

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96193987.7

A61K 31/40
A61K 31/425
A61K 31/445 A61K 31/495
C07D405/06 C07D487/16
A61P 33/14 A61P 33/10

[45]授权公告日 2002年4月17日

[11]授权公告号 CN 1082814C

[22]申请日 1996.3.15 [24]颁证日 2002.4.17
 [21]申请号 96193987.7
 [30]优先权
 [32]1995.3.20 [33]US [31]08/406,619
 [32]1996.3.11 [33]US [31]08/606,312
 [86]国际申请 PCT/US96/03611 1996.3.15
 [87]国际公布 WO96/29073 英 1996.9.26
 [85]进入国家阶段日期 1997.11.18
 [73]专利权人 麦克公司
 地址 美国新泽西州
 [72]发明人 P·T·梅克 T·施 M·H·费舍尔
 [56]参考文献
 US4199569 1980.4.22 A61K31/70 C07H17/08
 US4310519 1982.1.12 A61K31/70 C07H17/08
 审查员 沈丽玲

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
 代理人 吴玉和 温宏艳

权利要求书 29 页 说明书 65 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 球孢子酸衍生物

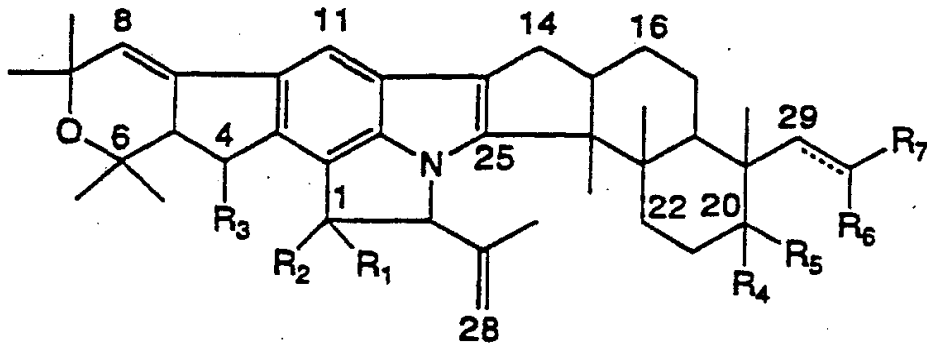
[57]摘要

本发明涉及新的球孢子酸衍生物,它们是杀螨药剂,杀寄生物药剂,杀昆虫药剂和驱虫药剂。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1. 式 I 化合物或其药用盐:



I

其中

R_1 是 (1) 氢,

(2) 任意取代的 C_1-C_{10} 烷基,

(3) 任意取代的 C_2-C_{10} 链烯基,

(4) 任意取代的 C_2-C_{10} 炔基,

(5) 任意取代的 C_3-C_8 环烷基,

(6) 任意取代的 C_5-C_8 环烯基,

其中烷基, 链烯基, 炔基, 环烷基和环烯基上的取代基是 1 至 3 个独立地选自如下基团的基团:

(i) C_1-C_5 烷基,

(ii) $X-C_1-C_{10}$ 烷基, 其中 X 是 O 或 $S(O)_m$,

(iii) C_3-C_8 环烷基,

(iv) 羟基,

(v) 卤素,

(vi) 氰基,

(vii) 羧基,

(viii) NY^1Y^2 , 其中 Y^1 和 Y^2 独立地是氢或 C_1-C_{10} 烷基,

(ix) C_1-C_{10} 链烷酰氨基, 和

(x) 芳酰基氨基, 其中芳酰基被 1 到 3 个独立地选自 R^f 的基团任意取代,

(7) 芳基 C_0-C_5 烷基, 其中芳基被 1 到 3 个独立地选自 R^f 的基

团任意取代,

(8) C₁-C₅ 全氟烷基,

(9) 5-或 6-元杂环, 其含有 1 到 4 个独立地选自氧, 硫和氮原子的杂原子, 所述杂环被 1 到 3 个独立地选自羟基, 氧代, C₁-C₁₀ 烷基和卤素的基团任意取代, 它可以是饱和的或部分不饱和的,

5

R₂, R₃ 和 R₄ 独立地是 OR^a, OCO₂R^b, OC(O)NR^cR^d; 或 R₁+R₂ 表示 =O, =NOR^a 或 =N-NR^cR^d;

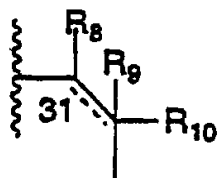
R₅ 和 R₆ 是氢; 或

10

R₅ 和 R₆ 一起表示 -O-;

R₇ 是 (1) CHO, 或

(2) 片段



15

R₈ 是 (1) 氢,
(2) OR^a, 或
(3) NR^cR^d

R₉ 是 (1) 氢, 或

20

(2) OR^a;

R₁₀ 是

(1) CN,

(2) C(O)OR^b,

(3) C(O)N(OR^b)R^c,

(4) C(O)NR^cR^d,

25

(5) NHC(O)OR^b,

(6) NHC(O)NR^cR^d,

(7) CH₂OR^a,

(8) CH₂OCO₂R^b,

(9) CH₂OC(O)NR^cR^d,

30

(10) C(O)NR^cNR^cR^d, 或

(11) C(O)NR^cSO₂R^b;

-----代表单键或双键;

R^a 是

- (1) 氢,
- (2) 任意取代的 C₁-C₁₀ 烷基,
- (3) 任意取代的 C₃-C₁₀ 链烯基,
- (4) 任意取代的 C₃-C₁₀ 炔基,
- (5) 任意取代的 C₁-C₁₀ 链烷酰基,
- (6) 任意取代的 C₃-C₁₀ 链烯酰基,
- (7) 任意取代的 C₃-C₁₀ 炔酰基,
- (8) 任意取代的芳酰基,
- (9) 任意取代的芳基,
- (10) 任意取代的 C₃-C₇ 环烷酰基,
- (11) 任意取代的 C₅-C₇ 环烯酰基,
- (12) 任意取代的 C₁-C₁₀ 烷磺酰基,
- (13) 任意取代的 C₃-C₈ 环烷基,
- (14) 任意取代的 C₅-C₈ 环烯基,

5

10

15

其中烷基, 链烯基, 炔基, 链烷酰基, 链烯酰基, 炔酰基, 芳酰基, 芳基, 环烷酰基, 环烯酰基, 烷磺酰基, 环烷基和环烯基上的取代基是 1 到 10 个独立地选自羟基, C₁-C₆ 烷氧基, C₃-C₇ 环烷基, 芳基 C₁-C₃ 烷氧基, NR^gR^h, CO₂R^b, CONR^eR^d 和卤素的基团,

20

- (15) C₁-C₅ 全氟烷基,
- (16) 被 1 至 3 个基团任意取代的芳磺酰基, 所述基团独立地选自 C₁-C₅ 烷基, C₁-C₅ 全氟烷基, 硝基, 卤素和氰基,
- (17) 5-或 6-元杂环, 其含有 1 到 4 个选自氧, 硫和氮的杂原子, 所述杂环被 1 到 4 个独立地选自 C₁-C₅ 烷基, C₁-C₅ 链烯基, C₁-C₅ 全氟烷基, 氨基, C(O)NR^cR^d, 氰基, CO₂R^b 和卤素的基团任意取代, 它可以是饱和的或部分不饱和的;

25

R^b 是

- (1) 氢,
- (2) 任意取代的芳基,
- (3) 任意取代的 C₁-C₁₀ 烷基,
- (4) 任意取代的 C₃-C₁₀ 链烯基,
- (5) 任意取代的 C₃-C₁₀ 炔基,
- (6) 任意取代的 C₃-C₁₅ 环烷基,

30

(7) 任意取代的 C₅-C₁₀ 环烯基, 或

(8) 任意取代的 5-或 10-元杂环, 其含有 1 到 4 个独立地选自氧, 硫和氮的杂原子; 其中芳基, 烷基, 链烯基, 环烷基, 环烯基, 杂环或炔基上的取代基是 1 到 10 个独立地选自如下基团的基团:

- (i) 羟基,
- (ii) C₁-C₆ 烷基,
- (iii) 氧代,
- (iv) SO₂NR^gR^h,
- (v) 芳基 C₁-C₆ 烷氧基,
- (vi) 羟基 C₁-C₆ 烷基,
- (vii) C₁-C₁₂ 烷氧基,
- (viii) 羟基 C₁-C₆ 烷氧基,
- (ix) 氨基 C₁-C₆ 烷氧基,
- (x) 氰基,
- (xi) 巯基,
- (xii) C₁-C₆ 烷基-S(O)_m,
- (xiii) 被 1 到 4 个独立地选自 R^e 的基团任意取代的 C₃ - C₇ 环烷基,
- (xiv) C₅-C₇ 环烯基,
- (xv) 卤素,
- (xvi) C₁-C₅ 链烷酰氧基,
- (xvii) C(O)NR^gR^h,
- (xviii) CO₂Rⁱ,
- (xix) 甲酰基,
- (xx) -NR^gR^h,
- (xxi) 5-或 9-元杂环, 它可以是饱和的或部分不饱和的, 含有 1 到 4 个独立地选自氧, 硫和氮的杂原子, 并任意地被 1 到 5 个独立地选自 R^e 的基团取代,
- (xxii) 任意取代的芳基, 其中芳基取代基是 1,2-亚甲二氧基或 1 到 5 个独立地选自 R^e 的基团,
- (xxiii) 任意取代的芳基 C₁-C₃ 烷氧基, 其中芳基取

代基是 1,2-亚甲二氧基或 1 到 5 个独立地选自 R^e 的基团,

(xxiv) C_1-C_5 全氟烷基;

R^c 和 R^d 独立地选自 R^b ; 或

- 5 R^c 和 R^d 与它们连接的 N 共同形成 3-到 10-元环, 其含有 0 到 2 个选自 O, $S(O)_m$ 和 N 的附加杂原子, 并任意地被 1 到 3 个独立地选自 R^e , 羟基, 硫代和氧代的基团取代;

R^e 是

- 10 (1) 卤素,
 (2) C_1-C_7 烷基,
 (3) C_1-C_3 全氟烷基,
 (4) $-S(O)_mR^i$,
 (5) 氟基,
 (6) 硝基,
 (7) $R^i O(CH_2)_v-$,
 15 (8) $R^i CO_2(CH_2)_v-$,
 (9) $R^i OCO(CH_2)_v$,
 (10) 任意取代的芳基, 其中取代基是 1 到 3 个卤素, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基或羟基,

(11) $SO_2 NR^gR^h$, 或

20 (12) 氨基;

R^f 是

- (1) C_1-C_4 烷基,
 (2) X- C_1-C_4 烷基, 其中 X 是 O 或 $S(O)_m$,
 (3) C_2-C_4 链烯基,
 (4) C_2-C_4 炔基,
 25 (5) C_1-C_3 全氟烷基,
 (6) NY^1Y^2 , 其中 Y^1 和 Y^2 独立地是氢或 C_1-C_5 烷基,
 (7) 羟基,
 (8) 卤素, 和
 (9) C_1-C_5 链烷酰氨基,

30 R^g 和 R^h 独立地是

- (1) 氢,
 (2) C_1-C_6 烷基, 它被羟基、氨基或 $CO_2 R^i$ 任意取代,

(3) 芳基，它被卤素，1, 2-亚甲二氧基， C_1-C_7 烷氧基， C_1-C_7 烷基或 C_1-C_3 全氟烷基任意取代，

(4) 芳基 C_1-C_6 烷基，其中芳基被 C_1-C_3 全氟烷基或 1, 2-亚甲二氧基任意取代；

(5) C_1-C_5 烷氧羰基，

(6) C_1-C_5 链烷酰基，

(7) C_1-C_5 链烷酰基 C_1-C_6 烷基，

(9) 芳基 C_1-C_5 烷氧羰基，

(10) 氨基羰基，

(11) C_1-C_5 一烷基氨基羰基，

(12) C_1-C_5 二烷基氨基羰基；或

R^g 和 R^h 与它们连接的 N 共同形成 3-到 7-元环，其含有 0 到 2 个选自 O，

S(O)_m 和 N 的附加杂原子，并任意地被 1 到 3 个独立地选自 R^e 和氧代的基团取代；

R^i 是 (1) 氢，

(2) C_1-C_3 全氟烷基，

(3) C_1-C_6 烷基，

(4) 任意取代的芳基 C_0-C_6 烷基，其中芳基取代基是 1 到 3 个独立地选自卤素， C_1-C_6 烷基， C_1-C_6 烷氧基和羟基的基团；

m 是 0 到 2；

v 是 0 到 3；并且

不包括球孢子酸，29, 30-二氢-20, 30-氧杂-球孢子酸和 31-羟基-20, 30-氧杂-29, 30, 31, 32-四氢-球孢子酸。

2. 权利要求 1 的化合物，其中

R^i 是 (1) 氢，

(2) 任意取代的 C_1-C_6 烷基，

(3) 任意取代的 C_2-C_6 链烯基，

(4) 任意取代的 C_2-C_6 炔基，

(5) 任意取代的 C_5-C_6 环烷基，

(6) 任意取代的 C_5-C_6 环烯基，

其中烷基，链烯基，炔基，环烷基和环烯基上的取代基是 1

到 3 个独立地选自如下基团的基团:

- (i) C_1-C_3 烷基,
- (ii) $X-C_1-C_6$ 烷基, 其中 X 是 O 或 $S(O)_m$,
- (iii) C_5-C_6 环烷基,
- (iv) 羟基,
- (v) 卤素,
- (vi) 氰基,
- (vii) 羧基, 和
- (viii) NY^1Y^2 , 其中 Y^1 和 Y^2 独立地是氢或 C_1-C_6 烷基,

(7) 芳基 C_0-C_3 烷基, 其中芳基被 1 到 3 个独立地选自 R^f 的基团任意取代,

(8) C_1-C_3 全氟烷基,

(9) 5-或 6-元杂环, 其含有 1 到 4 个独立地选自氧, 硫和氮原子的杂原子, 任意地被 1 到 3 个独立地选自羟基, 氧代, C_1-C_6 烷基和卤素的基团取代, 可以是饱和的或部分不饱和的,

R_8 是

- (1) 氢,
- (2) OH, 或
- (3) NH_2 ;

R_9 是

- (1) 氢, 或
- (2) OH;

R_{10} 是

- (1) $C(O)OR^b$,
- (2) $C(O)N(OR^b)R^c$,
- (3) $C(O)NR^cR^d$,
- (4) $NHC(O)OR^b$,
- (5) $NHC(O)NR^cR^d$,
- (6) $CH_2 OR^a$,
- (7) $CH_2 OCO_2 R^b$,
- (8) $CH_2 OC(O)NR^cR^d$,
- (9) $C(O)NR^cNR^cR^d$, 或
- (10) $C(O)NR^cSO_2R^b$;

R^a 是

- (1) 氢,
- (2) 任意取代的 C₁-C₆ 烷基,
- (3) 任意取代的 C₃-C₆ 链烯基,
- (4) 任意取代的 C₃-C₆ 炔基,
- (5) 任意取代的 C₁-C₆ 链烷酰基,
- (6) 任意取代的 C₃-C₆ 链烯酰基,
- (7) 任意取代的 C₃-C₆ 炔酰基,
- (8) 任意取代的芳酰基,
- (9) 任意取代的芳基,
- (10) 任意取代的 C₅-C₆ 环烷酰基,
- (11) 任意取代的 C₅-C₆ 环烯酰基,
- (12) 任意取代的 C₁-C₆ 烷磺酰基,
- (13) 任意取代的 C₅-C₆ 环烷基,
- (14) 任意取代的 C₅-C₆ 环烯基,

5

10

15

其中烷基, 链烯基, 炔基, 链烷酰基, 链烯酰基, 炔酰基, 芳酰基, 芳基, 环烷酰基, 环烯酰基, 烷磺酰基, 环烷基和环烯基上的取代基是 1 到 10 个独立地选自羟基, C₁-C₄ 烷氧基, C₅-C₆ 环烷基, 芳基 C₁-C₃ 烷氧基, NR^gR^h, CO₂R^b, CONR^cR^d 和卤素的基团,

20

- (15) C₁-C₃ 全氟烷基,
- (16) 芳磺酰基, 它被 1 到 3 个独立地选自 C₁-C₃ 烷基, C₁-C₃ 全氟烷基, 卤素和氰基的基团任意取代,

25

- (17) 5-或 6-元杂环, 其含有 1 到 4 个选自氧, 硫和氮的杂原子, 并被 1 到 4 个独立地选自 C₁-C₃ 烷基, C₁-C₃ 链烯基, C₁-C₃ 全氟烷基, 氨基, C(O)NR^cR^d, 氰基, CO₂R^b 和卤素的基团任意取代, 可以是饱和的或部分不饱和的;

R^b 是

- (1) 氢,
- (2) 任意取代的芳基,
- (3) 任意取代的 C₁-C₇ 烷基,
- (4) 任意取代的 C₃-C₇ 链烯基,
- (5) 任意取代的 C₃-C₇ 炔基,
- (6) 任意取代的 C₅-C₇ 环烷基,

30

(7) 任意取代的 C₅-C₇ 环烯基, 或

(8) 任意取代的 5-或 10-元杂环, 其含有 1 到 4 个独立地选自氧, 硫和氮的杂原子;

其中芳基, 烷基, 链烯基, 环烷基, 环烯基, 杂环或炔基上的取代基是 1 到 10 个独立地选自如下基团的基团:

5

(i) 羟基,

(ii) C₁-C₃ 烷基,

(iii) 氧代,

(iv) SO₂NR^gR^h,

10

(v) 芳基 C₁-C₃ 烷氧基,

(vi) 羟基 C₁-C₃ 烷基,

(vii) C₁-C₇ 烷氧基,

(viii) 羟基 C₁-C₃ 烷氧基,

(ix) 氨基 C₁-C₃ 烷氧基,

15

(x) 氰基,

(xi) C₁-C₃ 全氟烷基,

(xii) C₁-C₃ 烷基-S(O)_m,

(xiii) C₅-C₆ 环烷基, 它任意地被 1 到 4 个独立地选自 R^e 的基团取代,

20

(xiv) C₅-C₆ 环烯基,

(xv) 卤素,

(xvi) C₁-C₃ 链烷酰氧基,

(xvii) C(O)NR^gR^h,

(xviii) CO₂Rⁱ

25

(xix) 任意取代的芳基 C₁-C₃ 烷氧基, 其中芳基取代基是 1,2-亚甲二氧基或 1 到 5 个独立地选自 R^e 的基团,

(xx)-NR^gR^h,

30

(xxi) 5-或 6-元杂环, 它可以是饱和的或部分不饱和的, 含有 1 到 4 个独立地选自氧, 硫和氮的杂原子, 并且被 1 到 5 个独立地选自 R^e 的基团任意取代,

(xxii) 任意取代的芳基, 其中芳香取代基是 1,2-亚甲

二氧基或 1 到 5 个独立地选自 R^e 的基团,

R^e 是

- (1) 卤素,
- (2) C_1-C_3 烷基,
- (3) C_1-C_3 全氟烷基,
- (4) $-S(O)_mR^i$,
- (5) 氟基,
- (6) 氨基,
- (7) $R^i O(CH_2)_v-$,
- (8) $R^i CO_2(CH_2)_v-$,
- (9) $R^i OCO(CH_2)_v$,
- (10) 任意取代的芳基, 其中取代基是 1 到 3 个卤素, C_1-C_3 烷基, C_1-C_3 烷氧基或羟基,
- (11) $SO_2 NR^gR^h$;

R^f 是

- (1) 甲基,
- (2) $X-C_1-C_2$ 烷基, 其中 X 是 O 或 $S(O)_m$,
- (3) 卤素,
- (4) 乙酰氨基,
- (5) 三氟甲基,
- (6) $NY^1 Y^2$, 其中 Y^1 和 Y^2 独立地是氢或甲基,
- (7) 羟基,

R^g 和 R^h 独立地是

- (1) 氢,
- (2) 被羟基、氨基或 CO_2R^i 任意取代的 C_1-C_6 烷基,
- (3) 被卤素, 1,2-亚甲二氧基, C_1-C_7 烷氧基, C_1-C_7 烷基或 C_1-C_3 全氟烷基任意取代的芳基,
- (4) 芳基 C_1-C_6 烷基, 其中芳基被 C_1-C_3 全氟烷基或 1,2-亚甲二氧基任意取代;
- (5) C_1-C_5 烷氧羰基,
- (6) C_1-C_5 链烷酰基,
- (7) C_1-C_5 链烷酰基 C_1-C_6 烷基,
- (8) 芳基 C_1-C_5 烷氧羰基,
- (9) 氨基羰基,



(11) C₁-C₅ 一烷基氨基羰基,

(12) C₁-C₅ 二烷基氨基羰基; 或

R^g 和 R^h 与它们连接的 N 共同形成 5-到 6-元环, 其含有选自 O, S(O)_m 和 N 的 0 到 2 个附加杂原子, 并且被 1 到 3 个独立地选自 R^e 和氧代的基团任意取代;

5

Rⁱ 是

- (1) 氢,
- (2) C₁-C₃ 全氟烷基,
- (3) C₁-C₄ 烷基,
- (4) 任意取代的芳基 C₀-C₄ 烷基, 其中芳基取代基是 1 到 3 个独立地选自卤素, C₁-C₄ 烷基, C₁-C₄ 烷氧基和羟基的基团;

10

所有其它可变项与式 I 中定义的相同。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中

R₁ 是

- (1) 氢,
- (2) 任意取代的 C₁-C₃ 烷基,
- (3) 任意取代的 C₂-C₃ 链烯基,
- (4) 任意取代的 C₂-C₃ 炔基,

其中烷基, 链烯基和炔基上的取代基是 1 到 3 个独立地选自如下基团的基团:

15

- (i) 甲基,
- (ii) X-甲基, 其中 X 是 O 或 S(O)_m, 和
- (iii) 卤素,

20

(5) 芳基 C₀-C₁ 烷基, 其中芳基被 1 到 3 个独立地选自 R^f 的基团任意取代,

25

(6) 三氟甲基;

R₈ 是

- (1) 氢,
- (2) OH, 或
- (3) NH₂;

R₉ 是 (1) 氢, 或

30

(2) OH;

R₁₀ 是

- (1) C(O)OR^b,
- (2) C(O)N(OR^b)R^c,

- (3) $C(O)NR^cR^d$,
- (4) $NHC(O)OR^b$,
- (5) $NHC(O)NR^cR^d$,
- (6) $CH_2 OR^a$,
- 5 (7) $CH_2 OCO_2 R^b$,
- (8) $CH_2 OC(O)NR^cR^d$,
- (9) $C(O)NR^cNR^eR^d$, 或
- (10) $C(O)NR^cSO_2R^b$;

R^a 是

- (1) 氢,
 - (2) 任意取代的 C_1-C_4 烷基,
 - (3) 任意取代的 C_3-C_4 链烯基,
 - (4) 任意取代的 C_3-C_4 炔基,
 - (5) 任意取代的 C_1-C_4 链烷酰基,
 - (6) 任意取代的芳酰基,
 - 15 (7) 任意取代的 C_5-C_6 环烷酰基,
 - (8) 任意取代的 C_5-C_6 环烯酰基,
 - (9) 任意取代的 C_1-C_3 烷磺酰基,
- 其中烷基, 链烯基, 炔基, 链烷酰基, 芳酰基, 环烷酰基, 环烯酰基和烷磺酰基上的取代基是 1 到 5 个独立地选自羟基, C_1-C_2 烷氧基, 芳基 C_1-C_3 烷氧基, NR^gR^h , CO_2R^b , $CONR^cR^d$ 和卤素的基团,
- (10) 三氟甲基,
 - (11) 芳磺酰基, 它被 1 到 3 个独立地选自甲基, 三氟甲基和卤素的基团任意取代,
 - 25 (12) 5-或 6-元杂环, 其含有 1 到 4 个选自氧, 硫和氮的杂原子, 被 1 到 4 个独立地选自甲基, 三氟甲基, $C(O)NR^cR^d$, CO_2R^b 和卤素的基团任意取代, 它可以是饱和的或部分不饱和的;

R^b 是

- (1) 氢,
- 30 (2) 任意取代的芳基,
- (3) 任意取代的 C_1-C_6 烷基,
- (4) 任意取代的 C_3-C_6 链烯基,

- (5) 任意取代的 C₃-C₆ 炔基,
- (6) 任意取代的 C₅-C₆ 环烷基,
- (7) 任意取代的 C₅-C₆ 环烯基, 或
- (8) 任意取代的 5-或 6-元杂环, 其含有 1 到 4 个选自氧, 硫和氮的杂原子;

5

其中芳基, 烷基, 链烯基, 环烷基, 环烯基, 杂环或炔基上的取代基是 1 到 10 个独立地选自如下基团的基团:

- (i) 羟基,
- (ii) C₁-C₃ 烷基,
- (iii) 氧代,
- (iv) SO₂NR^gR^h,
- (v) 芳基 C₁-C₃ 烷氧基,
- (vi) 羟基 C₁-C₄ 烷基,
- (vii) C₁-C₄ 烷氧基,
- (viii) 羟基 C₁-C₄ 烷氧基,
- (ix) 氨基 C₁-C₄ 烷氧基,
- (x) 氰基,
- (xi) C₁-C₄ 烷基-S(O)_m,
- (xii) C₅-C₆ 环烷基, 其被 1 到 4 个独立地选自 R^e 的基团任意取代,
- (xiii) C₅-C₆ 环烯基,
- (xiv) 卤素,
- (xv) C₁-C₃ 链烷酰氧基,
- (xvi) C(O)NR^gR^h,
- (xvii) CO₂Rⁱ,
- (xvii) -NR^gR^h,
- (xix) 5-或 6-元杂环, 它可以是饱和的或部分不饱和的, 含有 1 到 4 个独立地选自氧, 硫和氮的杂原子, 任意地被 1 到 5 个独立地选自 R^e 的基团取代,
- (xx) 任意取代的芳基, 其中芳基取代基是 1,2-亚甲二氧基或 1 到 5 个独立地选自 R^e 的基团,
- (xxi) 任意取代的芳基 C₁-C₃ 烷氧基, 其中芳基取代基

10

15

20

25

30

是 1,2-亚甲二氧基或 1 到 5 个独立地选自 R^e 的基团,
(xxii) C_1-C_3 全氟烷基;

- R^e 是
- (1) 卤素,
 - (2) C_1-C_3 烷基,
 - 5 (3) C_1-C_3 全氟烷基,
 - (4) $-S(O)_mR^i$,
 - (5) 氟基,
 - (6) $R^i O(CH_2)_v-$,
 - (7) $R^i CO_2(CH_2)_v-$,
 - 10 (8) $R^i OCO(CH_2)_v$,
 - (9) 任意取代的芳基, 其中取代基是 1 到 3 个卤素, C_1-C_3 烷基, C_1-C_3 烷氧基或羟基,
 - (10) $SO_2 NR^gR^h$, 或
 - (11) 氨基;

- 15 R^f 是
- (1) 甲基,
 - (2) $X-C_1-C_2$ 烷基, 其中 X 是 O 或 $S(O)_m$,
 - (3) 三氟甲基,
 - (4) NY^1Y^2 , 其中 Y^1 和 Y^2 独立地是氢或甲基,
 - (5) 羟基,
 - 20 (6) 卤素, 和
 - (7) 乙酰氨基,

R^g 和 R^h 独立地是

- (1) 氢,
- (2) C_1-C_6 烷基, 它被羟基, 氨基或 $CO_2 R^i$ 任意取代,
- 25 (3) 芳基, 它被卤素, 1,2-亚甲二氧基, C_1-C_7 烷氧基, C_1-C_7 烷基或 C_1-C_3 全氟烷基任意取代,
- (4) 芳基 C_1-C_6 烷基, 其中芳基被 C_1-C_3 全氟烷基或 1,2-亚甲二氧基任意取代;
- (5) C_1-C_5 烷氧羰基,
- 30 (6) C_1-C_5 链烷酰基,
- (7) C_1-C_5 链烷酰基 C_1-C_6 烷基,
- (9) 芳基 C_1-C_5 烷氧羰基,

(10) 氨基羰基,

(11) C_1-C_5 一烷基氨基羰基,

(12) C_1-C_5 二烷基氨基羰基; 或

5 R^g 和 R^h 与它们连接的 N 共同形成 5-到 6-元杂环, 其含有 0 到 2 个选自 O, $S(O)_m$ 和 N 的附加杂原子, 被 1 到 3 个独立地选自 R^e 和氧代的基团任意取代;

R^i 是

(1) 氢,

(2) C_1-C_3 全氟烷基,

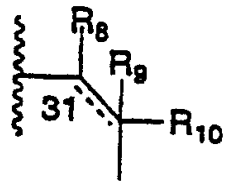
(3) C_1-C_4 烷基,

10 (4) 任意取代的芳基 C_0-C_6 烷基, 其中芳基取代基是 1 到 3 个独立地选自卤素, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基和羟基的基团;

所有其它可变量与权利要求 1 中定义的相同。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_7 是 CHO。

15 5. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_7 是
片段:



20 R_{10} 是 (1) $C(O)OR^b$,
(2) $C(O)N(OR^b)R^c$,
(3) $C(O)NR^cR^d$,
(4) $C(O)NR^cNR^cR^d$, 或
(5) $C(O)NR^cSO_2R^b$;

25 R_8 , R_9 , R^b , R^c 和 R^d 与权利要求 1 中定义的相同。

6. 权利要求 5 的化合物, 其中

R_{10} 是 (1) $C(O)OR^b$;

R^b 是 (1) 任意取代的芳基,

(2) 任意取代的 C_1-C_6 烷基,

30 (3) 任意取代的 C_3-C_6 链烯基,

(4) 任意取代的 C_3-C_6 炔基,

(5) 任意取代的 C_3-C_6 环烷基, 或

(6) 任意取代的 5-或 6-元杂环, 其含有 1 到 4 个独立地选自氧, 硫和氮的杂原子;

其中芳基, 烷基, 链烯基, 环烷基, 杂环或炔基上的取代基是 1 到 10 个独立地选自如下基团的基团:

- 5 (i) 羟基,
 (ii) C_1-C_3 烷基,
 (iii) 氧代,
 (iv) $SO_2NR^gR^h$,
 (v) 芳基 C_1-C_3 烷氧基,
- 10 (vi) 羟基 C_1-C_4 烷基,
 (vii) C_1-C_4 烷氧基,
 (viii) 羟基 C_1-C_4 烷氧基,
 (ix) 氨基 C_1-C_4 烷氧基,
 (x) 氰基,
- 15 (xi) C_1-C_4 烷基- $S(O)_m$
 (xii) C_5-C_6 环烷基, 它被 1 到 4 个独立地选自 R^e 的基团任意取代,
 (xiii) C_5-C_6 环烯基,
 (xiv) 卤素,
- 20 (xv) C_1-C_3 链烷酰氧基,
 (xvi) $C(O)NR^gR^h$,
 (xvii) CO_2R^i ,
 (xvii) $-NR^gR^h$,
 (xix) 5-或 6-元杂环, 它可以是饱和的或部分不饱和的, 含有 1 到 4 个独立地选自氧, 硫和氮的杂原子, 任意地被 1 到 5 个独立地选自 R^e 的基团取代,
- 25 (xx) 任意取代的芳基, 其中芳基取代基是 1,2-亚甲二氧基或 1 到 5 个独立地选自 R^e 的基团,
 (xxi) 任意取代的芳基 C_1-C_3 烷氧基, 其中芳基取代基是 1,2-亚甲二氧基或 1 到 4 个独立地选自 R^e 的基团,
- 30 (xxii) C_1-C_3 全氟烷基;

R^e 是

- (1) 卤素,
 (2) C_1-C_7 烷基,

- (3) C₁-C₃ 全氟烷基,
- (4) 硝基,
- (6) Rⁱ O(CH₂)_v,
- (7) Rⁱ OC(O)(CH₂)_v,
- (8) SO₂ NR^bR^h,

5

v 是 0;

R^b 和 R^h 独立地是

10

- (1) 氢,
- (2) C₁-C₆ 烷基, 它被羟基或 CO₂ R^b 任意取代,
- (3) 芳基, 它被卤素, 1,2-亚甲二氧基, C₁-C₇ 烷基或 C₁-C₃ 全氟烷基任意取代,
- (4) C₁-C₅ 链烷酰基, 或

R^b 和 R^h 与它们连接的 N 共同形成 3-到 7-元环, 其含有 0 到 2 个选自 O, S(O)_m 和 N 的附加杂原子, 被 1 到 3 个独立地选自 R^e 和氧代的基团任意取代;

15

Rⁱ 是 (1) 氢, 或
(2) C₁-C₆ 烷基;

m 是 0 到 2;

所有其它可变量与权利要求 5 中定义的相同。

20

7. 权利要求 5 的化合物, 其中

R₁₀ 是 (1) C(O)N(OR^b)R^c,
(2) C(O)NR^cR^d,
(3) C(O)NR^cNR^cR^d, 或
(4) C(O)NR^cSO₂Rⁱ;

25

R^b, R^c, R^d 和 Rⁱ 与权利要求 5 中定义的相同。

8. 权利要求 3 的化合物, 其中

R₁₀ 是 C(O)NR^cR^d; 并且
R^c 和 R^d 与权利要求 3 中定义的相同。

9. 权利要求 5 的化合物, 其中

30

R₁₀ 是 C(O)NR^cR^d,
R^b 是 (1) 氢,
(2) 任意取代的芳基,

- (3) 任意取代的 C_1-C_6 烷基,
- (4) 任意取代的 C_3-C_6 链烯基,
- (5) 任意取代的 C_3-C_6 炔基,
- (6) 任意取代的 C_3-C_6 环烷基,
- 5 (7) 任意取代的 C_5-C_6 环烯基, 或
- (8) 任意取代的 5-或 6-元杂环, 其含有 1 到 4 个独立地选自
氧, 硫和氮的杂原子;
- 其中芳基, 烷基, 链烯基, 环烷基, 环烯基, 杂环或炔基上
的取代基是 1 到 10 个独立地选自如下基团的基团:
- 10 (i) 羟基,
- (ii) C_1-C_3 烷基,
- (iii) 氧代,
- (iv) $SO_2NR^gR^h$,
- (v) 芳基 C_1-C_3 烷基,
- 15 (vi) 羟基 C_1-C_4 烷基,
- (vii) C_1-C_{12} 烷氧基,
- (viii) 羟基 C_1-C_4 烷氧基,
- (ix) 氨基 C_1-C_4 烷氧基,
- (x) 氰基,
- 20 (xi) C_1-C_3 全氟烷基,
- (xii) C_1-C_4 烷基- $S(O)_m$,
- (xiii) C_5-C_6 环烷基, 它被 1 到 4 个选自 R^e 的基团任
意取代,
- (xiv) C_5-C_6 环烯基,
- 25 (xv) 卤素,
- (xvi) $C(O)NR^gR^h$,
- (xvii) CO_2R^i ,
- (xviii) $-NR^gR^h$,
- (xix) 5-或 9-元杂环, 其含有 1 到 4 个独立地选自
氧, 硫和氮的杂原子, 任意地被 1 到 3 个独立地选
自 R^e 的基团取代,
- 30 (xx) 任意取代的芳基, 其中芳基取代基是 1,2-亚甲二

氧基或 1 到 5 个独立地选自 R^e 的基团,
(xxi)任意取代的芳基 C_1-C_3 烷氧基, 其中芳基取代基
是 1,2-亚甲二氧基或 1 到 5 个独立地选自 R^e 的基团;

R^c 和 R^d 独立地选自 R^b ; 或

5 R^c 和 R^d 与它们连接的 N 共同形成 3-到 10-元环, 其含有 0 到 2 个选自 O,
 $S(O)_m$ 和 N 的附加杂原子, 并任意地被 1 到 3 个独立地选自 R^g ,
羟基, 硫代和氧代的基团取代;

- R^e 是
- (1) 卤素,
 - (2) C_1-C_3 烷基,
 - 10 (3) C_1-C_3 全氟烷基,
 - (4) $R^i O(CH_2)_v-$,
 - (5) $R^{ji} CO_2(CH_2)_v-$,
 - (6) $R^i OCO(CH_2)_v$,
 - (7) $SO_2 NR^g R^h$,
 - 15 (8) 氨基,

v 是 0;

R^g 和 R^h 独立地是

- (1) 氢,
- (2) C_1-C_6 烷基, 它被羟基, 氨基或 $CO_2 R^i$ 任意取代,
- 20 (3) 芳基, 它被卤素, 1,2-亚甲二氧基, C_1-C_7 烷氧基,
 C_1-C_7 烷基或 C_1-C_3 全氟烷基任意取代,
- (4) 芳基 C_1-C_6 烷基, 其中芳基被 C_1-C_3 全氟烷基或 1,2-
亚甲二氧基任意取代;
- (5) C_1-C_5 烷氧羰基,
- 25 (6) C_1-C_5 链烷酰基,
- (7) 芳基 C_1-C_5 烷氧羰基,
- (8) 氨基羰基, 或

R^g 和 R^h 与它们连接的 N 共同形成 5-到 6-元环, 其含有 0 到 2 个选自 O,
 $S(O)_m$ 和 N 的附加杂原子, 并任意地被 1 到 3 个独立地选自 R^e 和
30 氧代的基团取代;

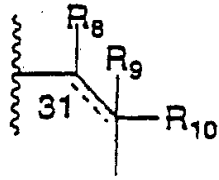
- R^i 是
- (1) 氢, 或
 - (2) 任意取代的 C_0-C_6 烷基, 其中取代基是芳基或取代的

芳基, 芳基取代基是 1 到 3 个独立地选自卤素, C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 烷氧基和羟基的基团; 并且

所有其它可变项与权利要求 5 中定义的相同。

10. 权利要求 1 的化合物, 其中 R₇ 是

5 片段

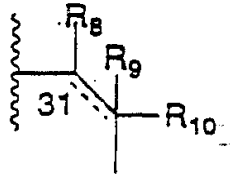


R₁₀ 是 CH₂OR^a, NHC(O)OR^b 或 NHC(O)NR^cR^d;

10 R₈, R₉, R^a, R^b, R^c, R^d 和 ----- 与权利要求 1 中定义的相同。

11. 权利要求 1 的化合物, 其中 R₇ 是

片段



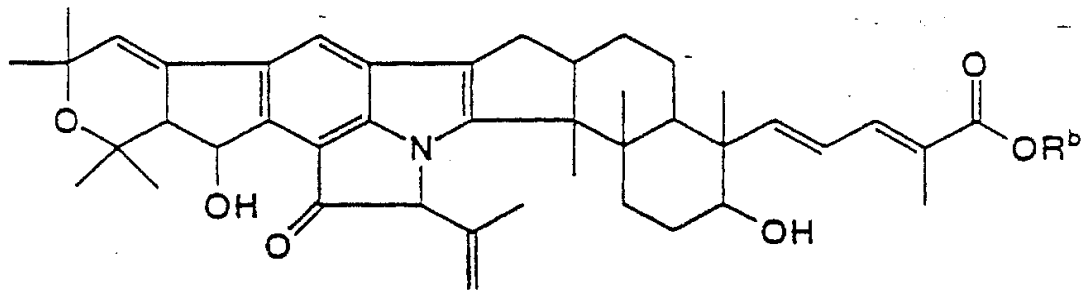
15

R₁₀ 是 CO₂H; 并且

R₈, R₉ 和 ----- 与权利要求 1 中定义的相同。

12. 下式化合物:

20

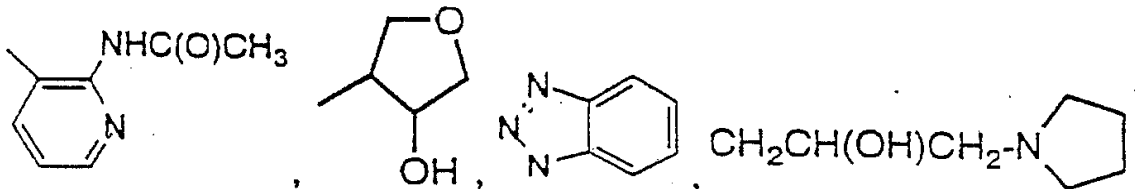


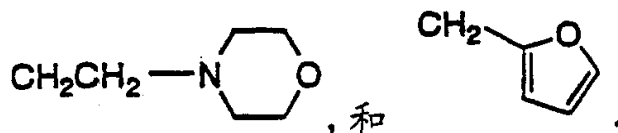
其中 R^b 选自下列基团:

25

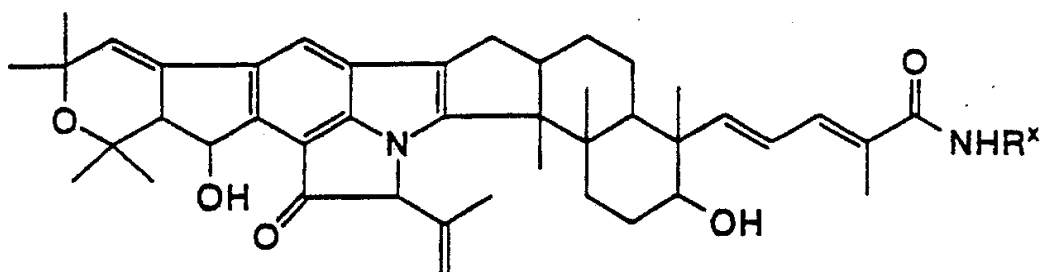
CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂,
 CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH,
 CH₂CH₂N(CH₃)₂, CH₂CH(OH)CH₂N(CH₂CH₃)₂,
 CH₂CH₂OCH₂CH₂OH, CH₂Ph(4-NO₂), CH₂Ph(3-NO₂), CH₂CF₃,
 CH₂CH₂CH₂C(=O)CH₃, CH₂CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂C(CH₃)₂CH₃,
 CH(CF₃)₂, CH₂Ph(2-CF₃).

30





5 13. 下式化合物:

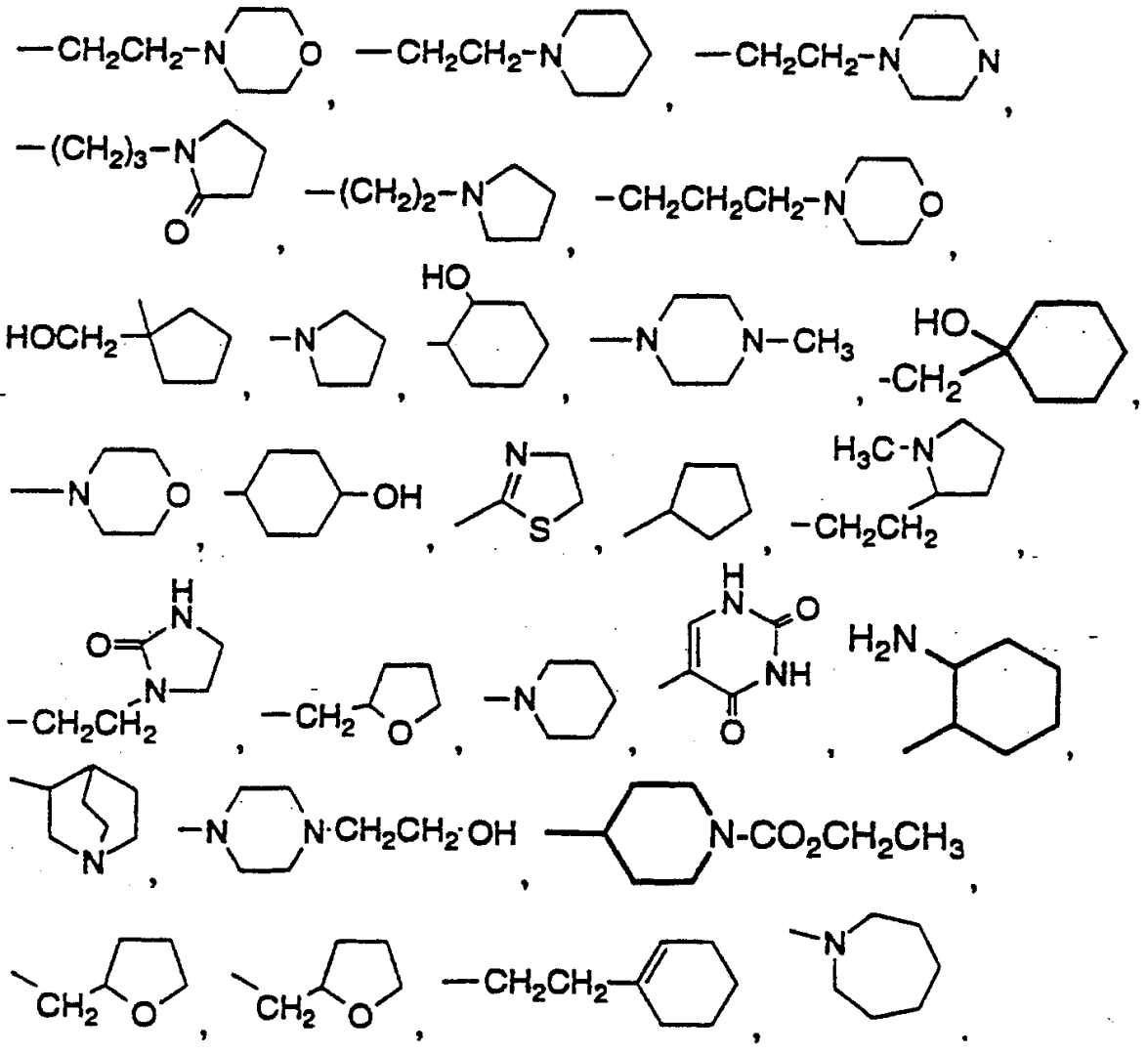


10

其中 R^X 选自下列基团:

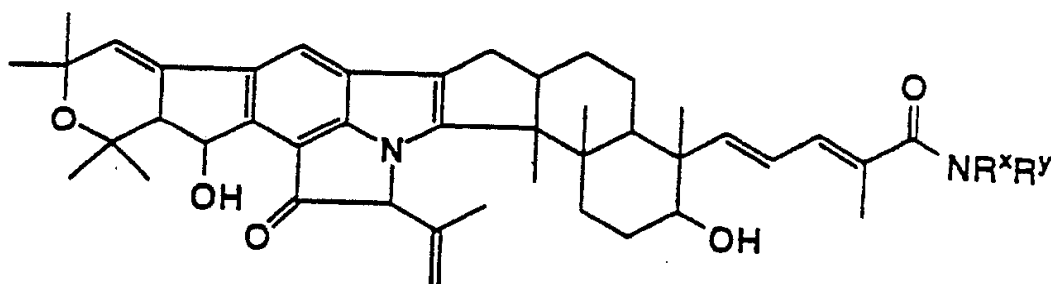
- H, CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$,
 $\text{CH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_3\text{OH}$,
 $(\text{CH}_2)_4\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_5\text{OH}$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$, CH_2CN ,
 $(\text{CH}_2)_6\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3$, CH_2CONH_2 ,
 $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$,
 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_2\text{SH}$,
 $(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$,
 $\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$,
 $(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$, OCH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, OCH_3 ,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, *c*- C_3H_5 , *c*-
 C_6H_{11} , $(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})_2$,
 $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, CH_2CF_3 ,
 $\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$,
 $\text{CH}(\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_3$,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$.

(CH₂)₅CH₃, CH₂CH₂CO₂H, CH(CH(CH₃)₂)CO₂CH₃, OCH₂CO₂H,
 CH(CH(CH₃)₂)CH₂OH, CH(CH(CH₃)₂)CH₂OH, CH(CH₃)CH₂OH,
 CH(CH₃)CH₂OH, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, (CH₂)CH(CH₃)₂,
 CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)OH, (CH₂)₃CH₃, (CH₂)₂OCH₂CH₃,
 1-金刚烷基, (CH₂)₈CH₃, CH(CH₃)CH(CH₃)₂, (CH₂)₃NHCH₃,
 (CH₂)₂N(CH₂CH₃)₂,



14. 下式化合物:

5

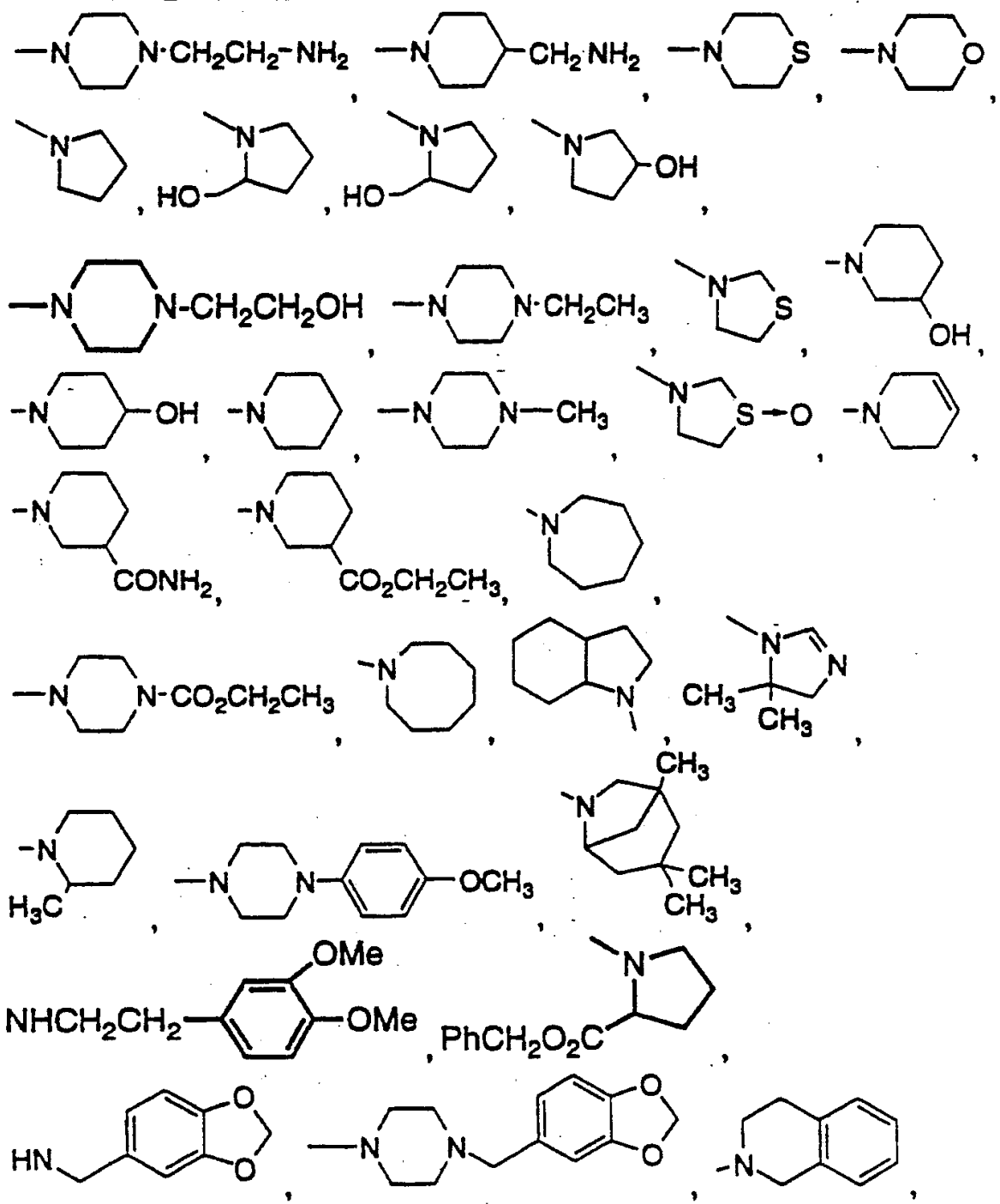


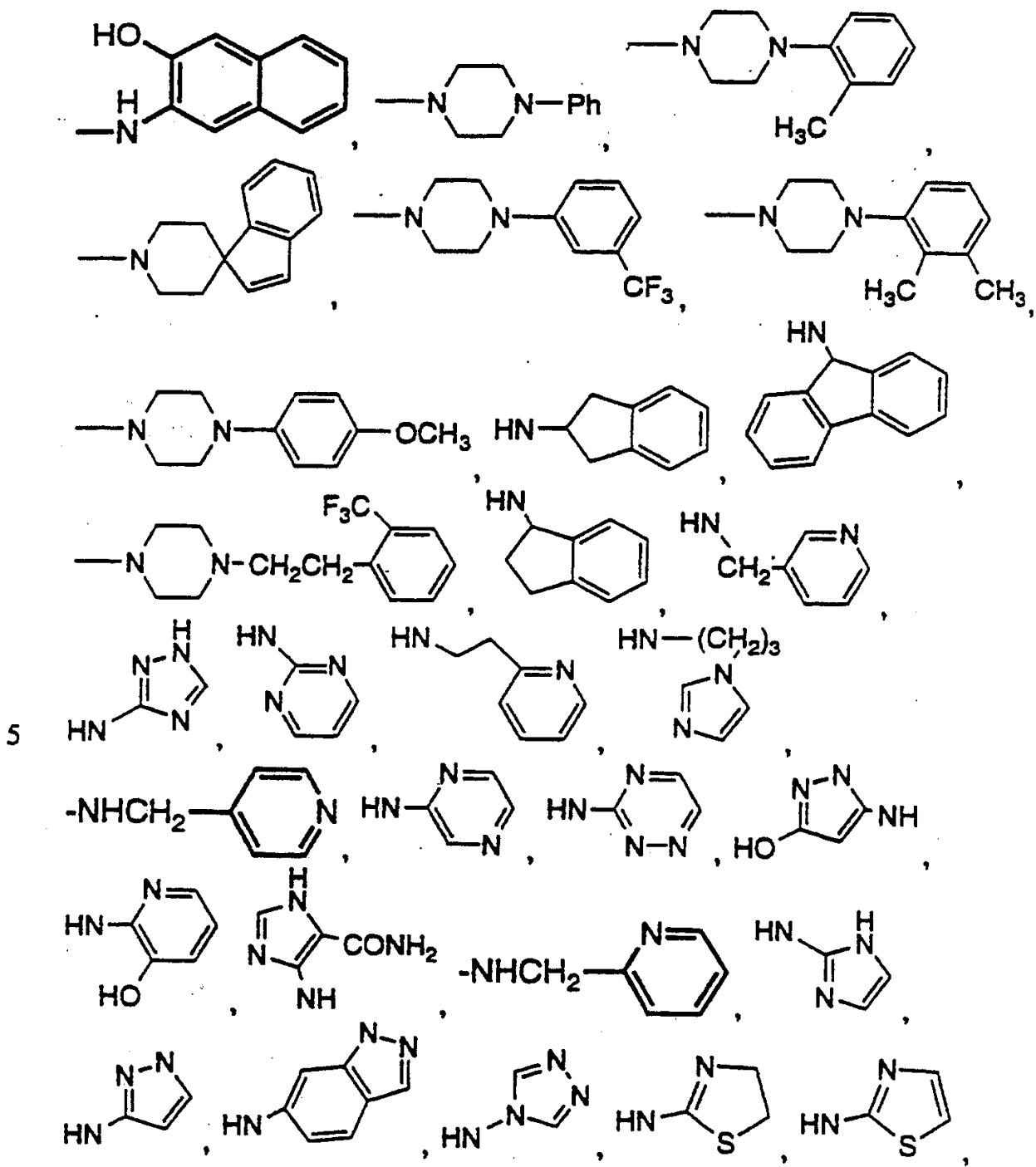
其中 $NR^X R^Y$ 选自下列基团:

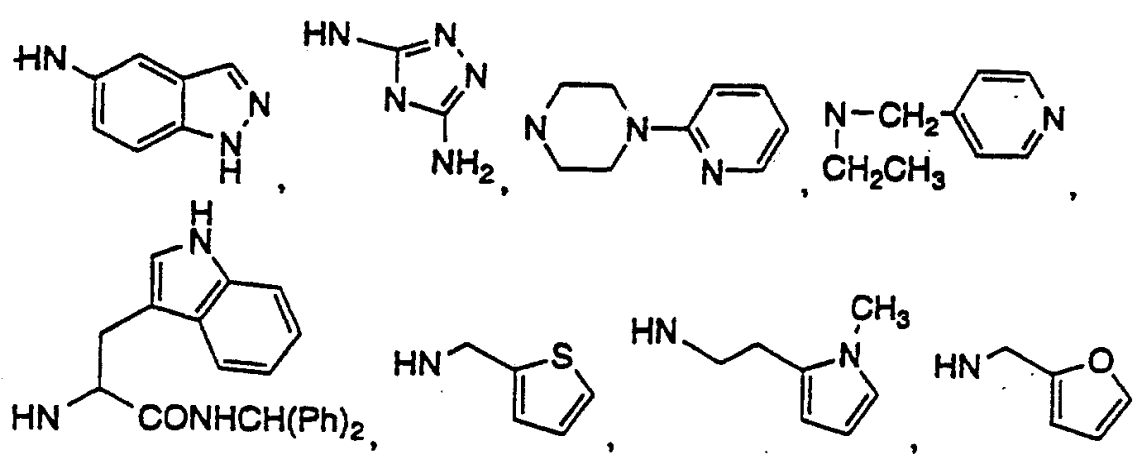
10

$N(CH_3)CH_2C\equiv N$, $N(CH_3)CH_2CH_3$, $N(CH_3)CH(CH_3)_2$,
 $N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$,
 $N(CH_2CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$,
 $N(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_3$, $N(CH_2CH=CH_2)_2$, $N(CH_3)CH_2CH_2OH$,
 $N(CH_2CH(CH_3)OH)_2$, $N(CH_2CH_3)_2$, $N(CH_2CH_2OH)_2$,
 $N(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$, $N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2$,
 $N(CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3)_2$, $N(CH_3)_2$, $N(CH_2CH_2CH_3)_2$,
 $N((CH_2)_2CH_3)CH_2CH_2OH$, $N(CH_3)CH_2C\equiv CH$, $N((CH_2)_8CH_3)_2$,
 $N((CH_2)_7CH_3)_2$, $N(CH_3)(CH_2)_2NHCH_3$, $N(CH_3)(CH_2)_3NH_2$,
 $NHCH(CH_2OH)CH_2Ph$, $NHPh(2-OH,4-CH_3)$, $NHCH_2Ph(4-NH_2)$,
 $NHPh(4-Cl)$, $NHPh(4-CH_2CH_2OH)$, $NHPh(2-CH_2CH_2OH)$,
 $NHCH_2CH_2Ph$, $NHPh(2-CH_2OH)$, $NHPh(3-N(CH_3)_2)$, $NHPh(4-SO_2NH_2)$,
 $NHNHPh$, $NHPh(2-CONH_2)$, $NHCH_2CH_2Ph(4-OH)$,
 $NHCH_2CH_2Ph(4-SO_2NH_2)$, $NHPh(2-NH_2)$,
 $NHCH(CH_2CH(CH_3)_2)CO_2CH_2Ph$, $NHSO_2CH_2Ph(4-C(CH_3)_3)$,
 $NHSO_2CH_2Ph$, $NHNHPh(2-F)$, $NHCH_2Ph(4-CF_3)$, $NHPh(4-OCH_2Ph)$,
 $NHPh(4-SCH_3)$, $NHCH(CH_2Ph)CO_2CH_2CH_3$,
 $NHCH(CH_2Ph)CO_2CH_3$, $NHCH_2Ph(4-OCH_3)$, $NHCH_2-1-萘基$,
 $NHPh(4-F)$, $NHCH_2Ph(2-F)$, $NHCH_2CH(Ph)OH$, $NHCH_2CH_2Ph(4-F)$,
 $NHC(CH_3)_2CH_2Ph(3-F)$, $NHPh(3,4-diF)$, $NHCH_2Ph(3-CH_3)$, $NHNH(3-CH_3)Ph$,
 $NHCH_2Ph(2-Cl)$, $NHCH_2Ph(2,4-diCl)$, $NHNHPh(4-CH_3)$,
 $NHCH_2Ph(4-Cl)$, $NH(CH_2)_3Ph$, $NHCH_2CH_2Ph(4-Cl)$,
 $NHCH_2CH_2N(CH_3)Ph$, $NHCH_2Ph(3-CF_3)$, $NHCH_2Ph(2-CF_3)$,
 $NH(CH_2)_4Ph$, $N(CH_3)CH(CH_3)CH(CH_3)Ph$,
 $N(CH_3)CH(CH_3)CH(CH_3)Ph$, $N(CH_2Ph)(CH_2)_3CH_3$, $NHOCH_2Ph$,
 $NCH_2Ph(2,6-diF)$, $N(CH_3)CH(CH_3)Ph$, $NHCH(CH_3)Ph$,
 $N(CH_3)CH_2Ph$, $NHCH_2Ph(3,4-diCl)$, $N(CH_3)CH(CH_3)Ph$,

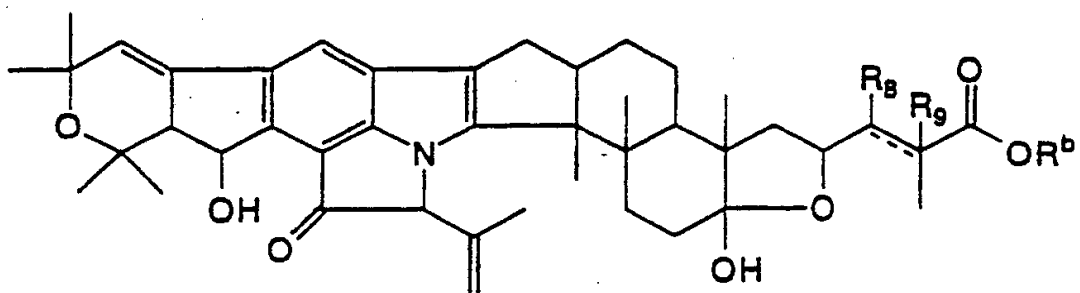
$N(CH_2Ph)CH_2CH_2Ph$, $NHNHCH_2Ph$, $NHCH_2Ph(2,4-diF)$,
 $NHNHPh(2,5-diCl)$, $NHCH_2Ph(3-F)$, $NHCH(Ph)CH_2Ph$,
 $NHCH_2Ph(3,4-diOH)$, $NHCH_2Ph(3,4-diOCH_3)$, $N(CH_3)CH_2Ph$,
 $N(CH_2CH_3)CH_2Ph$, $N(CH_3)CH(CH_3)Ph$, $NHCH_2CH_2(3-F)Ph$,
 5 $NHCH(CH_2Ph)CH_2OH$,





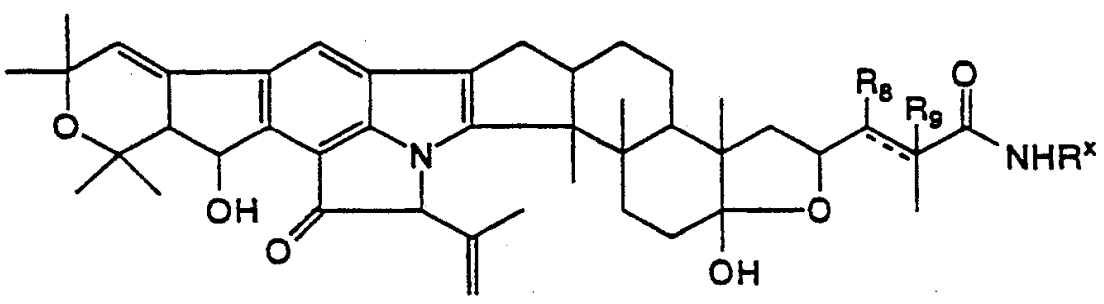


15. 下式化合物:



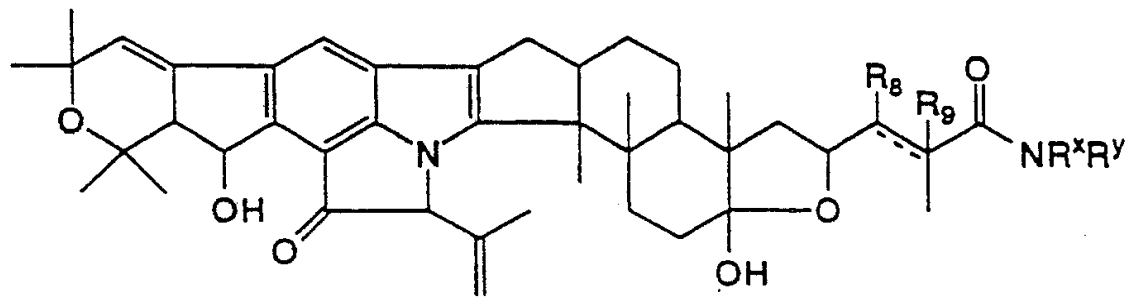
其中 R_8 和 R_9 是氢并被双键分开, 或 R_8 是羟基, R_9 是氢并且被单键分开, R^b 与权利要求 12 中定义的相同。

16. 下式化合物:



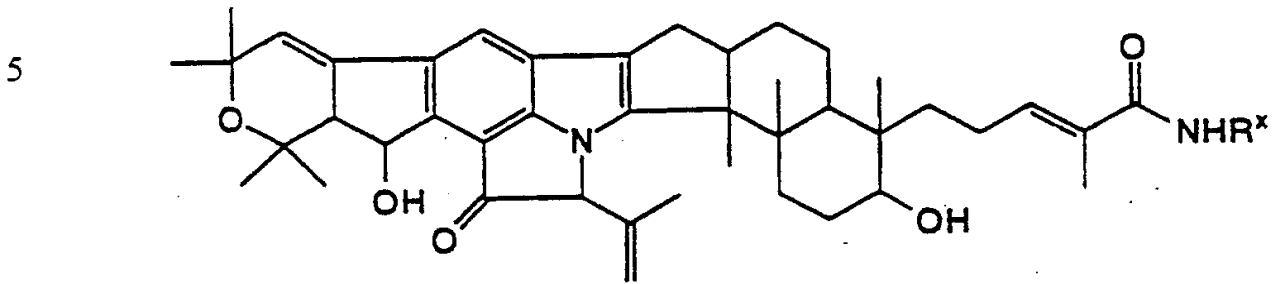
其中 R_8 和 R_9 是氢并且被双键分开, 或 R_8 是羟基, R_9 是氢并且被单键分开, R^x 与权利要求 13 中定义的相同。

17. 下式化合物:



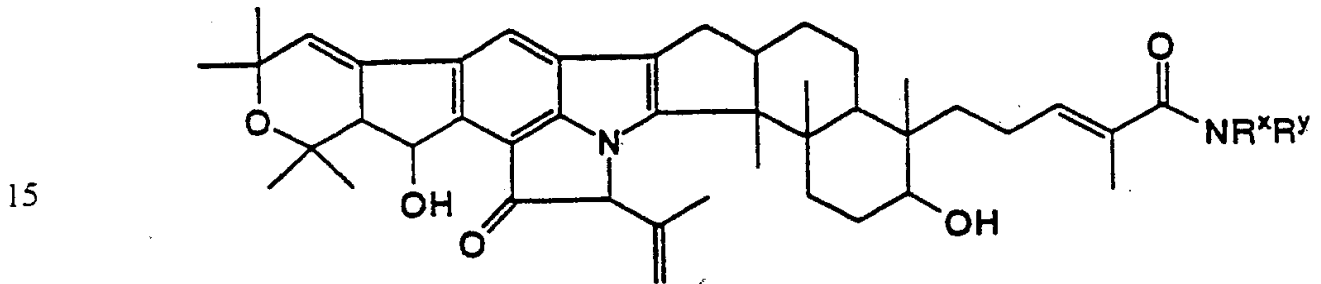
其中 R_8 和 R_9 是氢并且被双键分开, 或 R_8 是羟基, R_9 是氢并且被单键分开, $NR^X R^Y$ 与权利要求 14 中定义的相同。

18. 下式化合物:



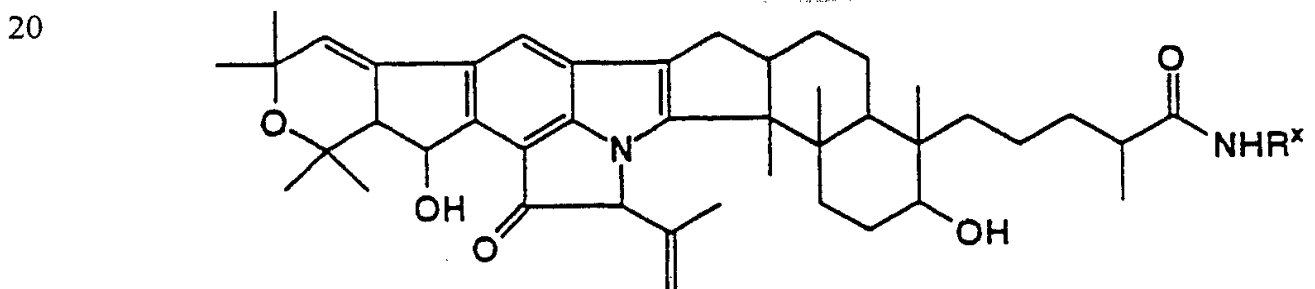
10 其中 R^X 与权利要求 13 中定义的相同。

19. 下式化合物:



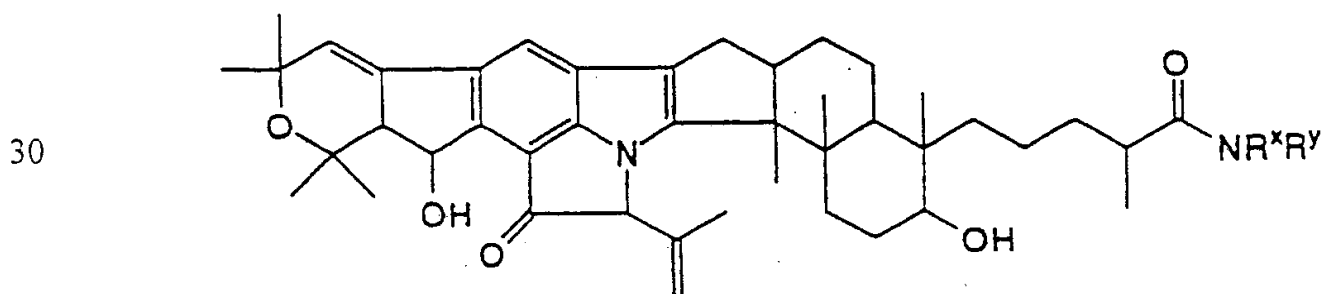
其中 $NR^X R^Y$ 与权利要求 14 中定义的相同。

20. 下式化合物:



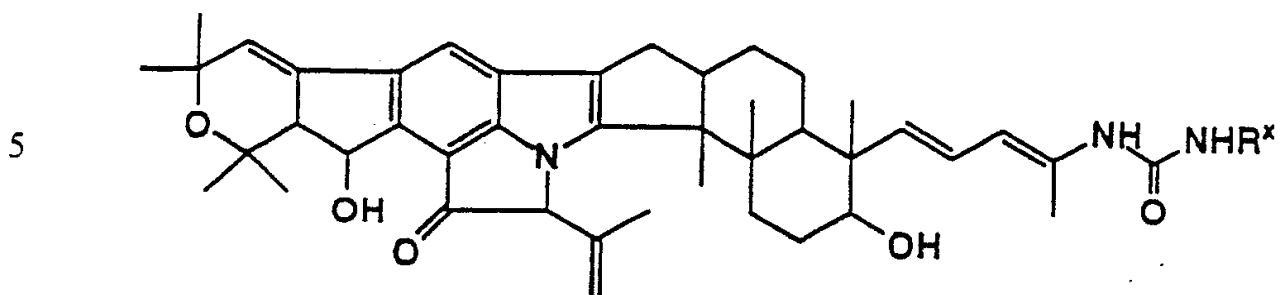
25 其中 R^X 与权利要求 13 中定义的相同。

21. 下式化合物:



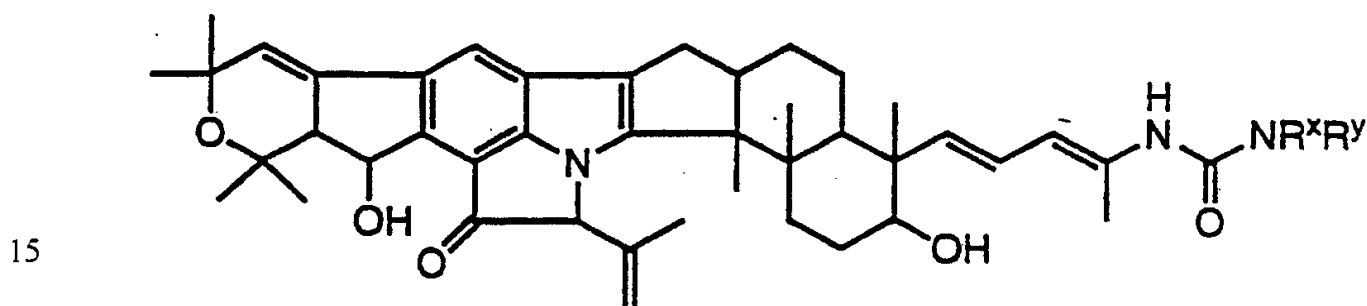
其中 $NR^X R^Y$ 与权利要求 14 中定义的相同。

22. 下式化合物:



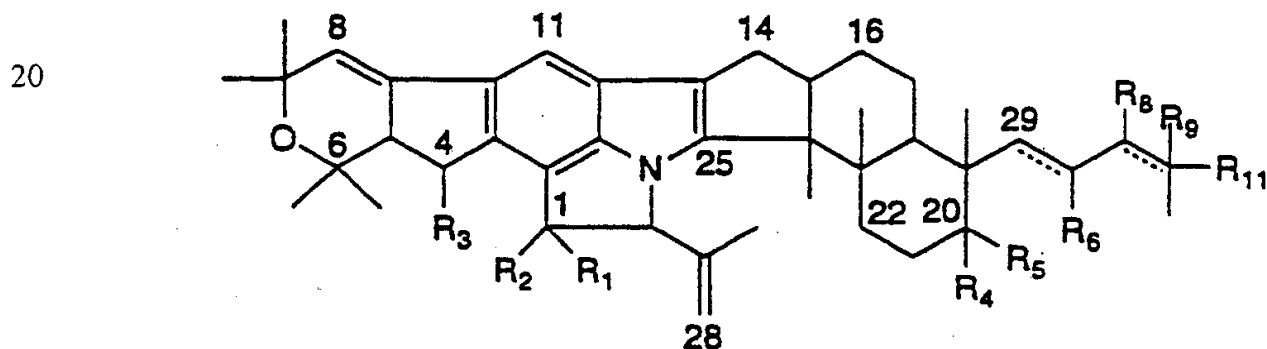
其中 R^X 与权利要求 13 中定义的相同。

10 23. 下式化合物:



其中 $NR^X R^Y$ 与权利要求 14 中定义的相同。

24. 下式化合物:



25 其中 $R_1 \sim R_6$, R_8 和 R_9 与权利要求 1 中定义的相同。

R_{11} 是 (1) $COCl$,

(2) CON_3 , 或

(3) NCO 。

30 25. 一种药物组合物, 其包含权利要求 1 的化合物和药用载体。

26. 权利要求 25 的组合物, 其进一步包含驱虫药剂。

27. 权利要求 26 的组合物, 其中驱虫药剂选自伊维菌素, 阿凡曼菌

素, 阿巴美丁, emamectin, eprinamectin, 多拉美丁, fulladectin, moxidectin, 阻断剂和 nemadectin, 噻苯达唑, 坎苯达唑, 帕苯达唑, 奥苯达唑, 甲苯达唑, 氟苯达唑, 芬苯达唑, 奥芬达唑, 阿苯达唑, 环苯达唑, 非班太尔, 苯硫脲酯, 四咪唑-左旋咪唑, 布他咪唑, 噻嘧啶, 双羟萘酸盐, aoxantel 或莫仑太尔。

28. 权利要求 25 的组合物, 其进一步包含 fipronil, lufenuron 或蜕皮激素激动剂。

29. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗哺乳动物寄生物病的药物中的应用。

10 30. 权利要求 29 的应用, 其中权利要求 1 的化合物与驱虫药剂结合。

31. 权利要求 29 的应用, 其中权利要求 1 的化合物与 fipronil 或 lufenuron 结合。

说明书

球孢子酸衍生物

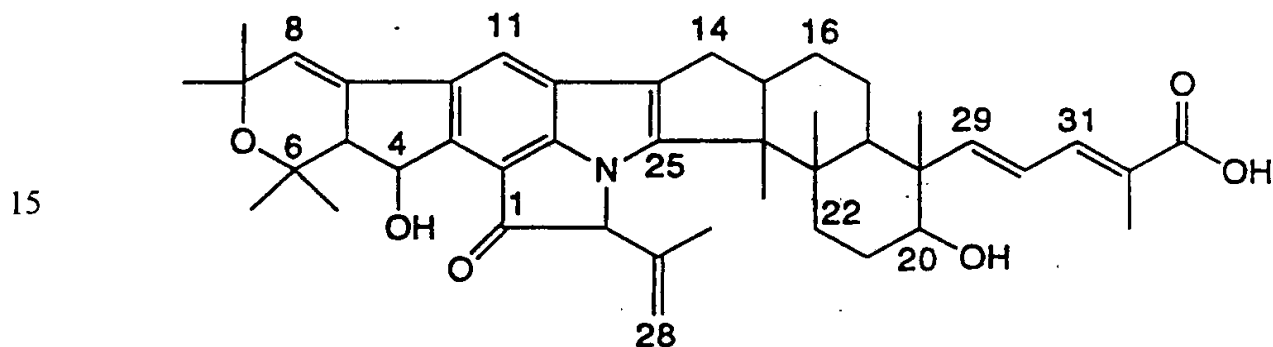
相关申请

5 本文是 1995 年 3 月 20 日提交的共同未决申请 U.S.S.N.08/406,619 的部分继续, 该申请在此引入作为参考。

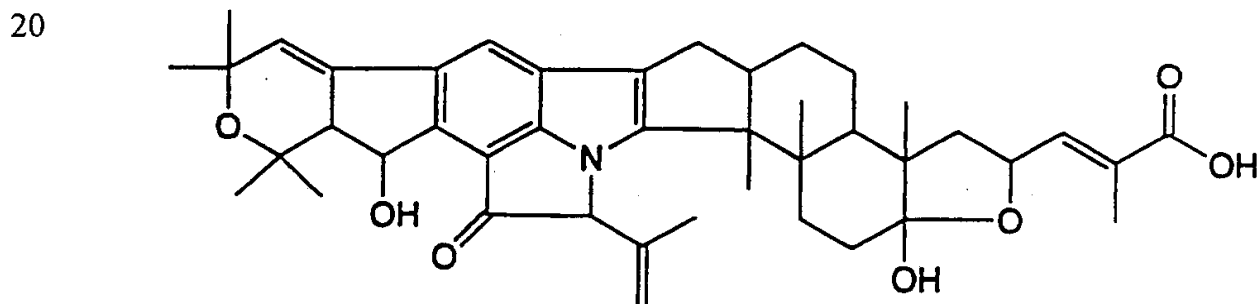
发明背景

球孢子酸(Nodulosporic acid)和两种相关成分是从 *Nodulisporium* sp.MF-5954(ATCC 74245)的发酵培养物中分离得到的杀寄生物药剂和外用杀寄生物药剂。这三种化合物具有下列结构:

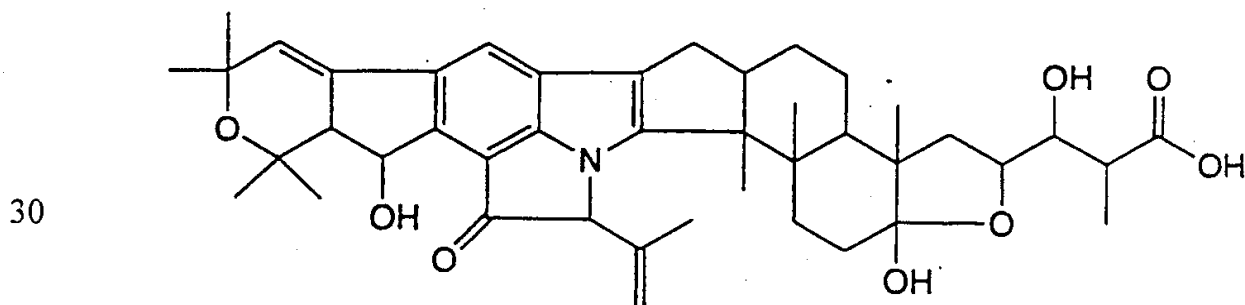
球孢子酸(化合物 A)



29,30-二氢-20,30-氧杂-球孢子酸(化合物 B)



31-羟基-20,30-氧杂-29,30,31,32-四氢-球孢子酸(化合物 C)



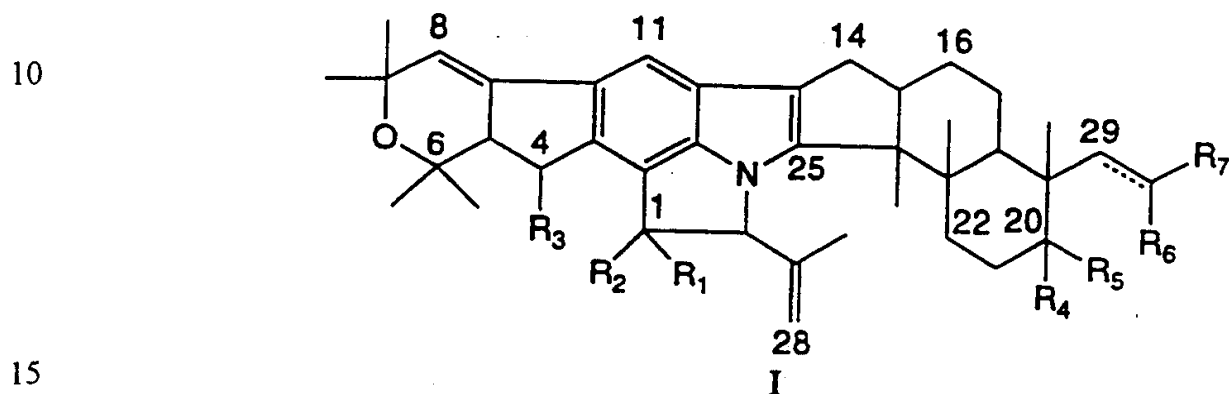
发明概述

本发明涉及与球孢子酸有关的新的杀螨药剂，杀寄生物药剂，杀昆虫药剂和驱虫药剂，它们的制备方法以及它们的组合物，它们在治疗寄生物感染中的应用，包括在治疗人和动物的蠕虫病方面的应用，以及在治疗植物或植物产品中的寄生物感染方面的应用。

发明详述

本发明提供式 I 化合物或其药用盐：

式 I：



其中

- R₁ 是
- (1) 氢，
 - (2) 任意取代的 C₁-C₁₀ 烷基，
 - (3) 任意取代的 C₂-C₁₀ 链烯基，
 - (4) 任意取代的 C₂-C₁₀ 炔基，
 - (5) 任意取代的 C₃-C₈ 环烷基，
 - (6) 任意取代的 C₅-C₈ 环烯基，

其中烷基，链烯基，炔基，环烷基和环烯基上的取代基是 1 至 3 个独立地选自如下基团的基团：

- (i) C₁-C₅ 烷基，
- (ii) X-C₁-C₁₀ 烷基，其中 X 是 O 或 S(O)_m，
- (iii) C₃-C₈ 环烷基，
- (iv) 羟基，
- (v) 卤素，
- (vi) 氰基，
- (vii) 羧基，
- (viii) NY¹Y²，其中 Y¹ 和 Y² 独立地是氢或 C₁-C₁₀ 烷

基,

(ix) C₁-C₁₀ 链烷酰氨基, 和

(x) 芳酰基氨基, 其中芳酰基被 1 到 3 个独立地选自 R^f 的基团任意取代,

5 (7) 芳基 C₀-C₅ 烷基, 其中芳基被 1 到 3 个独立地选自 R^f 的基团任意取代,

(8) C₁-C₅ 全氟烷基,

(9) 5-或 6-元杂环, 其含有 1 到 4 个独立地选自氧, 硫和氮原子的杂原子, 所述杂环被 1 到 3 个独立地选自羟基, 氧代, C₁-C₁₀ 烷基和卤素的基团任意取代, 它可以是饱和的或部分饱和的,

R₂, R₃ 和 R₄ 独立地是 OR^a, OCO₂R^b, OC(O)NR^cR^d; 或

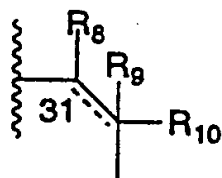
R₁+R₂ 表示 =O, =NOR^a 或 =N-NR^cR^d;

R₅ 和 R₆ 是氢; 或

15 R₅ 和 R₆ 一起表示 -O-;

R₇ 是 (1) CHO, 或

(2) 片段



20

R₈ 是 (1) 氢,
 (2) OR^a, 或
 (3) NR^cR^d

R₉ 是 (1) 氢, 或
 (2) OR^a;

25

R₁₀ 是 (1) CN,
 (2) C(O)OR^b,
 (3) C(O)N(OR^b)R^c,
 (4) C(O)NR^cR^d,
 (5) NHC(O)OR^b,
 (6) NHC(O)NR^cR^d,
 (7) CH₂OR^a,

30

- (8) $\text{CH}_2 \text{OCO}_2\text{R}^b$,
- (9) $\text{CH}_2 \text{OC(O)NR}^c\text{R}^d$,
- (10) $\text{C(O)NR}^c\text{NR}^c\text{R}^d$, 或
- (11) $\text{C(O)NR}^c\text{SO}_2\text{R}^b$;

5 -----代表单键或双键;

R^a 是

- (1) 氢,
- (2) 任意取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基,
- (3) 任意取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 链烯基,
- (4) 任意取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 炔基,
- (5) 任意取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 链烷酰基,
- (6) 任意取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 链烯酰基,
- (7) 任意取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 炔酰基,
- (8) 任意取代的芳酰基,
- (9) 任意取代的芳基,
- (10) 任意取代的 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷酰基,
- (11) 任意取代的 $\text{C}_5\text{-C}_7$ 环烯酰基,
- (12) 任意取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷磺酰基,
- (13) 任意取代的 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基,
- (14) 任意取代的 $\text{C}_5\text{-C}_8$ 环烯基,

20 其中烷基, 链烯基, 炔基, 链烷酰基, 链烯酰基, 炔酰基, 芳酰基, 芳基, 环烷酰基, 环烯酰基, 烷磺酰基, 环烷基和环烯基上的取代基是 1 到 10 个独立地选自羟基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基, $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基, 芳基 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基, NR^eR^h , CO_2R^b , CONR^cR^d 和卤素的基团,

- (15) $\text{C}_1\text{-C}_5$ 全氟烷基,
- (16) 被 1 至 3 个基团任意取代的芳磺酰基, 所述基团独立地选自 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基, $\text{C}_1\text{-C}_5$ 全氟烷基, 硝基, 卤素和氰基,
- (17) 5-或 6-元杂环, 其含有 1 到 4 个选自氧, 硫和氮的杂原子, 所述杂环被 1 到 4 个独立地选自 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基, $\text{C}_1\text{-C}_5$ 链烯基, $\text{C}_1\text{-C}_5$ 全氟烷基, 氨基, $\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$, 氰基, CO_2R^b 和卤素的基团任意取代, 它可以是饱和的或部分不饱和的;

R^b 是

- (1) 氢,

- (2) 任意取代的芳基,
(3) 任意取代的 C_1-C_{10} 烷基,
(4) 任意取代的 C_3-C_{10} 链烯基,
(5) 任意取代的 C_3-C_{10} 炔基,
5 (6) 任意取代的 C_3-C_{15} 环烷基,
(7) 任意取代的 C_5-C_{10} 环烯基, 或
(8) 任意取代的 5-或 10-元杂环, 其含有 1 到 4 个独立地选自氧, 硫和氮的杂原子;
其中芳基, 烷基, 链烯基, 环烷基, 环烯基, 杂环或炔基上的
10 的取代基是 1 到 10 个独立地选自如下基团的基团:
- (i) 羟基,
 - (ii) C_1-C_6 烷基,
 - (iii) 氧代,
 - (iv) $SO_2NR^gR^h$,
 - 15 (v) 芳基 C_1-C_6 烷氧基,
 - (vi) 羟基 C_1-C_6 烷基,
 - (vii) C_1-C_{12} 烷氧基,
 - (viii) 羟基 C_1-C_6 烷氧基,
 - (ix) 氨基 C_1-C_6 烷氧基,
 - 20 (x) 氰基,
 - (xi) 巯基,
 - (xii) C_1-C_6 烷基- $S(O)_m$,
 - (xiii) 被 1 到 4 个独立地选自 R^e 的基团任意取代的
 $C_3 - C_7$ 环烷基,
 - 25 (xiv) C_5-C_7 环烯基,
 - (xv) 卤素,
 - (xvi) C_1-C_5 链烷酰氧基,
 - (xvii) $C(O)NR^gR^h$,
 - (xviii) CO_2R^i ,
 - 30 (xix) 甲酰基,
 - (xx) $-NR^gR^h$,
 - (xxi) 5-或 9-元杂环, 它可以是饱和的或部分不饱

和的, 含有 1 到 4 个独立地选自氧, 硫和氮的杂原子, 并任意地被 1 到 5 个独立地选自 R^e 的基团取代, (xxii)任意取代的芳基, 其中芳基取代基是 1,2-亚甲二氧基或 1 到 5 个独立地选自 R^e 的基团,

5

(xxiii)任意取代的芳基 C_1 - C_3 烷氧基, 其中芳基取代基是 1,2-亚甲二氧基或 1 到 5 个独立地选自 R^e 的基团,

(xxiv) C_1 - C_5 全氟烷基;

R^c 和 R^d 独立地选自 R^b ; 或

10

R^c 和 R^d 与它们连接的 N 共同形成 3-到 10-元环, 其含有 0 到 2 个选自 O, $S(O)_m$ 和 N 的附加杂原子, 并任意地被 1 到 3 个独立地选自 R^e , 羟基, 硫代和氧代的基团取代;

R^e 是

(1) 卤素,

(2) C_1 - C_7 烷基,

15

(3) C_1 - C_3 全氟烷基,

(4) $-S(O)_m R^i$,

(5) 氟基,

(6) 硝基,

(7) $R^i O(CH_2)_v-$,

20

(8) $R^i CO_2(CH_2)_v-$,

(9) $R^i OCO(CH_2)_v$,

(10) 任意取代的芳基, 其中取代基是 1 到 3 个卤素, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 烷氧基或羟基,

(11) $SO_2 NR^g R^h$, 或

25

(12) 氨基;

R^f 是

(1) C_1 - C_4 烷基,

(2) $X-C_1$ - C_4 烷基, 其中 X 是 O 或 $S(O)_m$,

(3) C_2 - C_4 链烯基,

(4) C_2 - C_4 炔基,

30

(5) C_1 - C_3 全氟烷基,

(6) $NY^1 Y^2$, 其中 Y^1 和 Y^2 独立地是氢或 C_1 - C_3 烷基,

(7) 羟基,

- (8) 卤素, 和
- (9) C₁-C₅ 链烷酰氨基,

R^g 和 R^h 独立地是

- (1) 氢,
- 5 (2) C₁-C₆ 烷基, 它被羟基、氨基或 CO₂ Rⁱ 任意取代
- (3) 芳基, 它被卤素, 1,2-亚甲二氧基, C₁-C₇ 烷氧基, C₁-C₇ 烷基或 C₁-C₃ 全氟烷基任意取代,
- (4) 芳基 C₁-C₆ 烷基, 其中芳基被 C₁-C₃ 全氟烷基或 1,2-亚甲二氧基任意取代;
- 10 (5) C₁-C₅ 烷氧羰基,
- (6) C₁-C₅ 链烷酰基,
- (7) C₁-C₅ 链烷酰基 C₁-C₆ 烷基,
- (9) 芳基 C₁-C₅ 烷氧羰基,
- (10) 氨基羰基,
- 15 (11) C₁-C₅ 一烷基氨基羰基,
- (12) C₁-C₅ 二烷基氨基羰基; 或

R^g 和 R^h 与它们连接的 N 共同形成 3-到 7-元环, 其含有 0 到 2 个选自 O, S(O)_m 和 N 的附加杂原子, 并任意地被 1 到 3 个独立地选自 R^e 和氧代的基团取代;

- 20 Rⁱ 是 (1) 氢,
- (2) C₁-C₃ 全氟烷基,
- (3) C₁-C₆ 烷基,
- (4) 任意取代的芳基 C₀-C₆ 烷基, 其中芳基取代基是 1 到 3 个独立地选自卤素, C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 烷氧基和羟基的基团;
- 25

m 是 0 到 2;

v 是 0 到 3; 并且

不包括球孢子酸, 29,30-二氢-20,30-氧杂-球孢子酸和 31-羟基-20,30-氧杂-29,30,31,32-四氢-球孢子酸。

30 在优选实施方案中, 本发明提供这样的式 I 化合物, 其中

- R₁ 是 (1) 氢,
- (2) 任意取代的 C₁-C₆ 烷基,

- (3) 任意取代的 C₂-C₆ 链烯基,
- (4) 任意取代的 C₂-C₆ 炔基,
- (5) 任意取代的 C₅-C₆ 环烷基,
- (6) 任意取代的 C₅-C₆ 环烯基,

其中烷基, 链烯基, 炔基, 环烷基和环烯基上的取代基是 1 到 3 个独立地选自如下基团的基团:

- (i) C₁-C₃ 烷基,
- (ii) X-C₁-C₆ 烷基, 其中 X 是 O 或 S(O)_m,
- (iii) C₅-C₆ 环烷基,
- (iv) 羟基,
- (v) 卤素,
- (vi) 氰基,
- (vii) 羧基, 和
- (viii) NY¹Y², 其中 Y¹ 和 Y² 独立地是氢或 C₁-C₆ 烷基,

(7) 芳基 C₀-C₃ 烷基, 其中芳基被 1 到 3 个独立地选自 R^f 的基团任意取代,

- (8) C₁-C₃ 全氟烷基,
- (9) 5-或 6-元杂环, 其含有 1 到 4 个独立地选自氧, 硫和氮原子的杂原子, 任意地被 1 到 3 个独立地选自羟基, 氧代, C₁-C₆ 烷基和卤素的基团取代, 可以是饱和的或部分不饱和的,

R₈ 是

- (1) 氢,
- (2) OH, 或
- (3) NH₂;

R₉ 是

- (1) 氢, 或
- (2) OH;

R₁₀ 是

- (1) C(O)OR^b,
- (2) C(O)N(OR^b)R^c,
- (3) C(O)NR^cR^d,
- (4) NHC(O)OR^b,
- (5) NHC(O)NR^cR^d,

- (6) $\text{CH}_2 \text{OR}^a$,
- (7) $\text{CH}_2 \text{OCO}_2 \text{R}^b$,
- (8) $\text{CH}_2 \text{OC(O)NR}^c \text{R}^d$,
- (9) $\text{C(O)NR}^c \text{NR}^c \text{R}^d$, 或
- (10) $\text{C(O)NR}^c \text{SO}_2 \text{R}^b$;

R^a 是

- (1) 氢,
- (2) 任意取代的 C_1 - C_6 烷基,
- (3) 任意取代的 C_3 - C_6 链烯基,
- (4) 任意取代的 C_3 - C_6 炔基,
- (5) 任意取代的 C_1 - C_6 链烷酰基,
- (6) 任意取代的 C_3 - C_6 链烯酰基,
- (7) 任意取代的 C_3 - C_6 炔酰基,
- (8) 任意取代的芳酰基,
- (9) 任意取代的芳基,
- (10) 任意取代的 C_5 - C_6 环烷酰基,
- (11) 任意取代的 C_5 - C_6 环烯酰基,
- (12) 任意取代的 C_1 - C_6 烷磺酰基,
- (13) 任意取代的 C_5 - C_6 环烷基,
- (14) 任意取代的 C_5 - C_6 环烯基,

其中烷基, 链烯基, 炔基, 链烷酰基, 链烯酰基, 炔酰基, 芳酰基, 芳基, 环烷酰基, 环烯酰基, 烷磺酰基, 环烷基和环烯基上的取代基是 1 到 10 个独立地选自羟基, C_1 - C_4 烷基, C_5 - C_6 环烷基, 芳基, C_1 - C_3 烷氧基, $\text{NR}^e \text{R}^h$, $\text{CO}_2 \text{R}^b$, $\text{CONR}^c \text{R}^d$ 和卤素的基团,

- (15) C_1 - C_3 全氟烷基,
- (16) 芳磺酰基, 它被 1 到 3 个独立地选自 C_1 - C_3 烷基, C_1 - C_3 全氟烷基, 卤素和氰基的基团任意取代,
- (17) 5-或 6-元杂环, 其含有 1 到 4 个选自氧, 硫和氮的杂原子, 并被 1 到 4 个独立地选自 C_1 - C_3 烷基, C_1 - C_3 链烯基, C_1 - C_3 全氟烷基, 氨基, $\text{C(O)NR}^c \text{R}^d$, 氰基, $\text{CO}_2 \text{R}^b$ 和卤素的基团任意取代, 可以是饱和的或部分不饱和的;

R^b 是

- (1) 氢,

- (2) 任意取代的芳基,
(3) 任意取代的 C₁-C₇ 烷基,
(4) 任意取代的 C₃-C₇ 链烯基,
(5) 任意取代的 C₃-C₇ 炔基,
5 (6) 任意取代的 C₅-C₇ 环烷基,
(7) 任意取代的 C₅-C₇ 环烯基, 或
(8) 任意取代的 5-或 10-元杂环, 其含有 1 到 4 个独立地选自氧, 硫和氮的杂原子;

其中芳基, 烷基, 链烯基, 环烷基, 环烯基, 杂环或炔基上的
10 的取代基是 1 到 10 个独立地选自如下基团的基团:

- (i) 羟基,
(ii) C₁-C₃ 烷基,
(iii) 氧代,
(iv) SO₂NR^gR^h,
15 (v) 芳基 C₁-C₃ 烷氧基,
(vi) 羟基 C₁-C₃ 烷基,
(vii) C₁-C₇ 烷氧基,
(viii) 羟基 C₁-C₃ 烷氧基,
(ix) 氨基 C₁-C₃ 烷氧基,
20 (x) 氰基,
(xi) C₁-C₃ 全氟烷基,
(xii) C₁-C₃ 烷基-S(O)_m,
(xiii) C₅-C₆ 环烷基, 它任意地被 1 到 4 个独立地选自 R^e 的基团取代
25 (xiv) C₅-C₆ 环烯基,
(xv) 卤素
(xvi) C₁-C₃ 链烷酰氧基,
(xvii) C(O)NR^gR^h,
(xviii) CO₂Rⁱ
30 (xix) 任意取代的芳基 C₁-C₃ 烷氧基, 其中芳基取代基是 1,2-亚甲二氧基或 1 到 5 个独立地选自 R^e 的基团,

(xx)-NR^gR^h,

(xxi)5-或 6-元杂环, 它可以是饱和的或部分不饱和的, 含有 1 到 4 个独立地选自氧, 硫和氮的杂原子, 并且被 1 到 5 个独立地选自 R^e 的基团任意取代,

(xxii)任意取代的芳基, 其中芳香取代基是 1,2-亚甲二氧基或 1 到 5 个独立地选自 R^e 的基团,

R^e 是

- (1) 卤素,
- (2) C₁-C₃ 烷基,
- (3) C₁-C₃ 全氟烷基,
- (4) -S(O)_mRⁱ,
- (5) 氰基,
- (6) 氨基,
- (7) Rⁱ O(CH₂)_v-,
- (8) Rⁱ CO₂(CH₂)_v-,
- (9) Rⁱ OCO(CH₂)_v,
- (10) 任意取代的芳基, 其中取代基是 1 到 3 个卤素, C₁-C₃ 烷基, C₁-C₃ 烷氧基或羟基,
- (11) SO₂ NR^gR^h;

R^f 是

- (1) 甲基,
- (2) X-C₁-C₂ 烷基, 其中 X 是 O 或 S(O)_m,
- (3) 卤素,
- (4) 乙酰氨基,
- (5) 三氟甲基,
- (6) NY¹Y², 其中 Y¹ 和 Y² 独立地是氢或甲基,
- (7) 羟基,

R^g 和 R^h 独立地是

- (1) 氢,
- (2) 被羟基、氨基或 CO₂Rⁱ 任意取代的 C₁-C₆ 烷基,
- (3) 被卤素, 1,2-亚甲二氧基, C₁-C₇ 烷氧基, C₁-C₇ 烷基或 C₁-C₃ 全氟烷基任意取代的芳基,
- (4) 芳基 C₁-C₆ 烷基, 其中芳基被 C₁-C₃ 全氟烷基或 1,2-亚甲二氧基任意取代;

- (5) C₁-C₅ 烷氧羰基,
- (6) C₁-C₅ 链烷酰基,
- (7) C₁-C₅ 链烷酰基 C₁-C₆ 烷基,
- (9) 芳基 C₁-C₅ 烷氧羰基,
- (10) 氨基羰基,
- (11) C₁-C₅ 一烷基氨基羰基,
- (12) C₁-C₅ 二烷基氨基羰基; 或

R^g 和 R^h 与它们连接的 N 共同形成 5-到 6-元环, 其含有选自 O, S(O)_m 和 N 的 0 到 2 个附加杂原子, 并且被 1 到 3 个独立地选自 R^e 和氧代的基团任意取代;

- Rⁱ 是
- (1) 氢,
 - (2) C₁-C₃ 全氟烷基,
 - (3) C₁-C₄ 烷基,
 - (4) 任意取代的芳基 C₀-C₄ 烷基, 其中芳基取代基是 1 到 3 个独立地选自卤素, C₁-C₄ 烷基, C₁-C₄ 烷氧基和羟基的基团;

所有其它可变项与式 I 中定义的相同。

在另一优选实施方案中, 本发明提供了这样的式 I 化合物, 其中

- R₁ 是
- (1) 氢,
 - (2) 任意取代的 C₁-C₃ 烷基,
 - (3) 任意取代的 C₂-C₃ 链烯基,
 - (4) 任意取代的 C₂-C₃ 炔基,
- 其中烷基, 链烯基和炔基上的取代基是 1 到 3 个独立地选自如下基团的基团:

- (i) 甲基,
- (ii) X-甲基, 其中 X 是 O 或 S(O)_m, 和
- (iii) 卤素,
- (5) 芳基 C₀-C₁ 烷基, 其中芳基被 1 到 3 个独立地选自 R^f 的基团任意取代,
- (6) 三氟甲基,

- R₈ 是
- (1) 氢,
 - (2) OH, 或

- (3) NH_2 ;
- R_9 是 (1) 氢, 或
- (2) OH ;
- R_{10} 是 (1) C(O)OR^b ,
- (2) $\text{C(O)N(OR}^b\text{)R}^c$,
- (3) $\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$,
- (4) NHC(O)OR^b ,
- (5) $\text{NHC(O)NR}^c\text{R}^d$,
- (6) CH_2OR^a ,
- (7) $\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{R}^b$,
- (8) $\text{CH}_2\text{OC(O)NR}^c\text{R}^d$
- (9) $\text{C(O)NR}^c\text{NR}^c\text{R}^d$, 或
- (10) $\text{C(O)NR}^c\text{SO}_2\text{R}^b$;

- R^a 是 (1) 氢,
- (2) 任意取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基,
- (3) 任意取代的 $\text{C}_3\text{-C}_4$ 链烯基,
- (4) 任意取代的 $\text{C}_3\text{-C}_4$ 炔基,
- (5) 任意取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 链烷酰基,
- (6) 任意取代的芳酰基,
- (7) 任意取代的 $\text{C}_5\text{-C}_6$ 环烷酰基,
- (8) 任意取代的 $\text{C}_5\text{-C}_6$ 环烯酰基,
- (9) 任意取代的 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷磺酰基,
- 其中烷基, 链烯基, 炔基, 链烷酰基, 芳酰基, 环烷酰基, 环烯酰基, 烷磺酰基上可有 1 到 5 个取代基, 它们独立地选自羟基, $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷氧基, 芳基 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基, NR^eR^h , CO_2R^b , CONR^cR^d 和卤素,
- (10) 三氟甲基,
- (11) 被 1 到 3 个独立地选自甲基, 三氟甲基和卤素的基团任意取代的芳基磺酰基,
- (12) 5-或 6-元杂环, 它含有 1 到 4 个选自氧, 硫和氮的杂原子, 被 1 到 4 个独立地选自甲基, 三氟甲基, $\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$, CO_2R^b 和卤素的基团任意取代, 杂环可以是饱和的或部分

不饱和的,

R^b 是

- (1) 氢,
- (2) 任意取代的芳基,
- (3) 任意取代的 C₁-C₆ 烷基,
- 5 (4) 任意取代的 C₃-C₆ 链烯基,
- (5) 任意取代的 C₃-C₆ 炔基,
- (6) 任意取代的 C₅-C₆ 环烷基,
- (7) 任意取代的 C₅-C₆ 环烯基, 或
- 10 (8) 任意取代的 5-或 6-元杂环, 它含有 1 到 4 个选自氧, 硫和氮的杂原子;

其中芳基, 烷基, 链烯基, 环烷基, 环烯基, 杂环或炔基上的取代基是 1 到 10 个独立地选自如下基团的基团:

- (i) 羟基,
- (ii) C₁-C₃ 烷基,
- 15 (iii) 氧代,
- (iv) SO₂NR^gR^h,
- (v) 芳基 C₁-C₃ 烷氧基,
- (vi) 羟基 C₁-C₄ 烷基,
- (vii) C₁-C₄ 烷氧基,
- 20 (viii) 羟基 C₁-C₄ 烷氧基,
- (ix) 氨基 C₁-C₄ 烷氧基,
- (x) 氰基,
- (xi) C₁-C₄ 烷基-S(O)_m,
- (xii) C₅-C₆ 环烷基, 被 1 到 4 个独立地选自 R^e 的
- 25 基团任意取代,
- (xiii) C₅-C₆ 环烯基,
- (xiv) 卤素,
- (xv) C₁-C₃ 链烷酰基,
- (xvi) C(O)NR^gR^h,
- 30 (xvii) CO₂Rⁱ
- (xvii) -NR^gR^h
- (xix) 5-或 6-元杂环, 可以是饱和或部分不饱和的,

其中含有 1 到 4 个独立地选自氧, 硫和氮的杂原子,
被 1 到 5 个独立地选自 R^e 的基团任意取代,

(xx)任意取代的芳基, 其中芳香取代基是 1,2-亚甲二
氧基或 1 到 5 个自由取代基独立地选自 R^e ,

(xxi)任意取代的芳基 C_1 - C_3 烷氧基, 其中芳基取代基
是 1,2-亚甲二氧基或 1 到 5 个独立地选自 R^e 的基团,

(xxii) C_1 - C_3 全氟烷基;

R^e 是

- (1) 卤素,
- (2) C_1 - C_3 烷基,
- (3) C_1 - C_3 全氟烷基,
- (4) $-S(O)_mR^i$,
- (5) 氟基,
- (6) $R^i O(CH_2)_v-$
- (7) $R^i CO_2(CH_2)_v-$,
- (8) $R^i OCO(CH_2)_v$,
- (9) 任意取代的芳基, 其中有 1 到 3 个取代基, 它们是
卤素, C_1 - C_3 烷基, C_1 - C_3 烷氧基, 或羟基,
- (10) $SO_2 NR^gR^h$, 或
- (11) 氨基;

R^f 是

- (1) 甲基,
- (2) $X-C_1$ - C_2 烷基, 其中 X 是 O 或 $S(O)_m$,
- (3) 三氟甲基,
- (4) NY^1Y^2 , 其中 Y^1 和 Y^2 独立地是氢或甲基,
- (5) 羟基,
- (6) 卤素,
- (7) 乙酰氨基,

R^g 和 R^h 独立地是

- (1) 氢,
- (2) 任意地被羟基, 氨基或 $CO_2 R^i$ 取代的 C_1 - C_6 烷基,
- (3) 任意地被卤素, 1,2-亚甲二氧基, C_1 - C_7 烷氧基,
 C_1 - C_7 烷基或 C_1 - C_3 全氟烷基取代的芳基,
- (4) 芳基 C_1 - C_6 烷基, 其中芳基可由 C_1 - C_3 全氟烷基或

1,2-亚甲二氧基任意取代的;

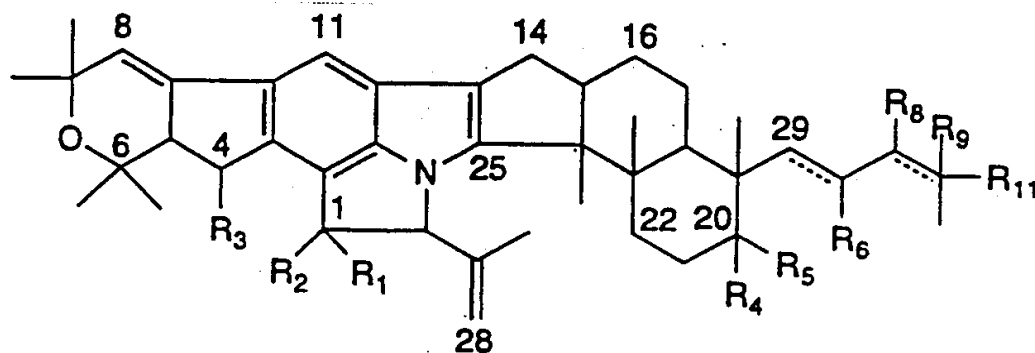
- (5) C₁-C₅ 烷氧羰基,
- (6) C₁-C₅ 链烷酰基,
- (7) C₁-C₅ 链烷酰基 C₁-C₆ 烷基,
- (9) 芳基 C₁-C₅ 烷氧羰基,
- (10) 氨基羰基,
- (11) C₁-C₅ 一烷基氨基羰基,
- (12) C₁-C₅ 二烷基氨基羰基, 或

R^g 和 R^h 与它们连接的 N 共同形成 5-到 6-元杂环, 其中含有 0 到 2 个选自 O, S(O)_m 和 N 的附加杂原子, 并且被 1 到 3 个独立地选自 R^e 和氧的基团任意取代;

- Rⁱ 是
- (1) 氢,
 - (2) C₁-C₃ 全氟烷基,
 - (3) C₁-C₄ 烷基,
 - (4) 任意取代的芳基 C₀-C₆ 烷基, 其中芳基有 1 到 3 个取代基, 它们独立地选自卤素, C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 烷氧基和羟基;

其它可变项与式 I 下定义的相同。

本发明的另一方面内容是提供了具有式 X 的化合物



X

其中 R₁-R₆, R₈ 和 R₉ 与式 I 定义相同; 并且

- R₁₁ 是
- (1) COCl,
 - (2) CON₃, 或
 - (3) NCO.

式 X 化合物可用作从化合物 A, B 和 C 制备式 I 化合物的中间产物。

本发明的另一方面内容是提供由式 I 化合物和药用载体组成的药物组合物。此药物组合物可进一步包括一种或一种以上的活性成份，如驱虫剂，昆虫控制剂，蜕皮激素激动剂和 fipronil。

此外，本发明提供一种治疗哺乳动物寄生物病的方法，包括使用含化合物 i 的杀寄生物药。此治疗方法还可包括同时使用一种或一种以上的其他活性成分如驱虫剂，昆虫控制剂，蜕皮激素激动剂和 fipronil。

“烷基”以及其它有“烷(alk)”前缀的基团如烷氧基，链烷酰基，链烯基，炔基等，指直链或支链碳链或其组合。烷基例如包括甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，仲丁基和叔丁基，戊基，己基，庚基等。“链烯基”，“炔基”和其它类似术语包括含至少一个不饱和 C-C 键的碳链。

术语“环烷基”指不含杂原子的碳环，包括单，双和三环饱和碳环，以及苯并稠合碳环。例如环烷基包括环丙基，环丁基，环戊基，环己基，萘烷，金刚烷，2，3-二氢化茛基，茛基，茛基，1,2，3，4-四氢萘基等。同样，“环烯基”指不含杂原子并至少有一个非芳香 C-C 双键的碳环。它们包括单、双和三环，部分饱和碳环以及苯并稠合环烯化合物。环烯基的例子有环己烯基，茛基等。

术语“卤素”包括卤素原子氟，氯，溴和碘。

除非另有说明，术语“杂环”指饱和或部分不饱和的单或双环化合物，以及苯并或芳香杂环稠合的饱和杂环或部分不饱和杂环，而且其中含有 1 到 4 个杂原子，它们独立地选自氧，硫和氮。例如饱和杂环包括吗啉，硫代吗啉，哌啶，哌嗪，四氢吡喃，四氢呋喃，二噁烷，四氢噻吩，噻唑烷，吡咯烷；部分不饱和杂环的例子有二氢吡喃，二氢吡嗪，二氢呋喃，二氢噻唑，二氢吡唑，二氢吡啶，二氢吡嗪等。苯并或芳香杂环稠合的杂环有 2,3-二氢苯并呋喃基，苯并吡喃基，四氢喹啉，四氢异喹啉，苯并吗啉基，1,4-苯并二噁烷基，2,3-二氢糠(2,3-b)吡啶基等。

术语“芳基”一般包括单环或双环芳香环和杂环，其中含有 0 到 5 个独立地选自氮，氧和硫的杂原子。术语“芳基”还包括苯并稠合环烷基，苯并稠合环烯基和各种苯并稠合环基。“芳基”的例子有苯基，吡咯基，异噻唑基，哌嗪基，吡啶基，噻唑基，噻唑基，咪唑基，三唑基，四唑基，呋喃基，三嗪基，三乙烯基，嘧啶基，哒嗪基，吡嗪基，萘基，苯并噻唑基，苯并噻唑基，苯并咪唑基，苯并呋喃基，糠(2,3-B)吡啶基，2,3-二氢糠(2,3-b)吡啶基，苯并噻嗪基，苯并噻吩基，喹啉基，吲哚基，2,3-二氢苯

并咪喃基, 苯并吡喃基, 1,4-苯并二噁基, 2,3-二氢化茛基, 茛基, 茛基, 1,2,3,4-四氢萘基等。

芳酰基指芳基羰基, 其中芳基定义同上。

例如 NR^cR^d 或 NR^gR^h 形成 3-到 10-元环, 其中含有 0 到 2 个选自 O, S(O)_m 和 N 的其他杂原子, 它们包括氮丙啶, 氮杂环丁烷, 吡咯烷, 哌啶, 硫吗啉, 吗啉, 哌嗪, 八氢吲哚, 四氢异喹啉等。

术语“任意取代的”一般包括被取代和不被取代; 例如, 任意取代的芳基可以指亚氟苯基或一个苯环。

在上式中, 某些定义的术语可能出现多次。此时每个术语的定义是相互独立的; 例如在 C⁴ 上的 OR^a 可能是 OH 而在 C²⁰ 则是 O-酰基。

这里的化合物有一个或一个以上的不对称中心并因此可能会产生非对映异构体和光学异构体。本发明包括所有可能的非对映体以及它们的外消旋的和拆解的, 对映体纯形式和所有的几何异构体。此外, 本发明包括所有相应的药用盐。术语“药用盐”指由包括无机碱和有机碱的药用无毒碱制备而成的盐。从无机碱制备的盐包括铝, 铵, 钙, 铜, 铁, 亚铁, 锂, 镁, 锰盐, 二价锰, 钾, 钠, 锌, 等的盐。特别推荐的是铵, 钙, 镁, 钾和钠盐。由药用有机无毒碱制备的盐主要包括伯、仲和叔胺。取代胺包括天然胺, 环胺和碱性离子交换树脂, 如精氨酸, 甜菜碱, 咖啡碱, 胆碱, N,N-二苯基亚乙基二胺, 二乙基胺, 2-二乙基氨基乙醇, 2-二甲基氨基乙醇, 乙烷胺, 亚乙基二胺, N-乙基-吗啉, N-乙基哌啶, 葡萄糖胺, 葡萄糖胺, 组氨酸, 哈氨, 异丙胺, 赖氨酸, 甲基葡萄糖胺, 吗啉, 哌嗪, 哌啶, 聚胺树酯, 普鲁卡因, 嘌呤, 可可碱, 三乙胺, 三甲胺, 三丙胺, 氨丁三醇等。

若本发明化合物是碱时, 其盐由药用无毒酸制备, 包括无机酸和有机酸。这类酸有乙酸, 苯磺酸, 苯甲酸, 樟脑磺酸, 柠檬酸, 乙烷磺酸, 延胡索酸, 葡萄糖酸, 氢溴酸, 盐酸, 羧乙磺酸, 乳酸, 马来酸, 苹果酸, 扁桃酸, 甲烷磺酸, 粘酸, 硝酸, 帕莫酸, 泛酸, 磷酸, 琥珀酸, 硫酸和酒石酸。

本发明依据源化合物俗名命名, 球孢子酸(化合物 A)及其位置号在式 I 中给出。

本发明化合物由三种球孢子酸制备而来(化合物 A, B 和 C), 这三种化合物是从 NODULISPORIUM SP MF-5954(ATCC 74245)的发酵液中得到。

有关微生物培养，发酵过程以及三种化合物的分离纯化都在 1995 年 3 月 21 日公开的美国专利 5, 399, 582 中做了介绍。此处引用供全面参考。

上述结构式没有按照一定的立体化学结构式表示。然而，在用这些合成方法合成此类化合物或使用消旋或差相异构化方法时，使用的方法都是专业人员所熟知的。用这些方法生产的化合物是立体异构体的混合物。特别是，C1, C4, C20, C26, C31 和 C32 的立体异构体可有 α -或 β -两种取向， α 、 β 独立地表示这些基团的取向是在分子平面的上方或下方。每一种情况及分子其它位置， α 和 β 两种构型都属于本发明范围。

26 位的烯丙基是表分子构型的式 I 化合物，可以用碱处理适当的前体得到，使用的碱有氢氧化物，甲氧化物，咪唑，三甲基胺，氯化钾，二异丙氮锂等，反应溶剂(适当)采用质子或质子惰性溶剂，如水，甲醇，乙醇，二氯甲烷，氯仿，四氢呋喃，二甲基甲酰胺等。反应在 -78°C 到回流溶液温度下进行持续时间从 15 分钟到 12 小时。

R_2 , R_3 , R_4 和 R_8 是氢的式 I 化合物，可由专业人员用已知方法用适当的醇处理得到。例如，在 Mitsunobu 反应条件下，用适当的醇与羧酸反应(甲酸，丙酸，2-氯乙酸，苯甲酸，对硝基苯甲酸等)，三取代磷(三苯磷，三正丁磷，三丙磷等)，和二烷基重氮二羧酸(二乙基重氮二羧酸，二甲基重氮二羧酸，二异丙基重氮二羧酸等)。反应在质子惰性溶剂中进行，如二氯甲烷，四氢呋喃，苯等。Mitsunobu 反应在 0°C 到回流温度中进行 1 到 24 小时。得到的酯类用氢氧化物或氢氧化铵水解反应溶剂是质子溶剂如甲醇，乙醇，水，四氢呋喃/水或二甲基甲酰胺/水等，在 0°C 到溶剂回流温度下进行。另一种方法是用 Lewis 酸，如氯化镁，氯化铝，异丙氧化钛等，反应在 0°C 到溶液回流温度下进行 1 到 24 小时。

在下面介绍的反应中，有必要对 R_2 , R_3 , R_4 , R_8 , R_9 和 10 进行保护。在这些位置得到保护后，反应可以在其它位置上进行而不影响分子的其余部分。进行上述反应后(参见上文)，可除去保护基，并分离脱保护产物。用做 R_2 , R_3 , R_4 , R_8 , R_9 的保护基易合成，对其它位置无明显影响，并在除去时不对分子的其它功能有明显影响。一种推荐使用的保护基是三取代甲硅烷基，最好是三-低级烷硅基或二-低级烷基-芳香硅烷基。例如，三甲硅烷基，三乙硅烷基，三丙硅烷基，叔-丁基二甲硅烷基和二甲基苯硅烷基。

受保护化合物可由适当的取代甲硅烷基三氟甲烷磺酸或甲硅烷基氯化

物，最好是甲硅烷基氯化物制备。反应在质子惰性溶剂中进行如二氯甲烷，苯，甲苯，乙酸乙酯，乙酸异丙酯，四氢呋喃，二甲基甲酰胺等。为使副作用最小，在反应混合物中加入碱以便中和反应放出的酸。优选的碱有胺类如咪唑，吡啶，三乙胺或二异丙基乙胺等。碱应该与释放出的卤化氢等摩尔量，但一般使用相应量的胺。在 0°C 到反应混合物回流温度下搅拌进行反应，时间从 1 小时到 24 小时。

用在四氢呋喃中的无水吡啶-卤化氢或四氢呋喃中的四氢铵与硅化合物反应除去甲硅烷基。反应在 0°C 到 50°C 进行 1 到 24 小时。或者，通过搅拌甲醇，乙醇，异丙醇等低质子溶剂中的甲硅烷基化合物除去甲硅烷基。此反应需用酸催化，最好用磺酸一水合物如对甲苯磺酸，苯磺酸或羧酸如乙酸，丙酸，一氯乙酸，二氯乙酸，三氯乙酸等。反应在 0°C 到 50°C 下进行 1 到 24 小时。

适用于制备本发明化合物的保护基可参见教科书如 Greene and Wutz, 有机合成中的保护基团，1991, John Wiley & Sons, Inc.

15 R_1 和 R_2 在一起表示肟即: $=NOR^a$ ，含有此特征基团的式 I 化合物可通过处理带有 H_2NOR^a 基团的氧代类似物产生相应的肟来制备。完成制备肟反应使用的技术是专业人员所熟知的。这些反应包括但不限于使用 H_2NOR^a 作为游离碱或作为酸加成盐，如 HCl 盐或使用 O-保护的羟基胺如 O-三甲硅烷基羟基胺。反应在质子溶剂中进行，比较适合有亚甲基氯化物，氯仿，乙酸乙酯，乙酸异丙酯，四氢呋喃，二甲基甲酰胺，苯，甲苯等。反应可用磺酸，羧酸或 Lewis 酸的加成盐催化，它们包括但不限于苯磺酸一水合物，对甲苯磺酸一水合物，乙酸，氯化锌等。

同样， R_1 和 R_2 在一起表示 $=NNR^d$ 的式 I 化合物，可用 H_2NNR^d 处理适当的氧代类似物即制备得到脞。反应条件与肟的制备过程相类似。

25 式 I 化合物中用 ----- 表示的键，若其中有一个或两个都是单键时，此化合物可通过常规氢化法由相应的有 ----- 双键的化合物制备。用任何标准贵金属氢化催化剂都可使双键氢化，如 Wilkinson's 催化剂，Pearlman's 催化剂，1-25% 钨碳，1-25% 铂碳等。反应通常在非还原型溶剂(质子溶剂或质子惰性溶剂)中进行，如甲醇，乙醇，异丙醇，四氢呋喃，乙酸，乙酸异丙酯，苯，甲苯，二甲基甲酰胺等。氢源可用 1 到 50 个大气压的氢气或其他来源的氢气，如甲酰胺，环己烯，环己二烯等，还可用连二亚硫酸钠和碳酸氢钠在四烷基铵等相转移催化剂作用下进行还原反应。反应在 0°C

等与适当的羧酸(例如 R_{10} 是 CO_2H 的情况)反应得到。

式 I 中 R_2 是 OH 而 R_1 不是 H 的化合物可用 Grignard 试剂 R_1MgBr 或锂试剂 R_1Li 处理适当的氧代类似物, 从相应的酮制备。此反应条件是专业人员所熟知的, 并最好在质子惰性溶剂中进行, 如乙醚, 四氢呋喃, 己烷或戊烷。反应在 $-78^\circ C$ 到 $60^\circ C$ 下进行 5 分钟到 24 小时。

用专业人员所熟知的标准酰胺形成试剂与相应的羧酸反应, 制备式 I 中 R_{10} 是 $C(O)N(OR^b)R^c$ 或 $C(O)NR^cR^d$ 的化合物。反应中至少有一当量的胺亲核试剂, $HN(OR^b)R^c$ 或 HNR^cR^d , 最好用 10 到 100 当量的胺亲核试剂。酰胺形成试剂包括但不限于二环己基碳化二亚胺, 1-(3-二甲氧丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸化物(EDC·HCl), 二异丙基碳化二亚胺, 苯并三唑-1-基-氧基-三(二甲氧基)磷六氟磷酸盐(BOP), 双(2-氧代-3-咪唑烷基)次磷酰基氯(BOP-Cl), 苯并三唑-1-基-氧基-三-吡咯烷子基-磷六氟磷酸盐(PyBOP), 氯-三-吡咯烷子基-磷(PyClop), 溴-三-吡咯烷子基-磷六氟磷酸盐(PyBroP), 二苯磷酰基叠氮化物(DPPA), 2-(1H-苯并三唑-1-酰基)-1,1,3,3-四氢甲基脲六氟磷酸盐(HBTU), O-苯并三唑-1-酰基-N,N,N',N'-双(亚戊基)脲六氟磷酸盐和 2-氯-1-甲基吡啶鎓碘化物。通过任意加入 N-羟基苯并三唑或 N-羟基-7-氮杂-苯并三唑可加速酰胺形成反应。至少用一当量的胺碱(虽然也可用 n 当量)如三乙胺, 二异丙基乙基胺, 吡啶, N,N-二甲氨基吡啶等进行胺化反应。通过相应的酸性氯化物或混合酸酐可活化羧基以形成酰胺键。反应条件是专业人员所熟知的。酰胺形成反应在质子惰性溶剂中进行, 如二氯甲烷, 四氢呋喃, 乙醚, 二甲基甲酰胺, N-甲基吡咯烷等。反应在温度为 $-20^\circ C$ 到 $60^\circ C$ 下进行 15 分钟到 24 小时。

用专业人员熟知的脱水试剂处理适当的甲酰胺得到式 I 中的 R_{10} 是氰基的化合物。脱水剂包括对-甲苯磺酰氯, 甲烷磺酰氯, 乙酰氯, 巯基氯, 磷酰氯或儿茶酚硼氯。反应在适合的质子惰性溶剂中进行, 如二氯甲烷, 氯仿, 四氢呋喃, 苯, 甲苯等。反应温度是 $-78^\circ C$ 到溶液回流温度, 时间是 15 分钟到 24 小时。

式 I 中的 R_{10} 是 $C(O)OR^b$ 的化合物用专业人员熟知的标准酯形成试剂与相应的羧酸反应制备。酯形成反应至少要有一当量的醇, HOR^b , 最好用 10 到 100 当量的醇作为溶剂。酯化反应试剂包括, 但不限于二环己基碳化二亚胺, (1-(3-二甲氧丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(EDC·HCl), 二异丙基碳化二亚胺, 苯并三唑-1-基-氧基-三(二甲氧基)磷六氟磷酸盐(BOP), 双(2-

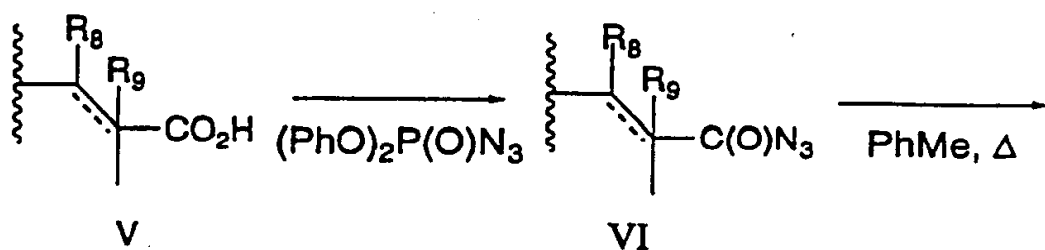
氧-3-噁唑烷基)次磷酸氯(BOP-Cl), 苯并三噁唑-1-基-氧代-三-吡咯烷子基-磷六氟磷酸盐(PyBOP), 氯-三-吡咯烷子基-磷(PyClop), 溴-三-吡咯烷子基-磷六氟磷酸盐(PyBroP), 二苯磷酰基叠氮化物(DPPA), 2-(1H-苯并三唑-1-酰基)-1,1,3,3-四氢甲基脲六氟磷酸盐(HBTU), O-苯并三唑-1-酰基-N,N,N',N'-双(亚戊基)脲六氟磷酸盐和 2-氯-1-甲基吡啶鎓碘化物。通过任意加入 N-羟基苯并三唑, N-羟基-7-氮-苯并三唑, 4-(N,N-二甲氨基)吡啶或 4-吡咯烷子基吡啶可加速酯形成反应。一般至少用一当量的胺碱(几当量也可以)如三乙胺, 二异丙基乙胺, 吡啶等。通过相应的酸性氯化物或混合酸酐可活化羧基以形成酯键。反应条件是已知的。酯形成反应在质子惰性溶剂中进行, 如二氯甲烷, 四氢呋喃, 乙醚, 二甲基甲酰胺, N-甲基吡咯烷等。反应在温度为-20 °C 到 60 °C 下进行 15 分钟到 24 小时。

式 I 中 R_2 , R_3 , R_4 , R_8 和 R_9 是 OR^a , OCO_2R^b 或 $OC(O)NR^cR^d$ 和/或 R_{10} 是 CH_2OR^a , $CH_2OCO_2R^b$ 或 $CH_2OC(O)NR^cR^d$ 的化合物可由已知的醇进行酰化作用, 磺化作用和烷化作用制备。因此, 酰化作用可用试剂如酸酐, 酰基氯, 氯甲酸酯, 氯甲酰氯化物, 异氰酸酯也可用普通的胺碱。磺化作用可用磺酰氯或磺酸酐进行。酰化作用和磺化作用可在质子惰性溶剂中进行如亚甲基氯化物, 氯仿, 吡啶, 苯, 甲苯等。酰化和磺化反应在-20 °C 到 80 °C 下进行 15 分钟到 24 小时。酰化, 磺化和烷化程度取决于使用的试剂的量。例如, 用一当量的酰化试剂和一当量的球孢子酸反应产生含 4-和 20-酰化球孢子酸的混合物。此混合物可由常规技术如层析技术分开。

式 I 中的 R_2 , R_3 , R_4 , R_8 , R_9 中的一个或多个是 OR^a 和/或 R_{10} 是 CH_2OR^a 的化合物可由已知的醇酰化法制备。可用于酰化的试剂包括但不限于卤化物 IR^a , BrR^a , ClR^a ; 重氮试剂 N_2R^a ; 三氯乙亚氨酸酯 $R^aOC(NH)CCl_3$; 硫酸酯 R^aOSO_2Me , $R^aOSO_2CF_3$ 等。适当加入酸, 碱或 Lewis 酸可加速烷化反应。此反应在质子惰性溶剂中进行如二氯甲烷, 氯仿, 四氢呋喃, 苯, 甲苯, 二甲基甲酰胺, N-甲基-吡咯烷, 二甲基亚砷, 环六甲基磷酰胺。反应温度从 0 °C 到溶液回流温度, 时间从 15 分钟到 24 小时。

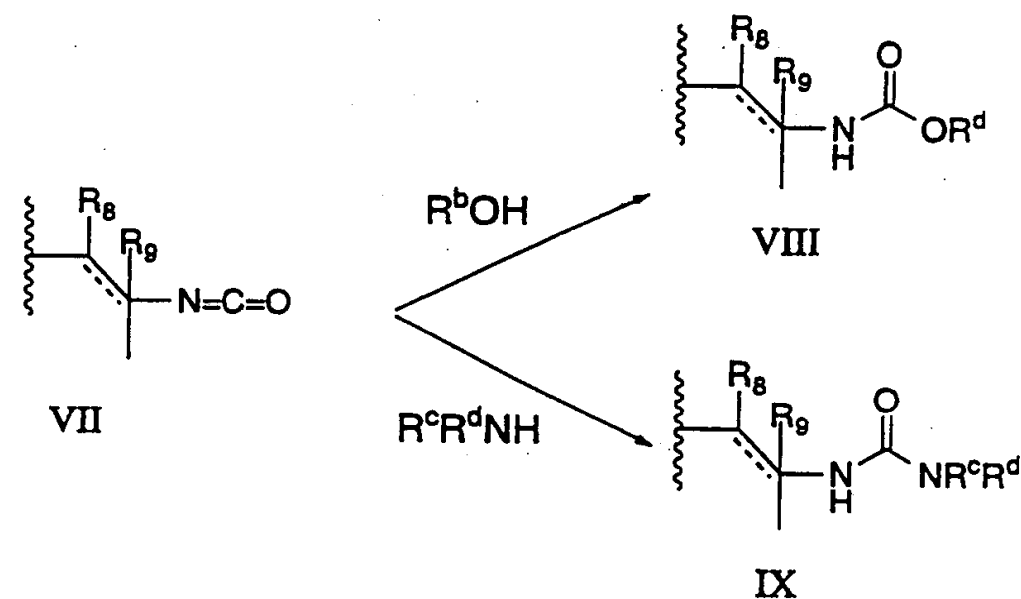
式 I 中的 R_{10} 是 $NHC(O)OR^b$ 或 $C(O)NR^cR^d$ 的化合物通过酰基叠氮化物(VI)和异氰酸酯(VII)从相应的羧酸制备如方案 II 所示。

方案 II



5

10



15

20

25

在方案 II 中, R_8 , R_9 , R^b , R^c , R^d 和 --- 与式 I 项下的定义有同样的意义。因此, 用二苯基磷酰叠氮化物与羧酸(化合物 V)作用得到脂酰叠氮化物(化合物 VI)。在质子惰性溶剂中如苯, 甲苯, 二甲基甲酰胺等溶剂中加热化合物 VI 可发生重排生成化合物 VII - 异氰酸酯。化合物 VII 可在质子惰性溶剂中如苯, 甲苯, 二氯甲烷, 1,2-二氯乙烯, 二甲基甲酰胺等与醇 ROH 如甲醇, 乙醇, 苄醇, 2-三甲基甲硅烷基乙醇, 2,2,2-三氯乙醇, 甘醇酸甲酯, 酚等反应生成化合物 VIII - 氨基甲酸酯。一个或一个以上当量的胺碱如三乙胺, 二异丙基乙胺, 吡啶等可用于加速氨基甲酸酯的形成。氨基甲酸酯形成反应可在 0°C 到 100°C 下进行并在 15 分钟到 24 小时内完成。

30

当式 VII 化合物与适当的胺 HNR^cR^d 在非质子传递溶剂(如二氯甲烷, 四氢呋喃, 二甲基甲酰胺, 二甲基亚砷, 苯, 甲苯等)反应时, 可制备式 IX 化合物。该脲生成反应可在 0°C 至 100°C 进行, 用 15 分钟至 24 小时完成。

上述的化合物是高效胞内和胞外杀寄生物剂, 可杀感染人, 动物和植物

的寄生物特别是蠕虫，胞外寄生物，昆虫，螨虫。因此，对人和动物的健康，对农业和家居以及商业的害虫防治都是有用的。

一般说，蠕虫病是动物宿主受寄生性蠕虫感染所致。蠕虫病在家畜中流行并可造成严重的经济损失。可受蠕虫危害的家畜有鹅，绵羊，马，牛，山羊，狗，猫，鱼，水牛，骆驼，美洲驼，驯鹿，实验动物，毛皮动物，动物园动物和外来品种以及家禽。在蠕虫当中线虫流行最广，常引起各种动物的严重感染。感染上述动物的线虫中最常见的属有血毛线虫，毛圆线虫，胃线虫，细颈线虫，点状库柏丝虫，蛔虫，*Bunostomum*，结节线虫，夏氏线虫，鞭虫，圆线虫，毛线虫，网尾线虫，毛细线虫，丽线虫，*Druschiam*，*Heterakis*，弓蛔线虫和副蛔虫。其中有些线虫属如细颈线虫，点状库柏丝虫，*Oesophagostomum* 主要侵染肠道，其它属如血毛线虫和胃线虫更多寄生于动物胃中还有的属如网尾线虫则发现在肺部。还有的寄生物可寄生在身体的其它组织和器官如心脏和血管，皮下和淋巴组织等。蠕虫感染称为蠕虫病，它可导致贫血，营养不良，虚弱，体重下降，肠道和其它组织以及器官的严重损坏。若不治疗可导致受感染宿主的死亡。本发明的化合物具有杀死这些寄生物的活性。此外还能杀感染狗和猫的恶丝虫，感染啮齿类动物的 *Nematospiroides*，管状线虫，无刺线虫，感染动物和鸟类的外寄生物如蜱，螨如疥疮螨，虱，蚤，绿头蝇，以及叮咬驯养动物和家禽的昆虫，如对绵羊的有 *Tenophalides*，硬蜱，痒螨和 *Hemotobia*，对牛的有绿蝇和双翅目幼虫皮蝇，对马的有胃蝇，对啮齿类的有疽蝇，还可杀令人讨厌的蝇类，包括噬血蝇和苍蝇。

上述的化合物也可用于杀感染人的寄生物。人胃肠道寄生物中最常见的属有钩虫，板口线虫，蛔虫，类圆线虫，毛细线虫，毛细线虫，鞭虫和蛲虫。其它在医学上重要的寄生物属有寄生在血液和其它组织以及消化道外器官中的寄生蠕虫，如班氏线虫，布氏线虫属，盘尾属，罗阿属和龙线属以及肠道外段的肠道蠕虫类圆线虫属和毛形线虫属。这些化合物对杀寄生于人类的节肢动物，昆虫和其它干扰人类的双翅目害虫也是有价值的。

这些化合物还可杀居家害虫如蟑螂，蠓，衣蛾，谷蛾，毛毯甲虫，毛皮蠹，家蝇，虫瘿线虫以及蚤，室内尘螨，白蚁和蚂蚁。

本化合物还可用于杀存储粮食中的害虫如拟谷盗虫和农作物害虫如蚜虫 (*Acyrtiosiphon* sp.); 杀迁移性直翅目害虫如蝗虫，以及存活于植物组织中的昆虫幼虫。本化合物可用做杀线虫剂以控制土壤线虫和植物寄生物

如虫瘿线虫这对农业是重要的。本化合物对消灭大批骚动的火蚁群的巢穴十分有用。将做诱饵的低剂量本化合物撒在大批蚁群活动的区域，这些药物就会被带回蚁穴。除了可以直接但又慢性地对火蚁产生毒化作用外，还有使蚁王不育的长期效果从而有效地消灭蚁穴。

5 本发明化合物可与一种或一种以上的惰性成分结合并可任意加入一种或一种以上的附加活性成分一起使用。本化合物可以以多种组合物形式作为人和动物使用的药物，应用于植物的药物和在控制居住和商用住所的害虫为目的的建筑和场所使用。用于人和动物控制体外和体内的寄生物的药物可有液体或固体口服药，不经胃肠的液体药物，植入或补给性注射药物
10 形式。局部用药有渗膏，喷洒剂，粉剂，擦粉，盥洗剂，点滴剂，喷雾剂，洗发剂，药环，贴剂或皮革剂。在农业建筑设施和场地使用时可用喷洒剂，药粉，擦粉，或毒饵。此外，食入式药物可用来控制以动物粪便为食的讨厌的苍蝇。这种药物与动物粪便中能控制苍蝇或其它节肢动物害虫的痕量活性成分封装在一起。

15 此药物可按单位剂量口服使用，如胶囊，丸药或药片或者像哺乳动物驱虫剂那样作为药水使用。药水通常是用悬浮剂如皂土和湿润剂或类赋形剂使活性成分悬浮在水中形成溶液，悬浮液或分散体系。药水组合物中通常含重量百分比为 0.001 到 0.5% 的活性成分。药水组合物中最好含有 0.01 到 1% 的活性成分。胶囊和药丸的活性成分与载体赋形剂混合在一起如淀粉，
20 滑石粉，硬脂酸镁或磷酸二钙。

若需要用干燥固体的药物剂型通常使用含需要量活性成分的胶囊，丸药或药片。这种药物剂型通常是将活性成分与适于精细分散开的稀释剂，充填剂，分散剂和/或黏合剂如淀粉，乳糖，滑石粉，硬脂酸镁和树脂等有机并均匀的混合在一起制成的。这种单位剂量的组合物可根据杀寄生物剂的
25 总重量和成分而有显著的不同。其决定因素包括用药宿主动物的类型，感染的严重程度和宿主的体重。

在此活性药物通过饲料用药时，可完全分散到饲料中或用做顶层饲料或以颗粒或液体形式添加到成品饲料中或以所需要的任意剂量喂动物。还有一种方法是按个体剂量形式给药如可咀嚼药物。另一种方法是本发明杀寄
30 生物药可经消化道外给药。例如瘤胃内，肌内给药，血管内给药，呼吸道给药，或皮下注射，在这种情况下活性成分在液体载体媒介中吸收并扩散，用于消化道外给药时，活性成分与适当的载体混合，最好用植物油类，如

花生油，棉子油等。可用其它消化道外给药载体如有机组合物中的甘油甲醛，丙二醇。也可用水相消化道外组合物。活性药物在消化道外给药的过程中吸收和扩散。这类组合物含有 0.0005 到 5% 重量比的活性药物成分。

5 本发明的药剂可用于治疗和/或预防寄生物引起的疾病。例如，节肢动物寄生物有蜱，虱，蚤，螨和其它驯养动物和家禽的叮咬型节肢动物。本发明的药剂还用于预防和治疗蠕虫引起的疾病。这些药剂还对发生在其它动物包括人的寄生物病治疗有效。当然，为得到最佳效果，使用的最适剂量取决于具体使用的药物，接受治疗动物的种类和受寄生物感染或传染的类型和严重程度。一般说，使用我们发明的新型化合物，口服给药剂量是
10 0.001 到 500 毫克/公斤体重可得到良好效果。这样的总剂量可一次给予或在短期内如 1 到 5 天分几次服用。用本发明药物成功控制动物寄生物病的较佳选择是按每公斤体重 0.025 到 100 毫克一次服用。对重复感染要给予重复治疗，这取决于寄生物的种类和所使用的家畜管理技术。重复治疗可每天，每周，每两周或每月进行一次，或根据需要，结合安排治疗。给动物喂药的技术是兽医界所熟知的。
15

在作为一种动物饲料成分使用上述药物时，或溶于或悬浮于动物饮用水中时，本发明提供使药物活性成分充分扩散到惰性载体或溶剂中的组合物。惰性载体意味着它不与杀寄生物剂起反应并可安全的给动物使用。作为饲料用载体最好是，或可以是动物饲料的一种成分。

20 适合的组合物包括预混饲料和饲料添加剂。其中的活性成分以大量的形式存在并适合于直接喂给动物。也可以作为添加剂直接加到动物饲料中或经稀释或混合后加入动物饲料中。适于这种组合物的典型载体或稀释剂有干酒糟，玉米粉，柑橘粉，发酵残渣，碎牡蛎壳，细麦粉，可溶性糖浆，玉米棒粉，食用豆磨饲料，豆渣，碎石灰石等。用磨碎，搅拌，研磨或鼓
25 转的方法使活性成分充分扩散到载体中。含约 0.005 到 2.0% 重量比活性化合物的组合物最适合作为预混饲料用。作为饲料添加剂直接给动物的活性化合物含量约为 0.0002 到 0.3% 重量比。

这种添加剂加入到动物饲料中的量应使其活性化合物浓度达到治疗和
30 控制寄生物病的目的。虽然理想的活性化合物浓度由于前述各种因素以及所使用的具体化合物而不同，本发明化合物通常按 0.00001 到 0.002% 的饲料浓度给动物以达到理想的杀寄生物效果。

使用本发明化合物是单一成分的化合物可按前述剂型制备。也可用替代

方法，即用各单一成分的混合物，或者将其与其它与本发明化合物无关的活性化合物结合在一起使用。

5 本发明化合物也可用于抗农业害虫。这些害虫在农作物生长和存放期间可使其受到毁灭性危害。用已知技术如喷洒剂，药粉末，乳剂等将此类化合物撒到生长的或存放的农作物上使其不受农作物害虫的侵害。

10 本发明化合物可与驱虫剂一起使用。这些驱虫剂包括但不限于选自阿凡曼菌素和米尔倍霉素类化合物如伊维菌素，阿凡曼菌素，阿巴美丁，emamectin，eprinamectin，多拉美丁，fulladectin，moxidectin，阻断剂和 nemadectin。其它驱虫剂有苯并咪唑类如噻苯达唑，坎苯达唑，帕苯达唑，奥苯达唑，甲苯达唑，氟苯达唑，芬苯达唑，奥芬达唑，阿苯达唑，环苯达唑，非班太尔，苯硫脲酯等。此外杀蠕虫剂还有咪唑噻唑类和四氢嘧啶类如四咪唑-左旋咪唑，布他咪唑，噻嘧啶，双羟萘酸盐，aoxantel 或莫仑太尔。

本发明化合物可与 fipronil 一起施用。

15 本发明化合物可与控制飞蛾栖息活动的昆虫生长调节因子如 lufenuron 等一起施用。

本发明化合物可与蜕皮激素激动剂如 tebufenozide 等一起施用，所述激动剂诱导过早蜕皮和停止进食。

这些共同施用的化合物的使用方法和使用剂量与其习惯用法相同。

20 本发明还包括含有本发明化合物以及杀蠕虫剂，fipronil，昆虫生长调节因子或蜕皮激素激动剂的药物组合物。

提供下面实施例以对本发明作更充分的解释，不应以任何方式以此限定本发明的范围。

实施例 1

25 球孢子酸甲酯

室温下把 0.5 毫升 10% 三甲基甲硅烷基重氮基甲烷的己烷溶液加入到含 5.4 克球孢子酸的甲醇溶液中。15 分钟后加三滴冰醋酸并将此溶液用苯稀释后冷冻并冻干。经反相 HPLC 纯化得到甲酯，用 85: 15 甲醇/水洗脱，并用 ¹H 核磁共振和质谱仪鉴定产物。

30 实施例 2

29,30-二氢-20,30-氧杂-球孢子酸甲酯

室温下把 0.2 毫升 1M 三甲硅重氮基甲烷的己烷溶液加入到含 0.8 毫克

化合物 B 的 1 毫升甲醇溶液中。5 分钟后加入 0.1 毫升的冰醋酸。搅拌溶液 3 分钟并加入 2 毫升的饱和碳酸氢钠(有气泡产生)。用乙酸乙酯提取，硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩。此粗提物用反相 HPLC 纯化，用 15: 85 水/甲醇洗脱，用 ^1H 核磁共振鉴定纯化产物。

实施例 3

31-羟基-20,30-氧杂-29,30,31,32-四氢孢子酸甲酯

室温下把 0.2 毫升 1M 三甲硅重氮基甲烷的己烷溶液加入到含 1 毫克化合物 C 的 1 毫升甲醇溶液中。5 分钟后加入 0.1 毫升的冰醋酸，搅拌溶液 3 分钟，加入 2 毫升饱和碳酸氢钠(起泡沫)。用乙酸乙酯提取，硫酸钠干燥，
10 过滤并真空浓缩。粗提物用反相 HPLC 纯化，用 17.5: 82.5 水/甲醇洗脱并用 ^1H 核磁共振鉴定纯化产物。

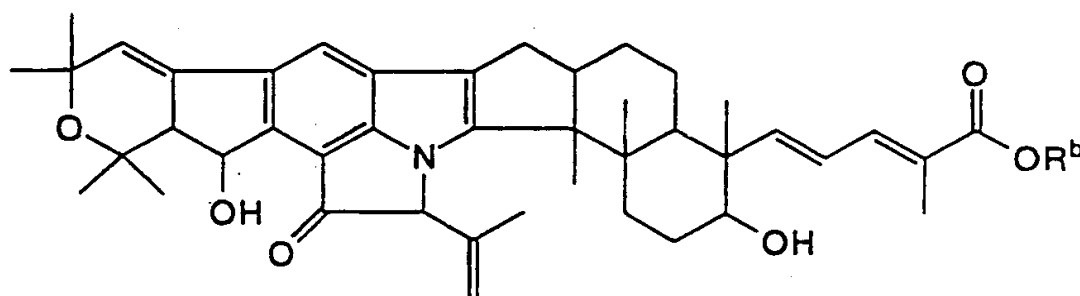
实施例 4


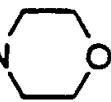
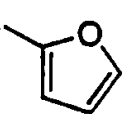
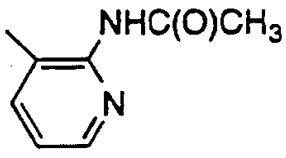
孢子酸乙酯

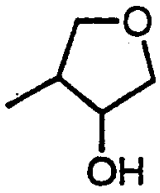
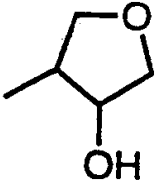
室温下把 0.11 毫升乙醇，0.008 毫升二异丙基乙胺，1 毫克 N, N 二甲胺吡啶(DMAP)加入到含 20 毫克的 2 毫升二氯甲烷溶液中，然后加入 13 毫克 BOP 试剂。室温下，放置 50 小时后将溶液倒入 1/1 碳酸氢钠/盐水并用二氯甲烷提取，其有机相用硫酸钠干燥，过滤除去固体物，在减压下浓缩溶液。经制备薄层色普法，硅胶(1000 微米板一个)1/3 丙酮/己烷洗脱得到纯化产物，此纯化产物(15 毫克)用质子核磁共振和质谱法(m/z :
20 708.4($M+1$))鉴定。

用表 1 给出的各种醇重复实施例 4 的一般方法以得到相应的孢子酸酯衍生物。这些化合物用质子核磁共振和/或质谱法(除特别说明， m/z :($M+1$))鉴定。

表 1: 孢子酸的酯衍生物



实施例	m/z	醇	R ^b
5	797.6	N-羟基苯并三唑	
6	724.4	2-羟基乙醇	CH ₂ CH ₂ OH
7	807.5	2-(二异丙胺)-乙醇	CH ₂ CH ₂ N(CH(CH ₃) ₂) ₂
8	738.4	3-羟基丙醇	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
9	752.3	4-羟基丁醇	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
10	767.8	5-羟基戊醇	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
11	751.5	2-二乙胺乙醇	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
12	837.7	3-二异丙胺基-2-羟基丙醇	CH ₂ CH(OH)CH ₂ N(CH(CH ₃) ₂) ₂
13	768.9	2-(2-羟基乙酰基)-乙醇	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH
14	815.4	4-硝基苯乙醇	CH ₂ Ph(4-NO ₂)
15	815.4	3-硝基苯乙醇	CH ₂ Ph(3-NO ₂)
16	807.7	2-羟基-3-(1-吡咯烷基)丙醇	CH ₂ CH(OH)CH ₂ -N 
17	793.7	4-(2-羟乙基)-吗啉	CH ₂ CH ₂ -N 
18	762.4	2,2,2-三氟乙醇	CH ₂ CF ₃
19		2-(羟甲基)呋喃	CH ₂ 
20	764.5	5-羟戊烷-2-酮	CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(=O)CH ₃
21		3-苯丙醇	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Ph
22	764.3	3,3-二甲基丁醇	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₃
23		2-(N-乙酰氨基)-3-羟基吡啶	

24	766.7	3,4-二羟四氢-呋喃, 异构体 A	 异构体 A
25	766.6	3,4-二羟四氢-呋喃, 异构体 B	 异构体 B
26	831.5	1,1,1,3,3,3-六氟异丙醇	$\text{CH}(\text{CF}_3)_2$
27		2-(三氟甲基)苯基乙醇	$\text{CH}_2 \text{Ph}(2\text{-CF}_3)$

实施例 28

化合物 A, B, C 的其它酯衍生物制备的一般方法

- 5 室温下把 110 毫克表 2 中的醇, 0.008 毫升二异丙基乙胺和 1 毫克 DMAP 加入到含 20 毫克化合物 A, B, C 的 2 毫升亚甲基氯化物中, 然后加入 13 毫克 BOP 试剂。室温下放置 1 小时到 3 天后将此溶液倒入 1/1 饱和碳酸氢钠/盐中并用亚甲基氯化物提取。此有机相用硫酸钠干燥并滤出固体物。在减压下浓缩此溶液。经闪烁层析法或制备硅胶薄层色谱法或反相液相层析法得到纯化产物。用质子核磁共振和/或质谱法鉴定纯化产物。

表 2: 用于化合物 A, B, C 的其它酯衍生物的制备的醇

- 3-(甲基硫代)丙醇, 1H,1H-五氟丙醇, 2-戊炔-1-醇, 3-戊炔-1-醇, 4-戊炔-1-醇, 丙醇, 2-羟基乙醇, 甲基甘醇酸酯, 乙醇酸, 4-(甲氧基)苯基乙醇, 3-(二甲氨基)丙醇, 3-(4-吗啉基)丙醇, 2-(羟甲基)吡啶, 1-(2-羟乙基)哌嗪, 2-羟基-3-苯基丙醇, 2-(羟乙酰基)乙醇, 4-(2-羟乙基)吗啉, 1-(2-羟乙基)哌啶, 3-羟基丙醇, 4-羟基丁醇, 1-(2-羟乙基)-4-甲基哌嗪, 2-(2-羟乙基)吡啶, 1-(3-羟丙基)-2-吡咯烷酮, 1-(2-羟乙基)吡咯烷, 1-(3-羟丙基)咪唑, 2-羟丁醇, 4-(羟甲基)吡啶, 2-羟基哌嗪, 羟基乙腈, 6-羟基己醇, 4-(3-羟丙基)吗啉, 2-羟基丙醇, 2-羟基戊醇, 1-羟基-1-(羟甲基)环戊烷, 2-(甲基硫代)乙醇, 3-羟基-1,2, 4-三嗪, 2-氨基-3-羟基吡啶, 2-(乙基硫代)乙醇, 羟乙酰胺, 2-羟基-2-(羟甲基)丙醇, 反-2-羟基环己醇, 2-羟基-4-苯甲醇, 2-(羟甲基)吡啶, 1-羟甲基-1-环己醇, 2-羟基己

醇, 2-羟基-1-甲氧基丙烷, 2-(羟甲基)咪唑, 3-羟甲基吡唑, 反-4-羟基环己醇, N-乙酰基-4-羟基丁胺, 羟基环丙烷, 2-(甲磺酰基)乙醇, 2-(甲基亚磺酰基)乙醇, 4-(2-羟乙基)酚, 2-(2-羟乙基)苯酚, 2-羟基-3-甲基丁醇, 3-(N-乙酰氨基)丙醇, 3-(二乙氨基)丙醇, 3-(二甲氨基)丙醇, 烯丙醇, 2-5 (二甲氨基)乙醇, 丙三醇, 2-甲氧基乙醇, 2-(N-乙酰氨基)乙醇, D-(羟甲基)吡咯烷, 3-羟基吡咯烷, 2-(羟乙基)苯, 2-羟乙基-1-甲基吡咯烷, 2-羟基-2-甲基-丙醇, 环丙醇, 环己醇, 3-羟基丙醇, 3-乙氧基丙醇, 炔丙基乙醇, 乙基甘醇酸酯, 2-氟乙醇, 3-(十二烷氧基)丙醇, 4-羟基丁醇, 5-羟基戊醇, 2-(二甲氨基)乙醇, 2-(2-羟乙氧基)乙醇, 1-(2-羟乙基)咪唑啉酮, 2-(2-羟乙氧基)乙基胺, 异丙醇, 2,2,2-三氟乙醇, 4-硝基苯乙醇, 10 3-硝基苯乙醇, 2-甲氧基乙醇, 4-(羟乙基)苯酚, 4-(3-羟丙基)-1-磺氨基苯, D,L-2-(羟甲基)四氢呋喃, 甲基乳酸, 5-羟基己酸, 甲酯, 3-甲氧基丙醇, 3-羟基哌啶, 戊醇, 4-羟基庚烷, 4-(2-羟乙基)-1,2-二甲氧基苯, 4-羟甲基-1,2-亚甲基二氧代苯, 4-(三氟甲基)苯基乙醇, 4-(甲基硫代)苯酚, 2-(羟甲基)呋喃, 5-羟戊基-2-酮, 2-羟基-3-甲基-丁酸, 甲酯, 2-羟基-3-苯基-丙酸, 乙酯, 1-(羟甲基)萘烷, 3-苯基丙醇, 3,3-二甲基丁醇, 15 3-(2-羟乙基)氟苯, 4-羟基-1-碳乙氧基哌啶, (R)-2-(羟甲基)四氢呋喃, (S)-2-(羟乙基)四氢呋喃, (S)-2-羟基-3-甲基丁醇, (R)-2-羟基-3-甲基丁醇, (S)-2-羟基-丙醇, 3, 4-二羟基四氢呋喃, 1,1,1,3,3,3-六氟异丙醇, 2-氟苯基乙醇, 叔-丁醇, 2-羟基-1-苯基乙醇, 异丁醇, 4-(2-羟乙基)氟苯, 3-(羟甲基)甲苯, 2-氟苯基乙醇, 2,4-二氟苯基乙醇, 仲-丁醇, R-2-羟基丙醇, 丁醇, 4-氟苯基乙醇, 2-乙氧基乙醇, 3-(三氟甲基)苯乙醇, 2-(三氟甲基)苯乙醇, 2-(羟乙基)四氢呋喃, 4-苯基丁醇, 任醇, 2,6-二氟苯基乙醇, 2-(羟甲基)噻吩, 2-(羟乙基)-1 甲基吡咯, 2-羟基-3-甲基丁烷, 4-25 羟甲基-1,2-二氟苯, 3-(甲氨基)丙醇, 1,4-二氟苯基醇, (2-羟甲基)呋喃。

实施例 29

N-甲基球孢子酰胺(nodulisporamide)和 26-表-甲基球孢子酰胺

室温下把 2 毫克 $\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NMe}$, 2 毫克 N 羟苯三唑和 10 微升二异丙基乙胺加入到含 1 毫克球孢子酸的 1 毫升二甲基甲酰胺溶液中, 再加入 2 毫克 EDC·HCl。30 分钟后, 加入甲醇和 1 滴冰醋酸使反应淬灭。用盐水稀释后, 用乙酸乙酯抽提, 硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。用 6: 3: 1 EtOAc/丙酮/甲醇通过制备薄层色谱法(1 x 0.5 毫米硅胶板)对反应物进行部分纯

化。N-甲基球孢子酰胺和 26-表-N-甲基球孢子酰胺用 60 分钟 25: 75 到 100: 0 乙腈/水线性梯度的反相 HPLC 纯化至均一状态。纯化产物用质子核磁共振和质谱法鉴定。

实施例 30

5 N-(正丙基)-球孢子酰胺

室温下把 2 滴二异丙基乙胺, 5 毫克 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 3 毫克 N-羟基苯三唑和 3 毫克 PyBOP 加入到含 0.5 毫克 NODULISPORIC 酸的 1 毫升二氯甲烷溶液中。室温下 30 分钟后, 用 2 毫升碳酸氢钠使反应淬灭, 乙酸乙酯盐抽提, 硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。粗提物通过硅胶闪烁层析法部分纯化, 用 0.5: 5: 95 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ 洗脱, 然后用反相 HPLC 纯化 20: 80 水/甲醇洗脱。产物用质子核磁共振法鉴定。

实施例 31

4-吗啉基-球孢子酰胺

15 把 1 滴二异丙基乙胺, 1 滴吗啉和 2 毫克 N-羟基苯三唑加入到含 1.5 毫克球孢子酸的 1 毫升亚甲基氯化物溶液中。然后加入 2 毫克 pyBOP。室温下 1 小时后, 用装载在移液管中的 2 英寸硅胶过滤, 用乙酸乙酯洗脱, 减压浓缩溶液并用反相 HPLC 纯化 20: 80 水/MeOH 洗脱。产物用质子核磁共振法鉴定。

实施例 32

20 N-(2-羟乙基)-球孢子酰胺

室温下把 2 滴二异丙基乙胺, 5 毫克 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 3 毫克 N-羟基苯三唑和 3 毫克 PyBOP 加入到含 0.5 毫克球孢子酸的 1 毫升二氯甲烷中。30 分钟后, 加入 2 毫升饱和碳酸氢钠使反应淬灭, 乙酸乙酯抽提, 硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。粗提物经反相 HPLC 纯化 20: 80 水/甲醇洗脱。产物用质子核磁共振法和质谱法鉴定。

实施例 33

N-(1-甲氧羰基-2-羟乙基)-球孢子酰胺

30 室温下把 2 滴二异丙基乙胺, 5 毫克 $\text{HCl}\cdot\text{HNCH}(\text{CHOH})\text{COMe}$, 3 毫克 N-羟基苯并三唑和 3 毫克 PyBOP 加入到含 1.5 毫克球孢子酸的 1 毫升二氯甲烷溶液中。30 分钟后, 加入 2 毫升饱和碳酸氢钠使反应淬灭, 用乙酸乙酯抽提, 硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。经反相 HPLC 纯化用 20: 80 水/甲醇洗脱, 纯化产物用质子核磁共振法鉴定。

实施例 34

球孢子酰胺和 31-氨基-31, 32-二氢-球孢子酰胺

5 室温下把 1 滴二异丙基乙胺, 1 滴 NH_4OH 和 2 毫克 N-羟基苯并三唑加入到含 1.5 毫克球孢子酸的 1 毫升二氯甲烷溶液中。加 3 毫克 PyBOP 并搅拌 15 分钟。加 2 毫升饱和碳酸氢钠使反应淬灭, 乙酸乙酯抽提, 硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。经制备薄层色谱法(1 x 0.5 毫米硅胶)纯化 1: 9 甲醇/氯仿洗脱。纯化的球孢子酰胺用质子核磁共振法和质谱法鉴定。此反应还得到 31-氨基-31,32-二氢-球孢子酰胺。

实施例 35

N-(甲氧羰基甲基)-球孢子酰胺

10 室温下把 1 滴二异丙基乙胺, 2 毫克 N-羟基苯并三唑和 2 毫克 $\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ 加入到含 1.5 毫克球孢子酸的 1 毫升溶液中。再加入 2 毫克 PyBOP。30 分钟后, 加 2 毫升碳酸氢钠使反应淬灭, 乙酸乙酯抽提, 硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。经反相 HPLC 纯化, 175: 185 水/甲醇洗脱。产物用质子核磁共振法和质谱法鉴定。

实施例 36

N, N-四亚甲基-球孢子酰胺

20 在 0°C 下把 0.18 毫升二异丙基乙胺, 0.15 毫升吡咯烷加入到含 125 毫克球孢子酸的 10 毫升二氯甲烷溶液中。然后再加入 108 毫克 PyBOP。5 分钟后, 使溶液温度上升到室温。15 小时后将溶液倒入 25 毫升饱和碳酸氢钠中。用二氯甲烷提取, 硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。经反相 HPLC 纯化 50: 50 乙腈/水洗脱(同溶剂洗脱 10 分钟)后 75: 25 乙腈/水线性梯度洗脱 30 分钟得到纯化的 N, N-四亚甲基-球孢子酰胺。此纯化产物(26 克)用质子核磁共振法和质谱法鉴定。

25

实施例 37

N-29,30-二氢-20,30-氧代-球孢子酰胺

30 室温下把 1 滴二异丙基乙胺, 1 滴 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, 3 毫克 N-羟基苯并三唑和 3 毫克 PyBOP 加入到 1 毫克化合物 B 的 1 毫升二氯甲烷溶液中。15 分钟后, 加 2 毫升饱和碳酸氢钠使反应淬灭, 乙酸乙酯抽提, 硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。粗提物经反相 HPLC 纯化, 15: 85 水/甲醇洗脱。纯化产物用质子核磁共振法鉴定。

实施例 38

N-(2-羟乙基)-29,30-二氢-20,30-氧代-球孢子酰胺

室温下把 1 滴二异丙基乙胺, 1 滴 HOCH₂CH₂NH₂, 3 毫克 N-羟基苯并三唑和 3 毫克 PyBOP 加入到含 0.7 毫克化合物 B 的 1 毫升二氯甲烷溶液中。15 分钟后, 加 2 毫升饱和碳酸氢钠使反应淬灭, 乙酸乙酯抽提, 硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。粗提物经反相 HPLC 纯化, 先用 20: 80 水/甲醇然后 15: 85 水/甲醇洗脱并用质子核磁共振法鉴定纯化产物。

实施例 39

N-(2-羟乙基)-31-羟基-20, 30-氧代-29, 30, 31, 32-四氢球孢子酰胺

室温下把 1 滴二异丙基乙胺, 1 滴 HOCH₂CH₂NH₂, 3 毫克 N-羟基苯并三唑和 3 毫克 PyBOP 加入到含 1 毫克化合物 C 的 1 毫升二氯甲烷溶液中。15 分钟后, 加 2 毫升饱和碳酸氢钠使反应淬灭, 乙酸乙酯抽提, 硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。粗提物经反相 HPLC 纯化, 20: 80 水/甲醇洗脱并用质子核磁共振法鉴定。

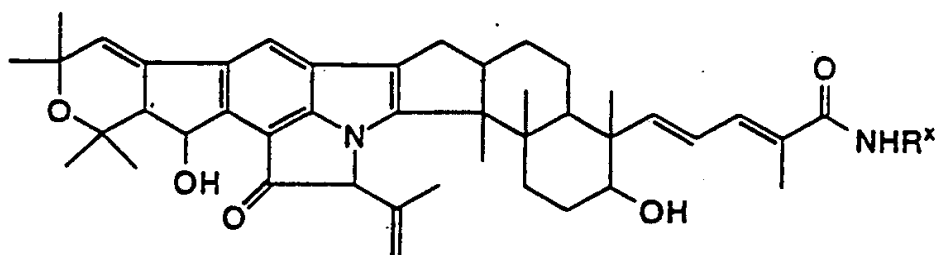
实施例 40

15 N-叔丁基球孢子酰胺



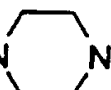
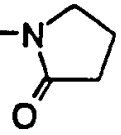

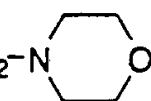
0°C 下把 0.03 毫升三乙胺和 12 毫克 N-羟基苯并三唑加入到 30 毫克球孢子酸的 3 毫升二氯甲烷溶液中, 然后加入 28 毫克 BOP 试剂。搅拌 10 分钟后加入 0.05 毫升叔-丁胺。溶液在 4°C 下搅拌过夜, 然后倒入 1/1 饱和碳酸氢钠/盐, 用二氯甲烷抽提, 有机相用硫酸钠干燥, 滤出固体物并减压浓缩直至干燥。残余物经硅胶制备薄层色谱法部分纯化(一个 1000 微米板), 1/2 丙酮/己烷洗脱。进一步纯化用 HPLC 法(6/4 乙腈/水洗脱 15 分钟后, 7/3 乙腈/水线性梯度洗脱 45 分钟)得到(17 毫克)纯化产物。此产物用质子核磁共振法和质谱法(m/z: 735.7 (M+1))鉴定。

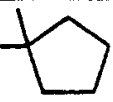
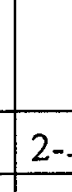
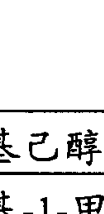
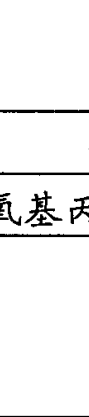
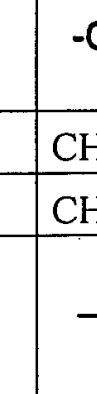
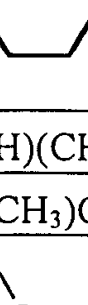
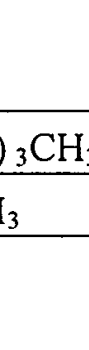
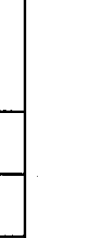
用下表 3 给出的适当的胺重复实施例 40 的一般方法以得到单取代球孢子酰胺化合物。这些化合物通过质子核磁共振法和/或质谱法鉴定(除特别说明, m/z: M+1)。

表 3: 单取代脂族孢子酰胺衍生物

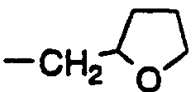
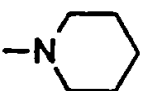
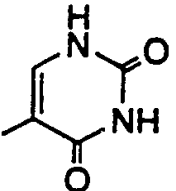
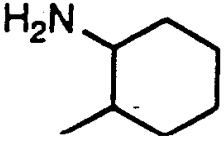
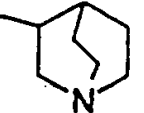


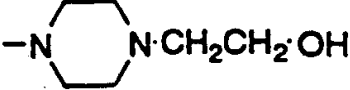
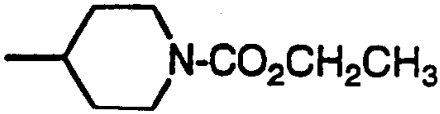
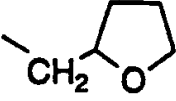
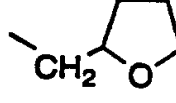
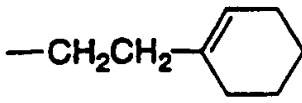
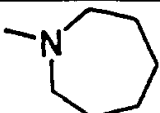
5

实施例	m/z	胺	R ^x
41	796.5	氨基乙醛二乙酸乙酯	CH ₂ CH(OCH ₂ CH ₃)OH
42	767.6	(2-羟乙氧基)乙胺	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH
43	792.5	4-(2-氨基乙基)吗啉	-CH ₂ CH ₂ -N 
44	790.4	1-(2-氨基乙基)哌啶	-CH ₂ CH ₂ -N 
45	807.5	6-氨基-2-甲基庚烷-2-醇	CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C(CH ₃) ₂ OH
46	737.5	3-氨基丙醇	(CH ₂) ₃ OH
47	751.5	4-氨基丁醇	(CH ₂) ₄ OH
48	765.6	5-氨基戊醇	(CH ₂) ₅ OH
49	791.5	1-(2-氨基乙基)-哌嗪	-CH ₂ CH ₂ -N 
50	804.6	1-(3-氨基丙基)-吡咯烷酮	-(CH ₂) ₃ -N 
51	776.4	1-(2-氨基乙基)-吡咯烷	-(CH ₂) ₂ -N 
52	751.4	2-氨基丁醇	CH(CH ₂ OH)CH ₂ CH ₃
53	750.5	叔-丁基胍	NHC(CH ₃) ₃
54	718.5	氨基乙腈	CH ₂ CN
55	779.6	6-氨基己醇	(CH ₂) ₆ OH
56	806.8	4-(3-氨基丙基)-吗啉	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -N 

57	737.4	3-氨基丙烷-2-醇	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$
58	765.4	2-氨基丙醇	$\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
59	777.7	1-氨基-1-环丙烷-甲醇	HOCH_2 
60		2-(甲基硫代)乙胺	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$
61	765.4	2(乙基硫代)乙胺	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3$
62	736.5	甘氨酸	$\text{CH}_2\text{COCNH}_2$
63	748.4	1-氨基吡咯烷酮	
64		2-氨基-2-(羟甲基)丙醇	$\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})_2$
65	777.6	反-2-氨基环己醇	
66	777.6	1-氨基-4-甲基-哌嗪	
67	766.5	2-(2-氨基乙基氨基)-乙醇	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
68	791.4	1-氨基-1-环己-1-醇	
69	779.4	2-氨基己醇	$\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
70	751.5	2-氨基-1-甲氧基丙烷	$\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)\text{CH}_3$
71	764.4	4-氨基吗啉	
72	777.6	反-4-氨基环己-1-醇	
73	739.4	2-氨基乙硫醇	$(\text{CH}_2)_2\text{SH}$
74	750.5	4-氨基丁胺	$(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$
75	764.4	2-氨基-4,5-二氢噻唑	

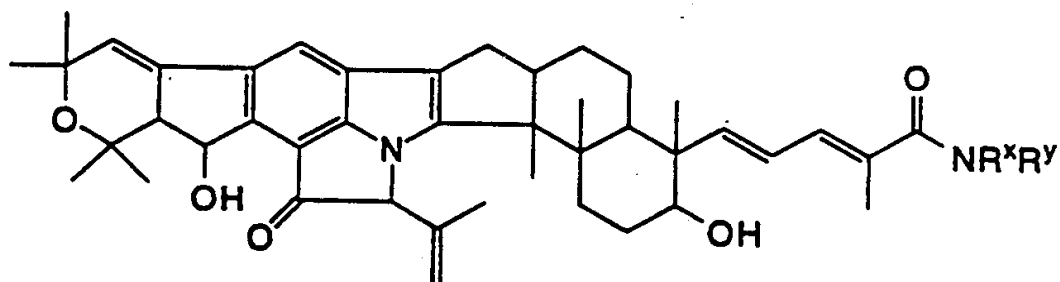
76	747.5	氨基环戊烷	
77		2-(甲磺酰基)-乙胺	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$
78		2-(甲亚磺酰基)-乙胺	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$
79	765.4	2-氨基-3-甲基丁醇	$\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{OH}$
80	736.5	3-氨基丙胺	$(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$
81	792.5	3-(二乙氨基)-丙胺	$(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ OH
82	764.5	3-(二甲氨基)-丙胺	$(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$
83	723.5	O-乙基羟胺	OCH_2CH_3
84	753.5	3-氨基-2-羟基丙醇	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$
85	709.4	O-甲基羟胺	OCH_3
86	737.4	2-甲氧基乙胺	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$
87	764.4	N-乙酰亚乙基二胺	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$
88	790.6	2-氨基乙基-1-甲基吡咯烷	
89	751.5	2-氨基-2-甲基-丙醇	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$
90	719.4	环丙胺	c-C ₃ H ₅
91	760.5	环己胺	c-C ₆ H ₁₁
92	765.5	3-乙氧基丙胺	$(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$
93	719.5	烯丙胺	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$
94	789.5	2-氨基-2-(羟甲基)丁醇	$\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})_2$
95	717.5	炔丙胺	$\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$
96	765.5	氨基乙酸乙酯	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
97	725.7	2-氟乙胺	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$
98	905.5	3-(十二烷氧基)-丙胺	$(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$
99	751.0	2-(二甲氨基)-乙胺	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
100	791.4	1-(2-氨基乙基)-咪唑啉酮	

101	766.4	2-(2-氨基乙氧基)-乙胺	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
102		2,2,2-三氟乙胺	CH_2CF_3
103	780.4	胍基乙酸乙酯	$\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
104	763.5	D,L-2-(氨基甲基)-四氢呋喃	
105		1-氨基哌啶	
106	765.6	D-丙氨酸甲酯	$\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_3$
107	777.5	4-氨基-4-甲基-戊-2-酮	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$
108	837.6	2-氨基丙二酸二乙酯	$\text{CH}(\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$
109		5-氨基脲嘧啶	
110	707.6	乙胺	CH_2CH_3
111	807.6	正亮氨酸甲酯	$\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_3$
112	751.7	3-甲氧基丙胺	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$
113	745.5	1,1-二甲基炔丙基-胺	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}_2$
114	749.7	戊胺	$(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$
115	777.9	4-氨基庚烷	$\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$
116	763.8	己胺	$(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$
117	776.8	顺-1,2-二氨基环己烷	
118	788.9	3-氨基奎宁环	
119	751.7	β -丙氨酸	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$
120	793.5	L-缬氨酸甲酯	$\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CO}_2\text{CH}_3$

121		1-氨基-4-(2-羟乙基)哌嗪	
122	753.4	氨基氧乙酸	OCH ₂ CO ₂ H
123	834.5	4-氨基-1-碳乙氧基哌啶	
124	763.5	(R)-2-(氨基甲基)-四氢呋喃	
125	763.6	(S)-2-(氨基甲基)-四氢呋喃	
126	765.6	L-缬氨酸	CH(CH(CH ₃) ₂)CH ₂ OH
127	765.7	D-缬氨酸	CH(CH(CH ₃) ₂)CH ₂ OH
128	737.7	L-丙氨酸	CH(CH ₃)CH ₂ OH
129	737.6	D-丙氨酸	CH(CH ₃)CH ₂ OH
130	721.7	异丙胺	CH(CH ₃) ₂
131	735.7	叔-丁胺	C(CH ₃) ₃ H
132	735.7	异-丁胺	(CH ₂)CH(CH ₃) ₂
133	735.5	仲-丁胺	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
134	737.6	(R)-3-氨基丙-2-醇	CH ₂ CH(CH ₃)OH
135	735.6	正丁胺	(CH ₂) ₃ CH ₃
136	751.7	2-乙氧基乙胺	(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH ₃
137	787.7	2-氨基乙基环己烯	
138	813.7	1-氨基金刚烷	1-金刚烷基
139	805.7	正壬胺	(CH ₂) ₈ CH ₃
140	749.8	2-氨基-3-甲基丁烷	CH(CH ₃)CH(CH ₃) ₂
141	759.6	3-(甲氨基)-丙胺	(CH ₂) ₃ NHCH ₃
142	778.7	2-(二乙氨基)-乙胺	(CH ₂) ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂
143	776.7	1-氨基-高哌啶	

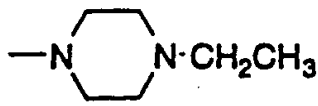
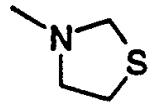
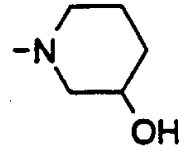
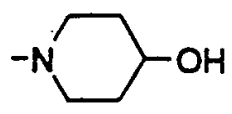
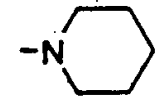
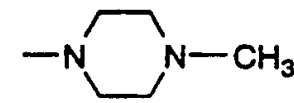
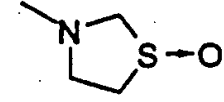
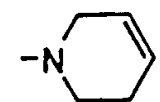
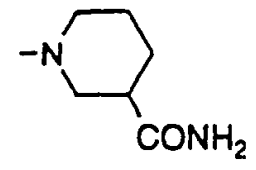
用下表 4 给出的胺重复实施例 40 的一般方法以得到相应的球孢子酰胺化合物。这些化合物用质子核磁共振法和/或质谱法鉴定(除特别说明外, m/z : $M+1$)

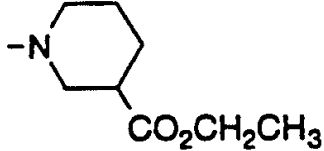
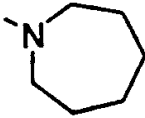
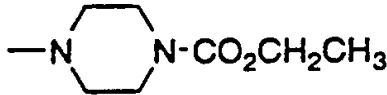
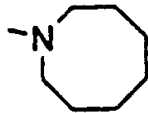
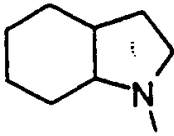
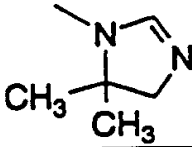
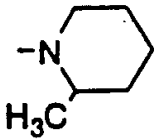
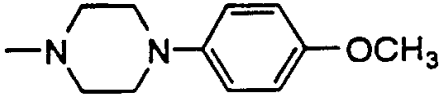
5 表 4: 球孢子酰胺衍生物



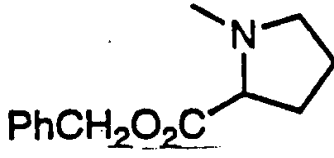
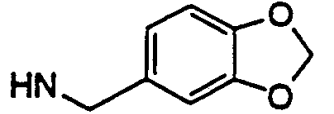
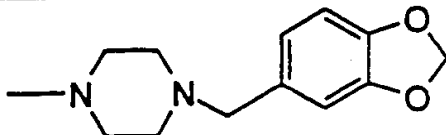
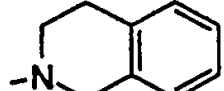
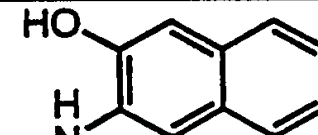
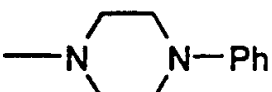
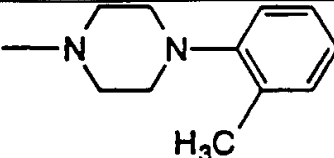
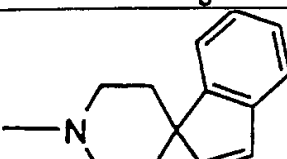
10

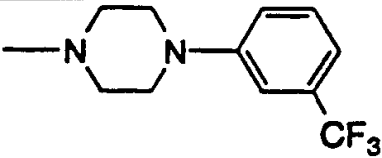
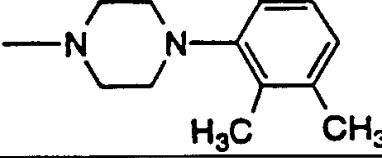
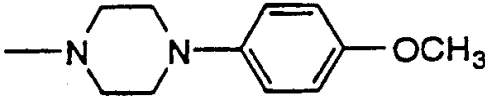
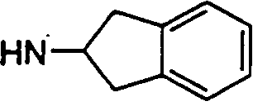
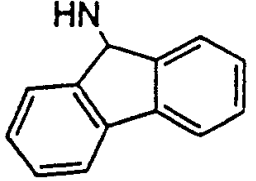
实施例	m/z	胺	$NR^x R^y$
144	791.5	1-(2-氨基乙基)-哌嗪	
145	776.6	4-氨基甲基哌啶	
156	765.4	硫代吗啉	
147	759.4	二烯丙基胺	$N(CH_2CH=CH_2)_2$
148	737.4	2-(甲氨基)乙醇	$N(CH_3)CH_2CH_2OH$
149	795.4	二异丙醇胺	$N(CH_2CH(CH_3)OH)_2$
150	763.5	L-2-(羟甲基)-吡咯烷	
151	763.5	L-2-(羟甲基)-吡咯烷	
152	749.5	3-羟基吡咯烷	
153	732.7	甲氨基乙腈	$N(CH_3)CH_2C=N$
154		4-(2-羟乙基)-哌嗪	

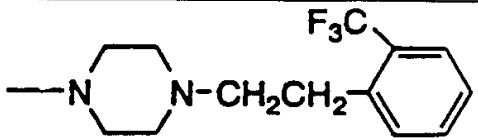
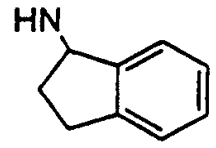
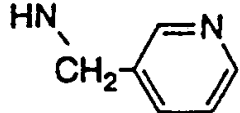
155	777.7	4-乙基哌嗪	
156	721.5	N-乙基甲胺	$N(CH_3)CH_2CH_3$
157	735.6	N-(甲基)异丙胺	$N(CH_3)CH(CH_3)_2$
158	735.5	N-甲基丙胺	$N(CH_3)CH_2CH_2(CH_3)$
159	749.5	N-甲基丁胺	$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$
160	765.7	N-乙基-2-甲氧乙基-胺	$N(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_2OCH_3$
161	751.7	N-甲基-2-甲氧乙基-胺	$N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$
162	749.7	N-乙基丙胺	$N(CH_2CH_3)CH_2CH_2(CH_3)$
163	751.5	四氢噻唑	
164	767.8	二乙醇胺	$N(CH_2CH_2OH)_2$
165	763.8	3-羟基哌啶	
166	763.9	4-羟基哌啶	
167	749.6	N-(乙基)异丙胺	$N(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$
168	747.8	哌啶	
169	735.8	二乙胺	$N(CH_2CH_3)_2$
170	762.7	4-甲基哌啶	
171	767.6	四氢噻唑-S-氧化物	
172	791.7	二丁胺	$N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2$
173	745.7	1,2,3,6-四氢吡啶	
174	790.8	3-(甲酰氨基)哌啶	

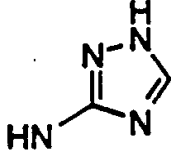
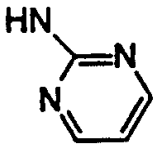
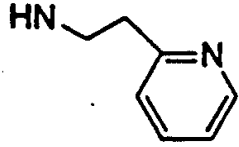
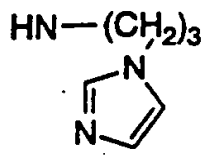
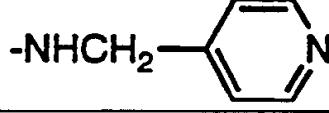
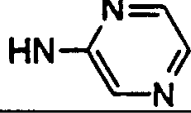
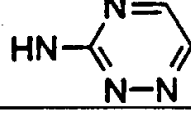
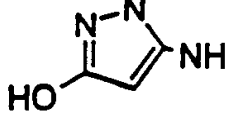
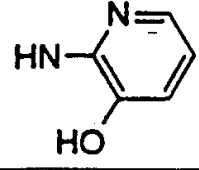
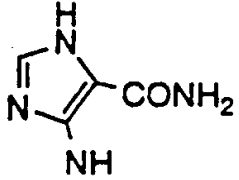
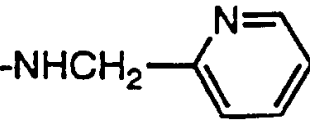
175	819.6	3-(碳乙氧基)哌啶	
176	761.6	六亚甲基亚胺	
177	820.7	1-(碳乙氧基)哌啶	
178	819.7	二戊胺	$N(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$
179	775.6	七亚甲基亚胺	
180	787.6	八氢吲哚	
181	760.5	4,5-二氢-5,5-二甲基咪唑	
182	707.5	二甲胺	$N(\text{CH}_3)_2$
183	763.7	二丙胺	$N(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$
184	761.7	2-甲基哌啶	
185	779.5	2-(丁基氨基)乙醇	$N((\text{CH}_2)_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
186	731.7	甲基炔丙胺	$N(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$
187	854.7	1-(4-甲氧苯基)-哌啶	
188	931.9	二壬基胺	$N((\text{CH}_2)_8\text{CH}_3)_2$
189	903.8	二辛基胺	$N((\text{CH}_2)_7\text{CH}_3)_2$

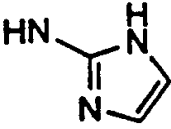
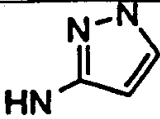
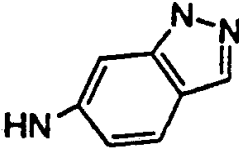
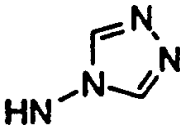
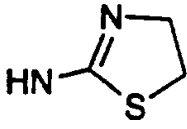
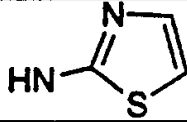
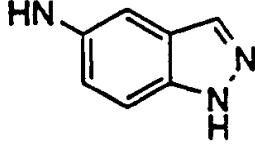
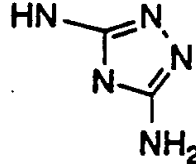
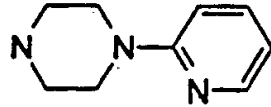
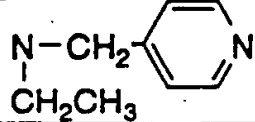
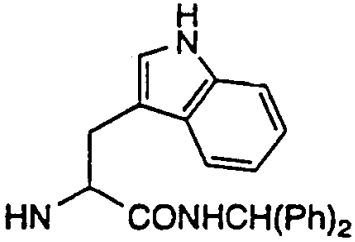
190	815.7	4,6,6-三甲基-2-氮杂 [3.2.1]二环辛烷	
191	750.7	N, N-二甲基亚乙基-二 胺	$N(CH_3)(CH_2)_2NHCH_3$
192	750.6	3-(甲氨基)丙胺	$N(CH_3)(CH_2)_2NH_2$
193	813.7	L-2-氨基-3-苯基丙醇	$NHCH(CH_2OH)CH_2Ph$
194	785.6	2-氨基-4-甲苯酚	$NHPh(2-OH,4-CH_3)$
195		4-氨基苯胺	$NHCH_2Ph(4-NH_2)$
196	789.4	4-氯苯胺	$NHPh(4-Cl)$
197	799.5	4-(2-羟乙基)苯胺	$NHPh(4-CH_2CH_2OH)$
198	799.5	2-(2-羟乙基)苯胺	$NHPh(4-CH_2CH_2OH)$
199	783.4	2-苯基乙胺	$NHCH_2CH_2Ph$
200	785.4	2-(羟甲基)苯胺	$NHPh(2-CH_2OH)$
201	798.8	3-(二甲氨基)苯胺	$NHPh(3-N(CH_3)_2)$
202	835.1	4-(磺酰氨基)苯胺	$NHPh(4-SO_2NH_2)$
203		苯肼	$NHNHPh$
204	798.4	2-碳氨基苯胺	$NHPh(2-CONH_2)$
205	799.8	4-(氨基乙基)苯酚	$NHCH_2CH_2Ph(4-OH)$
206	884.5	4-(3-氨基丙基)-1-氨基磺酰基 苯	$NHCH_2CH_2Ph(4-SO_2NH_2)$
207	770.5	2-氨基苯胺	$NHPh(2-NH_2)$
208	883.7	L-亮氨酸苄酯	$NHCH(CH_2CH(CH_3)_2)CO_2CH_2Ph$
209	888.5	4-(叔-丁基)苄基-磺酰胺	$NHSO_2CH_2Ph(4-C(CH_3)_3)$
210	833.6	苄基磺酰胺	$NHSO_2CH_2Ph$
211	788.7	2-氟苯肼	$NHNHPh(2-F)$
212	843.8	4-(2-氨基乙基)-1,2-二甲氧 基苯	$NHCH_2CH_2-$ 

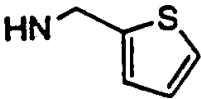
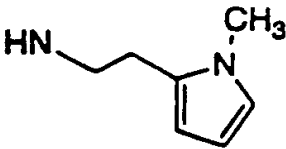
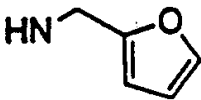
213	867.5	L-脯氨酸苄酯	
214	813.8	4-氨基甲基-1,2-亚甲基二氧苯	
215	837.5	4-(三氟甲基)-苄胺	$\text{NHCH}_2\text{Ph}(4\text{-CF}_3)$
216	882.6	1-((3,4-亚甲基二氧基)-苄基)哌嗪	
217	862.7	3-(苄氧基)苯胺	$\text{NHPh}(4\text{-OCH}_2\text{Ph})$
218	801.4	4-(甲基硫代)苯胺	$\text{NHPh}(4\text{-SCH}_3)$
219	855.5	L-苯丙氨酸乙酯	$\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
220	841.4	D-苯丙氨酸甲酯	$\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{CO}_2\text{CH}_3$
221	799.4	4-(甲氧基)苄胺	$\text{NHCH}_2\text{Ph}(4\text{-OCH}_3)_2$
222	819.4	1-(氨基甲基)萘	$\text{NHCH}_2\text{-1-萘基}$
223	792.4	1,2,3,4-四氢-萘	
224	821.8	3-氨基-2-羟基-萘	
225	801.7	3-(2-氨基乙基)氟苯	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2(3\text{-F})\text{Ph}$
226	823.7	4-苯基哌嗪	
227	814.7	D-苯基丙氨酸醇	$\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{CH}_2\text{OH}$
228	838.6	1-(邻甲苯基)哌嗪	
229	847.6	螺(1H-茛-1,4'-哌啶)	
230	773.6	4-氟苯胺	$\text{NHPh}(4\text{-F})$
231	787.5	2-氟苄胺	$\text{NHCH}_2\text{Ph}(2\text{-F})$

232	799.7	2-氨基-1-苯乙醇	$\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{Ph})\text{OH}$
234	801.8	4-(2-氨基乙基)-1-氟苯	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}(4-\text{F})$
235	829.5	4-(2-氨基-2-甲丙基)-1-氟苯	$\text{NHC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{Ph}(3-\text{F})$
236	791.7	3,4-二氟苯胺	$\text{NHPh}(3,4-\text{diF})$
237	783.7	3-(氨基甲基)甲苯	$\text{NHCH}_2\text{Ph}(3-\text{CH}_3)$
238	784.5	3-甲基苯肼	$\text{NHNH}(3-\text{CH}_3)_2\text{Ph}$
239	803.5	2-氯苄胺	$\text{NHCH}_2\text{Ph}(2-\text{Cl})$
240	838.8	2,4-二氯苄胺	$\text{NHCH}_2\text{Ph}(2,4-\text{diCl})$
241	782.7	4-甲基苯肼	$\text{NHNHPh}(4-\text{CH}_3)$
242	803.8	4-氯苄胺	$\text{NHCH}_2\text{Ph}(4-\text{Cl})$
243	797.7	3-苯丙胺	$\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$
244	817.6	4-(2-氨基乙基)-1-氯苯	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}(4-\text{Cl})$
245	893.8	1-(间三氟甲苯基)哌嗪	
246	852.6	1-(2,3-二甲苯基)哌嗪	
247	812.7	N-甲基-N-苯基-亚乙基二胺	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{Ph}$
248	837.6	3-(三氟甲基)-苄胺	$\text{NHCH}_2\text{Ph}(3-\text{CF}_3)$
249	837.7	2-(三氟甲基)-苄胺	$\text{NHCH}_2\text{Ph}(2-\text{CF}_3)$
250		1-(4-甲氧苯基)-哌嗪	
251	795.7	2-氨基二氢化茛	
252	843.6	9-氨基茛	
253	811.7	4-苯基丁胺	$\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{Ph}$

254	827.8	(R, R)-2-甲氨基-3-苯基丁烷	$N(CH_3)CH(CH_3)CH(CH_3)Ph$
255	827.8	(S, S)-2-甲氨基-3-苯基丁烷	$N(CH_3)CH(CH_3)CH(CH_3)Ph$
256	825.9	苄基丁胺	$N(CH_2Ph)(CH_2)_3CH_3$
257	785.6	O-苄基羟胺	$NHOCH_2Ph$
258	805.5	2,6-二氟苄胺	$NCH_2Ph(2,6-diF)$
259	920.9	1-(2-(邻三氟甲苯基)乙基)哌嗪	
260	797.7	(S)-N,α-二甲苄胺	$N(CH_3)CH(CH_3)Ph$
261	783.7	(S)-α-甲苄胺	$NHCH(CH_3)Ph$
262	797.6	甲基苄胺	$N(CH_3)CH_2Ph$
263		4-氨基甲基-1,2-二氯苯	$NHCH_2Ph(3,4-diCl)$
264	783.7	(R)-α-甲苄胺	$N(CH_3)CH(CH_3)Ph$
265	873.8	1-苄胺基-2-苯乙烷	$N(CH_2Ph)CH_2CH_2Ph$
266	784.6	苄胼	$NHNHCH_2Ph$
267	805.7	2,4-二氟苄胺	$NHCH_2Ph(2,4-diF)$
268	838.8	2,5-二氯苯基-胼	$NHNHPh(2,5-diCl)$
269	787.7	3-氟苄胺	$NHCH_2Ph(3-F)$
270	795.5	1-氨基二氢化茛	
271	859.8	1,2-二苯乙胺	$NHCH(Ph)CH_2Ph$
272	801.8	3,4-二羟基苄胺	$NHCH_2Ph(3,4-diOH)$
273	829.7	2,4-二甲氧基-苄胺	$NHCH_2Ph(3,4-diOCH_3)$
274	783.8	N-苄甲胺	$NH(CH_3)CH_2Ph$
275	797.7	N-苄乙胺	$N(CH_2CH_3)CH_2Ph$
276		(R)-N,α-二甲苄胺	$N(CH_3)CH(CH_3)Ph$
277	770.5	3-(氨基甲基)吡啶	

278	745.9	3-氨基-1,2,4-三唑	
279	757.4	2-氨基嘧啶	
280	784.6	2-(2-氨基乙基)吡啶	
281	787.5	1-(3-氨基丙基)-咪唑	
282	770.6	4-(氨基甲基)吡啶	
283	757.4	2-氨基吡嗪	
284		3-氨基-1,2,4-三嗪	
285		5-氨基-3-羟基吡唑	
286		2-氨基-3-羟基吡啶	
287		4-氨基-5-甲酰胺基咪唑	
288	770.4	2-(氨基甲基)吡啶	

289	751.5 M+Li	2-氨基咪唑	
290	745.4	3-氨基吡唑	
291	795.2	6-氨基苯并吡唑	
292	797.5	4-氨基-1,2,4-三唑	
293		2-氨基-4,5-二氢噻唑	
294	762.4	2-氨基噻唑	
295	795.4	5-氨基苯并吡唑	
296	761.6	3,5-二氨基-1,2,4-三唑	
297	825.7	1-(2-吡啶基)哌嗪	
298	798.7	4-(乙氨基甲基)吡啶	
299	1032. 7	L-色氨酸-1,1-二苯甲酰胺	

300		2-(氨基甲基)噻吩	
301		2-(2-氨基乙基)-1-甲基吡咯	
302	759.5	2-(氨基甲基)呋喃	

实施例 303

球孢子酸的其它酰胺类衍生物的一般制备方法

0°C 下把 0.03 毫升三乙胺和 12 毫克 N-羟基苯并三唑加入到含 30 毫
 5 克的球孢子酸的 3 毫升二氯甲烷溶液中，然后加入 28 毫克 BOP 试剂。搅
 拌溶液 10 分钟后加入 50 毫克表 5 中的胺。4°C 搅拌过夜。然后倒入 1/1 饱
 和碳酸氢钠/盐中。用二氯甲烷提取，有机相用硫酸钠干燥，滤除固体物，减
 压浓缩溶液至干燥。用闪烁层析法或制备用 TLC 硅胶或反相液相层析法得
 到纯化产物。用质子 NMR 和质谱法鉴定产物。

10 表 5：用于制备其它球孢子酸衍生物的胺

N-甲基-2,2,2-三氟乙胺， 2,2,3,3,3-五氟丙胺， N-甲基-2,2,3,3,3-五氟丙
 胺， 1,1,1,3,3,3-六氟异丙胺， 2-二氟-3-甲氧基-1-甲基-丙胺， N-甲基-
 1,1,1,3,3,3-六氟异丙胺， 1,1,1-三氟甲基丙胺， 2-(3,3,3-三氟甲基)丙胺，
 N-甲基-1,1,1,3,3,3-六氟异丙胺， 二-(2,2,2-三氟乙基)胺， N-(2-甲氧基乙
 15 基)-2,2,2-三氟乙胺， 2-甲氧基-1-甲基乙胺， 3-甲氧基-1-甲基-丙胺， 2 甲
 氧基-1-甲基-乙胺， N-甲基-2-甲氧基-1-苄基-乙胺， 1-甲氧基甲基-3-甲基-
 丁胺， 甲基磺酰胺， 异丙基磺酰胺， 乙基磺酰胺， 苄基磺酰胺， 仲-丁基磺
 酰胺， N-甲基-乙基磺酰胺， N,1,1-三甲基-炔丙基胺， 1-甲基-炔丙基胺，
 1-三氟甲基炔丙基胺， N,1,1-三甲基-炔丙基胺， N-乙基-1,1-二甲基-炔丙
 20 基胺， N,1-二甲基-炔丙基胺， N,1,1-三甲基-炔丙基胺， 1-甲基-炔丙基
 胺， 1-三氟甲基炔丙基胺， N-乙基炔丙基胺， N-(2-甲氧乙基)炔丙基胺，
 1-氨基-2-戊炔， 1-氨基-3-戊炔， 1-氨基-4-戊炔， 1-甲氨基-2-戊炔， 1-甲
 氨基-3-戊炔， 1-甲氨基-4-戊炔， 1-乙氨基 4-戊炔， 1-三氟甲氨基-2-戊
 炔， 1-三氟甲氨基-3-戊炔， 1-三氟甲氨基-4-戊炔， N-(2-甲氧乙基)-2-氨基
 25 -1,1-二甲基-2-丁炔， 1-氨基-2-丁炔， 1-氨基-3-丁炔， N-甲氨基-2-丁炔，

N-甲氧基-3-丁炔, 1-乙氧基-3-丁炔, 2-(氮甲基)二噁烷, 2-(2-氮乙基)二噁烷, 2-(3-氮丙基)二噁烷, 2-(2-氮丙基)二噁烷, 2-(甲基氮甲基)二噁烷, 2-(1-氮乙基)二噁烷, 2-氮甲基-2H-四氢吡喃, 2-(2-氮乙基)-2H-四氢吡喃, 2-(3-氮丙基)-2H-四氢吡喃, 2-(2-氮丙基)-四氢吡喃, 2-(2-氮乙基)-5-乙基-2H-四氢吡喃, 2-甲基氮甲基-2H-四氢吡喃, 2-(1-氮乙基)2H-四氢吡喃, 2-(2-氮丙基)四氢吡喃, 2-氮甲基-5-乙基-四氢呋喃, 2-甲基氮甲基-四氢呋喃, 2-(乙基氮甲基)四氢呋喃, 2-(1-氮乙基)四氢呋喃, 4-(甲氧甲基)苄胺, 4-(2-甲氧乙基)苄胺, 4-(乙氧甲基)苄胺, 4-(乙酰氧甲基)苄胺, 3-(二甲氮甲基)苄胺, 4-(亚磺酰氮甲基)苄胺, 2-氯-6-氟-苄胺, 3-氯-4-氟-苄胺, 2-氯-4-氟-苄胺, 3,5-二氟-苄胺, 2,4-二氟-苄胺, 五氟苄胺, 4-甲氧基-2,3,5,6-四氟苄胺, 4-(甲基)苄胺, 苄胺, 4-(乙基)苄胺, 4-(乙氧基)苄胺, 4-(异丙基)苄胺, 4-(异丁基)苄胺, 4-(异丙氧基)苄胺, 4-(烯丙氧基)苄胺, 4-(3,3,1,1-四氟烯丙氧基)苄胺, 4-(三氟甲氧基)苄胺, 4-(2,2,2-三氟乙氧基)苄胺, 3,4-亚乙基二氧苄胺, 4-甲氧甲基-2-氯-苯乙胺, 4-(2-甲氧乙基)苯乙胺, 4-(乙氧甲基)苯乙胺, 4-(乙酰氧甲基)苯乙胺, 3-(二甲氮甲基)苯乙胺, 1-苯基-2,2,2-三氟乙胺, 4-(三氟甲氧基)苯胺, 4-甲氧基苯胺, 4-乙氧基苯胺, 3-氯-4-氟-苯胺, 4-氯-2-氟-苯胺, 4-(乙酰氧基)苯胺, 4-(丁氧基)苯胺, 3-氯苯胺, 4-(甲基硫代)苯胺, 5-(氮乙基)苯并呋喃, 5-(甲氮甲基)苯并呋喃, 4-(1-氮乙基)苯并呋喃, 5-(2-氮乙基)苯并呋喃, 5-氮甲基-2,3-二氢-苯并呋喃, 5-甲氮甲基-2,3-二氢-苯并呋喃, 4-1-氮乙基-2,3-二氢-苯并呋喃, 5-2-氮乙基-2,3-二氢-苯并呋喃, 5-氮甲基-2H-四氢苯并吡喃, 5-甲氮甲基-2H-四氢苯并吡喃, 4-1-氮乙基-2H-四氢苯丙吡喃, 5-2-氮乙基-2H-四氢苯丙吡喃, 5-氮甲基-2H-四氢苯丙吡喃, 5-甲氮甲基-2H-四氢苯丙吡喃, 4-(1-氮乙基)-2H-四氢苯丙吡喃, 5-(2-氮乙基)-2H-四氢苯丙吡喃, 5-氮甲基-苯并-1,4-二噁烷, 5-甲氮甲基-苯并-1,4-二噁烷, 4-1-氮乙基-苯并-1,4-二噁烷, 5-2-氮乙基-苯并-1,4-二噁烷, 5-氮甲基-苯并-1,4-二噁烷, 5-甲氮甲基-苯并-1,4-二噁烷, 4-(1-氮乙基)-苯并-1,4-二噁烷, 5-(2-氮乙基)-苯并-1,4-二噁烷, 3-氨基-5-甲氧基-噻吩, 2-(3-氮丙基)噻吩, 3-(3-氮丙基)噻吩, 3-(2-甲氧乙基)噻吩, 2-氯-3-(2-氮乙基)-噻吩, 2-氮乙基-4-甲氧基-噻吩, 2-氨基-3-乙基-噻吩, 2-(甲氮甲基)噻吩, 3-(氮甲基)噻吩, 2-(2-氮乙基)4-甲氧基-噻吩, 1-(氮甲基)四唑, 1-(1-氮乙基)四唑, 1-(3-氮丙基)四唑, 5-氨基-3-甲基-异噻唑, 3-氮

基吡啶, 4-氨基嘧啶, 2-(2-氨基乙基)吡嗪, 2-(1-氨基乙基)咪唑, 2-(氨基甲基)异噁唑, 3-(2-氨基乙基)吡唑, 2-(氨基甲基)-1,3,4-噁二唑。

实施例 304

化合物 B 和 C 酰胺衍生物合成的一般方法

- 5 0°C 下把 0.03 毫升三乙胺和 12 毫克 N-羟基苯并三唑加入到含 30 毫克化合物 B 或 C 的 3 毫升二氯甲烷中, 然后加入 28 毫克 BOP 试剂。搅拌溶液 10 分钟后, 加入 50 毫克表 6 中的胺。4°C 下搅拌过夜后, 在室温下搅拌 2 小时, 将溶液倒入 1/1 饱和碳酸氢钠/盐中, 用二氯甲烷抽提, 有机相用硫酸钠干燥, 滤除固体物, 并减压浓缩。经闪烁层析法, 制备用 TLC
10 或反相液相层析纯化, 得到的产物用质子 NMR 和/或质谱法鉴定。

表 6: 化合物 B 和 C 的其它酰胺衍生物

- 2-(2-羟乙氧基)乙胺, 4-(2-氨基乙基)吗啉, 1-(2-氨基乙基)哌啶, 6-氨基-2-甲基己-2-醇, 3-(氨基甲基)吡啶, 3-氨基丙醇, 4-氨基丁醇, 5-氨基戊醇,
15 2-(2-氨基乙基)哌啶, 1-(3-氨基丙基)-2-吡咯烷酮, 1-(2-氨基乙基)吡咯烷, 2-氨基丁醇, 4-(氨基甲基)哌啶, 2-氨基哌啶, 叔-丁基胍, 6-氨基己醇, 4-(3-氨基丙基)吗啉, 3-氨基丙-2-醇, 2-氨基戊醇, 1-氨基-1-羟甲基-环戊烷,
2-(甲基硫代)乙胺, 2-(乙基硫代)乙胺, 硫吗啉, 4-氨基-5-羧氨基咪唑, 1-氨基吡咯烷酮, 2-氨基-2-羟甲基-丙醇, 反-2-氨基环己-1-醇, 4-氨基苄胺, 2-(氨基甲基)哌啶, 1-氨基甲基-环己-1-醇, 2-氨基-1-甲氧基丙烷, 2-
20 氨基咪唑, 4-氨基吗啉, 反-4-氨基环戊-1-醇, 4-氨基-1,2, 4-三唑, 2-氨基-4,5-二氢噁唑, 2-(甲磺酰基)乙胺, 2-(亚甲磺酰基)乙胺, 4-(2-羟乙基)苯胺, 2-(2-羟乙基)苯胺, 2-氨基-3-甲基丁醇, 二烯丙基胺, 2-(甲氨基)乙醇, O-甲基羟胺, L-(羟甲基)吡啶, 2-甲氧基乙胺, N-乙酰亚乙基二胺, D-(羟甲基)吡咯烷, 3-羟基吡咯烷, 2-(氨基乙基)苯, 2-氨基-2-甲基-
25 丙醇, 环己胺, 3-乙氧基丙胺, 烯丙胺, 2-氨基-2-羟甲基-丁醇, 炔丙胺, 2-氟乙胺, 3-(二甲氨基)苯胺, 2-二甲氨基乙醇, 4-(2-羟乙基)哌嗪, 4-以及哌嗪, N-乙基甲胺, N-(甲基)异丙胺, 2,2,2-三氟乙胺, N-甲基丙胺, N-甲基丁胺, N-乙基-2-甲氧基乙胺, 4-(氨基乙基)苯酚, N-甲基-2-甲氧基乙胺, N-乙基丙胺, D,L-2-(氨基甲基)四氢咪唑, 1-氨基哌啶, D-丙氨酸甲酯, 3, 5-二氨基-1,2, 4-三唑, 苄基磺酰胺, 4-氨基-4-甲基-戊-2-
30 酮, 5-氨基脲嘧啶, 乙胺, 正亮氨酸甲酯, 3-甲氧基丙胺, 3-羟基哌啶, 4-羟基哌啶, 1,1-二甲基炔丙胺, N-(乙基)异丙胺, 戊胺, 哌啶, 2-氟苯

肼, 己胺, 二乙胺, 4-(2-氨基乙基)-1,2-二甲氧基苯, 1-(2-吡啶基)哌嗪, 4-甲基哌嗪, 4-(2-羟乙基)吗啉, 4-氨基-1,2-亚甲基二氧苯, 1((3,4-亚甲基二氧)苄基)哌嗪, 4-(乙胺甲基)哌啶, L-缬氨酸甲酯, D-苯丙氨酸甲酯, 4-(甲氧基)苄胺, 1-氨基-4-(2-羟乙基)哌嗪, 1,2,3,6-四氢吡啶, 3-(2-氨基乙基)氟苯, 1-苄基哌嗪, 4-氨基-1-碳乙氧基哌啶, 1-(碳乙氧基)哌嗪, (R)-2-(氨基甲基)四氢吡喃, (S)-2-(氨基甲基)四氢吡喃, L-缬氨酸醇, D-缬氨酸醇, L-丙氨酸醇, D-苯丙氨酸醇, 3,4-二羟基四氢吡喃, D-丙氨酸醇, 2-氟苄胺, 4-氟苄胺, 异丙胺, 叔-丁胺, 异-丁胺, 4-(2-氨基乙基)氟苯, 4,5-二氢-5,5-二甲基咪唑, 仲-丁胺, 二甲胺, (R)-3-氨基丙-2-醇, 二-正丙胺, 正丁胺, 2-甲基哌啶, 4-氟苄胺, 3-苄丙胺, 2-乙氧基乙胺, 甲基炔丙胺, 2-(三氟甲基)苄胺, 4-苄基丁胺, O-苄基羟胺, 2,6-二氟苄胺, 2-(氨基甲基)硫酚, 2-(2-氨基乙基)-1-甲基吡咯, (S)-N- α -二甲基苄胺, 2-氨基-3-甲基丁烷, (S)- α -甲基苄胺, 1-甲氨基-2-苯乙烷, 3,4-二氟苄胺, 1,4-二氟苄胺, 2-(氨基甲基)吡喃, 3-氟乙胺, 2,4-二甲氧基苄胺, N-苄基甲胺, N-乙基苄胺, N-甲基-2,2,2-三氟乙胺, 2,2,3,3,3-五氟丙胺, N-甲基-2,2,3,3,3-五氟丙胺, 1,1,1,3,3,3-六氟异丙胺, 2-二氟-3-甲氧基-1-甲基-丙胺, N-甲基-1,1,1,3,3,3-六氟异丙胺, 1,1,1-三氟甲基丙胺, 2-(3,3,3-三氟甲基)丙胺, N-甲基-1,1,1,3,3,3-六氟异丙胺, 二-(2,2,2-三氟乙基)胺, N-(2-甲氧乙基)-2,2,2-三氟乙胺, 2-甲氧基-1-甲基-乙胺, 3-甲氧基-1-甲基丙胺, 2-甲氧基-1-甲基-乙胺, N-甲基-2-甲氧基-1-苄基乙胺, 1-甲氧基-3-甲基-丁胺, 甲磺酰胺, 异丙基磺酰胺, 乙磺酰胺, 苄磺酰胺, 仲-丁磺酰胺, N-甲基-乙磺酰胺, N,1,1-三甲基-炔丙胺, N-乙基-1, 1-二甲基-炔丙胺, N-1-二甲基-炔丙胺, 1-甲基-炔丙胺, 1-三氟甲基炔丙胺, N-1,1-三甲基-炔丙胺, N-乙基-1,1-二甲基-炔丙胺, N,1-二甲基-炔丙胺, N,1,1-三甲基-炔丙胺, 1-甲基-炔丙胺, 1-三氟甲基炔丙胺, N-乙基炔丙胺, N-(2-甲氧乙基)炔丙胺, 1-氨基-2-戊炔, 1-氨基-3-戊炔, 1-氨基-4-戊炔, 1-甲氨基-2-戊炔, 1-甲氨基-3-戊炔, 1-甲氨基-4-戊炔, 1-乙氨基-4-戊炔, 1-三氟甲氨基-2-戊炔, 1-三氟甲氨基-3-戊炔, 1-三氟甲氨基-4-戊炔, N-(2-甲氧乙基)-2-氨基-1, 1-二甲基-2-丁炔, 1-氨基-2-丁炔, 1-氨基-3-丁炔, N-甲氨基-2-丁炔, N-甲氨基-3-丁炔, 1-乙氨基-3-丁炔, 2-(氨基甲基)二噁烷, 2-(甲氨基)二噁烷, 2-(1-氨基乙基)二噁烷, 2-氨基-2H-四氢吡喃, 2-(2-氨基乙基)-2H-四氢吡喃, 2-(3-氨基丙基)-2H-四氢吡喃, 2-(2-氨基丙基)-2H-四氢吡

喃, 2-(2-氨基乙基)-5-乙基-2H-四氢吡喃, 2-甲氧甲基-2H-四氢吡喃, 2-(1-氨基乙基)-2H-四氢吡喃, 2-(2-氨基丙基)四氢呋喃, 2-氨基甲基-5-乙基-四氢呋喃, 2-甲氧甲基-四氢呋喃, 2-(乙氧甲基)四氢呋喃, 2-(1-氨基乙基)四氢呋喃, 5-(甲氧甲基)苄胺, 4-(2-甲氧乙基)苄胺, 4-(乙氧甲基)苄胺, 4-(乙酰氧甲基)苄胺, 3-(二甲氧甲基)苄胺, 2-氯-6-氟苄胺, 3-氯-4-氟-苄胺, 2-氯-4-氟苄胺, 3,5-二氟-苄胺, 2,4-二氟-苄胺, 五氟苄胺, 4-甲氧基-2,3,4,6-四氟苄胺, 4-(甲基)苄胺, 苄胺, 4-(乙基)苄胺, 4-(乙氧基)-苄胺, 4-(异丙基)苄胺, 4-(异丁基)苄胺, 4-(异丙氧基)苄胺, 4-(异丁氧基)苄胺, 4-(烯丙基)苄胺, 4-(烯丙氧基)苄胺, 4-(3,3,1,1-四氟烯丙氧基)苄胺, 4-(三氟甲氧基)苄胺, 4-(2,2,2-三氟乙氧基)苄胺, 3,4-亚乙基二氧苄胺, 4-甲氧甲基-2-氯苄乙胺, 4-(2-甲氧乙基)苄乙胺, 4-(乙氧甲基)苄乙胺, 4-(乙酰氧甲基)苄乙胺, 3-(二甲氧甲基)苄乙胺, 1-苄基-2,2,2-三氟乙胺, 4-(三氟甲氧基)苄胺, 4-甲氧苄胺, 4-乙氧苄胺, 3-氯-4-氟-苄胺, 4-氯-2-氟-苄胺, 4-(乙酰氧基)苄胺, 4-(丁酰氧基)苄胺, 3-氯苄胺, 4-(甲基硫代)苄胺, 5-(氨基甲基)苯并呋喃, 5-(甲氧甲基)苯并呋喃, 4-(1-氨基乙基)苯并呋喃, 5-(2-氨基乙基)苯并呋喃, 5-氨基甲基-2,3-二氢-苯并呋喃, 5-甲氧甲基-2,3-二氢-苯并呋喃, 4-1-氨基乙基-2,3-二氢-苯并呋喃, 5-2-氨基乙基-2,3-苯并呋喃, 5-氨基甲基-2H-四氢苯并吡喃, 5-甲氧甲基-2H-四氢苯并吡喃, 4-1-氨基乙基-2H-四氢苯并吡喃, 5-2-氨基乙基-2H-四氢苯并吡喃, 5-氨基甲基-2H-四氢苯并吡喃, 5-甲氧甲基-2H-四氢苯并吡喃, 4-(1-氨基乙基)-2H-四氢苯并吡喃, 5-(2-氨基乙基)-2H-四氢苯并吡喃, 5-氨基甲基-苯并基-1,4-二噁烷, 5-甲氧甲基-苯并基-1,4-二噁烷, 4-1-氨基乙基-苯并-1,4-二噁烷, 5,2-氨基乙基-苯并-1,4-二噁烷, 5-氨基甲基-苯并-1,4-二噁烷, 5-甲氧甲基-苯并-1,4-二噁烷, 4-(1-氨基乙基)-苯并-1,4-二噁烷, 5-(2-氨基乙基)苯并-1,4-二噁烷, 3-氨基-5-甲氧基-噻吩, 2-氨基-5-氟-噻吩, 2-(2-氨基乙基)噻吩, 2-(3-氨基丙基)噻吩, 3-(3-氨基丙基)噻吩, 3-(2-甲氧乙基)噻吩, 2-氯-3-(2-氨基乙基)-噻吩, 2-氨基乙基-4-甲氧基-噻吩, 2-氨基-3-乙基-噻吩, 2-(甲氧甲基)噻吩, 3-(氨基甲基)噻吩, 2-(2-氨基乙基)4-甲氧基-噻吩, 1-(氨基甲基)四唑, 1-(1-氨基乙基)四唑, 1-(3-氨基丙基)四唑, 5-氨基-3-甲基-异噁唑, 3-(2-氨基乙基)吡唑, 2-(氨基甲基)-1,3,4-噁二唑。

实施例 305

29,30,31,32-四氢-球孢子酸甲酯

室温下向含 1.3 毫克球孢子酸甲酯的 2 毫升 1: 1 苯/水溶液中, 加入 1 滴 Adogen®464(Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin), 10 毫克碳酸氢钠和 10 毫克 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 将溶液加热到 80°C 持续 10 分钟, 使反应冷却到室温, 用乙酸乙酯抽提, 硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 然后用制备型 TLC(1 x 0.5 毫米硅胶)纯化 6: 4 EtOAc/己烷洗脱, 质子 NMR 鉴定纯化产物。

实施例 306

N-(2-四氢呋喃基甲基)-29, 30, 31, 32-四氢-球孢子酰胺

室温下把 20 毫克 10% 碳钨加入到含 40 毫克 N-(2-四氢呋喃基)-球孢子酰胺的 2 毫升甲醇溶液中, 用气球产生并保持 1 大气压的氢 2 小时。硅藻土过滤甲醇洗脱除去催化剂后, 减压浓缩并用制备型 TLC 硅胶(两个 1000 微米板)纯化得到 3 毫克纯化产物, 然后用 NMR 和质谱法鉴定产物(m/z : 767(M+1))。

实施例 307

N-乙基-N-甲基-29,30,31,32-四氢-球孢子酰胺

室温下把 40 毫克 10% 碳钨加入到含 23 毫克 N-乙基-N-甲基-球孢子酰胺的 2 毫升甲醇溶液中, 用气球产生并保持 1 大气压的氢 3 小时。硅藻土过滤甲醇洗脱除去催化剂后, 减压浓缩并用中压液相层析(93/7 甲醇/水洗脱)纯化得到 9.5 毫克纯化产物, 用质子 NMR 和质谱法鉴定产物(m/z : 723(M+1))。

20

实施例 308

制备 29,30,31,32-四氢-球孢子酸衍生物的一般方法

室温下将 50 毫克从表 6 的胺或从表 2 的醇制备的球孢子酰胺或球孢子酸酯类似物放入 4 毫升甲醇中。用 10% 钨碳一大气压氢气下氢化 15 分钟到 24 小时。用硅藻土充填柱过滤, 甲醇洗脱除去催化剂, 减压浓缩后, 经硅胶闪烁层析法或制备型 TLC 法或反相液相层析法纯化得到相应的 29,30,31,32-四氢衍生物。

另一种方法是室温下将 50 毫克球孢子酸放入 4 毫升甲醇溶液中。加入 1 到 50 毫克 10% 碳钨用气球维持一大气压氢气 15 分钟到 24 小时。用硅藻土充填柱过滤, 甲醇洗脱除去催化剂, 减压浓缩后, 经硅胶闪烁层析法或制备型 TLC 法或反相液相层析法纯化得到相应的 29,30,31,32-四氢球孢子酸。后者再与表 6 的胺或表 2 的醇偶联生成 29,30,31,32-四氢-氨和酯的衍生物。

30

实施例 309

29,30-二氢-球孢子酸

加入 1.6 毫克 Wilkinson's 催化剂到含 1 毫克球孢子酸的 1 毫升二氯甲烷中。在一大气压氢气下搅拌过夜(18 小时)。用 Magnum9-ODS 反相层析柱进行 HPLC 分离并用从 85: 15 甲醇/水到 100% 甲醇进行梯度洗脱。用溶剂挥发法分离纯化产物, 并用质子 NMR 鉴定。

实施例 311

制备 29,30-二氢-球孢子酸衍生物的一般方法

0°C 下把 0.03 毫升三乙胺和 12 毫克 N-羟基苯并三唑加入到含 30 毫克 29,30-二氢-球孢子酸的 3 毫升二氯甲烷溶液中, 然后加入 28 毫克 BOP 试剂。搅拌 10 分钟后加入 50 毫克表 6 的胺或醇。4°C 下搅拌过夜, 然后室温搅拌 2 小时。将溶液倒入 1/1 饱和碳酸氢钠/盐中。用二氯甲烷抽提, 有机相用硫酸钠干燥, 过滤除去固体物并减压浓缩。用闪烁层析法, 制备型 TLC 或反相液相层析法纯化。得到的纯化产物用质子 NMR 和/或质谱法鉴定。

实施例 312

制备 31,32-二氢-化合物 B 衍生物的一般方法

室温下将表 6 的胺或表 2 的醇制备的酯或酰胺类似物 50 毫克放入 4 毫升甲醇中。在 1 大气压氢气下用 10% 碳钨反应 15 到 24 小时使 31,32 的双键氢化。硅藻土充填柱过滤, 甲醇洗脱除去催化剂。减压浓缩, 硅胶闪烁层析法或制备型 TLC 法或反相液相层析法纯化。得到纯化产物 31,32-二氢-化合物 B 衍生物。

另一种方法是室温下将 50 毫克化合物 B 放入 4 毫升甲醇溶液中, 加入 1 到 50 毫克 10% 碳钨并用气球维持 1 大气压氢气 15 分钟到 24 小时, 然后用硅藻土充填柱滤除催化剂。减压浓缩后用闪烁层析法或制备型 TLC 法或反相液相层析法经硅胶柱纯化。得到相应的 31,32-二氢-化合物 B。后者与表 6 的胺和表 2 的醇偶联生成 31,32-二氢-化合物 B 的酰胺和酯。

实施例 313

球孢子酰(nodulisporyl)叠氮化物

把 50 微升三乙胺和 20 微升二苯磷酰叠氮化物加入到含 1 毫克球孢子酸的 2 毫升氯仿中。反应混合物在室温下搅拌 3 小时, 然后用硅胶柱纯化(制备 TLC, 1 × 0.5 毫米硅胶)1: 1 EtOAc/己烷洗脱得到 0.8 毫克纯化产物。

然后用质子核磁共振法和质谱法鉴定。

实施例 314

29,30-二氢-20,30-氧代-球孢子酰叠氮化物

5 加入 0.05 微升三乙胺并随后加入 0.02 微升二苯磷酰叠氮化物到含 1 毫克 29,30-二氢-氧代-球孢子酸的 0.2 毫升氯仿中。反应混合物在室温下搅拌 3 小时，然后用闪烁层析法或硅胶制备 TLC 纯化，得到的纯化产物用质子核磁共振法和质谱法鉴定。

实施例 315

29,30-二氢-20,30-氧代-32-脱羧基-32-异氰酸根合-球孢子酸

10 加热含 20 毫克 29,30-二氢-20,30-氧代-球孢子酰叠氮化物的 8 毫升甲苯溶液到 90°C 2 小时。挥发法去掉溶剂。得到的产物用质子核磁共振法和质谱法鉴定。

实施例 316

32-脱羧基-32-异氰酸根合-球孢子酸

15 加热含 54 毫克球孢子酰叠氮化物的甲苯溶液到 90°C 2 小时。挥发法去掉溶剂。得到定量产率的异氰酸酯产物，用质子核磁共振法和质谱法鉴定此产物。

实施例 317

32-脱羧基-32-(1-甲酯基氨基)-球孢子酸

20 向 1.3 毫克实施例 313 的异氰酸酯的 1 毫升甲醇溶液中加入 20 微升三乙胺。反应混合物加热到 75°C 45 分钟。用制备型 TLC 硅胶法(1×0.5 毫米)分离氨基甲酸酯产物(0.7 毫克)并用质子核磁共振法和质谱法鉴定产物。

实施例 318

32-脱羧基-32-(1-(3-苄基)脲)-球孢子酸

25 向 1 毫克实施例 313 中异氰酸酯的 0.2 毫升苯溶液中加入 40 微升苄胺。反应混合物在 20°C 下搅拌 20 分钟。用制备型 TLC 硅胶法(1×0.5 毫米硅胶，1:3 己烷: EtOAc)分离产物脲(0.2 毫克)并用质子核磁共振法和质谱法鉴定产物。

用适当的胺，重复实施例 318 的一般方法得到表 7 的脲。

表 7: 32-脱羧基-32-[脲]-球孢子酸衍生物

实施例 脲

- 319 NHC(O)-吗啉基
- 320 NHC(O)NHCH₂Ph(4-OMe)
- 321 NHC(O)NHCH(Me)₂
- 322 NHC(O)NH(CH₂)₅NH₂
- 323 NHC(O)NHCH₂CH₂OH
- 333 NHC(O)NHCH₂CH₂NMe₂
- 334 NHC(O)NHCH₂CH₂CH₂-1-吗啉基
- 335 NHC(O)NHCH₂-(2-吡啶基)
- 336 NHC(O)NHCH₂CH₂-哌嗪基

实施例 337

合成 32-脱羧基-32 - [脲]-或 32-脱羧基-32

5 - [氨基甲酸酯]-球孢子酸衍生物的一般方法

将 1 毫克实施例 313 中异氰酸酯与 0.2 毫升甲苯混合，向混合物中加入 40 毫克表 6 中的胺或表 2 中的醇。20°C 下搅拌 20 分钟到 24 小时。用闪烁层析法，制备型 TLC 法或反相液相层析法分离纯化的脲或氨基甲酸酯。纯化产物用质子核磁共振法和质谱法鉴定。

10 实施例 338

29,30-二氢-20,30-氧代-32-脱羧基-32-异

氰酸根合-球孢子酸

15 将 54 毫克 29,30-二氢-20,30-氧代-球孢子酰叠氮化物与甲苯混合后 90°C 加热 2 小时。使溶剂挥发得到异氰酸酯并用质子核磁共振法和质谱法鉴定。

实施例 339

合成 29,30-二氢-20,30-氧代-32-脱

羧基-32-[脲]-或 29,30-二氢-20,30-氧代-32-脱羧

基-32-[氨基甲酸酯]-球孢子酸衍生物的一般方法

20 选择表 6 中的胺或表 2 中的醇 40 毫克加入到含 1 毫克 29,30-二氢-20,30-氧代-32-脱羧基-32-异氰酸根合-球孢子酸的 0.2 毫升甲苯溶液中。20°C 下搅拌混合物 20 分钟到 24 小时。用闪烁层析法，制备型 TLC 法或反相液相

层析法分离脲或氨基甲酸酯。得到的纯化产物用质子核磁共振法和质谱法鉴定。

实施例 340

31-羟基-20,30-氧代-29,30,31,32-四氢-球

孢子酰叠氮化物

将 1 毫克 31-羟基-20,30-氧代-29,30,31,32-四氢-球孢子酸与 0.2 毫升 氯仿混合，向其中加入 0.05 毫升三乙胺，随后加入 0.02 毫升二苯基磷酰叠氮化物。室温下搅拌 3 小时后，用闪烁层析法或制备型 TLC 硅胶法纯化。得到的产物用质子核磁共振法和质谱法鉴定。

实施例 341

31-羟基-20,30-氧代-29,30,31,32-四

氢-32-脱羧基-32-异氰酸根合-球孢子酸

将 54 毫克 31-羟基-20,30-氧代-29,30,31,32-四氢-球孢子酰叠氮化物与甲苯混合并加热到 90°C 持续 2 小时。使溶剂挥发得到异氰酸酯。此产物可用质子核磁共振法和质谱法鉴定。

实施例 342

合成 31-羟基-20,30-氧代-32-脱羧

基-32-[脲]-29,30,31,32-四氢-或 31-羟基-20,30-氧

代-32-脱羧基-32-[氨基甲酸酯]-29,30,31,32-四

氢-球孢子酸衍生物的一般方法

选择表 6 的胺或表 2 的醇 40 毫克加入到含 1 毫克 31-羟基-20,30-氧代-29,30,31,32-四氢-32-脱羧基-32-异氰酸根合-球孢子酸的 0.2 毫升甲苯溶液中。20°C 下搅拌 20 分钟到 24 小时。用闪烁层析法，制备型 TLC 法或反相液相层析法分离脲或氨基甲酸酯。得到的产物用质子核磁共振法和质谱法鉴定。

实施例 343

1-羟基-球孢子酸

将 100 毫升含 2.0M 硼氢化锂的 THF 溶液加入到含 2.8 毫克球孢子酸的 0.8 毫升 THF 溶液中。0°C, 5 分钟后，反应用 400 毫升 2N 盐酸淬灭。并用 EtOAc 抽提。抽提物用硫酸钠干燥并真空浓缩。用制备型 TLC(1 x 0.5 毫米硅胶板, 95: 5: 0.5 二氯甲烷: 甲醇: 醋酸)纯化得到 0.8 毫克异构体 A 和 0.6 毫克异构体 B，并用质子核磁共振法和质谱法鉴定。

实施例 344

1-羟基-球孢子酸, 甲酯

0°C 下将 1 毫克氢硼化钠; 加入到含 0.5 毫克甲基球孢子酸酯的 1 毫升
5 甲醇中。0°C, 10 分钟后用反相 HPLC 纯化, 用 30: 70 到 15: 85 水/
甲醇连续梯度洗脱(25 分钟线性梯度), 得到的纯化产物用质子核磁共振法
鉴定。

实施例 345

N-乙基-N-甲基-1-羟基-球孢子酰胺

10 室温下将 30 毫克 N-乙基-N-甲基-球孢子酰胺与 2 毫升四氢呋喃混合,
向其中加入 1 毫升二异丁基氢化铝(1.0M 己烷溶液)。室温下 3 天后, 加入
醋酸使反应淬灭。用饱和碳酸氢钠和盐溶液洗, 并用硫酸钠干燥, 使全部
溶剂挥发。剩余物用闪烁层析法硅胶纯化, 1/1 丙酮/己烷洗脱。纯化产物
用质子核磁共振和质谱法鉴定(m/z: 723 (M+1))。

实施例 346

15 1-羟基-化合物 B 或 C

0°C 下氩气中, 向 5 毫克化合物 B 或 C, 甲醇溶液中加入 5 毫克氢硼
化钠。0°C, 10 分钟后, 用二氯甲烷提取产物, 硫酸钠干燥并真空浓缩。
20 残留固体物用闪烁层析法, 制备型 TLC 法或反相液相层析法纯化, 得到 1-
羟基-化合物 B 或 C, 得到的产物是立体异构体混合物, 可用质子核磁共振
法和质谱法对其进行鉴定。

实施例 347

合成 1-羟基-酰胺和化合物 A, B 和 C 酯衍生物的一般方法

0°C 下将 30 毫克 1-羟基-化合物 A, B 和 C 与 3 毫升二氯甲烷混合, 向
25 其中加入 0.03 毫升三乙胺和 12 毫克 N-羟苯三唑, 随后加入 28 毫克 BOP
试剂。搅拌溶液 10 分钟后, 加入 50 毫克表 6 中的胺或表 2 中的醇。4°C 下
搅拌过夜, 然后室温下搅拌 2 小时, 将溶液倒入 1/1 饱和碳酸氢钠/盐溶液
中。用二氯甲烷抽提, 有机相用硫酸钠干燥。过滤除去固体物并减压浓缩,
用闪烁层析法, 制备型 TLC 法或反相液相层析法纯化, 得到的产物用质子
核磁共振法和/或质谱法鉴定。

30

实施例 348

1-羟基-1-甲基-球孢子酸

0°C 下将 0.5 毫克 1.4M 溴化甲基镁与 THF/甲苯混合, 向其中加入

含 1 毫克球孢子酸的 THF 溶液。10 分钟后，用 2N 盐酸使反应淬灭并用 EtOAc 抽提。制备型 TLC(1x0.5 毫米硅胶板，95: 5: 0.5 二氯甲烷: 甲醇: 醋酸)纯化得到 0.8 毫克产物，并用质子核磁共振法鉴定。

实施例 349

5 1-羟基-1-甲基-球孢子酸，甲酯

-78°C 下将 12 毫克甲基球孢子酸酯与氩气中的 THF 溶液混合，向其中加入含 0.5 毫升 1.4M 溴化镁甲基的 THF/甲苯溶液。搅拌混合物 15 分钟后加入氯化铵水溶液。用 EtOAc 抽提混合物。用 TLC(1x0.5 毫米硅胶板，2: 3 己烷: EtOAc)纯化得到 1 毫克 1-羟基-1-甲基-球孢子酸，产物用质子核
10 磁共振法鉴定。

实施例 350

1-羟基-1-烷基-或 1-羟基-1-芳基-化合物 A, B 或 C

将 1 毫克化合物 A, B 或 C 溶解于 0.6 毫升 THF 中，0°C 下将此溶液加入到含 0.5 毫升表 8 的 1.0M Grignard 试剂的 1/1 THF/甲苯溶液中。0°C
15 下 10 分钟后，用 2N 盐酸使反应淬灭，并用二氯甲烷抽提。有机相用硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩。经闪烁层析法，制备型 TLC 或反相液相层析法纯化，得到的纯化产物用质子核磁共振法或质谱法鉴定。

表 8: Grignard 试剂

20 溴化甲基镁
氯化乙基镁
溴化异丙基镁
碘化苯基镁
溴化苄基镁
溴化烯丙基镁
25 溴化炔丙基镁
溴化乙炔镁

实施例 351

1-羟基-32-脱羧基-32-羟甲基-球孢子酸

-78°C 下将 1.2 毫克甲基球孢子酸酯与 1.2 毫升四氢呋喃混合，向其中加入 20 微升含 1M 氯化铝锂的四氢呋喃溶液。黄色迅速消失。10 分钟后，
30 在 -78°C 下滴加饱和硫酸钠使反应淬灭。用乙酸乙酯抽提。硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩。经制备型 TLC(1 x 0.5 毫米硅胶板)纯化，85: 15 EtOAc/

己烷洗脱。得到的纯化产物用质子核磁共振法鉴定。

实施例 352

31,32-二氢-31,32-二羟基-球孢子酸和醛

(化合物 IV)

- 5 含 0.04M OsO₄ 的 100 微升叔丁醇溶液用 1% 叔丁基氢过氧化物稳定，将此溶液和 1 毫升甲醇与 3 毫克球孢子酸混合。室温下 15 分钟后，加入含 400 毫克亚硫酸钠的 2 毫升水溶液到反应混合物中，继续搅拌 20 分钟。用 EtOAc 抽提，粗提物用制备型 TLC(1 x 0.5 毫米硅胶板)纯化，95: 5: 0.5 二氯甲烷: 甲醇: 醋酸洗脱，得到 31,32-二氢-31,32-二羟基-球孢子酸(化
10 合物 IV)(1 毫克异构体 A 和 0.6 毫克异构体 B)，并从球孢子酸(化合物 IV) 得到 0.5 毫克醛。这些化合物独立地由质子核磁共振法鉴定。

实施例 353

31, 32-二氢-31, 32-二羟基-球孢子 酸的酯和酰胺衍生物的一般制备方法

- 15 0°C 下加入 0.03 毫升三乙胺和 12 毫克 N-羟基苯三唑到含 30 毫克 31,32-二氢-31,32-二羟基-球孢子酸的 3 毫升亚甲基氯化物中。随后加入 28 毫克 BOP 试剂。搅拌溶液 10 分钟并加入 50 毫克表 6 中的胺或表 2 中的醇。4°C 下搅拌溶液过夜，然后倒入 1/1 饱和碳酸氢钠/盐，用二氯甲烷抽提，有机相用硫酸钠干燥。过滤除去固体物，减压下使溶液浓缩至干燥。用闪烁层
20 析法或制备型 TLC 硅胶法或反相液相层析法纯化。得到的纯化产物用质子核磁共振法和质谱法鉴定。

实施例 354

4,20-二-O-乙酰基-球孢子酸

- 25 向 1.2 毫克球孢子酸中加入 300 微升的乙酸酐和 100 微升的吡啶。反应混合物在 65 C 加热 1 小时。真空除去多余的溶剂。剩下的固体物用制备型 TLC 硅胶法纯化，95: 5 二氯甲烷: 甲醇洗脱得到 1.2 毫克双乙酸酯。用质子核磁共振法鉴定产物。

实施例 355

N-乙基-N-甲基-20-二甲氧羰氧基-球孢子酰胺

- 30 4°C 下将 30 毫克 N-乙基-N-甲基-球孢子酰胺与 3 毫升二氯甲烷混合，向其中加入 60 毫克羰基二咪唑。4°C 三天后，加入 1 毫升二甲胺(25% 水溶液)并继续搅拌溶液 4 天。将溶液倒入盐水中，用二氯甲烷抽提，硫酸钠干

干燥，并使溶剂完全挥发。产物用闪烁层析硅胶部分纯化，4/6 丙酮/己烷洗脱。进一步纯化用中压液相层析(92/8 甲醇/水洗脱)得到 18 毫克纯化产物。此纯化产物用质子核磁共振法和质谱法鉴定(m/z : 792(M+1))。

实施例 356

5 N-乙基-N-甲基-1-脱氧-1-甲氧亚氨基-球孢子酰胺

将 30 毫克 N-乙基-N-甲基-球孢子酰胺和 30 毫克甲氧胺氯化氢与 4 毫升乙醇混合，向其中加入 0.1 毫升吡啶。溶液加热到回流温度并持续 2 天。冷却到室温并减压浓缩。剩余物用二氯甲烷稀释，盐水洗，硫酸钠处理浓缩至干燥。残留物用制备型 TLC 硅胶纯化(两个 1000 微米板)，1/9 甲醇/二氯甲烷洗脱。纯化产物为 E-和 Z-甲肟，用质子核磁共振法和质谱法鉴定(m/z : (M+1-1H₂O))。

实施例 357

N-乙基-N-甲基-1-脱氧-肟基-球孢子酰胺

15 室温下将 20 毫克 N-乙基-N-甲基-球孢子酰胺和 20 毫克羟胺氯化氢与 2 毫升乙醇混合，向其中加入 0.02 毫升吡啶。溶液加热到回流温度共 15 小时，冷却到室温并用亚甲基氯化物稀释。溶液用盐水洗，硫酸钠处理并浓缩至干燥。残留物用制备型 TLC 硅胶纯化(两个 1000 微米板)，1/9 甲醇/二氯甲烷洗脱得到 17 毫克产物，即 E-和 Z-异构体混合物。此纯化产物用质子核磁共振法和质谱法鉴定(m/z : 718(M+1-1HO))。

20

实施例 358

制备化合物 A，B 和 C 的 1-肟基衍生物的一般方法

25 室温下将 20 毫克化合物 A，B 和以及 20 毫克选自表 9 的羟胺衍生物与 2 毫升乙醇混合，向其中加入 0.02 毫升吡啶。加热溶液到回流温度持续 15 分钟到 24 小时，然后冷却到室温并用二氯甲烷稀释。此溶液用盐水洗，有机相用硫酸钠干燥并减压浓缩。经制备型 TLC 硅胶或反相液相层析法纯化，得到的产物是 E-和 Z-肟混合物。纯化产物用质子核磁共振法和质谱法鉴定。同样，用上述方法用表 6 的胺和表 2 的醇代替化合物 A，B，C 可制备化合物 A，B 和 C 的胺和酯衍生物。

表 9: 肟试剂

30

羟胺

O-甲基羟胺

O-乙基羟胺

- O-苄基羟胺
- O-叔-丁基羟胺
- O-(五氟苄基)羟胺
- O-烯丙基羟胺
- 5 O-苯基羟胺
- O-异丁基羟胺
- O-(2-氯-6-氟-苄基)羟胺
- O-(4-甲氧苄基)羟胺

实施例 359

10 制备化合物 A, B 和 C 的胍基衍生物的一般方法

室温下将 20 毫克化合物 A, B, C 和 20 毫克表 10 中的胍与 2 毫升乙醇混合, 向其中加入 2 毫升吡啶。加热溶液到回流温度并持续 15 分钟到 24 小时, 然后冷却到室温并用二氯甲烷稀释, 此溶液可用盐水洗, 有机相用硫酸钠干燥并减压浓缩。经闪烁层析法或制备型 TLC 硅胶或反相液相层析法纯化得到 E-和 Z-肟异构体的混合物。纯化产物用质子核磁共振法和质谱法鉴定。同样, 在上述方法中用表 6 中的胺和表 2 中的醇代替化合物 A, B, C 可制备化合物 A, B, C 的胺和酯衍生物。

表 10: 胍试剂

- 甲胍
- 20 N, N-二甲胍
- 叔-丁基胍
- 4-氨基-吗啉
- 1-氨基-吡咯烷
- 1-氨基-哌啶
- 25 苯胍
- 4-(甲基)苯胍
- 苄胍
- 胍基乙酸乙酯
- 2-(氟)苯胍
- 30 1-氨基-4-甲基-哌嗪
- 1-氨基-4-(2-羟乙基)哌嗪
- 2, 5-二氯苯胍

甲磺酰肼
异-丙磺酰肼
苯磺酰肼

实施例 360

5 N-乙基-N-甲基-26-表-球孢子酰胺

加入 1 毫升三乙胺到含 5 毫克 N-乙基-N-甲基-球孢子酰胺的 2 毫升乙腈溶液中。反应液加热到回流温度并持续 20 小时。减压浓缩溶液至干燥。残留物用闪烁层析硅胶纯化，1/9 甲醇/亚甲基氯化物洗脱得到期望的产物，并用质子核磁共振法鉴定。

10