

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03817643.2

C07D211/54

C07D211/56

C07D211/58

C07D401/06

A61K 31/445

A61K 31/45

A61P 31/04

[43] 公开日 2005 年 9 月 21 日

[11] 公开号 CN 1671663A

[22] 申请日 2003.7.23 [21] 申请号 03817643.2

[30] 优先权

[32] 2002.7.24 [33] GB [31] 0217149.4

[32] 2002.7.25 [33] GB [31] 0217305.2

[32] 2003.3.27 [33] EP [31] PCT/EP03/03215

[86] 国际申请 PCT/EP2003/008059 2003.7.23

[87] 国际公布 WO2004/011431 英 2004.2.5

[85] 进入国家阶段日期 2005.1.24

[71] 申请人 桑多斯股份公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 H·贝尔纳 G·克贝尔

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

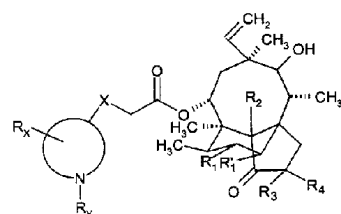
代理人 黄革生 安佩东

权利要求书 3 页 说明书 28 页

[54] 发明名称 截短侧耳素

[57] 摘要

式(I)化合物及其作为抗微生物剂的用途,其中 R_1 和 R_1' 是氢或氘, R_2 、 R_3 和 R_4 是氢或氘, R_5 是氨基酸的残基, X 是 S 或 N-ALK, 式(II)是哌啶基或四氢吡啶基, ALK 是 (C_{1-4}) 烷基, 并且 R_6 是氢、羟基或 (C_{2-12}) 酰氧基。



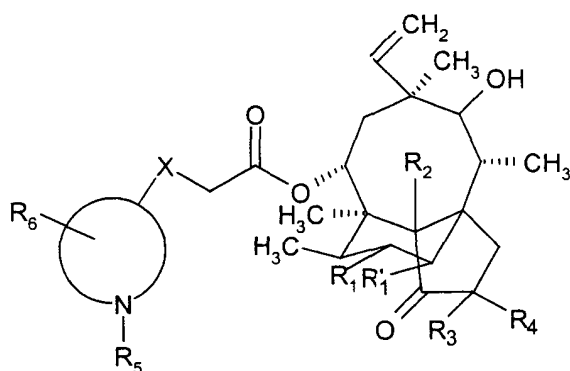
(I)



(II)

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

1、式 I 化合物:



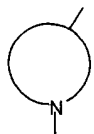
其中

R_1 和 R_1' 是氢或氘,

R_2 、 R_3 和 R_4 是氢或氘,

R_5 是氨基酸的残基,

X 是 S 或 N-ALK,

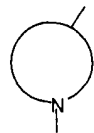


是吡啶基或四氢吡啶基,

ALK 是 (C_{1-4}) 烷基, 并且

R_6 是氢、羟基或 (C_{2-12}) 酰氧基,

条件是: 如果



是吡啶基且 X 是 S, 则 R_6 不是氢。

2、权利要求 1 所述的化合物, 该化合物选自:

14-O-[4-羟基-N-缬氨酰-吡啶-3-基]-巯基乙酰基木替灵,

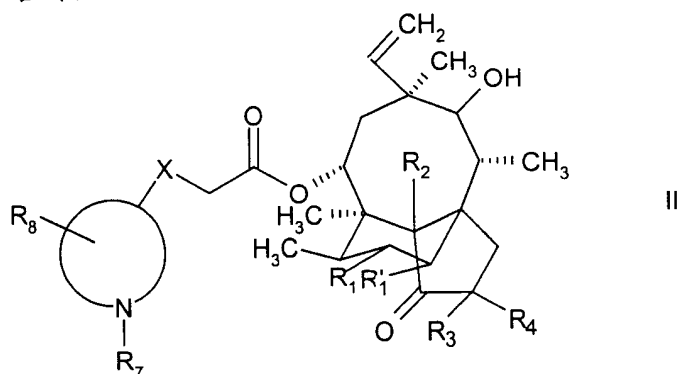
14-O-[3-羟基-N-缬氨酰-吡啶-4-基]-巯基乙酰基木替灵,

14-O-[3-羟基-N-组氨酰基-吡啶-4-基]-巯基乙酰基木替灵,

14-O-[3-羟基-N-缬氨酰-吡啶-4-基]-甲基氨基乙酰基木替灵,

14-O-[4-羟基-N-缬氨酰-哌啶-3-基]-甲基氨基乙酰基木替灵,
 14-O-[N-缬氨酰-1,2,3,6-四氢吡啶-3-基]-巯基乙酰基木替灵和
 14-O-[N-缬氨酰-1,4,5,6-四氢吡啶-4-基]-巯基乙酰基木替灵.

3、式 II 化合物:



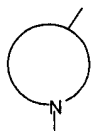
其中

R_1 和 R_1' 是氢或氘,

R_2 、 R_3 和 R_4 是氢或氘,

R_7 是保护基或其中的氨基被保护的氨基酸的残基,

X 是 S 或 N-ALK,

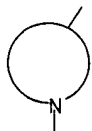


是哌啶基或四氢吡啶基,

ALK 是 (C_{1-4}) 烷基, 并且

R_8 是氢、羟基或 (C_{2-12}) 酰氧基,

条件是: 如果



是哌啶基且 X 是 S, 则 R_8 不是氢。

4、权利要求 3 所述的化合物, 该化合物选自:

14-O-[N-BOC-4-羟基-哌啶-3-基]-巯基乙酰基木替灵、

14-O-[N-BOC-3-羟基-哌啶-4-基]-巯基乙酰基木替灵、

14-O-[4-羟基-N-BOC-哌啶-3-基]-甲基氨基乙酰基木替灵、
14-O-[3-羟基-N-BOC-哌啶-4-基]-甲基氨基乙酰基木替灵、
14-O-[N-BOC-1,4,5,6-四氢吡啶-4-基]-巯基乙酰基木替灵、
14-O-[4-羟基-N-(N-BOC-缬氨酰)-哌啶-3-基]-巯基乙酰基木替灵、
14-O-[3-羟基-N-(N-BOC-缬氨酰)-哌啶-4-基]-巯基乙酰基木替灵、
14-O-[4-乙酰氧基-N-(N-BOC-缬氨酰)-哌啶-3-基]-巯基乙酰基木替灵、
14-O-[3-乙酰氧基-N-(N-BOC-缬氨酰)-哌啶-4-基]-巯基乙酰基木替灵、
14-O-[3-羟基-N-(N-BOC-组氨酰基)-哌啶-4-基]-巯基乙酰基木替灵、
14-O-[3-羟基-N-(N-BOC)-缬氨酰-哌啶-4-基]-甲基氨基乙酰基木替灵、
14-O-[4-羟基-N-(N-BOC)-缬氨酰-哌啶-3-基]-甲基氨基乙酰基木替灵、
14-O-[N-(N-BOC-缬氨酰)-1,4,5,6-四氢吡啶-4-基]-巯基乙酰基木替灵、
14-O-[N-(N-BOC-缬氨酰)-1,2,3,6-四氢吡啶-3-基]-巯基乙酰基木替灵。

5、盐形式的权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物。

6、用作药物的权利要求 1 至 5 中任一项所述的化合物。

7、药物组合物，其包含权利要求 1 至 5 中任一项所述的化合物和至少一种药用赋形剂。

8、权利要求 7 所述的药物组合物，其还包含另一种药物活性剂。

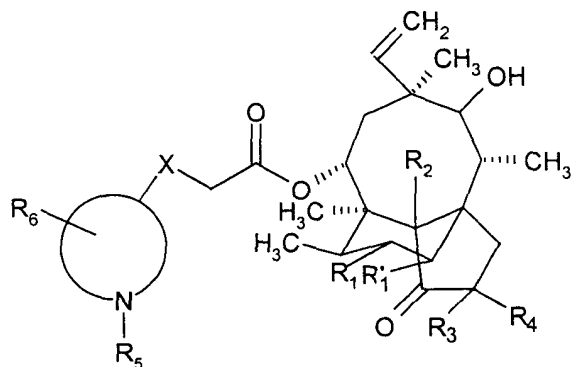
9、权利要求 1 至 5 中任一项所述的化合物或权利要求 7 或 8 所述的药物组合物在制备用于治疗微生物引起的疾病的药物中的应用。

10、治疗微生物引起的疾病的方法，该方法包括给需要所述治疗的个体施用有效量的权利要求 1 至 5 中任一项所述的化合物或权利要求 7 或 8 中任一项所述的药物组合物。

截短侧耳素

本发明涉及具有药物活性例如抗菌活性的截短侧耳素。

一方面，本发明提供了式 I 化合物：



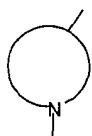
其中

R_1 和 R_1' 是氢或氘，

R_2 、 R_3 和 R_4 是氢或氘，

R_5 是氨基酸的残基，例如缬氨酰或组氨酰基残基，

X 是 S 或 N-ALK，

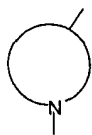


是哌啶基或四氢吡啶基，

ALK 是 (C_{1-4}) 烷基，例如甲基，并且

R_6 是氢、羟基或 (C_{2-12}) 酰氧基，例如 (C_{2-6}) 烷基羰基氧基，例如 $-O-CO-CH_3$ ，

条件是：如果



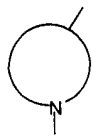
是哌啶基且 X 是 S，则 R_6 不是氢。

另一方面，本发明提供了式 I 化合物，其中

R_1 、 R_1' 、 R_2 、 R_3 和 R_4 是氢，

R_5 是氨基酸的残基，例如缬氨酰或组氨酰基残基，

X 是 S,



是哌啶基或四氢吡啶基, 并且

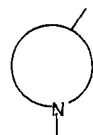
R₆ 是羟基。

另一方面, 本发明提供了式 I 化合物, 其中

R₁、R_{1'}、R₂、R₃ 和 R₄ 是氢,

R₅ 是氨基酸的残基, 例如缬氨酰或组氨酰基,

X 是 N-ALK,



是哌啶基,

ALK 是(C₁₋₄)烷基, 例如甲基, 并且

R₆ 是羟基。

另一方面, 本发明提供了选自下列的式 I 化合物:

-14-O-[4-羟基-N-缬氨酰-哌啶-3-基]-巯基乙酰基木替灵(mutilin), 诸如
14-O-[4-羟基-N-(R)-缬氨酰-哌啶-3-基]-巯基乙酰基木替灵, 例如呈盐酸盐
的形式,

-14-O-[3-羟基-N-缬氨酰-哌啶-4-基]-巯基乙酰基木替灵, 诸如 14-O-[3-羟基
-N-(R)-缬氨酰-哌啶-4-基]-巯基乙酰基木替灵, 例如呈盐酸盐的形式,

-14-O-[3-羟基-N-组氨酰基-哌啶-4-基]-巯基乙酰基木替灵, 诸如 14-O-[3-
羟基-N-(R)-组氨酰基-哌啶-4-基]-巯基乙酰基木替灵, 例如呈二盐酸盐的
形式,

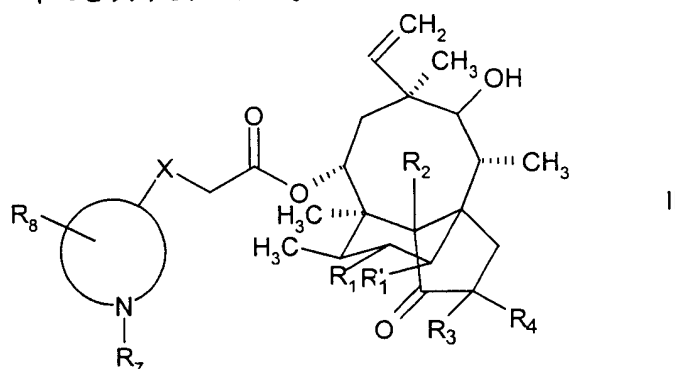
-14-O-[3-羟基-N-缬氨酰-哌啶-4-基]-甲基氨基乙酰基木替灵, 诸如 14-O-[3-
羟基-N-(R)-缬氨酰-哌啶-4-基]-甲基氨基乙酰基木替灵, 例如呈二盐酸盐
的形式,

-14-O-[4-羟基-N-缬氨酰-哌啶-3-基]-甲基氨基乙酰基木替灵, 诸如 14-O-[4-
羟基-N-(R)-缬氨酰-哌啶-3-基]-甲基氨基乙酰基木替灵, 例如呈二盐酸盐
的形式,

-14-O-[N-缬氨酰-1,2,3,6-四氢吡啶-3-基]-巯基乙酰基木替灵, 诸如
 14-O-[N-(R)-缬氨酰-1,2,3,6-四氢吡啶-3-基]-巯基乙酰基木替灵和
 -14-O-[N-缬氨酰-1,4,5,6-四氢吡啶-4-基]-巯基乙酰基木替灵, 诸如
 14-O-[N-(R)-缬氨酰-1,4,5,6-四氢吡啶-4-基]-巯基乙酰基木替灵。

式 I 化合物可以通过从其中的官能团例如氨基被保护的式 I 化合物中除去保护基来制备。因此, 该化合物可用作式 I 化合物的制备过程中的中间体, 或者可具有药物活性。

另一方面, 本发明提供了式 II 化合物:



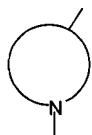
其中

R_1 和 R_1' 是氢或氘,

R_2 、 R_3 和 R_4 是氢或氘,

R_7 是保护基, 例如 BOC, 或者是其中的氨基被保护的氨基酸的残基, 例如 N-BOC 保护的缬氨酰或组氨酰基,

X 是 S 或 N-ALK,

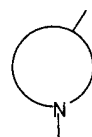


是哌啶基或四氢吡啶基,

ALK 是 (C_{1-4}) 烷基, 例如甲基, 并且

R_8 是氢、羟基或 (C_{2-12}) 酰氧基, 例如 (C_{2-6}) 烷基羰基氧基, 例如 $-O-CO-CH_3$,

条件是: 如果



是哌啶基且 X 是 S, 则 R_8 不是氢。

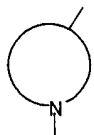
本文所用的 BOC 是叔丁氧基羰基。

另一方面，本发明提供了式 II 化合物，其中

R_1 、 R_1' 、 R_2 、 R_3 和 R_4 是氢，

R_7 是叔丁氧基羰基或其中将氨基用叔丁氧基羰基进行了保护的氨基酸的残基，例如 N-BOC 保护的缬氨酰或组氨酰基，

X 是 S 或 N-ALK，

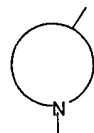


是哌啶基或四氢吡啶基，

ALK 是(C_{1-4})烷基，例如甲基，并且

R_8 是氢、羟基或乙酰氧基，

条件是：如果



是哌啶基且 X 是 S，则 R_8 不是氢。

保护基包括例如如果需要的话可选择性除去的保护基，并且包括化学中、例如截短侧耳素或木替灵化学中的常规保护基，优选 BOC，例如该 BOC 可以例如通过用 HCl 的乙醚溶液进行处理来除去。

另一方面，本发明提供了选自下列的式 II 化合物：

- 14-O-[N-BOC-4-羟基-哌啶-3-基]-巯基乙酰基木替灵、
- 14-O-[N-BOC-3-羟基-哌啶-4-基]-巯基乙酰基木替灵、
- 14-O-[4-羟基-N-BOC-哌啶-3-基]-甲基氨基乙酰基木替灵、
- 14-O-[3-羟基-N-BOC-哌啶-4-基]-甲基氨基乙酰基木替灵、
- 14-O-[N-BOC-1,4,5,6-四氢吡啶-4-基]-巯基乙酰基木替灵，诸如
- 14-O-[N-BOC-1,4,5,6-四氢吡啶-4(R^*)-基]-巯基乙酰基木替灵和
- 14-O-[N-BOC-1,4,5,6-四氢吡啶-4(S^*)-基]-巯基乙酰基木替灵，
- 14-O-[4-羟基-N-(N-BOC-缬氨酰)-哌啶-3-基]-巯基乙酰基木替灵，诸如
- 14-O-[4-羟基-N-(N-BOC-(R)-缬氨酰)-哌啶-3-基]-巯基乙酰基木替灵，例
- 如呈盐酸盐的形式，

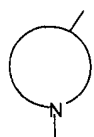
- 14-O-[3-羟基-N-(N-BOC-缬氨酰)-哌啶-4-基]-硫基乙酰基木替灵, 诸如 14-O-[3-羟基-N-(N-BOC-(R)-缬氨酰)-哌啶-4-基]-硫基乙酰基木替灵, 例如呈盐酸盐的形式,
- 14-O-[4-乙酰氧基-N-(N-BOC-缬氨酰)-哌啶-3-基]-硫基乙酰基木替灵, 诸如 14-O-[4-乙酰氧基-N-(N-BOC-(R)-缬氨酰)-哌啶-3-基]-硫基乙酰基木替灵, 例如呈盐酸盐的形式,
- 14-O-[3-乙酰氧基-N-(N-BOC-缬氨酰)-哌啶-4-基]-硫基乙酰基木替灵, 诸如 14-O-[3-乙酰氧基-N-(N-BOC-(R)-缬氨酰)-哌啶-4-基]-硫基乙酰基木替灵, 例如呈盐酸盐的形式,
- 14-O-[3-羟基-N-(N-BOC-组氨酰基)-哌啶-4-基]-硫基乙酰基木替灵, 诸如 14-O-[3-羟基-N-(N-BOC-(R)-组氨酰基)-哌啶-4-基]-硫基乙酰基木替灵, 例如呈二盐酸盐的形式,
- 14-O-[3-羟基-N-(N-BOC)-缬氨酰-哌啶-4-基]-甲基氨基乙酰基木替灵, 诸如 14-O-[3-羟基-N-(N-BOC)-(R)-缬氨酰-哌啶-4-基]-甲基氨基乙酰基木替灵, 例如呈二盐酸盐的形式,
- 14-O-[4-羟基-N-(N-BOC)-缬氨酰-哌啶-3-基]-甲基氨基乙酰基木替灵, 诸如 14-O-[4-羟基-N-(N-BOC)-(R)-缬氨酰-哌啶-3-基]-甲基氨基乙酰基木替灵, 例如呈二盐酸盐的形式,
- 14-O-[N-(N-BOC-缬氨酰)-1,4,5,6-四氢吡啶-4-基]-硫基乙酰基木替灵, 诸如 14-O-[N-(N-BOC-(R)-缬氨酰)-1,4,5,6-四氢吡啶-4-基]-硫基乙酰基木替灵,
- 14-O-[N-(N-BOC-缬氨酰)-1,2,3,6-四氢吡啶-3-基]-硫基乙酰基木替灵, 诸如 14-O-[N-(N-BOC-(R)-缬氨酰)-1,2,3,6-四氢吡啶-3-基]-硫基乙酰基木替灵。

在式 I 或式 II 化合物中, 基团 X 可连接到哌啶或四氢吡啶环的除 1 位之外的任何位置上, 例如可以在 2、3、4、5 或 6 位上, 优选在 3 或 4 位上。在式 I 或式 II 化合物中, 基团 R₆ 或基团 R₈ 可以分别在哌啶或四氢吡啶环的除 1 位之外的任何位置上, 例如在 2、3、4、5 或 6 位上, 优选在 3 或 4

位上。当在 2 或 6 位上时， R_8 优选是烷基，例如(C_{1-20})烷基。在优选的式 I 或式 II 化合物中，基团 X 在 3 位或 4 位上， R_6 或基团 R_8 分别在 3 或 4 位上。

在式 I 或式 II 化合物中，所有的单一取代基均是优选的取代基，例如彼此独立的是所定义的取代基。

本发明所用的“(N-保护的)氨基酸的残基”是指在式 I 或式 II 化合物中将所述的(保护的)氨基酸的羰基连接到下式基团的氮上



并且，所述氨基酸官能团的-OH 基团是缺失的，即，环的 N 被氨基酸的羧基所酰化。优选(N-保护的)-氨基酸的残基是(N-保护的)- α -氨基酸、例如天然存在的 α -氨基酸的残基，例如(N-保护的)-缬氨酰或(N-保护的)-组氨酰基，优选(N-保护的)-R-缬氨酰。

本发明提供的化合物、例如式 I 或式 II 化合物在下文中称为“本发明的化合物”。本发明的化合物包括任何形式例如游离形式、盐形式、溶剂化物形式以及盐和溶剂化物形式的化合物。式 II 化合物是式 I 化合物的制备过程中的有用中间体。然后，式 II 化合物也可以表现出例如与式 I 化合物相类似的药物活性。

另一方面，本发明提供了盐形式的式 I 或式 II 化合物。

所述的盐优选包括可药用盐，尽管例如为了制剂/分离/纯化目的也包括不可药用的盐。

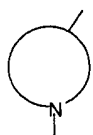
本发明的化合物的盐包括酸加成盐。酸加成盐包括式 I 或式 II 化合物与酸形成的盐，例如富马酸氢盐、富马酸盐、萘-1,5-磺酸盐、盐酸盐、氘氯酸盐；例如盐酸盐或氘氯酸盐，优选盐酸盐。可将本发明的化合物转化成盐形式的相应化合物；反之亦然。可将游离形式或盐形式并且呈溶剂化物形式的本发明化合物转化成非溶剂化物形式的游离形式或盐形式的相应化合物；反之亦然。

本发明的化合物可以以纯异构体或其混合物、例如旋光异构体、非对映异构体、顺/反构象异构体的形式存在。本发明的化合物可例如含有不对称碳原子，并因此可以以对映体或非对映异构体及其混合物、例如消旋体的形式存在。任何不对称的碳原子、例如 R_6 和 X 连接于其上的不对称碳原子可以以(R)-、(S)-或(R,S)-构型、优选以(R)-或(S)-构型存在。例如，在式 I 或式 II 化合物中，经由基团 X 连接到哌啶环的基团可以是(R)-或(S)-构型或其混合物的形式。例如氨基酸残基、例如酰化哌啶环的氮原子的缬氨酰或组氨酰基残基的胺基团可以是(S)-构型、(R)-构型或其混合物的形式。异构体混合物可在适当时例如按照常规方法进行分离以得到纯异构体。本发明包括任何异构体形式和任何异构体混合物形式的本发明的化合物。在互变异构体存在的情况下，本发明还包括式 I 或式 II 的互变异构体。优选本发明的化合物的木替灵环中的构型与天然木替灵中的构型相同。

异构体混合物可以根据需要例如按照类似于常规方法的方法进行分离，以得到纯异构体。

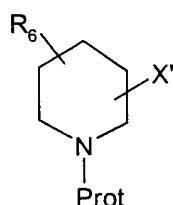
另一方面，本发明提供了制备式 I 或式 II 化合物的方法，该方法包括以下步骤：

A) 为了制备如下式 I 或式 II 化合物，其中

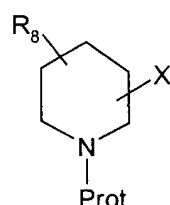


是哌啶基，其它残基如上所定义，其包括以下步骤：

a) 将式 III 或式 III' 化合物



III



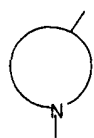
III'

其中 Prot 是保护基，例如 BOC，X' 是 -SH 或 -NH-ALK，并且 R_6 、 R_8 和 ALK 如上所定义，

与 22-O-甲苯磺酰基-截短侧耳素和 t-But-OK 反应以得到式 II 化合物，其中 R_7 是保护基，例如 BOC，其它残基如上所定义，

- b) 将步骤 a) 中得到的化合物中的哌啶环的氨基团例如通过用 HCl 的乙醚溶液进行脱保护以得到式 I 化合物, 其中 R_5 是氢, 其它残基如上所定义,
- c) 将步骤 b) 中得到的化合物与氨基被保护的例如用 BOC-保护的氨基酸例如缬氨酸或组氨酸反应以得到式 II 化合物, 其中 R_7 是保护的氨基酸, 例如保护的缬氨酸或组氨酸, 优选 BOC-保护的缬氨酸或组氨酸的残基, 其它残基如上所定义,
- d) 将步骤 c) 中得到的化合物的氨基酸残基的氨基进行脱保护以得到式 I 化合物, 其中 R_5 是氨基酸的残基, 例如缬氨酰或组氨酰基; 例如呈盐的形式, 例如盐酸盐的形式,
- e) 任选地将氘引入到步骤 d) 中得到的式 I 化合物中以得到如下式 I 化合物, 其中 R_2 、 R_3 和 R_4 是氘, R_1 、 R'_1 和 R_5 如上所定义,

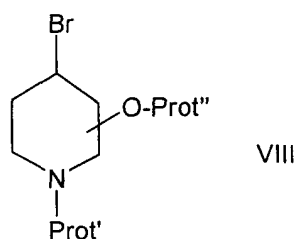
B) 为了制备如下式 I 或式 II 化合物, 其中



是四氢吡啶基

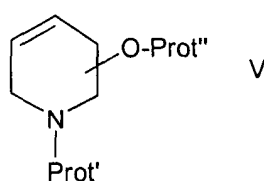
B1) 如果四氢吡啶基是 1,2,3,6-四氢吡啶基,

a) 将下式化合物



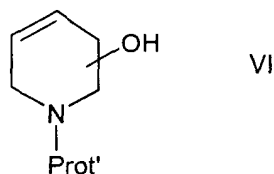
其中 $Prot'$ 是保护基或者是保护的氨基酸的残基, 例如, 其中保护的氨基酸的残基如上所定义, 并且 $Prot''$ 是保护基, 例如 $-CO-CH_3$,

在 DBU 的存在下反应以得到式 V 化合物



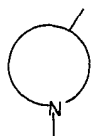
其中 $Prot'$ 和 $Prot''$ 如上所定义,

b) 将保护基 $Prot''$ 从式 V 化合物中除去以得到式 VI 化合物



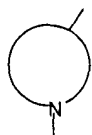
其中 Prot'如上所定义,

- c) 将式 VI 化合物中的羟基与甲磺酰氯反应并将得到的甲磺酸酯与硫代截短侧耳素或 HN-烷基-截短侧耳素反应得到式 II 化合物, 其中

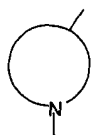


是 1,2,3,6-四氢吡啶基, 其它残基如上所定义, 然后

- d) 如果 Prot'是保护基的话, 除去保护基 Prot'以得到式 I 化合物, 其中



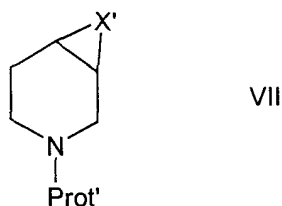
是 1,2,3,6-四氢吡啶基, R_5 是氢且其它残基如上所定义; 或者, 如果 Prot'是保护的氨基酸的残基的话, 从保护的氨基酸的残基上除去保护基得到式 I 化合物, 其中



是 1,2,3,6-四氢吡啶基, R_5 是氨基酸的残基且其它残基如上所定义;

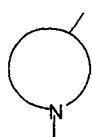
- B2) 如果四氢吡啶基是 1,4,5,6-四氢吡啶基,

- a) 将式 VII 化合物



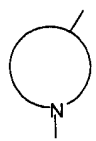
其中 X'和 Prot'如上所定义,

- 与 22-O-甲苯磺酰基截短侧耳素在正丁基锂的存在下反应以得到式 II 化合物, 其中

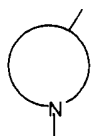


是 1,4,5,6-四氢吡啶基, R_7 是 Prot', 其中 Prot'如上所定义且其它残基如上所定义, 然后

b)如果 Prot'是保护基的话, 除去保护基 Prot'以得到式 I 化合物, 其中

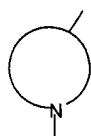


是 1,4,5,6-四氢吡啶基, R_7 是氢且其它残基如上所定义; 或者, 如果 Prot'是保护的氨基酸的残基的话, 从保护的氨基酸的残基上除去保护基得到式 I 化合物, 其中



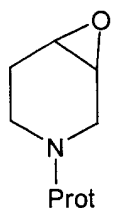
是 1,4,5,6-四氢吡啶基, R_5 是氨基酸的残基且其它残基如上所定义。

在本发明另一个优选的方面中, 式 II 化合物以及例如按照本发明的步骤 b)至 f)得到的式 I 化合物, 其中



是哌啶基, X 是 S 且 R_6 是氢,

可以通过如下方法来制备: 将式 IV 化合物



IV

与硫代截短侧耳素和 Al_2O_3 反应得到式 II 化合物的混合物, 其中 R_7 是保护基, 例如 BOC, 并且其中, 在该混合物的一种化合物中, 羟基在 3 位上, 并且硫代截短侧耳素的硫基团在哌啶环的 4 位上, 在该混合物的另一种化合物中, 羟基在 4 位上, 并且硫代截短侧耳素的硫基团在哌啶环的 3 位上。可以将该区域异构体混合物

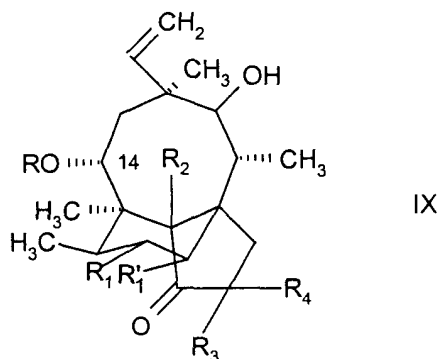
- 相分离以得到纯净的式 II 化合物, 将所述的纯净的式 II 化合物按照本发明的步骤 b)至 f)进一步处理以得到纯净的式 I 化合物; 或
- 将式 II 化合物的区域异构体混合物按照本发明的步骤 b)至 f)进一步处理以得到式 I 化合物的相应区域异构体的混合物, 将该混合物相分离以得到纯净的式 I 化合物。

区域异构体的分离可以在适当时例如通过色谱法进行。

如果在本发明的步骤 A)c)中以(R)-形式例如(R)-缬氨酸、(R)-组氨酸的形式使用氨基酸,则得到其中连接到哌啶环的氮原子上的(保护的)氨基酸基团的胺基团是(R)-构型的式 I 或 II 化合物;并且,如果在本发明的步骤 A)c)中以(S)-形式例如(S)-缬氨酸、(S)-组氨酸的形式使用氨基酸,则得到其中连接到哌啶环的氮原子上的(保护的)氨基酸基团的胺基团是(S)-构型的式 I 或 II 化合物。

制备过程中的保护基包括适当的保护基,例如用于有机化学、例如截短侧耳素或木替灵化学的保护基,例如常规保护基诸如 BOC 或 $-\text{CO}-\text{CH}_3$ 。

如需要,可以例如按照常规方法或者按照本文所述的方法将式 I 或式 II 化合物、例如呈盐形式的化合物中的氢原子用氘原子代替,例如通过用氘氯酸(DCl)在适当的溶剂(体系)中处理式 I 或式 II 化合物,然后分离出式 I 或式 II 化合物、例如盐形式的化合物,其中例如在 R_2 、 R_3 和 R_4 的含义中的氢原子被氘原子代替。其中的 R_1 和 R'_1 是氘的式 I 或式 II 化合物的制备可以在适当时例如按照常规方法、例如通过用氘处理下式化合物来进行:



其中携带 R_1 和 R'_1 (它们都是氢)的碳原子一起形成双键,其中 R_2 、 R_3 和 R_4 是氢(它们是已知化合物),从而得到式 IX 化合物,其中 R_1 和 R'_1 是氘且 R_2 、 R_3 和 R_4 是氢;然后将式 IX 化合物(其中 R_1 和 R'_1 是氘且 R_2 、 R_3 和 R_4 是氢)在适当时例如按照常规方法进一步反应以得到式 I 或式 II 化合物,其中 R_1 和 R'_1 是氘且 R_2 、 R_3 和 R_4 是氢。 R 是在化学反应中不受氘加成影响的残基,例如 $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{OH}$ 。

在式 I 化合物的制备中,中间体包括式 III、III'、IV、V、VI、VII、VIII 或 IX 的化合物,它们是已知的或者可以按照常规方法来得到。本文

所述的任何化合物均可以按照例如类似于常规方法的方法或者按照本文所述的方法进行制备。

本发明的化合物、包括例如式 I 化合物，表现出药理活性，因此可用作药物。式 II 化合物是式 I 化合物的制备过程中的有用中间体，然而它也可以具有例如类似于式 I 化合物的药理活性。

例如，按照国家临床实验室标准委员会(NCCLS) 1997, 文档号 M7-A4 Vol. 17, No. 2: “Methods for dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically - 第 4 版, Approved Standard” 中的描述，在体外琼脂稀释试验或微量稀释试验中，以及例如在小鼠的全身性感染的体内试验中证实，本发明的活性化合物(例如以及式 II 化合物)表现出抗微生物活性，例如抗革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的抗菌活性，例如抗革兰氏阴性菌如大肠杆菌，以及抗革兰氏阳性菌如金黄色酿脓葡萄球菌以及酿脓链球菌和肺炎链球菌、支原体、衣原体、螺杆菌属和专性厌氧菌，例如脆弱拟杆菌(*Bacteroides fragilis*)的活性。本发明的活性化合物显示出人意料的总活性谱。

另一方面，本发明提供了用作药物、优选用作抗微生物的药物诸如抗生素的式 I 化合物或者式 II 化合物。

对于药物应用，本发明的化合物包括一种或多种、优选一种本发明的化合物，例如本发明的两种或多种化合物的组合。

在另一方面，本发明提供了本发明的化合物、例如式 I 或式 II 化合物在制备用于治疗由微生物引起的疾病的药物、例如药物组合物中的用途，所述疾病是例如由细菌例如金黄色酿脓葡萄球菌、酿脓链球菌、肺炎链球菌、支原体、衣原体，例如沙眼衣原体、肺炎衣原体、专性厌氧菌，例如包括例如肺炎链球菌的耐青霉素或多重耐药的菌株；例如包括例如屎肠球菌的万古霉素耐药性菌株；例如包括例如金黄色酿脓葡萄球菌的甲氧苯青霉素的耐药性菌株，和螺杆菌属、例如幽门螺旋杆菌引起的疾病。

另一方面，本发明提供了用于制备治疗微生物引起的疾病的药物的本发明的化合物或本发明的药物组合物。

另一方面，本发明还提供了治疗微生物引起的疾病的方法，该方法包括给需要所述治疗的个体施用有效量的本发明的化合物、例如式 I 或式 II 化合物，例如以药物组合物的形式。

治疗包括治疗和预防。

对于微生物引起的疾病的治疗，合适的剂量当然取决于例如所用的本发明化合物的化学性质和药动学数据、宿主、给药方式以及所治疗的病症的性质和严重程度。然而，一般情况下，为了在较大的哺乳动物例如人中获得令人满意的结果，推荐的日剂量为约 0.1 - 3g、例如 0.00125g/kg 至 0.0375g/kg 本发明的化合物，活性化合物可例如以分开的剂量每天给药最高达 4 次。

本发明的化合物可通过任何常规的途径给药，例如肠道给药，例如包括鼻、颊、直肠、口服给药；胃肠外给药，例如包括静脉内、肌肉内、皮下给药；或局部给药，例如包括经皮给药、鼻内给药、气管内给药，例如以包衣或未包衣的片剂、胶囊、可注射溶液或混悬液的形式，例如以安瓿、小药瓶的形式，以霜剂、凝胶、糊剂、吸入粉末、泡沫剂、酊剂、唇膏剂、滴剂、喷雾剂的形式，或以栓剂的形式，例如以类似于大环内酯例如克拉霉素和阿奇霉素的形式给药。

本发明的化合物可以以下列形式给药：可药用盐的形式，例如酸加成盐或金属盐的形式；或游离形式；任选地以溶剂化物的形式。盐形式的本发明的化合物表现出与游离形式、任选的溶剂化物的形式的本发明的化合物相同程度的活性。

根据本发明，本发明的化合物可单独用于药物治疗或者与一种或多种其它药物活性剂相组合。所述的其它药物活性剂包括例如其它抗生素。所述的组合包括固定组合，其中两种或多种药物活性剂是在同一制剂中；药盒，其中两种或多种药物活性成分是在不同的制剂中并在同一包装中销售，例如，带有给药的说明；以及自由组合，其中，药物活性成分分别包装，但给出了用于同时或顺序给药的说明。

另一方面，本发明提供了一种药物组合物，其包含游离或可药用盐形式例如和/或溶剂化物形式的本发明化合物、例如式 I 化合物或例如式 II 化合物；以及至少一种药用赋形剂、例如载体或稀释剂，例如包括填充剂、粘合剂、崩解剂、流动调节剂、润滑剂、糖和甜味剂、芳香剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂和/或乳化剂、增溶剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲剂。

另一方面，本发明提供了本发明的药物组合物，其还包含另一种药用活性剂。

所述的药物组合物可以按照例如类似于常规方法的方法例如通过混合、造粒、包衣、溶解或冷冻干燥过程来生产。

单位剂型可含有例如约 0.5mg 至约 1500mg，诸如 1mg 至约 500mg，例如 1mg 至约 100mg 活性成分。

本发明的化合物还适宜用作兽药，例如用作兽药活性化合物，例如用于预防和治疗动物例如家禽、猪和牛中的微生物疾病例如细菌性疾病；和例如用于稀释人工授精用液体以及卵浸泡技术。

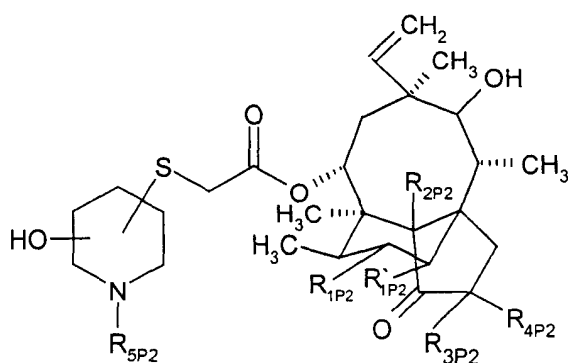
另一方面，本发明提供了用作兽药的式 I 或式 II 化合物。

另一方面，本发明还提供了用于制备用作兽药的兽药组合物的式 I 或式 II 化合物。

另一方面，本发明提供了预防和治疗微生物疾病例如细菌性疾病的兽医方法，该方法包括给需要所述治疗的个体施用有效量的式 I 或式 II 化合物，例如以兽药组合物的形式。

对于本发明活性化合物作为兽药的应用，剂量当然取决于动物的大小和年龄以及所需的疗效；例如，对于预防性治疗，可在较长的时间内例如 1-3 周内施用较低剂量。在饮用水中的优选剂量为 0.0125-0.05g/ml，特别是 0.0125-0.025g/ml；在饲料中，剂量为 20-400g/公吨，优选为 20-200g/公吨。优选将本发明的活性化合物作为兽药在饮用水中对母鸡给药，在饲料中对猪给药，对牛以例如口服或胃肠外给药用制剂的形式口服给药或胃肠外给药。

另一方面，本发明提供了式 I 化合物：



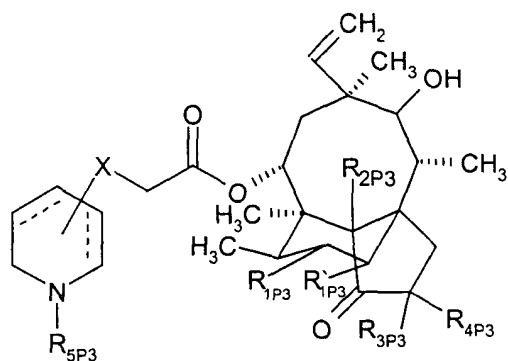
其中

R_{1P2} 和 R'_{1P2} 是氢或氘,

R_{2P2} 、 R_{3P2} 和 R_{4P2} 是氢或氘, 并且

R_{5P2} 是氢或氨基酸的残基。

另一方面, 本发明提供了式 I 化合物:



其中

R_{1P3} 和 R'_{1P3} 是氢或氘,

R_{2P3} 、 R_{3P3} 和 R_{4P3} 是氢或氘,

R_{5P3} 是氢或氨基酸的残基,

X 是 S 或 N-ALK,

虚线之一是化学键且另一个不是化学键; 或者虚线之一是连接到哌啶环的

2、3、4、5 或 6 位上的基团-Oac 且另一个虚线不是化学键,

ALK 是 (C_{1-4}) 烷基, 例如甲基, 并且

Ac 是氢或 (C_{2-12}) 酰基, 例如基团 $-CO-CH_3$,

条件是: 如果 X 是 S 且虚线之一是基团 OAc 且另一个虚线不是化学键, 则 Ac 不是氢。

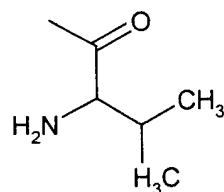
在以下实施例中，所有温度都是摄氏度(°C)，并且未校正。

使用下列缩写词：

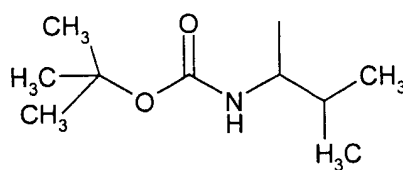
BOC	叔丁基氧基羰基
DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(1,5-5)
Diast.	非对映异构体的混合物
EDC	N-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳二亚胺
EE	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
EX	实施例
HOBT	羟基苯并三唑
RT	室温
THF	四氢呋喃
TBAF	氟化四丁铵
t-But-OK	叔丁醇钾

¹H-NMR 数据在 CDCl₃ 中确定，如果没有特别指明的话。

缬氨酰和 N-BOC-缬氨酰是下式的基团

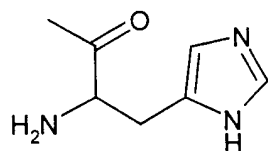


缬氨酰

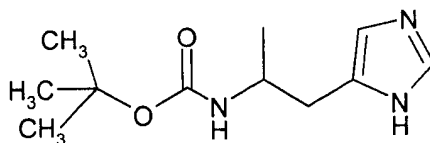


N-BOC-缬氨酰

组氨酰基和 N-BOC-组氨酰基是下式的基团

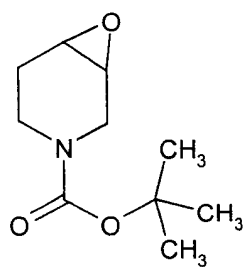


组氨酰

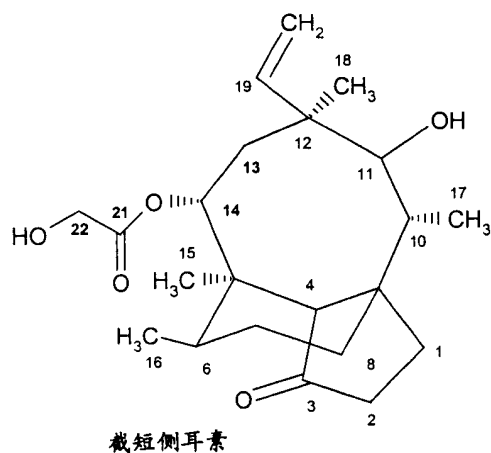


N-BOC-组氨酰

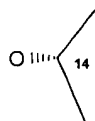
N-BOC-3,4-环氧-哌啶是下式的基团



截短侧耳素是下式的化合物

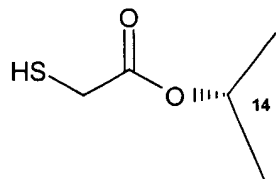


以下基团

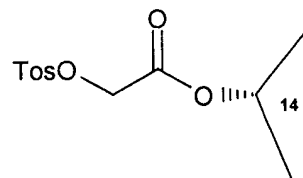


是缺少基团-CO-CH₂OH 的式截短侧耳素的基团

硫代截短侧耳素是下式化合物



22-O-甲苯磺酰基截短侧耳素是下式化合物



其中 Tos 是甲苯磺酰基。

HN-烷基-截短侧耳素是下式化合物

实施例 1

14-O-[N-BOC-4-羟基-哌啶-3-基]-巯基乙酰基木替灵和 14-O-[N-BOC-3-羟基-哌啶-4-基]-巯基乙酰基木替灵

将 40g 用 THF 润湿的(中性)活化 Al_2O_3 用 1.576g 硫代截短侧耳素的 5ml THF 溶液处理, 然后向得到的混合物中加入 0.398g 溶于 3ml THF 的 N-BOC-3,4-环氧-哌啶。从得到的混合物中滤出 Al_2O_3 , 从得到的滤液中蒸除溶剂, 然后将包含 14-O-[N-BOC-4-羟基-哌啶-3-基]-巯基乙酰基木替灵和 14-O-[N-Boc-3-羟基-哌啶-4-基]-巯基乙酰基木替灵的混合物的蒸发残余物进行色谱分离。得到 14-O-[N-BOC-3-羟基-哌啶-4-基]-巯基乙酰基木替灵和 14-O-[N-BOC-4-羟基-哌啶-3-基]-巯基乙酰基木替灵。14-O-[N-BOC-3-羟基-哌啶-4-基]-巯基乙酰基木替灵还可以通过以下方法得到: 将 0.466g N-BOC-3-羟基-4-巯基哌啶的 10ml THF 溶液与 0.224g t-But-OK 的 20ml THF 溶液反应, 向得到的混合物中加入 1.064g 22-O-甲基磺酰基截短侧耳素的 5ml THF 溶液, 向得到的混合物中滴加 1ml 2-丁酮, 在 RT 下搅拌然后进行色谱纯化。

实施例 2

14-O-[4-羟基-N-(N-BOC-缬氨酰-哌啶-3-基)-巯基乙酰基木替灵

将 1.5mmol 溶于 5ml CH_2Cl_2 的 14-O-[4-羟基-哌啶-3-基]-巯基乙酰基木替灵用 1.5mmol HOBt、1mmol (R)-BOC-缬氨酸和 1.5mmol EDC 处理并在 RT 下搅拌。从得到的混合物中蒸发溶剂, 将得到的蒸发残余物与 EE 相混合, 然后将得到的混合物用 0.1N HCl 和饱和 NaHCO_3 水溶液萃取。将得到的有机相干燥然后蒸发溶剂。得到 14-O-[4-羟基-N-(N-BOC-(R)-缬氨酰-哌啶-3-基)-巯基乙酰基木替灵。

实施例 3

14-O-[4-羟基-N-(R)-缬氨酰]-哌啶-3-基]-巯基乙酰基木替灵

将 1mmol 14-O-[4-羟基-N-(N-BOC-(R)-缬氨酰-哌啶-3-基)-巯基乙酰基

木替灵的 5 至 8ml CH_2Cl_2 溶液用 1 至 2ml HCl 的乙醚溶液处理，然后将得到的混合物在 RT 下搅拌，沉淀出盐酸盐形式的 14-O-[4-羟基-N-(R)-缬氨酰)-吡啶-3-基]-硫基乙酰基木替灵，然后通过过滤分离。

实施例 4

14-O-[N-(N-BOC-缬氨酰)-1,2,3,6-四氢吡啶-3-基]-硫基乙酰基木替灵

a) 3-甲磺酰基氧基-N-(N-BOC-(R)-缬氨酰)-1,2,3,6-四氢吡啶

将 0.894g 溶于 10ml CH_2Cl_2 的 N-(N-BOC-(R)-缬氨酰)-1,2,3,6-四氢吡啶-3-醇用 0.844g 4-二甲基氨基吡啶和 0.31g 甲磺酰氯处理并搅拌约 24 小时，然后将得到的混合物用 0.1N HCl 和 CH_2Cl_2 处理，将得到的有机相用 H_2O 和 NaHCO_3 水溶液洗涤，蒸发溶剂并将蒸发残余物干燥。得到 3-甲磺酰基氧基-N-(N-BOC-(R)-缬氨酰)-1,2,3,6-四氢吡啶。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6.1-5.85 (m, 2H, H_{IV} , H_{V}), 4.5 (m, 1H, NHCHCO), 3.7 (s, 3H, CH_3SO_2), 1.2-0.9 (m, 6H, $(\text{CH}_3)_2$).

b) 14-O-[N-(N-BOC-(R)-缬氨酰)-1,2,3,6-四氢吡啶-3-基]-硫基乙酰基木替灵

将 0.235g 溶于 5ml THF 的 t-But-OK 用硫代截短侧耳素的 10ml THF 溶液处理，然后向得到的混合物中滴加 0.789g 3-甲磺酰基氧基-N-(N-BOC-(R)-缬氨酰)-1,2,3,6-四氢吡啶的 10ml THF 溶液。将得到的混合物加热至 90° 并在 RT 下搅拌。将得到的混合物用稀 HCl 处理，将得到的有机相洗涤并蒸发溶剂。得到 14-O-[N-(N-BOC-(R)-缬氨酰)-1,2,3,6-四氢吡啶-3-基]-硫基乙酰基木替灵。

实施例 5

14-O-[N-BOC-1,4,5,6-四氢吡啶-4-基]-硫基乙酰基木替灵

将 2.72ml 二异丙基胺的 40ml THF 溶液用 12ml 正丁基锂(1.6M 的己烷溶液)在 -40° 下处理，然后将得到的混合物搅拌，加热至 -10° ，然后滴加 3.44g N-BOC-1,2,5,6-四氢吡啶的 20ml THF 溶液。向得到的混合物中加入

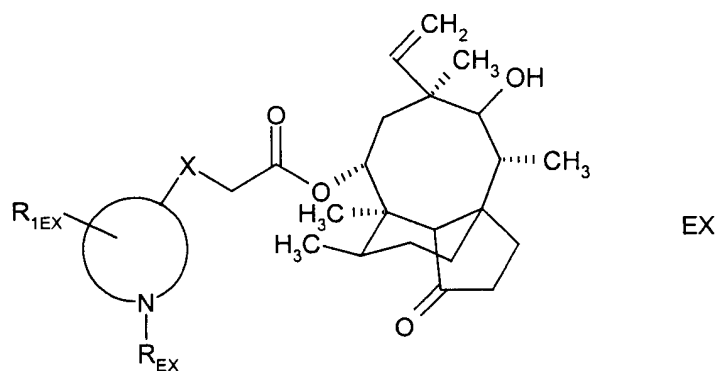
22-O-甲苯磺酰基截短侧耳素的 10ml THF 溶液和 1ml 2-丁酮,然后将得到的混合物在 RT 下搅拌。将得到的包含 14-O-[N-BOC-1,4,5,6-四氢吡啶-4(R*)-基]-硫基乙酰基-木替灵(化合物 A)和 14-O-[N-BOC-1,4,5,6-四氢吡啶-4(S*)-基]-硫基乙酰基木替灵(化合物 B)的混合物进行色谱法,得到纯化合物 A 和纯化合物 B。

实施例 6

14-O-[N-(N-BOC-缬氨酰)-1,4,5,6-四氢吡啶-4-基]-硫基乙酰基木替灵

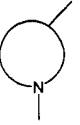
将 4.53ml 二异丙基胺的 30ml THF 溶液用正丁基锂(1.6M 的正己烷溶液)在-40℃下处理。将得到的混合物搅拌,加热至-10℃,然后加入 5.02g 3,4-环硫-N(N-BOC-(R)-缬氨酰)-哌啶的 30ml THF 溶液。将得到的混合物在-10℃下搅拌约 3 小时,然后加入 22-O-甲苯磺酰基截短侧耳素在 20ml THF 和 5ml 2-丁酮中的溶液并将得到的混合物在 RT 下搅拌。将得到的混合物进行萃取后处理和色谱分离。得到 14-O-[N-(N-BOC-(R)-缬氨酰)-1,4,5,6-四氢吡啶-4-基]-硫基乙酰基木替灵。

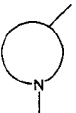
按照与前述实施例相类似的方式,但使用适当的原料来制备下式化合物

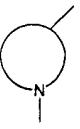


其中 X、R_{EX} 和 R_{1EX} 如下表 1 中所示。如果以盐的形式得到化合物,则在第 6 栏中指出。所得到的化合物(任选地以盐的形式)的 ¹H-NMR 也在表 1 中列出。

表 1

EX	X	R _{EX}	R _{1EX}		盐形式 (如果有的话) ¹ H-NMR-数据
1a	S	BOC	4-羟基	哌啶-3-基	Diast.: 4.28 (m, 1H, H _{II}), 4.15-4.0 (b, 1H, H _{VI}), 3.6-3.32 (b, 3H, H _{II}), 1.45 (s, 9H, (CH ₃) ₃)
1b	S	BOC	3-羟基	哌啶-4-基	Diast.: 4.3 (b, 1H, H _{II}), 4.05 (m, 1H, H _{VI}), 3.45 (m, 1H, H _{IV}), 3.28 (b, 2H, H ₂₂), 2.8-2.6 (m, 2H, H _{II} , H _{VI}), 2.55 (m, 1H, H _{III}), 1.45 (s, 9H, (CH ₃) ₃)
2	S	N-BOC-(R)- 缬氨酰	4-羟基	哌啶-3-基	旋转异构体/Diast.: 5.75 (m, 1H, NHCO), 4.75, 4.2, 3.95 (3xm, 1H, H _{II}), 4.45, 4.35 (2xm, 1H, NHCO), 3.55 (m, 1H, H _{IV}), 3.35 (m, 1H, H _{II}), 3.3 (s, 2H, H ₂₂), 2.55 (m, 1H, H _{III}), 1.45 (b, 12H, (CH ₃) ₃ , (CH ₃) ₁₅), 0.95, 0.7 (2xm, 6H, CH (CH ₃) ₂)
3	S	(R)-缬氨酰	4-羟基	哌啶-3-基	盐酸盐 Diast.: 8.35 (b, 3H, NH ₃ ⁺), 4.5 (m, 2H, H _{II} , NHCHCO), 3.45-3.3 (m, 3H, H _{II} , H ₂₂), 2.7, 2.55 (2xm, 1H, H _{III}), 3.6 (m, 1H, H _{IV}), 1.1 (m, 6H, CH (CH ₃) ₂)
4	S	N-BOC-(R)- 缬氨酰	H	1,2,3,6-四氢-吡 啶-3-基	5.95-5.75 (m, 2H, H _{IV} , H _V), 4.45 (m, 1H, NHCHCO), 1.45 (s, 9H, (CH ₃) ₃), 0.9 (m, 9H, (CH ₃) ₁₇ , (CH ₃) ₂)
5a	S	BOC	H	1,4,5,6-四氢-吡 啶-4(R*)-基	旋转异构体: 6.9, 6.7, 4.85, 4.75 (4xm, 2H, H _{II} , H _{III}), 3.8 (m, 1H, H _{VI}), 3.45 (m, 1H, H _V), 3.35-3.15 (m, 3H, H _{II} , H ₂₂), 2.9 (m, 1H, H _{IV}), 1.4 (b, 9H, (CH ₃) ₃)
5a	S	BOC	H	1,4,5,6-四氢-吡 啶-4(S*)-基	d ₆ -DMSO, 350 K: 旋转异构体: 6.8 (d, 1H, H _{II} , J=8.3Hz), 4.82 (dt, 1H, H _{III} , J=8.3Hz, J=4.9Hz), 4.15 (m, 1H, H _{VI}), 3.7 (m, 1H, H _{IV}), 3.55 (m, 1H, H _{VI}), 3.45, 3.39 (2xm, 2H, H _V), 2xAB-系统: v _A =3.32, v _A =3.3, v _B =3.23, v _B =3.21 (2H, H ₂₂ , J=14.8Hz, J=14.9Hz), 1.4 (s, 9H, (CH ₃) ₃)
6	S	N-BOC-(R)- 缬氨酰	H	1,4,5,6-四氢-吡 啶-4-基	旋转异构体/Diast.: 7.25, 6.8, 5.15, 5.05 (4xm, 2H, H _{II} , H _{III}), 5.3 (d, 1H, NHCHCO, J=4.6Hz), 4.58 (m, 1H, H _{IV}), 4.25, 4.05, 3.98 (3xd, 1H, NHCHCO), 3.65 (m, 1H, H _{VI}), 3.5 (m, 1H, H _V), AB-系统: v _A =3.25, v _B =3.15 (2H, H ₂₂ , J=15Hz), 1.48 (b, 9H, (CH ₃) ₃), 1.0, 0.9 (2xd, 6H, CH (CH ₃) ₂)

EX	X	R _{EX}	R _{1EX}		盐形式 (如果有的话) ¹ H-NMR-数据
7	S	(R)-缬氨酰	3-羟基	哌啶-4-基	盐酸盐 d ₆ -DMSO, 350 K: Diast.: 8.05 (b, 3H, NH ₃ ⁺), 4.25-4.1 (m, 3H, H _{II} , H _{VI} , NHCHCO), 3.75 (m, 1H, H _{III}), 3.45-3.32 (m, 3H, H _I , H ₂₂), 2.89 (m, 1H, H _{IV}), 0.98, 0.92 (2xd, 6H, CH (CH ₃) ₂ , J=6 Hz)
8	S	(R)-组氨酰基	3-羟基	哌啶-4-基	二盐酸盐 d ₆ -DMSO, 350K: Diast.: 8.88, 7.45 (2xs, 2H, 芳香 H * ₂), 4.75 (m, 1H, NHCHCO, AB-系统: v _A =3.43, v _B =3.38 (2H, H ₂₂ , J=15Hz), 3.48 (d, 1H, H _{II} , J=6Hz), AB-系统: v _A =3.23, v _B =3.15 (2H, NHCHCH ₂ , J=8.3Hz, J=15.6Hz)
9	NCH ₃	(R)-缬氨酰	3-羟基	哌啶-4-基	二盐酸盐 d ₆ -DMSO, 350 K: Diast.: 8.35, 8.15 (2xb, 4H, CH ₃ NH ⁺ , NH ₃ ⁺), 4.21 (b, 1H, NHCHCO), 3.35 (m, 2H, H ₂₂), 2.86, 2.83 (2xb, 3H, CH ₃ NH ⁺), 0.94 (d, 6H, CH (CH ₃) ₂ , J=6Hz)
10	NCH ₃	(R)-缬氨酰	4-羟基	哌啶-3-基	二盐酸盐 d ₆ -DMSO: Diast.: 8.3, 8.2 (2xb, 4H, CH ₃ NH ⁺ , NH ₃ ⁺), 4.1 (m, 1H, NHCHCO), 3.45 (b, 2H, H ₂₂), 2.95, 2.9 (2xs, 3H, CH ₃ NH ⁺), 0.95 (m, 6H, CH (CH ₃) ₂)
11a	S	(R)-缬氨酰	H	1,2,3,6-四氢-吡啶-3(R*)-基	旋转异构体: 5.95-5.75 (m, 3H, H ₁₄ , H _{IV} , H _V), 2xAB-系统: v _A =4.22, v _A =4.09, v _B =3.9, v _B =4.0 (2H, H _{VI} , J=19.2Hz), AB-系统: v _A =4.2, v _B =3.77 (2H, H _{II} , J=17.7Hz), 3.68-3.6 (m, 1H, H _{III}), 3.52 (m, 1H, NHCHCO), 3.2 (m, 2H, H ₂₂), H ₂₂ , J ₂₂ , sH=8.2Hz, J _{AB} =15.1Hz, J _{AX} =8.2Hz)
11b	S	(R)-缬氨酰	H	1,2,3,6-四氢吡啶-3(S*)-基	旋转异构体: 5.98-5.78 (m, 2H, H _{IV} , H _V), 5.78 (d, 1H, H ₁₄ , J=8.4Hz), 3xAB-系统: v _A =4.7, v _A =4.61, v _A =4.5, v _B =3.8, v _B =3.7, v _B =3.42 (2H, H _{VI} , J ₁ =19.5Hz, J ₂ =18.9Hz, J ₃ =14.4Hz), 3xAB-系统: v _A =4.35, v _A =4.1, v _A =3.88, v _B =3.98, v _B =3.7, v _B =3.72, v _B =3.46 (2H, H _{II} , J ₁ =13.7Hz, J ₂ =13.7Hz, J ₃ =13.9Hz), 3.65 (m, 1H, H _{III}), 3.58 (m, 1H, NHCHCO)
12	S	(R)-缬氨酰	4-乙酰氧基	哌啶-3-基	d ₆ -DMSO: Diast.: 8.1 (b, 3H, NH ₃ ⁺), 4.52 (m, 1HH _{IV}), 4.32, 4.28 (2xm, 1H, NHCHO), 3.5-3.35 (m, 4H, H _I , H ₂₂ , H _{VI}), 2.93, 2.88 (2xm, 1H, H _{II}), 2.03, 2.02, 2.00 (3xs, 3H, OCOCH ₃), 0.98, 0.88 (2xm, 6H, CH (CH ₃) ₂)

EX	X	R _{EX}	R _{1EX}		盐形式 (如果有的话) ¹ H-NMR-数据
13	S	N-BOC-(R)- 缬氨酰	3-羟基	哌啶-4-基	盐酸盐 旋转异构体/Diast.: 6.8, 6.68 (2m, 1H, NHCHCO), 5.32 (m, 1H, OH), 4.2 (m, 1H, NHCHCO), 3.85 (m, 1H, H _{VI}), 3.5-3.3 (m, 3H, H _{II} , H ₂₂), 3.15 (m, 1H, H _{III}), 2.8 (m, 1H, H _{IV}), 1.35 (s, 12H, (CH ₃) ₃ , (CH ₃) ₁₅), 0.8 (m, 9H, CH (CH ₃) ₂ , (CH ₃) ₁₇)
14	S	N-BOC-(R)- 组氨酰基	3-羟基	哌啶-4-基	d ₆ -DMSO, 350K: Diast.: 8.21, 8.02 (2xs, 2H, 芳香 H π - π), 7.18 (d, 1H, NHCHCO, J=3.1 Hz), 6.55 (b, 1H, OH), 4.65 (m, 1H, H _{VI}), H ₄ , 15 (m, 1H, NHCHCO), 3.5-3.1 (m, 5H, NHCHCH ₂ , H _{II} , H ₂₂), 2.8 (m, 1H, H _{IV}), 1.55, 1.35 (2xs, 18H, 2x (CH ₃) ₃)
15	NCH ₃	BOC	4-羟基	哌啶-3-基	Diast.: 4.2-4.0 (b, 2H, H _{II} , H _{VI}), 3.5 (m, 1H, H _{IV}), 3.4-3.2 (m, 3H, H _{II} , H ₂₂), 2.65, 2.5 (2xm, 2H, H _{II} , H _{VI}), 2.42 (s, 3H, NCH ₃), 1.45 (s, 12H, (CH ₃) ₃ (CH ₃) ₁₅)
16	NCH ₃	BOC	3-羟基	哌啶-4-基	Diast.: 4.4, 4.2 (2xm, 2H, H _{II} , H _{VI}), 3.4-3.12 (m, 4H, H _{II} , H ₂₂ , H _{III}), 2.58, 2.49 (2xm, 2H, H _{II} , H _{VI}), 2.38 (s, 3H, NCH ₃), 1.45 (b, 12H, (CH ₃) ₃ (CH ₃) ₁₅)
17	S	N-BOC-(R)- 缬氨酰	4-乙酰氧基	哌啶-3-基	d ₆ -DMSO: Diast.: 8.1 (b, 3H, NH ₃ ⁺), 4.52 (m, 1H, H _{IV}), 4.32, 4.28 (2xm, 1H, NHCHCO), 3.5-3.35 (m, 4H, H _{II} , H ₂₂ , H _{VI}), 2.93, 2.88 (2xm, 1H, H _{III}), 2.03, 2.02, 2.01 (3s, 3H, OCOCH ₃), 0.98, 0.88 (2xm, 6H, CH (CH ₃) ₂)
18	S	N-BOC-(R)- 缬氨酰	3-乙酰氧基	哌啶-4-基	d ₆ -DMSO: Diast.: 8.05 (b, 3H, NH ₃ ⁺), 4.62 (m, 1H, NHCHCO), 4.52 (m, 1H, H _{III}), 4.25, 4.18 (2xm, 1H, H _{VI}), AB-系统: $\nu_A=3.95$, $\nu_B=3.65$ (2H, H _{II} , J=2.8Hz, J=12.6Hz), 3.4 (m, 3H, H _{II} , H ₂₂), 3.12 (m, 1H, H _{IV}), 0.98, 0.88 (2xm, 6H, CH (CH ₃) ₂)
19	NCH ₃	N-BOC-(R)- 缬氨酰	4-羟基	哌啶-3-基	Diast.: 4.2-4.0 (b, 2H, H _{II} , H _{VI}), 3.5 (m, 1H, H _{IV}), 3.4-3.2 (m, 3H, H _{II} , H ₂₂), 2.65, 2.5 (2xm, 2H, H _{II} , H _{VI}), 2.42 (s, 3H, NCH ₃), 1.45 (s, 12H, (CH ₃) ₃ (CH ₃) ₁₅)
20	NCH ₃	N-BOC-(R)- 缬氨酰	3-羟基	哌啶-4-基	Diast.: 4.4, 4.2 (2xm, 2H, H _{II} , H _{VI}), 3.4-3.12 (m, 4H, H _{II} , H ₂₂ , H _{III}), 2.58-2.49 (2xm, 2H, H _{II} , H _{VI}), 2.38 (s, 3H, NCH ₃), 1.45 (b, 12H, (CH ₃) ₃ (CH ₃) ₁₅)

原料的制备

实施例 A - 硫代截短侧耳素

a) 异硫脲鎓盐形式的硫代截短侧耳素

将 106.4g 22-O-甲苯磺酰基截短侧耳素、15.2g 硫脲和 250ml 丙酮的混合物回流约 1.5 小时，冷却，然后从得到的混合物中蒸发溶剂并将蒸发残余物真空干燥。得到异硫脲鎓盐形式的硫代截短侧耳素。¹H-NMR: 9.82, 8.42 (2xb, 2H, NH₂), 7.78, 7.2 (2xd, 4H, 芳香 H 甲苯磺酰基, J=15.8Hz)

a) 硫代截短侧耳素

将 24.4g 溶于 40ml 无水 EtOH 的异硫脲鎓盐形式的硫代截短侧耳素用 70ml H₂O 稀释并加热至 90℃。将得到的混合物用 7.6g 亚硫酸氢钠的 35ml H₂O 溶液处理，然后向得到的混合物中加入 200ml CH₂Cl₂。将得到的混合物在 90℃下加热约 1.5 小时并冷却。形成两相并进行分离，将得到的有机相洗涤，干燥，蒸发溶剂，然后将蒸发残余物通过硅胶过滤。得到硫代截短侧耳素。

¹H-NMR: 6.48 (dd, 1H, H₁₉, J_{19,20 顺}=11Hz, J_{19,20 反}=16.5Hz), 5.75 (d, 1H, H₁₄, J_{13,14}=8.5Hz), 5.38 (dd, 1H, H₂₀, J_{20,20}=1.5Hz), 5.2 (dd, 1H, H_{20 反}), 3.38 (dd, 1H, H₁₁, J_{11,OH}=10.4Hz, J_{11,10}=6.6Hz), ABX-系统: v_A=3.21, v_B=3.18, v_X=1.9 (H₂₂, J_{22,SH}=8.2Hz, J_{AB}=15.1Hz, J_{AX}=8.2Hz), 2.35 (quint. 1H, H₁₀, J_{10,17}=8.2Hz), 2.28, 2.2 (2H, H_{H2α, 2β}, J_{2α, 2β}=15.5Hz, J_{2α, 1α}=J_{2α, 1β}=5.5Hz), 2.19 (dd, 1H, H₁₃, J_{13,13}=16Hz, J_{13,14}=8.5Hz), 2.12 (b, 1H, H₄), 1.9 (t, 1H, SH, J_{22,SH}=8.2Hz), 1.79, 1.76 (2xq, 1H, H_{8equ.}, J_{7,8equ}=3.01Hz, J_{8,8}=14.5Hz), 1.67 (m, 2H, H₁, H₆), 1.57, 1.53 (2xm, 1H, H_{7ax}), 1.45 (s, 3H, (CH₃)₁₅), 1.39, 1.36 (2xq, 1H, H_{7q}, J_{7,7}=7.23Hz), 1.33 (d, 1H, H_{13'}), 1.18 (s, 3H, (CH₃)₁₈), 1.12 (dd, 1H, H_{8ax}, J_{7,8ax}=1.14Hz), 0.89 (d, 3H, (CH₃)₁₇, J_{10,17}=6.54Hz), 0.74 (d, 3H, (CH₃)₁₆, J_{6,16}=6.5Hz). ¹H-NMR (d₆-DMSO): 2.85 (s, 1H, SH).

实施例 B - N-BOC-3,4-环氧-哌啶

a) N-BOC-1,2,5,6-四氢吡啶

向 1.66g 1,2,5,6-四氢吡啶的 25ml CH_2Cl_2 溶液中加入 2.02g N-甲基吗啉, 然后将得到的混合物用 4.36g $(\text{BOC})_2\text{O}$ 的 30ml CH_2Cl_2 溶液处理并将得到的混合物在 RT 下搅拌约 36 小时。得到 N-BOC-1,2,5,6-四氢吡啶。

$^1\text{H-NMR}$: 5.82 (m, 1H, H_{IV}), 5.64(m, 1H, H_{III}), 3.86 (b, 2H, H_{II}), 3.47 (t, 2H, H_{VI}), 2.12 (b, 1H, H_{V}), 1.46 (m, 9H, $(\text{CH}_3)_3$)。

b) N-BOC-3,4-环氧-哌啶

向 3.29g N-BOC-1,2,5,6-四氢吡啶的 25ml CH_2Cl_2 溶液中加入 6.2g 氯过苯甲酸的 50ml CH_2Cl_2 悬浮液, 然后将得到的混合物在 RT 下搅拌约 12 小时。将得到的混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液和 0.5m $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液萃取, 然后将得到的有机相洗涤, 干燥并蒸发溶剂。得到 N-BOC-3,4-环氧-哌啶。

$^1\text{H-NMR}$: 3.9, 3.65, 3.45, 3.1 (4xm, 4H, H_{II} , H_{VI}), 3.28, 3.2 (2xm, 2H, H_{III} , H_{IV}), 2.05, 1.9 (2xm, 2H, H_{V}), 1.45 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$)。

实施例 C - N-(N-BOC-(R)-缬氨酰)-1,2,3,6-四氢吡啶-3-醇

a) N-(N-BOC-缬氨酰-1,2,5,6-四氢吡啶)

将 1.245g 四氢吡啶的 50ml CH_2Cl_2 溶液用 1.5mmol/mmol 四氢吡啶的 HOBT 溶液、2.17g N-BOC-(R)-缬氨酸和 1.5mmol/mmol 四氢吡啶的 EDC 溶液处理并将得到的混合物在 RT 下搅拌。从得到的混合物中蒸发溶剂, 将得到的蒸发残余物与 EE 混合并将得到的混合物用 0.1N HCl 和饱和 NaHCO_3 水溶液萃取。将得到的有机相干燥并蒸发溶剂。得到 N-(N-BOC-(R)-缬氨酰-1,2,5,6-四氢吡啶。

b) 3,4-环氧-N-(N-BOC-缬氨酰-1,2,5,6-四氢吡啶)

向 2.82g N-(N-BOC-(R)-缬氨酰-1,2,5,6-四氢吡啶的 75ml CH_2Cl_2 溶液中缓慢加入 3.44g 间氯过苯甲酸的 50ml CH_2Cl_2 溶液并将得到的混合物搅拌过夜。将得到的混合物用 NaHCO_3 水溶液和 0.5m $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液萃取, 将得到的各相分离, 然后从得到的有机相中真空蒸发溶剂。得到 3,4-环氧-N-(N-BOC-(R)-缬氨酰-1,2,5,6-四氢吡啶。 $^1\text{H-NMR}$: 旋转异构体: 5.3 (m,

1H, NHCHCO), 4.4 (m, 1H, NHCHCO), 4.3, 4.1, 4.0 (3dd, 1H, H_{III}, J=15.6Hz), 3.88, 3.78, 3.65 (3xd, 1H, H_{IV}, J=15.6Hz), 3.6, 3.45, 3.3 (3xm, 4H, H_{II}, H_{VI}), 1.45 (b, 9H (CH₃)₃), 1.0-0.85 (m, 6H, CH (CH₃)₂).

c) 溴-N-(N-BOC-缬氨酰)-哌啶-3-醇

将 0.5g Ph₃PBr₂ 的 10ml CH₂Cl₂ 溶液用 0.289g 3,4-环氧-N-(N-BOC-(R)-缬氨酰-1,2,5,6-四氢吡啶)的 10ml CH₂Cl₂ 溶液处理。将得到的混合物倒入冰/NaHCO₃ 的混合物中,然后将各相分离,洗涤,干燥并蒸发溶剂。得到 4(R*)-溴-N-(N-BOC-(R)-缬氨酰)-哌啶-3 (R*)-醇(化合物 A)和 4(S*)-溴-N-(N-BOC-(R)-缬氨酰)-哌啶-3 (S*)-醇(化合物 B)的混合物,然后通过色谱法分离。

化合物 A: ¹H-NMR: 旋转异构体: 5.2 (m, 1H, NHCHCO), 4.3 (t, 1H, NHCHCO, J=6.5Hz), 4.25 (m, 1H, H_{IV}), 3.88 (m, 1H, H_{III}), 2.4, 1.85 (2xm, 2H, H_V), 1.43 (b, 9H (CH₃)₃), 0.98, 0.92 (2xd, 6H, CH (CH₃)₂, J=7Hz)。

化合物 B: ¹H-NMR: 旋转异构体: 5.25 (d, 1H, NHCHCO, J=6.7Hz), 4.45 (m, 1H, NHCHCO), 4.15 (m, 1H, H_{IV}), 3.75 (m, 1H, H_{III}), 2.55, 2.3 (2xm, 2H, H_V), 1.9 (m, 1H, CH (CH₃)₂), 1.42 (b, 9H (CH₃)₃), 0.9 (m, 6H, CH (CH₃)₂)。

d) 3-乙酰氧基-4-溴-N-(N-BOC-缬氨酰)-哌啶

将 0.57g 溶于吡啶的溴-N-(N-BOC-缬氨酰)-哌啶-3-醇用 0.4ml 乙酸酐处理,将得到的混合物搅拌,得到 3(R*)-乙酰氧基-4(R*)-溴-N-(N-BOC-(R)-缬氨酰)-哌啶(化合物 A)和 3(S*)-乙酰氧基-4(S*)-溴-N-(N-BOC-(R)-缬氨酰)-哌啶(化合物 B)的混合物,然后通过色谱法分离。

化合物 A: ¹H-NMR (d₆-DMSO, 350 K): 6.4 (b, 1H, NHCHCO), 4.73 (dt, 1H, NHCHCO, J=3.9Hz, J=7.7Hz), 4.38 (dt, 1H, H_{III}, J=4.4Hz, J=8.8Hz), 4.18 (m, 1H, NHCHCO), 4.05, 3.8, 3.35 (3m, 4H, H_{II}, H_{VI}), 2.3 (s, 3H, OCOCH₃), 1.38 (s, 9H (CH₃)₃), 0.85 (d, 6H, CH (CH₃)₂, J=7Hz)。

化合物 B: ¹H-NMR (d₆-DMSO, 350 K): 6.5 (b, 1H, NHCHCO), 4.72 (dt, 1H, H_{IV}, J=4.0Hz, J=7.7Hz), 4.38 (dt, 1H, H_{III}, J=4.4Hz, J=8.6Hz), 4.2 (m, 1H,

NHCHCO), 4.11, 3.78, 3.3 (3m, 4H, H_{IV} , H_{VI}), 2.3 (s, 3H, OCOCH_3), 1.37 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$), 0.85 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J=7\text{Hz}$).

e) 3-乙酰氧基-N-(N-BOC-(R)-缬氨酰)-1,2,3,6-四氢吡啶

将 1.684g 溶于 4ml 甲苯的 3-乙酰氧基-4-溴-N-(N-BOC-缬氨酰)-哌啶用 4ml DBU 在密封管中处理并加热至 90℃。将得到的混合物用 EE 处理, 用 HCl 溶液萃取, 洗涤, 然后从得到的有机相中蒸发溶剂中。得到 3-乙酰氧基-N-(N-BOC-(R)-缬氨酰)-1,2,3,6-四氢吡啶。

$^1\text{H-NMR}$: 旋转异构体/Dia: 5.95, 5.85, 5.25, 5.15 (4xm, 2H, H_{IV} , H_{V}), 4.51, 4.4 (2xdd, 1H, NHCHCO , $J=5.2\text{Hz}$, $J=9\text{Hz}$), 4.45, 4.15 (2xd, 1H, H_{VI} , $J=15.2\text{Hz}$), 3.4, 3.2 (2xdd, 1H, H_{VI} , $J=3.5\text{Hz}$), 2.02, 2.0, 1.95 (3xs, 3H, OCOCH_3), 1.35 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$), 0.85 (m, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

f) N-(N-BOC-(R)-缬氨酰)-1,2,3,6-四氢吡啶-3-醇

将 0.254g 溶于 5ml EtOH 的 3-乙酰氧基-N-(N-BOC-(R)-缬氨酰)-1,2,3,6-四氢吡啶用 2N NaOH 的乙醇溶液在冰冷却下处理。向得到的混合物中加入乙酸以中和反应混合物, 然后蒸发溶剂。将得到的蒸发残余物与 CHCl_3 相混合, 将得到的混合物用 NaCl 溶液洗涤, 将有机相干燥并蒸发溶剂。得到 N-(N-BOC-(R)-缬氨酰)-1,2,3,6-四氢吡啶-3-醇。 $^1\text{H-NMR}$: 5.9 (m, 2H, H_{IV} , H_{V}), 4.51, 4.45 (2xdd, 1H, NHCHCO , $J=5.2\text{Hz}$, $J=9.0\text{Hz}$), 1.4 (b, 9H, $(\text{CH}_3)_3$), 0.9 (m, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

实施例 D - 甲基氨基乙酰基木替灵

将 13.33g 22-O-甲苯磺酰基截短侧耳素的 350ml EtOH 溶液用 5ml CH_3NH_2 (33%的 EtOH 溶液)处理, 将得到的混合物回流约 30 小时, 然后从得到的混合物中蒸发溶剂。将蒸发残余物用 EE 处理并将得到的混合物用 0.1N HCl 萃取。将得到的水相用 NaHCO_3 处理并用 EE 萃取。将得到的有机相干燥并蒸发溶剂。得到甲基氨基乙酰基木替灵。 $^1\text{H-NMR}$: AB-体系: $\nu_{\text{A}}=3.32$, $\nu_{\text{B}}=3.22$ (2H, H_{22} , $J_{22,\text{NCH}_3}=15\text{Hz}$), 2.42 (s, 3H, CH_3NH).

实施例 E

N-BOC-1,2,5,6-四氢吡啶

将 1.66 g 1,2,5,6-四氢吡啶的 25ml CH_2Cl_2 溶液用 2.02g N-甲基-吗啉处理。向得到的混合物中加入 4.36g $(\text{BOC})_2\text{O}$ 的 30ml CH_2Cl_2 溶液并将得到的混合物反应约 36 小时。将得到的混合物进行水萃取, 将有机相干燥并蒸发。得到 N-BOC-1,2,5,6-四氢吡啶。 $^1\text{H-NMR}$: 5.82 (m, 1H, H_{IV}), 5.64 (m, 1H, H_{III}), 3.86 (b, 2H, H_{II}), 3.47 (t, 2H, H_{VI}), 2.12 (b, 1H, H_{V}), 1.46 (m, 9H, $(\text{CH}_3)_3$)。

实施例 F

3,4-环硫-N(N-BOC-缬氨酰)-哌啶

将 2.91g KSCN 的 3ml H_2O 溶液加入到 5.96g 3,4-环氧-N-(N-BOC-缬氨酰-1,2,5,6-四氢吡啶在 10ml 无水乙醇中的混合物中并将得到的混合物在 RT 下搅拌 72 小时。将得到的混合物进行水萃取, 将得到的有机相蒸发溶剂, 然后将蒸发残余物进行色谱法。得到 3,4-环硫-N(N-BOC-(R)-缬氨酰)-哌啶。熔点: 69.71° 。