_2CH_2CH_2S-$ 或 $-SCH_2C(CH_3)_2CH_2S-$ 。

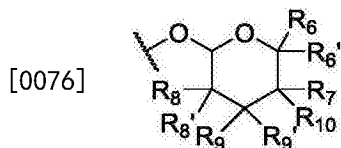
[0071] 在一些实施方案中, R_3 为氢。在一些实施方案中, R_3 为烷基 ($C \leq 12$)或经取代的烷基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, R_3 为烷基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, R_3 为甲基。在一些实施方案中, R_3 为烷氧基 ($C \leq 12$)或经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, R_3 为烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, R_3 为甲氧基。在一些实施方案中, R_3 为烷硫基 ($C \leq 12$)或经取代的烷硫基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, R_3 为烷硫基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, R_3 为 $-SCH_3$ 。

[0072] 在一些实施方案中, R_4 为卤代。在一些实施方案中, R_4 为氟代、氯代或溴代。在一些实施方案中, R_4 为氟代。在一些实施方案中, R_4 为烷基 ($C \leq 12$)或经取代的烷基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, R_4 为烷基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, R_4 为甲基。在一些实施方案中, R_4 为经取代的烷基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, R_4 为三氟甲基。

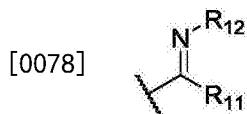
[0073] 在一些实施方案中, X_1 为氢。在一些实施方案中, X_1 为羟基。在一些实施方案中, X_1 为烷氧基 ($C \leq 12$)或经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, X_1 为烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, X_1 为甲氧基。在其它实施方案中, X_1 为经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, X_1 为 $-O(CH_2)_3NH_2$ 、 $-O(CH_2)_2C(O)NH_2$ 或 $-O(CH_2)_3SH$ 。在其它实施方案中, X_1 为烯氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, X_1 为 $-OCH_2CHCH_2$ 。在其它实施方案中, X_1 为炔氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, X_1 为 $-OCH_2CCH$ 。

[0074] 在一些实施方案中, X_2 为氢。在一些实施方案中, X_2 为羟基。在一些实施方案中, X_2 为烷氧基 ($C \leq 12$)或经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, X_2 为烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, X_2 为甲氧基。

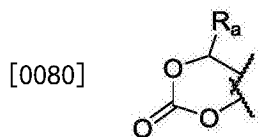
[0075] 在一些实施方案中, Y_1 为氧代。在一些实施方案中, Y_2 为氢。在一些实施方案中, Y_2 为羟基。在一些实施方案中, 76.1。根据权利要求1-2或12-74中任一项所述的化合物, 其中 Y_2 为:



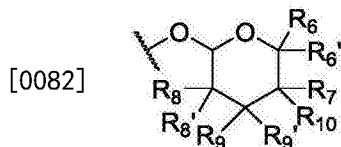
[0077] 其中: R_6 、 R_6' 、 R_7 、 R_8 、 R_8' 、 R_9 和 R_9' 各自独立地为氢、羟基、烷基 ($C \leq 8$)、烷氧基 ($C \leq 8$)、酰氧基 ($C \leq 8$)、经取代的烷基 ($C \leq 8$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 8$) 或经取代的酰氧基 ($C \leq 8$); 并且 R_{10} 为氢、羟基、烷基 ($C \leq 12$)、烷氧基 ($C \leq 12$)、酰基 ($C \leq 12$)、经取代的烷基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的酰基 ($C \leq 12$), 或下式的基团:



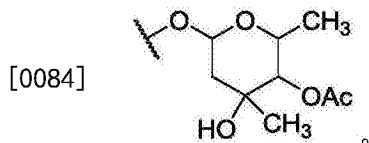
[0079] 其中: R_{11} 为氢、烷基 ($C \leq 8$) 或经取代的烷基 ($C \leq 8$); 并且 R_{12} 为氢、羟基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、-O-烷二基 ($C \leq 12$)-硫醇反应基团, 或-O-烷二基 ($C \leq 12$)-硫醇反应基团的经取代形式; 或 R_7 和 R_{10} 合在一起形成下式的杂环化合物:



[0081] 其中: R_a 为氢、烷基 ($C \leq 6$) 或经取代的烷基 ($C \leq 6$)。在一些实施方案中, Y_2 为:



[0083] R_6 、 R_6' 、 R_7 、 R_8 、 R_8' 、 R_9 和 R_9' 各自独立地为氢、羟基、烷基 ($C \leq 8$)、烷氧基 ($C \leq 8$)、酰氧基 ($C \leq 8$)、经取代的烷基 ($C \leq 8$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 8$) 或经取代的酰氧基 ($C \leq 8$); 并且 R_{10} 为氢、羟基、烷基 ($C \leq 12$)、烷氧基 ($C \leq 12$)、酰氧基 ($C \leq 12$)、酰基 ($C \leq 12$)、经取代的烷基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的酰氧基 ($C \leq 12$) 或经取代的酰基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, Y_2 为:



[0085] 在一些实施方案中, n_1 为0、1、2或3。在一些实施方案中, n_1 为0、1或2。

[0086] 在一些实施方案中, Y_3 为羟基。在一些实施方案中, Y_3 为烷氧基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, Y_3 为烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, Y_3 为甲氧基甲氧基。在一些实施方案中, Y_3 为经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, Y_3 为经取代的甲氧基。在一些实施方案中, 其中 Y_4 为氢。在一些实施方案中, Y_4 为羟基。在一些实施方案中, Y_4 为烷氧基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, Y_4 为烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, Y_4 为甲氧基。在一些实施方案中, Y_4 为烷氨基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷氨基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, Y_4 为烷氨基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, Y_4 为甲氨基。在一些实施方案中, n_2 为1、2或3。

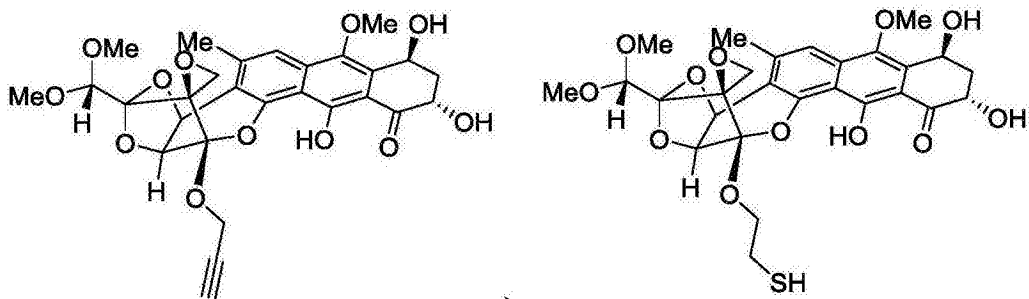
[0087] 在一些实施方案中, Y_5 为羟基。在一些实施方案中, Y_5 为烷氧基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, Y_5 为烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, Y_5 为甲氧基。在一些实施方案中, Y_6 为氢。在一些实施方案中, Y_6 为羟基。在一些实施方案中, Y_6 为烷氧基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, Y_6 为烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, Y_6 为甲氧基。在一些实施方案中, Y_7 为氢。在一些实施方案中, Y_7 为烷基 ($C \leq 6$) 或经取代的烷基 ($C \leq 6$)。在一些实施方案中, x 为2或3。在一些实施方案中, x 为2。在一些实施方案中, x 为3。在一些实施方案中, n_3 为0。在一些实施方案中, n_3 为1。

[0088] 在一些实施方案中, Z_1 为S。在一些实施方案中, Z_1 为N。在一些实施方案中, Z_1 为O。在一些实施方案中, Z_2 为S。在一些实施方案中, Z_2 为N。在一些实施方案中, Z_2 为O。在一些实施方案中, Z_2 为 CR_5'' 。在一些实施方案中, R_5'' 为氢、羟基、卤代、烷基 ($C \leq 12$)、经取代的烷基 ($C \leq 12$)、烷氧基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, R_5'' 为氢。在一些实施方案中, R_5'' 为烷氧基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, R_5'' 为甲氧基。在一些实施方案中, R_5'' 为烷基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, R_5'' 为甲基。在一些实施方案中, Z_3 为S。在一些实施方案中, Z_3 为N。在一些实施方案中, Z_3 为O。在一些实施方案中, Z_3 为 CR_5'' 。在一些实施方案中, R_5'' 为氢、羟基、卤代、烷基 ($C \leq 12$)、经取代的烷基 ($C \leq 12$)、烷氧基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, R_5'' 为氢。在一些实施方案中, R_5'' 为烷氧基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, R_5'' 为甲氧基。在一些实施方案中, R_5'' 为烷基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, R_5'' 为甲基。在一些实施方案中, n_4 为1、2或3。

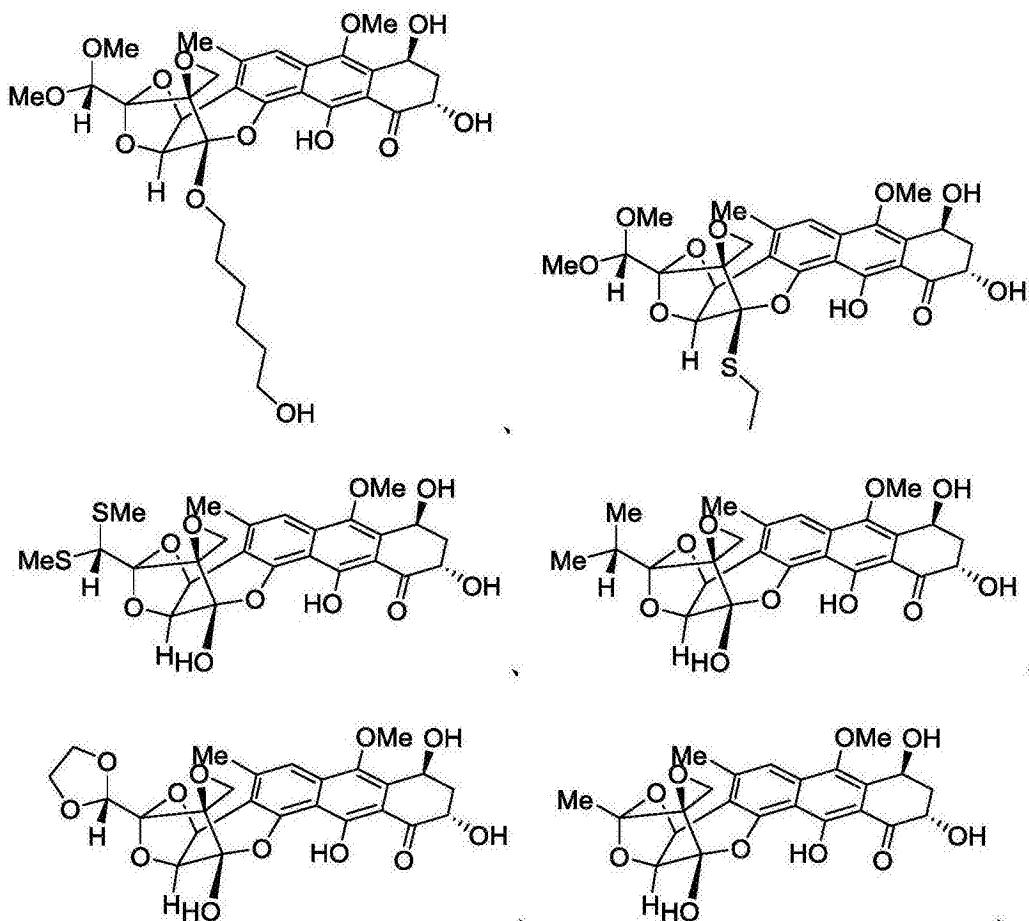
[0089] 在一些实施方案中, Y_8 为氢。在一些实施方案中, Y_8 为羟基。在一些实施方案中, Y_8 为烷氧基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, Y_8 为烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, Y_8 为甲氧基。在一些实施方案中, Y_9 为氢。在一些实施方案中, Y_9 为羟基。在一些实施方案中, Y_9 为烷氧基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, Y_9 为烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, Y_9 为甲氧基。在一些实施方案中, Y_{10} 为氢。在一些实施方案中, Y_{10} 为羟基。在一些实施方案中, Y_{10} 为氧代。在一些实施方案中, Y_{10} 为烷氧基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, Y_{10} 为烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, Y_{10} 为甲氧基。在一些实施方案中, Y_{10} 为烷氨基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷氨基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, Y_{10} 为烷氨基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, Y_{10} 为甲氨基。在一些实施方案中, n_5 为1。在一些实施方案中, y 为1、2、3、4、5或6。

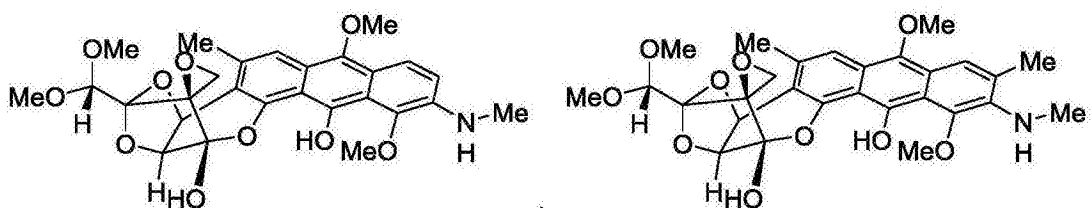
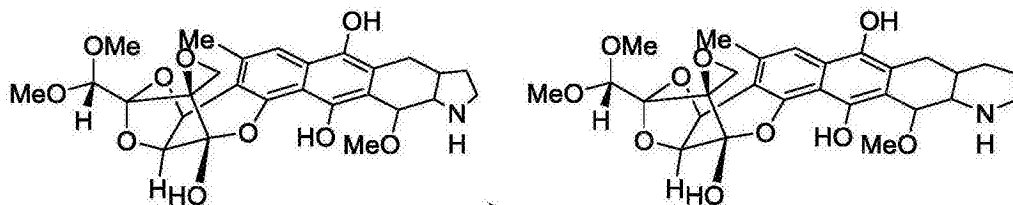
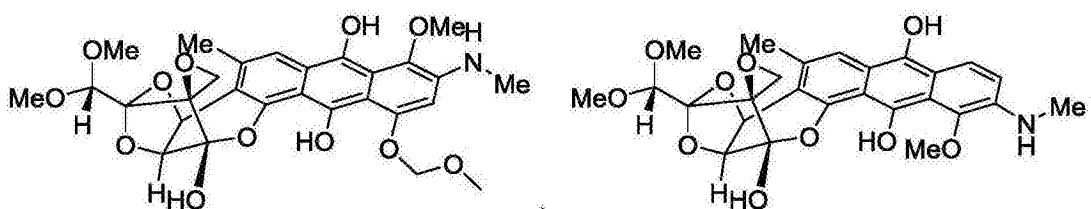
[0090] 在一些实施方案中, Y_{11} 为氢。在一些实施方案中, Y_{11} 为羟基。在一些实施方案中, Y_{11} 为烷氧基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, Y_{11} 为烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, Y_{11} 为甲氧基。在一些实施方案中, Y_{12} 为氢。在一些实施方案中, Y_{12} 为羟基。在一些实施方案中, Y_{12} 为烷氧基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, Y_{12} 为烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, Y_{12} 为甲氧基。在一些实施方案中, Y_{13} 为氢。在一些实施方案中, Y_{13} 为羟基。在一些实施方案中, Y_{13} 为氧代。在一些实施方案中, Y_{13} 为烷氧基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, Y_{13} 为烷氧基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, Y_{13} 为甲氧基。在一些实施方案中, Y_{13} 为烷氨基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷氨基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, Y_{13} 为烷氨基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中, Y_{13} 为甲氨基。在一些实施方案中, n_6 为1、2或3。在一些实施方案中, n_6 为2或3。

[0091] 在一些实施方案中,所述化合物进一步定义为:

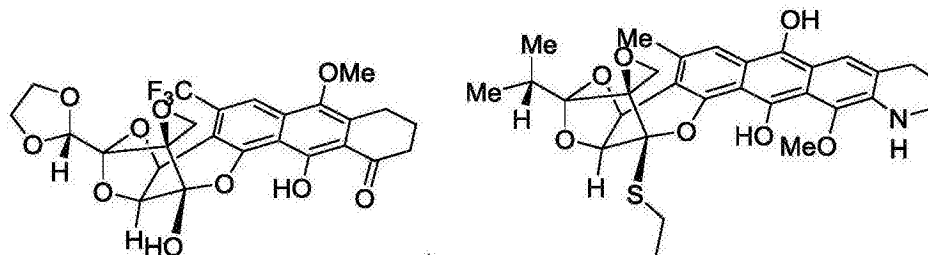
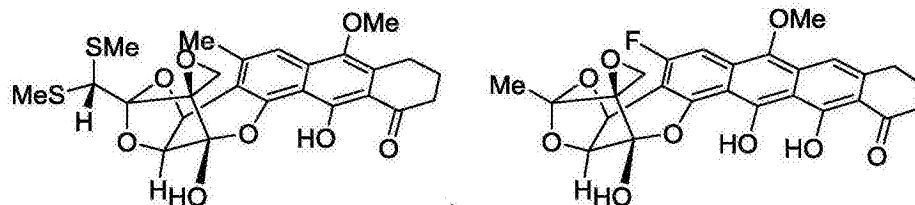
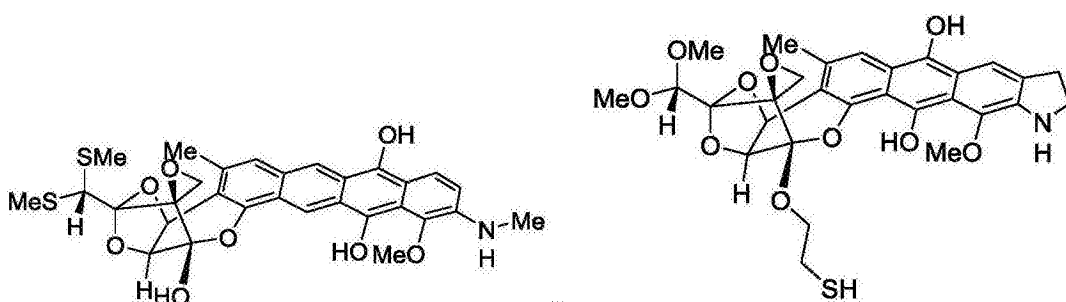


[0092]

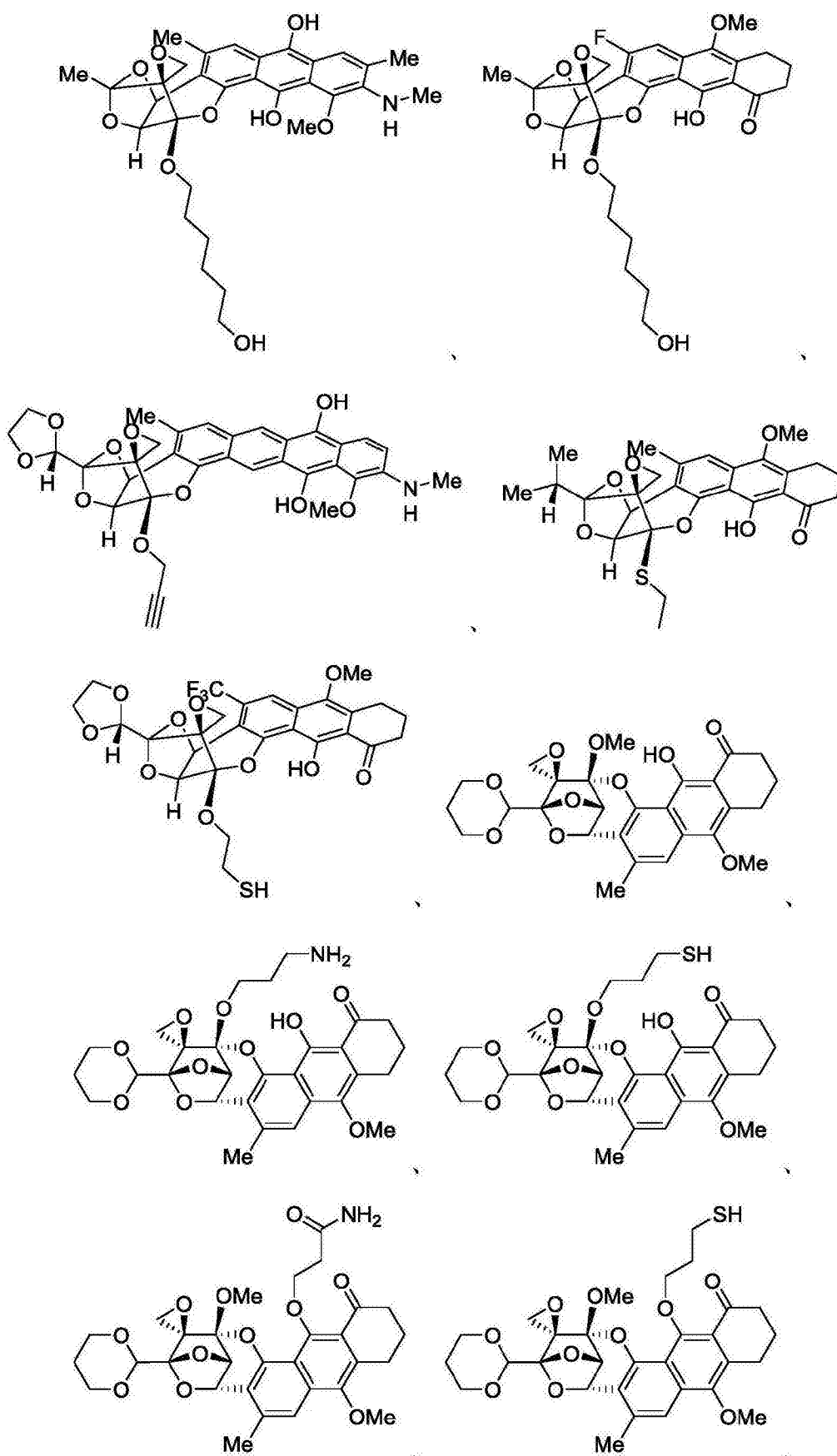


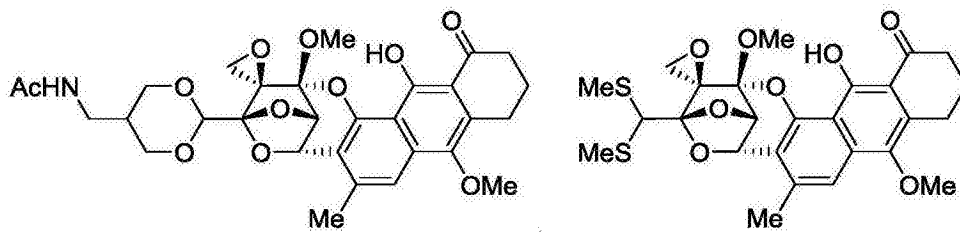
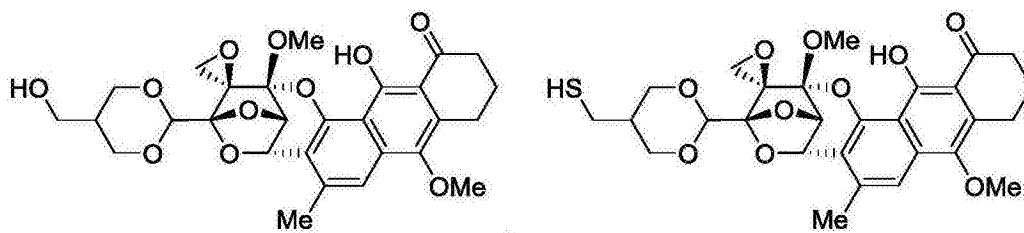


[0093]

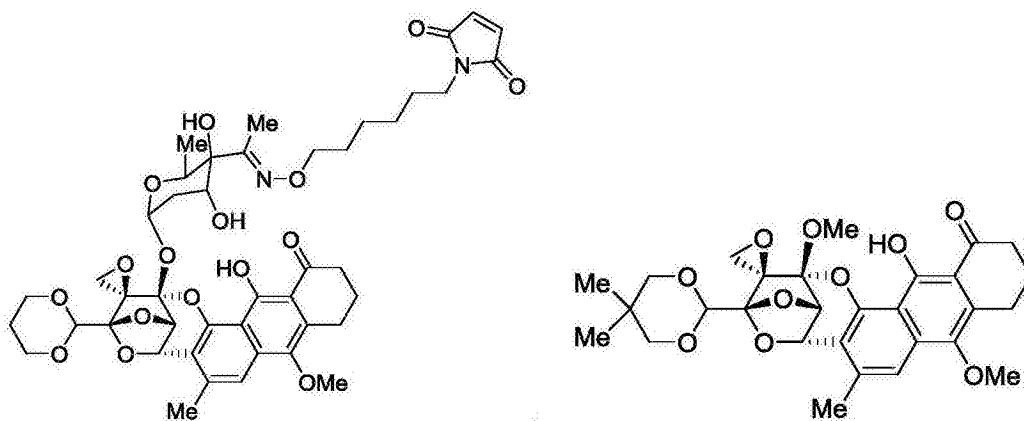
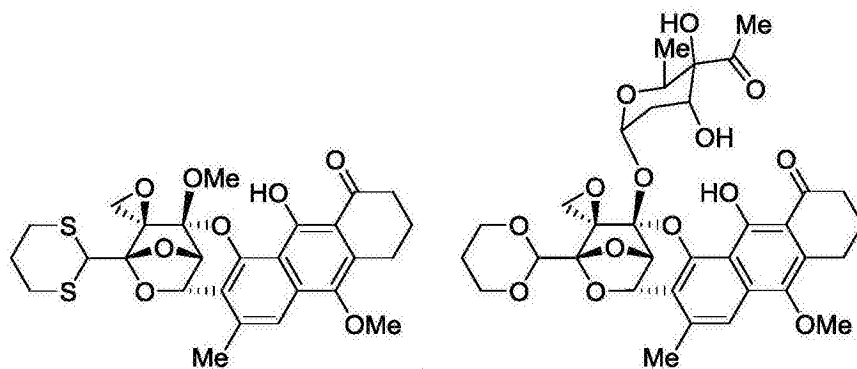


[0094]

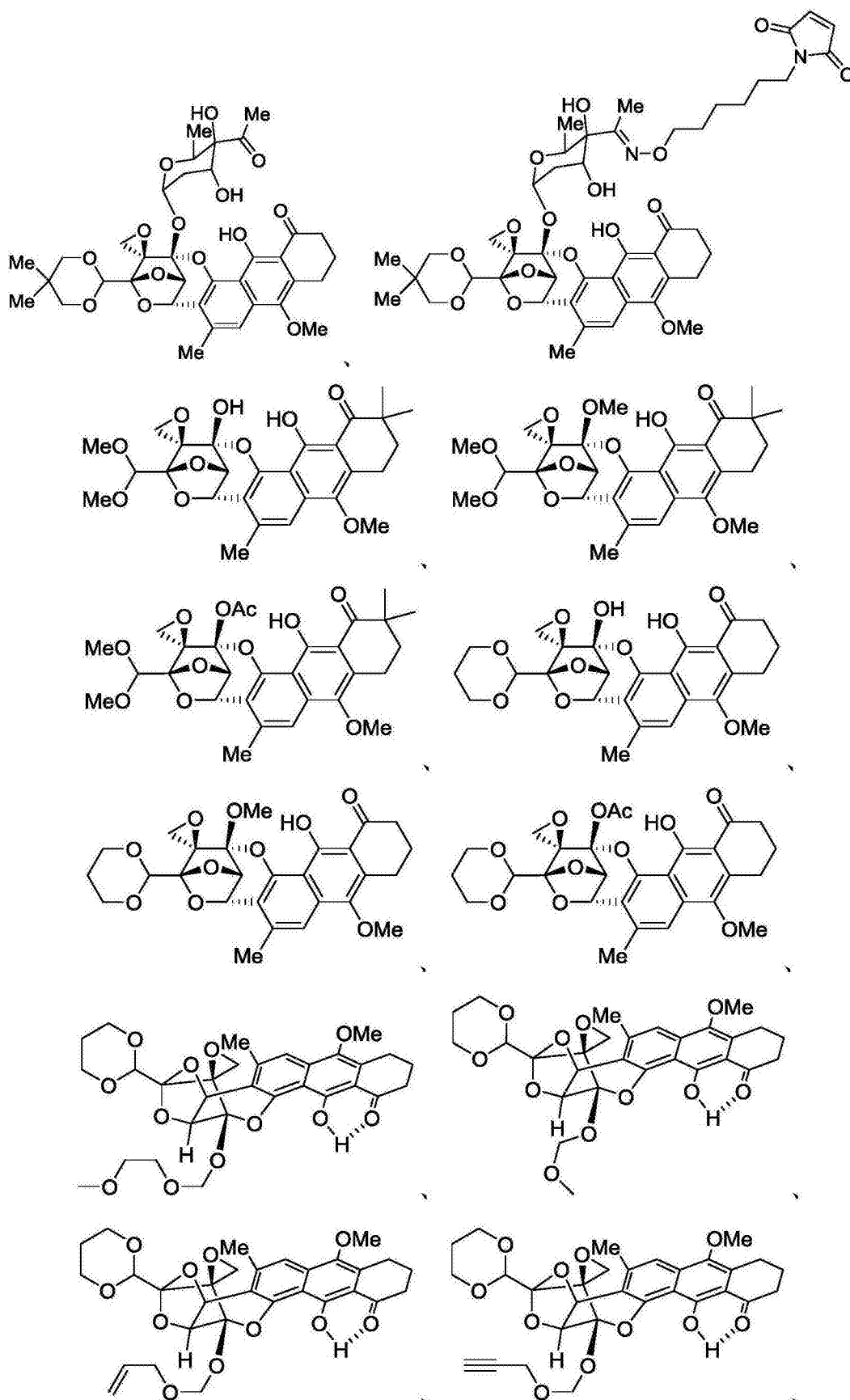


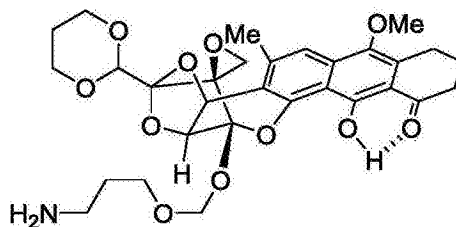
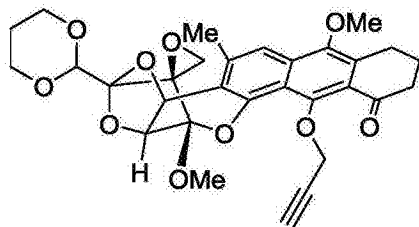
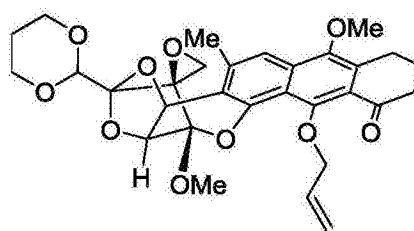
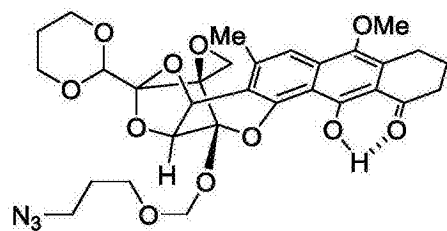


[0095]

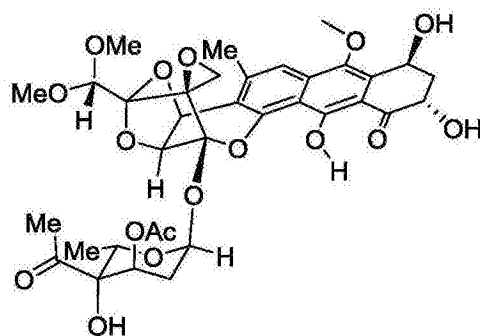
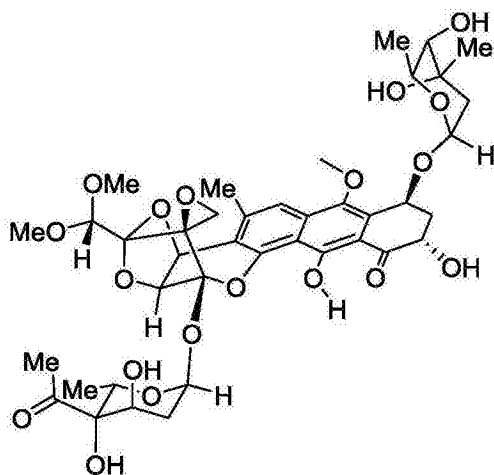
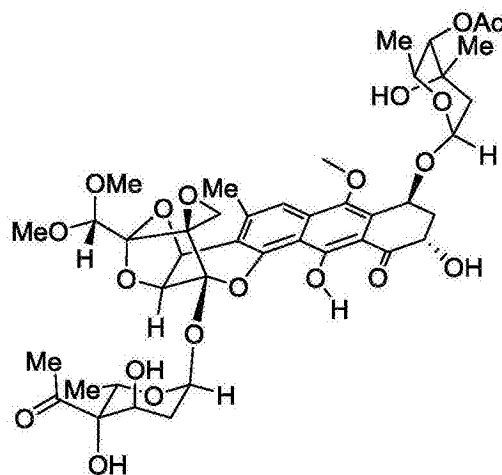
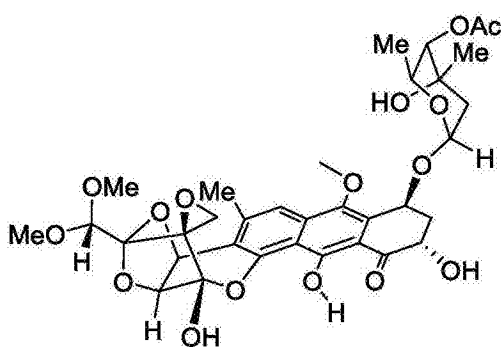


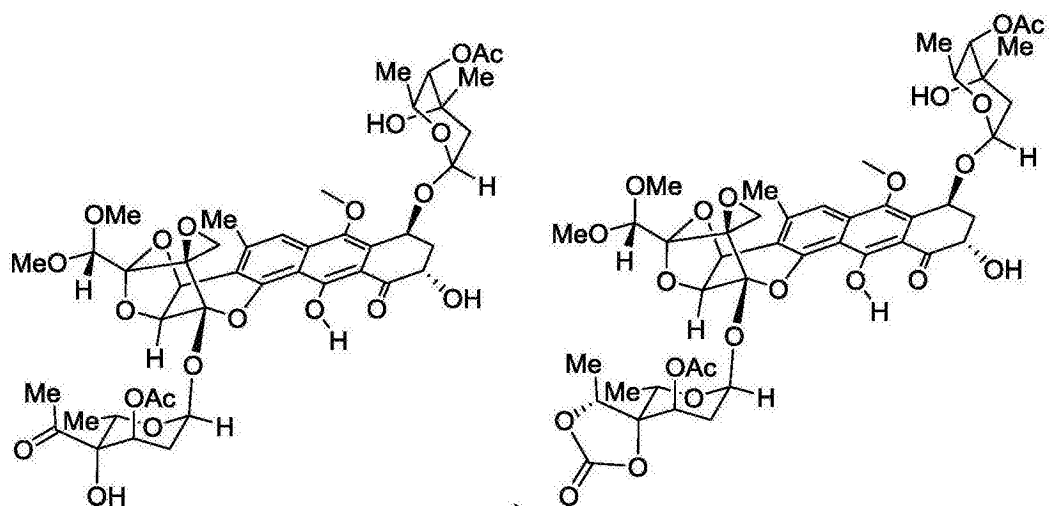
[0096]



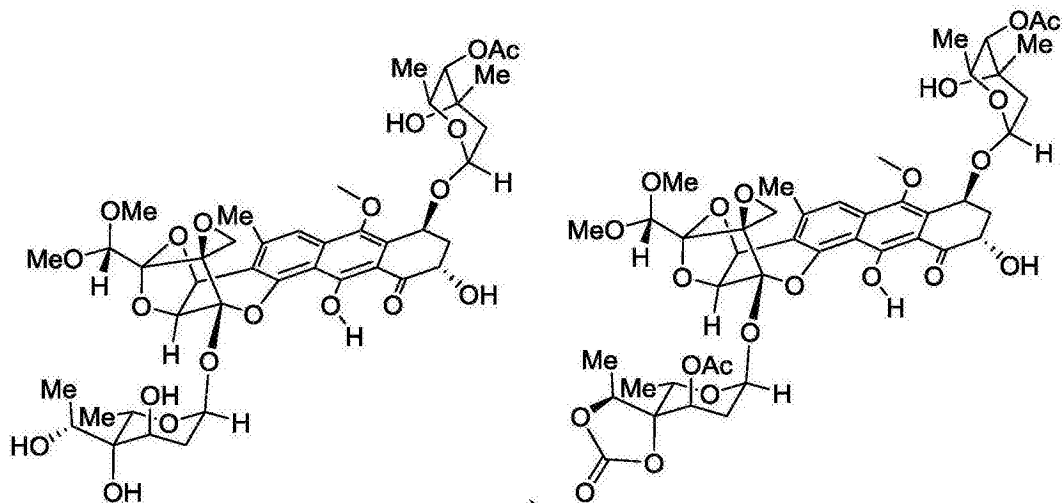
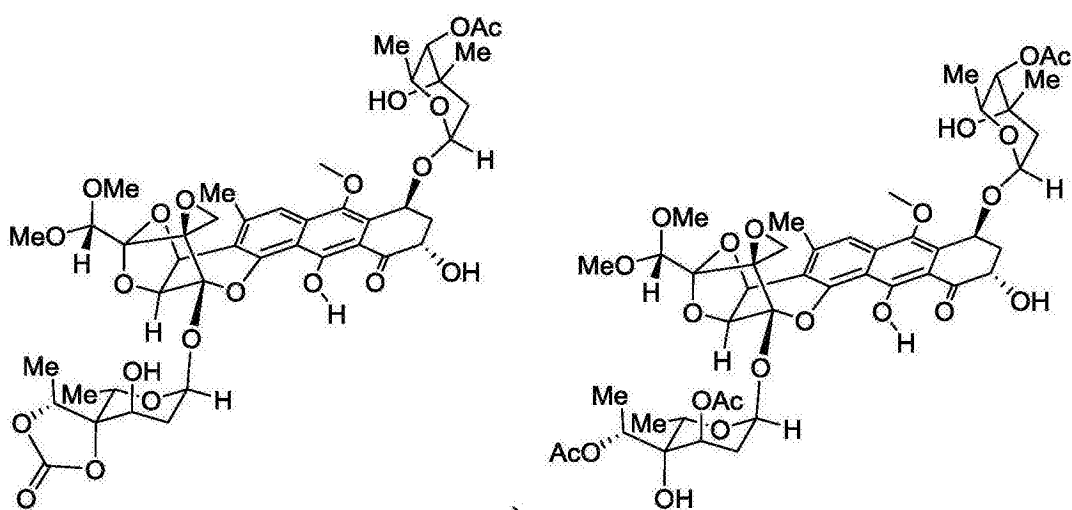


[0097]



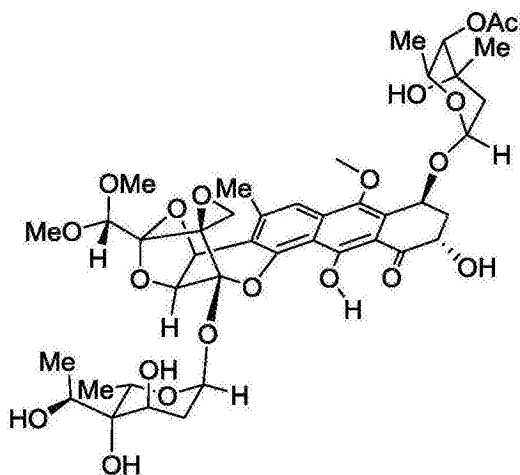


[0098]



或

[0099]



[0100] 或其药学上可接受的盐。

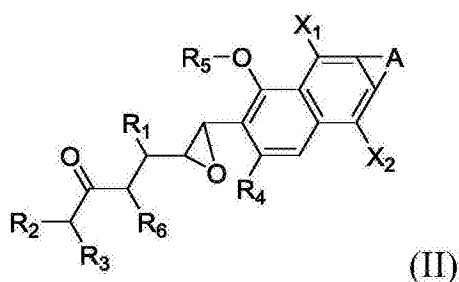
[0101] 再一方面,本公开提供了包含本公开的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。在一些实施方案中,所述组合物配制用于以下途径施用:口服、脂肪内、动脉内、关节内、颅内、皮内、病灶内、肌内、鼻内、眼内、心包内、腹膜内、胸膜内、前列腺内、直肠内、鞘内、气管内、肿瘤内、脐带内、阴道内、静脉内、囊内、玻璃体内、脂质体、局部、粘膜、肠胃外、直肠、结膜下、皮下、舌下、外用、经颊、透皮、阴道、呈乳膏、呈脂质组合物、经由导管、经由灌洗、经由连续输注、经由输注、经由吸入、经由注射、经由局部递送或经由局部灌注。

[0102] 再一方面,本公开提供了治疗有需要的受试者的疾病或病症的方法,其包括向所述患者施用药物有效量的本公开的化合物或组合物。在一些实施方案中,所述疾病或病症为癌症。在一些实施方案中,所述癌症为癌瘤、肉瘤、淋巴瘤、白血病、黑素瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤或精原细胞瘤。在一些实施方案中,所述癌症为膀胱癌、血癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、中枢神经系统癌症、子宫颈癌、结肠癌、子宫内膜癌、食道癌、胆囊癌、胃肠道癌、生殖器癌、泌尿生殖道癌、头癌、肾癌、喉癌、肝癌、肺癌、肌肉组织癌症、颈癌、口腔或鼻粘膜癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌、脾脏癌、小肠癌、大肠癌、胃癌、睾丸癌或甲状腺癌。在一些实施方案中,所述方法还包括第二治疗剂或方式。在一些实施方案中,所述化合物施用一次。在一些实施方案中,所述化合物施用两次或更多次。

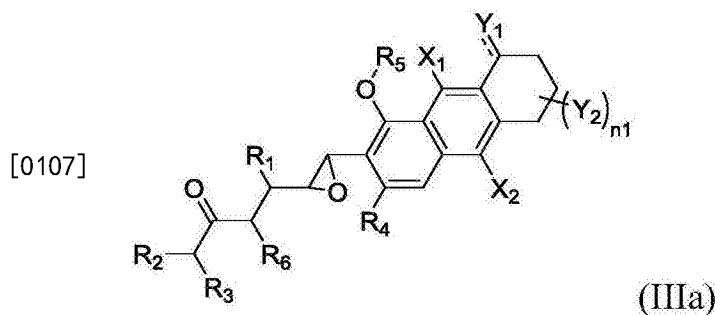
[0103] 再一方面,本公开提供了治疗有需要的受试者的疾病或病症的方法,其包括向所述患者施用药物有效量的本公开的化合物或组合物。在一些实施方案中,所述疾病或病症为细菌感染、寄生虫感染或病毒感染。在一些实施方案中,所述疾病或病症是其中细菌为革兰氏阳性细菌(gram positive bacteria)的细菌感染。在其它实施方案中,所述疾病或病症是其中细菌为革兰氏阴性细菌(gram negative bacteria)的细菌感染。在一些实施方案中,所述疾病为寄生虫感染。在一些实施方案中,所述寄生虫感染引起疟疾。

[0104] 还有另一方面,本公开提供了制备化合物的方法,其包括使下式的化合物:

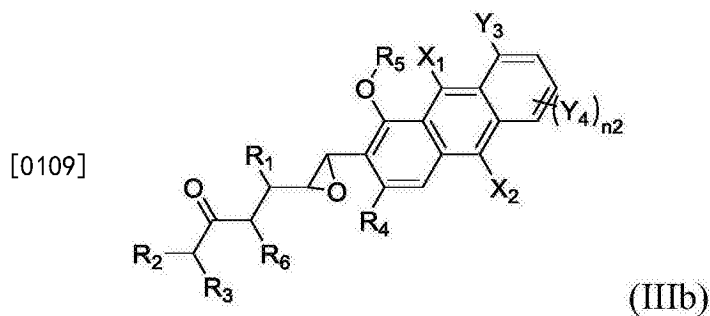
[0105]



[0106] 其中： R_1 为氨基、羟基或巯基；或 $-OX_3$ 、 $-SX_4$ 或 $-NX_5X_6$ ，其中 X_3 为羟基保护基，其中 X_4 为巯基保护基，其中 X_5 或 X_6 为一价胺保护基而另一个为氢或 X_5 和 X_6 合在一起并且为二价胺保护基； R_2 和 R_3 独立地选自氢、氨基、羟基、巯基；烷基（ $C \leq 12$ ）、环烷基（ $C \leq 12$ ）、烯基（ $C \leq 12$ ）、炔基（ $C \leq 12$ ）、烷氧基（ $C \leq 12$ ）、环烷氧基（ $C \leq 12$ ）、烯氧基（ $C \leq 12$ ）、炔氧基（ $C \leq 12$ ）、烷硫基（ $C \leq 12$ ）、环烷硫基（ $C \leq 12$ ）、烯硫基（ $C \leq 12$ ）、炔硫基（ $C \leq 12$ ）、烷氨基（ $C \leq 12$ ）、环烷氨基（ $C \leq 12$ ）、烯基氨基（ $C \leq 12$ ）、炔基氨基（ $C \leq 12$ ）或这些基团中任一个的经取代形式，或 $-OX_7$ 、 $-SX_8$ 或 $-NX_9X_{10}$ ，其中 X_7 为羟基保护基，其中 X_8 为巯基保护基，其中 X_9 或 X_{10} 为一价胺保护基而另一个为氢或 X_9 和 X_{10} 合在一起并且为二价胺保护基； R_2 和 R_3 合在一起并且为烷氧基二基（ $C \leq 8$ ）、烷氨基二基（ $C \leq 12$ ）、烷硫基二基（ $C \leq 12$ ）或这些基团中任一个的经取代形式； R_4 为氢、氨基、卤代、羟基、巯基、烷基（ $C \leq 12$ ）或经取代的烷基（ $C \leq 12$ ）或 $-OX_{11}$ 、 $-SX_{12}$ 或 $-NX_{13}X_{14}$ ，其中 X_{11} 为羟基保护基，其中 X_{12} 为巯基保护基，其中 X_{13} 或 X_{14} 为一价胺保护基而另一个为氢或 X_{13} 和 X_{14} 合在一起并且为二价胺保护基； R_5 为氢或羟基保护基； R_6 为氢或亚烷基（ $C \leq 12$ ）、烷基（ $C \leq 12$ ）、环烷基（ $C \leq 12$ ）、烯基（ $C \leq 12$ ）、炔基（ $C \leq 12$ ）、烷氧基（ $C \leq 12$ ）、环烷氧基（ $C \leq 12$ ）、烯氧基（ $C \leq 12$ ）、炔氧基（ $C \leq 12$ ）、烷氨基（ $C \leq 12$ ）、二烷氨基（ $C \leq 12$ ）或这些基团中任一个的经取代形式； X_1 和 X_2 各自独立地为氢、羟基、烷氧基（ $C \leq 12$ ）、经取代的烷氧基（ $C \leq 12$ ）或 $-OX_{15}$ ，其中 X_{15} 为羟基保护基；或 X_{15} 和 R_5 合在一起并且为二价二醇保护基；并且A为稠合环烷二基并且具有以下结构：

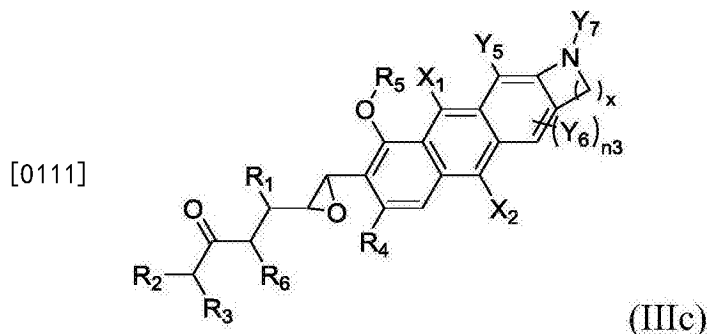


[0108] 其中： Y_1 为氢、氧代、烷氧基（ $C \leq 12$ ）、经取代的烷氧基（ $C \leq 12$ ）或 $-OX_{16}$ ，其中 X_{16} 为羟基保护基；条件是当 Y_1 为氧代时，则与 Y_1 结合的原子是双键的一部分，并且条件是当与 Y_1 结合的原子是双键的一部分时，则 Y_1 为氧代； Y_2 为氢、羟基、烷氧基（ $C \leq 12$ ）、经取代的烷氧基（ $C \leq 12$ ）或 $-OX_{17}$ ，其中 X_{17} 为羟基保护基；并且 n_1 为0、1、2、3、4、5或6；或A为稠合芳二基并且具有以下结构：

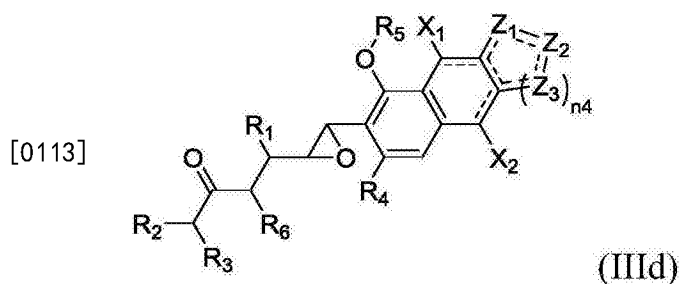


[0110] 其中： Y_3 为氢、氧代、烷氧基（ $C \leq 12$ ）、经取代的烷氧基（ $C \leq 12$ ）或 $-OX_{18}$ ，其中 X_{18} 为羟基保护基；条件是当 Y_3 为氧代时，则与 Y_3 结合的原子是双键的一部分，并且条件是当与 Y_3 结合的原子是双键的一部分时，则 Y_3 为氧代； Y_4 为氢、羟基、氨基、巯基、烷氧基（ $C \leq 12$ ）、经取代的烷氧基（ $C \leq 12$ ）、烷硫基（ $C \leq 12$ ）、经取代的烷硫基（ $C \leq 12$ ）、烷氨基（ $C \leq 12$ ）、经取代的烷氨基（ $C \leq 12$ ）、 $-OX_{19}$ 、 $-$

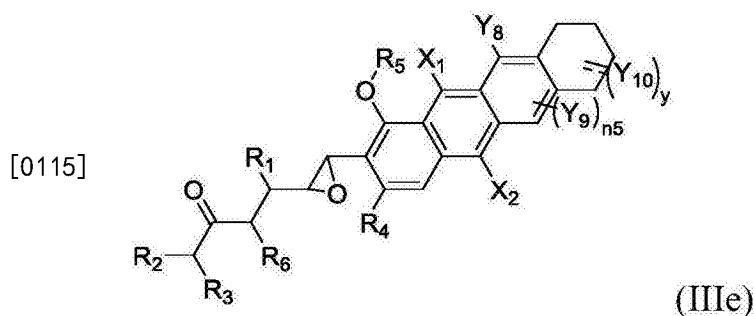
SX₂₀或-NX₂₁X₂₂,其中X₁₉为羟基保护基,其中X₂₀为巯基保护基,其中X₂₁或X₂₂为一价胺保护基而另一个为氢或X₂₁和X₂₂合在一起并且为二价胺保护基;并且n₂为0、1、2或3;或A为具有稠合杂环烷二基的稠合芳二基并且具有以下结构:



[0112] 其中:Y₅为氢、烷氧基 (C≤12)、经取代的烷氧基 (C≤12) 或-OX₂₃,其中X₂₃为羟基保护基;Y₆为氢、羟基、氨基、巯基、烷氧基 (C≤12)、经取代的烷氧基 (C≤12)、烷硫基 (C≤12)、经取代的烷硫基 (C≤12)、烷氨基 (C≤12)、经取代的烷氨基 (C≤12)、-OX₂₄、-SX₂₅或-NX₂₆X₂₇,其中X₂₄为羟基保护基,其中X₂₅为巯基保护基,其中X₂₆或X₂₇为一价胺保护基而另一个为氢或X₂₆和X₂₇合在一起并且为二价胺保护基;Y₇为氢、烷基 (C≤12) 或经取代的烷基 (C≤12);n₃为0或1;并且x为1、2、3或4;或A为稠合杂芳二基并且具有以下结构:

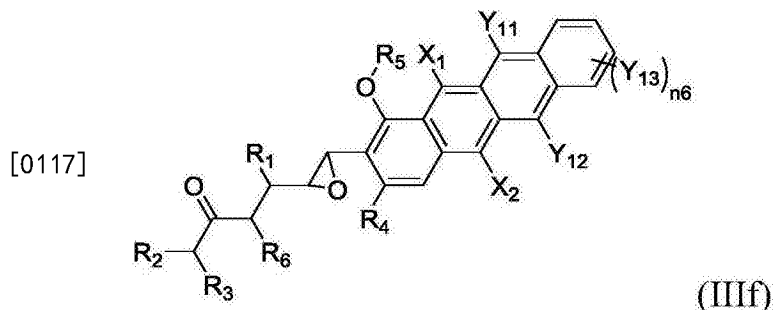


[0114] 其中:Z₁、Z₂和Z₃各自独立地选自CR₇R₇'、NR₈、O或S;R₇和R₇'各自独立地为氢、氨基、羟基、卤代、氰基、硝基、硫酸根合基团、磺酰氨基;烷基 (C≤6)、烷氧基 (C≤6)、烷氨基 (C≤6)、二烷氨基 (C≤12)、酰氨基 (C≤6) 或这些基团中任一个的经取代形式;并且R₈为氢、烷基 (C≤12) 或经取代的烷基 (C≤12);条件是Z₁、Z₂或Z₃中的至少一个为NR₇、O或S;n₄为1、2、3或4;或A为具有稠合环烷二基的稠合芳二基并且具有以下结构:

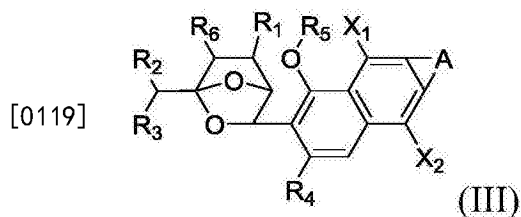


[0116] 其中:Y₈和Y₉各自独立地选自氢、羟基、氨基、巯基、烷氧基 (C≤12)、经取代的烷氧基 (C≤12)、烷硫基 (C≤12)、经取代的烷硫基 (C≤12)、烷氨基 (C≤12)、经取代的烷氨基 (C≤12)、-OX₂₈、-SX₂₉或-NX₃₀X₃₁,其中X₂₈为羟基保护基,其中X₂₉为巯基保护基,其中X₃₀或X₃₁为一价胺保护基而另一个为氢或X₃₀和X₃₁合在一起并且为二价胺保护基;Y₁₀为氢、氧代、羟基、氨基、巯基、烷氧基 (C≤12)、经取代的烷氧基 (C≤12)、烷硫基 (C≤12)、经取代的烷硫基 (C≤12)、烷氨基 (C≤12)、经取代

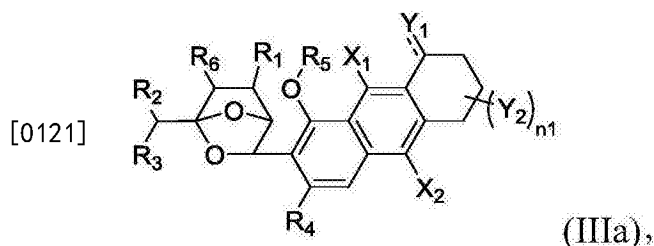
的烷基基 ($C \leq 12$)、 $-OX_{32}$ 、 $-SX_{33}$ 或 $-NX_{34}X_{35}$,其中 X_{32} 为羟基保护基,其中 X_{33} 为硫基保护基,其中 X_{34} 或 X_{35} 为一价胺保护基而另一个为氢或 X_{34} 和 X_{35} 合在一起并且为二价胺保护基,条件是当 Y_{10} 为氧代时,则与 Y_{10} 结合的原子是双键的一部分,并且条件是当与 Y_{10} 结合的原子是双键的一部分时,则 Y_{10} 为氧代; n_5 为0或1;并且 y 为0、1、2、3、4、5、6、7或8; A 为稠合芳二基并且具有以下结构:



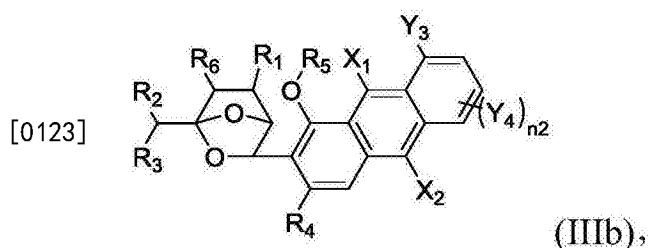
[0118] 其中: Y_{11} 和 Y_{12} 各自独立地选自氢、羟基、氨基、硫基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、烷硫基 ($C \leq 12$)、经取代的烷硫基 ($C \leq 12$)、烷基基 ($C \leq 12$)、经取代的烷基基 ($C \leq 12$)、 $-OX_{36}$ 、 $-SX_{37}$ 或 $-NX_{38}X_{39}$,其中 X_{36} 为羟基保护基,其中 X_{37} 为硫基保护基,其中 X_{38} 或 X_{39} 为一价胺保护基而另一个为氢或 X_{38} 和 X_{39} 合在一起并且为二价胺保护基; Y_{13} 为氢、羟基、氨基、硫基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、烷硫基 ($C \leq 12$)、经取代的烷硫基 ($C \leq 12$)、烷基基 ($C \leq 12$)、经取代的烷基基 ($C \leq 12$)、 $-OX_{40}$ 、 $-SX_{41}$ 或 $-NX_{42}X_{43}$,其中 X_{40} 为羟基保护基,其中 X_{41} 为硫基保护基,其中 X_{42} 或 X_{43} 为一价胺保护基而另一个为氢或 X_{42} 和 X_{43} 合在一起并且为二价胺保护基;并且 n_6 为0、1、2、3或4;与路易斯酸 (Lewis acid) 在足以生成下式化合物或其盐的条件下反应:



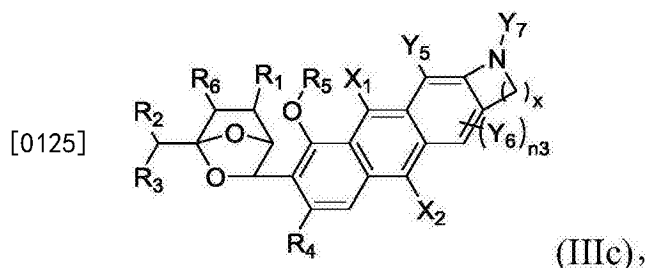
[0120] 其中: R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 X_1 和 X_2 如以上所定义; A 为稠合环烷二基并且具有以下结构:



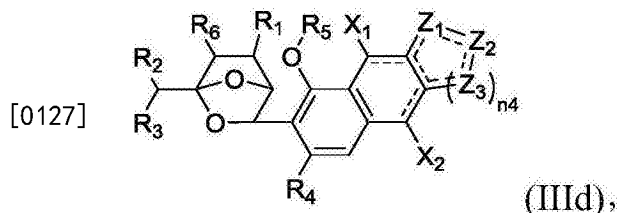
[0122] 其中: Y_1 、 Y_2 和 n_1 如以上所定义; A 为稠合芳二基并且具有以下结构:



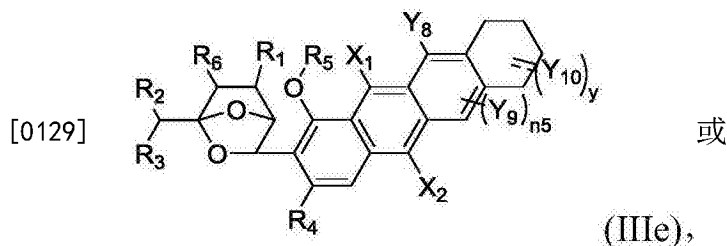
[0124] 其中： Y_3 、 Y_4 和 n_2 如以上所定义；A为具有稠合杂环烷二基的稠合芳二基并且具有以下结构：



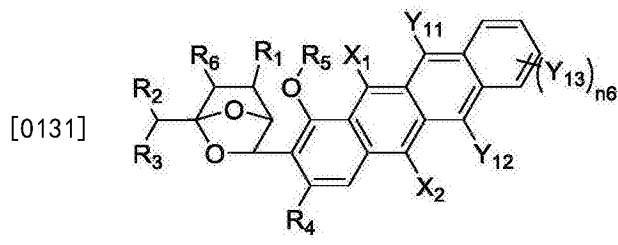
[0126] 其中： Y_5 、 Y_6 、 Y_7 、 x 和 n_3 如以上所定义；A为稠合杂芳二基并且具有以下结构：



[0128] 其中： Z_1 、 Z_2 、 Z_3 和 n_4 如以上所定义；A为具有稠合环烷二基的稠合芳二基并且具有以下结构：

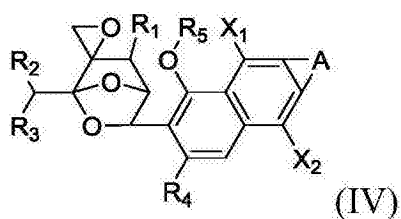


[0130] 其中： Y_8 、 Y_9 和 n_5 如以上所定义；A为稠合芳二基并且具有以下结构：



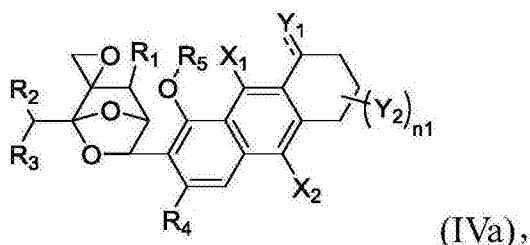
[0132] 其中： Y_{11} 、 Y_{12} 、 Y_{13} 和 n_6 如以上所定义。在一些实施方案中，所述路易斯酸为过渡金属或硼络合物。在一些实施方案中，所述路易斯酸为硼络合物。在一些实施方案中，所述路易斯酸为三氟化硼醚络合物。在一些实施方案中，所述路易斯酸为过渡金属络合物。在一些实施方案中，所述路易斯酸为 $SnCl_4$ 。在一些实施方案中，所述方法还包括溶剂。在一些实施方案中，所述溶剂为氯烷烃 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中，所述溶剂为二氯甲烷。在一些实施方案中， R_6 为亚烷基 ($C \leq 12$) 或经取代的亚烷基 ($C \leq 12$)。在一些实施方案中，所述方法还包括使所述化合物与环氧化剂在足以生成下式化合物或其盐的条件下反应：

[0133]



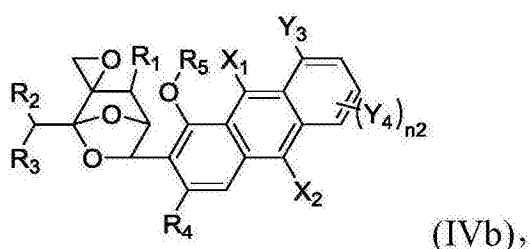
[0134] 其中： R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 X_1 和 X_2 如以上所定义；A为稠合环烷二基并且具有以下结构：

[0135]



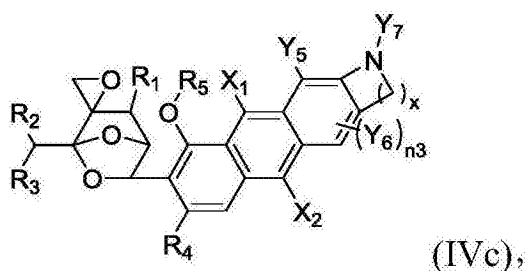
[0136] 其中： Y_1 、 Y_2 和 n_1 如以上所定义；A为稠合芳二基并且具有以下结构：

[0137]



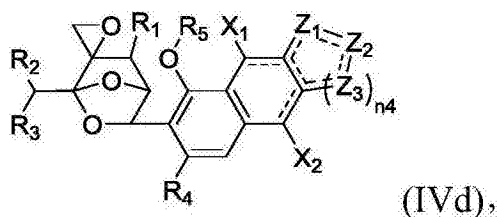
[0138] 其中： Y_3 、 Y_4 和 n_2 如以上所定义；A为具有稠合杂环烷二基的稠合芳二基并且具有以下结构：

[0139]



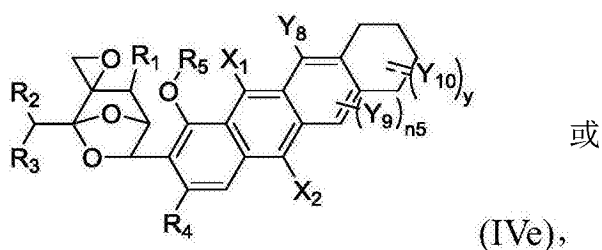
[0140] 其中： Y_5 、 Y_6 、 Y_7 、 x 和 n_3 如以上所定义；A为稠合杂芳二基并且具有以下结构：

[0141]

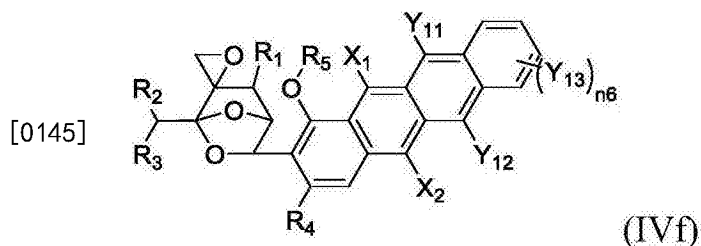


[0142] 其中： Z_1 、 Z_2 、 Z_3 和 n_4 如以上所定义；A为具有稠合环烷二基的稠合芳二基并且具有以下结构：

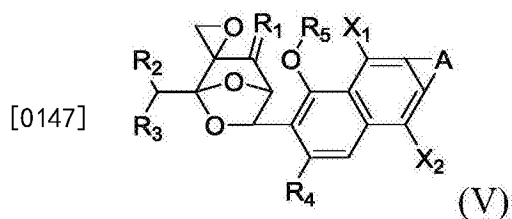
[0143]



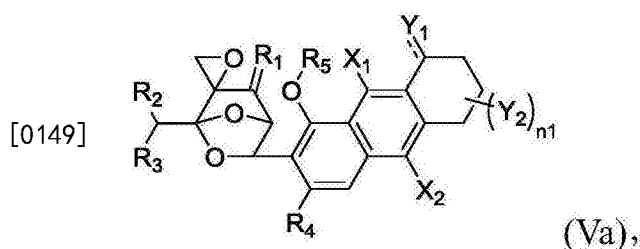
[0144] 其中： Y_8 、 Y_9 和 n_5 如以上所定义；A为稠合芳二基并且具有以下结构：



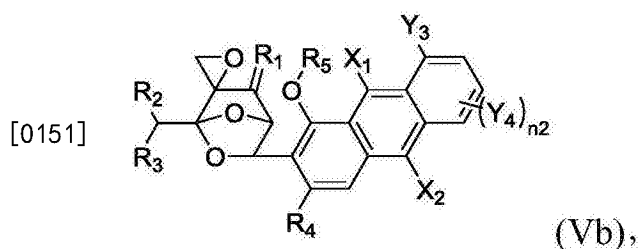
[0146] 其中： Y_{11} 、 Y_{12} 、 Y_{13} 和 n_6 如以上所定义。在一些实施方案中，所述环氧化剂为四氧化钨与对甲苯磺酰氯和碱。在一些实施方案中，将所述四氧化钨添加到所述化合物中并且在约1小时至约24小时的时间段后，添加所述对甲苯磺酰氯和所述碱。在一些实施方案中，所述方法还包括使所述化合物与氧化剂在足以生成下式化合物或其盐的条件下反应：



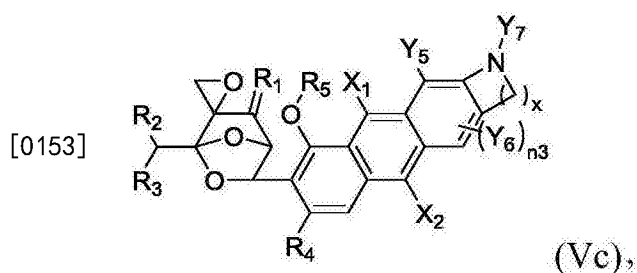
[0148] 其中： R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 X_1 和 X_2 如以上所定义； R_1 为O、S或NH；并且A为稠合环烷二基并且具有以下结构：



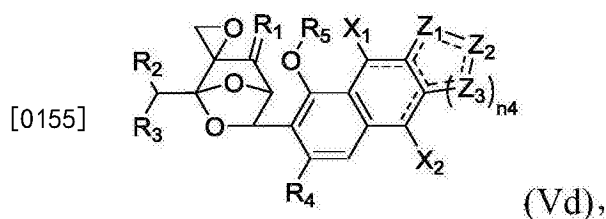
[0150] 其中： Y_1 、 Y_2 和 n_1 如以上所定义；A为稠合芳二基并且具有以下结构：



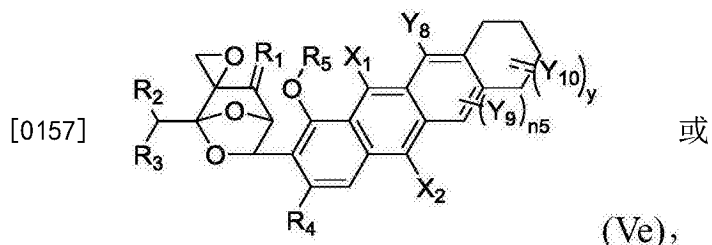
[0152] 其中： Y_3 、 Y_4 和 n_2 如以上所定义；A为具有稠合杂环烷二基的稠合芳二基并且具有以下结构：



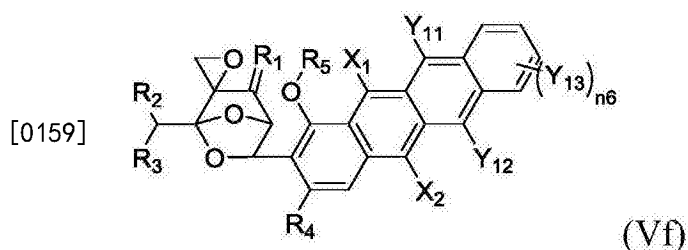
[0154] 其中： Y_5 、 Y_6 、 Y_7 、 x 和 n_3 如以上所定义；A为稠合杂芳二基并且具有以下结构：



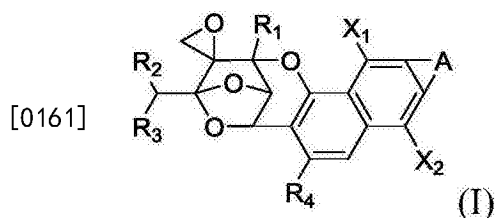
[0156] 其中:Z₁、Z₂、Z₃和n₄如以上所定义;A为具有稠合环烷二基的稠合芳二基并且具有以下结构:



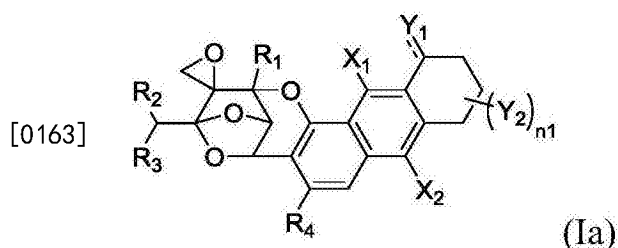
[0158] 其中:Y₈、Y₉和n₅如以上所定义;A为稠合芳二基并且具有以下结构:



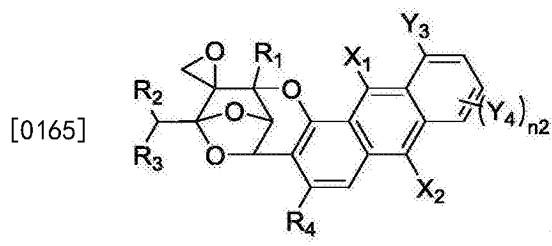
[0160] 其中:Y₁₁、Y₁₂、Y₁₃和n₆如以上所定义。在一些实施方案中,所述氧化剂为四丙基过钨酸铵和N-甲基吗啉N-氧化物。在一些实施方案中,所述方法还包括使所述化合物与氟源在足以生成下式化合物或其盐的条件下反应:



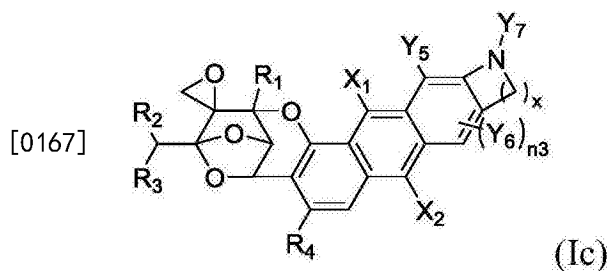
[0162] 其中:R₂、R₃、R₄、X₁和X₂如以上所定义;R₁为氨基、羟基或巯基;烷氧基(c≤12)、环烷氧基(c≤12)、烯氧基(c≤12)、炔氧基(c≤12)、烷硫基(c≤12)、环烷硫基(c≤12)、烯硫基(c≤12)、炔硫基(c≤12)、烷氨基(c≤12)、环烷氨基(c≤12)、烯基氨基(c≤12)、炔基氨基(c≤12)、二烷氨基(c≤12)、二环烷氨基(c≤12)、二烯基氨基(c≤12)、二炔基氨基(c≤12)或这些基团中任一个的经取代形式;A为稠合环烷二基并且具有以下结构:



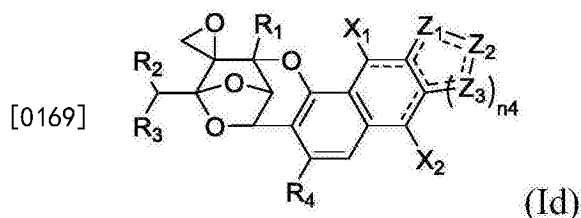
[0164] 其中:Y₁、Y₂和n₁如以上所定义;A为稠合芳二基并且具有以下结构:



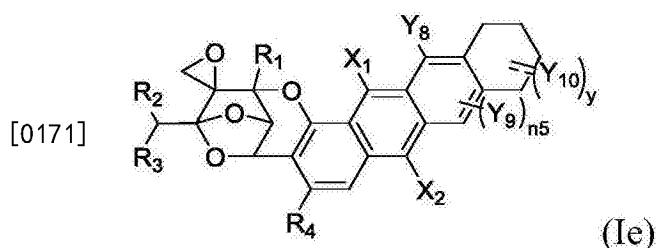
[0166] 其中:Y₃、Y₄和n₂如以上所定义;A为具有稠合杂环烷二基的稠合芳二基并且具有以下结构:



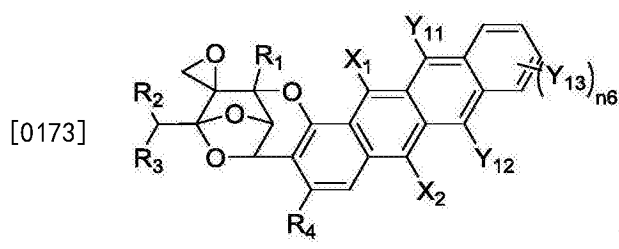
[0168] 其中:Y₅、Y₆、Y₇、x和n₃如以上所定义;A为稠合杂芳二基并且具有以下结构:



[0170] 其中:Z₁、Z₂、Z₃和n₄如以上所定义;A为具有稠合环烷二基的稠合芳二基并且具有以下结构:



[0172] 其中:Y₈、Y₉和n₅如以上所定义;A为稠合芳二基并且具有以下结构:



[0174] 其中:Y₁₁、Y₁₂、Y₁₃和n₆如以上所定义。在一些实施方案中,所述氟源为Et₃N • 3HF。在一些实施方案中,所述方法还包括一个或多个去保护步骤。

[0175] 另一方面,本公开提供了下式的偶联物:

[0176] (A-L)_n-X (VI)

[0177] 其中:A为本文所述的化合物;L为共价键或接头;n为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12;并且X为细胞靶向部分。

[0178] 在一些实施方案中,所述反应的一个或多个步骤还包括在纯化步骤中使所述反应纯化。在一些实施方案中,所述纯化步骤为色谱法。在一些实施方案中,所述纯化步骤为柱色谱法或高效液相色谱法。

[0179] 考虑到本文描述的任何方法或组合物均可就本文描述的任何其它方法或组合物而论来实现。例如,通过一种方法合成的醛可用于根据不同的方法制备最终化合物。

[0180] 词“一”或“一种(个)”在权利要求书和/或说明书中连同术语“包含”一起使用时,可指“一个”,但也与“一个或多个”、“至少一个”和“一个或一个以上”的含义一致。词“约”指规定数字的+或-5%。

[0181] 本公开的其它目的、特征和优点将从以下详细描述中变得显而易见。然而,应理解,详细描述和具体实例虽然指出了本公开的具体实施方案,但仅以说明的方式给出,因为从该详细描述看本公开精神和范围内的各种变化和修改将对本领域的技术人员而言变得显而易见。

[0182] 附图简述

[0183] 以下附图形成本说明书的一部分并且将其包括在内以进一步证明本发明的某些方面。参考这些附图结合详细描述可以更好地理解本发明。

[0184] 图1-三草癌菌素的分子结构:DC-45-A2 (1)、DC-45-A1 (2)、A (3) 和LL-D49194a1 (4)。

[0185] 图2-三草癌菌素DC-45-A2 (1) 的逆合成分析。TBS=叔丁基二甲基甲硅烷基, PMB=对甲氧苄基, TMS=三甲基甲硅烷基, MOM=甲氧基甲基。

[0186] 图3A-3C-对于Trox4-Trox9而言在对(图3A)MES SA、(图3B)MES SA DX和(图3C)293T的细胞毒性测定中随化合物浓度变化的发光图。

[0187] 图4A-4C-对于Trox12-Trox16而言在对(图4A)MES SA、(图4B)MES SA DX和(图4C)293T的细胞毒性测定中随化合物浓度变化的发光图。

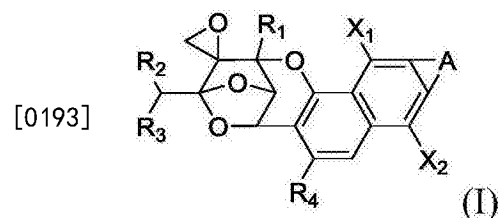
[0188] 示例性实施方案的描述

[0189] 本公开涉及三草癌菌素DC-45-A2的模块化合成及三草癌菌素类似物的开发。在一些方面中,本公开提供了可用于治疗增生性疾病如癌症的三草癌菌素新型类似物。不希望受任何理论约束,三草癌菌素为抗肿瘤抗生素。再一方面中,本公开涉及并入构造二氧杂双环[2.2.1]庚烷的大环重排 of 的模块化合成。下面更详细地描述了本公开的这些和其它方面。

[0190] I. 化合物及其制剂

[0191] A. 化合物

[0192] 一方面,本公开提供了下式的化合物:



[0194] 其中:

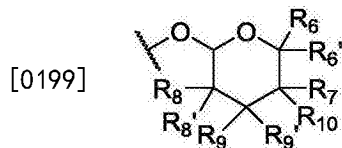
[0195] R₁为氨基、羟基或巯基;

[0196] 烷氧基 (C≤12)、环烷氧基 (C≤12)、烯氧基 (C≤12)、炔氧基 (C≤12)、酰氧基 (C≤12)、烷硫

基 ($C \leq 12$)、环烷硫基 ($C \leq 12$)、烯硫基 ($C \leq 12$)、炔硫基 ($C \leq 12$)、酰硫基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、环烷氨基 ($C \leq 12$)、烯基氨基 ($C \leq 12$)、炔基氨基 ($C \leq 12$)、二烷氨基 ($C \leq 12$)、二环烷氨基 ($C \leq 12$)、二烯基氨基 ($C \leq 12$)、二炔基氨基 ($C \leq 12$)、酰氨基 ($C \leq 12$) 或这些基团中任一个的经取代形式;或

[0197] R_1 为下式的基团: -O-烷二基 ($C \leq 8$)-烷氧基 ($C \leq 12$)、-O-烷二基 ($C \leq 8$)-烯氧基 ($C \leq 12$)、-O-烷二基 ($C \leq 8$)-炔氧基 ($C \leq 12$), 或其经取代形式;或

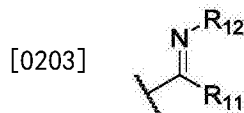
[0198] R_1 为下式的基团:



[0200] 其中:

[0201] R_6 、 R_6' 、 R_7 、 R_8 、 R_8' 、 R_9 和 R_9' 各自独立地为氢、羟基、烷基 ($C \leq 8$)、烷氧基 ($C \leq 8$)、酰氧基 ($C \leq 8$)、经取代的烷基 ($C \leq 8$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 8$) 或经取代的酰氧基 ($C \leq 8$); 并且

[0202] R_{10} 为氢、羟基、烷基 ($C \leq 12$)、烷氧基 ($C \leq 12$)、酰基 ($C \leq 12$)、经取代的烷基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的酰基 ($C \leq 12$), 或下式的基团:

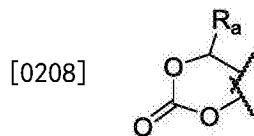


[0204] 其中:

[0205] R_{11} 为氢、烷基 ($C \leq 8$) 或经取代的烷基 ($C \leq 8$); 并且

[0206] R_{12} 为氢、羟基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、-O-烷二基 ($C \leq 12$)-硫醇反应基团, 或 -O-烷二基 ($C \leq 12$)-硫醇反应基团的经取代形式; 或

[0207] R_7 和 R_{10} 合在一起形成下式的杂环化合物:



[0209] 其中:

[0210] R_a 为氢、烷基 ($C \leq 6$) 或经取代的烷基 ($C \leq 6$);

[0211] R_2 和 R_3 独立地为氢、氨基、羟基、巯基;

[0212] 烷基 ($C \leq 12$)、环烷基 ($C \leq 12$)、烯基 ($C \leq 12$)、炔基 ($C \leq 12$)、烷氧基 ($C \leq 12$)、环烷氧基 ($C \leq 12$)、烯氧基 ($C \leq 12$)、炔氧基 ($C \leq 12$)、烷硫基 ($C \leq 12$)、环烷硫基 ($C \leq 12$)、烯硫基 ($C \leq 12$)、炔硫基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、环烷氨基 ($C \leq 12$)、烯基氨基 ($C \leq 12$)、炔基氨基 ($C \leq 12$) 或这些基团中任一个的经取代形式;

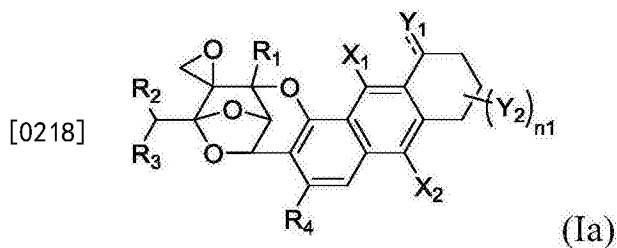
[0213] R_2 和 R_3 合在一起并且为烷氧基二基 ($C \leq 8$)、烷氨基二基 ($C \leq 12$)、烷硫基二基 ($C \leq 12$) 或这些基团中任一个的经取代形式;

[0214] R_4 为氢、氨基、卤代、羟基、巯基、烷基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷基 ($C \leq 12$);

[0215] X_1 和 X_2 各自独立地为氢、羟基, 或

[0216] 烷氧基 ($C \leq 12$)、烯氧基 ($C \leq 12$)、炔氧基 ($C \leq 12$) 或这些基团中任一个的经取代形式; 并且

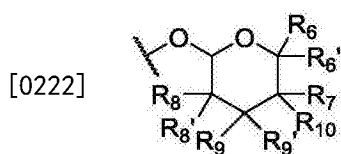
[0217] A 为稠合环烷二基并且具有以下结构:



[0219] 其中:

[0220] Y_1 为氢、氧代、烷氧基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷氧基 ($C \leq 12$), 条件是当 Y_1 为氧代时, 则与 Y_1 结合的原子是双键的一部分, 并且条件是当与 Y_1 结合的原子是双键的一部分时, 则 Y_1 为氧代;

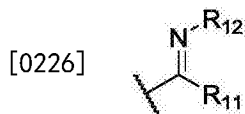
[0221] Y_2 为氢、羟基、烷基 ($C \leq 12$)、经取代的烷基 ($C \leq 12$)、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$) 或 $-OX_3$, 其中 X_3 为羟基保护基; 或下式的基团:



[0223] 其中:

[0224] R_6 、 R_6' 、 R_7 、 R_8 、 R_8' 、 R_9 和 R_9' 各自独立地为氢、羟基、烷基 ($C \leq 8$)、烷氧基 ($C \leq 8$)、酰氧基 ($C \leq 8$)、经取代的烷基 ($C \leq 8$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 8$) 或经取代的酰氧基 ($C \leq 8$); 并且

[0225] R_{10} 为氢、羟基、烷基 ($C \leq 12$)、烷氧基 ($C \leq 12$)、酰基 ($C \leq 12$)、经取代的烷基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的酰基 ($C \leq 12$), 或下式的基团:

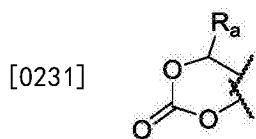


[0227] 其中:

[0228] R_{11} 为氢、烷基 ($C \leq 8$) 或经取代的烷基 ($C \leq 8$); 并且

[0229] R_{12} 为氢、羟基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、 $-O$ -烷二基 ($C \leq 12$)-硫醇反应基团, 或 $-O$ -烷二基 ($C \leq 12$)-硫醇反应基团的经取代形式; 或

[0230] R_7 和 R_{10} 合在一起形成下式的杂环化合物:

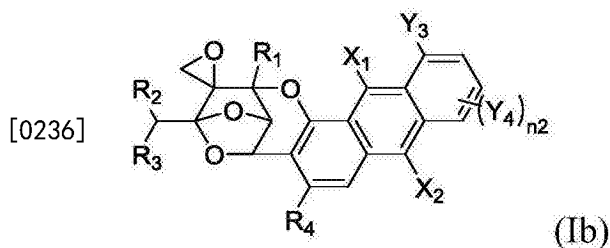


[0232] 其中:

[0233] R_a 为氢、烷基 ($C \leq 6$) 或经取代的烷基 ($C \leq 6$); 并且

[0234] n_1 为0、1、2、3、4、5或6; 或

[0235] A为稠合芳二基并且具有以下结构:



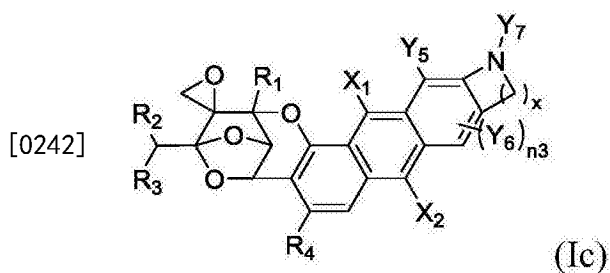
[0237] 其中:

[0238] Y_3 为氢、氧代、烷氧基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷氧基 ($C \leq 12$), 条件是当 Y_3 为氧代时, 则与 Y_3 结合的原子是双键的一部分, 并且条件是当与 Y_3 结合的原子是双键的一部分时, 则 Y_3 为氧代;

[0239] Y_4 为氢、羟基、氨基、巯基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、烷硫基 ($C \leq 12$)、经取代的烷硫基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氨基 ($C \leq 12$)、 $-OX_3$ 、 $-SX_4$ 或 $-NX_5X_6$, 其中 X_3 为羟基保护基, 其中 X_4 为巯基保护基, 其中 X_5 或 X_6 为一价胺保护基而另一个为氢或 X_5 和 X_6 合在一起并且为二价胺保护基; 并且

[0240] n_2 为0、1、2或3; 或

[0241] A为具有稠合杂环烷二基的稠合芳二基并且具有以下结构:



[0243] 其中:

[0244] Y_5 为氢、氧代、烷氧基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷氧基 ($C \leq 12$), 条件是当 Y_5 为氧代时, 则与 Y_5 结合的原子是双键的一部分, 并且条件是当与 Y_5 结合的原子是双键的一部分时, 则 Y_5 为氧代;

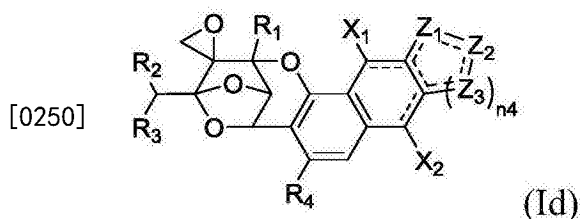
[0245] Y_6 为氢、羟基、氨基、巯基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、烷硫基 ($C \leq 12$)、经取代的烷硫基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氨基 ($C \leq 12$)、 $-OX_3$ 、 $-SX_4$ 或 $-NX_5X_6$, 其中 X_3 为羟基保护基, 其中 X_4 为巯基保护基, 其中 X_5 或 X_6 为一价胺保护基而另一个为氢或 X_5 和 X_6 合在一起并且为二价胺保护基;

[0246] Y_7 为氢、烷基 ($C \leq 12$) 或经取代的烷基 ($C \leq 12$);

[0247] n_3 为0或1; 并且

[0248] x 为1、2、3或4; 或

[0249] A为稠合杂芳二基并且具有以下结构:



[0251] 其中:

[0252] Z_1 、 Z_2 和 Z_3 各自独立地选自 CR_5R_5' 、 NR_5'' 、O或S；

[0253] R_5 和 R_5' 各自独立地为氢、氨基、羟基、卤代、氰基、硝基、硫酸根合基团、磺酰氨基；

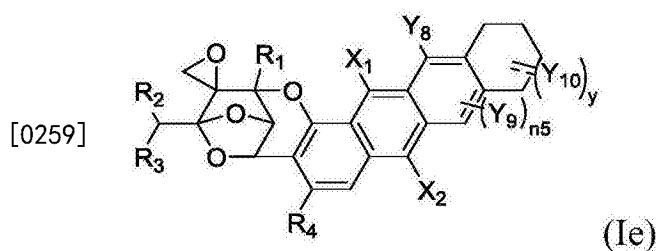
[0254] 烷基 ($C \leq 6$)、烷氧基 ($C \leq 6$)、烷氨基 ($C \leq 6$)、二烷氨基 ($C \leq 12$)、酰氨基 ($C \leq 6$)或这些基团中任一个的经取代形式；并且

[0255] R_5'' 为氢、烷基 ($C \leq 12$)或经取代的烷基 ($C \leq 12$)；

[0256] 条件是 Z_1 、 Z_2 或 Z_3 中的至少一个为 NR_5'' 、O或S；

[0257] n_4 为1、2、3或4；或

[0258] A为具有稠合环烷二基的稠合芳二基并且具有以下结构：



[0260] 其中：

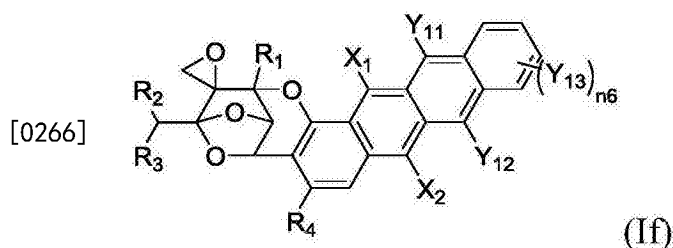
[0261] Y_8 和 Y_9 各自独立地选自氢、羟基、氨基、巯基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、烷硫基 ($C \leq 12$)、经取代的烷硫基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氨基 ($C \leq 12$)、 $-OX_3$ 、 $-SX_4$ 或 $-NX_5X_6$ ，其中 X_3 为羟基保护基，其中 X_4 为巯基保护基，其中 X_5 或 X_6 为一价胺保护基而另一个为氢或 X_5 和 X_6 合在一起并且为二价胺保护基；

[0262] Y_{10} 为氢、氧代、羟基、氨基、巯基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、烷硫基 ($C \leq 12$)、经取代的烷硫基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氨基 ($C \leq 12$)、 $-OX_3$ 、 $-SX_4$ 或 $-NX_5X_6$ ，其中 X_3 为羟基保护基，其中 X_4 为巯基保护基，其中 X_5 或 X_6 为一价胺保护基而另一个为氢或 X_5 和 X_6 合在一起并且为二价胺保护基，条件是当 Y_3 为氧代时，则与 Y_3 结合的原子是双键的一部分，并且条件是当与 Y_3 结合的原子是双键的一部分时，则 Y_3 为氧代；

[0263] n_5 为0或1；并且

[0264] y 为0、1、2、3、4、5、6、7或8；

[0265] A为稠合芳二基并且具有以下结构：



[0267] 其中：

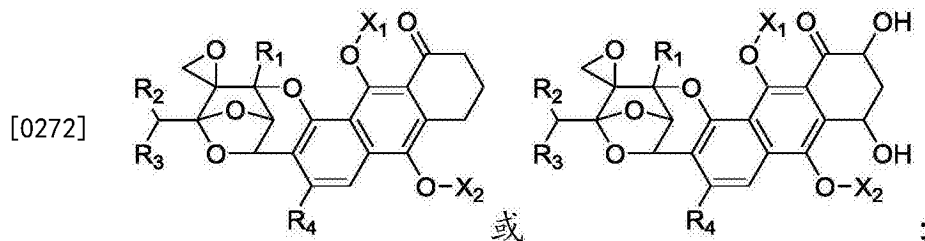
[0268] Y_{11} 和 Y_{12} 各自独立地选自氢、羟基、氨基、巯基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、烷硫基 ($C \leq 12$)、经取代的烷硫基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氨基 ($C \leq 12$)、 $-OX_3$ 、 $-SX_4$ 或 $-NX_5X_6$ ，其中 X_3 为羟基保护基，其中 X_4 为巯基保护基，其中 X_5 或 X_6 为一价胺保护基而另一个为氢或 X_5 和 X_6 合在一起并且为二价胺保护基；

[0269] Y_{13} 为氢、羟基、氨基、巯基、烷氧基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氧基 ($C \leq 12$)、烷硫基 ($C \leq 12$)、经取代的烷硫基 ($C \leq 12$)、烷氨基 ($C \leq 12$)、经取代的烷氨基 ($C \leq 12$)、 $-OX_3$ 、 $-SX_4$ 或 $-NX_5X_6$ ，其中 X_3 为羟基保

护基,其中X₄为硫基保护基,其中X₅或X₆为一价胺保护基而另一个为氢或X₅和X₆合在一起并且为二价胺保护基,条件是当Y₃为氧代时,则与Y₃结合的原子是双键的一部分,并且条件是当与Y₃结合的原子是双键的一部分时,则Y₃为氧代;并且

[0270] n₆为0、1、2、3或4;

[0271] 条件是当A为下式的稠合环烷二基时,R₁不为羟基且R₂或R₃为甲氧基:



[0273] 或其药学上可接受的盐。

[0274] 另外,例如在上面的发明内容部分和下面的实施例和权利要求书中示出了本公开所提供的化合物。它们可以使用实施例部分概述的方法制备。三草癌菌素及其衍生物可根据例如下面的实施例部分中描述的方法合成。这些方法可以使用本领域的技术人员所应用的有机化学原理和技术进一步修改和优化。例如在March's Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure (2007) 中教导了此类原理和技术,其通过引用并入本文。

[0275] 本公开的三草癌菌素及衍生物可含一个或多个不对称取代的碳或氮原子,并且可呈旋光性或外消旋形式分离。因此,除非特别指出了特定的立体化学或异构体形式,否则意指化学式的所有手性、非对映体、外消旋形式、差向异构体形式和所有几何异构体形式。化合物可作为外消旋物和外消旋混合物、单一对映体、非对映体混合物和单独的非对映体出现。在一些实施方案中,获得单一非对映体。本发明化合物的手性中心可具有S或R构型。

[0276] 用于表示本公开的三草癌菌素及其衍生物的化学式通常将仅显示可能的几种不同互变异构体之一。例如,已知许多类型的酮基与相应的烯醇基团平衡存在。类似地,许多类型的亚胺基团与烯胺基团平衡存在。无论为给定化合物描绘哪种互变异构体,并且无论其中哪一种是最普遍的,都意指给定化学式的所有互变异构体。

[0277] 本公开的三草癌菌素及其衍生物还可具有的优点是,无论是用于本文规定的适应症还是其它,它们可能比现有技术中已知的化合物更有效、毒性更低、作用时间更长、效力更强、产生的副作用更少、更易吸收和/或具有更好的药代动力学特征(例如更高的口服生物利用度和/或更低的清除率)和/或具有其它有用的药理学、物理或化学性质。

[0278] 另外,构成本公开的三草癌菌素及其衍生物的原子旨在包括此类原子的所有同位素形式。同位素,如本文中所用,包括具有相同原子数但质量数不同的那些原子。通过一般例子而非限制的方式,氢的同位素包括氕和氘,并且碳的同位素包括¹³C和¹⁴C。

[0279] 本公开的三草癌菌素及其衍生物还可呈前药形式存在。因为已知前药会增强药品的许多理想品质(例如,可溶性、生物利用度、制造等),所以若需要,可将本公开的一些方法中采用的化合物呈前药形式递送。因此,本发明考虑到了本发明化合物的前药以及递送前药的方法。可通过修饰化合物中存在的官能团使得所述修饰在常规操作或体内被裂解为母体化合物的这种方式制备本公开中采用的三草癌菌素及其衍生物的前药。因此,前药包括,例如本文所述的化合物,其中羟基、氨基或羧基键合到将前药施用给受试者时分别裂解形

成羟基、氨基或羧酸的任何基团。

[0280] 应认识到,形成本文提供的化合物的任何盐形式的一部分的特定阴离子或阳离子并不关键,只要盐作为一个整体是药理学上可接受的。通过引用并入本文的Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (2002) 中呈现了药学上可接受的盐的其它实例及其制备和使用方法。

[0281] 有机化学领域的技术人员将认识到,许多有机化合物可以和与之反应或其从中沉淀或结晶的溶剂形成络合物。将这些络合物称为“溶剂化物”。例如,与水的络合物称为“水合物”。本文提供的三草癌菌素及其衍生物的溶剂化物在本发明的范围内。有机化学技术人员还将认识到,许多有机化合物可以呈一种以上的晶形存在。例如,晶形可随溶剂化化合物的不同而改变。因此,三草癌菌素及其衍生物或其药学上可接受的溶剂化物的晶形是在本发明的范围之内。

[0282] B. 制剂

[0283] 在本公开的一些实施方案中,药物制剂包括所述化合物。用于制备微球和/或微胶囊的材料是,例如生物可降解/生物可侵蚀的聚合物如聚乳酸羟基乙酸(polygalactin)、聚(氰基丙烯酸异丁酯)、聚(2-羟乙基-L-谷氨酰胺)和聚(乳酸)。在配制控释肠胃外制剂时可使用的生物相容性载体为碳水化合物(例如,葡聚糖)、蛋白质(例如,白蛋白)、脂蛋白或抗体。用于植入物中的材料可以是非生物可降解的(例如,聚二甲基硅氧烷)或生物可降解的(例如,聚(己内酯)、聚(乳酸)、聚(乙醇酸)或聚(原酸酯)或其组合)。

[0284] 供口服使用的制剂包括含有与无毒的药学上可接受的赋形剂混合的活性成分(例如,三草癌菌素及其衍生物)的片剂。此类制剂为技术人员已知。赋形剂可以是,例如惰性稀释剂或填料(例如,蔗糖、山梨糖醇、糖、甘露糖醇、微晶纤维素、淀粉(包括马铃薯淀粉)、碳酸钙、氯化钠、乳糖、磷酸钙、硫酸钙或磷酸钠);成粒剂和崩解剂(例如,纤维素衍生物(包括微晶纤维素)、淀粉(包括马铃薯淀粉)、交联羧甲基纤维素钠、海藻酸盐或海藻酸);粘合剂(例如,蔗糖、葡萄糖、山梨糖醇、阿拉伯胶、海藻酸、海藻酸钠、明胶、淀粉、预胶凝淀粉、微晶纤维素、硅酸镁铝、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或聚乙二醇);和润滑剂、助流剂和抗结合剂(例如,硬脂酸镁、硬脂酸锌、硬脂酸、二氧化硅、氢化植物油或滑石)。其它药学上可接受的赋形剂可以是着色剂、调味剂、增塑剂、湿润剂、缓冲剂等。

[0285] 片剂可不加包衣或通过已知技术加包衣,任选地以延迟在胃肠道内的甬解和吸收并因此在更长时间内提供持续作用。包衣可能适于以预定模式释放活性药物(例如,以便获得控释制剂)或者可能不适于释放活性药物,直至通过胃部(肠溶包衣)。包衣可以是糖衣、薄膜包衣(例如,基于羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、甲羟基乙基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、丙烯酸酯共聚物、聚乙二醇和/或聚乙烯吡咯烷酮)或肠溶包衣(例如,基于甲基丙烯酸共聚物、邻苯二甲酸乙酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、聚醋酸乙烯酯邻苯二甲酸酯、虫胶和/或乙基纤维素)。此外,可采用延时材料,例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0286] II. 细菌感染

[0287] 在本公开的一些方面,本文公开的化合物可用于治疗细菌感染。虽然人类在其体表和体内含有许多不同的细菌,但是细菌水平的不平衡或致病菌的引入可引起有症状的细

菌感染。致病菌引起许多不同的疾病,包括但不限于许多食物传染性疾病、伤寒、肺结核、肺炎、梅毒和麻风。

[0288] 另外,不同细菌与身体具有各种相互作用并且那些相互作用可以调节细菌引起感染的能力。例如,细菌可以是条件性致病的,以致其仅在特定条件下引起感染。例如,葡萄球菌属 (*Staphylococcus*) 和链球菌属 (*Streptococcus*) 存在于正常人类细菌生物群落中,但这些细菌在允许其定植于身体的其它部分时,引起皮肤感染、肺炎或脓毒症。其它细菌称为机会病原体并且仅在具有弱化免疫系统或另一种疾病或病症的患者中引起疾病。

[0289] 细菌也可以是细胞内病原体,其可以在宿主生物的细胞内生长和繁殖。此类细菌可以分成专性细胞内寄生物或兼性细胞内寄生物两大类。专性细胞内寄生物需要宿主细胞才能繁殖并且包括诸如但不限于嗜衣原体属 (*Chlamydomphila*)、立克次氏体属 (*Rickettsia*) 和埃里希氏体属 (*Ehrlichia*) 等细菌,已知其会引起肺炎、尿路感染、斑疹伤寒和落基山斑疹热 (*Rocky Mountain spotted fever*)。兼性细胞内寄生物可在细胞内或细胞外繁殖。兼性细胞内寄生物的一些非限制性实例包括沙门氏菌属 (*Salmonella*)、李斯特氏菌属 (*Listeria*)、军团菌属 (*Legionella*)、分枝杆菌属 (*Mycobacterium*) 和布鲁氏菌属 (*Brucella*), 已知其会引起食物中毒、伤寒、脓毒症、脑膜炎、军团病 (*Legionnaire's disease*)、肺结核、麻风和布鲁氏菌病。

[0290] 最后,细菌感染可靶向体内或体表的特定位置。例如,如果仅暴露于特定器官,细菌可以是无害的,但是当其接触特定器官或组织时,细菌可以开始复制并引起细菌感染。

[0291] A. 革兰氏阳性细菌

[0292] 在本公开的一些方面,本文公开的化合物可用于治疗由革兰氏阳性细菌引起的细菌感染。革兰氏阳性细菌在细胞壁内含有厚肽聚糖层,其在用结晶紫染色时防止细菌释放染料。不希望受理论约束,革兰氏阳性细菌往往对抗生素更敏感。通常,除厚肽聚糖层以外,革兰氏阳性细菌还包含脂单层并且含有磷壁酸,磷壁酸与脂质反应形成可用作螯合剂的脂磷壁酸。另外,在革兰氏阳性细菌中,肽聚糖层是细菌的外表面。已知许多革兰氏阳性细菌会引起疾病,包括但不限于链球菌属、葡萄球菌属 (*Staphylococcus*)、棒状杆菌属 (*Corynebacterium*)、肠球菌属 (*Enterococcus*)、李斯特氏菌属 (*Listeria*)、芽孢杆菌属 (*Bacillus*)、梭菌属 (*Clostridium*)、*Rathyabacter*、雷夫松氏菌属 (*Leifsonia*) 和棍状杆菌属 (*Clavibacter*)。

[0293] B. 革兰氏阴性细菌

[0294] 在本公开的一些方面,本文公开的化合物可用于治疗由革兰氏阴性细菌引起的细菌感染。革兰氏阴性细菌在用醇洗涤之后未保留结晶紫染料。另一方面,革兰氏阴性细菌具有薄肽聚糖层与脂多糖和磷脂的外膜以及介于肽聚糖和细胞外膜之间的间隙,称为细胞周质间隙。革兰氏阴性细菌通常在其外部包衣中没有磷壁酸或脂磷壁酸。通常,革兰氏阴性细菌也释放一些内毒素并含有用作特定化合物的分子转运单元的朊病毒。大多数细菌为革兰氏阴性。革兰氏阴性细菌的一些非限制性实例包括鲍特氏菌属 (*Bordetella*)、疏螺旋体属 (*Borrelia*)、布鲁氏菌属 (*Burcelia*)、弯曲菌属 (*Campylobacteria*)、埃希氏菌属 (*Escherichia*)、弗朗西斯氏菌属 (*Francisella*)、嗜血杆菌属 (*Haemophilus*)、螺杆菌属 (*Helicobacter*)、军团菌属 (*Legionella*)、钩端螺旋体属 (*Leptospira*)、奈瑟氏球菌属 (*Neisseria*)、假单胞菌属 (*Pseudomonas*)、立克次氏体属 (*Rickettsia*)、沙门氏菌属

(Salmonella)、志贺氏菌属(Shigella)、密螺旋体属(Treponema)、弧菌属(Vibrio)和耶尔森氏菌属(Yersinia)。

[0295] C. 革兰氏不定细菌

[0296] 在本公开的一些方面,本文公开的化合物可用于治疗由革兰氏不定细菌引起的细菌感染。革兰氏不定细菌在暴露于结晶紫时不全染色或部分染色。不希望受理论约束,革兰氏不定细菌可表现出革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌的一些性质。革兰氏不定细菌的非限制性实例包括结核分枝杆菌(*mycobacterium tuberculosis*)或麻风分枝杆菌(*mycobacterium leprae*)。

[0297] III. 过度增生性疾病

[0298] A. 癌症和其它过度增生性疾病

[0299] 虽然过度增生性疾病可与引起细胞开始不可控繁殖的任何疾病相关,但原型实例为癌症。癌症的关键要素之一是细胞的正常凋亡周期被阻断并且因此阻断细胞生长的试剂作为治疗这些疾病的治疗剂是重要的。在本公开中,三草癌菌素及其衍生物可用于导致细胞计数减少并且因而可潜在地用于治疗各种类型的癌细胞系。在一些方面,预计本公开的三草癌菌素及其衍生物可用于治疗几乎任何恶性肿瘤。

[0300] 可用本公开的化合物治疗的癌细胞包括但不限于膀胱癌、血癌、骨癌、骨髓癌、脑癌、乳腺癌、结肠癌、食道癌、胃肠癌、牙龈癌、头癌、肾癌、肝癌、肺癌、鼻咽癌、颈癌、卵巢癌、前列腺癌、皮肤癌、胃癌、胰腺癌、睾丸癌、舌癌、子宫颈癌或子宫癌。另外,尽管不限于此,但癌症可能具体为以下组织学类型:赘生物,恶性;癌瘤;癌瘤,未分化的;巨细胞和梭形细胞癌;小细胞癌;乳头状癌;鳞状细胞癌;淋巴上皮癌;基底细胞癌;毛母质癌;移行细胞癌;乳头状移行细胞癌;腺癌;胃泌素瘤,恶性;胆管癌;肝细胞癌;混合型肝细胞癌和胆管癌;小梁腺癌;腺样囊性癌;腺瘤性息肉腺癌;腺癌,家族性结肠息肉;实体癌;类癌肿瘤,恶性;细支气管肺泡腺癌;乳头状腺癌;嫌色细胞癌;嗜酸细胞癌;嗜酸性腺癌;嗜碱细胞癌;透明细胞腺癌;颗粒细胞癌;滤泡腺癌;乳头状和滤泡腺癌;非包围性硬化性癌;肾上腺皮质癌;子宫内膜样癌(endometrioid carcinoma);皮肤附属器癌;大汗腺癌;皮脂腺癌;耵聍腺腺癌;粘液表皮样癌;囊腺癌;乳头状囊腺癌;乳头状浆液性囊腺癌;粘液性囊腺癌;粘液性腺癌;印戒细胞癌;浸润性导管癌;髓样癌;小叶癌;炎性癌;佩吉特病(Paget's disease),乳房;腺泡细胞癌;腺鳞癌;腺癌伴鳞状化生;胸腺瘤,恶性;卵巢间质肿瘤,恶性;泡膜细胞瘤,恶性;粒膜细胞瘤,恶性;男性母细胞瘤(androblastoma),恶性;塞尔托利细胞癌(sertoli cell carcinoma);莱迪希细胞瘤(leydig cell tumor),恶性;脂质细胞瘤,恶性;副神经节瘤,恶性;乳腺外副神经节瘤,恶性;嗜铬细胞瘤;血管球肉瘤;恶性黑素瘤;不含黑色素的黑素瘤;浅表扩散性黑素瘤;巨大色素痣恶性黑素瘤;上皮样细胞黑素瘤;蓝色痣,恶性;肉瘤;纤维肉瘤;纤维组织细胞瘤,恶性;粘液肉瘤;脂肪肉瘤;平滑肌肉瘤;横纹肌肉瘤;胚胎横纹肌肉瘤;泡状横纹肌肉瘤;间质性肉瘤;混合瘤,恶性;苗勒管混合瘤(Mullerian mixed tumor);肾母细胞瘤;肝母细胞瘤;癌肉瘤;间质瘤,恶性;布伦纳瘤(Brenner tumor),恶性;叶状肿瘤,恶性;滑膜肉瘤;间皮瘤,恶性;无性细胞瘤;胚胎瘤;畸胎瘤,恶性;卵巢甲状腺瘤,恶性;绒毛膜癌;中肾瘤,恶性;血管肉瘤;血管内皮瘤,恶性;卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma);血管外皮细胞瘤,恶性;淋巴管肉瘤;骨肉瘤;皮质旁骨肉瘤;软骨肉瘤;成软骨细胞瘤,恶性;间质软骨肉瘤;骨巨细胞肿瘤;尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma);牙源性肿瘤,恶性;成釉细

胞牙肉瘤;成釉细胞瘤,恶性;成釉细胞纤维肉瘤;松果体瘤,恶性;脊索瘤;胶质瘤,恶性;室管膜瘤;星形细胞瘤;原浆性星形细胞瘤;纤维性星形细胞瘤;星形母细胞瘤;成胶质细胞瘤;少突神经胶质瘤;成少突神经胶质细胞瘤;原始神经外胚层瘤;小脑肉瘤;成神经节细胞瘤;成神经细胞瘤;成视网膜细胞瘤;嗅神经源性肿瘤;脑膜瘤,恶性;神经纤维肉瘤;神经鞘瘤,恶性;粒细胞瘤,恶性;恶性淋巴瘤;霍奇金病(Hodgkin's disease);副肉芽肿;恶性淋巴瘤,小淋巴细胞性;恶性淋巴瘤,大细胞,弥漫性;恶性淋巴瘤,滤泡性;蕈样霉菌病;其它指定的非霍奇金淋巴瘤;恶性组织细胞增多症;多发性骨髓瘤;肥大细胞肉瘤;免疫增生性小肠疾病;白血病;淋巴细胞性白血病;浆细胞白血病;红白血病;淋巴瘤肉瘤细胞白血病;骨髓性白血病;嗜碱细胞性白血病;嗜酸细胞性白血病;单核细胞性白血病;肥大细胞白血病;成巨核细胞白血病;骨髓肉瘤;和毛细胞白血病。在某些方面,所述肿瘤可以包括骨肉瘤、血管肉瘤、横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、尤因肉瘤、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤或白血病。

[0301] IV. 细胞靶向部分

[0302] 在一些方面,本公开提供了直接或通过接头与细胞靶向部分偶联的化合物。在一些实施方案中,化合物与细胞靶向部分的偶联增加了所述化合物治疗疾病或病症的功效。根据所述实施方案的细胞靶向部分可以是,例如抗体、生长因子、激素、肽、适配体、小分子如激素、显影剂或辅因子或细胞因子。例如,根据所述实施方案的细胞靶向部分可与肝癌细胞如Hep3B细胞结合。已经证明,gp240抗原在多种黑素瘤中表达,但在正常组织中不表达。因此,在一些实施方案中,本公开的化合物可以呈与在癌细胞中表达但在正常组织中不表达的特定抗原的抗体的偶联物使用。

[0303] 在某些另外的实施方案中,设想癌细胞靶向部分与多种类型的癌细胞结合。例如,8H9单克隆抗体和源自其的单链抗体与在乳腺癌、肉瘤和成神经细胞瘤上表达的糖蛋白结合(Onda等,2004)。另一个实例是美国专利公开第2004/005647号和Winthrop等人(2003)描述的细胞靶向剂,其结合MUC-1,一种在多种癌症类型上表达的抗原。因此,应理解在某些实施方案中,根据所述实施方案的细胞靶向构建体可靶向多种癌症或肿瘤类型。

[0304] 此外,某些细胞表面分子在肿瘤细胞中高度表达,包括激素受体如人体绒毛膜促性腺激素受体和促性腺激素释放激素受体(Nechushtan等,1997)。因此,相应的激素可在癌症治疗中用作细胞特异性靶向部分。因此,可以使用的细胞靶向部分可包括辅因子、糖、药物分子、显影剂或荧光染料。已知许多癌细胞会过度表达叶酸受体并且因此叶酸或其它叶酸衍生物可用作偶联物以触发本公开偶联物与细胞之间的细胞特异性相互作用(Campbell等,1991;Weitman,等,1992)。

[0305] 因为已经在各种谱系的造血细胞中鉴定出大量的细胞表面受体,所以对这些受体有特异性的配体或抗体可用作细胞特异性靶向部分。IL-2也可用作嵌合蛋白中的细胞特异性靶向部分以靶向IL-2R+细胞。可选地,其它分子如B7-1、B7-2和CD40可用于特异性靶向活化T细胞(The Leucocyte Antigen Facts Book,1993,Barclay等人(编辑),Academic Press)。此外,B细胞表达CD19、CD40和IL-4受体并且可以被结合这些受体的部分靶向,如CD40配体、IL-4、IL-5、IL-6和CD28。消除免疫细胞如T细胞和B细胞在对淋巴瘤的治疗中特别有用。

[0306] 可用于靶向特定细胞亚群的其它细胞因子包括白细胞介素(IL-1至IL-15)、粒细胞集落刺激因子、巨噬细胞集落刺激因子、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、白血病抑制因

子、肿瘤坏死因子、转化生长因子、表皮生长因子、胰岛素样生长因子和/或成纤维细胞生长因子(Thompson(编辑),1994,The Cytokine Handbook,Academic Press,San Diego)。在一些方面,靶向多肽是与Fn14受体如TWEAK结合的细胞因子(参见,例如,Winkles,2008;Zhou等,2011和Burkly等,2007,其通过引用并入本文)。

[0307] 技术人员将认识到存在各种已知的细胞因子,包括促红细胞生成素(四螺旋束)(如EPO(红细胞生成素)、IL-2(T细胞生长因子)、IL-3(多集落CSF)、IL-4(BCGF-1、BSF-1)、IL-5(BCGF-2)、IL-6IL-4(IFN- β 2、BSF-2、BCDF)、IL-7、IL-8、IL-9、IL-11、IL-13(P600)、G-CSF、IL-15(T细胞生长因子)、GM-CSF(粒细胞巨噬细胞集落刺激因子)、OSM(OM,抑瘤素M)和LIF(白血病抑制因子));干扰素(如IFN- γ 、IFN- α 和IFN- β);免疫球蛋白(immunoglobulin)超家族(如B7.1(CD80)和B7.2(B70,CD86));TNF家族(如TNF- α (恶病质素)、TNF- β (淋巴毒素、LT、LT- α)、LT- β 、CD40配体(CD40L)、Fas配体(FasL)、CD27配体(CD27L)、CD30配体(CD30L)和4-1BBL));和未指定为特定家族的那些(如TGF- β 、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-1RA、IL-10(细胞因子合成抑制剂F)、IL-12(NK细胞刺激因子)、MIF、IL-16、IL-17(mCTLA-8)和/或IL-18(IGIF,干扰素- γ 诱导因子))。此外,抗体重链的Fc部分可用于靶向表达Fc受体的细胞,如使用IgE抗体的Fc部分靶向肥大细胞和嗜碱细胞。

[0308] 此外,在一些方面,细胞靶向部分可以是肽序列或环状肽。例如,在各自通过引用并入本文的美国专利第6,232,287、6,528,481、7,452,964、7,671,010、7,781,565、8,507,445和8,450,278号中提供了可根据所述实施方案使用的实例、细胞和组织靶向肽。

[0309] 因此,在一些实施方案中,细胞靶向部分是抗体或avimer。以对几乎任何细胞表面标志物产生抗体和avimer,从而提供一种向几乎任何感兴趣的细胞群靶向递送GrB的方法。下面详述了产生可用作细胞靶向部分的抗体的方法。在各自通过引用并入本文的美国专利公开第2006/0234299和2006/0223114号中详述了产生与给定细胞表面标志物结合的avimer的方法。

[0310] V. 疗法

[0311] A. 药物制剂和施用途径

[0312] 考虑到临床应用时,有必要以适合于预期应用的形式制备药物组合物。在一些实施方案中,考虑到具有本公开化合物的此类制剂。通常,这将需要制备基本上不含热原,以及可能对人或动物有害的其它杂质的组合物。

[0313] 人们通常希望采用适当的盐和缓冲液来使递送载体稳定并允许靶细胞摄取。向患者引入重组细胞时也会采用缓冲液。本发明的水性组合物包含有效量的溶解或分散在药学上可接受的载体或水性介质中的细胞的载体。此类组合物也称为接种物。短语“药学上或药理学上可接受的”是指分子实体和组合物在施用给动物或人类时不产生不利的、变应性或其它不良的反应。如本文中所用,“药学上可接受的载体”包括任何及所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌和抗真菌剂、等渗和吸收延迟剂等。此类介质和试剂对药物活性物质的用途在本领域中是公知的。除了任何常规介质或试剂与发明的载体或细胞不相容外,还考虑到了其在治疗性组合物中的用途。也可将补充活性成分掺入到所述组合物中。

[0314] 本发明的活性组合物可包括典型的药物制剂。这些根据本发明的组合物的施用将通过任何常见途径,只要靶组织经由该途径可用。此类途径包括口服、鼻、颊、直肠、阴道或局部途径。可选地,施用可通过常位、皮内、皮下、肌肉内、瘤内、腹膜内或静脉注射。此类组

合物通常将作为如上所述的药学上可接受的组合物施用。

[0315] 活性化合物也可经肠胃外或腹膜内施用。可以在适当混有表面活性剂如羟丙基纤维素的在水中制备呈游离碱的活性化合物或药理学上可接受的盐的溶液。也可以在甘油、液体聚乙二醇及其混合物中和在油中制备分散体。在一般的储存和使用条件下,这些制剂含有防腐剂以防微生物生长。

[0316] 适于注射用的药物形式包括无菌水溶液或分散体和用于临时制备无菌注射液或分散体的无菌粉末。在所有情况下,该形式必须是无菌的并且必须是达到易于注射的程度的流体。在制造和储存条件下必须是稳定的并且必须防止微生物如细菌和真菌的污染作用。载体可以是含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)、其合适的混合物和植物油的溶剂或分散介质。例如,通过使用包衣如卵磷脂,在分散体的情况下通过维持所需粒度并且通过使用表面活性剂,可以维持适当的流动性。可以通过各种抗菌剂和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等来进行对微生物作用的预防。在许多情况下,优选包括等渗剂,例如糖或氯化钠。可注射组合物的延长吸收可以通过在组合物中使用延迟吸收的试剂来实现,例如单硬脂酸铝和明胶。

[0317] 无菌注射液是通过根据需要将所需量的活性化合物与以上列举的各种其它成分一起掺入适当溶剂中,接着过滤灭菌来制备的。通常,通过将各种灭菌的活性成分掺入无菌媒介物中制备分散体,所述无菌媒介物含有碱性分散介质和来自以上列举的那些的所需其它成分。在用于制备无菌注射液的无菌粉末的情况下,优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术,从其先前无菌过滤的溶液中产生活性成分粉末和任何另外的所需成分。

[0318] 如本文中所用,“药学上可接受的载体”包括任何及所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌和抗真菌剂、等渗和吸收延迟剂等。此类介质和试剂对药物活性物质的用途在本领域中是公知的。除了任何常规介质或试剂与活性成分不相容外,还考虑到了其在治疗性组合物中的用途。也可将补充活性成分掺入到所述组合物中。

[0319] 对于口服施用,本公开的三草癌菌素及其衍生物可随赋形剂掺入并且呈不可摄取的嗽口水和牙膏的形式使用。可以通过将所需量的活性成分掺入适当溶剂,如硼酸钠溶液(多贝耳氏溶液(Dobell's Solution))中制备嗽口水。可选地,可将活性成分掺入到含硼酸钠、甘油和碳酸氢钾的杀菌洗剂中。也可以使活性成分分散在牙膏中,其包括:凝胶、糊剂、粉剂和浆料。可按治疗有效量将活性成分添加到糊状牙膏中,其可包括水、粘合剂、研磨剂、调味剂、起泡剂和湿润剂。

[0320] 本公开的组合物可以配制成中性或盐形式。药学上可接受的盐包括酸加成盐(由蛋白质的游离氨基形成),并且由无机酸,例如盐酸或磷酸,或诸如乙酸、草酸、酒石酸、扁桃酸等的有机酸形成。由游离羧基形成的盐也可以衍生自无机碱,例如钠、钾、铵、钙或氢氧化铁,以及诸如异丙胺、三甲胺、组氨酸、普鲁卡因(procaine)等有机碱。

[0321] 配制后,将以与剂量配方相容的方式并且以治疗有效的量施用溶液。制剂可以容易地以各种剂型施用,例如注射液、药物释放胶囊等。为了在水溶液中肠胃外施用,例如,如有必要,溶液应适当缓冲,并且液体稀释剂首先与足够的盐水或葡萄糖等渗。这些特定的水溶液特别适于静脉内、肌肉内、皮下和腹膜内施用药。就此而言,根据本公开内容,可以采用的无菌水性介质将为本领域技术人员已知。例如,一个剂量可以溶解在1ml等渗NaCl溶液中,并加入到1000ml的皮下灌注液中或者在建议的输注部位注射(参见例如“Remington's

Pharmaceutical Sciences,”第15版,第1035-1038和1570-1580页)。必然会根据所治疗的受试者的状况而发生一些剂量的变化。无论如何,负责施用的人员将确定个体受试者的适当剂量。而且,对于人类施用,制剂应符合FDA生物制剂标准办公室(FDA Office of Biologics standards)所要求的无菌性、致热性、一般安全性和纯度标准。

[0322] B. 治疗方法

[0323] 具体而言,本文公开了可用于治疗受试者(例如人类受试者)的微生物感染和癌症的组合物。上述组合物优选按有效量,即能够在所治受试者中产生预期结果(例如,引起癌细胞凋亡或杀伤细菌细胞)的量,施用给哺乳动物(例如,啮齿动物、人、非人灵长类、犬、牛、羊、马、猫等)。可通过标准药物程序测定本发明方法中所利用的组组合物的毒性和治疗功效。正如医学和兽医领域中所公知的,任何一种动物的剂量都取决于许多因素,包括受试者的大小、体表面积、体重、年龄、要施用的特定组合物、施用时间和途径、总体健康状况、感染或癌症的临床症状及同时施用的其它药物。正如通过鉴定血液参数(全血计数-CBC)或癌细胞生长或增殖的降低所测定的,通常按抑制细菌细胞生长或增殖,抑制生物膜生长,或诱导癌细胞死亡(例如,诱导癌细胞凋亡)的剂量施用如本文所述的组合物。在一些实施方案中,用于抑制细菌生长或诱导癌细胞凋亡的三草癌菌素衍生物的量经计算为约0.01mg至约10,000mg/日。在一些实施方案中,所述量为约1mg至约1,000mg/日。在一些实施方案中,可根据特定患者的生物因素,如药物的代谢分解增加或降低或者如果是口服施用,消化道的摄取量降低来增加或减小这些剂量。另外,三草癌菌素的新衍生物可能更有效并且因此达到类似的效果需要的剂量更小。此类剂量通常每天施用一次,持续几周或直至实现癌细胞充分减少。

[0324] 本发明的治疗方法(包括预防性治疗)通常包括向有需要的受试者,包括哺乳动物,特别是人,施用治疗有效量的本文所述的组合物。将向患有、具有、易患疾病或病症或其症状或处于其风险中的受试者,特别是人,适当地施用此类治疗。确定那些受试者“处于风险中”可以通过受试者或卫生保健提供者的诊断试验或意见(例如,遗传试验、酶或蛋白质标志物、标志物(如本文所定义)、家族史等),通过任何主观或客观判定来进行。

[0325] 在一个实施方案中,本发明提供了监测治疗进展的方法。该方法包括在患有或易患癌症相关病症或其症状(例如,白血病)的受试者中以细胞表面蛋白作为诊断标志物(其可以包括,例如但不限于CD34、CD38、CD90和CD117)或诊断测量(例如,筛选、测定),测定血液参数的变化水平和/或癌症干细胞(CSC)分析的步骤,其中所述受试者已施用治疗量的如本文所述的组合物。在该方法中测定的标志物水平可以与健康正常对照或其它受影响的患者的已知标志物水平水平进行比较,以确定受试者的疾病状态。在优选实施方案中,在比测定第一水平晚的时间点测定受试者中的第二标志物水平,并且比较两个水平以监测疾病过程或治疗功效。在某些优选实施方案中,根据本文所述的方法,在开始治疗前测定受试者治疗前的标志物水平;然后可以将这种治疗前的标志物水平与治疗开始后受试者的标志物水平进行比较,以确定治疗功效。

[0326] C. 组合疗法

[0327] 设想到本文所述的三草癌菌素衍生物可与附加抗微生物剂如抗生素或减轻患者所经历的一种或多种副作用的化合物一起用于组合疗法中。

[0328] 此外,在癌症治疗领域中非常常见的是组合治疗方式。以下是对可以连同本公开

的疗法使用的疗法的一般讨论。

[0329] 为了使用本公开的方法和组合物治疗癌症,通常使肿瘤细胞或受试者接触化合物和至少一种其它疗法。这些疗法将以有效实现一个或多个疾病参数减小的组合量提供。这个过程可以涉及使细胞/受试者同时与两种试剂/疗法接触,例如使用包括两种试剂的单一组合物或药理制剂,或通过使细胞/受试者同时与两种不同组合物或制剂接触,其中一种组合物包括所述化合物,而另一种包括另一种试剂。

[0330] 可选地,本公开的三草癌菌素衍生物可以先于或后于其它治疗数分钟至数周的间隔。通常可以确保在每次递送间期,一段相当长的时间不会过期,使得治疗将仍然能够对细胞/受试者发挥有利的组合效应。在这种情况下,考虑到使细胞接触两种方式,彼此间隔约12-24小时以内,彼此间隔约6-12小时以内,或仅延迟约12小时。在某些情况下,可能需要显著地延长治疗时间;然而,在各自施用之间间隔几天(2、3、4、5、6或7天)到几周(1、2、3、4、5、6、7或8周)。

[0331] 也可想而知,将需要施用所述化合物或其它疗法一次以上。可以采用各种组合,其中本公开的化合物是“A”,另一种疗法是“B”,如下所例示:

A/B/A B/A/B B/B/A A/A/B B/A/A A/B/B B/B/B/A B/B/A/B

[0332] A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/A B/B/A/A B/A/B/A B/A/A/B B/B/B/A

A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A A/B/B/B B/A/B/B B/B/A/B

[0333] 适合与根据本公开的试剂一起用于针对感染性疾病的组合疗法中的试剂或因子包括抗生素如青霉素(penicillin)、头孢菌素类(cephalosporin)、碳青霉烯类(carbapenem)、大环内酯类(macrolide)、氨基糖苷类(aminoglycoside)、喹诺酮类(quinolone)(包括氟喹诺酮(fluoroquinolone))、磺胺类(sulfonamide)和四环素类(tetracycline)。考虑到了其它组合。以下是对可以与本公开的化合物组合使用的抗生素、抗病毒剂和癌症疗法的一般性讨论。

[0334] 1. 抗生素

[0335] 术语“抗生素”是可用于通过抑制细菌生长或杀伤细菌来治疗细菌感染的药物。不希望受理论约束,据信抗生素可分为两大类:杀伤细菌的杀菌剂或减缓或防止细菌生长的抑菌剂。

[0336] 20世纪30年代发布了首例可商购的抗生素。其后,开发了许多不同的抗生素并且被广泛使用。2010年,平均每5名美国人中有4人每年服用抗生素。鉴于抗生素的普遍,细菌开始对特定抗生素和抗生素机制发展抗性。不受理论的约束,抗生素与另一种抗生素组合使用可调节抗性并增强一种或两种试剂的功效。

[0337] 在一些实施方案中,抗生素可属于各种类别。在一些实施方案中,本公开的化合物可连同另一种抗生素一起使用。在一些实施方案中,所述组合物可连同靶向特定细菌类型的窄谱抗生素一起使用。在杀菌性抗生素的一些非限制性实例中包括青霉素、头孢菌素、多粘菌素(polymyxin)、利福霉素(rifamycin)、闰年霉素(lipiamycin)、喹诺酮和磺胺。在抑菌抗生素的一些非限制性实例中包括大环内酯、林可酰胺(lincosamide)或四环素类。在一些实施方案中,抗生素为氨基糖苷类如卡那霉素(kanamycin)和链霉素(streptomycin),袂霉素(ansamycin)如利福昔明(rifaximin)和格尔德霉素(geldanamycin),碳头孢烯类如氯

碳头孢 (loracarbef), 碳青霉烯类如厄他培南 (ertapenem)、亚胺培南 (imipenem), 头孢菌素如头孢氨苄 (cephalexin)、头孢克肟 (cefixime)、头孢吡肟 (cefepime) 和头孢比普 (ceftobiprole), 糖肽如万古霉素 (vancomycin) 或替考拉宁 (teicoplanin), 林可酰胺如林可霉素 (lincomycin) 和克林霉素 (clindamycin), 脂肽如达托霉素 (daptomycin), 大环内酯如克拉霉素 (clarithromycin)、螺旋霉素 (spiramycin)、阿奇霉素 (azithromycin) 和泰利霉素 (telithromycin), 单环内酰胺如氨曲南 (aztreonam), 硝基呋喃如呋喃唑酮 (furazolidone) 和呋喃妥英 (nitrofurantoin), 噁唑烷酮 (oxazolidonone) 如利奈唑胺 (linezolid), 青霉素如阿莫西林 (amoxicillin)、阿洛西林 (azlocillin)、氟氯西林 (flucloxacillin) 和青霉素G, 抗生素多肽如杆菌肽 (bacitracin)、多粘菌素B和粘菌素 (colistin), 喹诺酮如环丙沙星 (ciprofloxacin)、左氧氟沙星 (levofloxacin) 和加替沙星 (gatifloxacin), 磺胺如磺胺嘧啶银、磺胺米隆 (mefenide)、磺胺二甲氧嘧啶 (sulfadimethoxine) 或柳氮磺吡啶 (sulfasalazine), 或四环素类如地美环素 (demeclocycline)、强力霉素 (doxycycline)、米诺环素 (minocycline)、氧四环素 (oxytetracycline) 或四环素。在一些实施方案中, 所述化合物可以与对分枝杆菌作用的药物组合, 如环丝氨酸 (cycloserine)、卷曲霉素 (capreomycin)、乙硫异烟酰胺 (ethionamide)、利福平 (rifampicin)、利福布丁 (rifabutin)、利福喷丁 (rifapentine) 和链霉素。考虑用于组合疗法的其它抗生素可包括肿凡纳明 (arsphenamine)、氯霉素 (chloramphenicol)、磷霉素 (fosfomycin)、梭链孢酸 (fusidic acid)、甲硝哒唑 (metronidazole)、莫匹罗星 (mupirocin)、平板霉素 (platensimycin)、奎奴普丁 (quinupristin)、达福普丁 (dalfopristin)、甲砒霉素 (thiamphenicol)、替加环素 (tigecycline)、替硝唑 (tinidazole) 或甲氧苄啶 (trimethoprim)。

[0338] 2. 化疗

[0339] 术语“化疗”是指使用药物治疗癌症。“化学治疗剂”用于意指在癌症治疗中施用的化合物或组合物。这些试剂或药物按其活性模式分类, 例如, 它们是否及在什么阶段影响细胞周期。可选地, 可以基于其直接交联DNA, 插入DNA或通过影响核酸合成来诱导染色体和有丝分裂畸变的能力来表征试剂。大多数化学治疗剂分为以下几类: 烷化剂、抗代谢药、抗肿瘤抗生素、有丝分裂抑制剂和亚硝基脲。

[0340] 化学治疗剂的实例包括烷化剂如噻替哌 (thiotepa) 和环磷酰胺 (cyclophosphamide); 烷基磺酸盐, 如白消安 (busulfan)、英丙舒凡 (improsulfan) 和哌泊舒凡 (piposulfan); 氮杂环丙烷 (aziridine) 如苯佐替哌 (benzodopa)、卡波醌 (carboquone)、美妥替哌 (meturedopa) 和乌瑞替哌 (uredopa); 乙烯亚胺类和甲基蜜胺类, 包括六甲蜜胺 (altretamine)、三亚乙基蜜胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三羟甲蜜胺; 多聚乙酰 (特别是布拉它辛 (bullatacin) 和布拉它辛酮 (bullatacinone)); 喜树碱 (camptothecin) (包括合成类似物拓扑替康 (topotecan)); 苔藓抑素 (bryostatins); 海绵他汀 (callystatin); CC-1065 (包括其合成类似物阿多来新 (adozelesin)、卡折来新 (carzelesin) 和比折来新 (bizelesin)); 念珠藻素 (cryptophycin) (特别是念珠藻素1和念珠藻素8); 多拉司他汀 (dolastatin); 倍癌霉素 (duocarmycin) (包括合成类似物, KW-2189 和CB1-TM1); 艾榴塞洛素 (eleutherobin); 水鬼蕉碱 (pancratistatin); 匍枝珊瑚醇 (sarcodictyin); 海绵抑素 (spongistatin); 氮芥, 如苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、萘氮芥

(chlornaphazine)、氯磷酰胺(cholophosphamide)、雌莫司汀(estramustine)、异环磷酰胺(ifosfamide)、二氯甲二乙胺(mechlorethamine)、盐酸氧氮芥、美法仑(melphalan)、新氮芥(novembichin)、苯芥胆甾醇(phenesterine)、泼尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofوسفamide)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard);亚硝基脲如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)和雷莫司汀(ranimustine);抗生素如烯二炔类抗生素(例如加利车霉素(calicheamicin),特别是加利车霉素 γ II和加利车霉素 ω II;达内霉素(dynemicin),包括达内霉素A uncialamycin及其衍生物;二膦酸盐类(bisphosphonates),如氯膦酸盐(clodronate);埃斯波霉素(esperamicin);以及新制癌菌素(neocarzinostatin)生色团和相关色素蛋白烯二炔类抗生素生色团、阿克拉霉素(aclacinomysins)、放线菌素(actinomycin)、蒽霉素(authrarnycin)、偶氮丝氨酸(azaserine)、博来霉素(bleomycins)、放线菌素C(cactinomycin)、卡柔比星(carabycin)、洋红霉素(carminomycin)、嗜癌霉素(carzinophilin)、色霉素(chromomycinis)、放线菌素D(dactinomycin)、柔红霉素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、阿霉素(doxorubicin)(包括吗啉代阿霉素(morpholino-doxorubicin)、氰基吗啉代阿霉素(cyanomorpholino-doxorubicin)、2-吡咯啉-阿霉素(2-pyrrolino-doxorubicin)和脱氧阿霉素(deoxydoxorubicin))、表柔比星、依索比星(esorubicin)、伊达比星(idarubicin)、麻西罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素类(mitomycins)如丝裂霉素C、麦考酚酸(mycophenolic acid)、诺拉霉素(nogalarnycin)、橄榄霉素(olivomycins)、培洛霉素(peplomycin)、泊非霉素(potfiromycin)、嘌呤霉素(puromycin)、三铁阿霉素(quelamycin)、罗多比星(rodorubicin)、链黑霉素(streptonigrin)、链佐星(streptozocin)、杀结核菌素(tubercidin)、乌苯美司(ubenimex)、净司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin);抗代谢药类,如甲氨蝶呤(methotrexate)和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,如二甲叶酸(denopterin)、甲氨蝶呤(methotrexate)、蝶罗呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate);嘌呤类似物,如氟达拉滨(fludarabine)、6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine)、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鸟嘌呤(thioguanine);嘧啶类似物,如环胞苷(ancitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、6-氮尿苷(6-azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、双脱氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依诺他滨(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine);雄激素类,如卡鲁睾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、环硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睾内酯(testolactone);抗肾上腺药(anti-adrenals),如氨鲁米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane);叶酸补偿剂,如亚叶酸(frolinic acid);醋葡醛内酯(aceglatone);醛磷酰胺糖苷;氨基酮戊酸(aminolevulinic acid);恩尿嘧啶(eniluracil);安吡啶(amsacrine);贝他布昔(bestrabucil);比生群(bisantrene);依达曲沙(edatraxate);地磷酰胺(defofamine);秋水仙胺(demecolcine);地吡醌(diaziquone);依氟鸟氨酸(elformithine);依利醋铵(elliptinium acetate);埃博霉素(epothilone);依托格鲁(etoglucid);硝酸嫁(gallium nitrate);羟基脲(hydroxyurea);香菇多糖(lentinan);氯尼达明(lonidainine);美登木素生物碱(maytansinoids),如美登素(maytansine)和安丝菌素(ansamitocins);米托胍脲

(mitoguazone); 米托蒽醌; 莫哌达醇 (mopidanmol); 二胺硝吡啶 (nitraerine); 喷司他丁 (pentostatin); 苯来美特 (phenamet); 吡柔比星 (pirarubicin); 洛索蒽醌 (losoxantrone); 鬼臼酸 (podophyllinic acid); 2-乙基酰肼 (2-ethylhydrazide); 丙卡巴肼 (procarbazine); PSK 多糖复合物; 雷佐生 (razoxane); 利索新 (rhizoxin); 西佐喃 (sizofiran); 锗螺胺 (spirogermanium); 细交链孢菌酮酸 (tenuazonic acid); 三亚胺醌 (triaziquone); 2,2',2''-三氯三乙胺; 单端孢霉烯 (trichothecenes) (尤其 T-2 毒素、疣孢菌素 A (verracurin A)、杆孢菌素 A (roridin A) 和蛇形菌素 (anguidine)); 乌拉坦 (urethan); 长春地辛 (vindesine); 达卡巴嗪 (dacarbazine); 甘露莫司汀 (mannomustine); 二溴甘露醇 (mitobronitol); 二溴卫矛醇 (mitolactol); 哌泊溴烷 (pipobroman); 盖托新 (gacytosine); 阿糖胞苷 (arabinoside) ("Ara-C"); 环磷酰胺 (cyclophosphamide); 噻替哌 (thiotepa); 紫杉烷类 (taxoids), 例如紫杉醇 (paclitaxel) 和多西他赛 (docetaxel); 苯丁酸氮芥 (chlorambucil); 吉西他滨 (gemcitabine); 6-硫鸟嘌呤 (thioguanine); 巯基嘌呤 (mercaptapurine); 甲氨蝶呤 (methotrexate); 铂配位络合物, 例如顺铂 (cisplatin)、奥克赛铂 (oxaliplatin) 和卡铂 (carboplatin); 长春碱; 铂; 依托泊苷 (etoposide) (VP-16); 异环磷酰胺; 米托蒽醌; 长春新碱 (vincristine); 长春瑞滨 (vinorelbine); 诺消灵 (novantrone); 替尼泊苷 (teniposide); 依达曲沙 (edatrexate); 道诺霉素 (daunomycin); 氨基蝶呤 (aminopterin); 希罗达 (xeloda); 伊班膦酸盐 (ibandronate); 伊立替康 (irinotecan) (例如, CPT-11); 拓扑异构酶抑制剂 RFS 2000; 二氟甲基鸟氨酸 (DMFO); 维甲酸类 (retinoids) 如视黄酸 (retinoic acid); 卡培他滨 (capecitabine); 顺铂 (CDDP)、卡铂 (carboplatin)、丙卡巴肼 (procarbazine)、二氯甲二乙胺、环磷酰胺、喜树碱、异环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、亚硝基脲、放线菌素 D、柔红霉素、阿霉素、博来霉素、普卡霉素 (plicomycin)、丝裂霉素、依托泊苷 (VP16)、它莫西芬 (tamoxifen)、雷洛昔芬 (raloxifene)、雌激素受体结合剂、紫杉酚 (taxol)、紫杉醇、多西他赛、吉西他滨 (gemcitabien)、温诺平 (navelbine)、法尼基蛋白转移酶抑制剂、反铂 (transplatinum)、5-氟尿嘧啶、长春新碱、长春花碱 (vinblastin) 和甲氨蝶呤及任何上述物质的药学上可接受的盐、酸或衍生物。

[0341] 3. 放疗

[0342] 放疗, 也称为放射疗法, 是用电离辐射治疗癌症和其它疾病。电离辐射储蓄能量, 通过损伤其遗传物质来损害或破坏受治区域内的细胞, 使得这些细胞不可能继续生长。虽然辐射损伤癌细胞和正常细胞, 但后者能够自身修复并且正常作用。

[0343] 根据本发明使用的辐射疗法可包括但不限于, 使用 γ -射线、X-射线和/或将放射性同位素直接递送到肿瘤细胞。还考虑到了其它形式的 DNA 损伤因素, 如微波和 UV-照射。最有可能所有这些因素都对 DNA、DNA 前体、DNA 复制和修复以及染色体的组装和维持引起广泛的损伤。X-射线的剂量范围为长时段内 (3 至 4 周) 每天 50 至 200 伦琴的日剂量, 到 2000 至 6000 伦琴的单剂量。放射性同位素的剂量范围广泛变化, 并且取决于同位素的半衰期、所发射的辐射的强度和类型及肿瘤细胞的摄取量。

[0344] 放疗可包括使用放射性标记的抗体将辐射剂量直接递送到癌症部位 (放射免疫疗法)。抗体是由身体响应于抗原 (免疫系统识别为外源的物质) 的存在而产生的高度特异性蛋白质。一些肿瘤细胞含有触发肿瘤特异性抗体产生的特异性抗原。大量的这些抗体可以

在实验室中制成并附着于放射性物质(一个称为放射性标记的过程)。一旦注射到体内,抗体就会主动寻找癌细胞,通过辐射的细胞杀伤(细胞毒性)作用破坏癌细胞。这种方法可以将对健康细胞的辐射损伤的风险降至最低。

[0345] 适形放疗使用与常规放疗治疗相同的放疗机,一种线性加速器,但在x射线束的路径中放置金属块以改变其形状以匹配癌症的形状。这确保给予肿瘤更高的辐射剂量。健康的周围细胞和附近的结构接受较低剂量的辐射,因此降低了副作用的可能性。已经开发了称为多叶准直器的装置,并且可以将其用作金属块的替代物。多叶准直器由固定在线性加速器上的多个金属片组成。可以调整每一层,使得放疗束可以成形为治疗区域,而不需要金属块。放疗机的精确定位对于适形放疗治疗非常重要,并且可以在每次治疗开始时使用专用扫描机检查内脏器官的位置。

[0346] 高分辨率调强放疗也使用多叶准直器。在这种治疗期间,在给予治疗的同时移动多叶准直器的层。这种方法很可能实现治疗束更精确的成形,并且使放疗剂量在整个治疗区域是恒定的。

[0347] 虽然研究表明,适形放疗和调强放疗可减少放疗治疗的副作用,但是如此精确地使治疗区域成形可能会阻止刚好在被治疗区域外的微观癌细胞。这意味着用这些专业放疗技术,将来癌症复发的风险可能会更高。

[0348] 科学家们也在寻找增加放射治疗有效性的方法。正在研究两种类型的研究药物对经受辐射的细胞的作用。放射增敏剂使肿瘤细胞更可能受损,并且放射防护剂保护正常组织免受辐射的影响。热疗,使用热,也正在研究其使组织对辐射敏感的有效性。

[0349] 4. 免疫疗法

[0350] 在癌症治疗的情况下,免疫治疗剂通常依赖于使用免疫效应细胞和分子来靶向和破坏癌细胞。曲妥珠单抗(Trastuzumab) (HerceptinTM) 就是这样的一个实例。免疫效应物可以是例如对肿瘤细胞表面上的一些标志物有特异性的抗体。单独的抗体可以用作治疗的效应物,或者可以募集其它细胞以实际影响细胞杀伤。抗体也可以与药物或毒素(化学治疗剂、放射性核素、蓖麻毒素A链、霍乱毒素,百日咳毒素等)偶联,并且仅用作靶向剂。可选地,效应物可以是携带与肿瘤细胞靶标直接或间接相互作用的表面分子的淋巴细胞。各种效应细胞包括细胞毒性T细胞和NK细胞。治疗方式,即直接细胞毒性活性和抑制或减少ErbB2的组合将在治疗过度表达ErbB2的癌症中提供治疗益处。

[0351] 在免疫疗法的一个方面,肿瘤细胞必须携带适合一些易于靶向的标志物,即不存在于大多数其它细胞上。存在许多肿瘤标志物,并且这些肿瘤标志物中的任何一种可能都适于在本发明的情况下靶向。常见的肿瘤标志物包括癌胚抗原、前列腺特异抗原、尿肿瘤相关抗原、胎儿抗原、酪氨酸酶(p97)、gp68、TAG-72、HMFG、唾液酸化路易斯抗原、MucA、MucB、PLAP、雌激素受体、层粘连蛋白受体、erb B和p155。免疫疗法的另一个方面是将抗癌作用与免疫刺激作用相结合。还存在免疫刺激分子,包括:细胞因子如IL-2、IL-4、IL-12、GM-CSF、 γ -IFN,趋化因子如MIP-1、MCP-1、IL-8和生长因子如FLT3配体。已经证实组合免疫刺激分子,作为蛋白质或与肿瘤抑制剂组合使用基因递送会增强抗肿瘤作用(Ju等,2000)。而且,可以使用针对任何这些化合物的抗体来靶向本文所讨论的抗癌剂。

[0352] 目前正在研究或使用的免疫疗法的实例是免疫佐剂,例如牛分枝杆菌(*Mycobacterium bovis*)、恶性疟原虫(*Plasmodium falciparum*)、二硝基氯苯和芳族化合

物(美国专利5,801,005和5,739,169;Hui和Hashimoto,1998;Christodoulides等,1998),细胞因子疗法例如干扰素 α 、 β 和 γ ;IL-1、GM-CSF和TNF(Bukowski等,1998;Davidson等,1998;Hellstrand等,1998)基因疗法,例如TNF、IL-1、IL-2、p53(Qin等,1998;Austin-Ward和Villaseca,1998;美国专利5,830,880和5,846,945)和单克隆抗体,例如抗神经节苷脂GM2、抗HER-2、抗p185(Pietras等,1998;Hanibuchi等,1998;美国专利5,824,311)。考虑到可以与本文所述的基因沉默疗法一起使用一种或多种抗癌疗法。

[0353] 在主动免疫疗法中,通常与不同的细菌佐剂一起施用抗原肽、多肽或蛋白质,或自体或异体肿瘤细胞组合物或“疫苗”(Ravindranath和Morton,1991;Morton等,1992;Mitchell等,1990;Mitchell等,1993)。

[0354] 在过继性免疫疗法中,体外分离患者的循环淋巴细胞或肿瘤浸润的淋巴细胞,由淋巴因子如IL-2活化或用用于肿瘤坏死的基因转导,并且再次施用(Rosenberg等,1988;1989)。

[0355] 5. 手术

[0356] 大约60%的患有癌症的人将接受某种类型的手术,其包括预防性、诊断性或分期、根治性和姑息性手术。根治性手术是可以连同其它疗法一起使用的癌症治疗,例如本发明的治疗、化疗、放疗、激素疗法、基因疗法、免疫疗法和/或替代疗法。

[0357] 根治性手术包括其中全部或部分癌组织被物理去除、切除和/或破坏的切除术。肿瘤切除术是指物理去除至少部分肿瘤。除了肿瘤切除术外,手术治疗包括激光手术、冷冻手术、电外科手术和用显微镜控制的手术(莫氏手术)。进一步考虑到,本发明可以连同去除浅表癌、前期癌或附带量的正常组织一起使用。

[0358] 除切除部分或全部癌细胞、组织或肿瘤外,可在体内形成空腔。治疗可通过灌注、直接注射或或区域局部应用附加抗癌疗法来实现。可重复此类治疗,例如,每1、2、3、4、5、6或7天,或每1、2、3、4和5周或每1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月。这些治疗也可以具有不同剂量。

[0359] 在一些特定实施方案中,去除肿瘤之后,据信用本公开的化合物进行的辅助治疗对降低肿瘤复发特别有效。另外,本公开的化合物也可用于新辅助环境下。

[0360] 6. 其它试剂

[0361] 考虑到可随本发明一起使用其它试剂。这些附加试剂包括免疫调节剂、影响细胞表面受体和GAP接点上调的试剂、细胞抑制剂和分化剂、细胞粘附抑制剂、增加过度增殖性细胞对凋亡诱导物的敏感性的试剂或其它生物试剂。免疫调节剂包括肿瘤坏死因子;干扰素 α 、 β 和 γ ;IL-2和其它细胞因子;F42K和其它细胞因子类似物;或MIP-1、MIP-1 β 、MCP-1、RANTES和其它趋化因子。进一步考虑到,细胞表面受体或其配体如Fas/Fas配体、DR4或DR5/TRAIL(Apo-2配体)的上调会通过对过度增生性细胞建立自分泌或旁分泌作用而加强本发明的凋亡诱导能力。通过提高GAP接点的数量来增加细胞间信号传导会增加对邻近过度增生性细胞群的抗过度增生性作用。在其它实施方案中,细胞抑制剂或分化剂可与本发明组合使用以提高所述治疗的抗过度增生性功效。考虑到细胞粘附抑制剂会提高本发明的功效。细胞粘附抑制剂的实例为粘着斑激酶(FAK)抑制剂和洛伐他汀(Lovastatin)。进一步考虑到,增加过度增生性细胞对凋亡的敏感性的其它试剂,如抗体c225,可与本发明组合使用以提高治疗功效。

[0362] 在引入细胞毒性化学治疗药物后,癌症治疗方面取得了许多进展。然而,化疗的后果之一是发展/获得耐药表型和发展多重耐药性。耐药性的发展仍然是治疗此类肿瘤的主要障碍,因此显然需要替代方法如基因疗法。

[0363] 用于连同化疗、放射疗法或生物疗法一起使用的另一种形式的疗法包括热疗,这是将患者组织暴露于高温(高达106°F)的过程。在局部、区域性或全身热疗的应用中可涉及外部或内部加热装置。局部热疗涉及向小区域,如肿瘤施加热量。热可在外部由来自体外装置的靶向肿瘤的高频波产生。内部热可涉及无菌探头,包括细的加热丝或装有温水的空心管、植入式微波天线或射频电极。

[0364] 对于区域性治疗而言加热患者的器官或肢体,这使用产生高能量的装置如磁体来实现。可选地,可取出一些患者血液并加热,之后灌注到将在内部加热的区域内。在癌症已经扩散全身的情况下也可进行全身加热。温水毯、热蜡、电感线圈和热处理室可用于此目的。

[0365] 本领域熟练技术人员参考“Remington's Pharmaceutical Sciences”第15版,第33章,特别是第624-652页。必然会根据所治疗的受试者的状况而发生剂量的一些变化。无论如何,负责施用的人员将确定个体受试者的适当剂量。而且,对于人类施用,制备物应符合FDA生物制剂标准办公室(FDA Office of Biologics standards)所要求的无菌性、致热性、一般安全性和纯度标准。

[0366] 还应指出的是,上述任何一种疗法本身可以证明在治疗癌症中是有用的。

[0367] VI. 合成方法

[0368] 在一些方面,可以使用如本申请中所描述的有机化学方法合成本发明的化合物。这些方法可以使用本领域的技术人员所应用的有机化学原理和技术进一步修改和优化。例如在March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (2007)中教导了此类原理和技术,其通过引用并入本文。

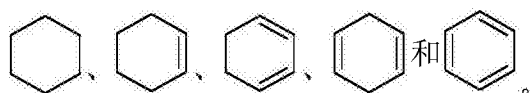
[0369] A. 工艺放大

[0370] 本文描述的合成方法可以使用本领域的技术人员所应用的工艺化学原理和技术进一步修改和优化用于分批或连续的制备、中试或大规模生产。例如,在通过引用并入本文的Practical Process Research&Development (2000)中教导了此类原理和技术。本文描述的合成方法可用于生产制备级量的三草癌菌素及其衍生物。

[0371] B. 化学定义

[0372] 在化学基团的上下文中使用时,“氢”指-H;“羟基”指-OH;“氧”指=O;“羰基”指-C(=O)-;“羧基”指-C(=O)OH(也写作-COOH或-CO₂H);“卤代”独立地指-F、-Cl、-Br或-I;“氨基”指-NH₂;“羟基氨基”指-NHOH;“硝基”指-NO₂;“亚氨基”指=NH;“氰基”指-CN;“异氰酸酯”指-N=C=O;“叠氮基”指-N₃;在一价情况下“磷酸盐”指-OP(O)(OH)₂或其去质子化形式;在二价情况下“磷酸盐”指-OP(O)(OH)O-或其去质子化形式;“巯基”指-SH;并且“硫代”指=S;“硫酸根合基团”指-SO₃H;“磺酰氨基”指-S(O)₂NH₂;“磺酰基”指-S(O)₂-;并且“亚磺酰基”指-S(O)-。

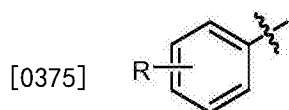
[0373] 在化学式的上下文中,符号“-”指单键,“=”指双键,且“≡”指三键。符号“----”表示任选键,如果存在其为单键或双键。符号“==”表示单键或双键。因此,例如,式包括



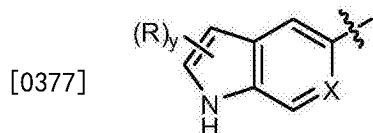
并且应理解一个这样的环原子形成一个以上双键的一部分。

此外,应注意共价键符号“-”,在连接一个或两个立构原子时,不指示任何优选的立体化学结构。相反,其包括所有立体异构体及其混合物。符号“”,当垂直地画在一个键上时(例如,对于甲基而言) ,指该基团的连接点。应注意对于较大的基团而言通常仅以这种方式标识连接点,以便帮助读者清楚地鉴别连接点。符号“”,表示单键,其中连接到楔的粗端的基团“离开页面”。符号“”,表示单键,其中连接到楔的粗端的基团“进入页面”。符号“”,表示单键,其中双键周围的几何形状(例如,E或Z)未定义。因此意指两种选择及其组合。本申请所示结构的原子上任何未定义的化合价隐含地表示与该原子键合的氢原子。碳原子上的粗点表明,连接到该碳上的氢被定向在页面平面外。

[0374] 将环系上的基团“R”描绘为“浮动基团”时,例如,在下式中:



[0376] 则R可取代连接至任何环原子的任何氢原子,包括所描绘、隐含或明确定义的氢,只要形成稳定结构即可。将稠环系上的基团“R”描绘为“浮动基团”时,例如,在下式中:



[0378] 则除非另有说明,否则R可取代连接至任一稠环的任何环原子的任何氢。可取代的氢包括所描绘的氢(例如,连接到上式中的氮的氢)、隐含的氢(例如,上式中未示出但认为存在的氢)、明确定义的氢及其存在取决于环原子特性的任选的氢(例如,当X等于-CH-时,连接到基团X的氢),只要形成稳定结构即可。在所描绘的实例中,R可留在稠环系的5-元或6-元环上。在上式中,括号内紧跟基团“R”之后的下标字母“y”表示数值变量。除非另有定义,否则该变量可为0、1、2或大于2的任何整数,仅受所述环或环系的可取代氢原子的最大数量限制。

[0379] 对于下面的基团和类别,以下括号中的下表进一步定义了该基团/类别,如下:“(Cn)”定义该基团/类别中碳原子的确切数量(n)。“(C≤n)”定义可以是该基团/类别中的碳原子的最大数量(n),对于所讨论的基团而言最大数量尽可能小,例如应理解基团“烯基(C≤8)”或类别“烯烃(C≤8)”中碳原子的最小数量为两个。例如,“烷氧基(C≤10)”指具有1至10个碳原子的那些烷氧基。(Cn-n’)定义该基团中碳原子的最小(n)和最大数量(n’)。类似地,“烷基(C2-10)”指具有2至10个碳原子的那些烷基。

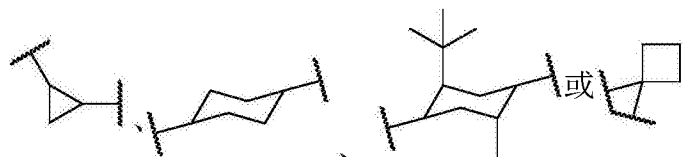
[0380] 除了下面所提到的,如本文中所述的术语“饱和”指这样修饰的化合物或基团没有碳-碳双键和碳-碳三键。在饱和基团的经取代形式的情况下,可存在一个或多个碳氧双键或碳氮双键。并且当存在这种键时,则不排除可作为酮-烯醇互变异构或亚胺/烯胺互变异构体的一部分存在的碳-碳双键。

[0381] 术语“脂肪族”在没有“经取代的”修饰语时使用,表示这样修饰的化合物/基团无

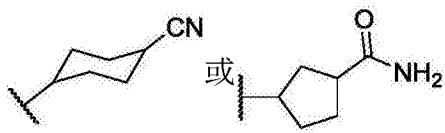
环或为环状,但为非芳烃类化合物或基团。在脂肪族化合物/基团中,碳原子可呈直链、支链或非芳环(脂环族)连接在一起。脂肪族化合物/基团可以是饱和的,即通过单键连接(烷烃/烷基),或者是不饱和的,具有一个或多个双键(烯烃/烯基)或具有一个或多个三键(炔烃/炔基)。

[0382] 术语“烷基”在没有“经取代的”修饰语时使用,是指具有碳原子作为连接点,直链或支链的无环结构,并且无除碳和氢以外的原子的一价饱和脂肪族基团。基团 $-\text{CH}_3$ (Me)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ (Et)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (n-Pr或丙基)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (i-Pr、¹Pr或异丙基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (n-Bu)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ (仲丁基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (异丁基)、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (叔丁基、t-丁基、t-Bu或^tBu)和 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (新戊基)是烷基的非限制性实例。术语“烷二基”在没有“经取代的”修饰语时使用,是指具有一个或两个饱和碳原子作为连接点,直链或支链的无环结构,无碳-碳双键或三键并且无除碳和氢以外的原子的二价饱和脂肪族基团。基团 $-\text{CH}_2-$ (亚甲基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 是烷二基的非限制性实例。术语“亚烷基”在没有“经取代的”修饰语时使用,是指其中R和R'独立地为氢或烷基的二价基团 $=\text{CRR}'$ 。亚烷基的非限制性实例包括: $=\text{CH}_2$ 、 $=\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 和 $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 。“烷烃”是指化合物H-R,其中R为烷基,如以上所定义的该术语。当这些术语中的任一个与“经取代的”修饰语一起使用时,一个或多个氢原子已经独立地被 $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 取代。以下基团是经取代的烷基的非限制性实例: $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 。术语“卤代烷基”是经取代的烷基的一个亚类,其中一个或多个氢原子已经被卤基取代而不存在除碳、氢和卤素以外的其它原子。基团 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 是卤代烷基的非限制性实例。术语“氟烷基”是经取代的烷基的一个亚类,其中一个或多个氢被氟基取代而不存在除碳、氢和氟以外的其它原子。基团 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 是氟烷基的非限制性实例。

[0383] 术语“环烷基”在没有“经取代的”修饰语时使用,是指具有作为连接点的碳原子,环或环状结构,无碳-碳双键或三键并且无除碳和氢以外的原子的一价饱和脂肪族基团,所述碳原子形成一个或多个非芳环结构的一部分。环烷基的非限制性实例包括: $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ (环丙基)、环丁基、环戊基或环己基。术语“环烷二基”在没有“经取代的”修饰语时使用,是指具有一个或两个作为连接点的碳原子,环或环状结构,无碳-碳双键或三键并且无除碳和氢以外的原子的二价饱和脂肪族基团,所述碳原子形成一个或多个非芳环结构的一部分。



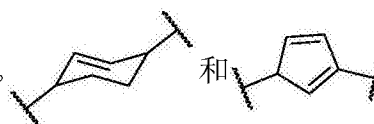
化合物H-R,其中R为环烷基,如以上所定义的该术语。当这些术语中的任一个与“经取代的”修饰语一起使用时,一个或多个氢原子已经独立地被 $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 取代。一些基团是经取代的环烷基的非限制性实例: $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_2)_2$ 、



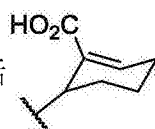
[0384] 术语“烯基”在没有“经取代的”修饰语时使用,是指具有一个作为连接点的碳原子,直链或支链的无环结构,至少一个非芳族碳-碳双键,无碳-碳三键并且无除碳和氢以外的原子的一价不饱和脂肪族基团。烯基的非限制性实例包括: $-\text{CH}=\text{CH}_2$ (乙烯基)、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (烯丙基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 和 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ 。术语“烯二基”在没有“经取代的”修饰语时使用,是指具有两个作为连接点的碳原子,直链或支链、环、环状或无环结构,至少一个非芳族碳-碳双键,无碳-碳三键并且无除碳和氢以外的原子的二价不饱和脂肪族基团。基团 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 是烯二基的非限制性实例。应注意,虽然烯二基是脂肪族的,但是两端一旦连接,就不排除该基团形成芳族结构的一部分。术语“烯烃”是指具有式 $\text{H}-\text{R}$ 的化合物,其中 R 为烯基,如以上所定义的该术语。“末端烯烃”是指仅有一个碳-碳双键的烯烃,其中该键在分子的一端形成乙烯基。当这些术语中的任一个与“经取代的”修饰语一起使用时,一个或多个氢原子已经独立地被 $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 取代。基团 $-\text{CH}=\text{CHF}$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCl}$ 和 $-\text{CH}=\text{CHBr}$ 是经取代的烯基的非限制性实例。

[0385] 术语“环烯基”在没有“经取代的”修饰语时使用,是指具有一个作为连接点的碳原子,环或环状结构,至少一个非芳族碳-碳双键,无碳-碳三键并且无除碳和氢以外的原子的一价不饱和脂肪族基团,所述碳原子形成一个或多个非芳环结构的一部分。环烯基的一些

非限制性实例包括  术语“环烯二基在没有“经取代的”修饰语时使用,是指具有一个或两个作为连接点的碳原子,环或环状结构,至少一个非芳族碳-碳双键,无碳-碳三键并且无除碳和氢以外的原子的二价不饱和脂肪族基团,所述碳原子形成一个或

多个非芳环结构的一部分。  是环烯二基的非限制性实例。应注

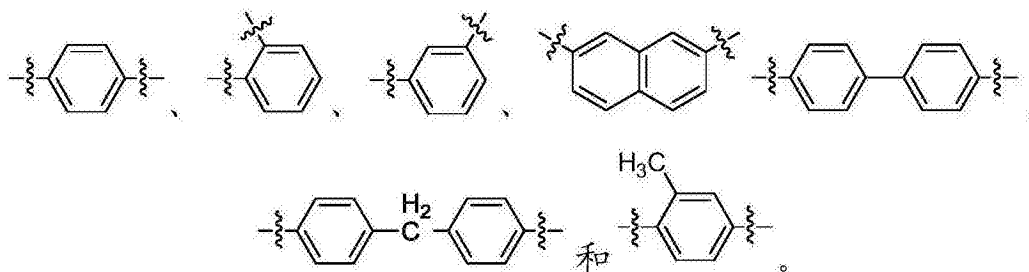
意,虽然环烯二基是脂肪族的,但是两端一旦连接,就不排除该基团形成芳族结构的一部分。术语“环烯”是指具有式 $\text{H}-\text{R}$ 的化合物,其中 R 为环烯基,如以上所定义的该术语。“烯”与术语“烯烃”或“环烯”同义,如以上所定义的那些术语。当这些术语中的任一个与“经取代的”修饰语一起使用时,一个或多个氢原子已经独立地被 $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})$

NH_2 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 取代。在经取代的环烯基的一些非限制性实例中包括 



[0386] 术语“炔基”在没有“经取代的”修饰语时使用,是指具有一个作为连接点的碳原子,直链或支链、无环结构,至少一个碳-碳三键并且无除碳和氢以外的原子的一价不饱和脂肪族基团。如本文中所用,术语炔基不排除一个或多个非芳族碳-碳双键的存在。基团 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CCH_3$ 和 $-CH_2C\equiv CCH_3$ 是炔基的非限制性实例。“炔烃”是指化合物 $H-R$,其中 R 为炔基,如以上所定义的该术语。当这些术语中的任一个与“经取代的”修饰语一起使用时,一个或多个氢原子已经独立地被 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OC(O)CH_3$ 或 $-S(O)_2NH_2$ 取代。

[0387] 术语“芳基”在没有“经取代的”修饰语时使用,是指具有一个作为连接点的芳族碳原子的一价不饱和芳族基团,所述碳原子形成一个或多个六元芳环结构的一部分,其中所述环原子全部是碳,并且其中所述基团不由除碳和氢以外的原子组成。如果存在一个以上的环,则环可稠合或未稠合。如本文中所用,该术语不排除连接在第一芳环或存在的任何另外的芳环上的一个或多个烷基或芳烷基(碳数限制允许)的存在。芳基的非限制性实例包括苯基(Ph)、甲基苯基、(二甲基)苯基、 $-C_6H_4CH_2CH_3$ (乙基苯基)、萘基和由联苯基衍生的一价基团。术语“芳二基(arenediyl)”在没有“经取代的”修饰语时使用,是指具有两个作为连接点的芳族碳原子的二价芳族基团,所述碳原子形成一个或多个六元芳环结构的一部分,其中所述环原子全部是碳,并且其中所述一价基团不由除碳和氢以外的原子组成。如本文中所用,术语不排除连接在第一芳环或存在的任何另外的芳环上的一个或多个烷基、芳基或芳烷基(碳数限制允许)的存在。如果存在一个以上的环,则环可稠合或未稠合。未稠合的环可经由以下的一个或多个连接:共价键、烷二基或烯二基(碳数限制允许)。芳二基的非限制性实例包括:



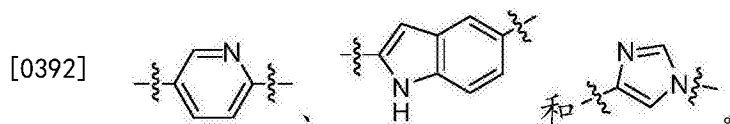
[0388]

[0389] “芳烃”是指化合物 $H-R$,其中 R 为芳基,如以上所定义的该术语。苯和甲苯是芳烃的非限制性实例。当这些术语中的任一个与“经取代的”修饰语一起使用时,一个或多个氢原子已经独立地被 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OC(O)CH_3$ 或 $-S(O)_2NH_2$ 取代。

[0390] 术语“芳烷基”在没有“经取代的”修饰语时使用,是指一价基团-烷二基-芳基,其中术语烷二基和芳基各自以与上面所提供的定义一致的方式使用。芳烷基的非限制性实例为:苯甲基(苄基,Bn)和2-苯基-乙基。当术语芳烷基与“经取代的”修饰语一起使用时,来自烷二基和/或芳基的一个或多个氢原子已经独立地被 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OC(O)CH_3$ 或 $-S(O)_2NH_2$ 取代。经取代的芳烷基的非限制性实例为:(3-氯苯基)-甲基和2-氯-2-苯基-乙-1-基。

[0391] 术语“杂芳基”在没有“经取代的”修饰语时使用,是指具有芳族碳原子或氮原子作

为连接点的一价芳族基团,其中碳原子或氮原子形成一个或多个芳环结构的一部分,其中至少一个环原子为氮、氧或硫,并且其中所述杂芳基不由除碳、氢、芳族氮、芳族氧和芳族硫以外的原子组成。如果存在一个以上的环,则环可稠合或未稠合。如本文中所用,该术语不排除连接于芳环或芳环系的一个或多个烷基、芳基和/或芳烷基(碳数限制允许)的存在。杂芳基的非限制性实例包括呋喃基、咪唑基、吡啶基、吡唑基、异噁唑基、甲基吡啶基、噁唑基、苯基吡啶基、吡啶基、吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、三嗪基、四唑基、噻唑基、噻吩基和三唑基。术语“N-杂芳基”是指具有作为连接点的氮原子的杂芳基。术语“杂芳二基”在没有“经取代的”修饰语时使用,是指具有作为两个连接点的两个芳族碳原子、两个芳族氮原子或一个芳族碳原子和一个芳族氮原子的二价芳族基团,所述原子形成一个或多个芳环结构的一部分,其中至少一个环原子为氮、氧或硫,并且其中所述二价基团不由除碳、氢、芳族氮、芳族氧和芳族硫以外的原子组成。如果存在一个以上的环,则环可稠合或未稠合。未稠合的环可经由以下的一个或多个连接:共价键、烷二基或烯二基(碳数限制允许)。如本文中所用,该术语不排除连接于芳环或芳环系的一个或多个烷基、芳基和/或芳烷基(碳数限制允许)的存在。杂芳二基的非限制性实例包括:

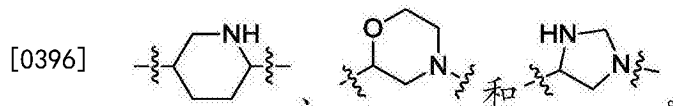


[0393] “杂芳烃”是指化合物H-R,其中R为杂芳基。吡啶和喹啉是杂芳烃的非限制性实例。当这些术语与“经取代的”修饰语一起使用时,一个或多个氢原子已经独立地被-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-N₃、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃或-S(O)₂NH₂取代。

[0394] 术语“杂芳烷基”在没有“经取代的”修饰语时使用,是指一价基团-烷二基-杂芳基,其中术语烷二基和杂芳基各自以与上面所提供的定义一致的方式使用。杂芳烷基的非限制性实例为:2-吡啶基甲基和2-吡唑基-乙基。当术语杂芳烷基与“经取代的”修饰语一起使用时,来自烷二基和/或杂芳基的一个或多个氢原子已经独立地被-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-N₃、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃或-S(O)₂NH₂取代。经取代的杂芳烷基的非限制性实例为:(3-氯喹啉基)-甲基和2-氯-2-噻吩基-乙-1-基。

[0395] 术语“杂环烷基”在没有“经取代的”修饰语时使用,是指具有作为连接点的碳原子或氮原子的一价非芳族基团,所述碳原子或氮原子形成一个或多个非芳环结构的一部分,其中至少一个环原子为氮、氧或硫,并且其中杂环烷基不由除碳、氢、氮、氧和硫以外的原子组成。如果存在一个以上的环,则环可稠合或未稠合。如本文中所用,该术语不排除连接于环或环系的一个或多个烷基(碳数限制允许)的存在。同样,该术语不排除环或环系中一个或多个双键的存在,条件是所得基团仍为非芳族。杂环烷基的非限制性实例包括氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢硫代呋喃基、四氢吡喃基、吡喃基、环氧乙烷基和氧杂环丁烷基。术语“N-杂环烷基”是指具有作为连接点的氮原子的杂环烷基。术语“杂环烷二基”在没有“经取代的”修饰语时使用,是指具有作为两个连接点的两个碳原子、两个氮原子或一个碳原子和一个氮原子的二价环状基团,所述原子形成一个或多个环结构的一部分,其中至少一个环原子为氮、氧或硫,并且

其中所述二价基团不由除碳、氢、氮、氧和硫以外的原子组成。如果存在一个以上的环,则环可耦合或未耦合。未耦合的环可经由以下的一个或多个连接:共价键、烷二基或烯二基(碳数限制允许)。如本文中所用,该术语不排除连接于环或环系的一个或多个烷基(碳数限制允许)的存在。同样,该术语不排除环或环系中一个或多个双键的存在,条件是所得基团仍为非芳族。杂环烷二基的非限制性实例包括:



[0397] 当这些术语与“经取代的”修饰语一起使用时,一个或多个氢原子已经独立地被-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-N₃、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃、-S(O)₂NH₂或-C(O)OC(CH₃)₃(叔丁氧基羰基,BOC)取代。

[0398] 术语“酰基”在没有“经取代的”修饰语时使用,是指基团-C(O)R,其中R为氢、烷基、环烷基、芳基、芳烷基或杂芳基,如以上所定义的那些术语。基团-CHO、-C(O)CH₃(乙酰基,Ac)、-C(O)CH₂CH₃、-C(O)CH₂CH₂CH₃、-C(O)CH(CH₃)₂、-C(O)CH(CH₂)₂、-C(O)C₆H₅、-C(O)C₆H₄CH₃、-C(O)CH₂C₆H₅、-C(O)(咪唑基)是酰基的非限制性实例。“硫代酰基”以类似方式定义,除基团-C(O)R的氧原子被硫原子取代外,-C(S)R。术语“醛”与以上所定义的烷烃相对应,其中至少一个氢原子已经被-CHO取代。当这些术语中的任一个与“经取代的”修饰语一起使用时,一个或多个氢原子(若有,则包括直接连接羰基或硫代羰基的氢原子)已经独立地被-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-N₃、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃或-S(O)₂NH₂取代。基团-C(O)CH₂CF₃、-CO₂H(羧基)、-CO₂CH₃(甲基羧基)、-CO₂CH₂CH₃、-C(O)NH₂(氨甲酰基)和-CON(CH₃)₂是经取代的酰基的非限制性实例。

[0399] 术语“烷氨基”在没有“经取代的”修饰语时使用,是指基团-NHR,其中R为烷基,如以上所定义的该术语。烷氨基的非限制性实例包括:-NHCH₃和-NHCH₂CH₃。术语“二烷氨基”在没有“经取代的”修饰语时使用,是指基团-NRR',其中R和R'可以各自独立地为相同或不同的烷基,或R和R'可以合在一起表示烷二基。二烷氨基的非限制性实例包括:-N(CH₃)₂、-N(CH₃)(CH₂CH₃)和N-吡咯烷基。术语“烷氧基氨基”、“环烷氨基”、“烯基氨基”、“环烯基氨基”、“炔基氨基”、“芳基氨基”或“芳烷基氨基”、“杂芳基氨基”、“杂环烷氨基”和“烷基磺酰基氨基”在没有“经取代的”修饰语时使用,是指定义为-NHR的基团,其中R分别为烷氧基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂环烷基和烷基磺酰基。芳基氨基的非限制性实例为-NHC₆H₅。术语“酰氨基”(酰基氨基)在没有“经取代的”修饰语时使用,是指基团-NHR,其中R为酰基,如以上所定义的该术语。酰氨基的非限制性实例为-NHC(O)CH₃。术语“烷基亚氨基”在没有“经取代的”修饰语时使用,是指二价基团=NR,其中R为烷基,如以上所定义的该术语。术语“烷氨基二基”是指二价基团-NH-烷二基-、-NH-烷二基-NH-或-烷二基-NH-烷二基-。当这些术语中的任一个与“经取代的”修饰语一起使用时,一个或多个氢原子已经独立地被-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-N₃、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃或-S(O)₂NH₂取代。基团-NHC(O)OCH₃和-NHC(O)NHCH₃是经取代的酰氨基的非限制性实例。

[0400] 术语“烷氧基”在没有“经取代的”修饰语时使用,是指基团-OR,其中R为基,如以上所定义的该术语。非限制性实例包括:-OCH₃ (甲氧基)、-OCH₂CH₃ (乙氧基)、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂ (异丙氧基)和-OC(CH₃)₃ (叔丁氧基)。术语“环烷氧基”、“烯氧基”、“炔氧基”、“芳氧基”、“芳烷氧基”、“杂芳氧基”、“杂环烷氧基”和“酰氧基”在没有“经取代的”修饰语时使用,是指定义为-OR的基团,其中R分别为环烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂环烷基和酰基。术语“烷氧二基”是指二价基团-O-烷二基-、-O-烷二基-O-或-烷二基-O-烷二基-。术语“烷硫基”和“酰硫基”在没有“经取代的”修饰语时使用,是指基团-SR,其中R分别为烷基和酰基。术语“醇”与以上所定义的烷烃相对应,其中至少一个氢原子已经被羟基取代。术语“醚”与以上所定义的烷烃或环烷相对应,其中至少一个氢原子已经被烷氧基或环烷氧基取代。当这些术语中的任一个与“经取代的”修饰语一起使用时,一个或多个氢原子已经独立地被-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-N₃、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃或-S(O)₂NH₂取代。

[0401] 在本申请上下文中的“碱”是具有可以接受质子的孤对电子的化合物。碱的非限制性实例包括三乙胺、金属氢氧化物、金属醇盐、金属氢化物或金属烷烃。烷基锂或有机锂是式烷基(C_{≤12})-Li的化合物。含氮碱为烷基胺、二烷基胺、三烷基胺、含氮的杂环烷或杂芳烃,其中所述碱可以接受质子以形成带正电的种类。例如,但不限于,含氮碱可为4,4-二甲基吡啶、吡啶、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、二异丙基乙胺或三乙胺。金属醇盐为烷氧基,其中为连接点的氧原子具有额外电子并因此具有负电,其被金属离子电荷平衡。例如,金属醇盐可以是叔丁醇钠或甲醇钾。

[0402] 在本申请上下文中的“氧化剂”是通过接受电子引起化合物氧化的化合物。氧化剂的一些非限制性实例为氧气、过氧化物、亚氯酸盐、次氯酸盐或铬化合物如氯铬酸吡啶或氢铬酸。

[0403] 在本申请上下文中的“金属”为过渡金属或I或II族金属。也可以是13族的元素,例如但不限于硼和铝。

[0404] “路易斯酸”是可以接受一对电子的原子或官能团。在一些实施方案中,路易斯酸为金属原子。不受任何理论约束,路易斯酸通过增加键的极性化而增加了与之连接的一个或多个基团的反应性。

[0405] 在本申请上下文中的“接头”为二价化学基团,其可以用于将一个或多个分子连接到本公开的化合物上。在一些实施方案中,接头在用于将一个或多个分子连接到本公开的化合物上的每一端上含有反应性官能团,如羧基、酰胺、胺、羟基、巯基、醛或酮。在一些非限制性实例中,-CH₂CH₂CH₂CH₂-, -C(O)CH₂CH₂CH₂-, -OCH₂CH₂NH-, -NHCH₂CH₂NH-和-(OCH₂CH₂)_n-为接头,其中n介于1-1000之间。

[0406] “胺保护基”在本领域中得到充分理解。胺保护基是在修饰分子一些其它部分的反应期间防止胺基的反应性并且可以容易地去除以产生所需的胺的基团。至少在通过引用并引入本文的Greene和Wuts,1999中可以找到胺保护基。氨基保护基的一些非限制性实例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、新戊酰基、叔丁基乙酰基、2-氯乙酰基、2-溴乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、邻硝基苯氧基乙酰基、 α -氯丁酰基、苯甲酰基、4-氯苯甲酰基、4-溴苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基等;磺酰基如苯磺酰基、对甲苯磺酰基等;烷氧基-或芳氧基羰基(其与受保护的胺形成聚氨酯),如苄氧基羰基(Cbz)、对氯苄氧羰基,对甲氧基苄氧羰基、对硝基苄氧

羰基、2-硝基苄氧羰基、对溴苄氧羰基、3,4-二甲氧基苄氧羰基、3,5-二甲氧基苄氧羰基、2,4-二甲氧基苄氧羰基、4-甲氧基苄氧羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苄氧羰基、3,4,5-三甲氧基苄氧羰基、1-(对联苯基)-1-甲基乙氧基羰基、 α,α -二甲基-3,5-二甲氧基苄氧羰基、苄基羟基羰基、叔丁氧基羰基 (Boc)、二异丙基甲氧基羰基、异丙氧基羰基、乙氧基羰基、甲氧基羰基、烯丙氧基羰基 (Alloc)、2,2,2-三氯乙氧基羰基、2-三甲基甲硅烷基乙氧基羰基 (Teoc)、苯氧基羰基、4-硝基苯氧基羰基、苄基-9-甲氧基羰基 (Fmoc)、环戊氧基羰基、金刚烷基氧基羰基、环己氧基羰基、苯硫基羰基等；芳烷基如苄基、三苯基甲基、苄氧基甲基等；和甲硅烷基如三甲基甲硅烷基等。另外，“胺保护基”可以是二价保护基，使得伯胺上的两个氢原子被单个保护基取代。在这种情况下胺保护基可以是邻苯二甲酰亚胺 (phth) 或其经取代的衍生物，其中术语“经取代的”如以上所定义。在一些实施方案中，卤化邻苯二甲酰亚胺衍生物可以是四氯邻苯二甲酰亚胺 (TCphth)。

[0407] “羟基保护基”在本领域中得到充分理解。羟基保护基是在修饰分子一些其它部分的反应期间防止羟基的反应性并且可以容易地去除以产生所需羟基的基团。至少在通过引用并入本文的Greene和Wuts,1999中可以找到羟基保护基。羟基保护基的一些非限制性实例包括酰基如甲酰基、乙酰基、丙酰基、新戊酰基、叔丁基乙酰基、2-氯乙酰基、2-溴乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、邻硝基苯氧基乙酰基、 α -氯丁酰基、苯甲酰基、4-氯苯甲酰基、4-溴苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基等；磺酰基如苯磺酰基、对甲苯磺酰基等；酰氧基如苄氧基羰基 (Cbz)、对氯苄氧羰基、对甲氧基苄氧羰基、对硝基苄氧羰基、2-硝基苄氧羰基、对溴苄氧羰基、3,4-二甲氧基苄氧羰基、3,5-二甲氧基苄氧羰基、2,4-二甲氧基苄氧羰基、4-甲氧基苄氧羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苄氧羰基、3,4,5-三甲氧基苄氧羰基、1-(对联苯基)-1-甲基乙氧基羰基、 α,α -二甲基-3,5-二甲氧基苄氧羰基、苄基羟基羰基、叔丁氧基羰基 (Boc)、二异丙基甲氧基羰基、异丙氧基羰基、乙氧基羰基、甲氧基羰基、烯丙氧基羰基 (Alloc)、2,2,2-三氯乙氧基羰基、2-三甲基甲硅烷基乙氧基羰基 (Teoc)、苯氧基羰基、4-硝基苯氧基羰基、苄基-9-甲氧基羰基 (Fmoc)、环戊氧基羰基、金刚烷基氧基羰基、环己氧基羰基、苯硫基羰基等；芳烷基如苄基、三苯基甲基、苄氧基甲基等；和甲硅烷基如三甲基甲硅烷基等。

[0408] “硫醇保护基”在本领域中得到充分理解。硫醇保护基是在修饰分子一些其它部分的反应期间防止巯基的反应性并且可以容易地去除以产生所需巯基的基团。至少在通过引用并入本文的Greene和Wuts,1999中可以找到硫醇保护基。硫醇保护基的一些非限制性实例包括酰基如甲酰基、乙酰基、丙酰基、新戊酰基、叔丁基乙酰基、2-氯乙酰基、2-溴乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、邻硝基苯氧基乙酰基、 α -氯丁酰基、苯甲酰基、4-氯苯甲酰基、4-溴苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基等；磺酰基如苯磺酰基、对甲苯磺酰基等；酰氧基如苄氧基羰基 (Cbz)、对氯苄氧羰基、对甲氧基苄氧羰基、对硝基苄氧羰基、2-硝基苄氧羰基、对溴苄氧羰基、3,4-二甲氧基苄氧羰基、3,5-二甲氧基苄氧羰基、2,4-二甲氧基苄氧羰基、4-甲氧基苄氧羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苄氧羰基、3,4,5-三甲氧基苄氧羰基、1-(对联苯基)-1-甲基乙氧基羰基、 α,α -二甲基-3,5-二甲氧基苄氧羰基、苄基羟基羰基、叔丁氧基羰基 (Boc)、二异丙基甲氧基羰基、异丙氧基羰基、乙氧基羰基、甲氧基羰基、烯丙氧基羰基 (Alloc)、2,2,2-三氯乙氧基羰基、2-三甲基甲硅烷基乙氧基羰基 (Teoc)、苯氧基羰基、4-硝基苯氧基羰基、苄基-9-甲氧基羰基 (Fmoc)、环戊氧基羰基、金刚烷基氧基羰基、环己氧基羰基、苯硫基羰基等；芳烷基如苄基、三苯基甲基、苄氧基甲基等；和甲硅烷基如三甲基甲硅烷基等。

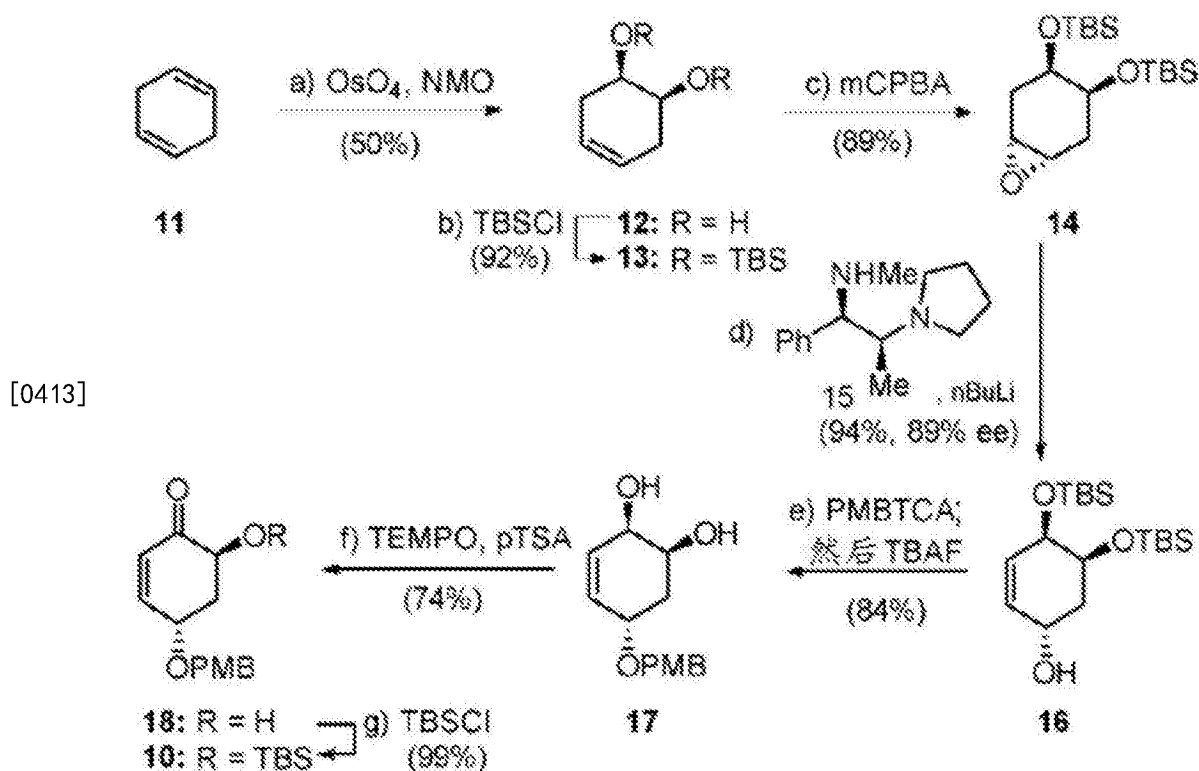
[0409] “立体异构体”或“旋光异构体”是给定化合物的异构体,其中相同的原子与相同的其它原子键合,但其中那些原子在三维上的构型不同。“对映体”是给定化合物互为彼此的镜像,像左右手一样的立体异构体。“非对映体”是给定化合物的不是对映体的立体异构体。手性分子含有手性中心,也称为立构中心或立体中心,尽管不一定是原子,但是带有基团的分子中的任一点,使得任两个基团的互换产生立体异构体。在有机化合物中,手性中心通常为碳、磷或硫原子,尽管其它原子也可能是有机和无机化合物中的立构中心。分子可以具有多个立构中心,给予其许多立体异构体。在立体异构是由于四面体立构中心(例如四面体碳)引起的化合物中,假设可能的立体异构体的总数不会超过 2^n ,其中 n 是四面体立构中心的数量。具有对称性的分子通常具有少于最大可能数量的立体异构体。对映体的50:50混合物称为外消旋混合物。可选地,对映体的混合物可以是对映异构体富集的,使得一种对映体以大于50%的量存在。通常,可以使用本领域已知的技术来分解或分离对映体和/或非对映体。考虑到对于立体化学结构尚未被定义的任何立构中心或手性轴,该立构中心或手性轴可呈其R形式、S形式或作为R和S形式的混合物存在,包括外消旋和非外消旋混合物。如本文所用,短语“基本上不含其它立体异构体”是指组合物含有 $\leq 15\%$,更优选 $\leq 10\%$,甚至更优选 $\leq 5\%$,或最优选 $\leq 1\%$ 的其它立体异构体。

实施例

[0410] 将以下实施例包括在内以示出本发明的优选实施方案。本领域技术人员应当理解,下面实施例中公开的技术表示发明人发现的在本发明实践中作用良好的技术,因此可被认为构成其实践的优选模式。然而,根据本公开,本领域技术人员应当理解,在不脱离本发明的精神和范围的情况下,可以在所公开的具体实施例中进行许多改变,并且仍然获得相同或相似的结果。

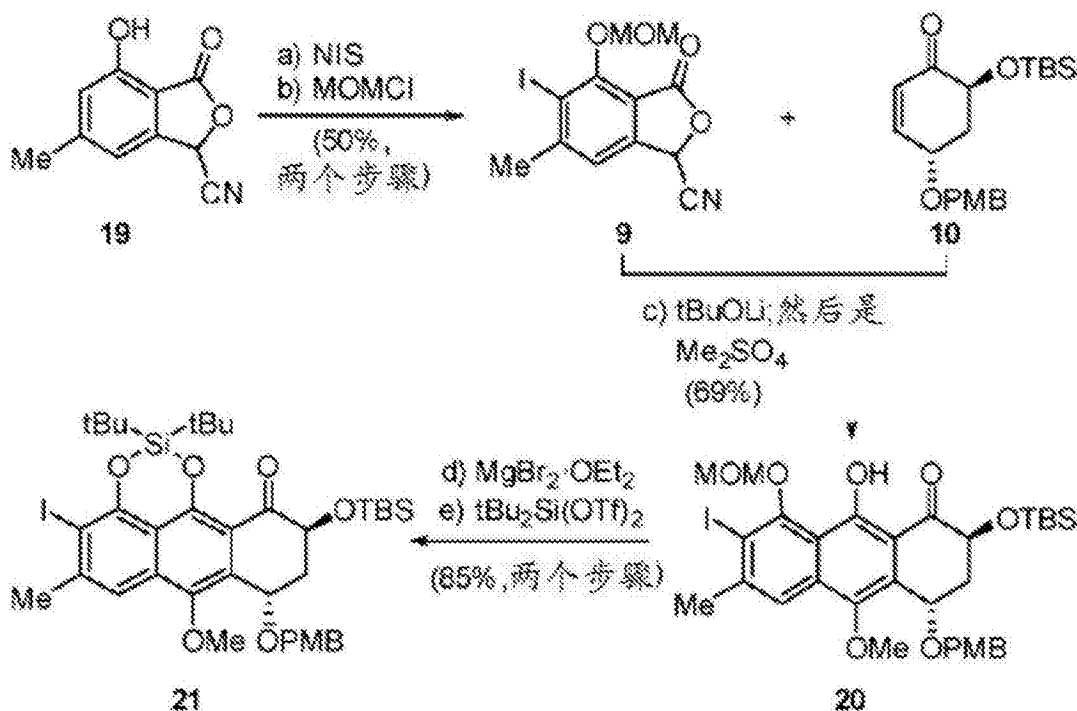
[0411] 实施例1—三草癌菌素及其类似物的合成

[0412] 三草癌菌素的多氧取代的2,7-二氧杂双环[2.2.1]庚烷体系是最有趣的结构基序,需要特别关注其构建策略和实验。图2呈现,在一个实施方案中,针对DC-45-A2 (1) 呈逆合成形式的设计策略。因此,断开1的半缩醛部分后进行官能团转化产生高级前体5,通过连续和选择性去保护/氧化可以预见其向目标分子的转化。5内双环[2.2.1]庚烷体系通过环氧酮重排而分解 (Gaoni, 1968; Wasserman等, 1969; Wasserman等, 1986a; Wasserman等, 1986b; Wasserman等, 1988a; Wasserman等, 1988b; Naruse等, 1988a; Naruse等, 1988b; Evans等, 1991) 揭示环氧酮6作为前体,其来源可以通过图2所示的断开[例如a) Hauser-Kraus成环;b) Stille反应;c) 不对称 Jørgensen 环氧化;和d) Baylis-Hillman反应]来追溯到关键构件 (building block) 7-10。假设关键的环氧酮重排 (6 $\rightarrow$ 5,图2) 可以通过合适的单齿路易斯酸的作用以立体和区域选择性方式诱导,其将涉及在C6处的构型反转,如图2所示 (参见结构6上的箭头)。



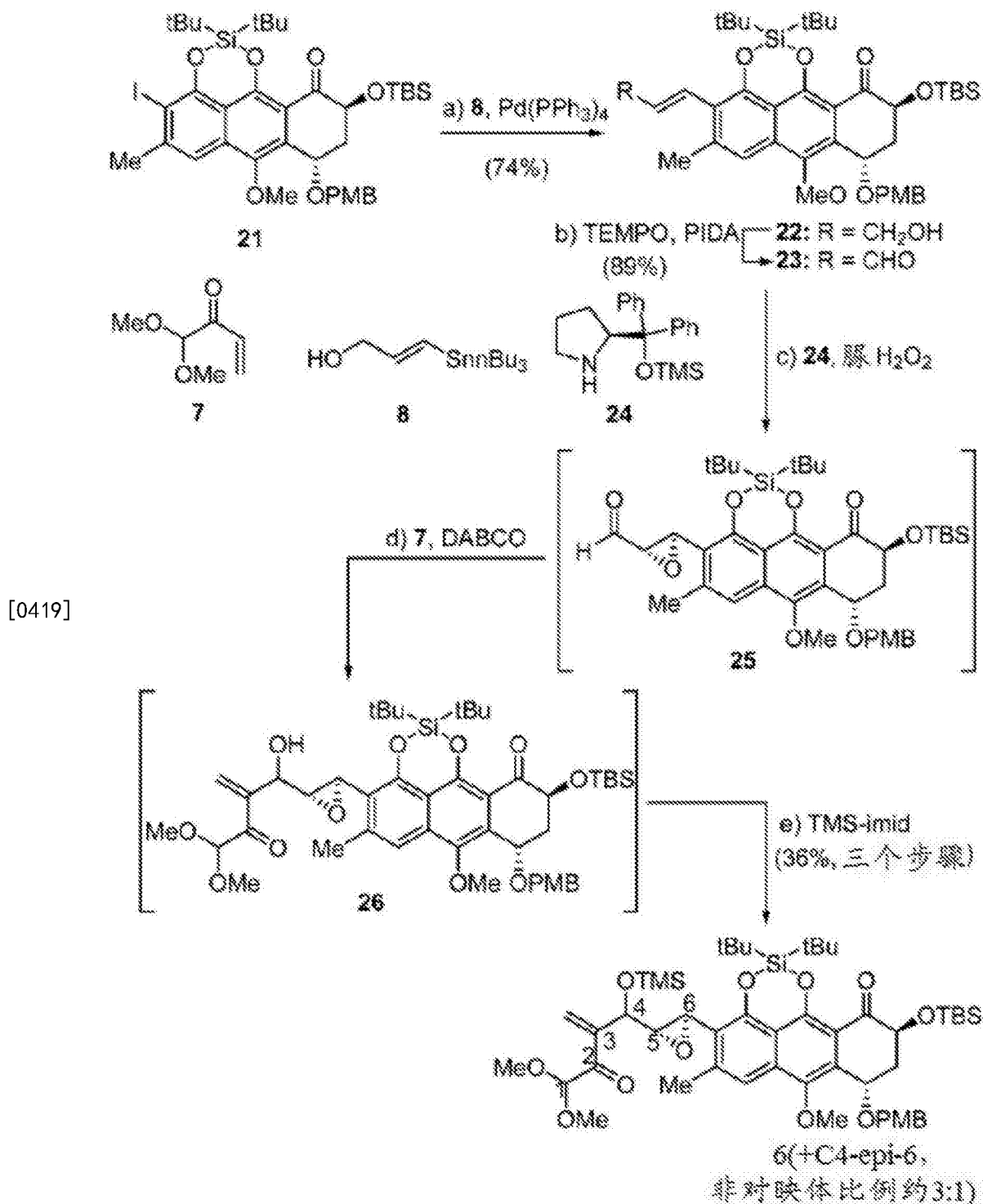
[0414] 方案1. 关键构件10的合成。试剂和条件: a) OsO₄ (4% w/v 水溶液, 0.02 个当量)、NMO (1.0 个当量)、丙酮, 25℃, 72 小时, 50%; b) TBSCl (2.4 个当量)、咪唑 (5.0 个当量)、CH₂Cl₂, 25℃, 48 小时, 92%; c) mCPBA (1.4 个当量)、NaHCO₃ (2.0 个当量)、环己烷, 25℃, 17 小时, 89%; d) 15 (2.0 个当量)、nBuLi (2.0 个当量)、THF, 0→25℃, 18 小时, 94%, 89% ee; e) PMBTCA (2.5 个当量)、TrBF₄ (0.05 个当量)、THF, 25℃, 1 小时; 然后 TBAF (7.0 个当量)、THF, 66℃, 4 小时, 84%; f) TEMPO (3.0 个当量)、pTSA (3.0 个当量)、CH₂Cl₂, 0℃, 45 分钟, 74%; g) TBSCl (1.8 个当量)、咪唑 (3.0 个当量)、CH₂Cl₂, 25℃, 1.5 小时, 99%。NMO=N-甲基吗啉-N-氧化物, TBSCl=叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物, mCPBA=间氯过氧苯甲酸, PMBTCA=4-甲氧基苄基-2,2,2-三氯乙酰亚氨酸酯, TrBF₄=三苯甲基四氟硼酸盐, TBAF=四-正丁基氟化铵, TEMPO=2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基, pTSA=对甲苯磺酸, THF=四氢呋喃。

[0415] 如方案1中所总结的, 由环己二烯11对映选择性地制备所需的环己烯酮10。因此, 使11进行Upjohn双羟基化 (OsO₄催化, NMO, 50%产量) 并且所生成的二醇12经甲硅烷基化以获得双-TBS醚13 (TBSCl, 92%产量)。后者的环氧化 (mCPBA, 89%产量) 选择性产生环氧化物14, 其在nBuLi的存在下以(-)-去甲麻黄碱衍生的胺15的区域选择性开环提供94%产量和89% ee的烯丙醇16 (Maras等, 1998; O'Brien等, 1998; Coleman等, 1999; deSousa等, 2002)。用4-甲氧基苄基-2,2,2-三氯乙酰亚氨酸酯 (PMBTCA) 保护该醇, 接着进行TBAF诱导的脱甲硅烷基化, 产生84%产量的PMB-醚二醇17。后者的烯丙醇选择性氧化 (TEMPO, pTSA, 74%产量) (Banwell等, 1994) 提供羟基烯酮18, 其甲硅烷基化 (TBSCl, 99%产量) 产生目标关键构件烯酮10。



[0417] 方案2. 关键构件21的合成。试剂和条件: a) NIS (1.4个当量)、DCE, -10℃, 6小时; b) MOMCl (1.3个当量)、DIPEA (3.0个当量)、CH₂Cl₂, 25℃, 6小时, 50%经两个步骤; c) 9 (1.0个当量)、10 (1.0个当量)、tBuOLi (3.0个当量)、THF, -78℃, 0.5小时; 然后是Me₂SO₄ (10个当量), 0℃, 5小时, 69%; d) MgBr₂·OEt₂ (3.0个当量)、THF, 0℃, 15分钟; e) tBu₂Si(OTf)₂ (1.2个当量)、2,6-二甲基吡啶 (2.5个当量)、DMF, 0℃, 0.5小时, 85%经两个步骤。NIS=N-碘代琥珀酰亚胺, DCE=1,2-二氯乙烷, DIPEA=N,N-二异丙基乙胺, DMF=N,N-二甲基甲酰胺。

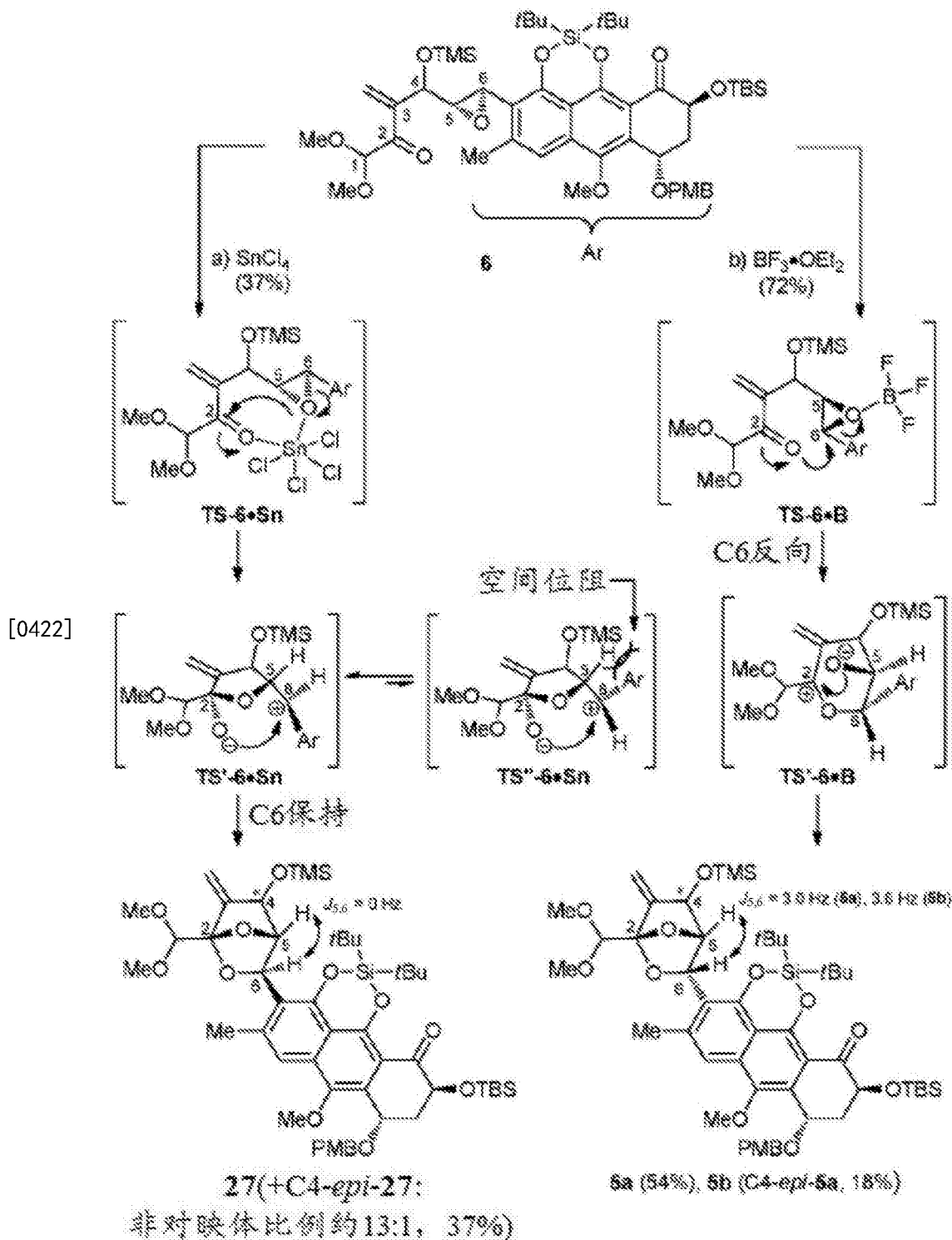
[0418] 烯酮10通过Hauser-Kraus成环与容易获得的碘氰基苯酐衍生物9偶合 (Hauser等, 1978; Kraus等, 1978), 并将产物精制为中间体21, 如方案2所示。因此, 使碘氰基苯酐9 [由已知的氰基苯酐19 (Nicolaou等, 2009) 通过连续碘化 (NIS) 和MOM保护 (MOMCl、DIPEA, 50%总产量) 制备而成] 与烯酮10在tBuOLi的存在下 (-78℃) 反应 (Švenda等, 2011; Magauer等, 2013; Nicolaou等, 2009) 并且用Me₂SO₄选择性地甲基化所生成的对-二氢醌衍生物以获得69%总产量的三环体系20。用MgBr₂·OEt₂从后一种中间体去除MOM基团, (Yang等, 2009) 然后接着用tBu₂Si(OTf)₂和2,6-二甲基吡啶处理产生85%总产量的甲烷硅基化产物21。



[0420] 方案3. 双环化前体环氧酮6的合成。试剂和条件: a) Pd (PPh₃)₄ (0.2个当量)、8 (3.0个当量)、CuTC (1.2个当量)、DMF:THF 1:1, 85℃, 12小时, 74%; b) TEMPO (0.1个当量)、PIDA (1.3个当量)、CH₂Cl₂, 25℃, 4小时, 89%; c) 24 (0.2个当量)、脲 · H₂O₂ (7.0个当量)、CHCl₃:H₂O 20:1, 25℃, 7小时; d) 7 (10个当量)、DABCO (0.5个当量)、4-硝基酚 (0.5个当量)、THF, 25℃, 12小时; e) TMS-imid (1.0个当量)、CH₂Cl₂, 25℃, 0.5小时, 36%经三个步骤, C4非对映体比例约3:1。CuTC=铜(I)-噻吩-2-羧酸盐, PIDA=二乙酸碘苯, DABCO=1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷, TMS-imid=N-三甲基甲硅烷基咪唑。

[0421] 如方案3中所总结的, 中间体21发展为关键环化前体6。因此, 在CuTC和催化量的Pd

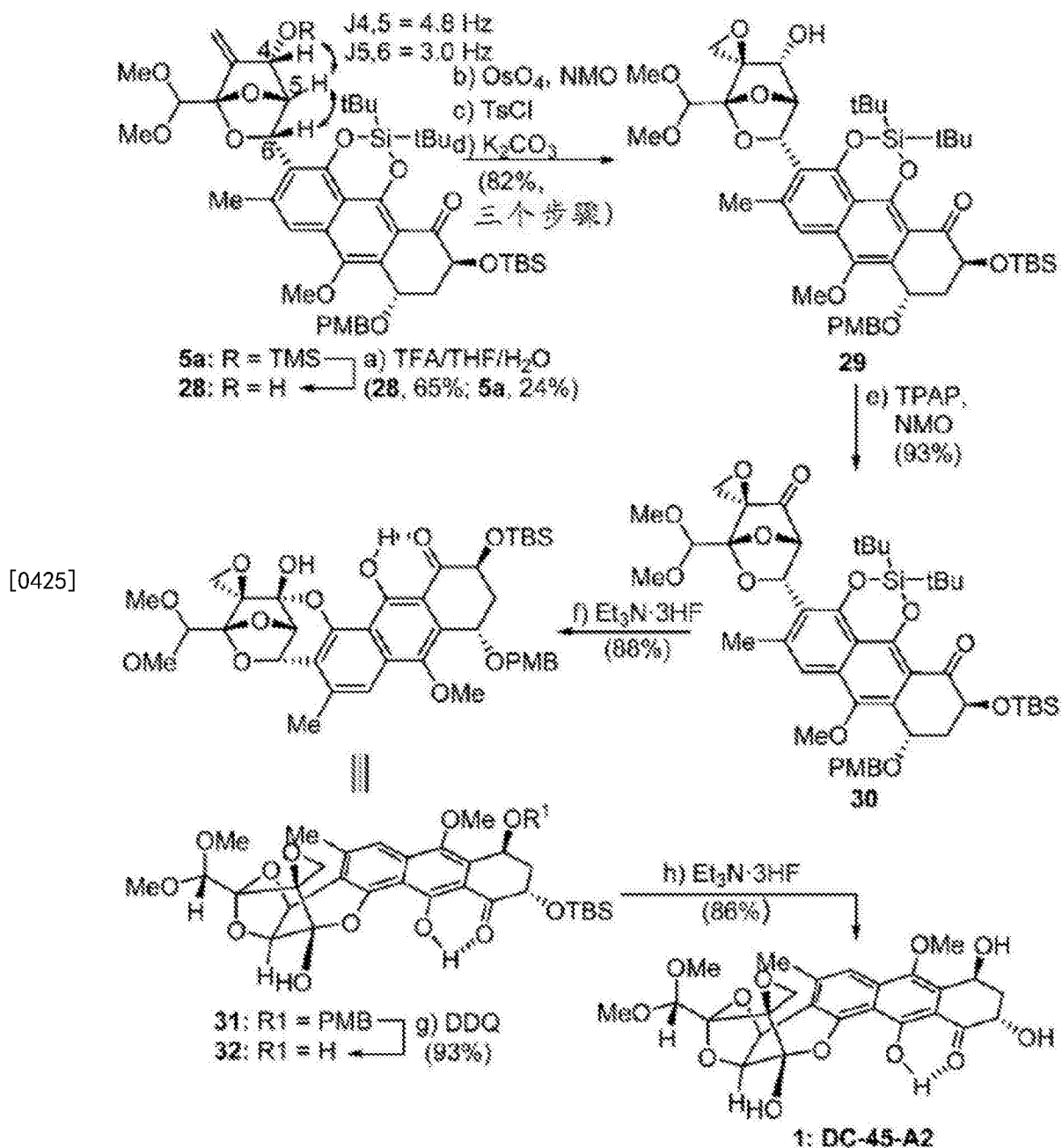
(PPh₃)₄的存在下 (Pulukuri等,2012) 进行芳基碘21与锡烷8的Stille偶合 (Pilli等,1998) 以获得烯丙醇22 (74%产量), 其经TEMPO和PIDA氧化产生醛23 (89%产量)。α,β-不饱和醛23 (24催化, 脲·H₂O₂) 的Jørgensen不对称环氧化 (Marigo等,2005) 产生环氧醛25, 不经纯化使其与烯酮7进行Baylis-Hillman反应 (Edwards等,2003) (DABCO, 4-硝基酚) 以产生不稳定的羟基环氧化物26。后者立即用N-三甲基甲硅烷基咪唑 (TMS-imid) 保护以经三个步骤提供36%产量的目标前体6 (+C4-*epi*-6, 非对映体比例约3:1)。



[0423] 方案4. 前体环氧酮6的双环化。试剂和条件: a) SnCl₄ (0.05个当量)、CH₂Cl₂, -78°C,

1小时,C4非对映体比例约13:1,37%;b) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.3个当量)、 CH_2Cl_2 , -78°C , 3小时, 54% (5a), 18% (5b)。

[0424] 利用倒数第二位双环化前体6,现将该阶段设置为渴望的级联闭环,以产生生长分子的目标2,7-二氧杂双环[2.2.1]庚烷体系。为此,并且如方案4所示,使环氧酮6 (C4-非对映异构体的约3:1混合物) 在 -78°C 下于 CH_2Cl_2 中与催化量的 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (单齿路易斯酸) 反应,提供呈C4-非对映异构体混合物 (非对映体比例约3:1) (5a, C4- α -非对映异构体, 54%产量; 5b, C4- β -非对映异构体, 18%产量) 的所需产物。非对映异构体5a和5b的C4和C6构型的分配基于其H4、H5、H6偶合常数 (5a: $J_{4,5}=4.8\text{Hz}$, $J_{5,6}=3.0\text{Hz}$; 5b: $J_{4,5}=0\text{Hz}$, $J_{5,6}=3.6\text{Hz}$)。(Padwa等, 1991; Kraehenbuehl等, 1995; Kraehenbuehl等, 1998; Muthusamy等, 2002)。获得呈C6 (反向构型) 单一非对映异构体的两种化合物。假定反应进行通过方案4所示的过渡态TS-6 • B和TS' -6 • B。相反,底物6与催化量的二齿路易斯酸 SnCl_4 在 -78°C 下于 CH_2Cl_2 中的反应产生C6的相反非对映异构体 ($J_{5,6}=0\text{Hz}$), 27 (+C4-epi-27) (37%产量, 非对映体比例约13:1)。假定该反应进行通过过渡态TS-6 • Sn和TS' -6 • Sn,后者比其受更大立体位阻的替代构象异构体TS'' -6 • Sn更有利,替代构象异构体会导致C6构型反向 (参见方案4)。这些结果支持所提出的单齿路易斯酸催化的环氧酮重排,其中构建具有所需构型的二氧杂双环[2.2.1]庚烷结构基序的策略以其为基础。



[0426] 方案5. 三草癌菌素DC-45-A2 (1) 的全合成的完成。试剂和条件：a) TFA (0.1M, 10个当量)、THF:H₂O 5:1、25℃、6小时, 65%和回收的5a, 24%；b) OsO₄ (4%w/v, 水溶液, 0.2个当量)、NMO (0.48M水溶液, 4.0个当量)、丙酮, 25℃, 12小时；c) TsCl (5.0个当量)、Et₃N (10个当量)、DMAP (0.2个当量)、CH₂Cl₂, 0→25℃, 5小时；d) K₂CO₃ (2.0个当量)、MeOH, 0℃, 3小时, 82%, 经三个步骤；e) TPAP (0.2个当量)、NMO·H₂O (3.0个当量)、CH₂Cl₂, 0℃, 2小时, 93%；f) Et₃N·3HF (3.0个当量)、CH₃CN, 25℃, 15分钟, 88%；g) DDQ (2.0个当量)、CH₂Cl₂:H₂O 10:1, 25℃, 1小时, 93%；h) Et₃N·3HF (20个当量)、CH₃CN, 25℃, 13小时, 86%。TFA=三氟乙酸, TsCl=4-对甲苯磺酰氯, DMAP=4-二甲基-氨基吡啶, TPAP=四丙基过钨酸铵, DDQ=2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌。

[0427] 成功构建了目标分子最具挑战性的结构域, 完成了合成的剩余任务, 包括环氧化物部分的安装、C4的氧化和去保护。因此, 如方案5所示, 将高级中间体5a (主要非对映异构

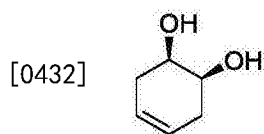
体)转化为目标天然产物(1)。因此,选择性裂解5a的TMS-醚产生烯丙醇28(TFA,65%)和回收的5a(24%产量)。由于难以通过mCPBA或tBuOOH/V0(acac)₂环氧化由28获得所需环氧化物29,所以使用涉及28内烯键的非对映选择性Upjohn双羟基化(OsO₄催化,NMO)的三步法,接着是所得三元醇的选择性单甲苯磺酰化(TsCl、Et₃N、DMAP催化)并形成环氧化物(K₂CO₃、MeOH,82%总产量)。TPAP催化的羟基环氧化物29氧化产生酮环氧化物30(93%产量),其可连续且选择性地保护以获得三草蓿菌素衍生物31(Et₃N·3HF,3.0个当量,15分钟,88%产量)和32(DDQ,93%产量)。最后,通过暴露于Et₃N·3HF(过量,13小时,86%产量),三草蓿菌素DC-45-A2(1)从其TBS-醚32中释出。合成1表现出与文献中所报道的那些(Shirahata等,1984;Švenda等,2011)相同的物理性质(即,¹H和¹³C NMR及质谱)。

[0428] 实施例2-一般方法和材料

[0429] 除非另外指出,否则所有反应都是在氩气气氛下用无水溶剂在无水条件下进行的。通过使可商购的预干燥、无氧制剂通过活性氧化铝柱而获得无水乙腈(CH₃CN)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、甲醇、二氯甲烷(CH₂Cl₂)、三乙胺(Et₃N)和四氢呋喃(THF)。自商业供应商处购得无水丙酮、环己烷、氯仿(CHCl₃)和1,2-二氯乙烷(DCE)并于氩气下储存。除非另有说明,否则产量是指色谱和光谱(¹H NMR)均质材料。除非另外指出,否则购买最高商业品质的试剂并且无需进一步纯化使用。通过在0.25mm E.Merck硅胶板(60F₂₅₄)上进行的薄层色谱法(TLC),使用UV光作为可视化剂或磷钼酸和硫酸铈的水溶液或高锰酸钾碱性水溶液和热作为显影剂来监测反应。Acros有机硅胶(60,粒度0.035-0.070mm)用于快速柱色谱法。

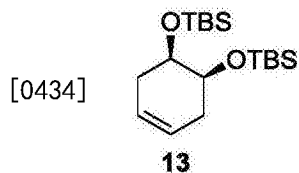
[0430] 在配备5mm DCH冷冻探针的Bruker Avance III HD 600MHz仪器上记录NMR光谱并使用剩余的未氘化溶剂(CDCl₃,δ_H=7.26ppm,δ_C=77.00ppm)作为内部参考在298K下校准。以下缩写用于指定多重性:s=单峰,d=双峰,t=三重峰,q=四重峰,m=多重峰,br=广谱。在Perkin-Elmer 100FT-IR分光计上记录红外(IR)光谱。在用ESI电源接口操作的离子阱-飞行时间质谱仪(Shimadzu,Columbia,MD)和VG ZAB-ZSE质谱仪上使用MALDI(基质辅助激光解吸电离)或ESI(电喷雾电离)记录高分辨率质谱(HRMS)。在Schmidt+Haensch Polartronic M100旋光计上在589.44nm下使用100mm小室和溶剂及所示浓度记录旋光度。

[0431] 实施例3-化合物表征

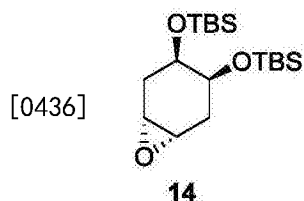


[0433] 二醇12:在25℃下向N-甲基吗啉-N-氧化物(42.2g,312mmol)于丙酮(780mL)中的搅拌溶液添加1,4-环己二烯(25.0g,312mmol,1.0个当量)和OsO₄(4%w/v水溶液,39.7mL,6.24mmol,0.02个当量),并且在该温度下搅拌所得的黑色悬浮液72小时。然后添加Na₂SO₃(25.0g)并在25℃下再搅拌所得混合物1小时。用无水MgSO₄干燥混合物并减压浓缩。通过短硅胶垫过滤残留物,用EtOAc冲洗并浓缩以产生呈无色固体的标题化合物(12,17.9g,157mmol,50%)。12:R_f=0.23(硅胶,EtOAc);m.p.71-72℃(EtOAc);FT-IR(净的):ν_{max}=3292,3022,2906,1649,1433,1371,1331,1079,1057,1049,975,895,755,662cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃,600MHz) δ=5.58(t,J=1.8Hz,2H),3.94(t,J=6.0Hz,2H),2.36(dd,J=6.0,16.2Hz,2H),2.25(dd,J=16.2,6.0Hz,2H),2.20(br s,1H),2.17(br s,1H)ppm; ¹³C NMR(CDCl₃,150MHz) δ=123.7,68.9,31.0ppm;对C₆H₁₀NaO₂⁺[M+Na]⁺计算的HRMS(ESI-TOF)为

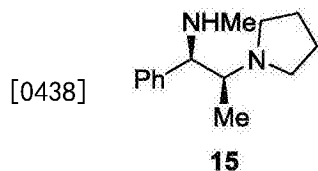
137.0573, 实测值为137.0572。所有光谱数据与文献中的那些一致。(Mara等, 1998)



[0435] 双-TBS醚13: 在25℃下向二醇12 (6.27g, 54.9mmol) 于CH₂Cl₂中的搅拌溶液添加咪唑 (18.7g, 274mmol, 5.0个当量) 和TBSCl (19.9g, 132mmol, 2.4个当量)。在该温度下搅拌48小时后, 用水洗涤 (2×100mL) 反应混合物, 随之用CH₂Cl₂ (5×100mL) 萃取合并的水层。用无水MgSO₄干燥合并的有机相并减压浓缩。通过快速柱色谱法 (硅胶, EtOAc: 己烷1:200) 纯化粗制混合物以产生呈无色油状物的标题化合物 (13, 17.4g, 50.7mmol, 92%)。13: R_f = 0.37 (硅胶, EtOAc: 己烷1:100); FT-IR (净的): ν_{max} = 2954, 2927, 2894, 2857, 1472, 1373, 1250, 1215, 1121, 1094, 1074, 1006, 827, 772cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 600MHz) δ = 5.50 (t, J = 1.8Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.4Hz, 2H), 2.21 (dd, J = 16.2, 6.6Hz, 2H), 2.13 (dd, J = 16.2, 5.4Hz, 2H), 0.88 (s, 18H), 0.06 (s, 6H), 0.05 (s, 6H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 150MHz) δ = 124.1, 70.7, 32.6, 25.9, 18.2, -4.4, -4.9ppm; 对C₁₈H₃₉O₂Si₂⁺ [M+H]⁺ 计算的HRMS (ESI-TOF) 为343.2483, 实测值为343.2474。所有光谱数据与文献中的那些一致。(O' Brien等, 1998)

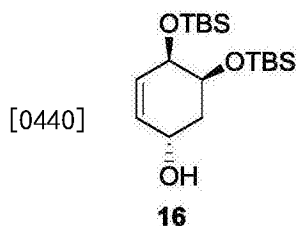


[0437] 环氧化物14: 在25℃下向双-TBS醚13 (16.7g, 48.8mmol) 于环己烷 (500mL) 中的搅拌溶液依序逐份添加NaHCO₃ (8.19g, 97.5mmol, 2.0个当量) 和mCPBA (11.8g, 约30%含水量, 68.3mmol, 1.4个当量)。在该温度下搅拌反应混合物17小时。用Na₂SO₃ (10%水溶液, 300mL) 淬灭反应后, 用CH₂Cl₂ (2×400mL) 萃取水层, 并用无水Na₂SO₄干燥合并的有机相并减压浓缩。通过快速柱色谱法 (硅胶, EtOAc: 己烷1:30) 纯化残留物以产生呈无色油状物的标题化合物 (14, 15.5g, 43.2mmol, 89%)。14: R_f = 0.32 (硅胶, EtOAc: 己烷1:30); FT-IR (净的): ν_{max} = 2952, 2928, 2894, 2856, 1472, 1371, 1250, 1135, 1101, 1076, 998, 956, 879, 827, 805, 773cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 600MHz) δ = 3.67 (t, J = 4.8Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.08-2.00 (m, 4H), 0.88 (s, 18H), 0.05 (s, 6H), 0.04 (s, 6H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 150MHz) δ = 68.8, 52.1, 31.3, 25.9, 18.2, -4.5, -4.8ppm; 对C₁₈H₃₉O₃Si₂⁺ [M+H]⁺ 计算的HRMS (ESI-TOF) 为359.2427, 实测值为359.2432。所有光谱数据与文献中的那些一致。(O' Brien等, 1998)

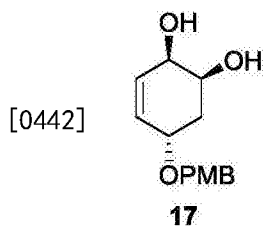


[0439] (-)-去甲麻黄碱衍生的胺15: 根据原始程序制备胺15。(Colman等, 1999) 15: R_f = 0.10 (硅胶, 10% MeOH于CH₂Cl₂中); [α]_D²⁵ = -22.8 (c = 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 600MHz) δ = 7.36-7.32 (m, 4H), 7.25-7.21 (m, 1H), 3.85 (d, J = 3.0Hz, 1H), 2.64-2.62 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.27 (qd, J = 6.6, 3.6Hz, 1H), 1.82-1.80 (m, 4H), 1.70 (br s, 1H), 0.85 (d, J = 6.6Hz,

3H) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150MHz) $\delta=141.9, 128.0, 127.9, 126.5, 67.0, 66.3, 52.4, 35.5, 23.5, 13.0$ ppm. 所有光谱数据与文献中的那些一致。(Colman等, 1999)

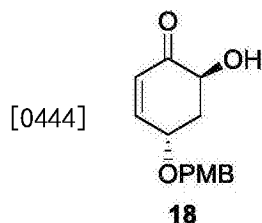


[0441] 烯丙醇16:在 -78°C 下于20分钟内向(-)-去甲麻黄碱衍生的胺15 (4.4g, 20.2mmol, 2.0个当量)于THF (14mL)中的搅拌溶液滴加nBuLi (2.1M于己烷中, 9.6mL, 20.2mmol, 2.0个当量)。使反应混合物升温至 0°C 并在该温度下搅拌30分钟后,使反应再次冷却至 -78°C ,并在 -78°C 下在20分钟内滴加环氧化物14 (3.6g, 10.1mmol)于THF (14mL)中的溶液。使反应混合物升温至 25°C ,在该温度下搅拌18小时,然后用 NH_4Cl (饱和水溶液, 25mL)淬灭。用 Et_2O (2 $\times$ 40mL)萃取所得混合物并依序用HCl (2%水溶液, 3 $\times$ 40mL)、 NaHCO_3 (饱和水溶液, 2 $\times$ 40mL)和盐水 (25mL)洗涤合并的有机相,然后用无水 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。通过快速柱色谱法(硅胶, EtOAc :己烷1:5)纯化残留物以产生呈白色固体的标题化合物(16, 3.4g, 9.5mmol, 94%, 通过Mosher酯类分析测定对映体比例为19:1-Hoye等, 2007)。16: $R_f=0.34$ (硅胶, EtOAc :己烷1:4); m.p. $56-57^\circ\text{C}$ (EtOAc , 己烷); $[\alpha]_D^{25}=-96.3$ ($c=1.0$, CHCl_3); FT-IR (净的): $\nu_{\text{max}}=3302, 2953, 2929, 2886, 2856, 1472, 1389, 1251, 1118, 1091, 1030, 953, 871, 829, 772, 672\text{cm}^{-1}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) $\delta=5.74$ (dd, $J=10.1, 2.6\text{Hz}$, 1H), 5.64 (dd, $J=10.1, 3.1\text{Hz}$, 1H), $4.45-4.43$ (m, 1H), $4.08-4.06$ (m, 1H), 2.27 (ddd, $J=13.3, 8.1, 5.3\text{Hz}$, 1H), 1.57 (ddd, $J=13.2, 6.3, 2.2\text{Hz}$, 1H), 1.46 (d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150MHz) $\delta=131.1, 130.3, 69.7, 68.8, 65.9, 37.4, 26.0, 25.9, 18.4, 18.3, -4.4, -4.6, -4.8$ ppm; 对 $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{NaO}_3\text{Si}_2$ $^+[\text{M}+\text{Na}]^+$ 计算的HRMS (ESI-TOF) 为381.2252, 实测值为381.2235。所有光谱数据与文献中的那些一致。(de Sousa等, 2002)。

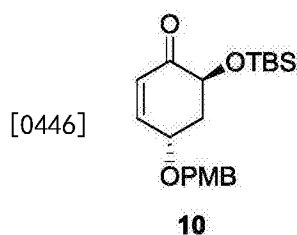


[0443] PMB-醚二醇17:在 25°C 下向烯丙醇16 (17.0g, 47.4mmol)于THF (500mL)中的搅拌溶液添加三苯甲基四氟硼酸盐 (0.782g, 2.37mmol, 0.05个当量)和新制备的4-甲氧基苄基-2, 2, 2-三氯乙酰亚氨酸酯 (PMB-TCA; 33.5g, 118mmol, 2.5个当量)。在该温度下搅拌1小时后,添加TBAF (1.0M于THF中, 332mL, 7.0个当量)并将反应混合物加热至回流4小时,然后冷却至 25°C 并减压浓缩。通过快速柱色谱法(硅胶, 丙酮:戊烷1:3 $\rightarrow$ 3:2)纯化残留物以产生呈灰白色固体的标题化合物(17, 10.0g, 40.0mmol, 84%)。17: $R_f=0.38$ (硅胶, 丙酮:戊烷2:3); m.p. $84-85^\circ\text{C}$ (丙酮、戊烷); $[\alpha]_D^{25}=-135.3$ ($c=1.0$, CHCl_3); FT-IR (净的): $\nu_{\text{max}}=3373, 3031, 2931, 2837, 1611, 1512, 1388, 1301, 1244, 1172, 1063, 1031, 823\text{cm}^{-1}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) $\delta=7.26$ (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.87 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 5.96 (dd, $J=10.1, 2.3\text{Hz}$, 1H),

5.76 (dd, $J=10.1, 2.7\text{Hz}$, 1H), 4.52 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 4.48 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 4.17-4.13 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.50 (s, 1H), 2.18 (ddd, $J=13.1, 8.1, 4.9\text{Hz}$, 1H), 1.81 (ddd, $J=13.4, 6.2, 2.4\text{Hz}$, 1H) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150MHz) $\delta=159.2, 130.6, 130.4, 129.4, 129.3, 113.8, 70.9, 70.4, 67.4, 66.7, 55.3, 32.7$ ppm; 对 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NaO}_4^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$ 计算的 HRMS (ESI-TOF) 为 273.1097, 实测值为 273.1086。

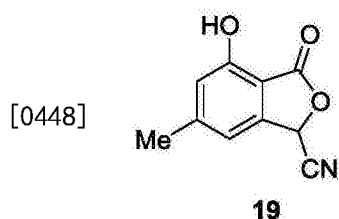


[0445] 羟基烯酮18: 在25℃下向PMB-醚二醇17 (6.09g, 24.3mmol) 于 CH_2Cl_2 (290mL) 中的搅拌溶液添加对甲苯磺酸一水合物 (13.9g, 72.9mmol, 3.0个当量)。然后在0℃下在30分钟内经由注射泵添加TEMPO (11.4g, 72.9mmol, 3.0个当量) 于 CH_2Cl_2 (30mL) 中的溶液。在该温度下再搅拌15分钟后, 用 NaHCO_3 (饱和水溶液, 150mL) 淬灭反应。用 CH_2Cl_2 (2×100mL) 萃取所得混合物, 并用盐水 (200mL) 洗涤合并的有机相, 用无水 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。通过快速柱色谱法 (硅胶, EtOAc: 己烷1:3→1:1) 纯化残留物以产生呈橙色油状物的标题化合物 (18, 4.47g, 18.0mmol, 74%)。18: $R_f=0.40$ (硅胶, EtOAc: 己烷1:1); $[\alpha]_D^{25}=-158.8$ ($c=1.0, \text{CHCl}_3$); FT-IR (净的): $\nu_{\text{max}}=3449, 2934, 2865, 2838, 1691, 1612, 1513, 1247, 1173, 1106, 1060, 1033, 832\text{cm}^{-1}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) $\delta=7.27$ (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.89-6.86 (m, 3H), 6.07 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.64-4.59 (m, 2H), 4.51 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 4.23-4.21 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.53 (s, 1H), 2.64 (dt, $J=13.2, 2.4\text{Hz}$, 1H), 1.95 (dt, $J=13.2, 4.2\text{Hz}$, 1H) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150MHz) $\delta=200.3, 159.4, 146.6, 129.6, 129.3, 127.7, 113.9, 71.5, 69.7, 68.9, 55.2, 35.0$ ppm; 对 $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_4^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 计算的 HRMS (ESI-TOF) 为 249.1121, 实测值为 249.1114。所有光谱数据与文献中的那些一致。(Kato等, 2006; Myers等, 2011)

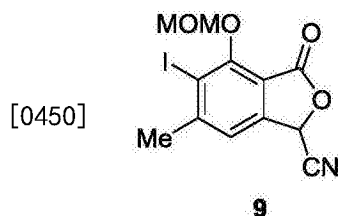


[0447] 烯酮10: 在25℃下向羟基烯酮18 (4.47g, 18.0mmol) 于 CH_2Cl_2 (90mL) 中的搅拌溶液添加咪唑 (3.67g, 54.0mmol, 3.0个当量) 和 TBSCl (4.88g, 32.4mmol, 1.8个当量)。在该温度下搅拌1.5小时后, 用 NH_4Cl (饱和水溶液, 100mL) 淬灭反应。用 CH_2Cl_2 (2×50mL) 萃取所得混合物, 并用盐水 (200mL) 洗涤合并的有机相, 用无水 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。通过快速柱色谱法 (硅胶, EtOAc: 己烷1:3) 纯化残留物以产生呈无色油状物的标题化合物 (10, 6.45g, 17.8mmol, 99%)。10: $R_f=0.54$ (硅胶, EtOAc: 己烷1:4); $[\alpha]_D^{25}=-119.5$ ($c=1.0, \text{CHCl}_3$); FT-IR (净的): $\nu_{\text{max}}=2953, 2929, 2885, 2856, 1696, 1612, 1513, 1249, 1172, 1147, 1077, 1036, 835, 779\text{cm}^{-1}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) $\delta=7.28$ (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.90 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.87 (dd, $J=10.3, 3.6\text{Hz}$, 1H), 5.95 (d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 4.60 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 4.55 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 4.39-4.35 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.10 (s,

3H), 0.09 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150MHz) δ = 197.4, 159.5, 147.8, 129.8, 129.5, 128.2, 114.0, 71.2, 71.1, 70.3, 55.3, 37.7, 25.7, 18.3, -4.7, -5.4 ppm; 对 $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NaO}_4\text{Si}^+[\text{M}+\text{Na}]^+$ 计算的HRMS (ESI-TOF) 为 385.1806, 实测值为 385.1798。所有光谱数据与文献中的那些一致。(Kato等, 2006; Myers等, 2011)

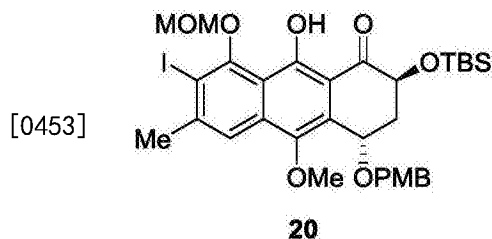


[0449] 氰基苯酐19: 根据报道的程序制备氰基苯酐19。(Nicolaou等, 2009) 19: R_f = 0.52 (硅胶, EtOAc: 己烷 1:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) δ = 7.40 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.00 (s, 7H), 2.49 (s, 4H) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150MHz) δ = 168.9, 156.5, 150.9, 141.9, 118.6, 115.0, 113.6, 107.0, 66.0, 22.5 ppm。所有光谱数据与文献中报告的那些一致。(Nicolaou等, 2009)

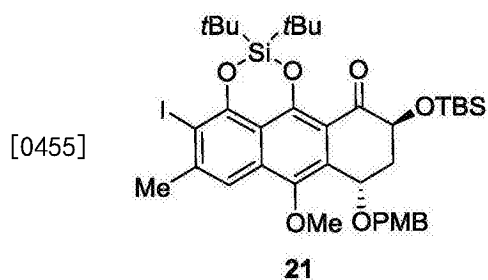


[0451] 碘氰基苯酐9: 在 -10°C 下向氰基苯酐19 (1.04g, 5.46mmol) 于 DCE (100mL) 中的搅拌溶液添加NIS (1.61g, 7.11mmol, 1.3个当量)。用铝箔盖上反应瓶以挡光。在该温度下搅拌6小时后, 用 Na_2SO_3 (10% 水溶液, 100mL) 淬灭反应。用 CH_2Cl_2 (2 $\times$ 50mL) 萃取所得混合物, 并用无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机相并减压浓缩。使残留物进行快速柱色谱法 (硅胶, EtOAc: 己烷 1:1) 以产生呈具有一些原材料19的混合物 (比例为 10:1) 的无保护的碘氰基苯酐中间体。

[0452] 在 25°C 下向上述混合物于 CH_2Cl_2 (50mL) 中的溶液添加氯甲基甲醚 (376mg, 4.64mmol, 0.85个当量) 和 N,N -二异丙基乙胺 (478mg, 3.71mmol, 0.68个当量)。在该温度下搅拌6小时后, 用 NaHCO_3 (5% 水溶液, 100mL) 淬灭反应。用 CH_2Cl_2 (2 $\times$ 50mL) 萃取所得混合物, 并用无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机相并减压浓缩。通过快速柱色谱法 (硅胶, EtOAc: 己烷 1:6) 纯化残留物以产生呈黄色固体的标题化合物 (9, 984mg, 2.73mmol, 50%, 两个步骤)。9: R_f = 0.33 (硅胶, EtOAc: 己烷 1:4); m.p. $117-118^\circ\text{C}$ (EtOAc: 己烷); FT-IR (净的): ν_{max} = 2930, 1780, 1599, 1452, 1379, 1262, 1206, 1156, 1034, 983, 890, 770 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) δ = 7.29 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.54 (d, J = 6.2Hz, 1H), 5.50 (d, J = 6.2Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.67 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150MHz) δ = 164.3, 156.4, 153.3, 143.4, 118.1, 113.5, 112.2, 102.5, 101.6, 64.7, 59.0, 30.5 ppm; 对 $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{IO}_4\text{Si}^-[\text{M}-\text{H}]^-$ 计算的HRMS (ESI-TOF) 为 357.9582, 实测值为 357.9575。

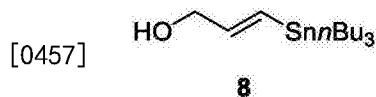


[0454] 芳基碘20:在-78℃下向碘氰基苯酞9 (889mg, 2.46mmol) 于THF (27mL) 中的搅拌溶液添加tBuOLi (1.0M于THF中, 7.40mL, 0.740mmol, 3.0个当量)。在该温度下搅拌10分钟后, 滴加烯酮10 (889mg, 2.46mmol, 1.0个当量) 于THF (27mL) 中的溶液。在-78℃下搅拌所得反应混合物30分钟, 之后滴加Me₂SO₄ (3.05g, 24.6mmol, 10个当量)。使所得混合物升温至-5℃并在该温度下搅拌5小时, 之后将其用NH₄Cl (饱和水溶液, 150mL) 淬灭。用EtOAc (3×80mL) 萃取所得混合物, 并用盐水 (150mL) 洗涤合并的有机相, 用无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩。通过快速柱色谱法 (硅胶, EtOAc:己烷1:50) 纯化残留物以产生呈橙色油状物的标题化合物20 (1.24g, 1.70mmol, 69%)。20:R_f=0.62 (硅胶, EtOAc:己烷1:8); [α]²⁵_D=+37.0 (c=1.0, CHCl₃); FT-IR (净的): ν_{max}=2952, 2929, 2855, 1635, 1611, 1514, 1441, 1361, 1250, 1158, 1043, 1003, 924, 872, 837, 780cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 600MHz) δ=14.87 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.28 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.6Hz, 2H), 5.21 (d, J=5.6Hz, 1H), 5.18 (t, J=2.6Hz, 1H), 5.15 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.99 (dd, J=12.4, 5.2Hz, 1H), 4.68 (d, J=11.1Hz, 1H), 4.58 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.72 (ddd, J=13.4, 5.1, 3.4Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.18 (ddd, J=13.3, 2.3Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.18 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 150MHz) δ204.0, 160.1, 159.3, 156.0, 145.3, 144.8, 134.3, 130.1, 129.5, 126.6, 118.5, 118.4, 113.9, 108.9, 101.7, 100.3, 70.9, 69.4, 68.7, 62.9, 59.1, 55.3, 36.5, 30.3, 25.9, 18.5, -4.4, -5.3ppm; 对C₃₂H₄₁INaO₈Si⁺[M+Na]⁺计算的HRMS (ESI-TOF) 为731.1508, 实测值为731.1485。

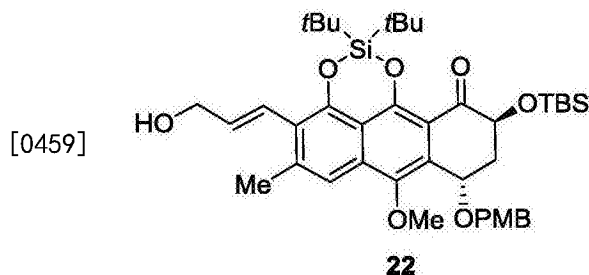


[0456] 芳基碘21:在0℃下向芳基碘20 (1.24g, 1.70mmol) 于THF (35mL) 中的搅拌溶液添加一份MgBr₂·OEt₂ (1.32g, 5.10mmol, 3.0个当量)。在该温度下搅拌10分钟后, 用H₂O (50mL) 淬灭反应。用EtOAc (3×50mL) 萃取所得混合物, 并用无水Na₂SO₄干燥合并的有机相并减压浓缩。使粗制残留物进入下一步骤, 无需进一步纯化。在0℃下向上述粗制物于DMF (17mL) 中的搅拌溶液添加2,6-二甲基吡啶 (546mg, 5.10mmol, 3.0个当量), 然后在10分钟内滴加tBu₂Si(OTf)₂ (896mg, 2.04mmol, 1.2个当量)。在该温度下再搅拌10分钟后, 用NH₄Cl (饱和水溶液, 50mL) 淬灭反应并用EtOAc (100mL) 稀释。用盐水 (3×100mL) 洗涤所得混合物, 用无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩。通过快速柱色谱法 (硅胶, EtOAc:己烷1:50) 纯化残留物以产生呈橙色油状物的标题化合物 (21, 1.16g, 1.45mmol, 85%, 两个步骤)。21:R_f=0.54 (硅胶, EtOAc:己烷1:4); [α]²⁵_D=+31.7 (c=1.0, CHCl₃); FT-IR (净的): ν_{max}=2933, 2896, 2859, 1701, 1600,

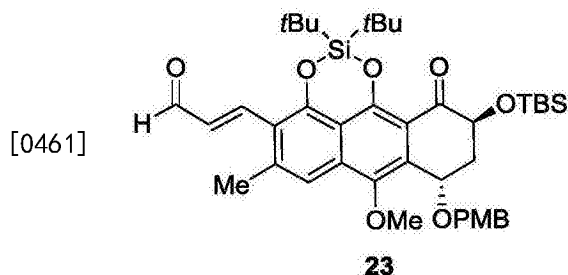
1560, 1514, 1471, 1399, 1359, 1249, 1157, 1064, 1007, 828, 780 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) δ = 7.50 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.6Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.6Hz, 2H), 5.19 (t, J = 2.8Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 12.4, 5.0Hz, 1H), 4.72 (d, J = 10.8Hz, 1H), 4.62 (d, J = 10.8Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.73 (ddd, J = 13.6, 5.0, 3.1Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.15 (dt, J = 13.2, 2.4Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.14 (s, 9H), 1.11 (s, 9H), 0.96 (s, 9H), 0.24 (s, 3H), 0.14 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150MHz) δ = 194.4, 159.3, 152.3, 148.9, 146.3, 143.1, 131.2, 130.2, 129.8, 129.6, 115.3, 114.7, 114.6, 113.9, 90.7, 71.3, 71.2, 69.9, 62.7, 55.3, 36.4, 29.6, 26.1, 26.0, 26.0, 21.3, 20.9, 18.7, -4.3, -5.4 ppm; 对 $\text{C}_{38}\text{H}_{54}\text{IO}_7\text{Si}_2^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 计算的 HRMS (ESI-TOF) 为 805.2447, 实测值为 805.2470。



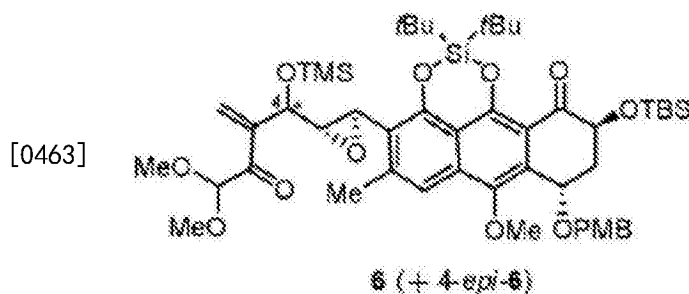
[0458] 锡烷8: 根据原始程序制备锡烷8。(Philli等, 1998) 8: R_f = 0.51 (硅胶, EtOAc: 己烷 1:8); ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) δ 6.29-6.21 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 1.52-1.47 (m, 6H), 1.34-1.27 (m, 6H), 0.94-0.84 (m, 15H) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150MHz) δ = 147.0, 128.3, 66.4, 29.0, 27.3, 13.7, 9.4 ppm. 所有光谱数据与文献中报告的那些一致。(Philli等, 1998)



[0460] 烯丙醇22: 向芳基碘21 (1.06g, 1.32mmol)、CuTC (302mg, 1.58mmol, 1.2个当量) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (305mg, 0.264mmol, 0.2个当量) 于 DMF (26mL) 中的搅拌溶液添加锡烷8 (642mg, 1.85mmol, 1.4个当量)。在 110 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 12 小时后, 使反应冷却至 25 $^\circ\text{C}$, 然后用水 (40mL) 淬灭并用 EtOAc (50mL) 稀释。用盐水 (3 $\times$ 50mL) 洗涤所得混合物, 用无水 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。通过快速柱色谱法 (硅胶, EtOAc: 己烷 1:4) 纯化残留物以产生呈黄色泡沫的标题化合物 (22, 718mg, 0.977mmol, 74%)。22: R_f = 0.23 (硅胶, EtOAc: 己烷 1:4); $[\alpha]_D^{25} = +26.8$ (c = 0.85, CH_2Cl_2); FT-IR (净的): ν_{max} = 3474, 2896, 2934, 2859, 1697, 1608, 1514, 1445, 1371, 1250, 1158, 1124, 1058, 1034, 1010, 938, 880, 829, 781, 662 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) δ = 7.40 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.6Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.6Hz, 2H), 6.71 (d, J = 16.1Hz, 1H), 6.59 (dt, J = 16.1, 5.7Hz, 1H), 5.19 (t, J = 2.8Hz, 1H), 4.88 (dd, J = 12.4, 5.0Hz, 1H), 4.73 (d, J = 10.8Hz, 1H), 4.62 (d, J = 10.8Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 5.7, 1.3Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.73 (ddd, J = 13.5, 5.0, 3.1Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.15 (dt, J = 13.4, 2.9Hz, 1H), 1.13 (s, 9H), 1.10 (s, 9H), 0.96 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.14 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150MHz) δ = 194.5, 159.3, 150.9, 149.9, 146.2, 134.1, 130.5, 130.3, 129.7, 129.0, 124.4, 120.9, 116.1, 115.3, 114.3, 113.9, 71.4, 71.2, 69.9, 64.9, 62.6, 55.3, 36.5, 26.2, 26.1, 26.0, 22.2, 21.3, 20.9, 18.7, -4.3, -5.4 ppm; 对 $\text{C}_{41}\text{H}_{59}\text{O}_8\text{Si}_2^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 计算的 HRMS (ESI-TOF) 为 735.3743, 实测值为 735.3765。



[0462] 醛23:在25℃下向烯丙醇22 (600mg, 0.799mmol) 于CH₂Cl₂ (8mL) 中的搅拌溶液添加TEMPO (12.5mg, 0.08mmol, 0.1个当量) 和PhI (OAc)₂ (334mg, 1.04mmol, 1.3个当量)。在该温度下搅拌4小时后,用Na₂SO₃ (10%水溶液, 20mL) 淬灭反应。用CH₂Cl₂ (3×10mL) 萃取所得混合物,并用无水Na₂SO₄干燥合并的有机相并减压浓缩。通过快速柱色谱法(硅胶, EtOAc:己烷1:11) 纯化残留物以产生呈黄色泡沫的标题化合物(23, 539mg, 0.720mmol, 89%)。23:R_f=0.55 (硅胶, EtOAc:己烷1:4); [α]_D²⁵=+18.4 (c=1.0, CH₂Cl₂); FT-IR (净的): ν_{max}=2934, 2898, 2859, 1685, 1595, 1514, 1471, 1446, 1372, 1249, 1158, 1125, 1060, 1034, 1010, 939, 879, 828, 781, 663cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 600MHz) δ=9.72 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.75 (d, J=16.1Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.06 (dd, J=16.1, 7.7Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.6Hz, 2H), 5.20 (t, J=2.7Hz, 1H), 4.88 (dd, J=12.4, 5.0Hz, 1H), 4.73 (d, J=10.8Hz, 1H), 4.63 (d, J=10.8Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.74 (ddd, J=13.8, 4.8, 3.0Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.14 (s, 9H), 1.11 (s, 9H), 0.96 (s, 9H), 0.24 (s, 3H), 0.14 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 150MHz) δ=195.3, 194.3, 159.4, 154.2, 150.1, 146.6, 146.3, 139.4, 132.8, 132.3, 131.5, 130.0, 129.8, 118.1, 116.1, 116.0, 115.2, 71.3, 71.3, 69.8, 62.7, 55.3, 36.3, 26.2, 26.1, 26.0, 22.3, 21.3, 20.9, 18.7, -4.3, -5.4ppm; 对C₄₁H₅₇O₈Si₂⁺[M+H]⁺计算的HRMS (ESI-TOF) 为733.3585, 实测值为733.3605。

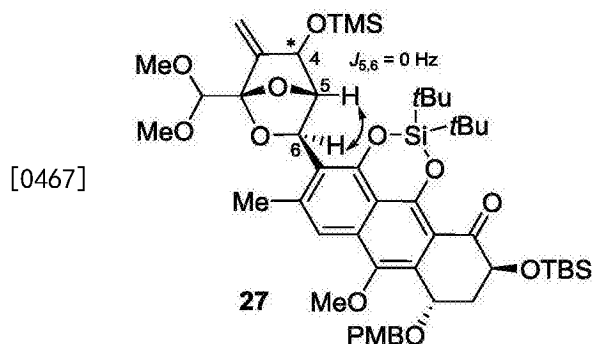


[0464] 环氧酮6 (+4-epi-6):在25℃下向醛23 (800mg, 1.07mmol) 于CHCl₃ (21mL) 和H₂O (1.1mL) 中的搅拌溶液添加脲·H₂O₂ (706mg, 7.49mmol, 7.0个当量) 和(S)-(-)-α,α-二苯基-2-吡咯烷甲醇三甲基甲硅烷基醚 (24, 70.2mg, 0.218mmol, 0.2个当量)。在该温度下搅拌7小时后,用EtOAc (100mL) 稀释反应混合物。用H₂O (2×50mL) 稀释所得混合物,用无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩以产生粗制环氧化物25,使其进入下一步骤,无需进一步纯化。

[0465] 在25℃下向上述粗制环氧化物25于THF (21mL) 中的溶液添加DABCO (60.0mg, 0.535mmol, 0.5个当量)、4-硝基酚 (74.8mg, 0.535mmol, 0.5个当量) 和烯酮7 (Edwards等, 2003) (1.39g, 10.7mmol, 10个当量)。在该温度下搅拌12小时后,用EtOAc (100mL) 稀释反应。用盐水 (2×50mL) 洗涤所得混合物并减压浓缩。通过快速柱色谱法(硅胶, EtOAc:己烷1:4→1:2) 纯化残留物以产生含许多未鉴别的副产物的粗制醇26。

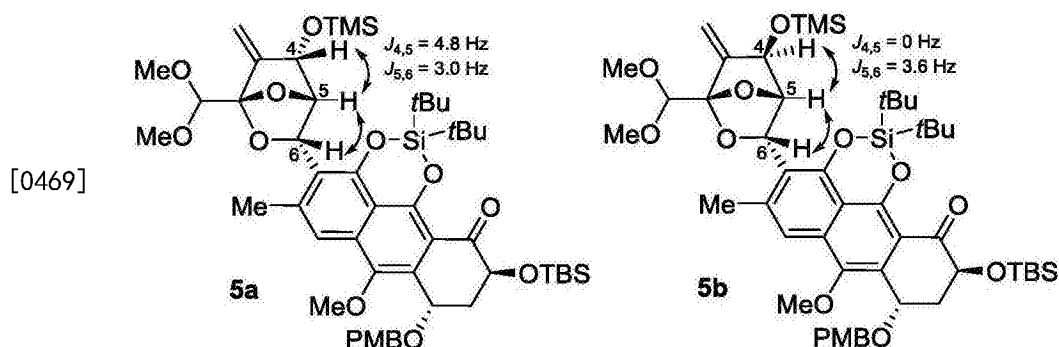
[0466] 将以上获得的粗制醇26溶于CH₂Cl₂ (10mL) 中,并在0℃下边搅拌边添加N-三甲基甲

硅烷基咪唑 (120mg, 0.856mmol, 0.8个当量)。在该温度下搅拌所得反应混合物30分钟, 然后减压浓缩至2mL。通过快速柱色谱法(硅胶, EtOAc:CH₂Cl₂:己烷1:1:12)纯化残留物以产生呈黄色泡沫的6(+C4-epi-6) (355mg, 0.373mmol, 非对映体比例约3:1, 36%, 三个步骤)。6(+C4-epi-6): R_f = 0.56 (硅胶, EtOAc:己烷1:4); $[\alpha]^{25}_D$ = +16.8 (c = 1.0, CH₂Cl₂); FT-IR (净的): $\nu_{\max}$ = 2934, 2898, 2859, 1696, 1614, 1560, 1514, 1471, 1445, 1371, 1250, 1158, 1055, 1010, 938, 879, 829, 780, 662 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 600MHz) δ = 7.36 (s, 1H, 主要), 7.32-7.30 (m, 5H, 主要+次要), 6.87-6.84 (m, 4H, 主要+次要), 6.66 (s, 1H, 主要), 6.63 (s, 1H, 次要), 6.48 (s, 1H, 主要), 6.45 (s, 1H, 次要), 5.17-5.16 (m, 2H, 主要+次要), 5.11 (d, J = 2.0Hz, 1H, 主要), 5.08 (d, J = 2.4Hz, 1H, 次要), 5.06 (s, 1H, 主要), 5.01 (s, 1H, 次要), 4.86 (dd, J = 12.4, 5.0Hz, 2H, 主要+次要), 4.71 (d, J = 10.9Hz, 2H, 主要+次要), 4.61 (d, J = 10.8Hz, 2H, 主要+次要), 4.11 (d, J = 2.2Hz, 1H, 主要), 3.89 (d, J = 2.2Hz, 1H, 次要), 3.86 (s, 6H, 主要+次要), 3.79 (s, 6H, 主要+次要), 3.54 (t, J = 2.5Hz, 1H, 次要), 3.50 (t, J = 2.4Hz, 1H, 主要), 3.42 (s, 6H, 次要), 3.40 (s, 3H, 主要), 3.39 (s, 3H, 主要), 2.71 (ddd, J = 13.5, 4.9, 3.1Hz, 2H, 主要+次要), 2.58 (s, 3H, 主要), 2.48 (s, 3H, 次要), 2.17-2.12 (m, 2H, 主要+次要), 1.18 (s, 9H, 主要), 1.15 (s, 9H, 次要), 1.10 (s, 9H, 次要), 1.10 (s, 9H, 主要), 0.95 (s, 18H, 主要+次要), 0.24 (s, 6H, 主要+次要), 0.15 (s, 9H, 主要), 0.14 (s, 9H, 次要), 0.14 (s, 6H, 主要+次要) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 150MHz) δ = 194.4 (主要+次要), 193.8 (次要), 193.8 (主要), 159.3 (主要+次要), 152.1 (次要), 151.4 (主要), 149.8 (主要+次要), 146.1 (主要), 146.1 (次要), 144.2 (主要), 144.0 (次要), 141.4 (主要), 140.5 (次要), 131.4 (主要), 131.3 (次要), 130.4 (次要), 130.3 (主要), 130.3 (次要), 130.1 (主要), 129.7 (主要+次要), 129.3 (主要), 129.3 (次要), 119.7 (主要), 119.6 (次要), 115.7 (次要), 115.7 (主要), 115.4 (主要), 115.4 (次要), 114.3 (主要), 114.2 (次要), 113.8 (主要+次要), 102.7 (次要), 102.1 (主要), 71.3 (主要+次要), 71.2 (主要+次要), 69.9 (次要), 69.8 (主要), 67.8 (次要), 67.1 (主要), 62.6 (主要+次要), 61.6 (主要), 61.0 (次要), 55.3 (主要+次要), 54.6 (次要), 54.4 (次要), 54.3 (主要), 54.1 (主要), 52.4 (主要), 51.5 (次要), 36.5 (主要), 36.5 (次要), 26.4 (主要+次要), 26.2 (次要), 26.2 (主要), 26.0 (主要+次要), 21.2 (主要), 21.2 (次要), 21.1 (次要), 21.1 (主要), 21.0 (主要), 20.9 (次要), 18.7 (主要+次要), 0.1 (主要), 0.0 (次要), -4.3 (主要+次要), -5.4 (主要+次要) ppm; 对C₅₀H₇₅O₁₂Si₃⁺[M+H]⁺计算的HRMS (ESI-TOF) 为951.4561, 实测值为951.4581。



[0468] 缩醛27 (通过偶合常数研究^[11]指定的立体化学结构): 在-78℃下向环氧酮6(+C4-epi-6) (20.1mg, 0.021mmol) 于CH₂Cl₂ (0.8mL) 中的搅拌溶液滴加SnCl₄ (0.01M于CH₂Cl₂中, 21

μL , 0.021mmol , 0.1 个当量)。在该温度下搅拌2小时后,用 NaHCO_3 (饱和水溶液, 2mL) 淬灭反应。用 CH_2Cl_2 ($3 \times 2\text{mL}$) 萃取所得混合物,并用无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机相并减压浓缩。通过快速柱色谱法(硅胶, EtOAc :己烷 $1:13$)纯化残留物以产生呈黄色油状物的标题化合物(27, +C4-*epi*-27) (7.3mg , 0.0076mmol , 非对映体比例约 $13:1$, 37%)。 $R_f = 0.58$ (硅胶, EtOAc :己烷 $1:4$); 27 (+C4-*epi*-27): $R_f = 0.63$ (硅胶, EtOAc :己烷 $1:4$); $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +30.4$ ($c = 0.45$, CH_2Cl_2); FT-IR (净的): $\nu_{\text{max}} = 2952, 2934, 2898, 2859, 1697, 1613, 1562, 1514, 1471, 1445, 1370, 1252, 1159, 1088, 1059, 1011, 954, 890, 830, 661\text{cm}^{-1}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz , 主要异构体) $\delta = 7.40$ (s, 1H), 7.30 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 6.86 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 5.69 (s, 1H), 5.60 (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 5.18 (t, $J = 2.6\text{Hz}$, 1H), 5.17 - 5.15 (m, 2H), 4.86 (dd, $J = 12.3, 5.1\text{Hz}$, 1H), 4.71 - 4.68 (m, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.60 (d, $J = 10.8\text{Hz}$, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.75 - 2.70 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.17 - 2.12 (m, 1H), 1.17 (s, 9H), 1.11 (s, 9H), 0.95 (s, 9H), 0.24 (s, 3H), 0.16 (s, 9H), 0.14 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150MHz , 主要异构体) $\delta = 194.5, 159.3, 151.7, 150.2, 147.3, 146.0, 142.1, 131.6, 130.3, 129.7, 129.5, 120.3, 116.3, 116.0, 114.3, 113.8, 108.6, 107.6, 104.5, 79.7, 72.9, 71.3, 71.1, 71.1, 69.8, 62.6, 57.1, 56.9, 55.3, 36.6, 26.3, 26.2, 26.0, 22.3, 21.5, 20.9, 18.7, 0.1, -4.3, -5.4\text{ppm}$; 对 $\text{C}_{50}\text{H}_{75}\text{O}_{12}\text{Si}_3^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 计算的HRMS (ESI-TOF) 为 951.4561 , 实测值为 951.4576 。

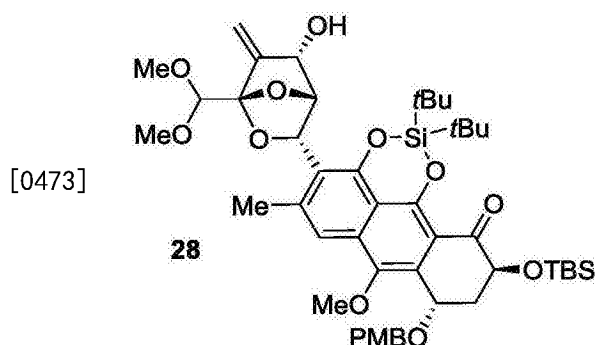


[0470] 缩醛5a和5b:在 -78°C 下向环氧酮6 (+4-*epi*-6) (140mg , 0.147mmol) 于 CH_2Cl_2 (4.4mL) 中的搅拌溶液滴加 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.1M 于 CH_2Cl_2 中, $440\mu\text{L}$, 0.044mmol , 0.3 个当量)。在该温度下搅拌6小时后,依序用 Et_3N ($40\mu\text{L}$) 和 NaHCO_3 (饱和水溶液, 10mL) 淬灭反应。用 CH_2Cl_2 ($3 \times 10\text{mL}$) 萃取所得混合物,并用无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机相并减压干燥。通过快速柱色谱法(硅胶, EtOAc :己烷 $1:20$)纯化残留物以产生呈黄色泡沫的标题化合物(5a, 75.0mg , 0.079mmol , 54% ; 5b, 25.0mg , 0.026mmol , 18%)。

[0471] 5a (通过偶合常数研究指定的立体化学结构[Padwa等, 1991; Kraehenbuehl等, 1995; Kraehenbuehl等, 1998; Muthusamy等, 2002]): $R_f = 0.68$ (硅胶, EtOAc :己烷 $1:4$); $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +168.8$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); FT-IR (净的): $\nu_{\text{max}} = 2934, 2897, 2859, 1697, 1609, 1559, 1514, 1471, 1445, 1398, 1369, 1250, 1161, 1110, 1052, 1032, 999, 892, 878, 827, 731, 661\text{cm}^{-1}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) $\delta = 7.31$ (s, 1H), 7.29 (d, $J = 9.1\text{Hz}$, 2H), 6.87 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 5.70 (d, $J = 3.1\text{Hz}$, 1H), 5.47 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 5.23 (t, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 5.06 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 4.96 (dd, $J = 4.2, 3.0\text{Hz}$, 1H), 4.87 - 4.84 (m, 2H), 4.71 - 4.69 (m, 2H), 4.60 (d, $J = 10.7\text{Hz}$, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.73 (ddd, $J = 13.5, 4.9,$

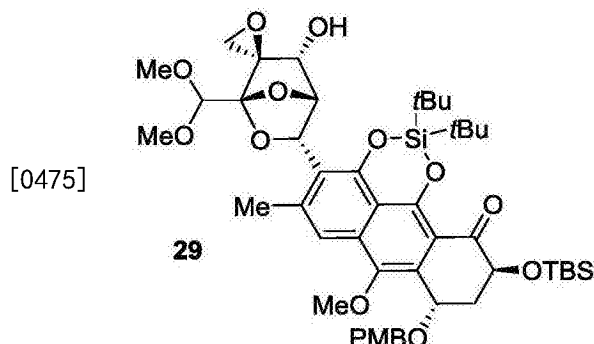
3.1Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.14 (dt, $J=13.4, 2.7$ Hz, 1H), 1.14 (s, 9H), 1.06 (s, 9H), 0.96 (s, 9H), 0.24 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), -0.33 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150MHz) $\delta=194.4, 159.3, 149.3, 148.8, 146.7, 146.2, 141.6, 130.2, 130.1, 129.8, 120.8, 116.8, 115.0, 113.9, 108.8, 106.6, 102.2, 79.9, 79.8, 73.2, 71.4, 71.1, 70.1, 62.7, 56.2, 55.7, 55.3, 36.4, 26.5, 26.3, 26.0, 24.1, 21.7, 20.5, 18.7, -0.4, -4.3, -5.4$ ppm; 对 $\text{C}_{50}\text{H}_{74}\text{NaO}_{12}\text{Si}_3^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$ 计算的HRMS (ESI-TOF) 为973.4370, 实测值为973.4380。

[0472] 5b (通过偶合常数研究指定的立体化学结构 [Padwa等, 1991; Kraehenbuehl等, 1995; Kraehenbuehl等, 1998; Muthusamy等, 2002]) : $R_f=0.65$ (硅胶, EtOAc:己烷1:4); $[\alpha]^{25}_D=+165.8$ ($c=1.0, \text{CH}_2\text{Cl}_2$); FT-IR (净的) : $\nu_{\text{max}}=2935, 2860, 1698, 1610, 1560, 1514, 1471, 1445, 1399, 1371, 1250, 1162, 1059, 1033, 1012, 938, 885, 840, 828, 781, 662\text{cm}^{-1}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) $\delta=7.34$ (s, 1H), 7.32 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.60 (s, 1H), 5.46 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 5.20 (t, $J=2.6$ Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 5.04 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.87 (dd, $J=12.6, 4.8$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.73 (ddd, $J=13.5, 4.7, 3.2$ Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.15 (dt, $J=13.4, 2.6$ Hz, 1H), 1.14 (s, 9H), 1.06 (s, 9H), 0.96 (s, 9H), 0.24 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), -0.06 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150MHz) $\delta=194.5, 159.4, 150.2, 149.8, 149.2, 146.2, 139.9, 130.5, 130.1, 129.9, 129.0, 119.2, 117.6, 115.3, 114.4, 113.9, 109.5, 107.0, 101.4, 85.4, 77.4, 71.3, 71.2, 70.0, 62.7, 56.2, 55.3, 55.0, 36.3, 26.4, 26.3, 26.0, 23.9, 21.7, 20.6, 18.7, 0.5, -4.3, -5.4$ ppm; 对 $\text{C}_{50}\text{H}_{75}\text{O}_{12}\text{Si}_2^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 计算的HRMS (ESI-TOF) 为951.4561, 实测值为951.4586。



[0474] 烯丙醇28: 将缩醛5a (52.2mg, 0.548mmol) 溶于TFA溶液 (0.1M于THF:H₂O5:1中, 5.5mL) 中。在25℃下搅拌5小时, 用NaHCO₃ (饱和水溶液, 10mL) 淬灭反应。用CH₂Cl₂ (3×5mL) 萃取所得混合物, 并用无水Na₂SO₄干燥合并的有机相并减压浓缩。通过快速柱色谱法 (硅胶, EtOAc:己烷1:10→1:4) 纯化残留物以产生呈黄色泡沫的标题化合物 (28, 31.0mg, 0.035mmol, 65%) 和回收的原材料 (5a, 12.5mg, 0.013mmol, 24%)。28: $R_f=0.61$ (硅胶, EtOAc:己烷1:2); $[\alpha]^{25}_D=+134.5$ ($c=1.0, \text{CH}_2\text{Cl}_2$); FT-IR (净的) : $\nu_{\text{max}}=3497, 2934, 2898, 2859, 1697, 1610, 1559, 1514, 1471, 1445, 1398, 1372, 1249, 1162, 1087, 1053, 1033, 937, 827, 781, 661\text{cm}^{-1}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) $\delta=7.37$ (s, 1H), 7.30 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J=8.6$ Hz, 3H), 5.66 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 5.53 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.21-5.19 (m, 2H), 4.88 (dd, $J=12.4, 5.0$ Hz, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.72 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 4.65-4.64 (m, 2H), 4.61 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.14 (dt, $J=13.6, 2.6$ Hz, 1H), 1.15 (s, 9H), 1.09 (s, 9H),

0.95 (s, 9H), 0.23 (s, 3H), 0.13 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150MHz) δ = 194.5, 159.3, 150.1, 149.1, 147.3, 146.1, 138.6, 130.8, 130.2, 129.7, 129.3, 119.3, 118.3, 115.3, 114.5, 113.8, 108.7, 107.5, 102.2, 79.5, 79.2, 75.2, 71.3, 71.2, 69.8, 62.7, 56.3, 55.8, 55.3, 36.4, 26.2, 26.0, 24.7, 21.5, 20.9, 18.7, -4.3, -5.4 ppm; 对于 $\text{C}_{47}\text{H}_{67}\text{O}_{12}\text{Si}_2^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 计算的 HRMS (ESI-TOF) 为 879.4166, 实测值为 879.4177。

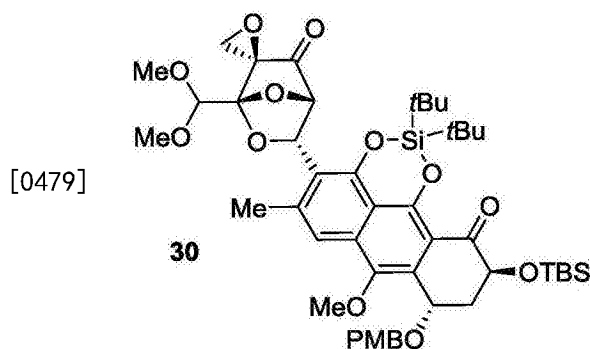


[0476] 环氧醇29: 在25℃下向烯丙醇28 (30.1mg, 0.034mmol) 于丙酮 (1.0mL) 中的搅拌溶液依序添加 OsO_4 (0.08M 水溶液, 85 μL , 0.068mmol, 0.2个当量) 和 NMO (0.48M 水溶液, 283 μL , 0.136mmol, 4.0个当量)。在该温度下搅拌12小时后, 用 Na_2SO_3 (10% 水溶液, 10mL) 淬灭反应。再搅拌所得混合物30分钟, 然后用 CH_2Cl_2 (3 $\times$ 5mL) 萃取, 并且用无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机相并减压浓缩。通过快速柱色谱法 (硅胶, EtOAc: 己烷 1:2) 纯化残留物以产生呈黄色泡沫的三元醇中间体 (26.3mg, 0.029mmol)。

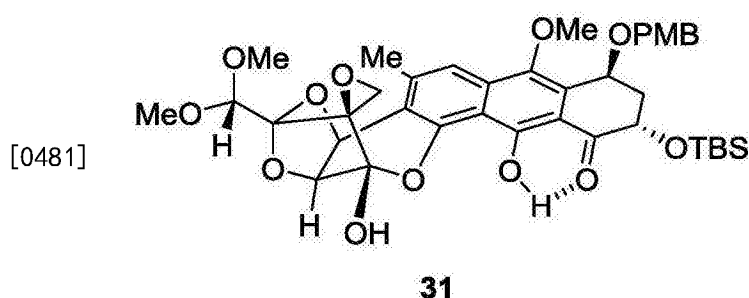
[0477] 在25℃下向上述三元醇中间体 (26.3mg, 0.029mmol) 于 CH_2Cl_2 (1.0mL) 中的搅拌溶液依序添加 Et_3N (14.6mg, 0.144mmol, 5.0个当量)、DMAP (2.0mg, 0.0144mmol, 0.5个当量) 和 TsCl (16.4mg, 0.144mmol, 5.0个当量)。在该温度下搅拌5小时后, 用 NH_4Cl (饱和水溶液, 5mL) 淬灭反应。用 CH_2Cl_2 (3 $\times$ 5mL) 萃取所得混合物, 并用水 Na_2SO_4 干燥合并的有机相并减压浓缩。通过快速柱色谱法 (硅胶, EtOAc: 己烷 1:2) 纯化残留物以产生呈黄色泡沫的相应主要甲苯磺酸盐中间体 (31.0mg, 0.029mmol)。

[0478] 在25℃下向上述甲苯磺酸盐中间体 (31.0mg, 0.029mmol) 于 MeOH (1.0mL) 中的搅拌溶液添加 K_2CO_3 (8.0mg, 0.058mmol, 2.0个当量)。在该温度下搅拌所得反应混合物1小时, 然后直接进行快速柱色谱法 (硅胶, EtOAc: 己烷 4:1) 以产生呈黄色泡沫的标题化合物 (29, 25.0mg, 0.028mmol, 82%, 三个步骤)。29: R_f = 0.52 (硅胶, EtOAc: 己烷 1:2); $[\alpha]_D^{25}$ = +106.5 (c = 1.0, CH_2Cl_2); FT-IR (净的): ν_{max} = 3487, 2934, 2859, 1696, 1610, 1560, 1514, 1471, 1445, 1399, 1371, 1249, 1162, 1079, 1055, 1003, 978, 828, 662 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) δ = 7.39 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.6Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.6Hz, 2H), 5.66 (d, J = 2.8Hz, 1H), 5.40 (dd, J = 4.8, 3.3Hz, 1H), 5.19 (t, J = 2.5Hz, 1H), 4.86 (dd, J = 12.3, 5.1Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.71 (d, J = 10.9Hz, 1H), 4.60 (d, J = 10.9Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 9.1, 5.1Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.29 (d, J = 5.5Hz, 1H), 3.07 (d, J = 5.4Hz, 1H), 2.73-2.71 (m, 4H), 2.14 (dt, J = 13.6, 2.5Hz, 1H), 1.15 (s, 9H), 1.09 (s, 9H), 0.95 (s, 9H), 0.23 (s, 3H), 0.13 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150MHz) δ = 194.5, 159.2, 150.0, 149.1, 146.1, 138.9, 130.7, 130.2, 129.6, 129.4, 118.7, 118.1, 115.3, 114.6, 113.8, 108.0, 100.1, 79.3, 78.0, 76.2, 71.3, 71.1, 69.7, 67.9, 62.7, 56.7, 56.1, 55.3, 47.6, 36.5, 26.3,

26.3, 26.0, 24.0, 21.5, 20.8, 18.7, -4.3, -5.4 ppm; 对 $C_{47}H_{67}O_{13}Si_2^+ [M+H]^+$ 计算的 HRMS (ESI-TOF) 为 895.4136, 实测值为 895.4115。

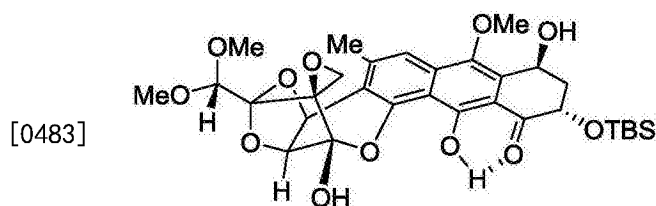


[0480] 酮环氧化物30:在25℃下向环氧醇29 (30.0mg, 0.034mmol) 于 CH_2Cl_2 中的搅拌溶液添加 $NMO \cdot H_2O$ (13.6mg, 0.101mmol, 3.0个当量) 和 TPAP (2.4mg, 0.007mmol, 0.2个当量)。在该温度下搅拌所得反应混合物1小时, 然后直接进行快速柱色谱法 (硅胶, EtOAc:己烷1:4) 以产生呈黄色泡沫的标题化合物 (30, 27.8mg, 0.031mmol, 93%)。30: $R_f = 0.51$ (硅胶, EtOAc:己烷1:4); $[\alpha]_D^{25} = +192.9$ ($c = 1.0, CH_2Cl_2$); FT-IR (净的): $\nu_{max} = 2934, 2859, 1788, 1702, 1611, 1514, 1471, 1445, 1373, 1250, 1162, 1082, 1045, 1010, 827, 662 cm^{-1}$; 1H NMR ($CDCl_3$, 600MHz) $\delta = 7.33$ (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.5 Hz$, 2H), 6.86 (d, $J = 8.5 Hz$, 2H), 5.62 (d, $J = 3.8 Hz$, 1H), 5.45 (d, $J = 3.8 Hz$, 1H), 5.19 (br s, 1H), 4.88-4.85 (m, 2H), 4.70 (d, $J = 10.9 Hz$, 1H), 4.60 (d, $J = 10.9 Hz$, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.39 (d, $J = 6.4 Hz$, 1H), 3.10 (d, $J = 6.4 Hz$, 1H), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.17 (s, 9H), 1.09 (s, 9H), 0.95 (s, 9H), 0.23 (s, 3H), 0.13 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150MHz) $\delta = 202.1, 194.5, 159.2, 150.3, 149.1, 146.1, 138.8, 131.0, 130.2, 129.7, 129.6, 118.0, 117.1, 115.3, 114.6, 113.8, 107.5, 99.9, 82.0, 78.0, 71.3, 71.1, 69.7, 62.7, 61.8, 57.1, 56.2, 55.3, 50.1, 36.4, 26.3, 26.2, 26.0, 23.8, 21.5, 20.8, 18.7, -4.3, -5.4 ppm$; 对 $C_{47}H_{65}O_{13}Si_2^+ [M+H]^+$ 计算的 HRMS (ESI-TOF) 为 893.3958, 实测值为 893.3934。所有光谱数据与文献中报告的那些一致。(Švenda等, 2011)

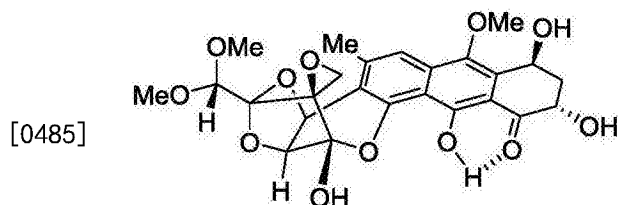


[0482] 半缩醛31:在25℃下向酮环氧化物30 (20.1mg, 0.0225mmol) 于 CH_3CN (1.0mL) 中的搅拌溶液添加 $Et_3N \cdot 3HF$ (10.0mg, 0.061mmol, 3.0个当量)。在该温度下搅拌15分钟后, 用 $NaHCO_3$ (5%水溶液, 5mL) 淬灭反应并用 EtOAc (10mL) 稀释。用 H_2O (5mL) 和盐水 (5mL) 依序洗涤所得混合物, 用无水 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。通过快速柱色谱法 (硅胶, EtOAc:己烷2:1) 纯化残留物以产生呈橙色泡沫的标题化合物 (31, 15.0mg, 0.0199mmol, 88%)。31: $R_f = 0.42$ (硅胶, EtOAc:己烷2:1); $[\alpha]_D^{25} = +200.3$ ($c = 1.0, CH_2Cl_2$); FT-IR (净的): $\nu_{max} = 3412, 2952, 2930, 2855, 1620, 1570, 1514, 1390, 1124, 1067, 1033, 983, 945, 870, 836, 778 cm^{-1}$; 1H NMR

(CDCl₃, 600MHz) δ = 14.78 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.6Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.6Hz, 2H), 5.25 (d, J = 4.0Hz, 1H), 5.16 (t, J = 2.5Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.4, 5.1Hz, 1H), 4.88 (d, J = 4.0Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.69 (d, J = 11.0Hz, 1H), 4.58 (d, J = 11.0Hz, 1H), 4.48 (br s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.09 (d, J = 5.3Hz, 1H), 2.95 (d, J = 5.3Hz, 1H), 2.71 (ddd, J = 13.4, 5.0, 3.4Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.18 (td, J = 13.4, 2.3Hz, 1H), 0.96 (s, 9H), 0.23 (s, 3H), 0.16 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 150MHz) δ = 203.3, 162.6, 159.3, 151.4, 144.1, 141.8, 135.1, 130.1, 129.5, 127.6, 116.4, 114.9, 114.6, 113.9, 108.6, 103.8, 100.1, 98.5, 73.2, 70.9, 69.7, 69.3, 69.2, 68.9, 62.7, 57.0, 56.7, 55.3, 50.4, 36.2, 25.9, 20.4, 18.6, -4.4, -5.3 ppm; 对 C₃₉H₄₉O₁₃Si⁺[M+H]⁺ 计算的 HRMS (ESI-TOF) 为 753.2937, 实测值为 753.2952。所有光谱数据与文献中报告的那些一致。(Švenda 等, 2011)

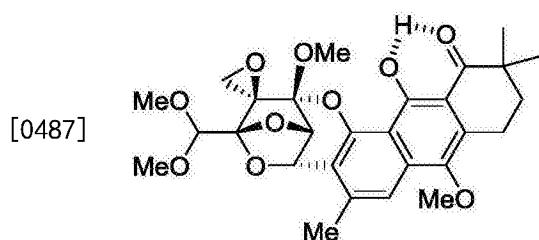
**32**

[0484] 羟基半缩醛 32: 在 25℃ 下向使用铝箔遮光的反应瓶中的半缩醛 31 (15.2mg, 0.0202mmol) 于 CH₂Cl₂ (1.0mL) 和 H₂O (0.1mL) 中的搅拌溶液添加 DDQ (6.9mg, 0.0303mmol, 1.5 个当量)。在该温度下搅拌 3 小时后, 用盐水 (5mL) 淬灭反应。用 CH₂Cl₂ (3×5mL) 萃取所得混合物, 用无水 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩。通过快速柱色谱法 (硅胶, EtOAc: 己烷 3:1) 纯化残留物以产生呈橙色泡沫的标题化合物 (31, 11.9mg, 0.0187mmol, 93%)。32: R_f = 0.70 (硅胶, EtOAc); $[\alpha]^{25}_D$ = +131.5 (c = 0.2, CH₂Cl₂); FT-IR (净的): $\nu_{\max}$ = 2930, 2854, 1620, 1570, 1514, 1444, 1390, 1250, 1157, 1124, 1067, 983, 871, 837, 779 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 600MHz) δ = 14.63 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.42 (t, J = 3.0Hz, 1H), 5.25 (d, J = 4.0Hz, 1H), 4.88 (dd, J = 11.7, 4.9Hz, 1H), 4.83 (d, J = 4.0Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.42 (br s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.13 (d, J = 5.3Hz, 1H), 3.03 (d, J = 5.3Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.53 (br s, 1H), 2.49 (dt, J = 13.5, 4.5Hz, 1H), 2.34 (dt, J = 13.6, 3.4Hz, 1H), 0.94 (s, 9H), 0.21 (s, 3H), 0.16 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 150MHz) δ = 202.8, 162.4, 151.5, 143.8, 142.0, 135.2, 129.6, 116.1, 114.8, 114.6, 107.9, 103.9, 100.1, 98.5, 73.2, 69.6, 69.4, 69.3, 62.6, 57.0, 56.6, 50.5, 38.6, 25.8, 20.4, 18.5, -4.5, -5.3 ppm; 对于 C₃₁H₄₁O₁₂Si⁺[M+H]⁺ 计算的 HRMS (ESI-TOF) 为 633.2362, 实测值为 633.2344。

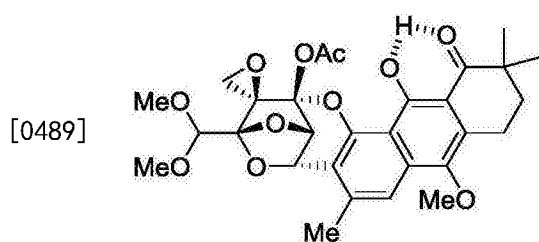
**1: DC-45-A2**

[0486] DC-45-A2 (1): 在 25℃ 下向使用铝箔遮光的反应瓶中的酮 31 (10.2mg, 0.0161mmol) 于 CH₃CN (1.0mL) 中的搅拌溶液添加 Et₃N · 3HF (49.0mg, 0.30mmol, 20 个当量)。在该温度下搅拌 12 小时后, 用 NaHCO₃ (5% 水溶液, 5mL) 淬灭反应并用 EtOAc (10mL) 稀释。依序用水 (5mL) 和

盐水 (5mL) 洗涤所得混合物, 用 Na_2SO_4 无水干燥, 并减压浓缩。通过制备HPLC纯化残留物 (Atlantis Prep T3 OBD柱, $5\mu\text{m}$, $19\times 150\text{mm}$, 271nm 下UV检测, 用20%于 H_2O 中的 MeCN 等度洗脱, 流速: $10\text{mL}/\text{min}$, $32\rightarrow 34\text{min}$) 以产生呈橙色固体的DC-45-A2 ($1, 7.2\text{mg}$, 0.0138mmol , 86%)。1: $R_f=0.21-0.62$ (残渣, 硅胶, EtOAc); $[\alpha]^{25}_D=+182$ ($c=0.3$, CH_2Cl_2); FT-IR (净的): $\nu_{\text{max}}=3364, 2961, 2926, 2853, 1621, 1571, 1446, 1387, 1099, 1067, 1014, 940, 801\text{cm}^{-1}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) $\delta=14.00$ (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.26 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 4.92 (dd, $J=12.6, 5.2\text{Hz}$, 1H), 4.84 (d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.15 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 3.03 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), $2.74-2.70$ (m, 1H), 2.62 (s, 3H), $2.21-2.16$ (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150MHz) $\delta=203.2, 162.3, 151.7, 144.4, 142.7, 135.7, 129.4, 116.4, 115.0, 114.7, 107.1, 103.9, 100.1, 98.6, 73.2, 69.6, 69.3, 67.7, 62.8, 61.9, 57.0, 56.7, 50.5, 36.9, 20.5\text{ppm}$; 对 $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_{12}^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算的HRMS (ESI-TOF) 为519.1497, 实测值为519.1482。所有光谱数据与文献中报告的那些一致。(Švenda等, 2011)

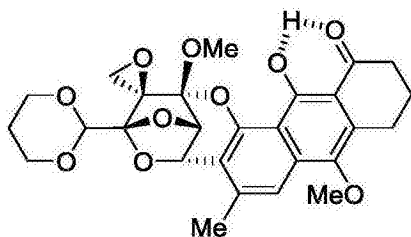


[0488] KCN-TrOx5: $[\alpha]^{25}_D=+190.9$ ($c=0.23$, CH_2Cl_2); FT-IR (净的): $\nu_{\text{max}}=2926, 2852, 1622, 1570, 1446, 1390, 1225, 1193, 1113, 1078, 1043, 1006, 974, 801\text{cm}^{-1}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) $\delta=15.04$ (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.22 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 4.81 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.05 (dd, $J=5.0, 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.90 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 2.88 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.95 (dd, $J=6.4, 6.4\text{Hz}$, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.29 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150MHz) $\delta=209.5, 163.5, 151.4, 142.2, 141.6, 135.1, 129.9, 115.5, 113.4, 113.1, 109.5, 104.5, 102.0, 99.9, 71.4, 69.2, 60.8, 57.1, 56.7, 52.8, 41.6, 35.6, 25.1, 25.0, 20.4, 19.6\text{ppm}$ 。



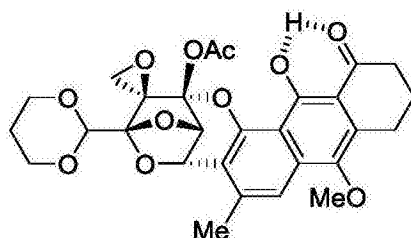
[0490] KCN-TrOx6: $[\alpha]^{25}_D=+201.7$ ($c=0.18$, CH_2Cl_2); FT-IR (净的): $\nu_{\text{max}}=2926, 1767, 1622, 1569, 1446, 1391, 1211, 1089, 1044, 990, 868, 803\text{cm}^{-1}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) $\delta=14.88$ (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.60 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 5.26 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), $3.05-3.01$ (m, 3H), 2.96 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), $1.96-1.89$ (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.26 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150MHz) $\delta=209.3, 169.0, 163.5, 150.9, 142.1, 141.3, 135.1, 130.0, 115.8, 113.1, 112.6, 109.6, 103.9, 100.9, 99.7, 71.1, 69.3, 69.1, 60.8, 56.8, 56.2, 48.0, 41.5, 35.6, 25.1, 25.0, 21.8, 20.3, 19.6\text{ppm}$ 。

[0491]



[0492] KCN-TrOX8: $R_f=0.77$ (硅胶, EtOAc: 己烷 1:1); $[\alpha]^{25}_D=+268.8$ ($c=0.08$, CH_2Cl_2); FT-IR (净的): $\nu_{\max}=2920, 1620, 1570, 1445, 1389, 1236, 1180, 1094, 1074, 1014, 918\text{cm}^{-1}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) $\delta=14.80$ (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.26 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.84 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 4.29 (dd, $J=4.8, 11.4\text{Hz}$, 1H), 4.12 (dd, $J=4.8, 11.4\text{Hz}$, 1H), 3.89 (dt, $J=3.0, 12.6\text{Hz}$, 1H), 3.80–3.76 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.08–2.99 (m, 1H), 2.96 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 2.87 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 2.73 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.26–2.17 (m, $J=1\text{H}$), 2.11–2.07 (m, $J=2\text{H}$), 1.37 (d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150MHz) $\delta=204.4, 163.01, 151.5, 142.4, 142.0, 135.2, 130.2, 115.6, 113.2, 113.2, 111.0, 103.1, 102.0, 96.3, 71.5, 69.2, 69.0, 67.5, 67.4, 60.9, 52.8, 38.8, 25.6, 23.6, 22.1, 20.7\text{ppm}$.

[0493]

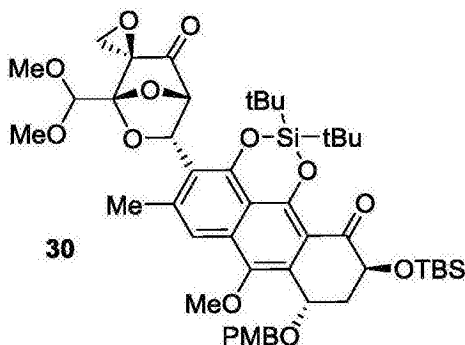


[0494] KCN-TrOX9: $[\alpha]^{25}_D=+181.8$ ($c=0.11$, CH_2Cl_2); FT-IR (净的): $\nu_{\max}=2923, 1767, 1621, 1571, 1445, 1389, 1347, 1234, 1212, 1180, 1097, 1010, 984, 923, 876\text{cm}^{-1}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) $\delta=14.80$ (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.62 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 5.30 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.30 (dd, $J=2.4, 11.8\text{Hz}$, 1H), 4.15 (dd, $J=4.9, 11.5\text{Hz}$, 1H), 3.90 (dt, $J=2.5, 12.2\text{Hz}$, 1H), 3.79 (dt, $J=2.5, 12.1\text{Hz}$, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.03–2.98 (m, 4H), 2.70 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.25–2.19 (m, $J=1\text{H}$), 2.09–2.05 (m, $J=2\text{H}$), 1.39 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150MHz) $\delta=204.3, 168.9, 163.0, 151.0, 142.3, 141.7, 135.3, 130.3, 116.0, 113.0, 112.7, 111.1, 102.6, 110.8, 96.3, 71.2, 69.5, 69.0, 67.5, 67.4, 60.9, 48.0, 38.8, 25.5, 23.6, 22.1, 21.8, 20.6\text{ppm}$.

[0495] 实施例4-与Švenda等人的 ^1H 和 ^{13}C NMR结构比较

[0496] 酮环氧化物30的 ^1H 和 ^{13}C NMR光谱数据的比较 (Švenda 等人和本文)

[0497]



[0498] 表1a. ^1H NMR光谱数据的比较

[0499]	来自 Švenda 等人的数据 (CDCl_3 , 500 MHz)	来自本文的数据 (CDCl_3 , 600 MHz)	$\Delta\delta$ (ppm)
	7.33 (s, 1 H)	7.33 (s, 1 H)	0.00
	7.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H)	7.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H)	0.00
	6.86 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H)	6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H)	0.00
	5.62 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H)	5.62 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H)	0.00
	5.44 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H)	5.45 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H)	-0.01
	5.19 (dd, $J = 3.0, 2.5$ Hz, 1 H)	5.19 (br s, 1 H)	0.00
	4.86 (dd, $J = 12.0, 5.0$ Hz, 1 H)	4.88 – 4.85 (m, 2 H)	—

	来自 Švenda 等人的数据 (CDCl ₃ , 500 MHz)	来自本文的数据 (CDCl ₃ , 600 MHz)	$\Delta\delta$ (ppm)
[0500]	4.85 (s, 1 H)		
	4.70 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H)	4.70 (d, $J = 10.9$ Hz, 1 H)	0.00
	4.60 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H)	4.60 (d, $J = 10.9$ Hz, 1 H)	0.00
	3.87 (s, 3 H)	3.87 (s, 3 H)	0.00
	3.79 (s, 3 H)	3.79 (s, 3 H)	0.00
	3.69 (s, 3 H)	3.69 (s, 3 H)	0.00
	3.58 (s, 3 H)	3.58 (s, 3 H)	0.00
	3.39 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H)	3.39 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H)	0.00
	3.10 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H)	3.10 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H)	0.00
	2.74 – 2.70 (m, 1 H)	2.74 – 2.70 (m, 1 H)	0.00
	2.59 (s, 3 H)	2.59 (s, 3 H)	0.00
	2.16 – 2.10 (m, 1 H)	2.15 – 2.11 (m, 1 H)	—
	1.17 (s, 9 H)	1.17 (s, 9 H)	0.00
	1.09 (s, 9 H)	1.09 (s, 9 H)	0.00
	0.95 (s, 9 H)	0.95 (s, 9 H)	0.00
	0.23 (s, 3 H)	0.23 (s, 3 H)	0.00
	0.13 (s, 3 H)	0.13 (s, 3 H)	0.00

[0501] 表1b. ¹³C NMR光谱数据的比较

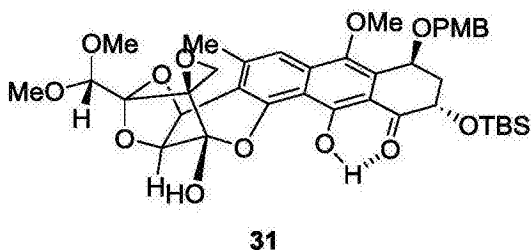
	来自 Švenda 等人的数据 (CDCl ₃ , 125 MHz)	来自本文的数据 (CDCl ₃ , 150 MHz)	$\Delta\delta$ (ppm)
[0502]	202.1	202.1	0.0
	194.5	194.5	0.0
	159.3	159.2	0.1
	150.3	150.3	0.0
	149.1	149.1	0.0
	146.1	146.1	0.0
	138.8	138.8	0.0
	131.0	131.0	0.0
	130.3	130.2	0.1
	129.7	129.7	0.0

[0503]

来自 Švenda 等人的数据 (CDCl ₃ , 125 MHz)	来自本文的数据 (CDCl ₃ , 150 MHz)	$\Delta\delta$ (ppm)
129.6	129.6	0.0
118.0	118.0	0.0
117.1	117.1	0.0
115.3	115.3	0.0
114.6	114.6	0.0
113.8	113.8	0.0
107.5	107.5	0.0
99.9	99.9	0.0
82.0	82.0	0.0
78.0	78.0	0.0
71.3	71.3	0.0
71.1	71.1	0.0
69.7	69.7	0.0
62.8	62.7	0.1
61.8	61.8	0.0
57.1	57.1	0.0
56.2	56.2	0.0
55.3	55.3	0.0
50.1	50.1	0.0
36.4	36.4	0.0
26.3	26.2	0.1
26.2	26.2	0.0
26.0	26.0	0.0
23.8	23.8	0.0
21.5	21.5	0.0
20.9	20.8	0.1
18.7	18.7	0.0
-4.3	-4.3	0.0
-5.4	-5.4	0.0

[0504] 半缩醛31的¹H和¹³C NMR光谱数据的比较 (Švenda 等人和本文)

[0505]

[0506] 表2a. ¹H NMR光谱数据的比较

	来自 Švenda 等人的数据 (CDCl ₃ , 500 MHz)	来自本文的数据 (CDCl ₃ , 600 MHz)	$\Delta\delta$ (ppm)
[0507]	14.81 (s, 1 H)	14.78 (s, 1 H)	0.03
	7.47 (s, 1 H)	7.41 (s, 1 H)	0.06
	7.28 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H)	7.27 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H)	0.01
	6.87 (d, $J=9.0$ Hz, 2 H)	6.86 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H)	0.01
	5.26 (d, $J=4.0$ Hz, 1 H)	5.25 (d, $J=4.0$ Hz, 1 H)	0.01
	5.18 (dd, $J=3.0, 2.0$ Hz, 1 H)	5.16 (t, $J=2.5$ Hz, 1 H)	0.02
	4.95 (dd, $J=12.5, 5.0$ Hz, 1 H)	4.94 (dd, $J=12.4, 5.1$ Hz, 1 H)	0.01
	4.84 (d, $J=4.0$ Hz, 1 H)	4.88 (d, $J=4.0$ Hz, 1 H)	-0.04
	4.69 (d, $J=10.5$ Hz, 1 H)	4.69 (d, $J=11.0$ Hz, 1 H)	0.00
	4.70 (s, 1 H)	4.69 (s, 1 H)	0.01
	4.58 (d, $J=11.5$ Hz, 1 H)	4.58 (d, $J=11.0$ Hz, 1 H)	0.00
	4.31 (s, 1 H)	4.48 (s, 1 H)	-0.17
	3.83 (s, 3 H)	3.81 (s, 3 H)	0.02
	3.80 (s, 3 H)	3.79 (s, 3 H)	0.01
	3.62 (s, 3 H)	3.61 (s, 3 H)	0.01
	3.46 (s, 3 H)	3.46 (s, 3 H)	0.00
	2.98 (d, $J=5.5$ Hz, 1 H)	2.95 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H)	0.03
	2.74 – 2.69 (m, 1 H)	2.71 (ddd, $J=13.4, 5.0, 3.4$ Hz, 1 H)	—
	2.60 (s, 3 H)	2.57 (s, 3 H)	0.03
	2.20 – 2.15 (m, 1 H)	2.18 (dt, $J=13.4, 2.3$ Hz, 1 H)	—
	0.96 (s, 9 H)	0.96 (s, 9 H)	0.00
	0.23 (s, 3 H)	0.23 (s, 3 H)	0.00
	0.16 (s, 3 H)	0.16 (s, 3 H)	0.00

[0508] 表2b. ¹³C NMR光谱数据的比较

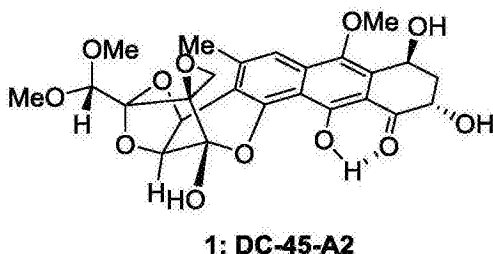
	来自 Švenda 等人的数据 (CDCl ₃ , 125 MHz)	来自本文的数据 (CDCl ₃ , 150 MHz)	$\Delta\delta$ (ppm)
[0509]	203.2	203.3	-0.1
	162.6	162.6	0.0
	159.3	159.3	0.0
	151.3	151.4	-0.1
	144.0	144.1	-0.1
	141.8	141.8	0.0

[0510]

来自 Švenda 等人的数据 (CDCl ₃ , 125 MHz)	来自本文的数据 (CDCl ₃ , 150 MHz)	$\Delta\delta$ (ppm)
135.0	135.1	-0.1
130.1	130.0	0.1
129.5	129.5	0.0
127.5	127.6	-0.1
116.3	116.4	-0.1
114.8	114.9	-0.1
114.7	114.6	0.1
113.8	113.9	-0.1
108.5	108.6	-0.1
103.8	103.8	0.0
100.1	100.1	0.0
98.5	98.5	0.0
73.2	73.2	0.0
70.9	70.9	0.0
69.7	69.7	0.0
69.2	69.3	-0.1
69.2	69.2	0.0
68.9	68.9	0.0
62.7	62.7	0.0
56.9	57.0	-0.1
56.6	56.7	-0.1
55.2	55.3	-0.1
50.3	50.4	-0.1
36.1	36.2	-0.1
25.9	25.9	0.0
20.4	20.4	0.0
18.6	18.6	0.0
-4.4	-4.4	0.0
-5.4	-5.4	0.0

[0511] DC-45-A2的¹H和¹³C NMR光谱数据的比较 (Švenda 等人和本文)

[0512]

[0513] 表3a. ¹H NMR光谱数据的比较

	来自 Švenda 等人的数据 (CDCl ₃ , 500 MHz)	来自本文的数据 (CDCl ₃ , 600 MHz)	$\Delta\delta$ (ppm)
[0514]	13.99 (s, 1 H)	14.00 (s, 1 H)	-0.01
	7.43 (s, 1 H)	7.46 (s, 1 H)	-0.03
	5.45 (s, 1 H)	5.45 (s, 1 H)	0.00
	5.25 (d, $J=3.6$ Hz, 1 H)	5.26 (d, $J=3.9$ Hz, 1 H)	-0.01
	4.91 (dd, $J=12.6, 4.8$ Hz, 1 H)	4.92 (dd, $J=12.6, 5.2$ Hz, 1 H)	-0.01
	4.85 (d, $J=3.6$ Hz, 1 H)	4.84 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H)	0.01
	4.71 (s, 1 H)	4.71 (s, 1 H)	0.00
	4.58 (br s, 1 H)	—	—
	3.92 (s, 3 H)	3.92 (s, 3 H)	0.00
	3.62 (s, 3 H)	3.62 (s, 3 H)	0.00
	3.47 (s, 3 H)	3.47 (s, 3 H)	0.00
	3.13 (d, $J=4.8$ Hz, 1 H)	3.15 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H)	-0.02
	3.02 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H)	3.03 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H)	-0.01
	2.74 – 2.70 (m, 1 H)	2.74 – 2.70 (m, 1 H)	—
	2.61 (s, 3 H)	2.62 (s, 3 H)	-0.01
	2.33 (br s, 1 H)	—	—
	2.21 – 2.17 (m, 1 H)	2.21 – 2.16 (m, 1 H)	—

[0515] 表3b. ¹³C NMR光谱数据的比较

	来自 Švenda 等人的数据 (CDCl ₃ , 125 MHz)	来自本文的数据 (CDCl ₃ , 150 MHz)	$\Delta\delta$ (ppm)
[0516]	203.3	203.2	0.1
	162.2	162.3	-0.1
	151.6	151.7	-0.1
	144.4	144.4	0.0
	142.6	142.7	-0.1
	135.6	135.7	-0.1
	129.3	129.4	-0.1
	116.3	116.4	-0.1
	115.0	115.0	0.0
	114.5	114.7	-0.2
	107.2	107.1	0.1
	103.9	103.9	0.0
	100.1	100.1	0.1
	98.7	98.6	0.0
	73.3	73.2	0.1

	来自 Švenda 等人的数据 (CDCl ₃ , 125 MHz)	来自本文的数据 (CDCl ₃ , 150 MHz)	Δδ (ppm)
[0517]	69.5	69.6	-0.1
	69.2	69.3	-0.1
	67.7	67.7	0.0
	62.9	62.8	0.1
	61.8	61.9	-0.1
	57.0	57.0	0.0
	56.6	56.7	-0.1
	50.3	50.5	-0.2
	37.0	36.9	0.1
	20.5	20.5	0.0

[0518] 实施例5-生物活性

[0519] A. 细胞毒性测定

[0520] 细胞在T75烧瓶中培养至约50-80%融合并用胰蛋白酶收获到单细胞悬液中。在组织培养板中在50μL/孔培养基中每孔接种五百(500)个细胞并在37℃下孵育18-24小时。在DMSO中将化合物稀释为400×最终所需浓度。然后在培养基中的稀释于DMSO中的连续稀释液,达到0.25%的最终DMSO浓度并且将50μL/孔的最终稀释液添加到细胞(Vf=100μL)中。接种并处理后,将细胞放回孵育箱中再72小时。按照生产商的说明制备CellTiter-Glo试剂并按100μL/孔添加到培养物中。CellTiter-Glo允许通过量化细胞内ATP浓度而选相对性列举代谢活性细胞。在环境室温下用CellTiter-Glo孵育5分钟后,将125μL/孔的Cell Titer Glo/细胞裂解物溶液转移到黑色测定板中,然后在30分钟内用光度计读数。由未接受任何处理(仅细胞培养基)的培养物获得的发光读数设为100%对照并将所有其它发光值归一化为这些对照(例如,归一化RLU,相对发光单位)。

[0521] B. 用于测定的细胞系

[0522] MES SA和MES SA/Dx细胞为子宫肉瘤。由MES SA产生MES SA Dx细胞系以实现MDR1的上调。MES-SA/Dx细胞表现出对许多化学治疗剂(包括柔红霉素、放线菌素D、长春新碱、紫杉酚、秋水仙碱)的明显交叉抗性以及对丝裂霉素C和美法仑的中等交叉抗性。293T细胞是人胚肾细胞系。

[0523] C. 活性结果

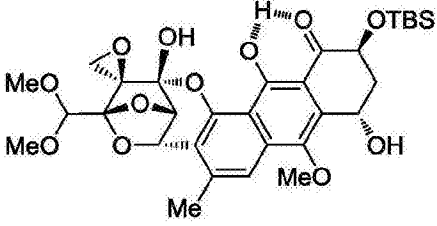
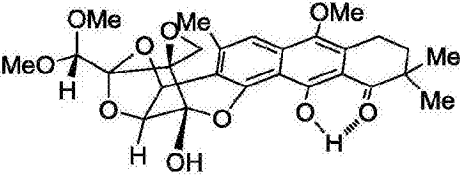
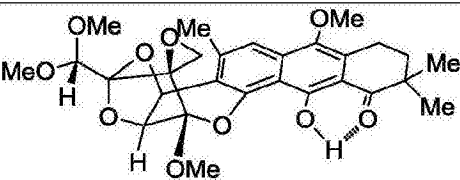
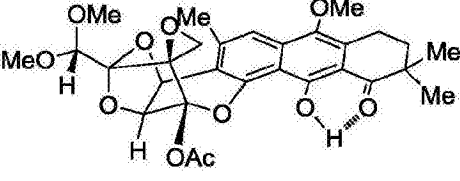
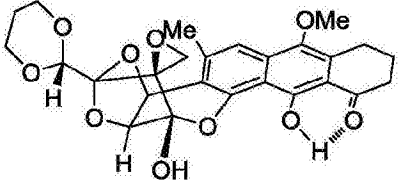
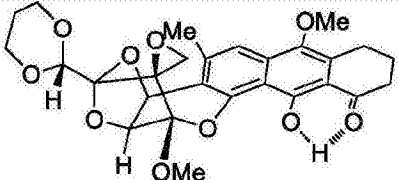
[0524] 图3A-3C和4A-4C及下面的表4中示出了测定结果。在这些测定中,Trox8在MES SA测定中显示出530pM活性,在MES SA DX测定中显示出380pM活性,并且在293T测定中显示出550pM活性。另外,Trox5、Trox7和Trox9也显示出良好的纳摩尔级细胞毒性。

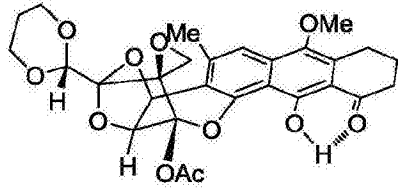
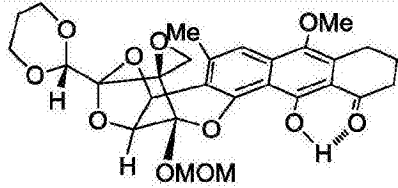
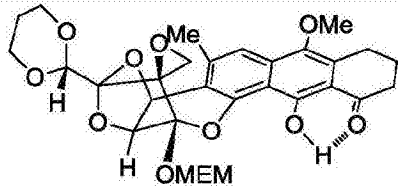
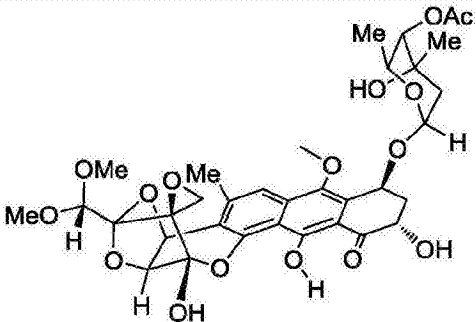
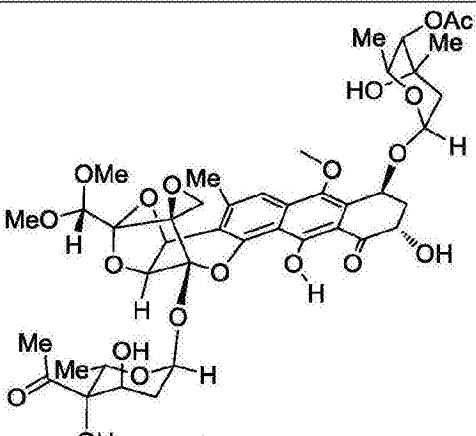
[0525] 表4: Trox4-Trox9的生物活性

[0526]

化合物 ID	MES SA	MES SA DX	293T
	IC ₅₀ nM	IC ₅₀ nM	IC ₅₀ nM
 KCN-Trlox1	不适用		
 KCN-Triox2	不适用		

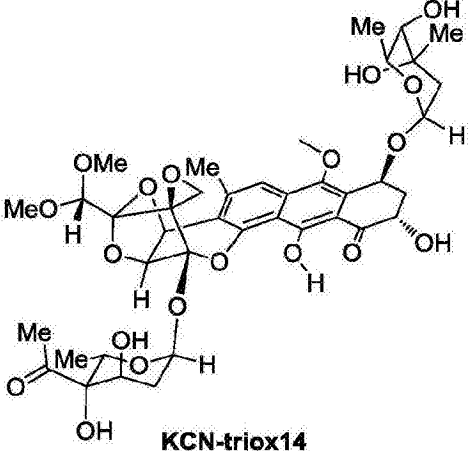
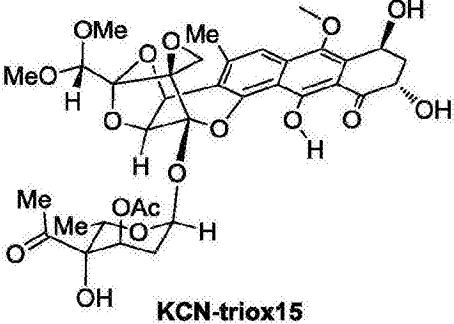
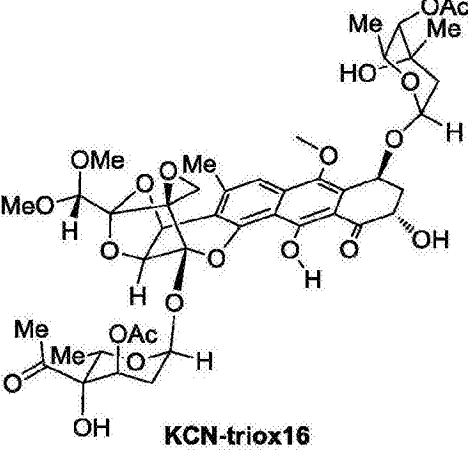
[0527]

化合物 ID	MES SA	MES SA DX	293T
	IC ₅₀ nM	IC ₅₀ nM	IC ₅₀ nM
 KCN-Triox3	不适用		
 KCN-Triox4	>1000	>1000	>1000
 KCN-Triox5	562.4	213	786.2
 KCN-Triox6	>1000	>1000	>1000
 KCN-Triox7	3.72	5.72	2.46
 KCN-Triox8	0.53	0.38	0.55

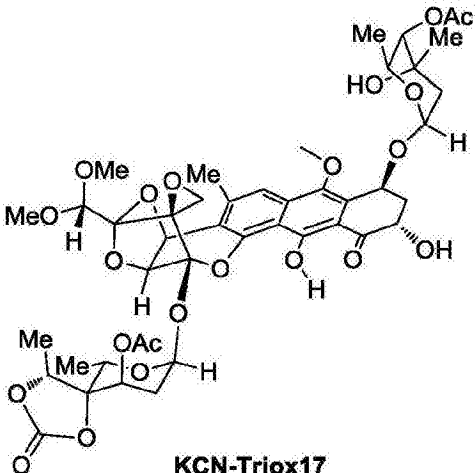
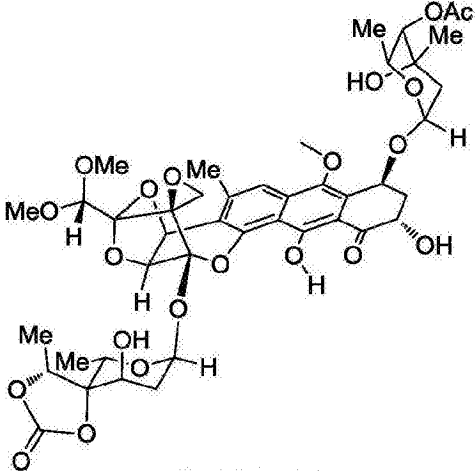
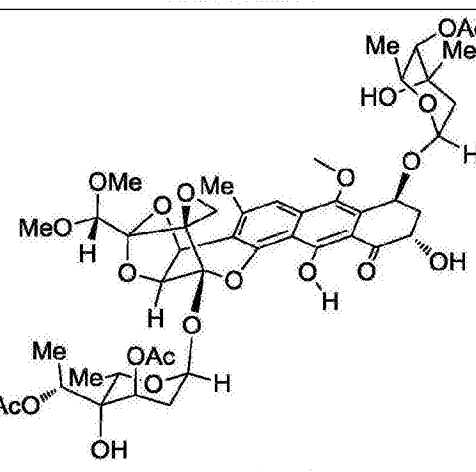
化合物 ID	MES SA	MES SA DX	293T
	IC ₅₀ nM	IC ₅₀ nM	IC ₅₀ nM
 KCN-Triox9	6.109	17.42	6.89
 KCN-Triox10			
 KCN-Triox11			
 KCN-triox12	18.08	>1000	14.89
 KCN-triox13	0.74	203.5	0.702

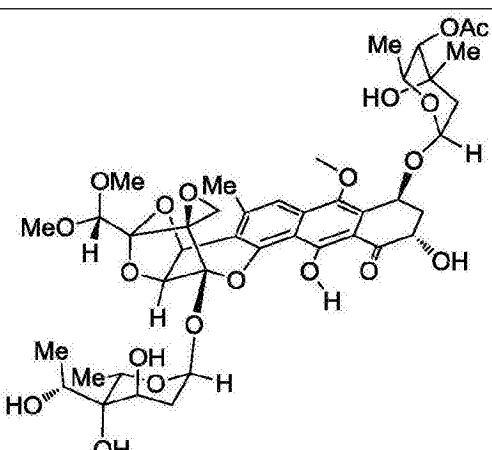
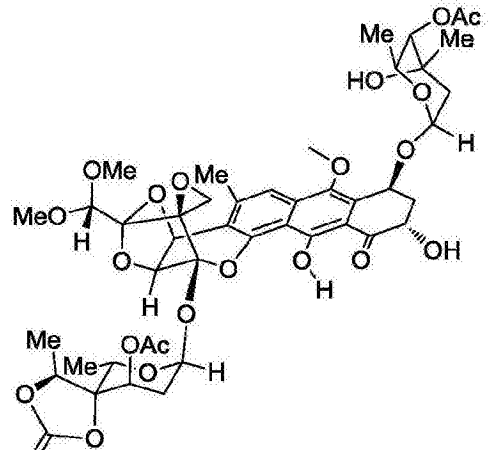
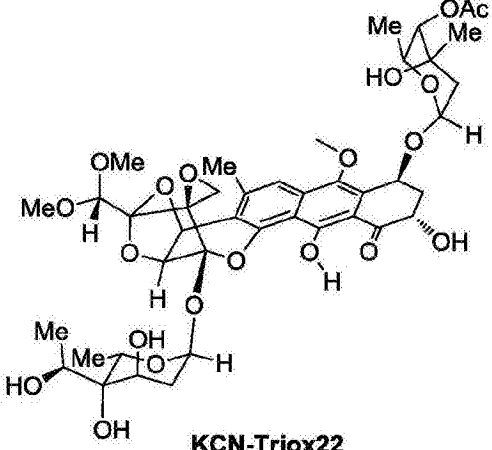
[0528]

[0529]

化合物 ID	MES SA	MES SA DX	293T
	IC ₅₀ nM	IC ₅₀ nM	IC ₅₀ nM
 KCN-triox14	11.06	>1000	8.016
 KCN-triox15	157.4	>1000	95.44
 KCN-triox16	2.02	>1000	2.815

[0530]

化合物 ID	MES SA	MES SA DX	293T
	IC ₅₀ nM	IC ₅₀ nM	IC ₅₀ nM
 KCN-Triox17			
 KCN-Triox18			
 KCN-Triox19			

化合物 ID	MES SA	MES SA DX	293T
	IC ₅₀ nM	IC ₅₀ nM	IC ₅₀ nM
 KCN-Triox20			
 KCN-Triox21			
 KCN-Triox22			

[0532] * * * * *

[0533] 根据本公开无需过度实验就可制成和执行本文公开和要求保护的所有组合物和/或方法。虽然已经根据优选实施方案描述了本发明的组合物和方法,但是对于本领域技术人员显而易见的是,在不脱离本发明的概念、精神和范围的前提下可以对所述组合物和/或方法以及步骤或步骤顺序应用改变。更具体地,将显而易见的是,化学和生理学相关的某些

试剂可以代替本文所述的试剂,同时获得相同或相似的结果。对于本领域技术人员显而易见的所有此类相似代用品和修改被认为在由所附权利要求书限定的本发明的精神、范围和概念内。

[0534] VIII.参考文献

[0535] 以下参考文献,就其提供对本文所阐述的那些补充的示例性程序或其它细节来说,通过引用明确并入本文:

[0536] Anderson, N.G., Practical Process Research & Development—A Guide For Organic Chemists, 2nd ed., Academic Press, New York, 2012.

[0537] March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 2007.

[0538] Greene's Protective Groups in Organic Chemistry, Wuts and Greene, Ed., 1973

[0539] Remington's Pharmaceutical Science, 15th Ed., 1035-1038 and 1570-1580, 1990.

[0540] Remington's Pharmaceutical Science, 15th Ed., 3:624-652, 1990.

[0541] US patent 4,459,291

[0542] U.S. Patent 5,739,169

[0543] U.S. Patent 5,801,005

[0544] U.S. Patent 5,824,311

[0545] U.S. Patents 5,830,880

[0546] U.S. Patents 5,846,945

[0547] WO 2003/035065

[0548] WO 2011/119549

[0549] Banwell et al., J. Org. Chem. 1994, 59, 6338-6343.

[0550] J. Cassidy et al., Cancer Chemother. Pharmacol. 1993, 31, 395-400.

[0551] Colman et al., Tetrahedron: Asymmetry 1999, 10, 4175-4182.

[0552] Davidson et al., J. Immunotherapy, 1998, 21 (5): 389.

[0553] de Sousa et al., Tetrahedron 2002, 58, 4643-4654.

[0554] Evans et al., J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 7613-7630.

[0555] Fitzner et al., Anal. Bioanal. Chem. 2008, 390, 1139-1147.

[0556] Gaoni, J. Chem. Soc. (C) 1968, 2925-2934.

[0557] Hauser et al., J. Org. Chem. 1978, 43, 178-180.

[0558] Hoyer et al., Nat. Protoc. 2007, 10, 2451-2457.

[0559] Kato et al., Tetrahedron 62, 7307-7318, 2006.

[0560] Kraehenbuehl et al., Tetrahedron Lett. 1995, 36, 8595-8598;

[0561] Kraehenbuehl et al., Helv. Chim. Acta 1998, 81, 1439-1479;

[0562] Kraus et al., Tetrahedron Lett. 1978, 19, 2263-2266,

[0563] Pföh et al., Nucleic Acids Res. 2008, 36, 3508-3514.

[0564] Magauer et al., Nat. Chem. 2013, 5, 886-893.

- [0565] Maiese et al., J. Antibiot. 1990, 43, 253-258.
- [0566] Maras et al., J. Org. Chem. 1998, 63, 2039-2041.
- [0567] Marigo et al., J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 6964-6965.
- [0568] Maskey et al., J. Antibiot. 2004, 57, 771-779.
- [0569] Maskey et al., Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 1281-1283; Angew. Chem. 2004, 116, 1301-1303.
- [0570] Muthusamy et al., J. Org. Chem. 2002, 67, 8019-8033.
- [0571] Naruse et al., Tetrahedron 1988a, 44, 4747-4756.
- [0572] Naruse et al., Tetrahedron Lett. 1988b, 29, 1417-1420.
- [0573] Nicolaou et al., J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 14812-14826.
- [0574] O'Brien et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1998, 2435-2441.
- [0575] Padwa et al., J. Org. Chem. 1991, 56, 3271-3278.
- [0576] Pilli et al., J. Org. Chem. 1998, 63, 7811-7819.
- [0577] Pulukuri et al., Org. Lett. 2012, 14, 2858-2861.
- [0578] Smith, et al., Biochemistry 1995, 34, 415-425.
- [0579] Sousa, et al., Tetrahedron 2002, 58, 4643-4654.
- [0580] Sun, et al., Biochemistry 1994, 34, 8068-8074.
- [0581] Svenda, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2011, 108, 6709-6714.
- [0582] Tomita, et al., J. Antibiot. 1981a, 34, 1519-1524.
- [0583] Tomita, et al., J. Antibiot. 1981b, 34, 1525-1530.
- [0584] Wasserman, et al., J. Am. Chem. Soc. 1969, 91, 3674-3675.
- [0585] Wasserman, et al., Tetrahedron Lett. 1986a, 27, 4909-4912.
- [0586] Wasserman, et al., Tetrahedron Lett. 1986b, 27, 4913-4916.
- [0587] Wasserman, et al., Tetrahedron Lett. 1988a, 29, 4973-4976.
- [0588] Wasserman, et al., Tetrahedron Lett. 1988b, 29, 4977-4980.
- [0589] Yang, et al., J. Am. Chem. Soc. 2009, 133, 12433-12435.
- [0590] ***

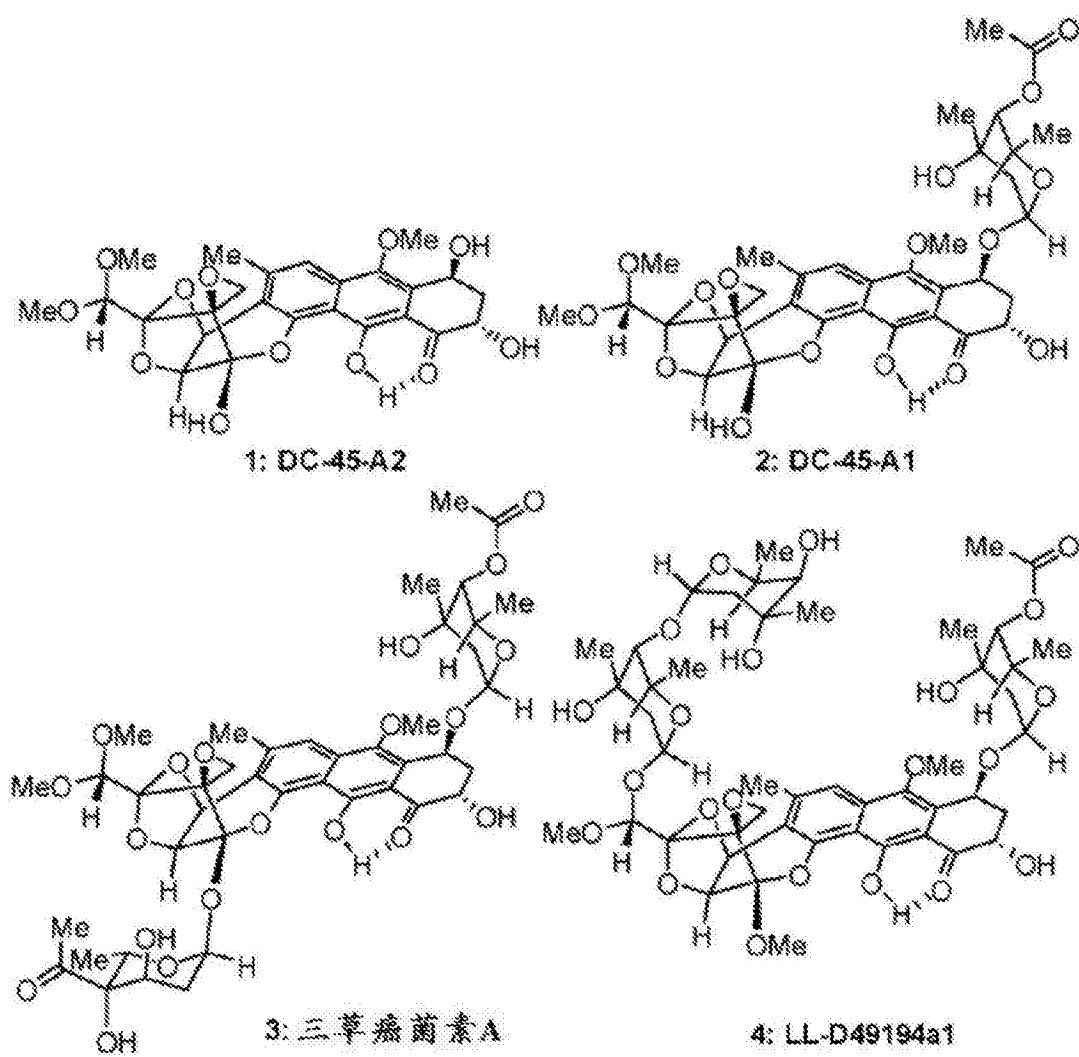


图1

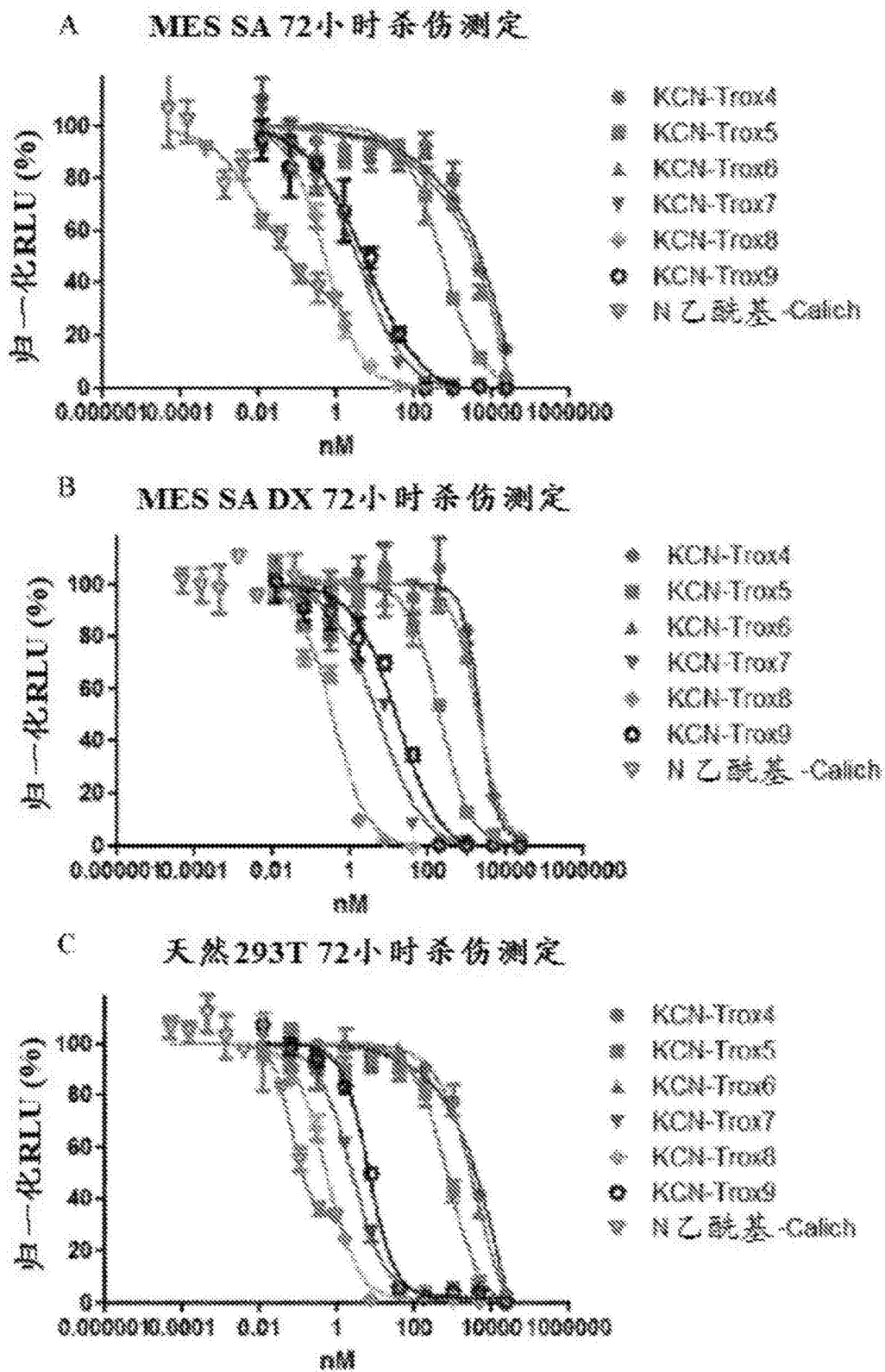


图3A-3C

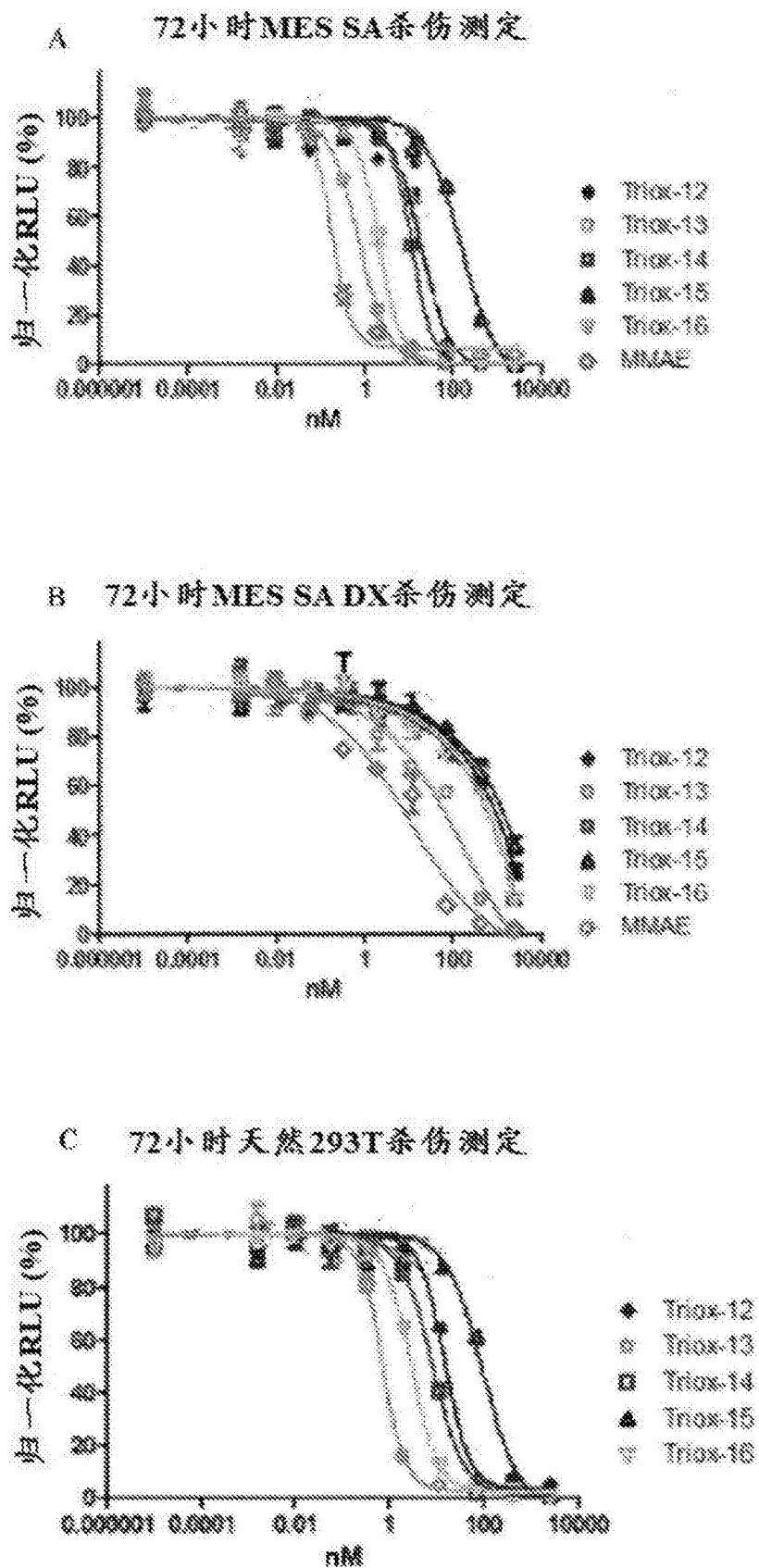


图4A-4C