



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107108646 A

(43)申请公布日 2017.08.29

(21)申请号 201580069971.4

M.曼达尔 L.杨 R.E.派因特

(22)申请日 2015.10.21

Q.当 T.铃木

(66)本国优先权数据

PCT/CN2014/089204 2014.10.22 CN

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 王媛媛 万雪松

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.06.21

(51)Int.Cl.

G07D 493/10(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/056627 2015.10.21

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/064982 EN 2016.04.28

(71)申请人 默沙东公司

地址 美国新泽西州

(72)发明人 K.扬 D.B.奥尔森 S.B.辛格

J.苏 R.R.维尔克宁

J.M.阿普加尔 D.蒙 D.帕克

权利要求书31页 说明书124页

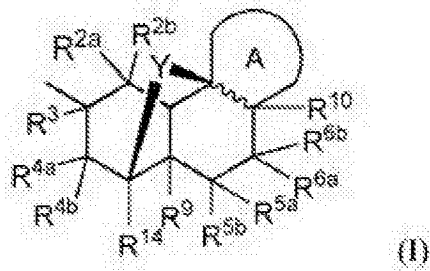
(54)发明名称

阿根诺卡菌素类化合物及其作为抗菌剂的用途

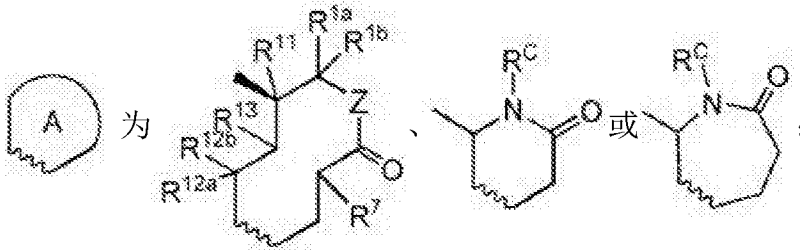
(57)摘要

本发明涉及新的阿根诺卡菌素相关化合物,其可以抑制DnaE并具有抗菌性,特别是对结核分枝杆菌的抗分枝杆菌活性。本发明还涉及抑制分枝杆菌细胞生长的方法以及通过给予抗分枝杆菌有效量的阿根诺卡菌素或阿根诺卡菌素相关化合物和/或其药学上可接受的盐来治疗结核分枝杆菌引起的分枝杆菌感染的方法。

1. 式I的化合物



或其药学上可接受的盐，
其中



Y为O、-NR^B、S或-SO₂；

Z为O或-NR⁰；

R⁰为H、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、AryA或HetA；

R^{1a}为H；C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₃₋₆环烷基、-C(=O)C₁₋₆烷基、AryA或HetA；其中所述烷基任选被卤素、-NR^BR^C、=NOH、-OR^A、-异吡啶-1,3-二酮或-1H-茚-1,3(2H)-二酮取代；

R^{1b}为H、C₁₋₆烷基或C₂₋₆烯基；

R^A为H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₃₋₆环烷基、-C(=O)C₁₋₆烷基、-C(=O)C₂₋₆烯基、-C(=O)NHR^g、-C(=O)OR^g、-C(=O)C(=O)NHR^g、-C(=O)C(=O)OR^g、AryA、HetA、-C(=O)-AryA、-C(=O)-HetA、-C(=O)C(=O)-HetA、-SO₂OH或叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)；其中任一烷基任选被1或2个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、-NR^xR^y、-N⁺R^xR^yR^z、-SCH₃、AryA和HetA；并且任一烯基任选被AryA取代；

R^g为H、C₁₋₈烷基、C₃₋₆环烷基、-C(=O)CCl₃、-NR^xR^y、-NHC(=O)NR^xR^y、-NHC(=O)OCH₃、AryA或-CH(CH₂-AryA)C(=O)NHCH(CH₂CH₂CH₂NHC(=NH)NH₂)C(=O)NH-AryA，其中所述烷基或环烷基任选被1至3个-NR^xR^y、-N⁺R^xR^yR^z、-N⁺R^xR^yR^w或-OH取代基，或1个选自C₁₋₆烷氧基、-COOH、-C(=O)NR^xR^y、-NR^yR^w、-S(O)₂NR^xR^y、AryA和HetA的取代基取代；

R^x、R^y和R^z独立地为H或C₁₋₆烷基；

R^y和R^w为被1-3个-OH取代基取代的C₁₋₆烷基；

R^b为H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、-(CH₂)₀₋₃C₃₋₆环烷基、-C(=O)R^b、-C(=O)NHR^b、-C(=O)OR^b、C₁₋₆烷氧基、-S(=O)₂R^b、-(CH₂)₀₋₃AryA或-(CH₂)₀₋₃HetA；其中所述烷基任选被-NR^xR^y或-OH取代；

R^c为H、C₁₋₆烷基或C₃₋₆环烷基；

R^b为C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、AryA或HetA；

R^{2a}为卤素、-NR^BR^C或-OR^{2'}；

R^{2b}为H；或

R^{2a}和R^{2b}一起形成=O或具有0、1或2个选自N、O和S的杂原子环原子的3-至6-元环；

$R^{2'}$ 为H、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)NR^xR^y$ 、 $-C(=O)NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NHC(=O)CCl_3$ 、 $-C(=O)NH-C_{3-6}$ 环烷基、 $-C(=O)C(=O)OCH_2CH_2-HetA$ 或 $-C(=O)NHS(O)_2-AryA$;

R^3 为H;

R^{4a} 为H、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{2-6} 烯基、 $-CH_2NO_2$ 、氰基、 $-NR^xR^y$ 、 $-NR^x(CH_2)_{1-3}AryA$ 、 $-NR^x(CH_2)_{1-3}HetA$ 、 $-NR^x(CH_2)_{1-3}NR^xR^y$ 、 $-NR^x(CH_2)_{1-3}NR^yHetA$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-NH-AryA$ 、 $-NH-HetA$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-R^z$ 、 $-NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-AryA$ 、 $-O-HetA$ 、 $-OCH_2-HetA$ 、 $-OCH_2-AryA$ 、 $-OC(=O)CH_3$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)-AryA$ 、 $-SO_2OH$ 、 $AryA$ 或 $HetA$;

R^{4b} 为H;或者

R^3 和 R^{4a} 一起形成键;或者

R^{4a} 和 R^{4b} 一起形成=O;

R^z 为 $-NR^xR^y$ 、二硫烷基 C_{1-6} 烷基胺、 $AryA$ 或 $HetA$;或者

R^{5a} 为H、 C_{1-6} 烷基、 $-OH$ 或 $AryA$;

R^{5b} 为H;或者

R^{5a} 和 R^{5b} 一起形成=O或=C;

R^{6a} 为H、 C_{1-6} 烷基、 $-OH$ 或 $AryA$;

R^{6b} 为H;或者

R^{6a} 和 R^{6b} 一起形成=O或=C;或者

R^{5a} 和 R^{6a} 一起形成键或与和他们连接的原子一起形成氧杂环丙烷;环丙基环,其任选被一个或两个取代基取代,所述取代基独立地选自F、Cl、和 $-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基;环戊基环,其任选被 $-OR^d$ 取代;氧杂环丁烷基环;吡咯烷基环,其中所述吡咯烷基环被 R^b 取代;或异噁唑烷基环,其中所述异噁唑烷基环被 R^b 取代;

R^d 为H、 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)R^b$ 或 $-C(=O)NHR^b$;

R^7 为 $-OR^8$ 或 $-NR^bR^c$;

R^8 为H或 C_{1-6} 烷基;

R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 独立地为H、 $-CH_3$ 或 $-OH$;

R^{12a} 为 $-CH_3$ 或 $-CH_2OH$;

R^{12b} 和 R^{13} 为H或一起形成键或与和他们连接的原子一起形成环丙基环;

R^{14} 为H或 C_{1-6} 烷基;

$AryA$ 为

1) 具有0、1、2、3或4个独立地选自N、作为季铵盐的N、O和S的环原子的4-至6-元单环芳香族环,其任选被1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 氨基烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-(CH_2)_{0-3}NR^xR^y$ 、 $-(CH_2)_{0-3}N^+R^xR^yR^z$ 、 $-OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-(CH_2)_{0-1}C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-NHC(=O)-AryB$ 、 $-NO_2$ 、 $-OC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $=O$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-(CH_2)_{0-3}AryB$ 和 $-(CH_2)_{0-3}HetB$;或

2) 具有0、1、2或3个N或作为季铵盐的N环原子的7-至11-元双环芳香族环,其任选被1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 氨基烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-(CH_2)_{0-3}NR^xR^y$ 、 $-(CH_2)_{0-3}N^+R^xR^yR^z$ 、 $-OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-(CH_2)_{0-1}C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-$

NHC(=O)-AryB、-NO₂、-OC(=O)C₁₋₆烷基、=O、-S(=O)₂R^b、-(CH₂)₀₋₃AryB和-(CH₂)₀₋₃HetB;

HetA为

1) 具有1或2个独立地选自N、作为季铵盐的N、O和S的杂原子环原子的4-至6-元饱和或单不饱和单环,其任选被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆羟基烷基、C₁₋₆氨基烷基、C₁₋₆烷氧基、氰基、-(CH₂)₀₋₃NR^xR^y、-(CH₂)₀₋₃N⁺R^xR^yR^z、-OH、-(CH₂)₀₋₁C(=O)NH₂、-(CH₂)₀₋₁C(=O)NHR^b、-(CH₂)₀₋₁C(=O)NH(CH₂)₂NHC(=O)OCH₂-AryB、-(CH₂)₃N₃、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、-S(=O)₂R^b、-(CH₂)₀₋₃AryB和-(CH₂)₀₋₃HetB;或

2) 具有1、2或3个独立地选自N、作为季铵盐的N、O和S的杂原子环原子的7-至11-元饱和或单不饱和双环,其任选被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆羟基烷基、C₁₋₆氨基烷基、C₁₋₆烷氧基、氰基、-(CH₂)₀₋₃NR^xR^y、-(CH₂)₀₋₃N⁺R^xR^yR^z、-OH、-(CH₂)₀₋₁C(=O)NH₂、-(CH₂)₀₋₁C(=O)NHR^b、-(CH₂)₀₋₁C(=O)NH(CH₂)₂NHC(=O)OCH₂-AryB、-(CH₂)₃N₃、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、-S(=O)₂R^b、-(CH₂)₀₋₃AryB和-(CH₂)₀₋₃HetB;

AryB为

1) 具有0、1、2或3个独立地选自N、作为季铵盐的N、O和S的环原子的4-至6-元单环芳香族环,其任选被1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆羟基烷基、C₁₋₆氨基烷基、C₁₋₆烷氧基、氰基、-NH₂、-OH、-(CH₂)₀₋₃C(=O)NR^xR^y、-(CH₂)₁₋₃SO₂NR^xR^y、-CH=CHC(=O)OC₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-NO₂、-N⁺(O)OH、-OC(=O)C₁₋₆烷基或-C(=O)OC₁₋₆烷基;或

2) 具有1、2或3个N或作为季铵盐的N环原子的7-至11-元双环芳香族环,其任选被1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆羟基烷基、C₁₋₆氨基烷基、C₁₋₆烷氧基、氰基、-NH₂、-OH、-(CH₂)₀₋₃C(=O)NR^xR^y、-(CH₂)₁₋₃SO₂NR^xR^y、-CH=CHC(=O)OC₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-NO₂、-OC(=O)C₁₋₆烷基和-C(=O)OC₁₋₆烷基;

HetB为

1) 具有1或2个独立地选自N、作为季铵盐的N、O和S的杂原子环原子的4-至6-元饱和或单不饱和单环,其任选被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆羟基烷基、C₁₋₆氨基烷基、C₁₋₆烷氧基、-(CH₂)₀₋₃C(=O)NR^xR^y、氰基、-NH₂、-OH和-(CH₂)₀₋₃HetC;或

2) 具有1、2或3个独立地选自N、作为季铵盐的N、O和S的杂原子环原子的7-至11-元饱和或单不饱和双环,其任选被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆羟基烷基、C₁₋₆氨基烷基、C₁₋₆烷氧基、-(CH₂)₀₋₃C(=O)NR^xR^y、氰基、-NH₂、-OH和-(CH₂)₀₋₃HetC;和

HetC为

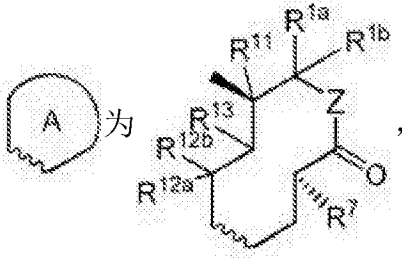
1) 具有1或2个独立地选自N、作为季铵盐的N、O和S的杂原子环原子的4-至6-元饱和或单不饱和单环;或

2) 具有1、2或3个独立地选自N、作为季铵盐的N、O和S的杂原子环原子的7-至11-元饱和或单不饱和双环;

条件是

所述化合物不是nodusmicin,并且

当



Y和Z为O;

R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{14} 为H;

R^{2a} 为-OH;

R^{4a} 为-OC(=O)-吡咯基;

R^{5a} 和 R^{6a} 一起形成键;

R^{12b} 和 R^{13} 一起形成键;

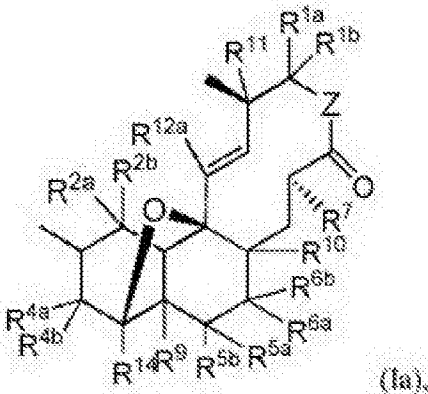
R^7 为-OH或-OCH₃;

R^{12a} 为-CH₃时;

则 R^{1a} 不为乙基,其任选被下列取代:-OH; C_{1-6} 烷氧基;羟基和甲氧基;胺或被 C_{1-3} 烷基取代的胺;或=NOH。

2. 如权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中Y为O。

3. 如权利要求1或2所述的化合物,其具有式



或其药学上可接受的盐,其中Z为O或-NH。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中

R^{1a} 为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、-CH(CH₃)NH-环丙基、-CH(CH₃)=NOH、-CH(CH₃)OR^A、-CH(CH₃)-1H-茛-1,3(2H)-二酮、-CH(CH₃)-异吲哚啉-1,3-二酮、-C(=O) C_{1-6} 烷基或AryA;

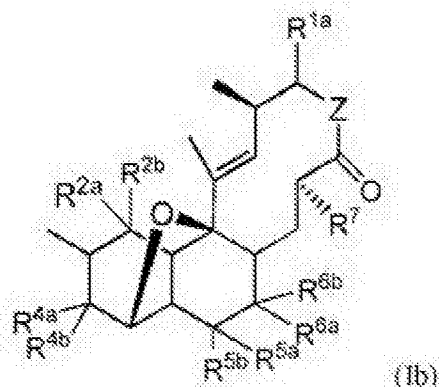
R^{1b} 为H;

R^A 为H、 C_{1-6} 烷基、-C(=O) C_{1-6} 烷基、-C(=O)NHR^g、-C(=O)OR^g、-C(=O)C(=O)NHR^g、-C(=O)C(=O)OR^g、-C(=O)-AryA、-C(=O)-HetA、-C(=O)C(=O)-HetA、-SO₂OH或叔丁基二甲基甲硅烷基;其中所述烷基任选被一个或两个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、-SCH₃、AryA和HetA;和

R^g 为H、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、-C(=O)CCl₃、-NR^xR^y、-NHC(=O)NR^xR^y、-NHC(=O)OCH₃;和AryA或-CH(CH₂-AryA)C(=O)NHCH(CH₂CH₂CH₂NHC(=NH)NH₂)C(=O)NH-AryA,其中所述烷基任选被1至3个-NR^xR^y或-OH取代基或1个选自 C_{1-6} 烷氧基、-COOH、-C(=O)NR^xR^y、-NR^yR^w、AryA和HetA的

取代基取代。

5. 如权利要求4所述的化合物,其具有式



或其药学上可接受的盐,其中

R^{2a} 为卤素或 $-OR^{2'}$;

R^{2b} 为H;或

R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成=O;

$R^{2'}$ 为H、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)NR^xR^y$ 、 $-C(=O)NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NHC(=O)CCl_3$ 、 $-C(=O)NH-C_{3-6}$ 环烷基、 $-C(=O)C(=O)OCH_2CH_2-HetA$ 或 $-C(=O)NHS(O)_2-AryA$;

R^{5a} 为H或-OH;

R^{5b} 为H;或

R^{5a} 和 R^{5b} 一起形成=O或=C;

R^{6a} 为H或-OH;

R^{6b} 为H;或

R^{6a} 和 R^{6b} 一起形成=O或=C;或

R^{5a} 和 R^{6a} 一起形成键或与和他们连接的原子一起形成氧杂环丙烷;

R^7 为 $-OR^8$;

R^8 为H或 C_{1-6} 烷基;

AryA为

1) 具有0、1或2个独立地选自N、作为季铵盐的N、O和S的环原子或4个N环原子的5-至6-元单环芳香族环,其任选被1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、氰基、 $-(CH_2)_{0-1}NR^xR^y$ 、-OH、 $-CH=CHC(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-NHC(=O)-AryB$ 、 $-OC(=O)C_{1-6}$ 烷基、=O、 $-(CH_2)_{0-1}AryB$ 和 $-CH_2HetB$;或

2) 具有0个N环原子的10-元双环芳香族环;

HetA为

1) 具有1或2个独立地选自N、作为季铵盐的N和O的杂原子环原子的5-至6-元饱和或单不饱和单环,其任选被1个取代基取代,所述取代基选自 C_{1-6} 烷基、-OH和=O;或

2) 具有2个N或作为季铵盐的N环原子的8-元饱和双环,其任选被1个取代基取代,所述取代基选自 C_{1-6} 烷基、 $-CH_2C(=O)NH_2$ 、 $-(CH_2)C(=O)NH(CH_2)_2NHC(=O)OCH_2-AryB$ 、 $-(CH_2)_3N_3$ 和 $-(CH_2)_3HetB$;

AryB为

具有0或1个选自N、作为季铵盐的N和S的环原子的5-至6-元单环芳香族环,其任选被1个取代基取代,所述取代基选自 C₁-C₆ 烷基、-C(=O)NH₂、-NO₂、-N⁺(O)OH、-OC(=O)C₁₋₆烷基和 -C(=O)OC₁₋₆烷基;

HetB为

具有2个N或作为季铵盐的N环原子的8-元饱和双环,其任选被1个取代基取代,所述取代基选自 C₁-C₆ 烷基、-CH₂C(=O)NH₂和-(CH₂)₃HetC;和

HetC为

8-元饱和双环,其具有2个N或作为季铵盐的N环原子。

6. 如权利要求1-5中任一项所述的化合物,其中

AryA为

1) 单环,其选自咪唑基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、苯基、吡啶基、四唑基、噻唑基或噻吩基,其中所述单环中的任一N环原子任选为季铵盐形式,并且其中所述单环任选被1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆卤代烷基、氰基、-(CH₂)₀₋₁NR^xR^y、-OH、-CH=CHC(=O)OC₁₋₆烷基、-C(=O)C₁₋₆烷基、-C(=O)NH₂、-C(=O)OH、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-NHC(=O)-AryB、-OC(=O)C₁₋₆烷基、=O、-(CH₂)₀₋₁AryB和-CH₂HetB,或

2) 萘基,

HetA为

1) 单环,其选自吗啉基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基,其中所述单环中的任一N环原子任选为季铵盐形式,并且其中所述单环任选被1个取代基取代,所述取代基选自 C₁-C₆ 烷基、-OH和=O;或

2) 1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷,其任选被1个取代基取代,所述取代基选自 C₁-C₆ 烷基、-CH₂C(=O)NH₂、-(CH₂)₃C(=O)NH(CH₂)₂NHC(=O)OCH₂-AryB、-(CH₂)₃N₃和-(CH₂)₃HetB;

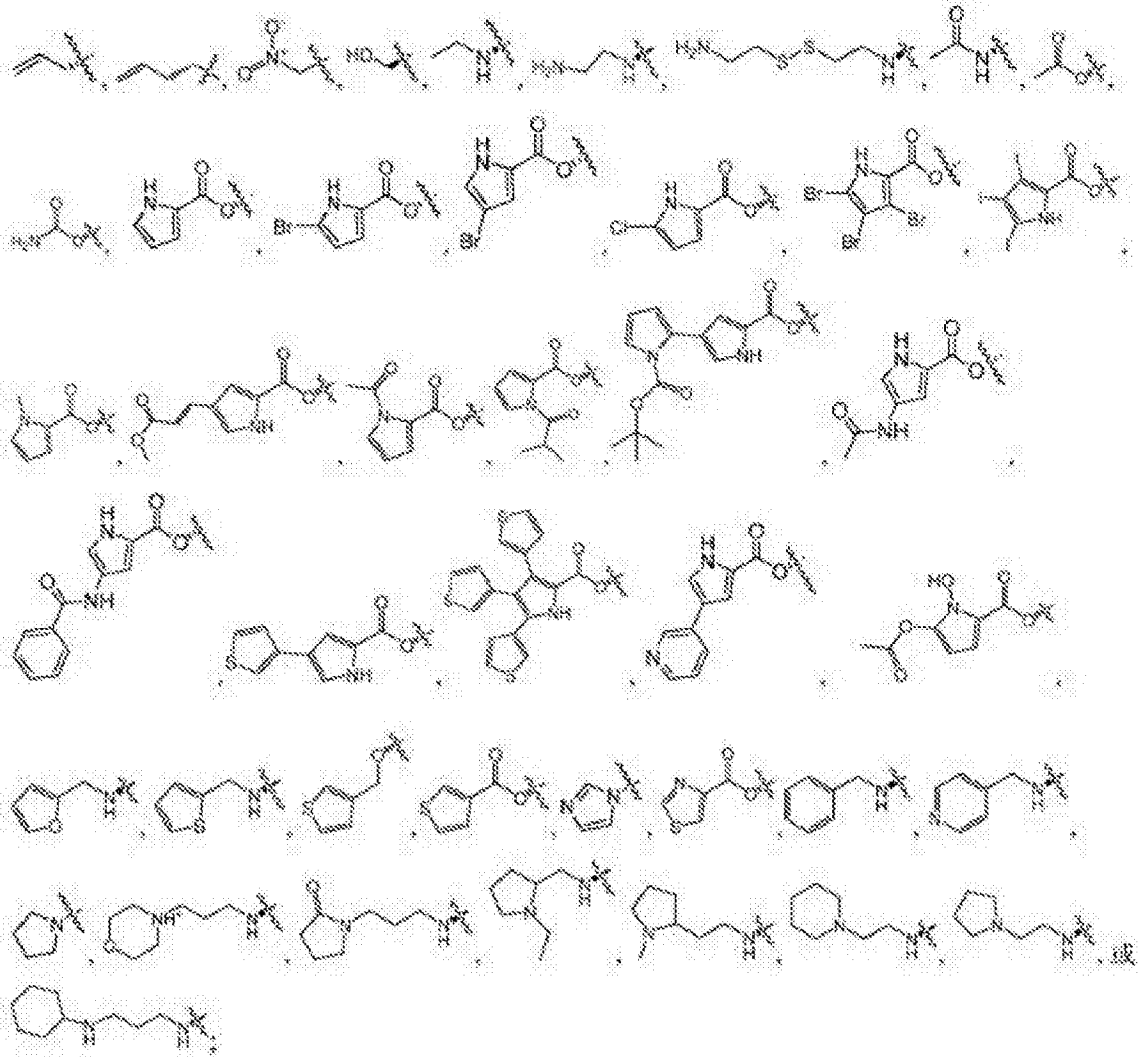
AryB为单环,其选自咪唑基、苯基、吡啶基、吡咯基、噻吩基,其中所述单环中的任一N环原子任选为季铵盐形式,并且其中所述单环任选被1个取代基取代,所述取代基选自C₁-C₆ 烷基、-C(=O)NH₂、-NO₂、-N⁺(O)OH或-C(=O)OC₁₋₆烷基;

HetB为1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷,其任选被1个取代基取代,所述取代基选自C₁-C₆ 烷基、-CH₂C(=O)NH₂和-(CH₂)₃HetC;和

HetC为1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷。

7. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中

R^{4a}为H, -NH₂, -OH, 氰基,



R^{4b}为H;或者

R^{4a}和R^{4b}一起形成=O。

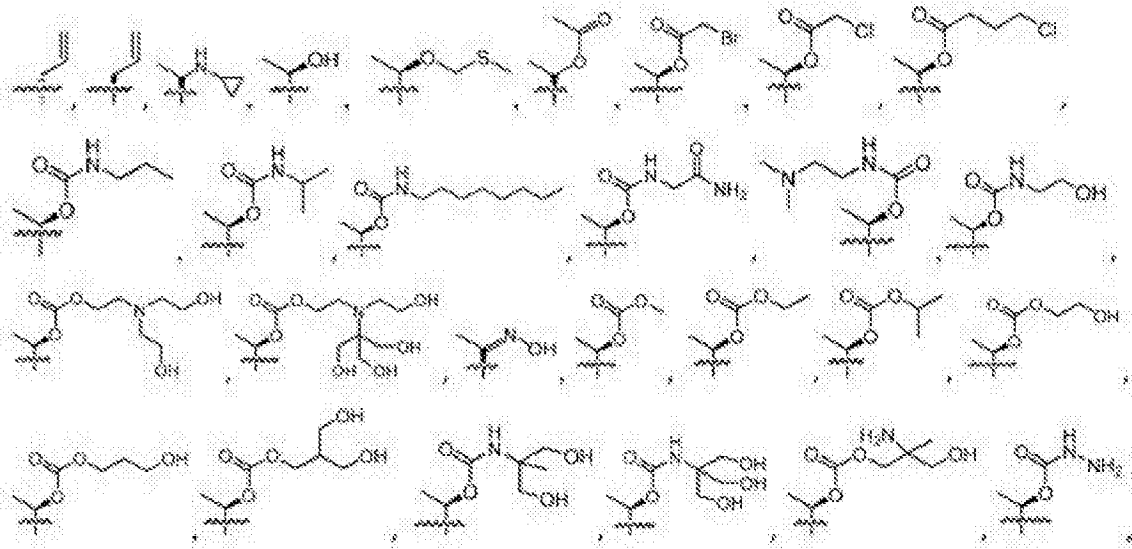
8. 如权利要求1-7中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{2a}为-OH,F,

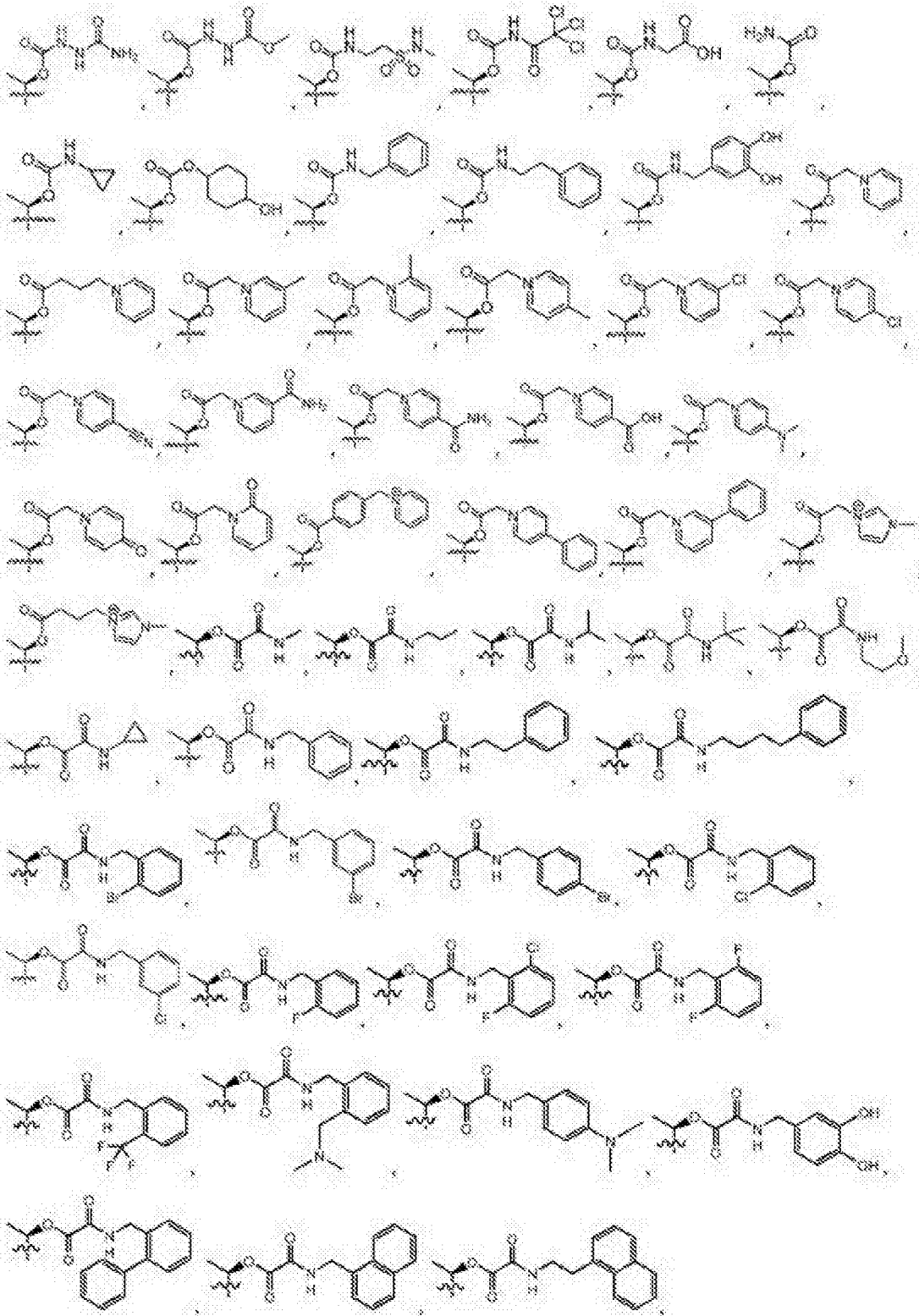


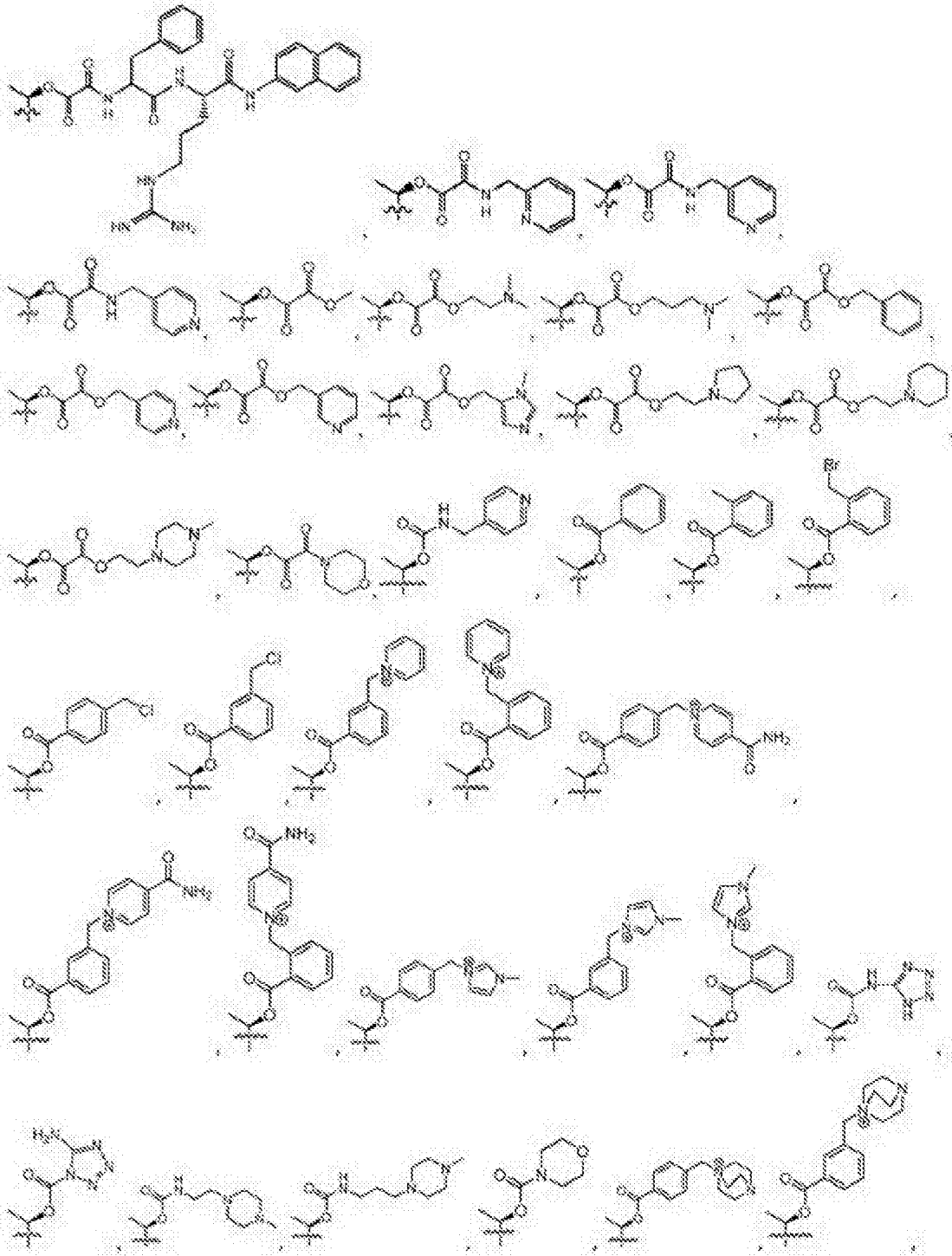
R^{2b}为H;或

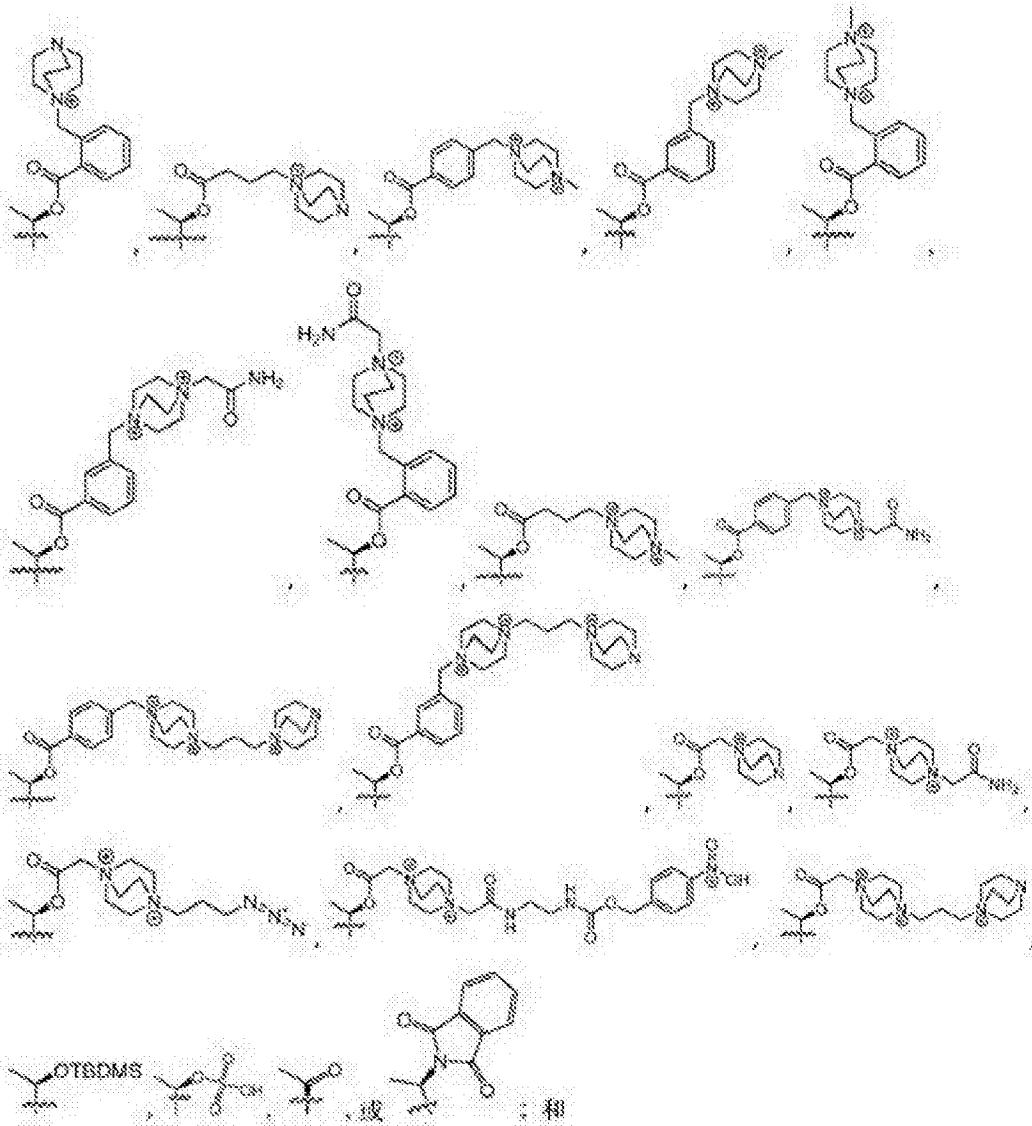
R^{2a}和R^{2b}一起形成=O。

9. 如权利要求1-8中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{1a}为H,甲基,乙基,苯基,



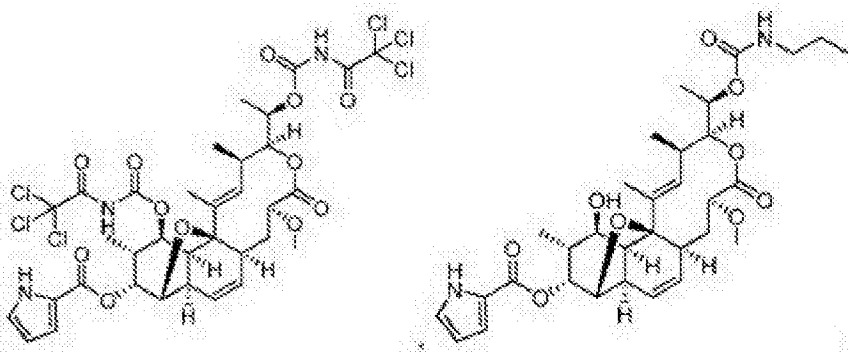


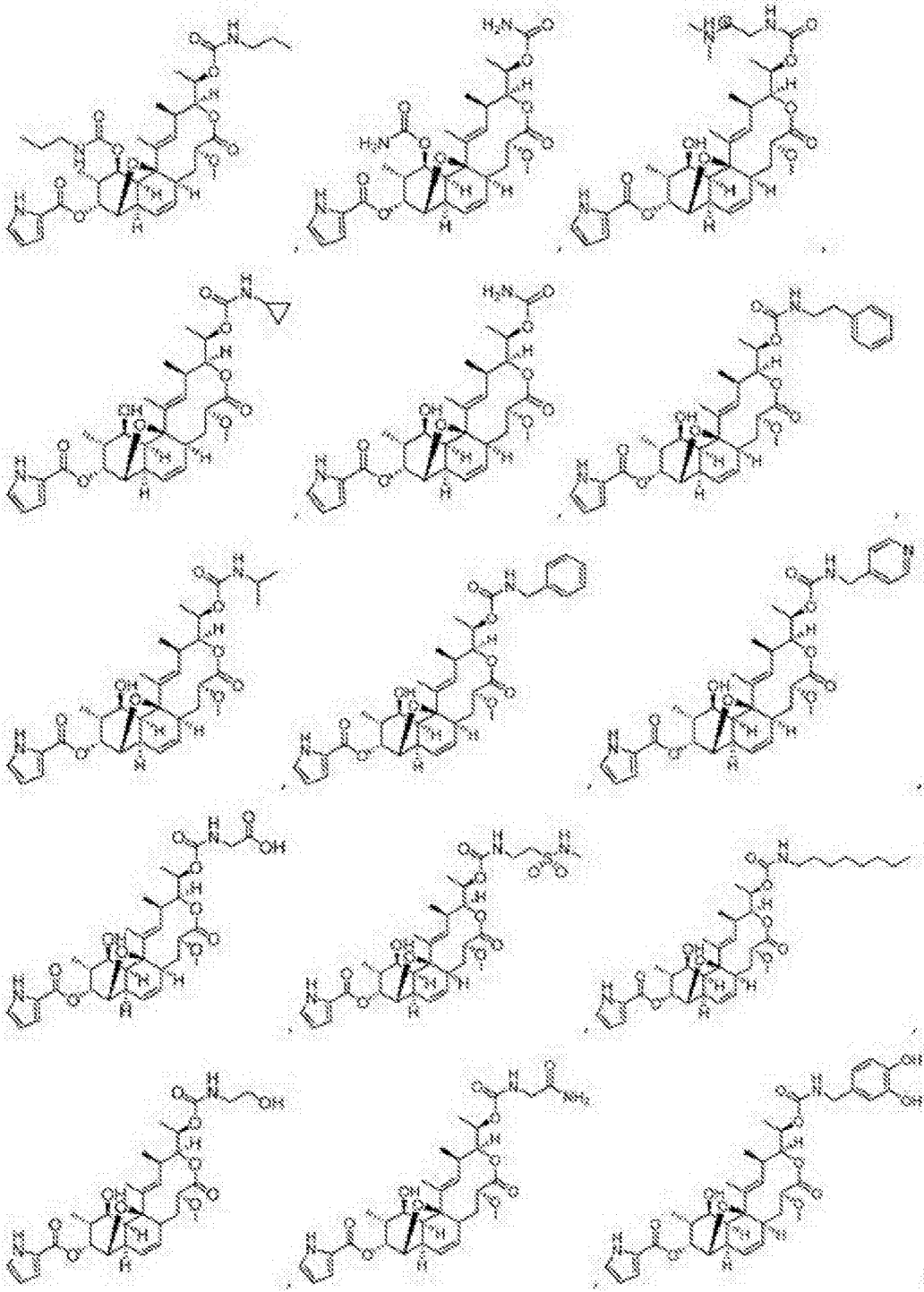


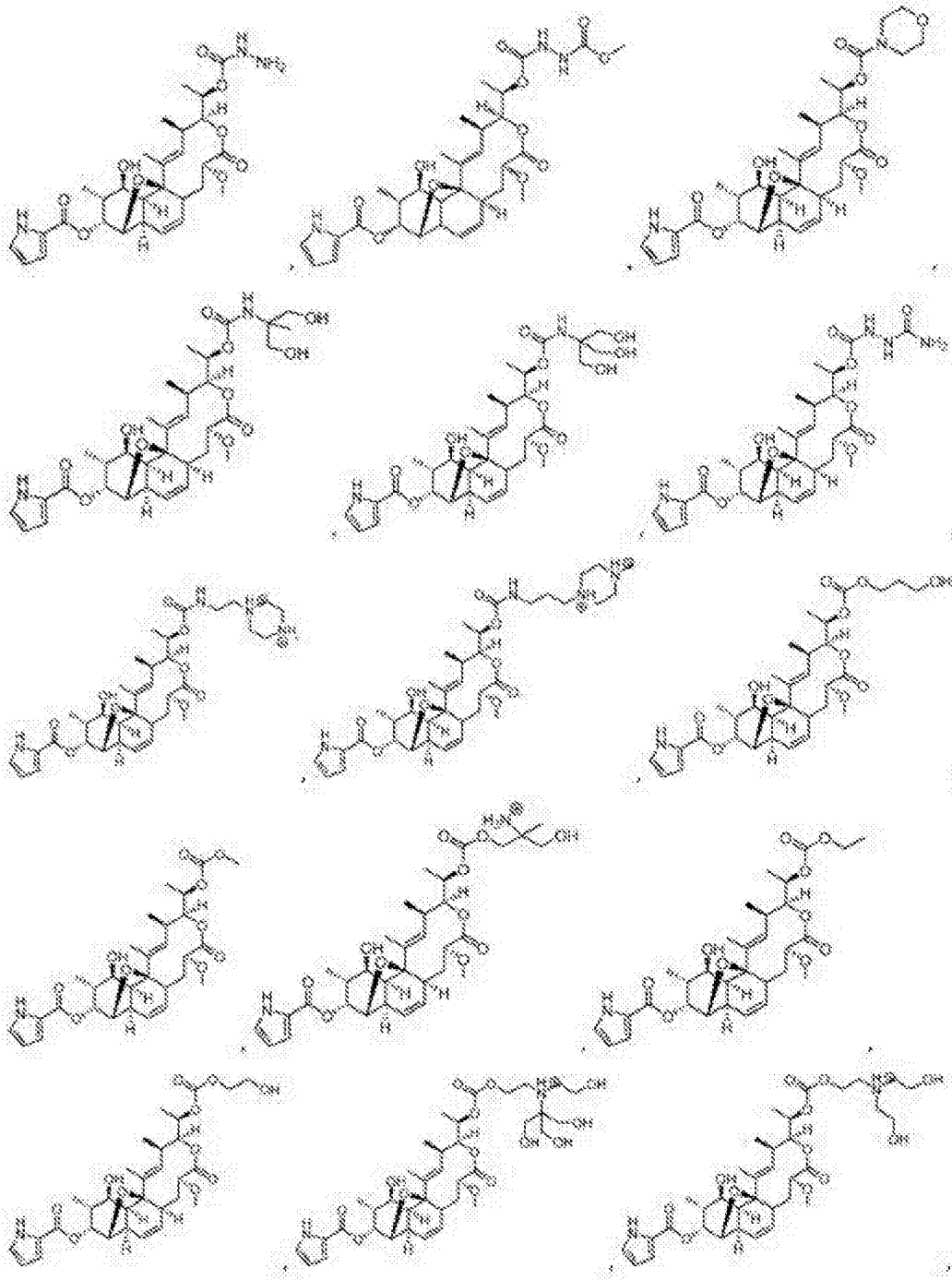


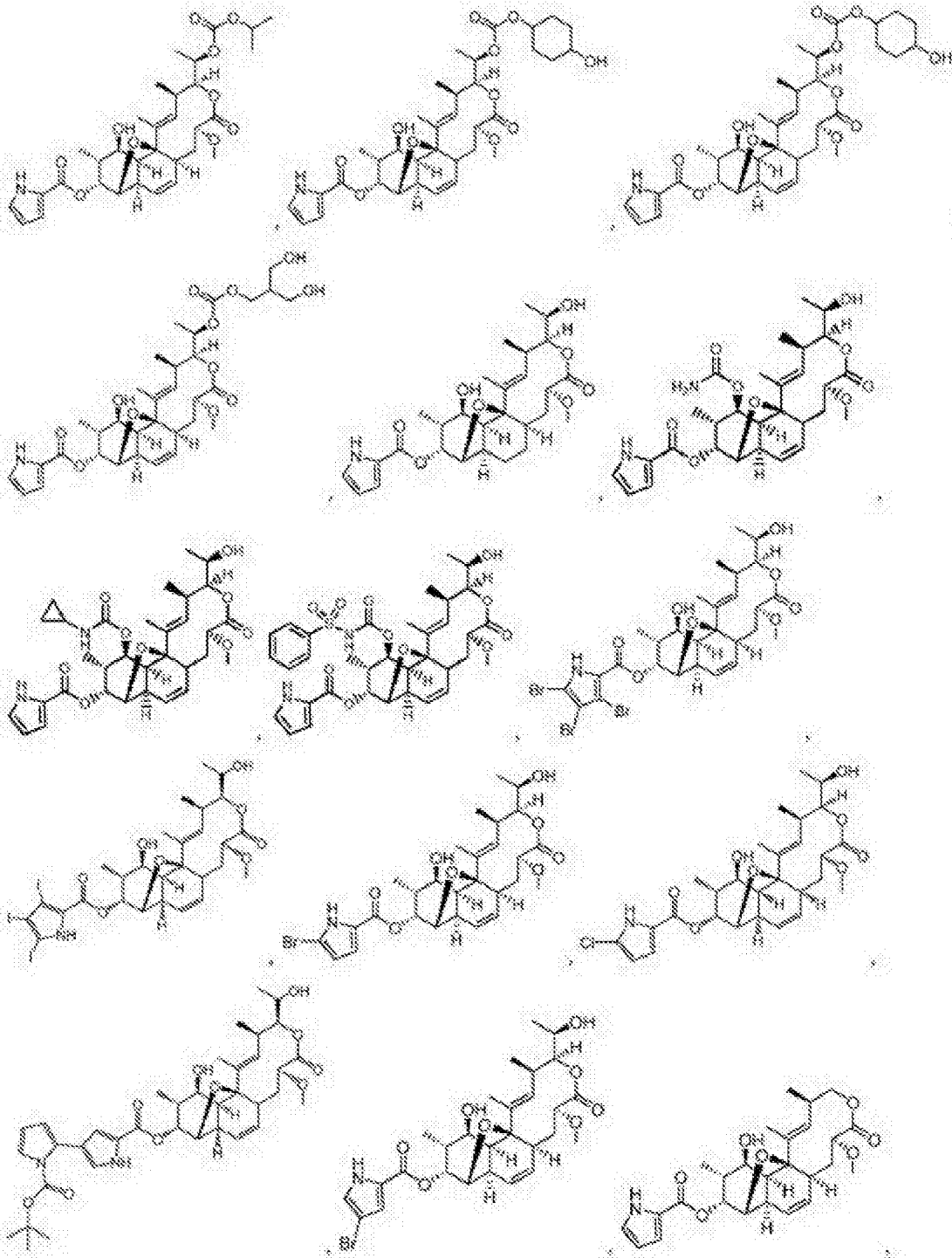
R^{1b}为H。

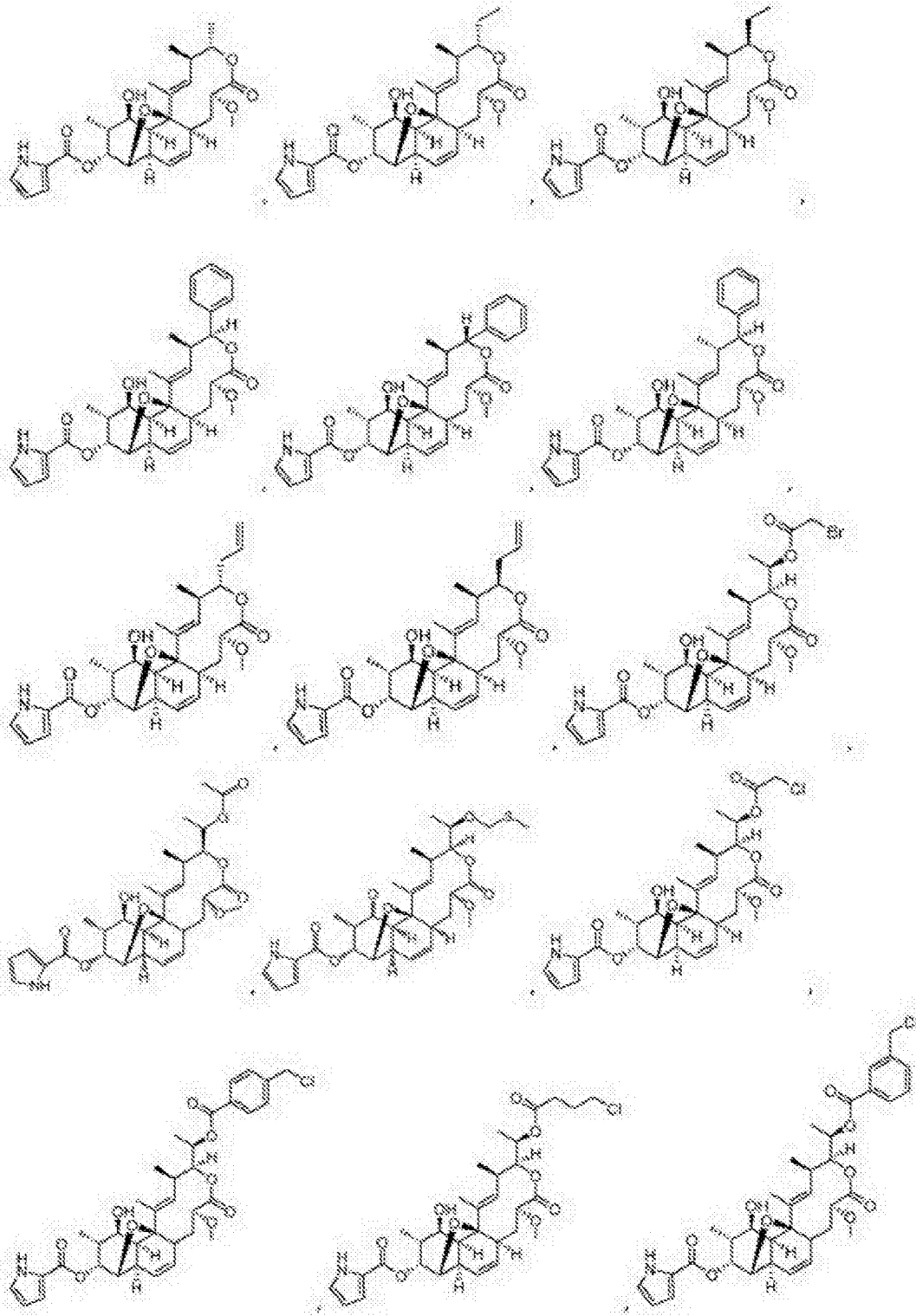
10. 如权利要求1所述的化合物, 其为

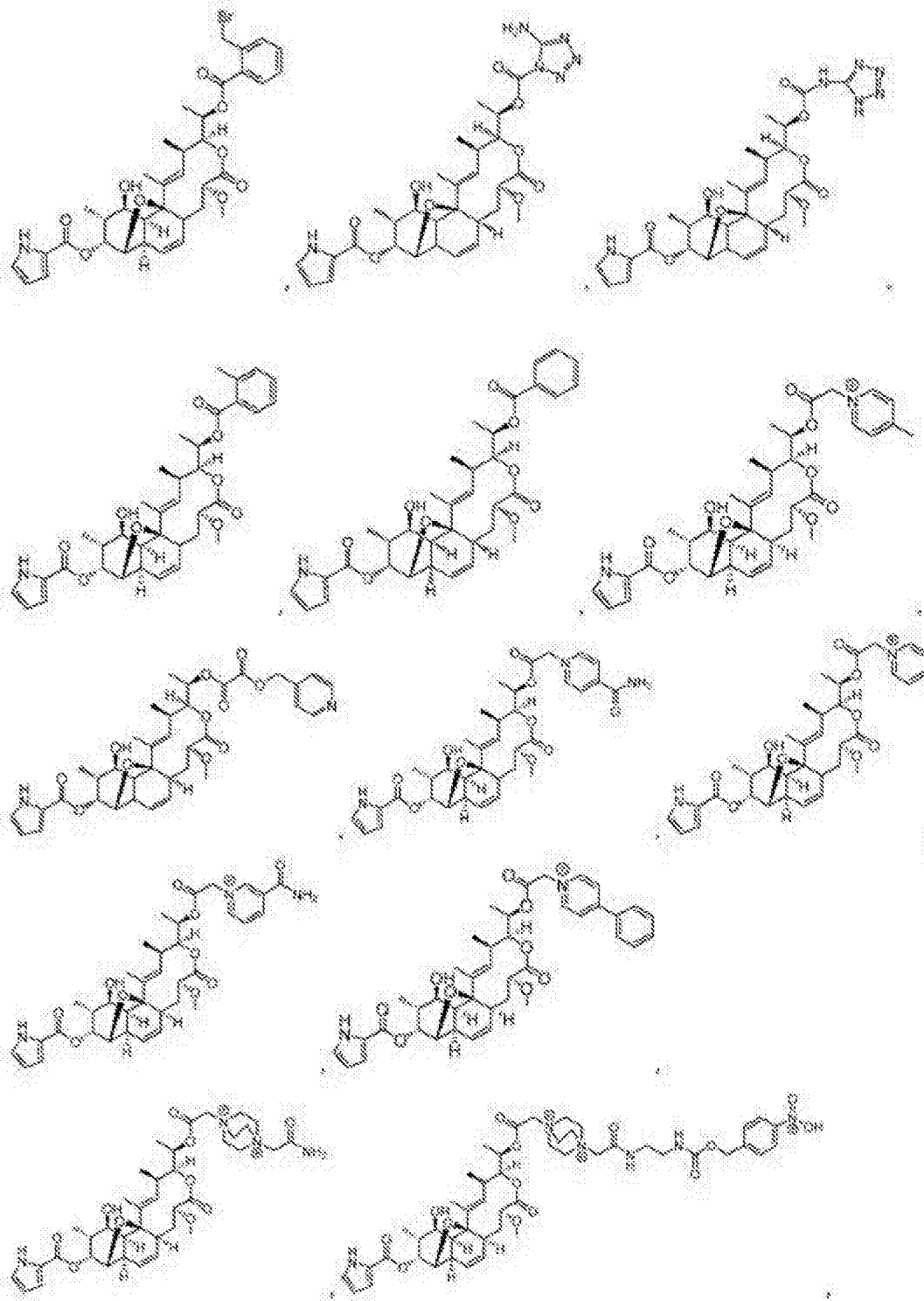


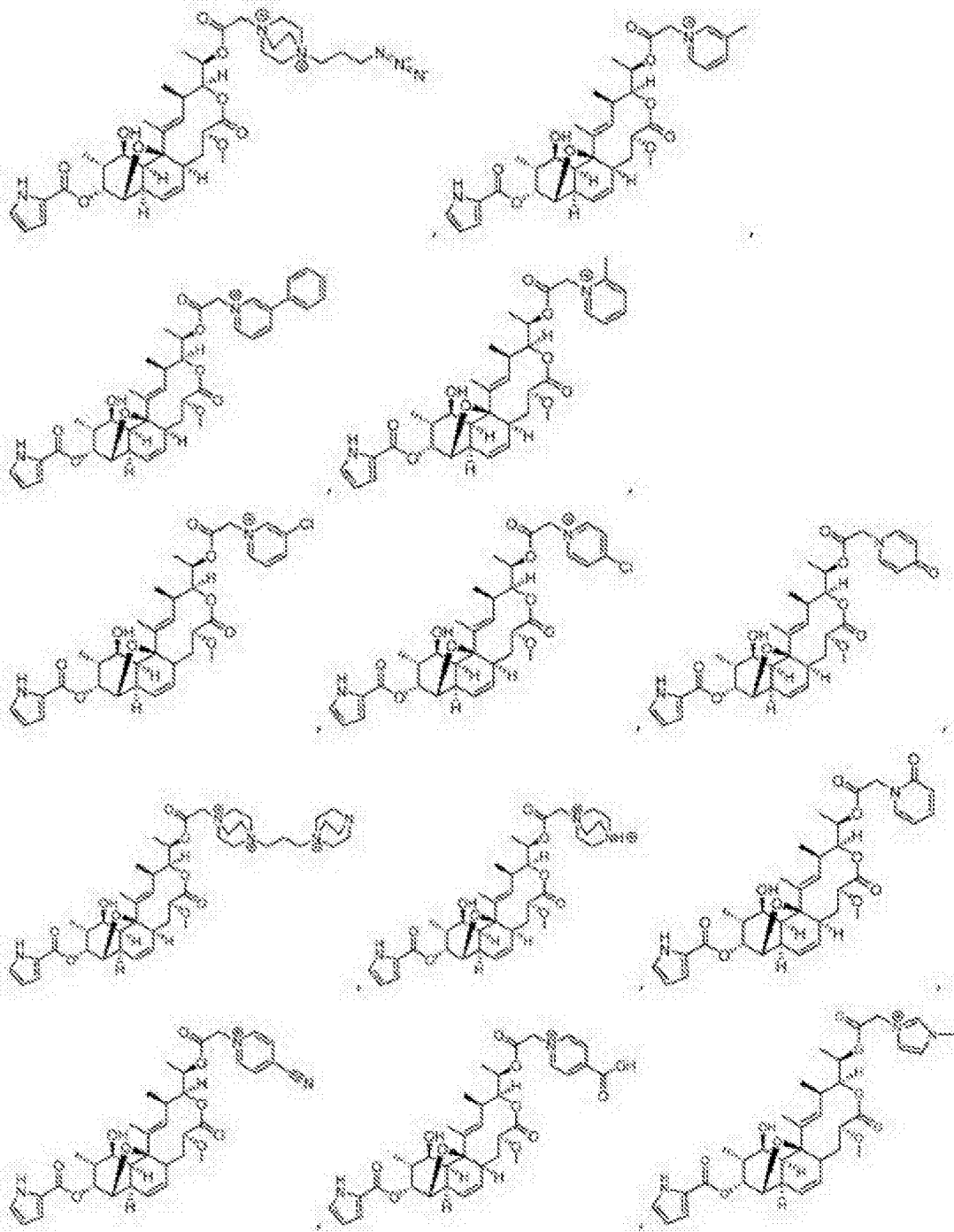


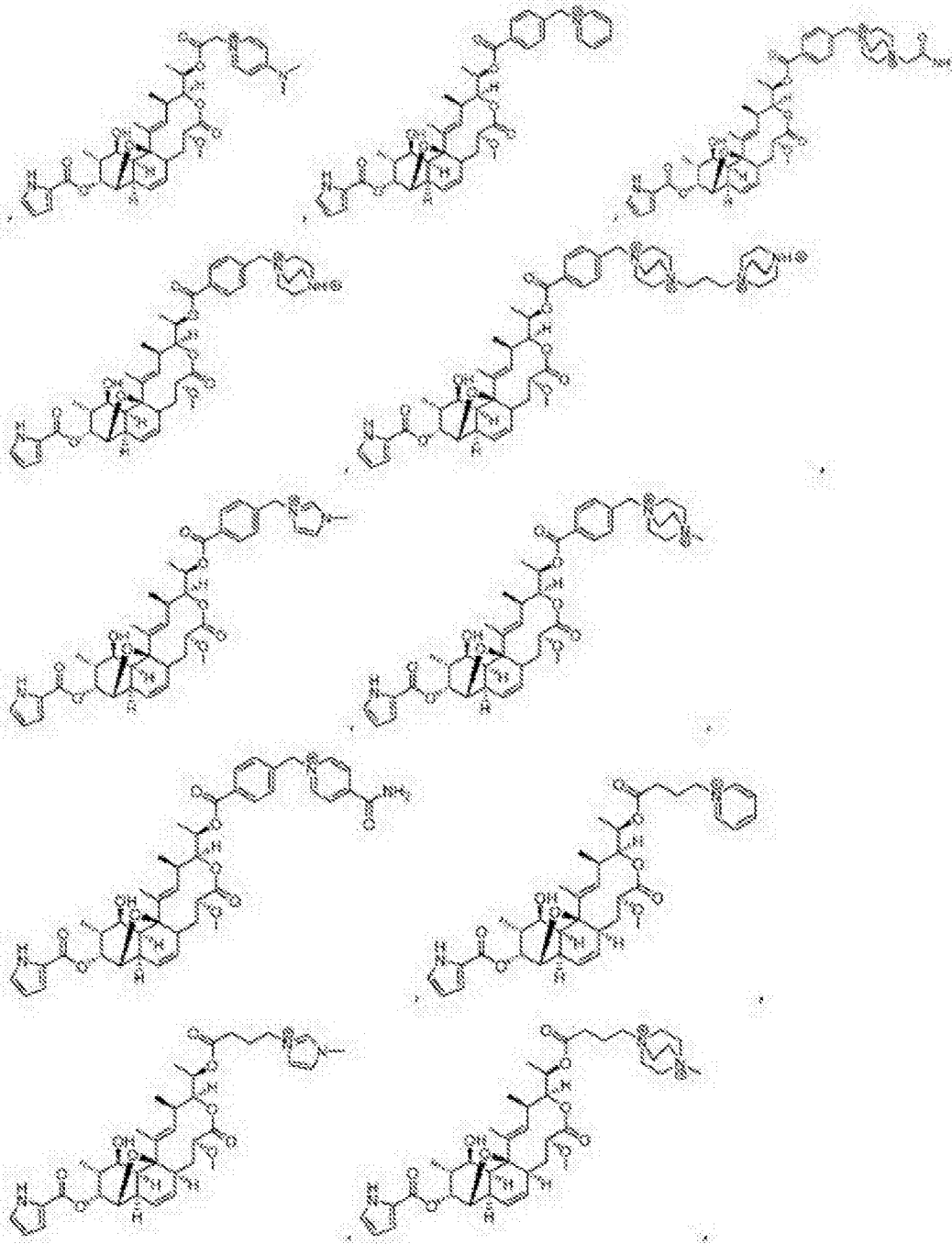


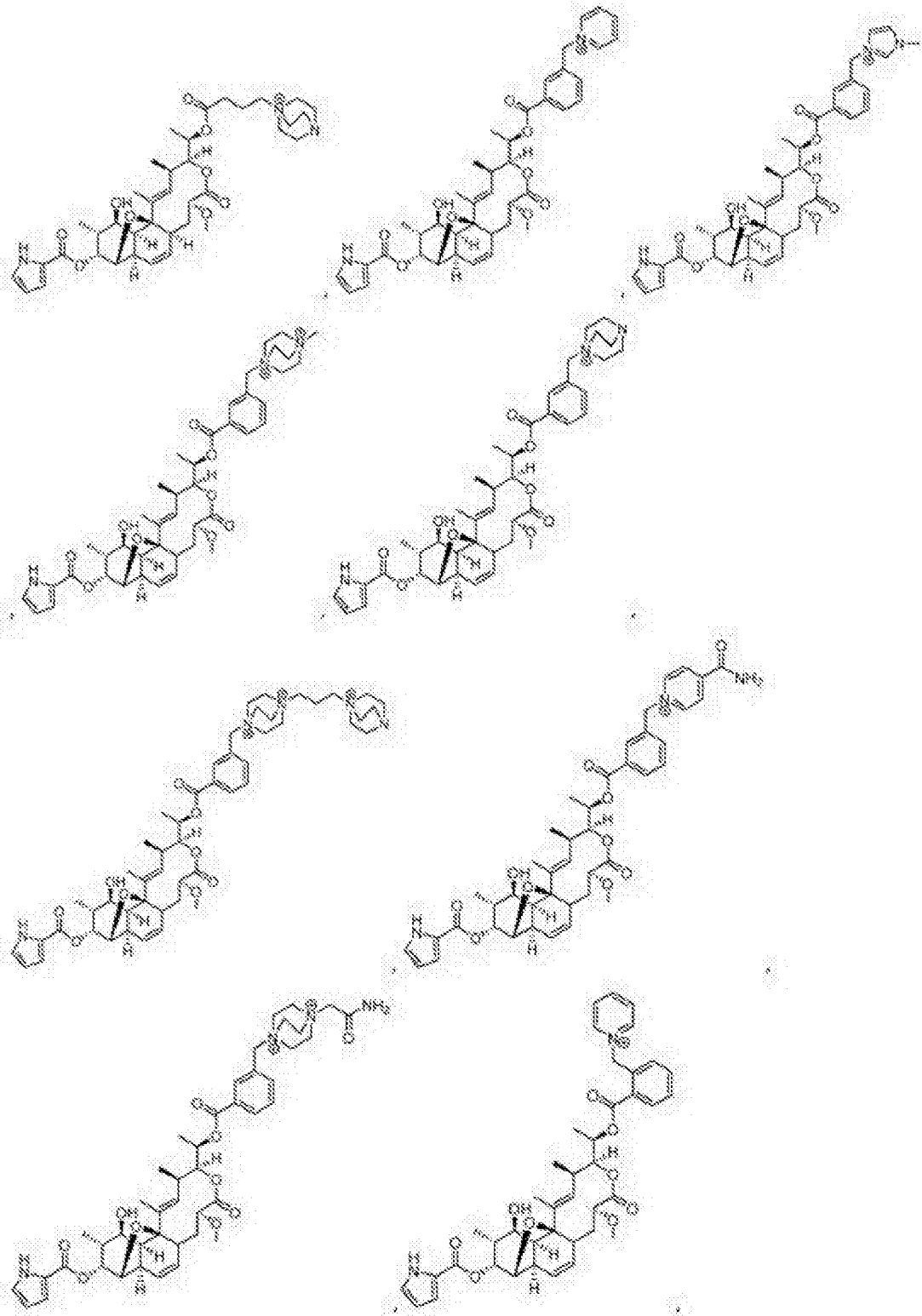


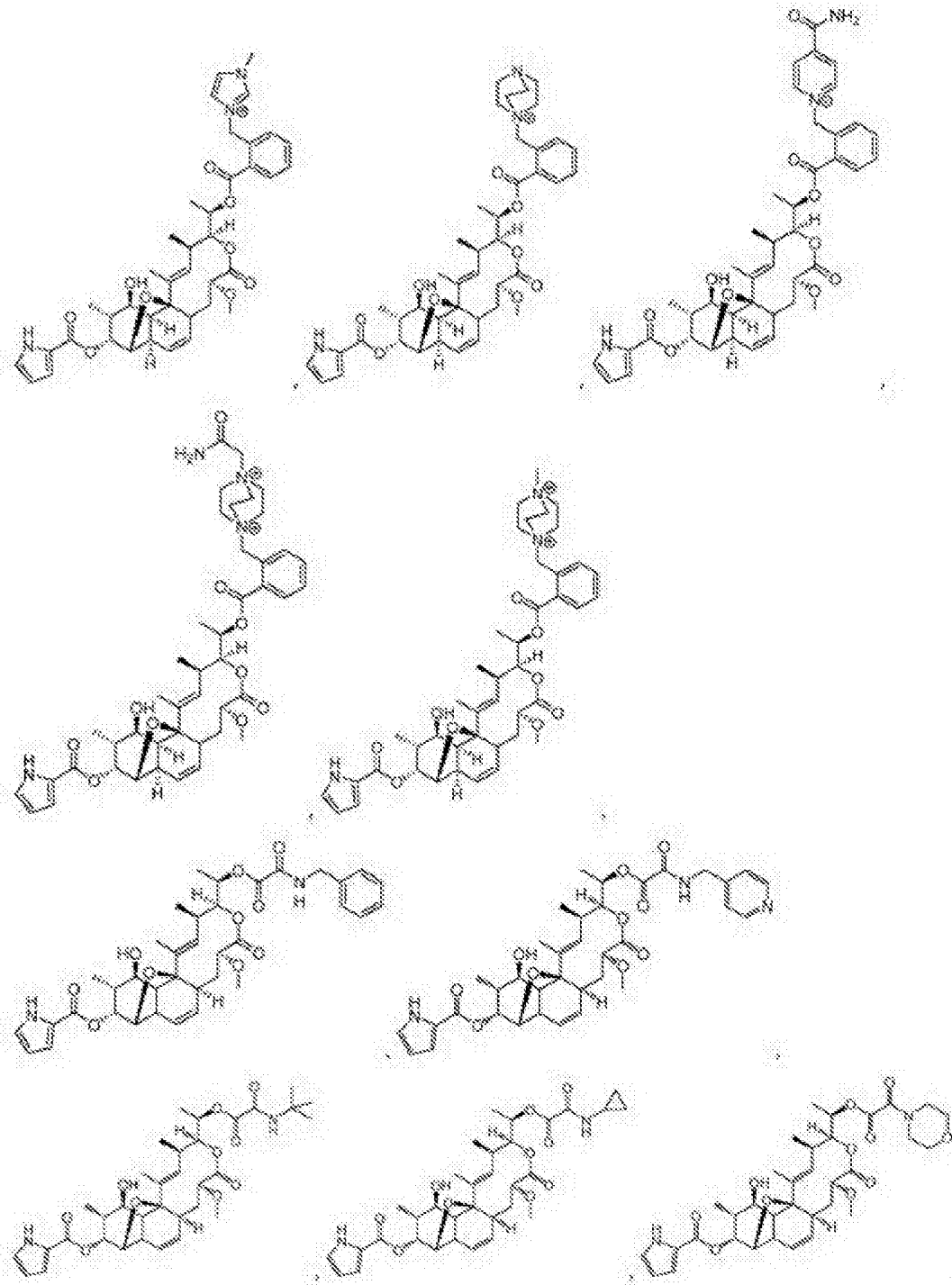


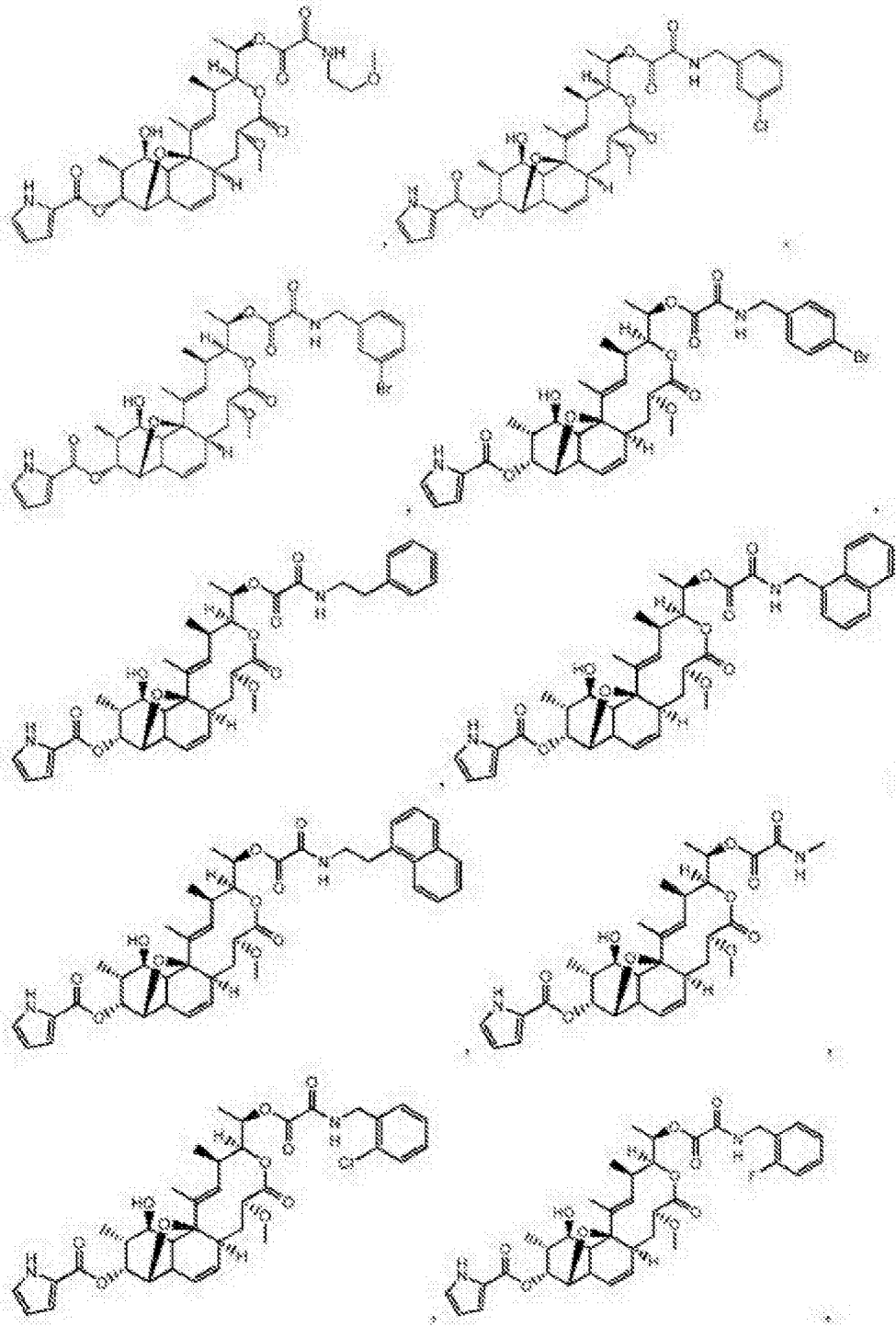


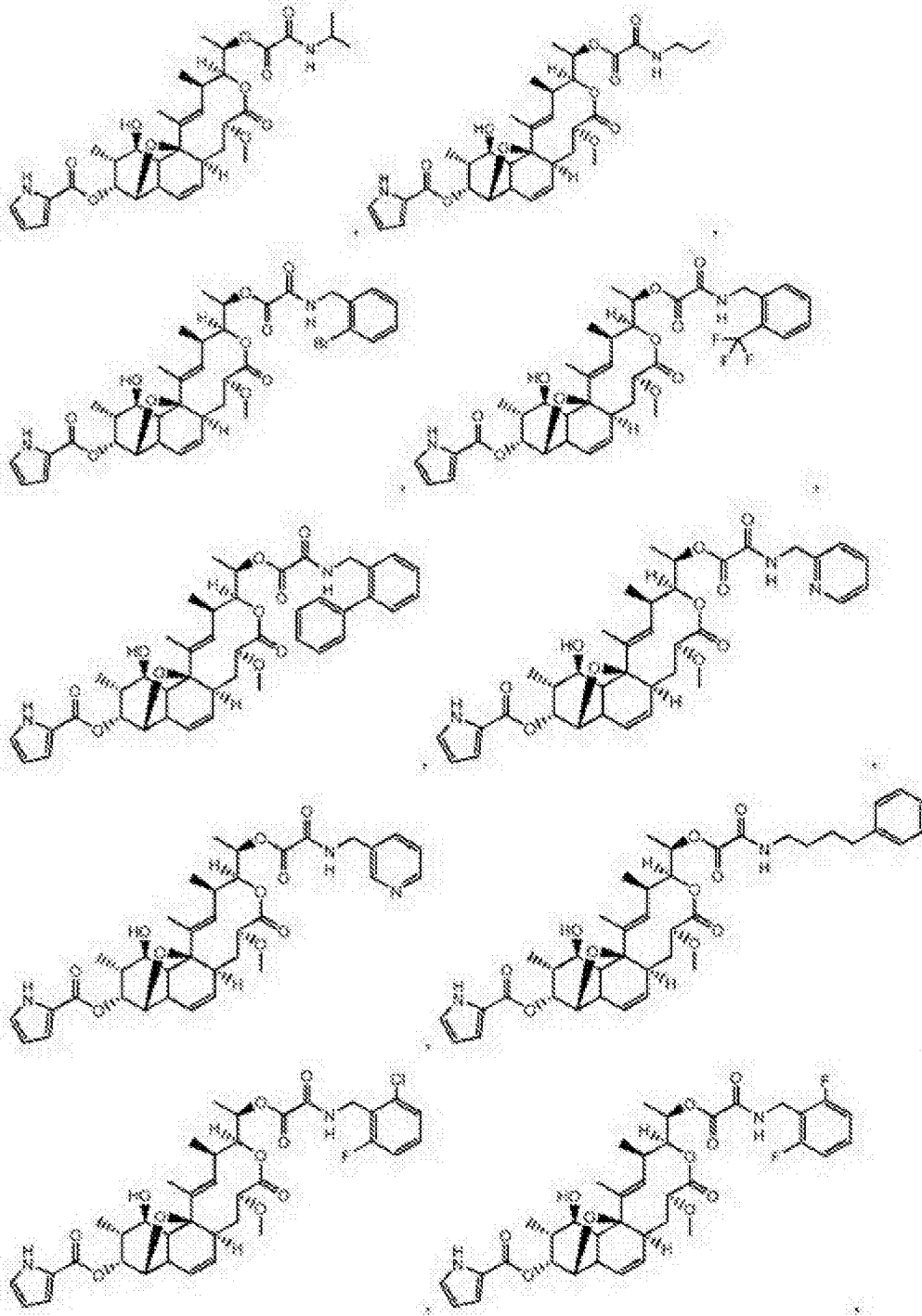


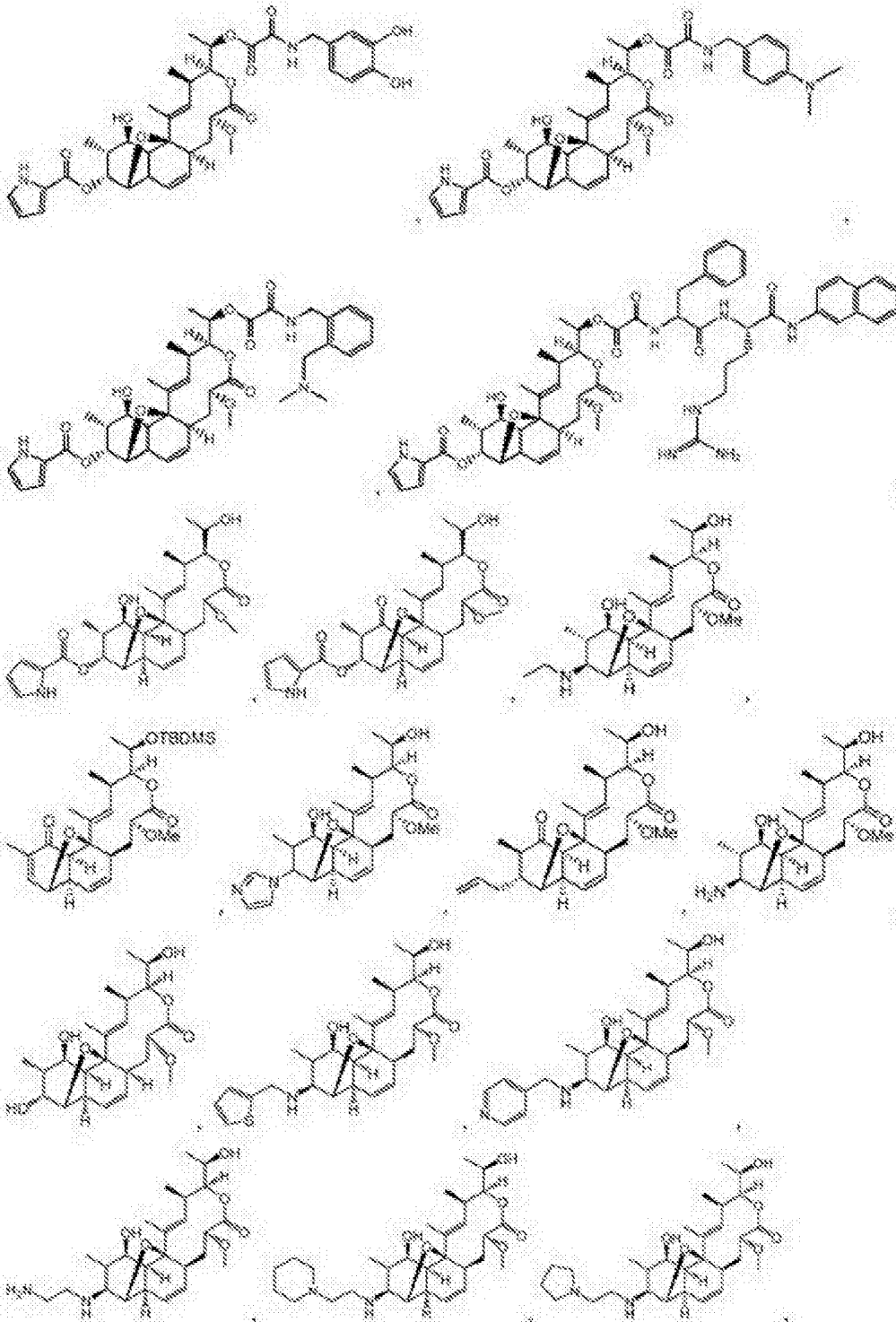


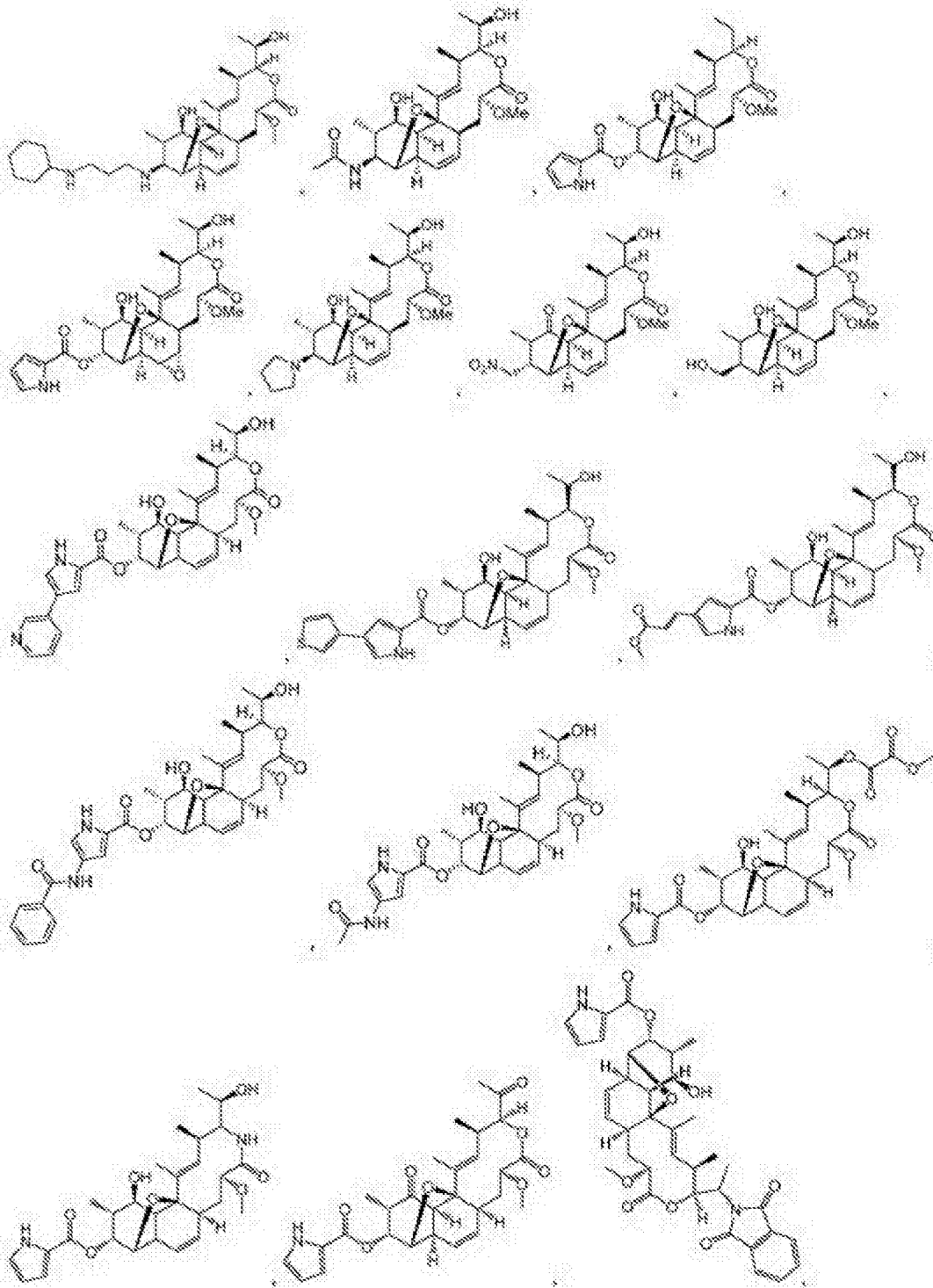


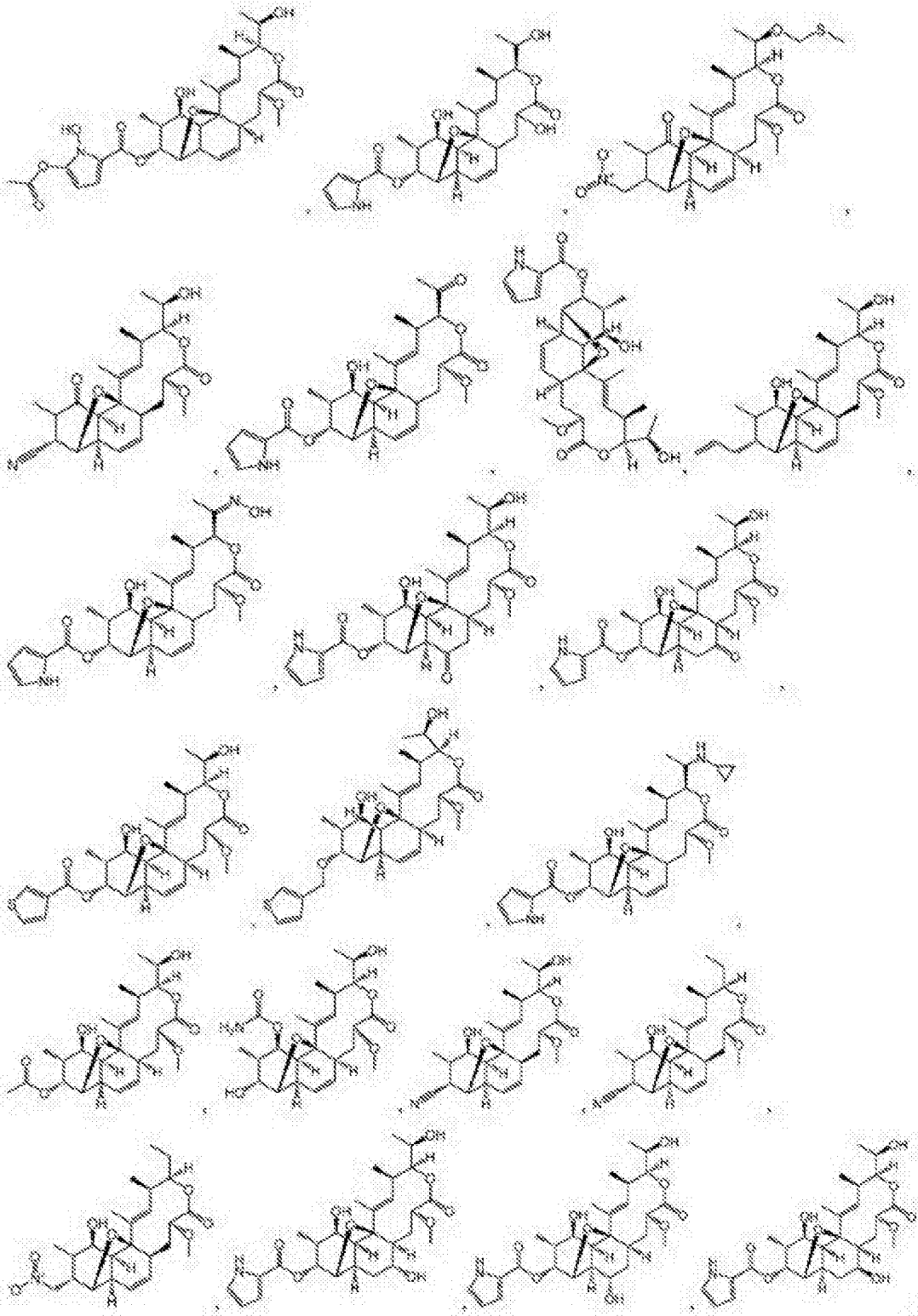


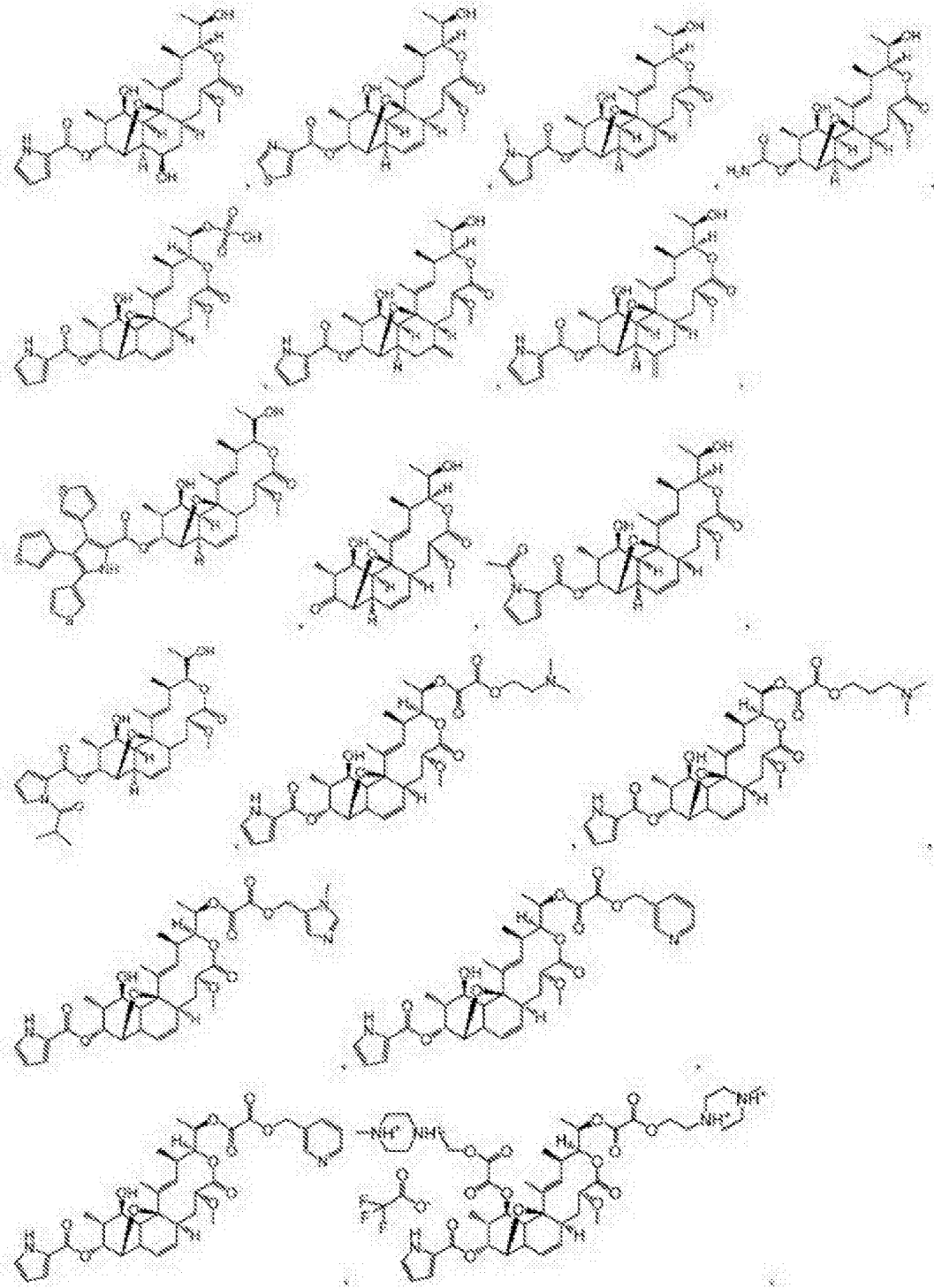


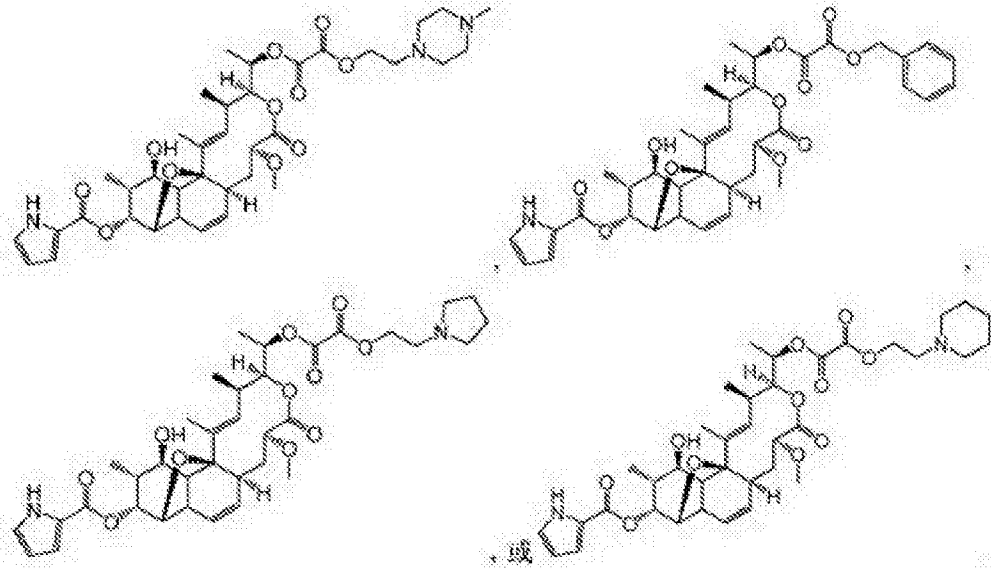






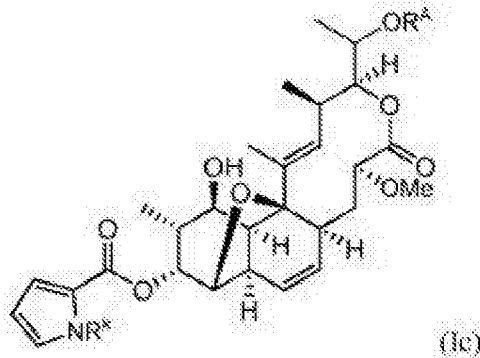






或其药学上可接受的盐。

11. 如权利要求1所述的化合物,其具有式



或其药学上可接受的盐,

其中

R^A 为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、 $-C(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHR^g$ 、 $-C(=O)OR^g$ 、 $-C(=O)C(=O)NHR^g$ 、 $-C(=O)C(=O)OR^g$ 、AryA、HetA、 $-C(=O)-AryA$ 或 $-C(=O)C(=O)-HetA$;

其中

任一烷基任选被一个或两个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、 $-NR^X R^Y$ 、 $N^+ R^X R^Y R^Z$ 、 $-SCH_3$ 、AryA和HetA;和

所述烯基任选被AryA取代;

R^b 为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、AryA或HetA;

R^g 为H、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-C(=O)CCl_3$ 、 $-NR^X R^Y$ 、 $-NHC(=O)NR^X R^Y$ 、 $-NHC(=O)OCH_3$ 或AryA,其中所述烷基或环烷基任选被1至3个 $-NR^X R^Y$ 或 $-OH$ 取代基,或1个选自 C_{1-6} 烷氧基、 $-COOH$ 、 $-C(=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^Y R^W$ 、 $-S(O)_2 NR^X R^Y$ 、AryA和HetA的取代基取代;

R^k 为H、 $-CH_3$ 、 $-C(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-CH=CHC(=O)OCH_3$ 或 $-OH$;

R^X 、 R^Y 和 R^Z 独立地为H或 C_{1-6} 烷基;

R^Y 和 R^W 为被1-3个 $-OH$ 取代基取代的 C_{1-6} 烷基;

AryA为

1) 具有0、1、2或3个独立地选自N、作为季铵盐的N、O和S的环原子的4-至6-元单环芳香族环,其任选被1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 羟基烷基、C₁-C₆ 氨基烷基、C₁-C₆ 烷氧基、氰基、-NH₂、-OH、-CH=CHC(=O)O C₁₋₆烷基、-C(=O)R^b、-C(=O)NHR^b、-C(=O)OR^b、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-NHC(=O)-AryB、-NO₂、-OC(=O)C₁₋₆烷基、-S(=O)₂R^b、-(CH₂)₀₋₃AryB和-(CH₂)₀₋₃HetB;或

2) 具有1、2或3个N或作为季铵盐的N环原子的7-至11-元双环芳香族环,其任选被1至3个取代基取代,所述取代基独立地选自C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 羟基烷基、C₁-C₆ 氨基烷基、C₁-C₆ 烷氧基、氰基、-NH₂、-OH、-C(=O)R^b、-C(=O)NHR^b、-C(=O)OR^b、-S(=O)₂R^b、-(CH₂)₀₋₃AryB和-(CH₂)₀₋₃HetB;

HetA为

1) 具有1或2个独立地选自N、作为季铵盐的N、O和S的杂原子环原子的4-至6-元饱和或单不饱和单环,其任选被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 羟基烷基、C₁-C₆ 氨基烷基、C₁-C₆ 烷氧基、氰基、-NH₂、-OH、-(CH₂)₀₋₁C(=O)NR^b、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、-S(=O)₂R^b、-(CH₂)₀₋₃AryB和-(CH₂)₀₋₃HetB;或

2) 具有1、2或3个独立地选自N、作为季铵盐的N、O和S的杂原子环原子的7-至11-元饱和或单不饱和双环,其任选被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 羟基烷基、C₁-C₆ 氨基烷基、C₁-C₆ 烷氧基、氰基、-NH₂、-OH、-(CH₂)₀₋₁C(=O)NR^b、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、-S(=O)₂R^b、-(CH₂)₀₋₃AryB和-(CH₂)₀₋₃HetB;

AryB为

1) 具有0、1、2或3个独立地选自N、作为季铵盐的N、O和S的环原子的4-至6-元单环芳香族环,其任选被1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 羟基烷基、C₁-C₆ 氨基烷基、C₁-C₆ 烷氧基、氰基、-NH₂、-OH、-(CH₂)₁₋₃C(=O)NR^xR^y、-(CH₂)₁₋₃SO₂NR^xR^y、-CH=CHC(=O)OC₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-NO₂、-N⁺(O)OH和-OC(=O)C₁₋₆烷基;或

2) 具有1、2或3个N或作为季铵盐的N环原子的7-至11-元双环芳香族环,其任选被1至3个取代基取代,所述取代基独立地选自C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 羟基烷基、C₁-C₆ 氨基烷基、C₁-C₆ 烷氧基、氰基、-NH₂和-OH;

HetB为

1) 具有1或2个独立地选自N、作为季铵盐的N、O和S的杂原子环原子的4-至6-元饱和或单不饱和单环,其任选被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 羟基烷基、C₁-C₆ 氨基烷基、C₁-C₆ 烷氧基、氰基、-NH₂和-OH;或

2) 具有1、2或3个独立地选自N、作为季铵盐的N、O和S的杂原子环原子的7-至11-元饱和或单不饱和双环,其任选被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 羟基烷基、C₁-C₆ 氨基烷基、C₁-C₆ 烷氧基、氰基、-NH₂和-OH。

12. 如权利要求11所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^A为H、-C₁₋₆烷基-HetA、-C(=O)-AryA或-C(=O)C(=O)-HetA。

13. 如权利要求12所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^A为-C(=O)-AryA,其中AryA为被-CH₂-AryB取代的苯基。

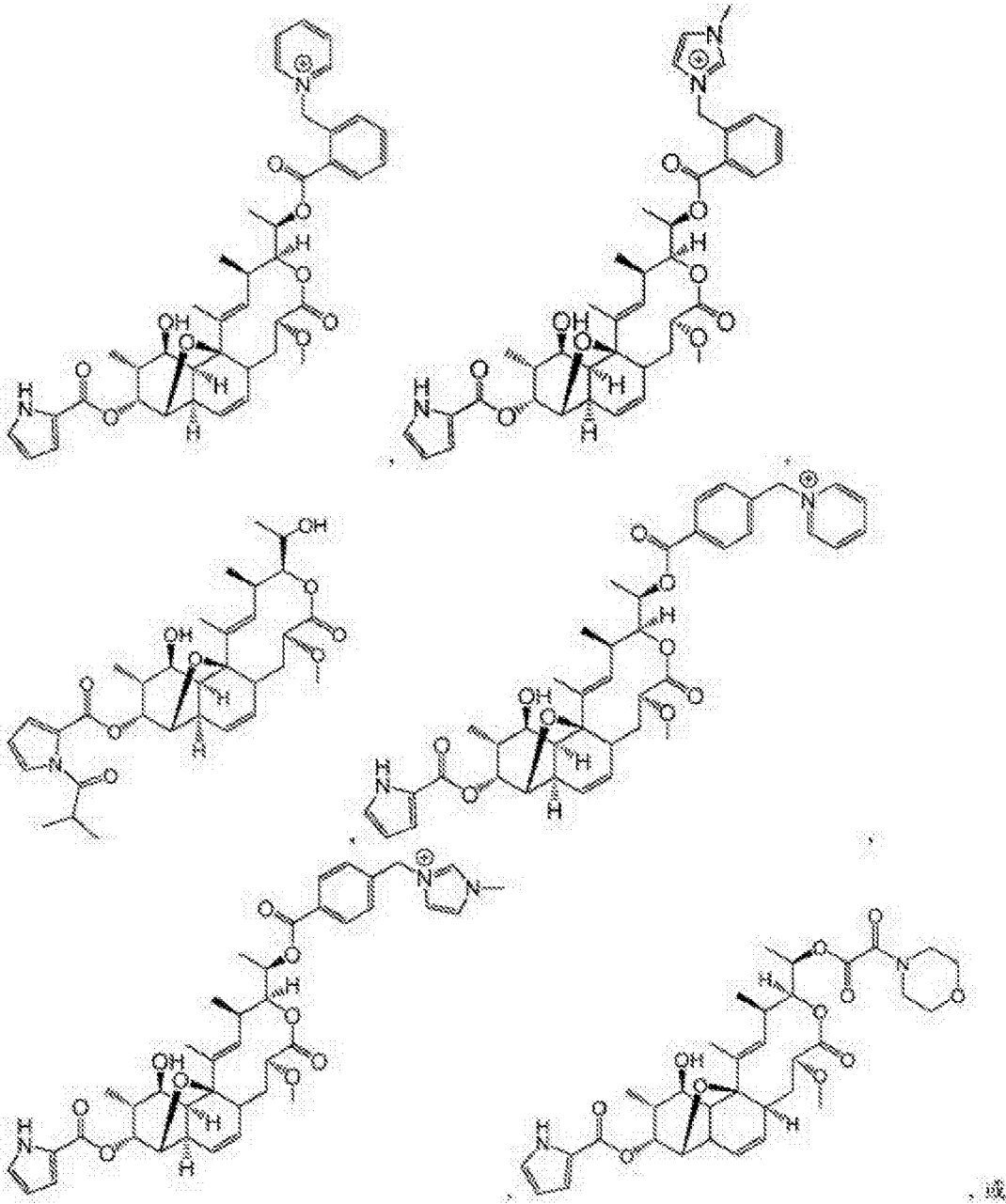
14. 如权利要求13所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中AryB为吡啶基或咪唑基,其中一个N环原子任选为季铵盐形式,并且其中AryB任选被-CH₃取代。

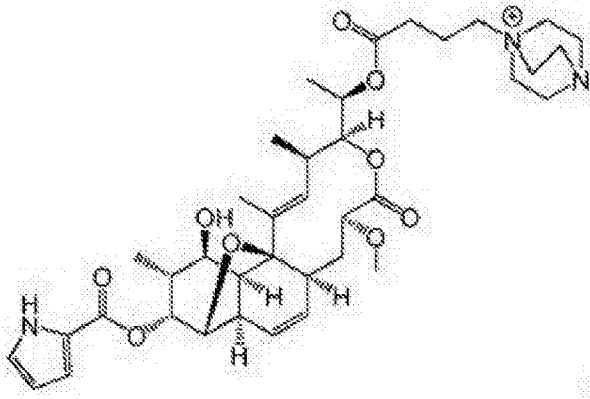
15. 如权利要求11所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^A 为 $-C_{1-6}$ 烷基-HetA或 $-C(=O)C(=O)-HetA$ 。

16. 如权利要求15所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中HetA为吗啉基或1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷。

17. 如权利要求11所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^k 为H或 $-C(=O)C_{1-6}$ 烷基。

18. 如权利要求11所述的化合物,其为





其药学上可接受的盐。

19. 药物组合物, 其包含根据权利要求1-18中任一项的化合物, 或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

20. 抑制具有细菌感染的个体的细菌DnaE的方法, 其包括给予所述个体 (i) 有效量的根据权利要求1-18中任一项的化合物, 或其药学上可接受的盐, 或 (ii) 根据权利要求19的药物组合物。

21. 治疗细菌感染的方法, 其包括给予需要这种治疗的个体 (i) 治疗有效量的根据权利要求1-18中任一项的化合物, 或其药学上可接受的盐, 或 (ii) 根据权利要求19的药物组合物。

22. 根据权利要求1-18中任一项的化合物, 或其药学上可接受的盐用于抑制具有细菌感染的个体的细菌DnaE活性的用途或在制备用于抑制具有细菌感染的个体的DnaE活性的药物中的用途。

23. 如权利要求20或21所述的方法或权利要求22所述的用途, 其中所述细菌感染由于假单胞菌属 (*Pseudomonas spp.*)、克雷伯菌属 (*Klebsiella spp.*)、(*Enterobacter spp.*)、肠杆菌属 (*Escherichia spp.*)、摩根氏菌属 (*Morganella spp.*)、柠檬酸杆菌属 (*Citrobacter spp.*)、沙雷氏菌属 (*Serratia spp.*) 或不动杆菌属 (*Acinetobacter spp.*)。

24. 治疗需要其的个体结核分枝杆菌感染的方法, 所述方法包括给予所述个体阿根诺卡菌素类化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

25. 如权利要求24所述的方法, 其中所述个体为人。

26. 如权利要求25所述的方法, 其中所述化合物或其药学上可接受的盐通过口服、肠胃外或局部给予。

27. 如权利要求24所述的方法, 其中式I的阿根诺卡菌素类化合物的有效量为0.1-100 mg/kg体重。

28. 如权利要求24所述的方法, 其中所述结核分枝杆菌为耐药性分枝杆菌菌株。

29. 如权利要求24所述的方法, 其中所述阿根诺卡菌素类化合物为阿根诺卡菌素 A₁、18-脱氧阿根诺卡菌素 A₁、18-脱氧-18-氧代阿根诺卡菌素 A₁、18-氯-18-脱氧阿根诺卡菌素 A₁、18-叠氨基-18-脱氧阿根诺卡菌素 A₁、18-O-硫代羰基-1'-咪唑阿根诺卡菌素 A₁、阿根诺卡菌素 B₁、阿根诺卡菌素 B₂、阿根诺卡菌素 B₃、阿根诺卡菌素 C₁或nodusmicin。

30. 如权利要求24所述的方法, 其中所述阿根诺卡菌素类化合物为根据权利要求1-18

中任一项的化合物。

阿根诺卡菌素类化合物及其作为抗菌剂的用途

发明领域

[0001] 本发明涉及新的阿根诺卡菌素类化合物,其可用于治疗细菌感染,特别是分枝杆菌感染。本发明还涉及使用阿根诺卡菌素类化合物治疗分枝杆菌感染的方法,例如由结核分枝杆菌(*Mycobacteria tuberculosis*)导致的那些。

[0002] 发明背景

阿根诺卡菌素是一类具有含唯一醚桥的三环内酯的聚酮大环内酯类抗生素。参见 Kallmerten, 1995, *Studies in Natural Products Chemistry* 17:283-310。首个阿根诺卡菌素,阿根诺卡菌素 A₁起初分离自阿根廷诺卡氏菌(*Nocardia argentinensis*)。参见 Celmer等人, 1980, *J. Am. Chem. Soc.* 102:4203-4209。已证明阿根诺卡菌素对革兰氏阳性菌有效,并且特别地其已显示出对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)具有强抗菌活性。参见 Sohng等人, 2008, *Arch Pharm Res* 31: 1339-1345和韩国专利申请No. KR2009093733A。其也被考虑用作治疗肿瘤疾病和神经变性疾病。参见例如Kim等人, 2009, *Biochem Pharmacol* 77:1694-1701和韩国专利申请No. KR2010071835A。

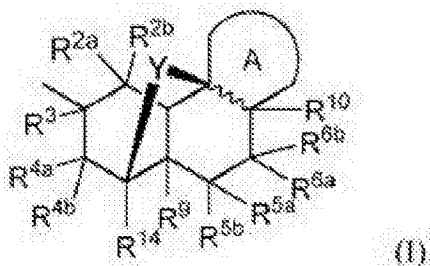
[0003] 其他阿根诺卡菌素包括阿根诺卡菌素 B₁、阿根诺卡菌素 B₂、阿根诺卡菌素 B₃和阿根诺卡菌素 C₁,描述于 Magerlein等人, 1982, *J. Antibiotics* 35:254和U.S. Pat. Nos. 4,436,747; 4,448,970;和4,605,624。

[0004] 分枝杆菌属是一种细菌属,不是真正的革兰氏阳性菌也不是真正的革兰氏阴性菌,包括导致结核病(结核分枝杆菌(*M. tuberculosis*))和麻风病(麻风分枝杆菌(*M. leprae*))的病原体。特别地,尽管有抗-TB药物例如异烟肼和利福平的可用性,结核病(TB)仍被认为是世界上最致命的疾病之一。根据世界卫生组织,在2012年,有860万新TB病例和130万例TB死亡。参见世界卫生组织发表的2013年全球结核病报告。TB流行复杂化是多药耐药性菌株的上升潮,并且与HIV非常相关。HIV阳性并且感染TB的人比HIV阴性的人发展活性TB的可能性高30倍,并且TB是造成全球每三名具有HIV/AIDS的人中的一个死亡的原因。参见例如Kaufmann等人, 1993, *Trends Microbiol.* 1:2-5和Bloom等人, 1998, *N. Engl. J. Med.* 338:677-678。

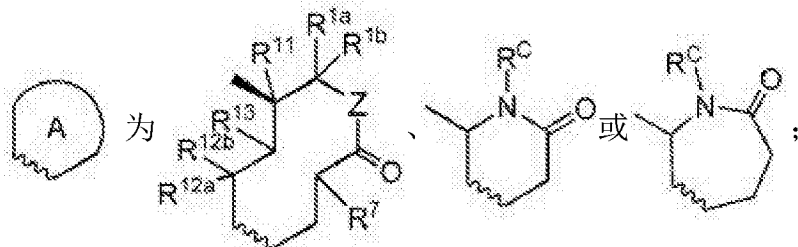
[0005] 除了结核分枝杆菌以外的分枝杆菌越来越多地存在于折磨AIDS患者的机会性感染中。来自鸟胞内分枝杆菌复合体(*M. avium-intracellulare* complex, MAC)的有机体,尤其是血清型IV和VIII,占AIDS患者分枝杆菌分离株的68%。发现大量MAC(高达每克组织1010个抗酸细菌),并且因此,感染AIDS患者的预后差。

[0006] 发明概述

本发明涉及某些新的阿根诺卡菌素类化合物,其是DnaE抑制剂和/或具有抗菌活性。化合物及其药学上可接受的盐例如可用于治疗细菌感染,例如分枝杆菌感染。更特别地,本发明包括式I的化合物,或其药学上可接受的盐:



其中



Y为O、-NR^B、S或-SO₂；

Z为O或-NR⁰；

R⁰为H、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、AryA或HetA；

R^{1a}为H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₃₋₆环烷基、-C(=O) C₁₋₆烷基、AryA或HetA，

其中R^{1a}中的烷基任选被卤素、-NR^BR^C；=NOH；-OR^A；-异吲哚啉-1,3-二酮；或-1H-茛-1,3(2H)-二酮取代；

R^{1b}为H、C₁₋₆烷基或C₂₋₆烯基；

R^A为H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₃₋₆环烷基、-C(=O) C₁₋₆烷基、-C(=O) C₂₋₆烯基、-C(=O) NHR^g、-C(=O) OR^g、-C(=O) C(=O) NHR^g、-C(=O) C(=O) OR^g、AryA、HetA、-C(=O) -AryA、-C(=O) -HetA、-C(=O) C(=O) -HetA、-SO₂OH或叔丁基二甲基硅烷基 (TBDMS)，

其中

任一R^A中的烷基任选被1或2个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、-NR^xR^y、-N⁺R^xR^yR^z、-SCH₃、AryA和HetA；并且

任一R^A中的烯基任选被AryA取代；

R^g为H、C₁₋₈烷基、C₃₋₆环烷基、-C(=O) CCl₃、-NR^xR^y、-NHC(=O) NR^xR^y、-NHC(=O) OCH₃、AryA或-CH(CH₂-AryA) C(=O) NHCH(CH₂CH₂CH₂NHC(=NH) NH₂) C(=O) NH-AryA，

其中R^g中的烷基或R^g中的环烷基任选被1至3个-NR^xR^y、-N⁺R^xR^yR^z、-N⁺R^xR^yR^w或-OH取代基，或1个选自C₁₋₆烷氧基、-COOH、-C(=O) NR^xR^y、-SCH₃、-NR^yR^w、-S(O)₂NR^xR^y、AryA和HetA的取代基取代；

R^x、R^y和R^z独立地为H或C₁₋₆烷基；

R^y和R^w为被1-3个-OH取代基取代的C₁₋₆烷基；

R^B为H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、-(CH₂)₀₋₃C₃₋₆环烷基、-C(=O) R^b、-C(=O) NHR^b、-C(=O) OR^b、C₁₋₆烷氧基、-S(=O)₂R^b、-(CH₂)₀₋₃AryA或-(CH₂)₀₋₃HetA；

其中R^B中的烷基任选被-NR^xR^y或-OH取代；

R^C为H、C₁₋₆烷基或C₃₋₆环烷基；

R^b为C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、AryA或HetA；

R^{2a} 为卤素、 $-NR^bR^c$ 或 $-OR^z$;

R^{2b} 为H;或

R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成=O或具有0、1或2个选自N、O和S的杂原子环原子的3-至6-元环;

R^z 为H、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)NR^xR^y$ 、 $-C(=O)NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NHC(=O)CCl_3$ 、 $-C(=O)NH-C_{3-6}$ 环烷基、 $-C(=O)C(=O)OCH_2CH_2-HetA$ 或 $-C(=O)NHS(O)_2-AryA$;

R^3 为H;

R^{4a} 为H、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{2-6} 烯基、 $-CH_2NO_2$ 、氰基、 $-NR^xR^y$ 、 $-NR^x(CH_2)_{1-3}AryA$ 、

$-NR^x(CH_2)_{1-3}HetA$ 、 $-NR^x(CH_2)_{1-3}NR^xR^y$ 、 $-NR^x(CH_2)_{1-3}NR^yHetA$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-NH-AryA$ 、 $-NH-HetA$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基- R^z 、 $-NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基; $-O-AryA$ 、 $-O-HetA$ 、 $-OCH_2-HetA$ 、 $-OCH_2-AryA$ 、 $-OC(=O)CH_3$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)-AryA$ 、 $-OC(=O)-HetA$ 、 $-SO_2OH$ 、 $AryA$ 或 $HetA$;

R^{4b} 为H;或者

R^3 和 R^{4a} 一起形成键;或者

R^{4a} 和 R^{4b} 一起形成=O;

R^z 为 $-NR^xR^y$ 、 $-NH-C_{3-6}$ 环烷基、二硫烷基 C_{1-6} 烷基胺、 $AryA$ 或 $HetA$;或者

R^{5a} 为H、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-OH$ 或 $AryA$;

R^{5b} 为H;或者

R^{5a} 和 R^{5b} 一起形成=O或=C;

R^{6a} 为H、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-OH$ 或 $AryA$;

R^{6b} 为H;或者

R^{6a} 和 R^{6b} 一起形成=O或=C;或者

R^{5a} 和 R^{6a} 一起形成键或与和他们连接的原子一起形成氧杂环丙烷;环丙基环,其任选被一个或两个取代基取代,所述取代基独立地选自F、Cl、和 $-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基;环戊基环,其任选被 $-OR^d$ 取代;氧杂环丁烷基环;吡咯烷基环,其中所述吡咯烷基环被 R^b 取代;或异噁唑烷基环,其中所述异噁唑烷基环被 R^b 取代;

R^d 为H、 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)R^b$ 或 $-C(=O)NHR^b$;

R^7 为 $-OR^8$ 或 $-NR^bR^c$;

R^8 为H或 C_{1-6} 烷基;

R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 独立地为H、 $-CH_3$ 或 $-OH$;

R^{12a} 为 $-CH_3$ 或 $-CH_2OH$;

R^{12b} 和 R^{13} 为H或一起形成键或与和他们连接的原子一起形成环丙基环;

R^{14} 为H或 C_{1-6} 烷基;

$AryA$ 为

1) 具有0、1、2、3或4个独立地选自N、作为季铵盐的N、O和S的环原子的4-至6-元单环芳香族环,其任选被1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 氨基烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-(CH_2)_{0-3}NR^xR^y$ 、 $-(CH_2)_{0-3}N^+R^xR^yR^z$ 、 $-OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-(CH_2)_{0-1}C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-NHC(=O)-AryB$ 、 $-NO_2$ 、 $-OC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $=O$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-(CH_2)_{0-3}AryB$ 和 $-(CH_2)_{0-3}HetB$;或

2) 具有0、1、2或3个N或作为季铵盐的N环原子的7-至11-元双环芳香族环,其任选被1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 羟基烷基、C₁-C₆ 氨基烷基、C₁-C₆ 烷氧基、氰基、-(CH₂)₀₋₃NR^xR^y、-(CH₂)₀₋₃N⁺R^xR^yR^z、-OH、-CH=CHC(=O)OC₁₋₆烷基、-C(=O)R^b、-(CH₂)₀₋₁C(=O)NH₂、-C(=O)NHR^b、-C(=O)OH、-C(=O)OR^b、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-NHC(=O)-AryB、-NO₂、-OC(=O)C₁₋₆烷基、=O、-S(=O)₂R^b、-(CH₂)₀₋₃AryB和-(CH₂)₀₋₃HetB;

HetA为

1) 具有1或2个独立地选自N、作为季铵盐的N、O和S的杂原子环原子的4-至6-元饱和或单不饱和单环,其任选被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 羟基烷基、C₁-C₆ 氨基烷基、C₁-C₆ 烷氧基、氰基、-(CH₂)₀₋₃NR^xR^y、-(CH₂)₀₋₃N⁺R^xR^yR^z、-OH、-(CH₂)₀₋₁C(=O)NH₂、-(CH₂)₀₋₁C(=O)NHR^b、-(CH₂)₀₋₁C(=O)NH(CH₂)₂NHC(=O)OCH₂-AryB、-(CH₂)₃N₃、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、-S(=O)₂R^b、-(CH₂)₀₋₃AryB和-(CH₂)₀₋₃HetB;或

2) 具有1、2或3个独立地选自N、作为季铵盐的N、O和S的杂原子环原子的7-至11-元饱和或单不饱和双环,其任选被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 羟基烷基、C₁-C₆ 氨基烷基、C₁-C₆ 烷氧基、氰基、-(CH₂)₀₋₃NR^xR^y、-(CH₂)₀₋₃N⁺R^xR^yR^z、-OH、-(CH₂)₀₋₁C(=O)NH₂、-(CH₂)₀₋₁C(=O)NHR^b、-(CH₂)₀₋₁C(=O)NH(CH₂)₂NHC(=O)OCH₂-AryB、-(CH₂)₃N₃、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、-S(=O)₂R^b、-(CH₂)₀₋₃AryB和-(CH₂)₀₋₃HetB;

AryB为

1) 具有0、1、2或3个独立地选自N、作为季铵盐的N、O和S的环原子的4-至6-元单环芳香族环,其任选被1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 羟基烷基、C₁-C₆ 氨基烷基、C₁-C₆ 烷氧基、氰基、-NH₂、-OH、-(CH₂)₀₋₃C(=O)NR^xR^y、-(CH₂)₁₋₃SO₂NR^xR^y、-CH=CHC(=O)OC₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-NO₂、-N⁺(O)OH、-OC(=O)C₁₋₆烷基和-C(=O)OC₁₋₆烷基;或

2) 具有1、2或3个N或作为季铵盐的N环原子的7-至11-元双环芳香族环,其任选被1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 羟基烷基、C₁-C₆ 氨基烷基、C₁-C₆ 烷氧基、氰基、-NH₂、-OH、-(CH₂)₀₋₃C(=O)NR^xR^y、-(CH₂)₁₋₃SO₂NR^xR^y、-CH=CHC(=O)OC₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-NO₂、-OC(=O)C₁₋₆烷基和-C(=O)OC₁₋₆烷基;

HetB为

1) 具有1或2个独立地选自N、作为季铵盐的N、O和S的杂原子环原子的4-至6-元饱和或单不饱和单环,其任选被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 羟基烷基、C₁-C₆ 氨基烷基、C₁-C₆ 烷氧基、-(CH₂)₀₋₃C(=O)NR^xR^y、氰基、-NH₂、-OH和-(CH₂)₀₋₃HetC;或

2) 具有1、2或3个独立地选自N、作为季铵盐的N、O和S的杂原子环原子的7-至11-元饱和或单不饱和双环,其任选被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 羟基烷基、C₁-C₆ 氨基烷基、C₁-C₆ 烷氧基、-(CH₂)₀₋₃C(=O)NR^xR^y、氰基、-NH₂、-OH和-(CH₂)₀₋₃HetC;

HetC为

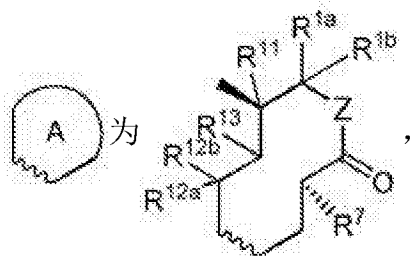
1) 具有1或2个独立地选自N、作为季铵盐的N、O和S的杂原子环原子的4-至6-元饱和或单不饱和单环;或

2) 具有1、2或3个独立地选自N、作为季铵盐的N、O和S的杂原子环原子的7-至11-元饱

和或单不饱和双环；

条件是

所述化合物不是nodusmicin,并且
当



Y和Z为O；

R^{1b}、R^{2b}、R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹⁴为H；

R^{2a}为-OH；

R^{4a}为-OC(=O)-吡咯基；

R^{5a}和R^{6a}一起形成键；

R^{12b}和R¹³一起形成键；

R⁷为-OH或-OCH₃；

R^{12a}为-CH₃时；

则R^{1a}不为乙基,其任选被下列取代:-OH;C₁₋₆ 烷氧基;羟基和甲氧基;胺或被C₁₋₃ 烷基取代的胺;或=NOH。

[0007] 本发明还涉及药物组合物,其用于治疗个体细菌感染,特别是结核分枝杆菌感染,所述药物组合物包含本发明的化合物和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0008] 本发明还涉及1) 治疗需要其治疗的个体结核病的方法,所述方法包括给予所述个体有效量的阿根诺卡菌素类化合物;和2) 阿根诺卡菌素类化合物用于治疗结核病的用途。

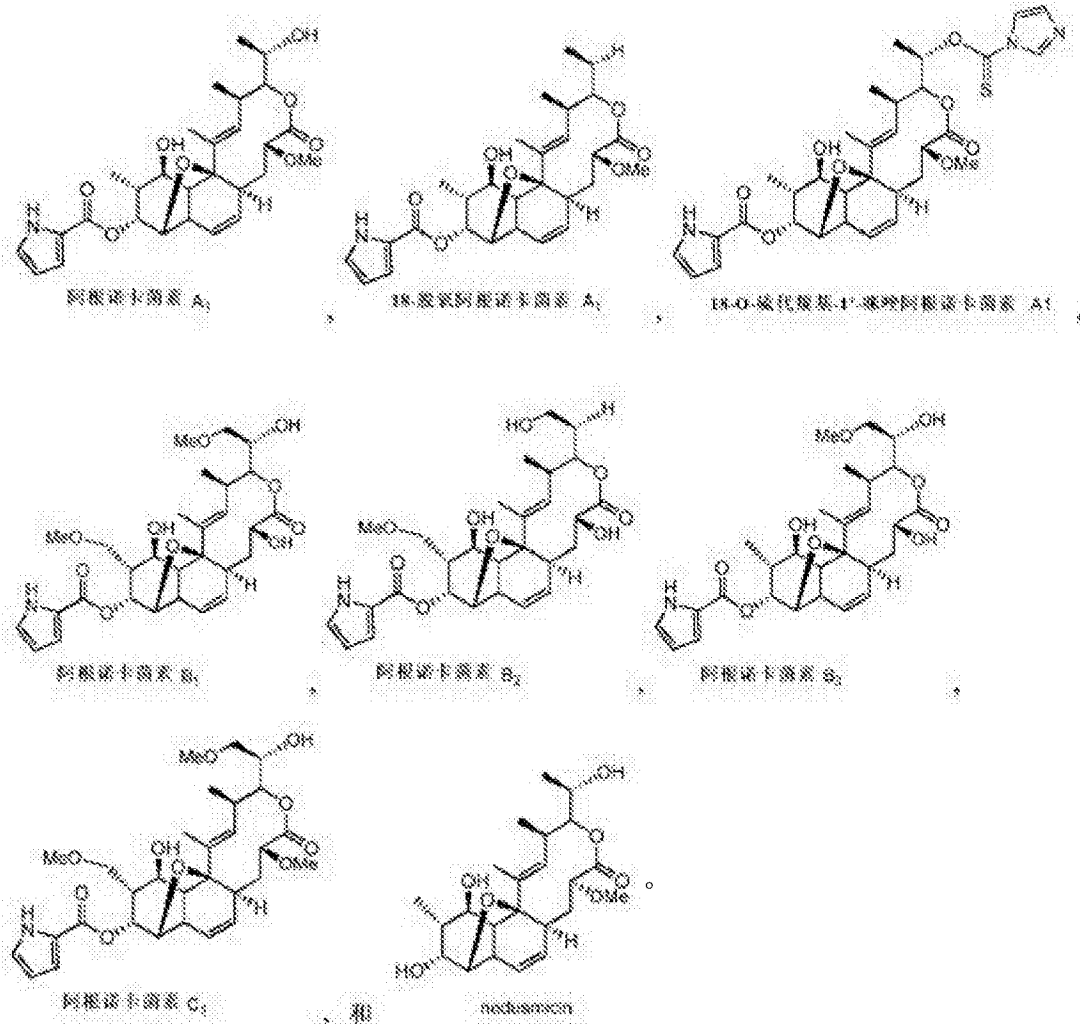
[0009] 本发明的实施方案、子实施方案、方面和特征进一步描述于随后的说明书、实施例和所附的权利要求书,或者从随后的说明书、实施例和所附的权利要求书将是显而易见的。

[0010] 发明详述

本发明部分基于下述惊人结果:以前已知对革兰氏阳性菌活性窄的阿根诺卡菌素对分枝杆菌是有杀害能力的(cidal),并且因此可能可用于治疗结核病。阿根诺卡菌素最初开发用于治疗革兰氏阳性菌感染,特别是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *S. aureus*)感染。还已报道阿根诺卡菌素具有对肿瘤疾病和神经变性疾病的潜在活性。阿根诺卡菌素的靶标似乎为DnaE,大肠杆菌(*E. coli*)全酶 α 亚单位同系物。如实施例所示,阿根诺卡菌素类化合物对各种好氧细菌的体外MIC测试显示优异效力。

[0011] 在一个方面,本发明包括式I的化合物,其中所述化合物适合用于治疗细菌感染,特别是分枝杆菌感染。在该方面,本发明的化合物不包括任何公开于下列的化合物:Megerlein等人,1982, *J. Antibiotics* 35:254-255;Kallmerten,1995, *Studies in Natural Products Chemistry* 17:283-310;和U.S. Pat. Nos. 4,148,883;4,448,970;和4,605,624,包括但不限于阿根诺卡菌素 A₁ (参见实施例145)、18-脱氧阿根诺卡菌素 A₁、

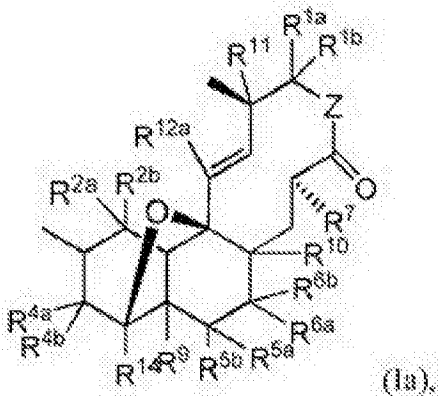
18-脱氧-18-氧代阿根诺卡菌素 A₁、18-氯-18-脱氧阿根诺卡菌素 A₁、18-叠氮基-18-脱氧阿根诺卡菌素 A₁、18-O-硫代羰基-1'-咪唑阿根诺卡菌素 A₁、阿根诺卡菌素 B₁、阿根诺卡菌素 B₂、阿根诺卡菌素 B₃、阿根诺卡菌素 C₁和nodusmicin。代表性结构包括：



[0012] 然而，如下面更详细描述，这种化合物为可用于本发明方法的阿根诺卡菌素类化合物。

[0013] 在本发明的第一实施方案中，化合物为式I的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Y为O，并且其他基团如式I的通式所提供的。

[0014] 在本发明的第二实施方案中，化合物具有式



或其药学上可接受的盐,其中Z为O或-NH,并且其他基团如上面通式I或第一实施方案所提供的。

[0015] 在本发明的第三实施方案中,化合物为式I或Ia的化合物,或其药学上可接受的盐,其中

R^{1a} 为H; C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}$ -环丙基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)=\text{NOH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OR}^A$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-1\text{H}$ -茛-1,3(2H)-二酮、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -异吲哚啉-1,3-二酮、 $-\text{C}(=\text{O})C_{1-6}$ 烷基或AryA;

R^{1b} 为H;

R^A 为H、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})C_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^g$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^g$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^g$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^g$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{AryA}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{HetA}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})-\text{HetA}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OH}$ 或叔丁基二甲基甲硅烷基;

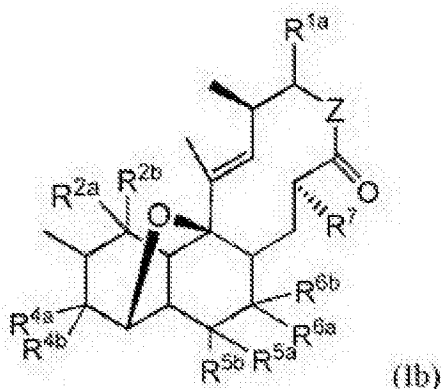
其中 R^A 中的烷基任选被一个或两个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、 $-\text{SCH}_3$ 、AryA和HetA;和

R^g 为H、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CCl}_3$ 、 $-\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、AryA或 $-\text{CH}(\text{CH}_2-\text{AryA})\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}=\text{NHNH}_2)\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{AryA}$,

其中 R^g 中的烷基任选被1至3个 $-\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{N}^+\text{R}^x\text{R}^y\text{R}^z$ 、 $-\text{N}^+\text{R}^x\text{R}^y\text{R}^w$ 或 $-\text{OH}$ 取代基或者1个选自 C_{1-6} 烷氧基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{NR}^y\text{R}^w$ 、AryA和HetA的取代基取代,

并且其他基团如上面通式I或第一或第二实施方案所提供的。

[0016] 在本发明的第四实施方案中,化合物为式Ib的化合物,或其药学上可接受的盐,



其中

R^{2a} 为卤素或 $-\text{OR}^{2'}$;

R^{2b} 为H;或

R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成 $=\text{O}$;

$R^{2'}$ 为H、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}(=\text{O})\text{CCl}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-C_{3-6}$ 环烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{HetA}$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2-\text{AryA}$;

R^{5a} 为H或 $-\text{OH}$;

R^{5b} 为H;或

R^{5a} 和 R^{5b} 一起形成 $=\text{O}$ 或 $=\text{C}$;

R^{6a} 为H或 $-\text{OH}$;

R^{6b} 为H;或

R^{6a} 和 R^{6b} 一起形成 $=\text{O}$ 或 $=\text{C}$;或

R^{5a} 和 R^{6a} 一起形成键或与和他们连接的原子一起形成氧杂环丙烷;

R^7 为 $-OR^8$;

R^8 为H或 C_{1-6} 烷基;

AryA为

1) 具有0、1或2个独立地选自N、作为季铵盐的N、O和S的环原子或4个N环原子的5-至6-元单环芳香族环,其任选被1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、氰基、 $-(CH_2)_{0-3}NR^xR^y$ 、 $-OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-NHC(=O)-AryB$ 、 $-OC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $=O$ 、 $-(CH_2)_{0-1}AryB$ 和 $-CH_2HetB$;或

2) 具有0个N环原子的10-元双环芳香族环;

HetA为

1) 具有1或2个独立地选自N、作为季铵盐的N和O的杂原子环原子的5-至6-元饱和或单不饱和单环,其任选被1个取代基取代,所述取代基选自 C_{1-6} 烷基、 $-OH$ 和 $=O$;或

2) 具有2个N或作为季铵盐的N环原子的8-元饱和双环,其任选被1个取代基取代,所述取代基选自 C_{1-6} 烷基、 $-CH_2C(=O)NH_2$ 、 $-(CH_2)C(=O)NH(CH_2)_2NHC(=O)OCH_2-AryB$ 、 $-(CH_2)_3N_3$ 和 $-(CH_2)_3HetB$;

AryB为

具有0或1个选自N、作为季铵盐的N和S的环原子的5-至6-元单环芳香族环,其任选被1个取代基取代,所述取代基选自 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N^+(O)OH$ 、 $-OC(=O)C_{1-6}$ 烷基和 $-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基;

HetB为

具有2个N或作为季铵盐的N环原子的8-元饱和双环,其任选被1个取代基取代,所述取代基选自 C_{1-6} 烷基、 $-CH_2C(=O)NH_2$ 和 $-(CH_2)_3HetC$;和

HetC为

具有2个N或作为季铵盐的N环原子的8-元饱和双环;

并且其他基团如上面通式I或第一至第三实施方案中任一实施方案所提供的。

[0017] 在本发明的第五实施方案中,化合物为式I、Ia或Ib的化合物,或其药学上可接受的盐,其中

AryA为

1) 单环,其选自咪唑基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、苯基、吡啶基、四唑基、噻唑基或噻吩基,其中单环中的任意N环原子任选为季铵盐形式并且其中单环任选被1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、氰基、 $-(CH_2)_{0-1}NR^xR^y$ 、 $-OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-NHC(=O)-AryB$ 、 $-OC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $=O$ 、 $-(CH_2)_{0-1}AryB$ 和 $-CH_2HetB$;或

2) 萘基;

HetA为

1) 单环,其选自吗啉基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基,其中单环任选被1个取代基取代,所述取代基选自 C_{1-6} 烷基、 $-OH$ 和 $=O$;或

2) 1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷,其任选被1个取代基取代,所述取代基选自 C_{1-6} 烷基、 $-CH_2C(=O)NH_2$ 、 $-(CH_2)C(=O)NH(CH_2)_2NHC(=O)OCH_2-AryB$ 、 $-(CH_2)_3N_3$ 和 $-(CH_2)_3HetB$;

AryB为单环,其选自苯基、吡啶基、吡咯基、噻吩基,其中单环中的任意N环原子任选为季铵盐形式并且其中所述单环任选被1个取代基取代,所述取代基选自 C₁-C₆ 烷基、-C(=O)NH₂、-NO₂、-N⁺(O)OH和-C(=O)OC₁₋₆烷基;

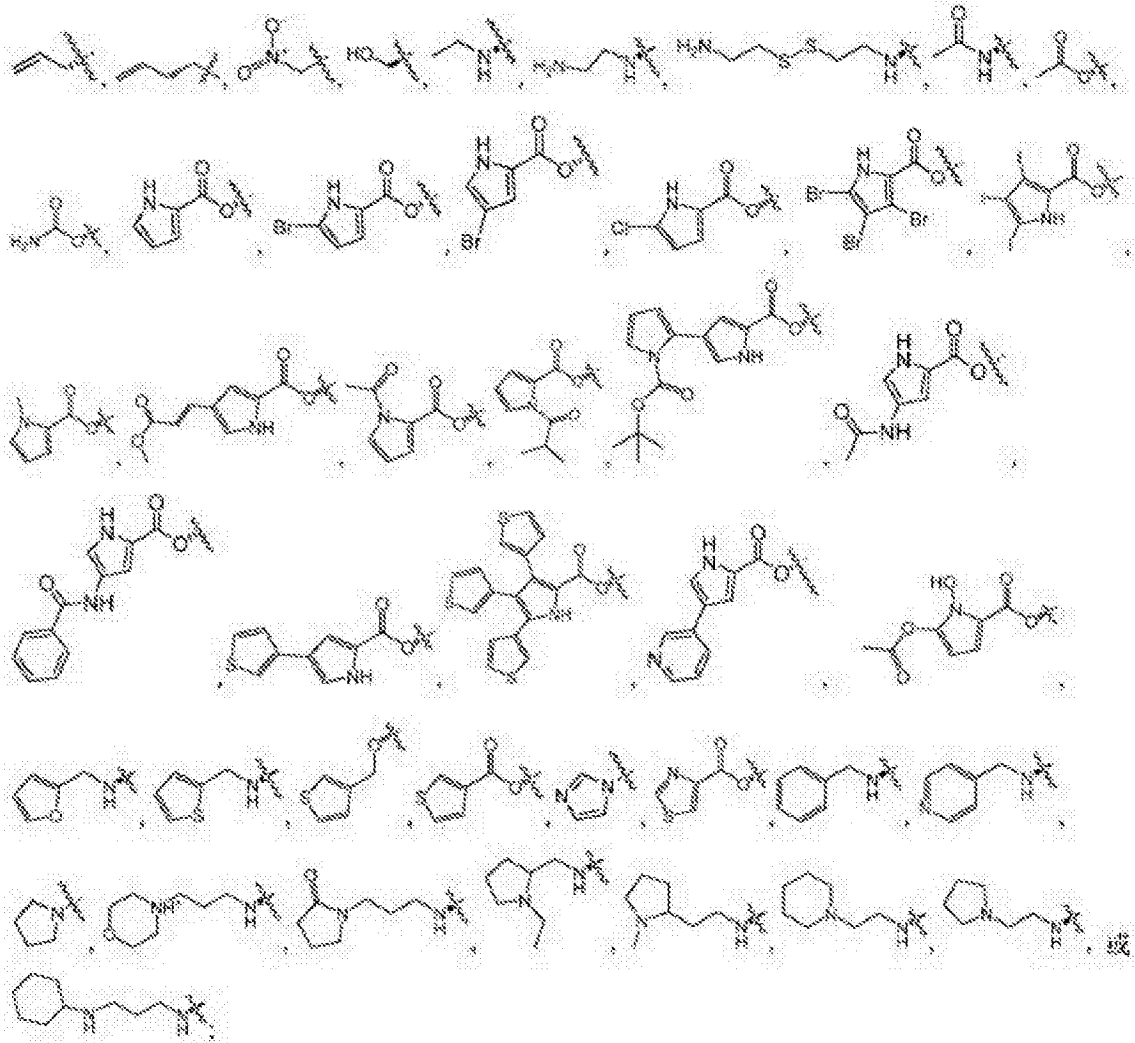
HetB为1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷,其任选被1个取代基取代,所述取代基选自 C₁-C₆ 烷基、-CH₂C(=O)NH₂和-(CH₂)₃HetC;和

HetC为1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷;

并且其他基团如上面通式I或第一至第四实施方案中任一实施方案所提供的。

[0018] 在本发明的第六实施方案中,化合物为式I、Ia或Ib的化合物,或其药学上可接受的盐,其中

R^{4a}为H,-NH₂,-OH,氰基,



R^{4b}为H;或

R^{4a}和R^{4b}一起形成=O;

并且其他基团如上面通式I或第一至第五实施方案中任一实施方案所提供的。

[0019] 在本发明的第七实施方案中,化合物为式I、Ia或Ib的化合物,或其药学上可接受的盐,其中

R^{2a}为-OH,F,



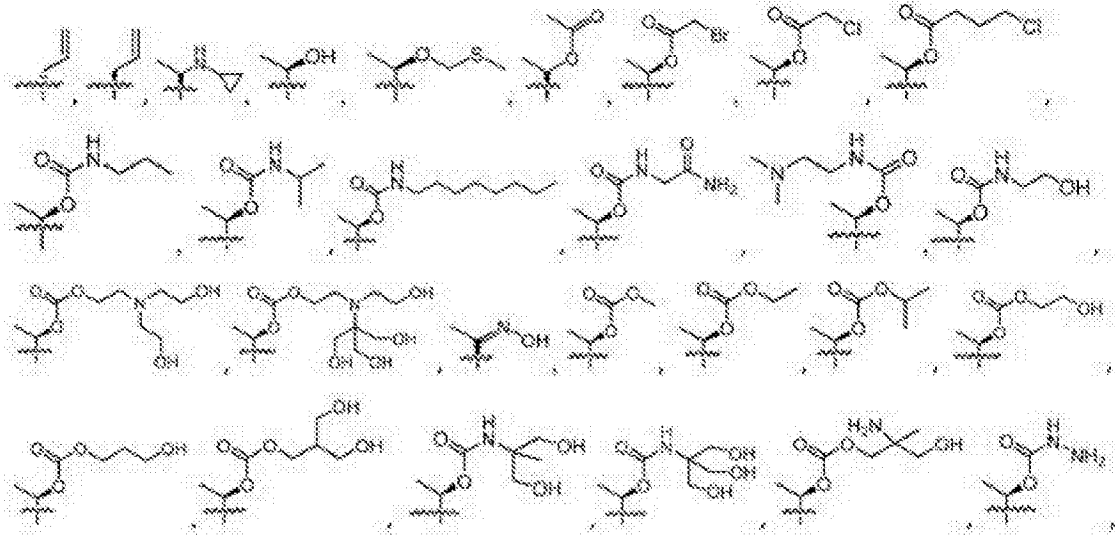
R^{2b} 为H;或

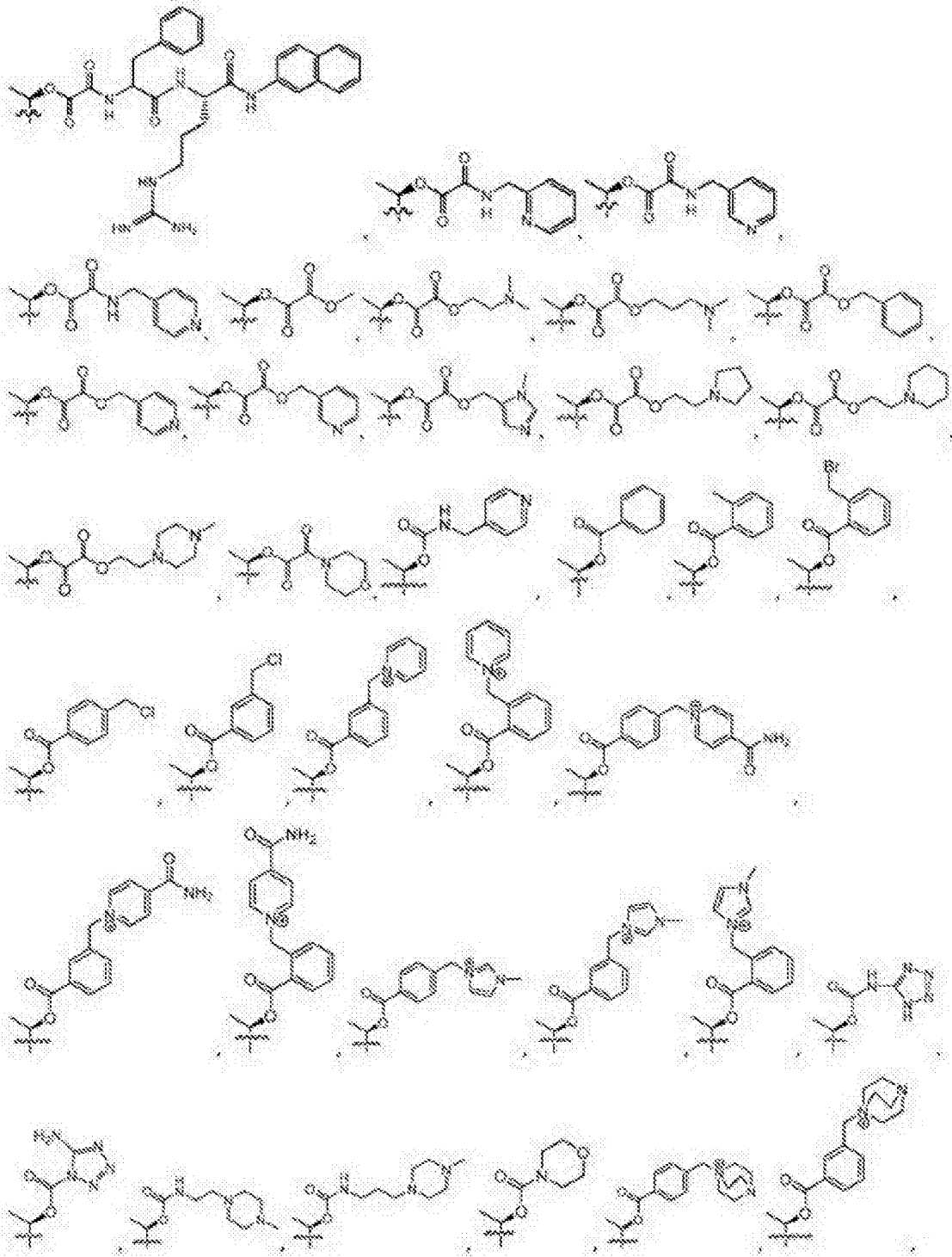
R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成=O;

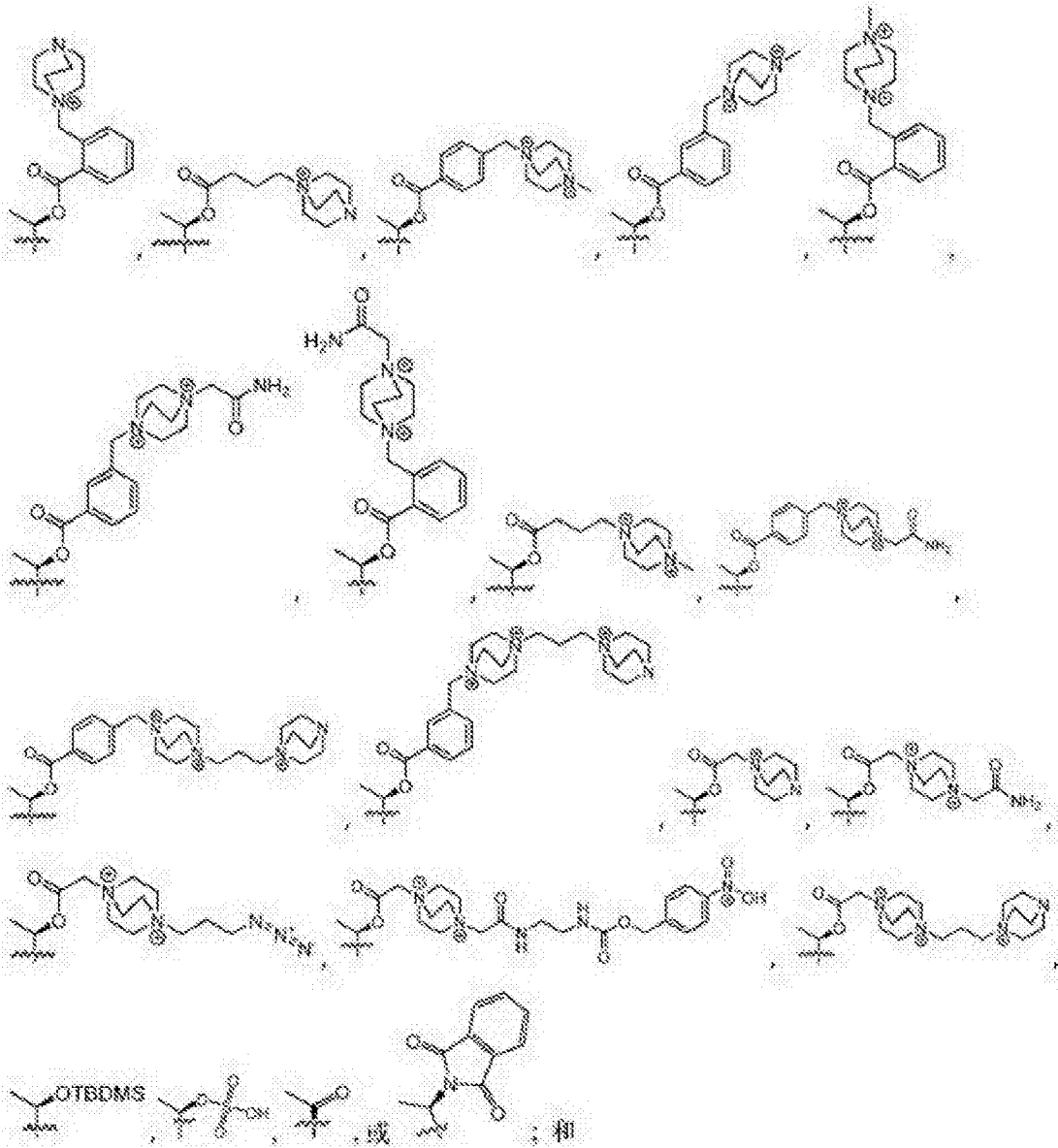
并且其他基团如上面通式I或第一至第六实施方案中任一实施方案所提供的。

[0020] 在本发明的第八实施方案中,化合物为式I的化合物,或其药学上可接受的盐,其中

R^{1a} 为H,甲基,乙基,苯基,

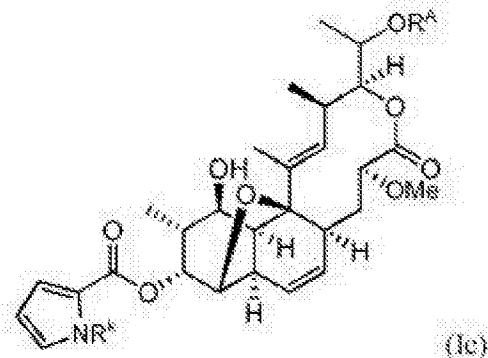






R^{1b}为H。

[0021] 在本发明的第九实施方案中,化合物为式Ic的化合物,或其药学上可接受的盐,



其中

R^A为H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₃₋₆ 环烷基、-C(=O) C₁₋₆烷基、-C(=O) NHR^g、-C(=O) OR^g、-C(=O) C(=O) NHR^g、-C(=O) C(=O) OR^g、AryA、HetA、-C(=O) -AryA或-C(=O) C(=O) -HetA;

其中

任一R^A中的烷基任选被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、-NR^xR^y、-N⁺R^xR^yR^z、-SCH₃、AryA和HetA;和

R^A中的烯基任选被AryA取代;

R^b为C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、AryB或HetB;

R^g为H、C₁₋₈ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、-C(=O)CCl₃、-NR^xR^y、-NHC(=O)NR^xR^y、-NHC(=O)OCH₃或AryA,其中R^g中的烷基或R^g中的环烷基任选被1至3个 -NR^xR^y、-N⁺R^xR^yR^z、-N⁺R^xR^yR^w或-OH取代基或1个选自C₁₋₆ 烷氧基、-COOH、-C(=O)NR^xR^y、-SCH₃、-NR^vR^w、-S(O)₂NR^xR^y、AryA和HetA的取代基取代;

R^k为H、-CH₃、-C(=O)C₁₋₆烷基、-CH=CHC(=O)OCH₃或-OH;

R^x、R^y和R^z独立地为H或C₁₋₆ 烷基;

R^v和R^w为被1-3个-OH取代基取代的C₁₋₆ 烷基;

AryA为

1) 具有0、1、2或3个独立地选自N、作为季铵盐的N、O和S的环原子的4-至6-元单环芳香族环,其任选被1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 羟基烷基、C₁₋₆ 氨基烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NH₂、-OH、-CH=CHC(=O)O C₁₋₆烷基、-C(=O)R^b、-C(=O)NHR^b、-C(=O)OR^b、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-NHC(=O)-AryB、-NO₂、-OC(=O)C₁₋₆烷基、-S(=O)₂R^b、-(CH₂)₀₋₃AryB和-(CH₂)₀₋₃HetB;或

2) 具有1、2或3个N或作为季铵盐的N环原子的7-至11-元双环芳香族环,其任选被1至3个取代基取代,所述取代基独立地选自C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 羟基烷基、C₁₋₆ 氨基烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NH₂、-OH、-C(=O)R^b、-C(=O)NHR^b、-C(=O)OR^b、-S(=O)₂R^b、-(CH₂)₀₋₃AryB和 -(CH₂)₀₋₃HetB;

HetA为

1) 具有1或2个独立地选自N、作为季铵盐的N、O和S的杂原子环原子的4-至6-元饱和或单不饱和单环,其任选被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 羟基烷基、C₁₋₆ 氨基烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NH₂、-OH、-(CH₂)₀₋₁C(=O)NR^b、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、-S(=O)₂R^b、-(CH₂)₀₋₃AryB、和-(CH₂)₀₋₃HetB;或

2) 具有1、2或3个独立地选自N、作为季铵盐的N、O和S的杂原子环原子的7-至11-元饱和或单不饱和双环,其任选被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 羟基烷基、C₁₋₆ 氨基烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NH₂、-OH、-(CH₂)₀₋₁C(=O)NR^b、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、-S(=O)₂R^b、-(CH₂)₀₋₃AryB和-(CH₂)₀₋₃HetB;

AryB为

1) 具有0、1、2或3个独立地选自N、作为季铵盐的N、O和S的环原子的4-至6-元单环芳香族环,其任选被1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 羟基烷基、C₁₋₆ 氨基烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NH₂、-OH、-(CH₂)₁₋₃C(=O)NR^xR^y、-(CH₂)₁₋₃SO₂NR^xR^y、-CH=CHC(=O)OC₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-NO₂、-N⁺(O)OH和-OC(=O)C₁₋₆烷基;或

2) 具有1、2或3个N或作为季铵盐的N环原子的7-至11-元双环芳香族环,其任选被1至3个取代基取代,所述取代基独立地选自C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 羟基烷基、C₁₋₆ 氨基烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NH₂和-OH;

HetB为

1) 具有1或2个独立地选自N、作为季铵盐的N、O和S的杂原子环原子的4-至6-元饱和或单不饱和单环,其任选被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 羟基烷基、C₁-C₆ 氨基烷基、C₁-C₆ 烷氧基、氰基、-NH₂和-OH;或

2) 具有1、2或3个独立地选自N、作为季铵盐的N、O和S的杂原子环原子的7-至11-元饱和或单不饱和双环,其任选被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 羟基烷基、C₁-C₆ 氨基烷基、C₁-C₆ 烷氧基、氰基、-NH₂和-OH;

并且其他基团如上面通式I或第一至第八实施方案中任一实施方案所提供的。

[0022] 在本发明的第十实施方案中,化合物为式Ic的化合物,或其药学上可接受的盐,

其中R^A为H、-C₁₋₆烷基-HetA、-C(=O)-AryA或-C(=O)C(=O)-HetA;

并且其他基团如上面通式I或第一至第九实施方案中任一实施方案所提供的。在该实施方案的一个方面中,R^A为-C(=O)-AryA,其中AryA为被-CH₂-AryB取代的苯基。在该方面的一个子方面中,AryB为吡啶基或咪唑基,其中N环原子任选为季铵盐形式并且其中AryB任选被-CH₃取代。在该实施方案的另一方面中,R^A为-C₁₋₆烷基-HetA或-C(=O)C(=O)-HetA。在该实施方案的一个子方面中,HetA为吗啉基或1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷。

[0023] 在本发明的第十一实施方案中,化合物式Ic的化合物,或其药学上可接受的盐,

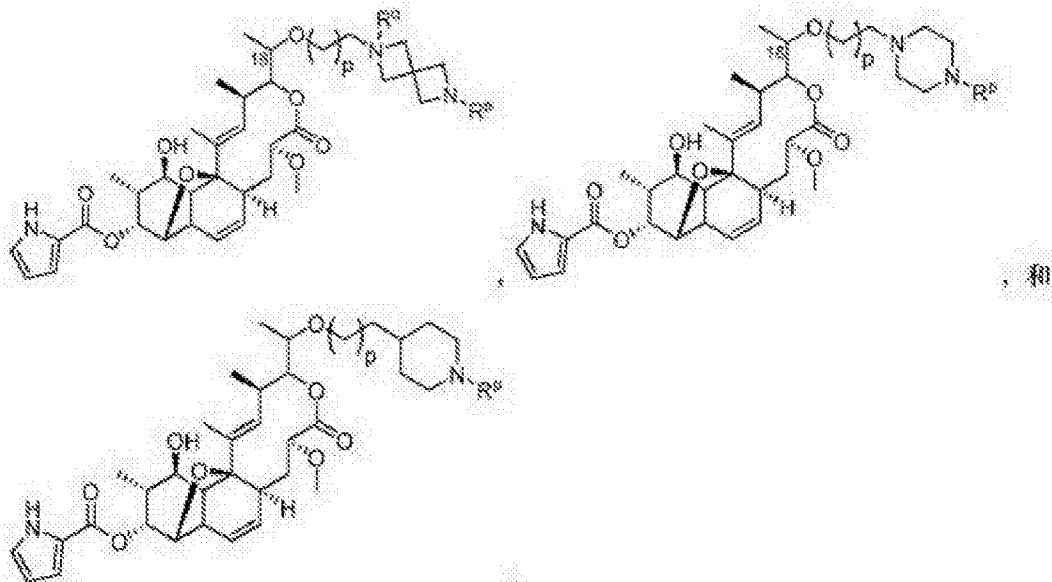
其中R^k为H或-C(=O)C₁₋₆烷基,

并且其他基团如上面通式I或第一至第十实施方案中任一实施方案所提供的。

[0024] 在本发明的第十二实施方案中,本发明的化合物选自下示实施例1-142和145-213所述的实施例化合物和其药学上可接受的盐。

[0025] 在本发明的第十三实施方案中,本发明的化合物选自下示实施例90、94、100、108、109、118和204所述的实施例化合物和其药学上可接受的盐。

[0026] 其中R^{1a}包含HetA基团的代表性式包括:



其中p为1-4,R^p包括HetA的任一取代基和R^q为H或-CH₃。

[0027] 提及关于式I的不同实施方案,化合物具体包括式I的不同实施方案,例如式Ia、Ib和Ic,式Ia、Ib和Ic的子实施方案,本文提供的其他实施方案,和本文所述的单个化合物。

[0028] 本发明的其他实施方案包括下列：

(a) 药物组合物，其包含有效量的上面定义的式I、Ia、Ib或Ic的化合物，或其药学上可接受的盐，和药学上可接受的载体。

(b) (a) 的药物组合物，其进一步包含第二化合物，其中第二化合物是抗生素。

(c) (b) 的药物组合物，其中第二化合物为阿米卡星、对氨基水杨酸、卷曲霉素、环丝氨酸、乙硫异烟胺、乙胺丁醇、异烟肼、左氧氟沙星、莫西沙星、吡嗪酰胺、利福布丁、利福平、利福喷丁或链霉素。

(d) 药物组合物，其包含 (i) 式I、Ia、Ib或Ic的化合物，或其药学上可接受的盐，和 (ii) 第二化合物，其中第二化合物为抗生素，其中式I、Ia、Ib或Ic的化合物和第二化合物各自以使组合有效于抑制DnaE或治疗或预防细菌感染的量使用。

(e) (d) 的组合，其中第二化合物为阿米卡星、对氨基水杨酸、卷曲霉素、环丝氨酸、乙硫异烟胺、乙胺丁醇、异烟肼、左氧氟沙星、莫西沙星、吡嗪酰胺、利福布丁、利福平、利福喷丁或链霉素。

(f) 抑制DnaE和/或治疗细菌感染的方法，其包括给予需要这种治疗的个体有效量的式I、Ia、Ib或Ic的化合物，或其药学上可接受的盐。

(g) 预防和/或治疗细菌感染的方法，其包括给予需要这种治疗的个体有效量的式I、Ia、Ib或Ic的化合物，或其药学上可接受的盐。

(h) 治疗细菌感染的方法，其包括给予需要这种治疗的个体治疗有效量的 (a)、(b)、(c)、(d) 或 (e) 的组合物。

(i) 治疗 (f)、(g) 或 (h) 所列的细菌感染的方法，其中细菌感染是由于埃希氏菌属 (*Escherichia spp.*) 或假单胞菌属 (*Pseudomonas spp.*)、葡萄球菌属 (*Staphylococcus spp.*) 或链球菌属 (*Streptococcus spp.*)。

(j) 预防和/或治疗分枝杆菌感染的方法，其包括给予需要这种治疗的个体有效量的包含阿根诺卡菌素类化合物或其药学上可接受的盐的组合物。

(k) 治疗 (j) 所列的分枝杆菌感染的方法，其中所述分枝杆菌感染是由于结核分枝杆菌。

(l) 治疗 (j) 所列的分枝杆菌感染的方法，其中所述组合物是 (a)、(b)、(c)、(d) 或 (e) 的组合物。

[0029] 本发明还包括式I、Ia、Ib或Ic的化合物，或其药学上可接受的盐，其 (i) 用于药物或抑制DnaE或治疗细菌感染，特别是分枝杆菌感染，(ii) 用作用于药物或抑制DnaE或治疗细菌感染特别是分枝杆菌感染的药剂，(iii) 用于制备 (或生产) 用于药物或抑制DnaE或治疗细菌感染特别是分枝杆菌感染的药剂。在这些用途中，本发明的化合物可任选与一种或多种第二治疗剂组合使用，所述治疗剂包括阿米卡星、对氨基水杨酸、卷曲霉素、环丝氨酸、乙硫异烟胺、乙胺丁醇、异烟肼、左氧氟沙星、莫西沙星、吡嗪酰胺、利福布丁、利福平、利福喷丁或链霉素。

[0030] 本发明的其他实施方案包括上面 (a) - (l) 列出的药物组合物、组合和方法 and 前面段落列出的用途，其中在其中使用的本发明的化合物是上述实施方案、子实施方案、类或子类之一的化合物。化合物可任选以这些实施方案中的药学上可接受的盐的形式使用。

[0031] 在上面提供的化合物和盐的实施方案中，应当理解每个实施方案可与一个或多个

其他实施方案组合,达到这种组合提供稳定的化合物或盐并且与实施方案的描述一致的程度。进一步理解上面(a)至(1)提供的组合和方法的实施方案理解为包括化合物和/或盐的所有实施方案,包括由实施方案的组合产生的这种实施方案。

[0032] 本发明的其他实施方案包括前面段落列出的每个药物组合物、组合、方法和用途,其中在其中使用的本发明的化合物或其盐是基本纯的。关于包含式I的化合物或其盐和药学上可接受的载体和任选一种或多种赋形剂的药物组合物,应当理解术语“基本纯”是关于式I的化合物或其盐本身,即组合物中活性成分的纯度。

[0033] 定义:

“烷基”是指可以为直链或支链或其组合的饱和碳链,除非另外限定碳链。具有前缀“烷”的其他基团,例如烷氧基和烷酰基,也可以为直链或支链的,或其组合,除非另外限定碳链。烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基和叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基等。

[0034] “烯基”是指含有至少一个碳碳双键并且可以为直链或支链或其组合的碳链,除非另外限定。烯基的实例包括乙烯基、烯丙基、异丙烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、1-丙烯基、2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基等。

[0035] “抗生素”是指降低微生物的活力或抑制微生物生长或增殖的化合物或组合物。短语“抑制生长或增殖”是指增加世代时间(即,细菌细胞分裂或种群成倍所需的时间)至少约2倍。优选的抗生素是可以增加世代时间至少约10倍或更多(例如,至少约100倍或甚至无限,如总细胞死亡)的那些。如本公开所用的抗生素进一步旨在包括抗微生物、抑菌或杀菌剂。

[0036] “约”,当修饰物质或组合物的量(例如,kg、L或当量),或物理性质的值,或表征过程步骤的参数的值(例如,进行过程步骤时的温度)等时,是指可以例如通过制备、表征和/或使用物质或组合物中涉及的典型测量、处理和取样程序;通过这些程序中无意的错误;通过用于制备或使用组合物或实施程序的成分的制造、来源或纯度中的差异;等等发生的数值量的变化。在某些实施方案中,“约”可以是指合适单位的 $\pm 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0$ 或 5.0 的变化。在某些实施方案中,“约”可以是指 $\pm 1\%, 2\%, 3\%, 4\%, 5\%, 10\%$ 或 20% 的变化。

[0037] 本文通过AryA、AryB和AryC示例的“芳香族环体系”是指包含5-14个环原子的单环、双环或三环芳香族环或环体系,其中至少一个环是芳香族的。如本文所用的芳香族环体系包括芳基和杂芳基。该术语可用于描述与芳基稠合的碳环。例如,5-7-元环烷基可以通过两个相邻环原子与5-6-元杂芳基稠合,所述5-6-元杂芳基含有1、2或3个选自N、O和S的杂原子环原子。在另一实例中,杂单环通过两个环原子与苯基或5-6元杂芳基稠合,所述5-6元杂芳基含有1、2或3个选自N、O和S的杂原子。

[0038] “芳基”是指含有6-14个碳原子的单环、双环或三环碳环芳香族环或环体系,其中至少一个环是芳香族的。芳基的实例包括苯基和萘基。

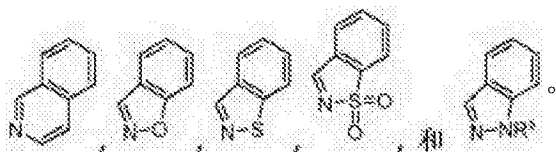
[0039] “环烷基”是指饱和单环、双环或桥连碳环,其具有规定数量的碳原子。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

[0040] 与分枝杆菌属有关的“耐药性”是指分枝杆菌属不再对至少一种以前有效的药物敏感;其已经发展了经受至少一种以前有效的药物的抗生素攻击的能力。耐药性菌株可以

将该经受能力传给它的后代。所述耐药性可由于细菌细胞中改变其对单一药物或不同药物的敏感度的随机基因突变。

[0041] “卤素”包括氟、氯、溴和碘。

[0042] “杂芳基”是指含有5-14个碳原子并且含有至少一个选自N、NH、作为季铵盐的N、S（包括SO和SO₂）和O的环杂原子的单环、双环或三环的环或环体系，其中含有至少一个杂原子的环是芳香族的。杂芳基的实例包括吡咯基、异噁唑基、异噻唑基、吡唑基、吡啶基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、三嗪基、噻吩基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基（包括S-氧化物和二氧化物）、苯并三唑基、呋喃并(2,3-b)吡啶基、喹啉基、吲哚基、异喹啉基、喹唑啉基、二苯并呋喃基等。在本发明的一个实施方案中，杂芳基选自：吡啶、嘧啶、噻唑、苯并咪唑、苯并噻唑、苯并噁唑和苯并异噁唑。在本发明的另一实施方案中，杂芳基是吡啶。双环（在AryA的定义中关注）的实例包括




[0043] 本文通过HetA、HetB和HetC示例的“杂环”是指单环、双环或三环饱和或单不饱和环或环体系，其含有5-14个碳原子并且含有至少一个选自N、NH、作为季铵盐的N、S（包括SO和SO₂）和O的环杂原子。当杂环含有两个环时，环可以是稠合环、桥连环或螺环。单环杂环的实例包括哌嗪、哌啶和吗啉。双环杂环的实例包括1,4-二氮杂双环[2,2,2]辛烷和2,6-二氮杂螺庚烷。

[0044] “阿根诺卡菌素类化合物”是指具有三环内酯的一类结构相关的化合物，其包含唯一的醚桥，及其类似物，包括桥为或不为胺。如本文所用的阿根诺卡菌素类化合物包括公开于下列的任意化合物：Megerlein等人，1982，J. Antibiotics 35:254-255；Kallmerten，1995，Studies in Natural Products Chemistry 17:283-310；和U.S. Pat. Nos. 4,148,883；4,448,970；和4,605,624，包括但不限于阿根诺卡菌素 A₁、18-脱氧阿根诺卡菌素 A₁、18-脱氧-18-氧代阿根诺卡菌素 A₁、18-氯-18-脱氧阿根诺卡菌素 A₁、18-叠氨基-18-脱氧阿根诺卡菌素 A₁、18-O-硫代羰基-1'-咪唑阿根诺卡菌素 A₁、阿根诺卡菌素 B₁、阿根诺卡菌素 B₂、阿根诺卡菌素 B₃、阿根诺卡菌素 C₁、和nodusmicin。阿根诺卡菌素类化合物还包括式I、Ia、Ib或Ic包括的任意化合物。

[0045] “氧代”是指通过双键与另一原子连接的氧原子并且可以表示为“=O”。

[0046] “结核病”包括通常与分枝杆菌种包括结核分枝杆菌复合群导致的感染有关的疾病状态。术语“结核病”还与非结核分枝杆菌(MOTT)导致的分枝杆菌感染有关。其他分枝杆菌种包括鸟胞内分枝杆菌(*M. avium-intracellulare*)、堪萨斯分枝杆菌(*M. kansasii*)、偶发分枝杆菌(*M. fortuitum*)、龟分枝杆菌(*M. chelonae*)、麻风分枝杆菌(*M. leprae*)、非洲分枝杆菌(*M. africanum*)和田鼠分枝杆菌(*M. microti*)、鸟副结核分枝杆菌(*M. avium paratuberculosis*)、胞内分枝杆菌(*M. intracellulare*)、瘰疬分枝杆菌(*M. scrofulaceum*)、分枝杆菌(*M. xenopi*)、蟾分枝杆菌(*M. marinum*)和溃疡分枝杆菌(*M. ulcerans*)。

[0047] 如本文所用的  代表环状环,其中波形线表示与分子剩余部分的连接并且是单键。

[0048] 本发明的另一实施方案是式I的化合物,或其药学上可接受的盐,如最初限定的或任意在先实施方案、子实施方案、方面、类或子类限定的,其中化合物或其盐为基本纯的形式。如本文所用的“基本纯”是指含有式I的化合物或其盐的产物(例如,从得到化合物或盐的反应混合物分离的产物)的合适地至少约60 wt.%,典型地至少约70 wt.%,优选至少约80 wt.%,更优选至少约90 wt.% (例如,约90 wt.%至约99 wt.%),甚至更优选至少约95 wt.% (例如,约95 wt.%至约99 wt.%,或约98 wt.%至100 wt.%),和最优选至少约99 wt.% (例如100 wt.%)由所述化合物或盐组成。化合物和盐的纯度水平可以使用标准分析方法测定,例如薄层色谱、凝胶电泳、高效液相色谱和/或质谱。如果使用多于一种分析方法并且该方法在测定的纯度水平上提供试验显著差异,则提供最高纯度水平的方法居支配地位。100%纯度的化合物或盐是通过标准分析方法测定的没有可检测杂质的化合物或盐。

[0049] 权利要求(即,具体权利要求)中无具体立体构型指定或这种指定少于所有手性中心的具体化合物的记载或描述旨在包括化合物的外消旋体、外消旋混合物、每个单独的对映异构体、非对映异构体混合物和每个单独的非对映异构体,其中这种形式由于存在一个或多个不对称中心是可能的。

[0050] 关于具有一个或多个不对称中心并且可以立体异构体混合物形式出现的本发明的化合物,基本纯的化合物可以为立体异构体的基本纯混合物或者基本纯的单个非对映异构体或对映异构体。所有这些化合物的异构体形式,无论是单独的或混合物形式,都在本发明的范围内。

[0051] 当任何变体(例如 R^1 、 R^a 等)在任何组分或式I中出现多于一次时,其每次出现时的定义独立于其在所有其他次出现时的定义。而且,取代基和/或变体的组合是可行的,只要这种组合产生稳定的化合物。取代基变体中穿过键的曲线代表连接点。

[0052] 在整个本公开使用的标准命名下,最后描述指定侧链的末端位置,前面是朝向连接点的相邻官能团。

[0053] 在选择本发明的化合物时,本领域技术人员将认识到遵照化学结构连接性和稳定性的公知原则选择各种取代基,即 R^1 、 R^2 等。

[0054] 术语“取代的”应视为包括被命名的取代基多次取代。公开或要求保护多个取代基部分时,取代的化合物可独立地被一个或多个公开的或要求保护的取代基部分取代一次或多次。独立地取代是指(两个或更多个)取代基可以相同或不同。

[0055] 当指出基团例如 C_{1-8} 烷基被取代时,这种取代也可以出现,其中这种基团是较大取代基的一部分,例如 $-C_{1-8}$ 烷基- C_{3-7} 环烷基和 $-C_{1-8}$ 烷基-芳基。

[0056] 在式I的化合物中,原子可以显示出其自然同位素丰度,或一个或多个原子可以在具有相同原子序数但原子量或质量数与自然界中主要发现的原子量或质量数不同的特定同位素中人工富集。本发明是指包括式I化合物的所有合适的同位素变体。例如,氢(H)的不同同位素形式包括氕(1H)和氘(2H 或D)。氕是自然界中发现的主要氢同位素。氘富集可以提供某些治疗优势,例如增加体内半衰期或减少剂量需求,或者可以提供可用作表征生物样

本的标准的化合物。可以通过本领域技术人员公知的常规技术或通过类似于本文实施例中描述的那些的方法使用合适的同位素富集的试剂和/或中间体制备式I内的同位素富集的化合物而不进行过度试验。

[0057] 除非在特定背景中相反明确指出,本文描述的任一各种环状的环和环体系可以与化合物剩余部分在任意环原子(即,任意碳原子或任意杂原子)处连接,条件是产生稳定化合物。

[0058] 除非相反明确指出,本文引用的所有范围都是包含性的。例如,描述为包含“1-4个杂原子”的杂芳香族环是指环可以包含1、2、3或4个杂原子。还应当理解本文引用的任何范围在其范围内包括所有在该范围内的子范围。因此,例如,描述为包含“1-4个杂原子”的杂环旨在包括作为其方面的包含2-4个杂原子、3或4个杂原子、1-3个杂原子、2或3个杂原子、1或2个杂原子、1个杂原子、2个杂原子、3个杂原子和4个杂原子的杂环。类似地,C₁₋₆当用于链时,例如烷基链,是指链可以包含1、2、3、4、5或6个碳原子。其还包括其中包含的所有范围,包括C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₃₋₆、C₄₋₆、C₅₋₆和所有其他可能的组合。

[0059] “稳定的”化合物为可以制备和分离的化合物,并且其结构和性质保持或者导致保持基本不变达一定时间段,所述时间段足以允许为了本文所述的目的(例如,治疗性给予个体)使用化合物。本发明的化合物限于式I包括的稳定化合物。

[0060] 术语“化合物”是指游离化合物,并且在他们稳定的程度上,及其任意水合物或溶剂化物。水合物是与水复合的化合物,并且溶剂化物是与有机溶剂复合的化合物。

[0061] 如上所述,本发明的化合物可以药学上可接受的盐的形式使用。术语“药学上可接受的盐”是指具有母体化合物效力的盐,并且其不是生物学上或在其他方面不需要的(例如,对其受体不是有毒的也不是在其他方面有害的)。例如可以通过用一摩尔当量的弱碱(例如,碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾或乙酸钠)处理本发明的化合物(例如,式I的化合物)形成药学上可接受的盐。在这种情况下,M为阳离子,例如Na⁺,如果用钠碱处理。

[0062] 本发明的化合物也可以前药形式使用。例如,-COOH中的氢可以用任一下列基团替换:C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、-C₁₋₆烷基-C₃₋₆环烷基、C₃₋₇环杂烷基、-C₁₋₆烷基-C₃₋₇环杂烷基、芳基、-C₁₋₁₀烷基-芳基、杂芳基和-C₁₋₁₀烷基-杂芳基。任一C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或C₃₋₇环杂烷基也可以被取代。任一芳基或杂芳基也可以如指出的被取代。

[0063] 如上所述,本发明包括药物组合物,其包含本发明的式I的化合物,任选一种或多种其他活性组分和药学上可接受的载体。载体的特征将依赖于给药途径。“药学上可接受的”是指药物组合物的成分必须互相兼容,不干扰活性成分的效力,并且对其受体不是有害的(例如有毒的)。因此,除了抑制剂之外,本发明的组合物还可以包含稀释剂、填充剂、盐、缓冲剂、稳定剂、增溶剂和本领域已知的其他物质。

[0064] 还如上所述,本发明包括治疗细菌感染的方法,其包括给予需要这种治疗的个体治疗有效量的式I的化合物,或其药学上可接受的盐。如本文所用的术语“个体”(或者,可替换地,“患者”)是指动物,优选哺乳动物,最优选人,其已是治疗、观察或试验的目标。关于式I的化合物的术语“给予”及其变体(例如,“给予”化合物)是指为需要治疗的个体提供化合物或其药学上可接受的盐。当化合物或其盐以与一种或多种其他活性剂的组合形式提供时,“给予”及其变体各自理解为包括同时或在不同时间提供化合物或其盐和其他试剂。当组合的试剂同时给予时,他们可以在单一组合物中一起给予,或者他们可以分别给予。应当

理解活性剂的“组合”可以为包含所有活性剂的单一组合物,或者各自包含一种或多种活性剂的多个组合物。在两种活性剂的情况下,组合可以为包含两种试剂的单一组合物或者各自包含试剂之一的两个分开的组合物;在三种活性剂的情况下,组合可以为包含所有三种试剂的单一组合物,各自包含试剂之一的三个分开的组合物,或者两个组合物,其中一个包含两种试剂,另一个包含第三种试剂;等等。

[0065] 本发明的组合物和组合适合以有效量给予。关于阿根诺卡菌素类化合物如本文所用的术语“有效量”是指足以抑制DnaE和/或导致杀菌或抑菌作用的活性化合物的量。在一个实施方案中,有效量是“治疗有效量”,是指可以克服细菌耐药性并且足以抑制细菌复制和/或导致细菌杀灭的活性化合物的量。当活性化合物(即,活性成分)以盐的形式给予时,提及活性成分的量是提及化合物游离酸或游离碱形式的量。

[0066] 适当地,本发明组合物的给予是肠胃外、口服、舌下、经皮、局部、鼻内、气管内、眼内或直肠内给予,其中使用本领域公知的配制方法适当配制组合物以通过所选途径给予,包括例如,制备和给予制剂的方法,其描述于Remington - The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, 2006的第39、41、42、44和45章。在一个实施方案中,本发明的化合物在医用设备中静脉内给予。在另一实施方案中,给予以片剂或胶囊剂等形式口服给予。本发明化合物及其药学上可接受的盐的剂量可以在宽限度内改变并且在每个特定情况下应该根据个体条件和待控制的病原体自然调节。通常,对于用于治疗细菌感染,日剂量可以为0.005 mg/kg至100 mg/kg、0.01 mg/kg至10 mg/kg、0.05 mg/kg至5 mg/kg、0.05 mg/kg至1 mg/kg。

[0067] 在某些实施方案中,本发明的化合物以用于口服、静脉内、肌内、鼻或局部给药的药物制剂形式提供。因此,在某些实施方案中,制剂以剂型制备,例如但不限于,片剂、胶囊剂、液体(溶液或悬浮液)、栓剂、软膏、乳膏或气雾剂。在某些实施方案中,目前公开的主题提供这种化合物和/或制剂,其是已冻干的并且可以重构以形成用于例如通过静脉内或肌内注射给予的药学上可接受的制剂。

[0068] 本发明化合物的静脉内给予可以通过用可接受的溶剂重构化合物的粉末形式进行。合适的溶剂包括例如盐水溶液(例如,0.9%氯化钠注射液)和无菌水(例如,无菌注射用水,具有对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯的抑菌注射用水,或具有0.9%苯甲醇的抑菌注射用水)。化合物的粉末形式可以通过化合物的 γ 照射或冻干化合物溶液获得,然后可以在室温或低于室温储存(例如,在密封小瓶中)粉末直到将其重构。重构IV溶液中的化合物浓度范围可以例如为约0.1 mg/mL至约20 mg/mL。

[0069] 目前公开的主题的方法可用于治疗这些疾病状态,因为他们抑制疾病状态的发作、发展或传播,导致疾病状态的衰退,治愈疾病状态,或者在其他方面改善患有疾病状态或处于感染疾病状态风险中的个体的一般健康状况。因此,根据目前公开的主题,术语“治疗(treat或treating)”及其语法上的变体以及短语“治疗方法”是指包括任意所需治疗干预,包括但不限于治疗个体现有感染的方法,和预防(即防止)感染的方法,例如在已经暴露于本文公开的微生物的个体中,或者在预期暴露于本文公开的微生物的个体中。

[0070] 可通过本发明的化合物治疗的感染可以由各种微生物导致,包括真菌、藻类、原生动物、细菌和病毒。在一些实施方案中,感染是细菌感染。可以通过本发明的方法治疗的示例性微生物感染包括但不限于,由以下的一种或多种导致的感染:金黄色葡萄球菌

(*Staphylococcus aureus*)、粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*)、炭疽杆菌 (*Bacillus anthracis*)、链球菌属 (*Streptococcus species*) (例如, 酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*) 和肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*))、大肠杆菌 (*Escherichia coli*)、绿脓假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、洋葱伯克霍尔德菌 (*Burkholderia cepacia*)、变形杆菌属 (*Proteus species*) (例如, 奇异变形杆菌 (*Proteus mirabilis*) 和普通变形杆菌 (*Proteus vulgaris*))、肺炎克雷伯菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、鲍氏不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*)、*Strenotrophomonas maltophilia*、结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)、牛结核分枝杆菌 (*Mycobacterium bovis*)、其他结核病分枝杆菌复合群, 和非结核病分枝杆菌, 包括溃疡分枝杆菌 (*Mycobacterium ulcerans*)。

[0071] 在某些实施方案中, 感染是革兰氏阳性菌感染。在某些实施方案中, 感染选自分枝杆菌感染、炭疽杆菌 (*Bacillus anthracis*) 感染、粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*) 感染和肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 感染。

[0072] 在某些实施方案中, 预防性给予式 (I) 的化合物以防止或降低下列之一的发生率: (a) 处于感染风险中的个体的结核分枝杆菌感染; (b) 结核分枝杆菌感染复发; 和 (c) 其组合。在某些实施方案中, 给予式 (I) 的化合物以治疗现有结核分枝杆菌感染。在某些实施方案中, 给予式 (I) 的化合物以治疗结核分枝杆菌多药耐药性菌株感染 (即, 耐两种或更多种以前已知的抗结核药物的菌株, 所述抗结核药物例如异烟肼、乙胺丁醇、利福平、卡那霉素、卷曲霉素、利奈唑胺和链霉素)。在某些实施方案中, 式 (I) 的化合物对抗结核分枝杆菌的最低抑菌浓度 (MIC) 为 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 或更低。在某些实施方案中, 给予式 (I) 的化合物以治疗结核分枝杆菌多药耐药性菌株感染。

[0073] 因此, 目前公开的主题的方法可用于治疗结核病, 因为他们抑制 TB 感染的发作、发展或传播, 导致 TB 感染的衰退, 治愈 TB 感染, 或者在其他方面改善患有结核病或处于感染结核病风险中的个体的一般健康状况。

[0074] 患有结核分枝杆菌或其他结核病相关感染的个体可以通过许多技术确定, 例如痰涂片、胸部 X-射线、结核病皮肤测试 (即, Mantoux 测试或 PPD 测试), 和/或通过存在其他临床症状 (例如, 胸痛、咳血、发烧、盗汗、食欲降低、疲劳等) 确定。若需要, 可从认为患有 TB 的个体分离细菌 RNA、DNA 或蛋白质, 并且通过本领域已知的方法分析, 并与细菌 RNA、DNA 或蛋白质的已知核酸或氨基酸序列比较。

[0075] 在一些实施方案中, 式 I、Ia、Ib 或 Ic 的化合物对抗结核分枝杆菌的最低抑菌浓度 (MIC) 为 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 或更少。MIC 可以通过本领域已知的方法确定, 例如描述于 Hurdle 等人, 2008, *J. Antimicrob. Chemother.* 62:1037-1045。

[0076] 在一些实施方案中, 本发明的方法进一步包括给予个体另外的治疗化合物。在一些实施方案中, 在一种或多种另外的治疗化合物之前、之后或同时给予个体本发明的化合物。在一些实施方案中, 另外的治疗化合物是抗生素。在一些实施方案中, 另外的治疗化合物是抗结核治疗化合物。在一些实施方案中, 另外的治疗化合物选自异烟肼、乙胺丁醇、利福平、卡那霉素、卷曲霉素、利奈唑胺和链霉素。

[0077] 本发明因此在另一方面提供组合, 其包含式 I 的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种另外的治疗剂。这种一种或多种另外的治疗剂的实例是抗结核药剂, 其包括但不限于阿米卡星、氨基水杨酸、卷曲霉素、环丝氨酸、乙胺丁醇、乙硫异烟胺、异烟肼、卡那

霉素、吡嗪酰胺、利福霉素类(例如利福平、利福喷丁和利福布丁)、链霉素、克拉霉素、阿奇霉素、噁唑烷酮类和氟喹诺酮类(例如氧氟沙星、环丙沙星、莫西沙星和加替沙星)。这种化疗通过主治医生的判断使用优选药物组合确定。用于治疗非耐药的结核分枝杆菌感染的“一线”化疗剂包括异烟肼、利福平、乙胺丁醇、链霉素和吡嗪酰胺。用于治疗已证明对一种或多种“一线”药物具有耐药性的结核分枝杆菌感染的“二线”化疗剂包括氧氟沙星、环丙沙星、乙硫异烟胺、氨基水杨酸、环丝氨酸、阿米卡星、卡那霉素和卷曲霉素。除了上述那些,还存在许多新的产生于临床研究的抗结核治疗剂,其也可以用作与式I的化合物组合的一种或多种另外的治疗剂,包括但不限于TMC-207、OPC-67683、PA-824、LL-3858和SQ-109。

[0078] 因此,可与式I、Ia、Ib或Ic的化合物组合的其他抗生素为例如利福平(rifampicin或rifampin);异烟肼;吡嗪酰胺;阿米卡星;乙硫异烟胺;莫西沙星;乙胺丁醇;链霉素;对氨基水杨酸;环丝氨酸;卷曲霉素;卡那霉素;氨硫脲;PA-824;喹诺酮类/氟喹诺酮类,例如氧氟沙星、环丙沙星、司帕沙星;大环内酯类,例如克拉霉素、氯法齐明、羟氨苄青霉素-克拉维酸;利福霉素;利福布丁;利福喷丁。

[0079] 在另一方面中,一种或多种另外的治疗剂为例如可用于治疗哺乳动物结核病的药剂、治疗疫苗、抗菌剂、抗病毒剂;抗生素和/或用于治疗HIV/AIDS的药剂。这种治疗剂的实例包括异烟肼(INH)、乙胺丁醇、利福平、吡嗪酰胺、链霉素、卷曲霉素、环丙沙星和氯法齐明。

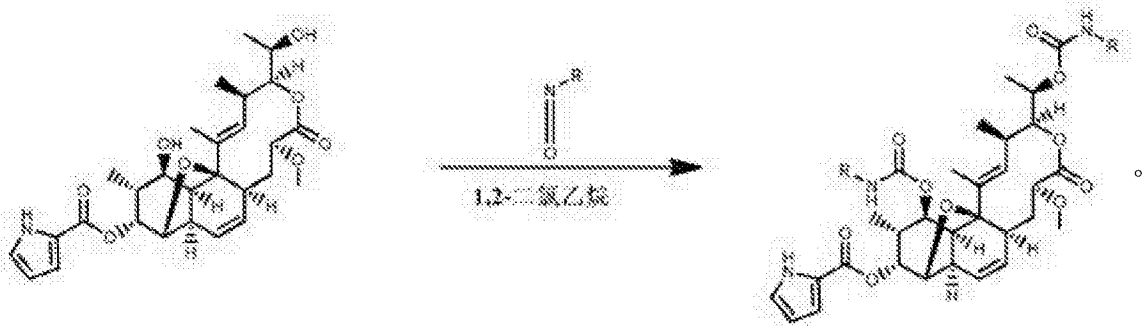
[0080] 在一个方面,一种或多种另外的治疗剂是治疗疫苗。式I的化合物或其药学上可接受的盐因此可与对抗分枝杆菌感染的疫苗,特别是对抗结核分枝杆菌感染的疫苗组合给予。现有的对抗分枝杆菌感染的疫苗包括卡介苗(BCG)。目前在开发中的用于治疗、预防或改善分枝杆菌感染的疫苗包括:改良BCG菌株,其重组表达另外的抗原、细胞因子和其他旨在改善效力或安全性的药剂;减弱的分枝杆菌,其表达比BCG更类似于结核分枝杆菌的抗原组合;和亚单位疫苗。亚单位疫苗可以一种或多种单个蛋白质抗原或多个蛋白质抗原的一种或多种融合物的形式给予,其任一个可以被任选佐剂化,或以编码一种或多种单个蛋白质抗原或者编码多个蛋白质抗原的一种或多种融合物的多核苷酸形式给予,例如,其中多核苷酸以表达载体给予。亚单位疫苗的实例包括但不限于:M72,衍生自抗原Mtb32a和Mtb39的融合蛋白;HyVac-1,衍生自抗原85b和ESAT-6的融合蛋白;HyVac-4,衍生自抗原85b和Tb10.4的融合蛋白;MVA85a,表达抗原85a的改良牛痘病毒Ankara;和Aeras-402,表达衍生自抗原85a、抗原85b和Tb10.4的融合蛋白的腺病毒35。

[0081] 本文使用的缩写包括下列:ACN = 乙腈;CDC1₃ = 氘代氯仿;DABCO = 1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷;DCE = 1,2-二氯乙烷;DCM = 二氯甲烷;DMAP = 4-二甲基氨基吡啶或N,N-二甲基氨基吡啶;DME = 二甲基乙醚;DMF = N,N-二甲基甲酰胺;DMSO = 二甲基亚砜;Et = 乙基;EtOAc = 乙酸乙酯;H₂ = 氢气,HPLC = 高效液相色谱;LC-MS = 液相色谱/质谱;Me = 甲基;MeCN = 乙腈;MeOH = 甲醇;MHBII = II型Mueller Hinton肉汤;MIC = 最低抑菌浓度;MW = 分子量;NBS = N-溴代琥珀酰亚胺;MS = 质谱;Pd-C = 钯碳;RT = 室温;TEA = 三乙胺;TFA = 三氟乙酸;THF = 四氢呋喃;TBDMs = 叔丁基二甲基甲硅烷基;TSB = 胰蛋白胨大豆肉汤。

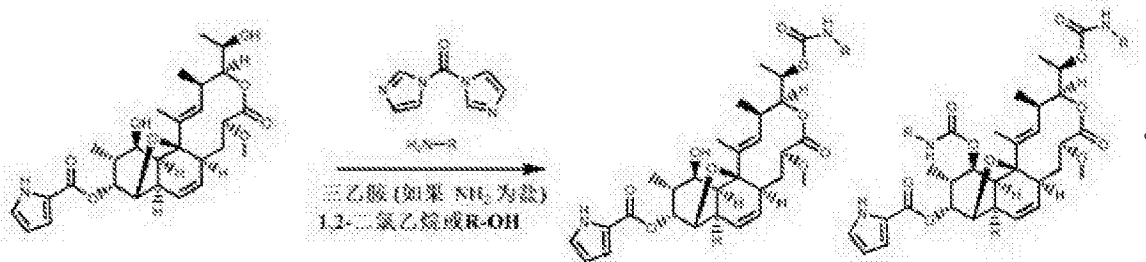
[0082] 本文公开的化合物可以根据下列反应方案和实施例或其变体使用容易得到的起始物质、反应物和常规合成步骤制备。在这些反应中,还可以利用本身对本领域技术人员而

言已知,但未更详细提及的变体。此外,根据下列反应方案和实施例,制备本文公开的化合物的其他方法对于本领域技术人员而言是容易明白的。

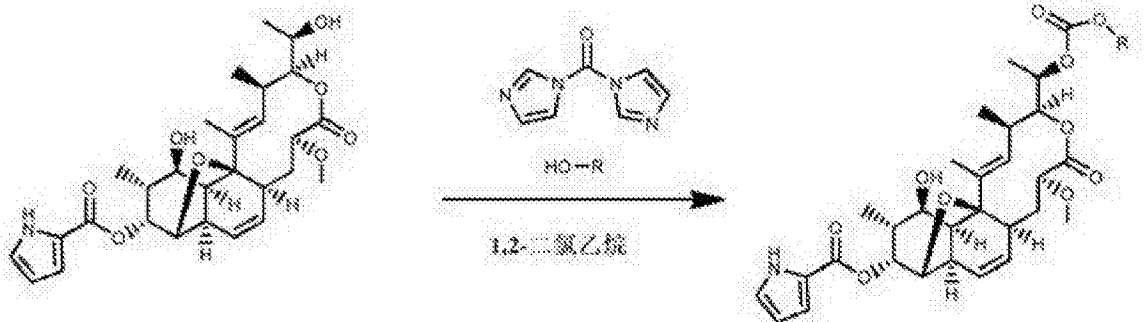
[0083] 方案1



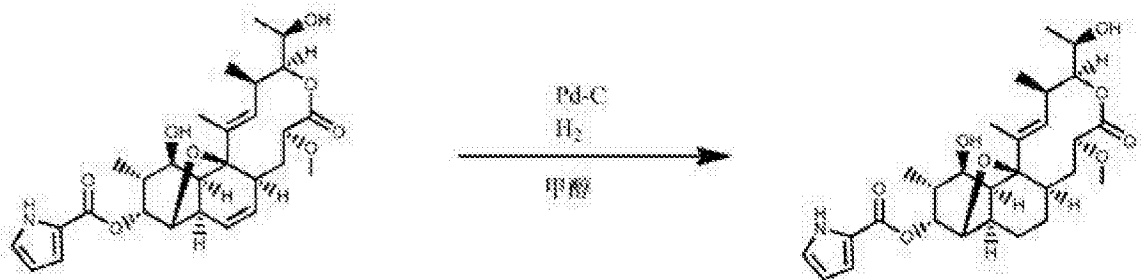
[0084] 方案 2



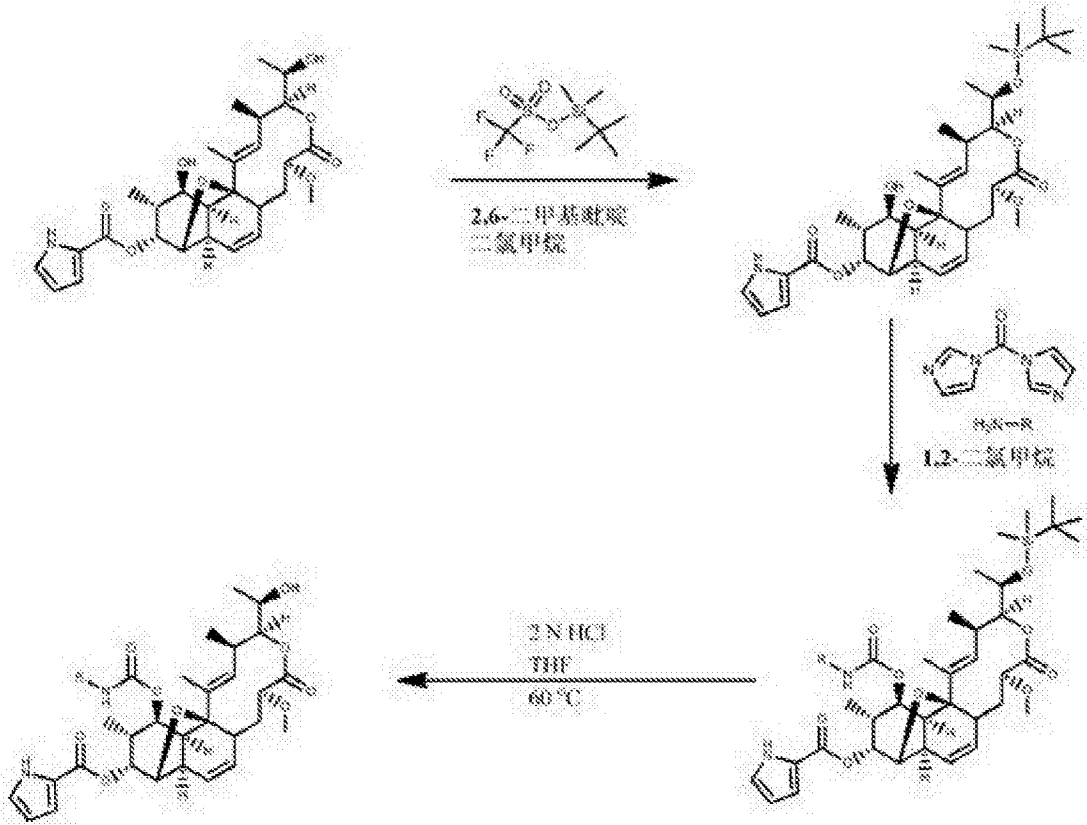
[0085] 方案 3



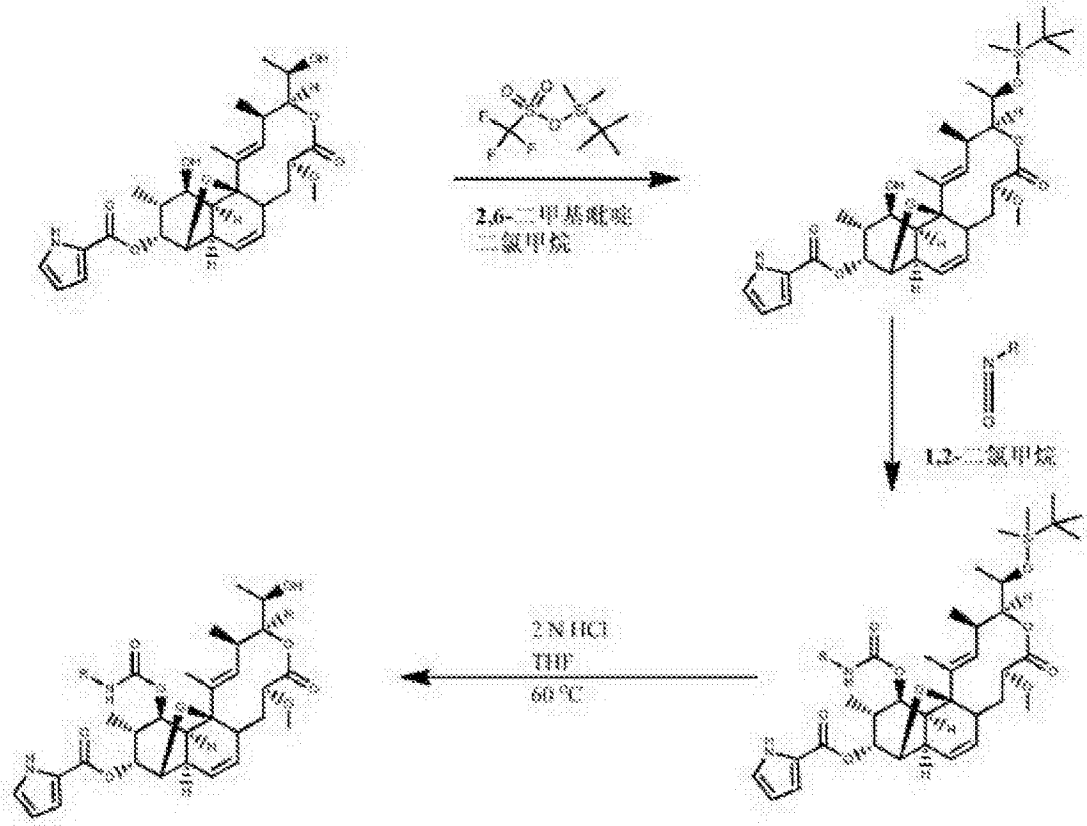
[0086] 方案 4



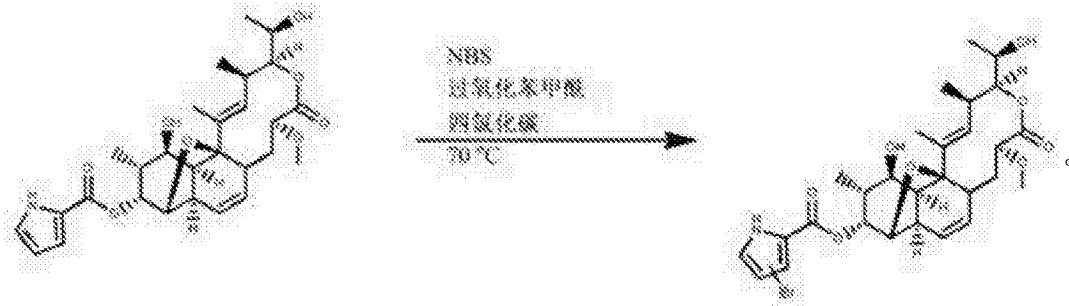
[0087] 方案 5



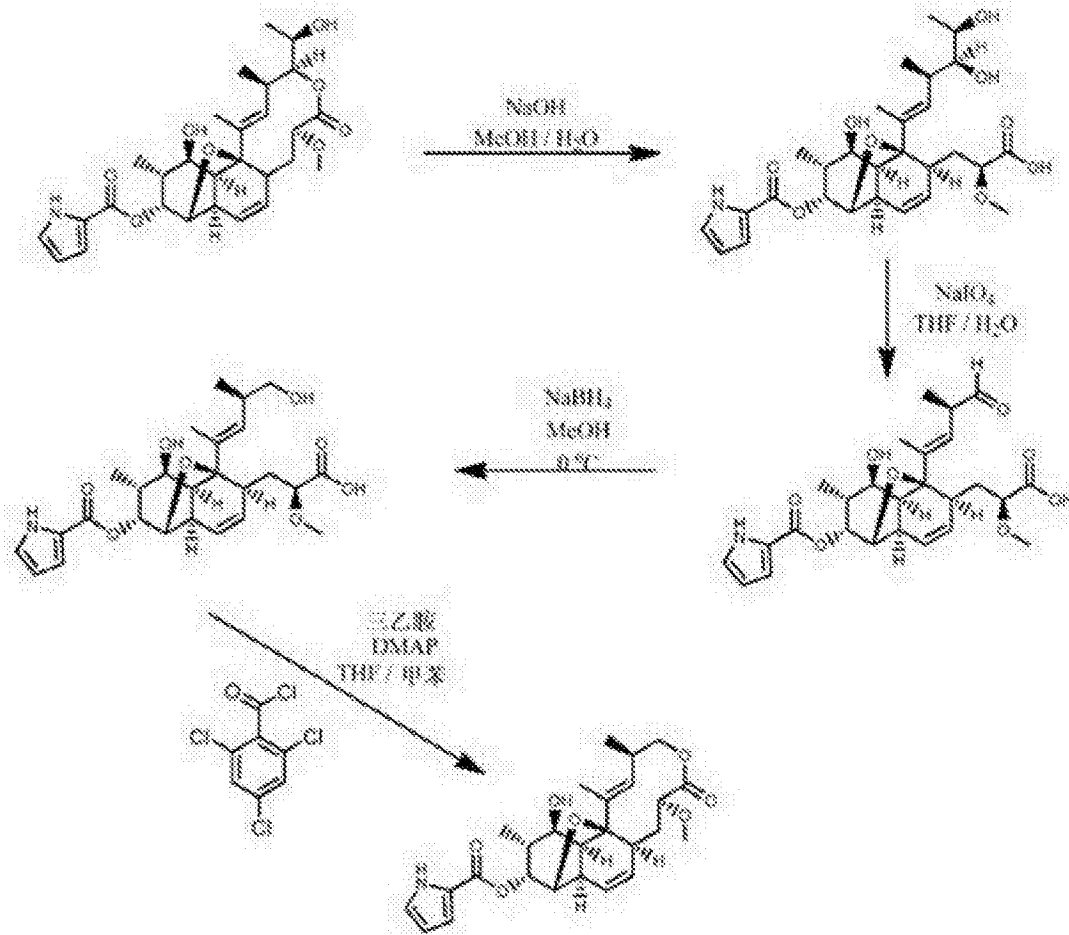
[0088] 方案 6



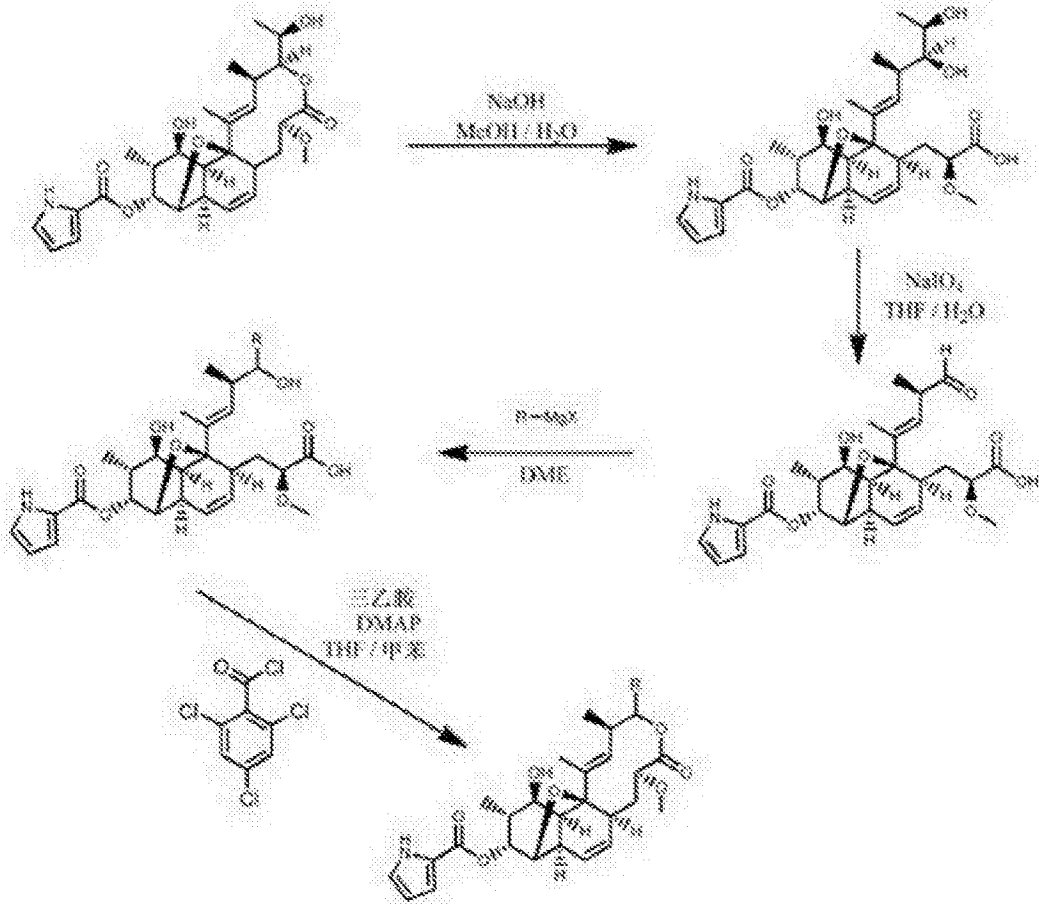
[0089] 方案 7



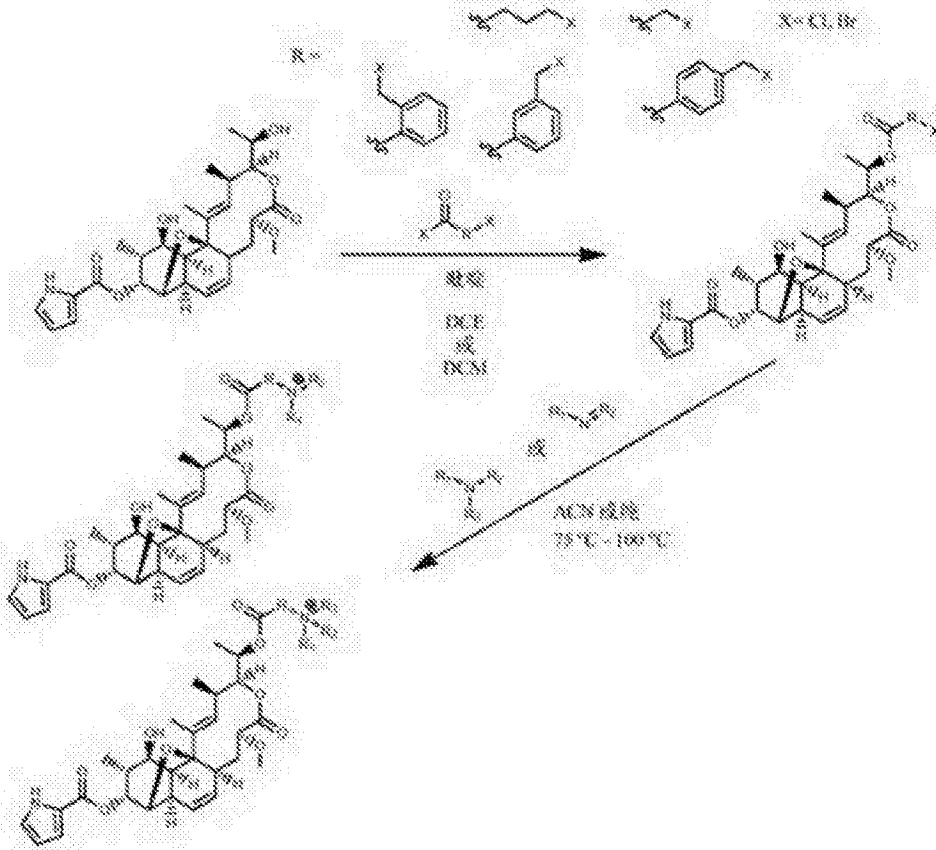
[0090] 方案 8



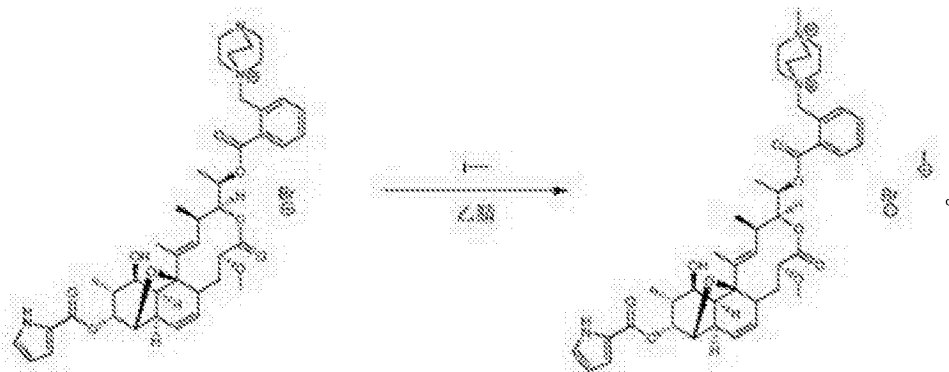
[0091] 方案 9



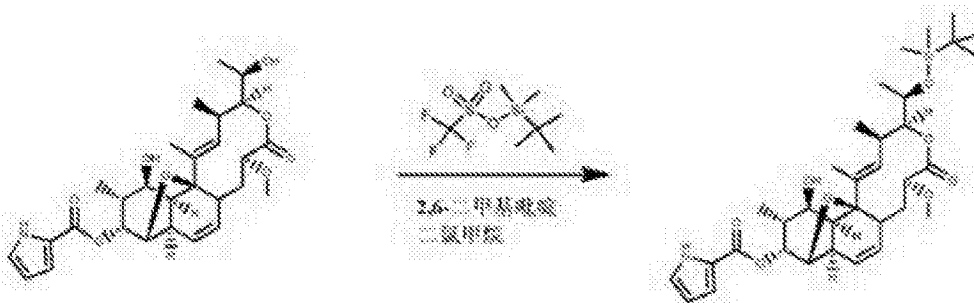
[0092] 方案 10



[0093] 方案 11



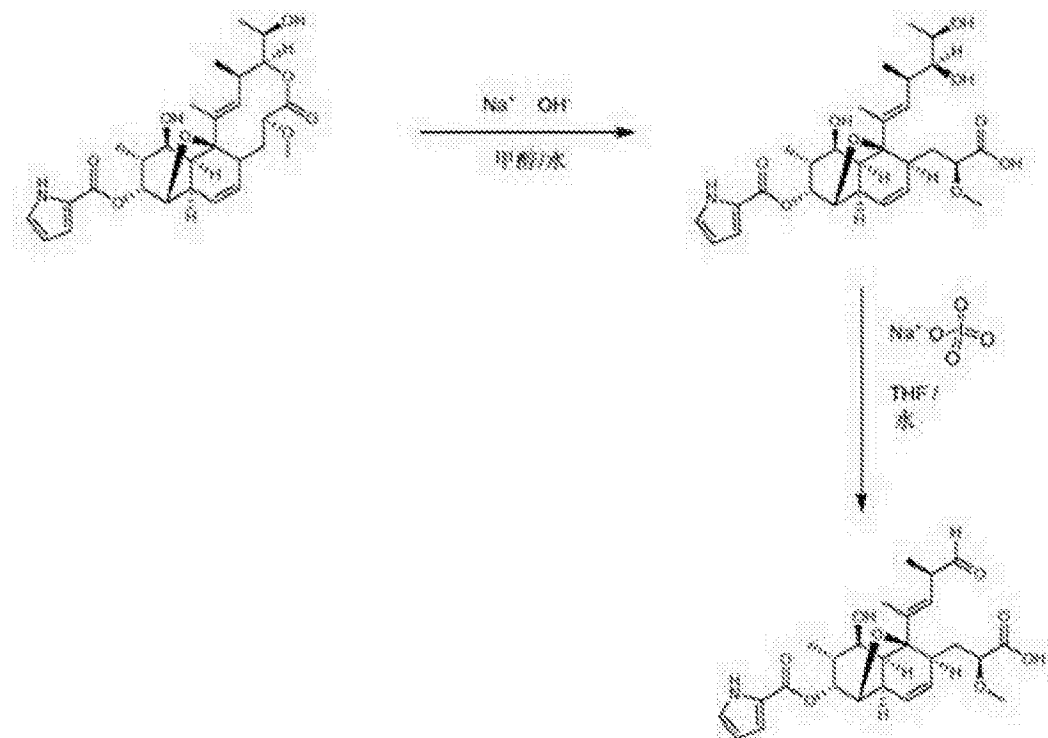
[0094] 中间体 1



(3R,4S,7S,10aR,11R,12R,13R,14R,14aS,14bS,E)-4-((R)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-14-羟基-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯

将2,6-二甲基吡啶 (0.11 ml, 0.944 mmol) 和叔丁基二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯 (0.15 ml, 0.653 mmol) 加入至阿根诺卡菌素 (160.0 mg, 0.310 mmol) 的二氯甲烷 (2.0 ml) 搅拌溶液, 将其脱气并在氮气下放置。反应混合物为浅琥珀色溶液, 将其在室温下搅拌。1小时后, 在减压下蒸发反应混合物, 然后在二氯甲烷 (20 ml) 和水 (20 ml) 之间分配。用二氯甲烷 (1 x 20 ml) 萃取水层。合并有机层, 经硫酸镁干燥, 过滤, 并在减压下蒸发以得到黄色油状物。将油溶于二氯甲烷并通过正相色谱在ISCO companion上纯化, 用20% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱2分钟, 然后20% - 40% 乙酸乙酯 / 己烷梯度。合并产物级分, 蒸发, 并从苯中冻干所得残留物以得到为白色固体的标题化合物。 $C_{34}H_{51}NO_8Si$ 1H NMR δ (ppm) $CDCl_3$: 9.07 (s, 1 H); 7.00 (td, $J = 2.7, 1.4$ Hz, 1 H); 6.89 (ddd, $J = 3.8, 2.4, 1.4$ Hz, 1 H); 6.29 (dt, $J = 3.8, 2.6$ Hz, 1 H); 5.86 (ddd, $J = 9.3, 6.8, 1.7$ Hz, 1 H); 5.59 (dd, $J = 9.3, 3.2$ Hz, 1 H); 5.54 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H); 5.14 (t, $J = 5.0$ Hz, 1 H); 4.23 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H); 4.13 (dq, $J = 8.1, 6.1$ Hz, 1 H); 3.72 (dd, $J = 11.6, 4.2$ Hz, 1 H); 3.67 (ddd, $J = 10.9, 7.2, 2.8$ Hz, 1 H); 3.31 (s, 3 H); 3.04-3.07 (m, 1 H); 2.50-2.55 (m, 4 H); 2.31-2.37 (m, 2 H); 1.83 (s, 3 H); 1.38-1.43 (m, 2 H); 1.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H); 1.22 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H); 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H); 0.92 (s, 9 H); 0.13 (s, 3 H); 0.13 (s, 3 H)。

[0095] 中间体 2



(S)-3-((1S,2S,4aR,5R,6R,7R,8R,8aS)-6-((1H-吡咯-2-羰基)氧基)-8-羟基-7-甲基-1-((R,E)-4-甲基-5-氧代戊-2-烯-2-基)-1,2,4a,5,6,7,8,8a-八氢-1,5-环氧萘-2-基)-2-甲氧基丙酸

(S)-3-((1S,2S,4aR,5R,6R,7R,8R,8aS)-6-((1H-吡咯-2-羰基)氧基)-1-((4R,5S,6R,E)-5,6-二羟基-4-甲基庚-2-烯-2-基)-8-羟基-7-甲基-1,2,4a,5,6,7,8,8a-八氢-1,5-环氧萘-2-基)-2-甲氧基丙酸

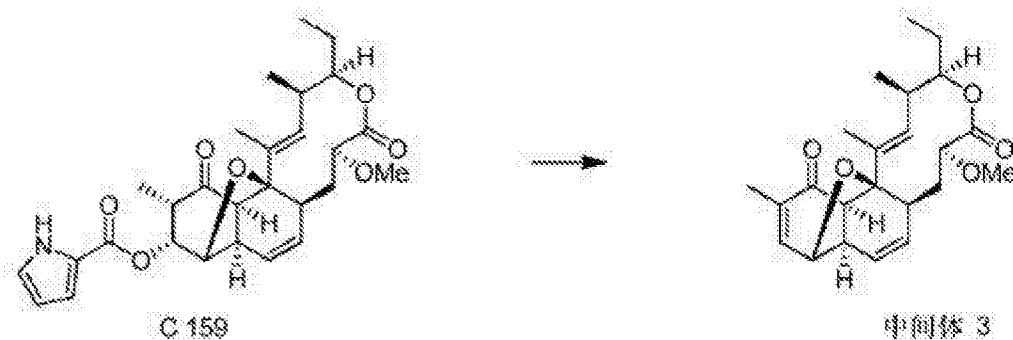
将5N氢氧化钠(0.3 ml, 1.500 mmol)加入至阿根诺卡菌素(0.56 g, 1.086 mmol)的甲醇(5.25 ml)和水(5.25 ml)的搅拌溶液。加入氢氧化钠导致形成白色沉淀,其快速溶解以得到淡黄色溶液,将其在室温下搅拌。1小时后,用2N HCl酸化反应混合物至pH 2。在减压下浓缩反应混合物至约1-2 ml,然后在乙酸乙酯(50 ml)和水(50 ml)之间分配。加入几毫升盐水以改善层分离。用乙酸乙酯(3 x 30 ml)萃取水层。合并有机层,经硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。从乙醇和苯冻干所得残留物以得到白色固体形式的所需产物,将其用于下一步而不进行进一步纯化。LC-MS: 计算值 $C_{28}H_{39}NO_9$ 533.26 实测值 m/e : 534.13 ($M+H$)⁺ (R_t 1.74 / 4 min)。

[0096] (S)-3-((1S,2S,4aR,5R,6R,7R,8R,8aS)-6-((1H-吡咯-2-羰基)氧基)-8-羟基-7-甲基-1-((R,E)-4-甲基-5-氧代戊-2-烯-2-基)-1,2,4a,5,6,7,8,8a-八氢-1,5-环氧萘-2-基)-2-甲氧基丙酸

将高碘酸钠(138.3 mg, 0.647 mmol)加入至(S)-3-((1S,2S,4aR,5R,6R,7R,8R,8aS)-6-((1H-吡咯-2-羰基)氧基)-1-((4R,5S,6R,E)-5,6-二羟基-4-甲基庚-2-烯-2-基)-8-羟基-7-甲基-1,2,4a,5,6,7,8,8a-八氢-1,5-环氧萘-2-基)-2-甲氧基丙酸(264.2 mg, 0.495 mmol)的四氢呋喃(3.96 ml)和水(0.99 ml)的搅拌溶液。反应混合物为无色溶液,将其在室温下搅拌。1.5小时后,在乙酸乙酯(50 ml)和0.1 M亚硫酸氢钠水溶液(30 ml)之间分配反应混合物。用乙酸乙酯(3 x 30 ml)萃取水层。合并有机层,经硫酸钠干燥,过滤并

减压蒸发。从乙醇和苯冻干所得残留物以得到黄色固体形式的标题化合物,将其用于下一反应而不进行进一步纯化。LC-MS: 计算值 $C_{26}H_{33}NO_8$ 487.22 实测值 m/e : 488.09 (M+H)⁺ (Rt 1.78 / 4 min); ¹H NMR δ (ppm) CD₃OD: 11.27 (s, 1 H); 9.50 (d, J = 1.8 Hz, 1 H); 6.96-6.97 (m, 1 H); 6.85-6.86 (m, 1 H); 6.18-6.20 (m, 1 H); 5.91 (dd, J = 9.6, 6.8 Hz, 1 H); 5.62-5.69 (m, 2 H); 5.06 (t, J = 5.0 Hz, 1 H); 4.30-4.38 (m, 1 H); 4.17 (d, J = 4.8 Hz, 1 H); 3.80-3.84 (m, 1 H); 3.66 (dd, J = 10.9, 2.8 Hz, 1 H); 3.33 (s, 3 H); 2.60-2.70 (m, 3 H); 2.49 (t, J = 3.3 Hz, 1 H); 1.70 (d, J = 7.3 Hz, 3 H); 1.40-1.45 (m, 1 H); 1.16-1.19 (m, 1 H); 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3 H); 0.89 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)。

[0097] 中间体 3



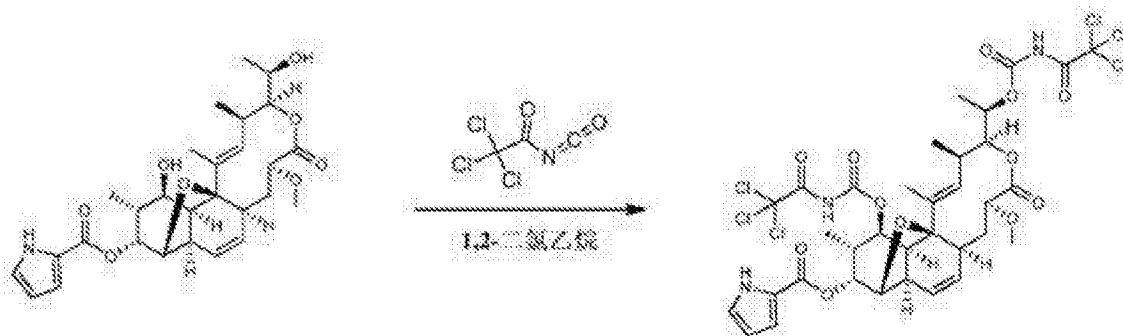
(3R,4R,7S,8aS,10aR,11R,14aR,14bS,E)-4-乙基-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,8,8a,10a,11-六氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6,14(7H,14aH)-二酮

向(3R,4R,7S,8aS,10aR,11R,12R,13S,14aR,14bS,E)-4-乙基-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6,14-二氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯 (C 159, 描述于实施例159; 26 mg, 0.05 mmol) 的甲苯(0.5 mL)混合物中加入吡咯烷(17 μ L, 0.2 mmol)和乙酸(12 μ L, 0.2 mmol)并在室温下搅拌所得混合物过夜。然后加热反应至50 $^{\circ}$ C达四小时。冷却至室温后,通过制备薄层色谱(4:1 己烷 : 乙酸乙酯)纯化反应混合物以得到中间体化合物(3R,4R,7S,8aS,10aR,11R,14aR,14bS,E)-4-乙基-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,8,8a,10a,11-六氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6,14(7H,14aH)-二酮 (0.03 mmol)。

[0098] ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.18-7.19 (m, 1 H), 5.89-5.93 (m, 1 H), 5.69 (dd, 1 H), 5.35 (d, 1 H), 5.11 (ddd, 1 H), 4.50 (d, 1 H), 3.68 (dd, 1 H), 3.46 (t, 1 H), 3.29 (s, 3 H), 3.21 (s, 1 H), 3.18 (t, 1 H), 2.78 (d, 1 H), 2.60-2.63 (m, 1 H), 2.45 (ddd, 1 H), 1.65 (d, 3 H), 1.60 (s, 3 H), 1.50-1.54 (m, 1 H), 1.01 (d, 3 H), 0.93-0.96 (m, 3 H)。

实施例

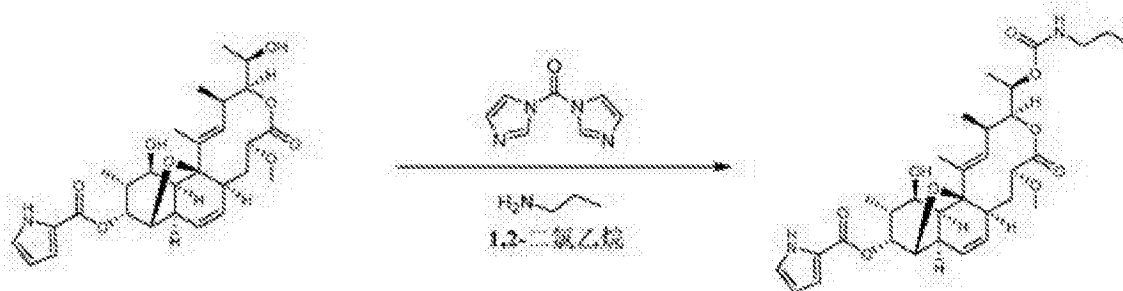
[0099] 实施例1



(3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12R,13R,14R,14aS,14bS,E)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-14-(((2,2,2-三氯乙酰基)氨基甲酰基)氧基)-4-((R)-1-(((2,2,2-三氯乙酰基)氨基甲酰基)氧基)乙基)-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯

将三氯乙酰基异氰酸酯 (0.6 μ l, 4.85 μ mol) 加入至阿根诺卡菌素 (2.5 mg, 4.85 μ mol) 的 1,2-二氯乙烷 (0.25 ml) 搅拌溶液。反应混合物为无色溶液, 将其在室温下搅拌。1 小时后, 在减压下蒸发反应混合物。在 Waters Sunfire C18, 30x150 mm 柱上纯化所得残留物, 用乙腈 / 水 + 0.1% TFA 洗脱, 在 20 ml / min 下, 使用 12 分钟 20-100% 乙腈 / 水梯度, 然后 6 分钟乙腈冲洗。合并产物级分, 在减压下蒸发, 并从苯冻干以得到白色固体形式的标题化合物。LC-MS: 计算值 $C_{34}H_{37}Cl_6N_3O_{12}$ 891.05 实测值 m/e : 892.17 ($M+H$)⁺ (R_t 2.62 / 4 min); ¹H NMR δ (ppm) CD_3OD : 11.41 (s, 1 H); 6.99 (td, $J = 2.6, 1.4$ Hz, 1 H); 6.92 (dt, $J = 3.6, 1.8$ Hz, 1 H); 6.21 (dt, $J = 3.7, 2.3$ Hz, 1 H); 5.94 (ddd, $J = 9.4, 7.0, 1.7$ Hz, 1 H); 5.63 (dd, $J = 9.4, 3.0$ Hz, 1 H); 5.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H); 5.38 (t, $J = 6.6$ Hz, 1 H); 5.24-5.28 (m, 1 H); 5.14 (t, $J = 4.9$ Hz, 1 H); 4.21 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H); 3.72 (dd, $J = 11.5, 3.7$ Hz, 1 H); 3.17-3.23 (m, 1 H); 2.87 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H); 2.82 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H); 2.66-2.72 (m, 1 H); 2.51 (ddd, $J = 15.1, 11.6, 4.2$ Hz, 1 H); 2.34 (s, 1 H); 1.61 (s, 3 H); 1.43 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H); 1.39 (dt, $J = 15.2, 3.3$ Hz, 1 H); 1.19 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H); 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H)。

[0100] 实施例2



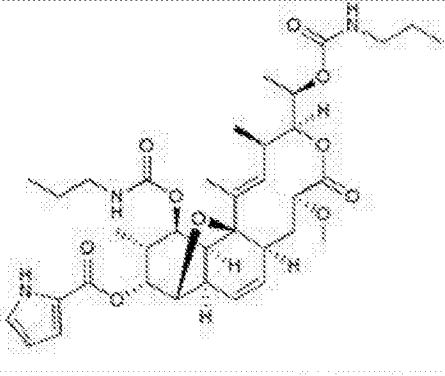
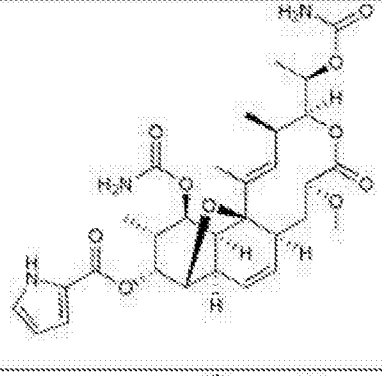
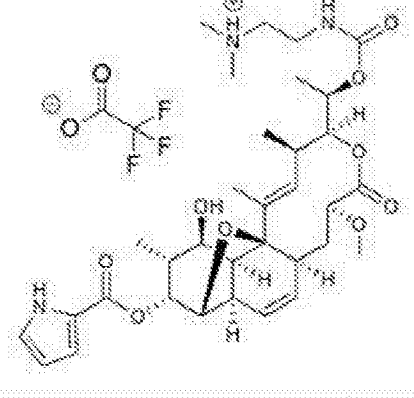
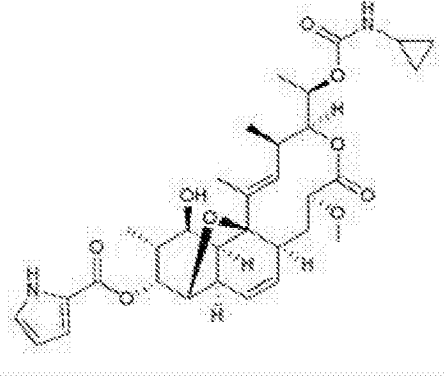
(3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12R,13R,14R,14aS,14bS,E)-14-羟基-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-4-((R)-1-((丙基氨基甲酰基)氧基)乙基)-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯

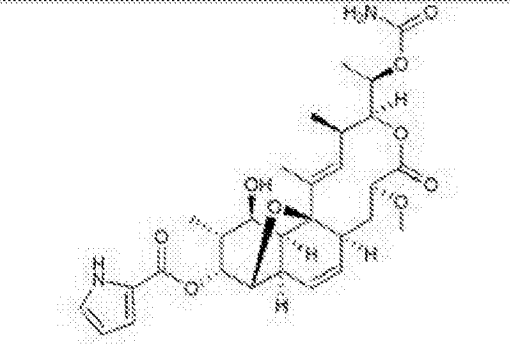
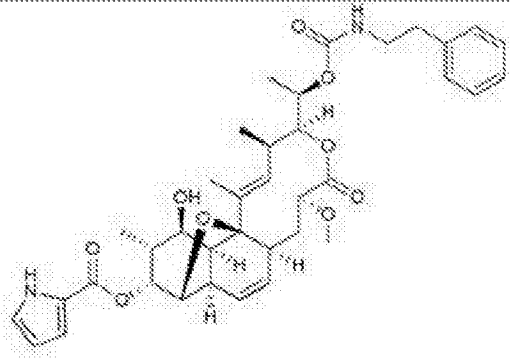
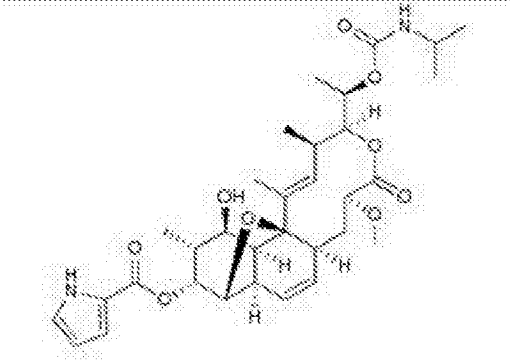
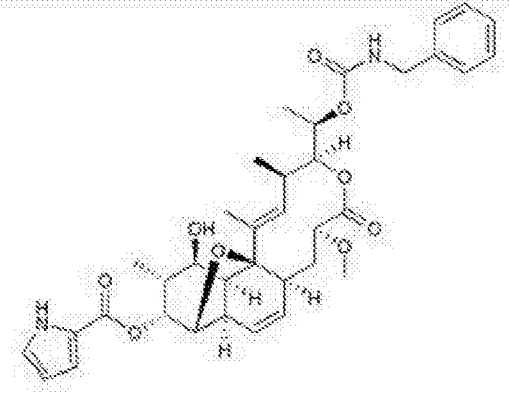
将 N,N' -羰基二咪唑 (1.3 mg, 8.02 μ mol) 加入至阿根诺卡菌素 (4.0 mg, 7.76 μ mol) 的 1,2-二氯乙烷 (0.25 ml) 的搅拌溶液。反应混合物为无色溶液, 将其在室温下搅拌。

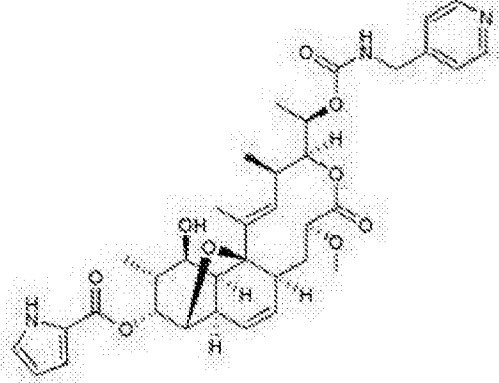
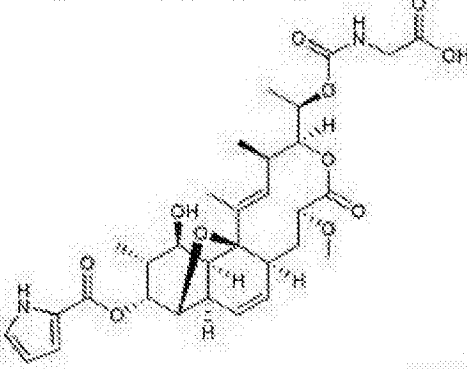
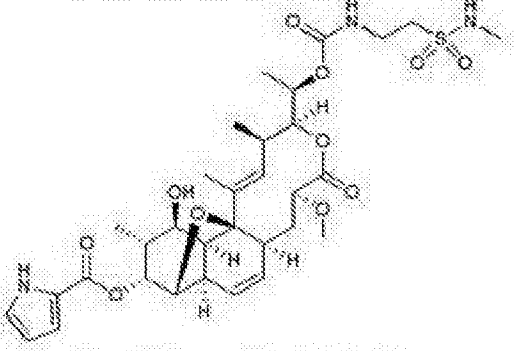
5.5小时后,向反应混合物中加入N-丙基胺 (3 μ l, 0.037 mmol)。另外16小时后,蒸发反应混合物并在高真空下放置所得残留物。在Waters Sunfire C18, 30x150 mm柱上纯化残留物,用乙腈 / 水 + 0.1% TFA洗脱,在20 ml / min下,使用17分钟20-100% 乙腈 / 水梯度,然后2分钟乙腈冲洗。合并产物级分,在减压下蒸发,并从乙醇和苯冻干以得到白色固体形式的标题化合物。LC-MS: 计算值 $C_{32}H_{44}N_2O_9$ 600.30 实测值 m/e: 601.27 (M+H)⁺ (Rt 2.24 / 4 min); ¹H NMR δ (ppm) CD₃OD: 11.28 (s, 1 H); 6.97 (td, J = 2.7, 1.5 Hz, 1 H); 6.86 (ddd, J = 3.6, 2.4, 1.5 Hz, 1 H); 6.19 (dt, J = 3.7, 2.3 Hz, 1 H); 5.90 (ddd, J = 9.4, 7.0, 1.7 Hz, 1 H); 5.59 (dd, J = 9.4, 3.0 Hz, 1 H); 5.45 (d, J = 7.5 Hz, 1 H); 5.29 (t, J = 7.1 Hz, 1 H); 5.02 (t, J = 4.9 Hz, 1 H); 4.96-5.00 (m, 1 H); 4.12 (d, J = 4.9 Hz, 1 H); 3.66-3.71 (m, 2 H); 3.28 (s, 3 H); 3.05-3.09 (m, 3 H); 2.60 (d, J = 7.0 Hz, 1 H); 2.46-2.52 (m, 2 H); 2.30-2.34 (m, 2 H); 1.77 (s, 3 H); 1.45-1.50 (m, 2 H); 1.31-1.37 (m, 2 H); 1.26 (d, J = 6.5 Hz, 3 H); 1.15 (d, J = 7.2 Hz, 3 H); 0.89-0.92 (m, 6 H)。

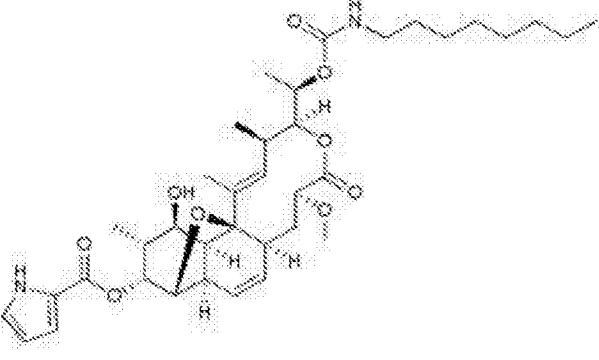
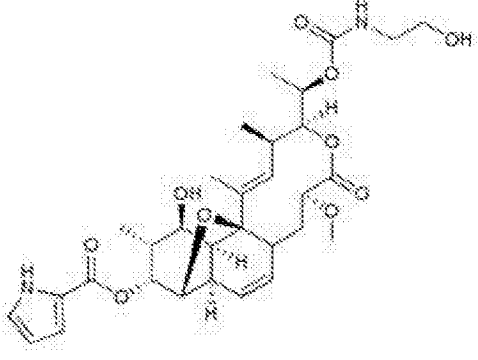
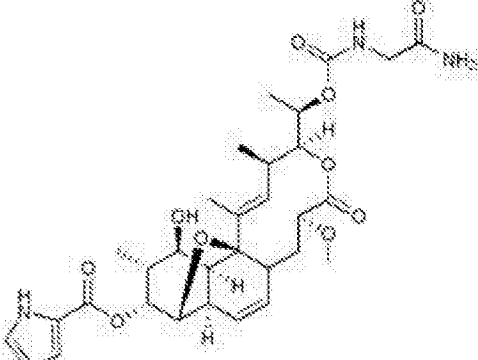
[0101] 实施例3-25

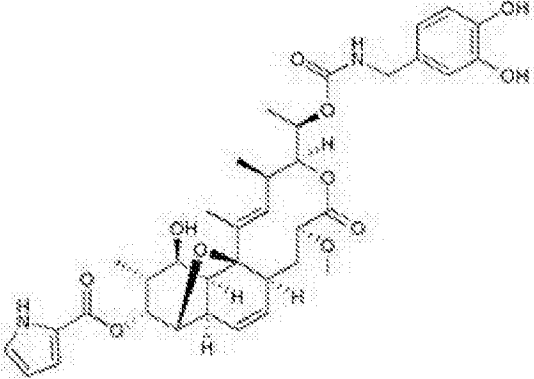
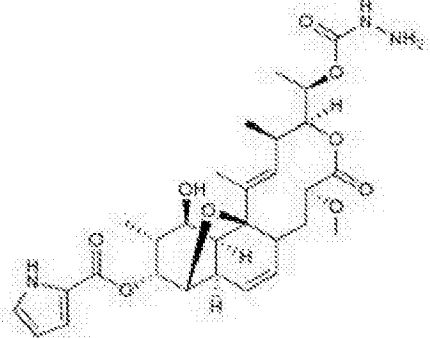
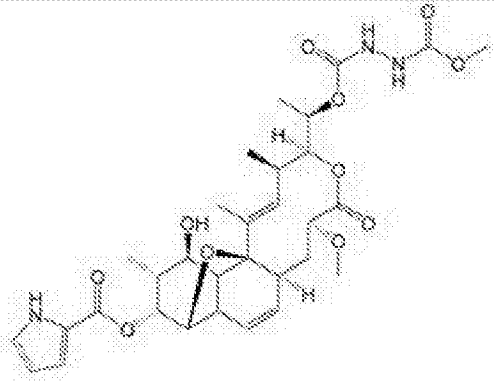
一般地,根据实施例2中的方法制备实施例3-25。

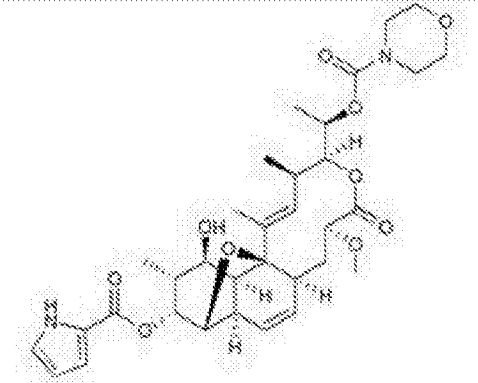
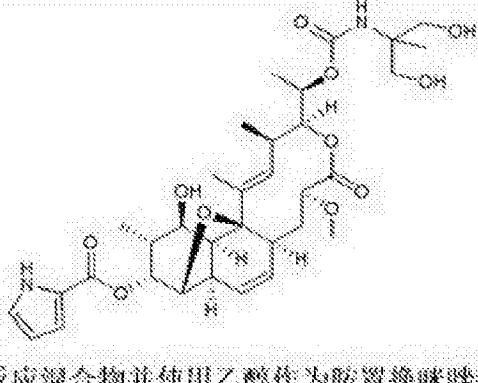
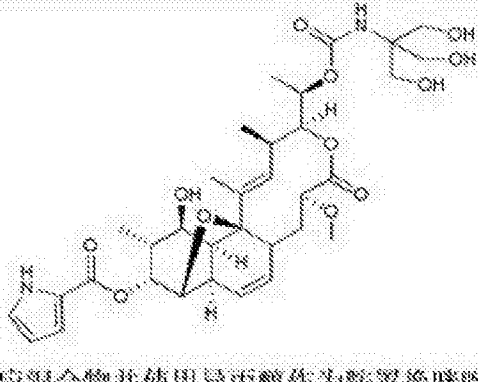
实施例	结构	[M+H] ⁺
3		686.37
4		602.24
5		630.30
6		599.28

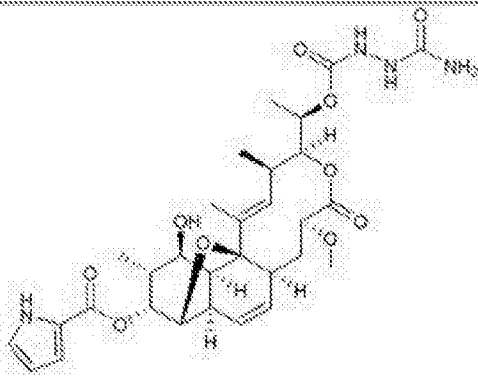
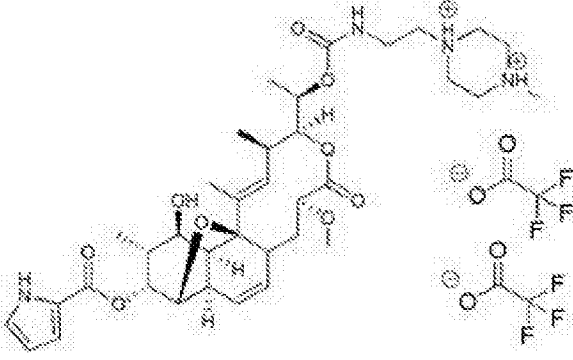
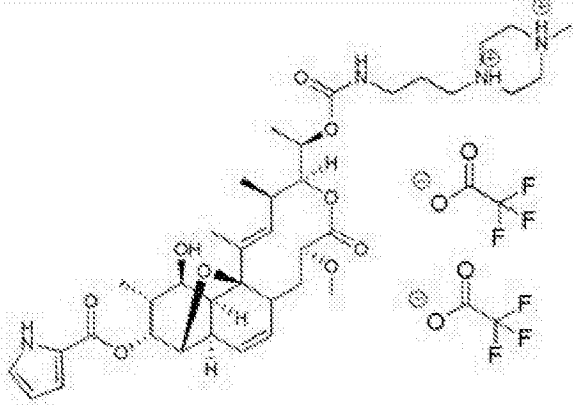
7		[M+Na] 581.22
8		663.33
9		601.30
10		649.34

11		650.31
12	 <p data-bbox="518 981 1200 1019">在 1:1 二氯甲烷/三氟乙酸中将 t-丁基酯脱保护为酸。</p>	[M+Na] 639.52
13	 <p data-bbox="657 1415 1024 1453">将 5 当量三乙胺用于该反应。</p>	[M+Na] 702.22

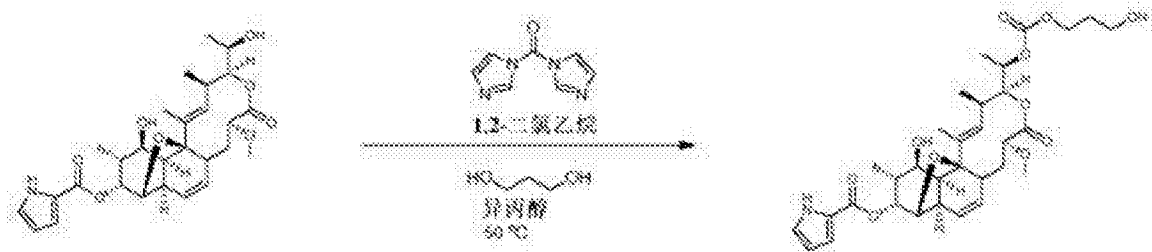
14		671.32
15		603.22
16	 <p data-bbox="518 1332 1189 1422">将 5 当量三乙胺用于该反应。蒸发反应混合物并使用甲醇作为胺置换咪唑酯的溶剂。</p>	[M+Na] 638.18

17	 <p>将 5 当量三乙胺用于该反应。蒸发反应混合物并使用甲醇作为胺置换咪唑的溶剂。</p>	681.19
18		574.18
19		614.25

20	 <p>The chemical structure of compound 20 is a complex molecule featuring a central bicyclic core with a nitrogen atom. It is substituted with a 2-pyridyl group, a hydroxyl group, and a long chain of ester and ether linkages. The chain ends with a morpholine ring.</p>	629.28
21	 <p>The chemical structure of compound 21 is similar to compound 20, but the morpholine ring is replaced by a 1,2,3-trihydroxypropyl group.</p> <p>蒸发反应混合物并使用乙醇作为胺置换咪唑酯的溶剂。</p>	647.31
22	 <p>The chemical structure of compound 22 is identical to compound 21.</p> <p>蒸发反应混合物并使用异丙醇作为胺置换咪唑酯的溶剂并在 50℃ 加热反应混合物 3 天。</p>	663.29

<p>23</p>	 <p>将 6 当量三乙胺用于该反应。蒸发反应混合物并使用异丙醇作为胺置换咪唑酯的溶剂并在 50°C 加热反应混合物 1 天。</p>	<p>[M+23] 639.28</p>
<p>24</p>		<p>685.35</p>
<p>25</p>		<p>699.36</p>

[0102] 实施例26



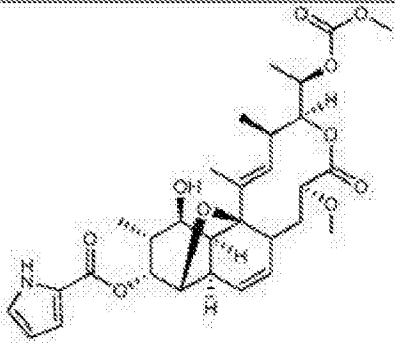
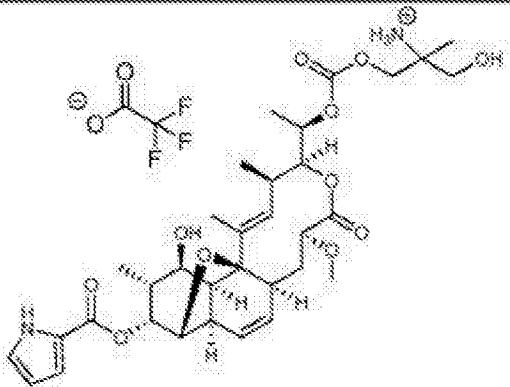
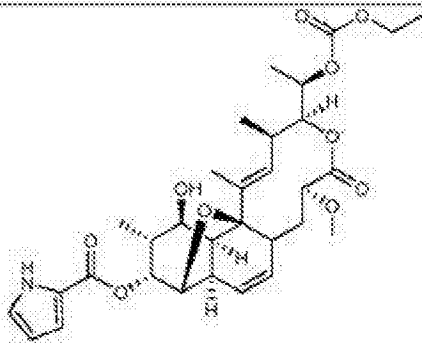
(3R,4S,7S,10aR,11R,12R,13R,14R,14aS,14bS,E)-14-羟基-4-((R)-1-(((3-羟基丙氧基)羰基)氧基)乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,

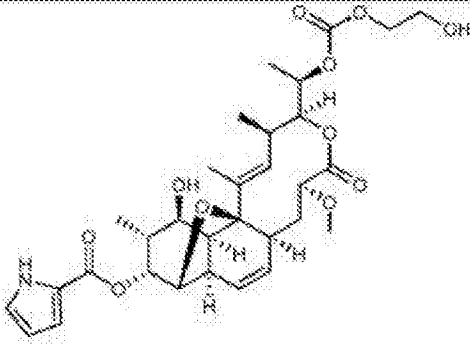
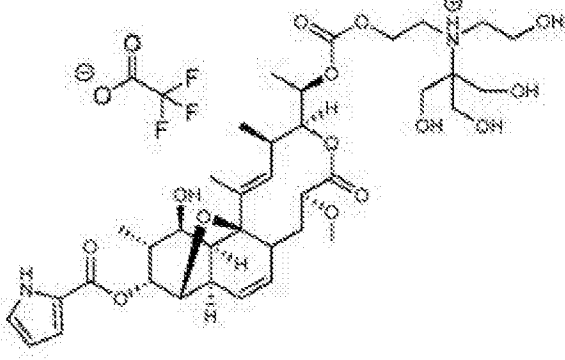
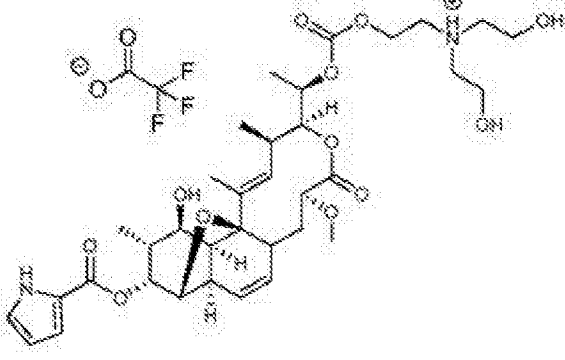
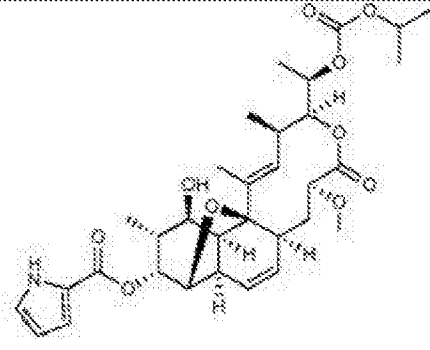
14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯

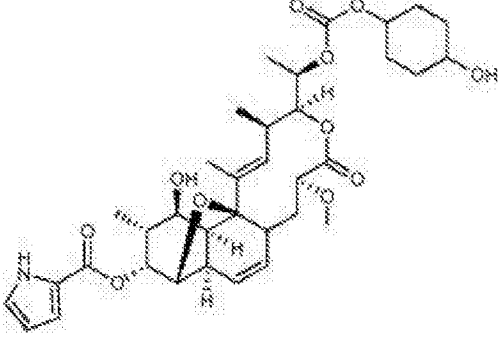
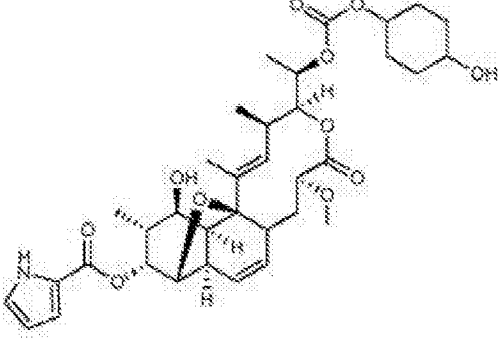
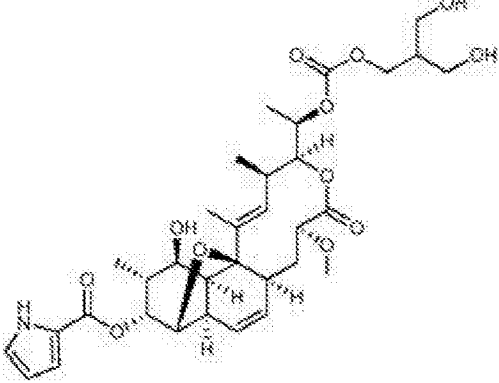
将N,N'-羰基二咪唑 (5.7 mg, 0.035 mmol) 加入至阿根诺卡菌素 (8.9 mg, 0.017 mmol) 的1,2-二氯乙烷 (0.35 ml) 的搅拌溶液。反应混合物为无色溶液, 将其在室温下搅拌。1.5小时后, 蒸发反应混合物以得到无色残留物, 将其溶于异丙醇 (0.35 ml) 以得到无色溶液。向反应混合物中加入1,3-丙二醇 (0.02 ml, 0.277 mmol), 将其加热至50℃。4天后, 冷却反应混合物至室温并蒸发。在Waters Sunfire C18, 30x150 mm柱上纯化所得残留物, 用乙腈 / 水 + 0.1% TFA洗脱, 在20 ml / min下, 使用17分钟 20-100% 乙腈 / 水梯度, 然后 2分钟乙腈冲洗。合并产物级分, 在减压下蒸发, 并从乙醇和苯冻干以得到白色固体形式的标题化合物。LC-MS: 计算值 C₃₂H₄₃N₁₁ 617.28 实测值 m/e: 640.52 (M+Na) (Rt 1.90 / 4 min); ¹H NMR δ (ppm) CD₃OD: 11.28 (s, 1 H); 6.97 (td, J = 2.7, 1.5 Hz, 1 H); 6.86 (dt, J = 3.7, 1.9 Hz, 1 H); 6.19 (dt, J = 3.7, 2.4 Hz, 1 H); 5.90 (ddd, J = 9.4, 6.9, 1.8 Hz, 1 H); 5.59 (dd, J = 9.4, 3.0 Hz, 1 H); 5.46 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1 H); 5.29 (t, J = 6.7 Hz, 1 H); 4.98-5.04 (m, 2 H); 4.25 (t, J = 6.4 Hz, 2 H); 4.12 (d, J = 4.9 Hz, 1 H); 3.66-3.71 (m, 2 H); 3.63 (t, J = 6.2 Hz, 2 H); 3.28 (s, 3 H); 3.12 (h, J = 7.2 Hz, 1 H); 2.60 (d, J = 7.0 Hz, 1 H); 2.50 (ddd, J = 15.1, 11.6, 4.1 Hz, 1 H); 2.46 (d, J = 2.6 Hz, 1 H); 2.28-2.33 (m, 2 H); 1.87 (p, J = 6.3 Hz, 2 H); 1.77 (s, 3 H); 1.33-1.36 (m, 3 H); 1.16 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); 0.92 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)。

[0103] 实施例27-36

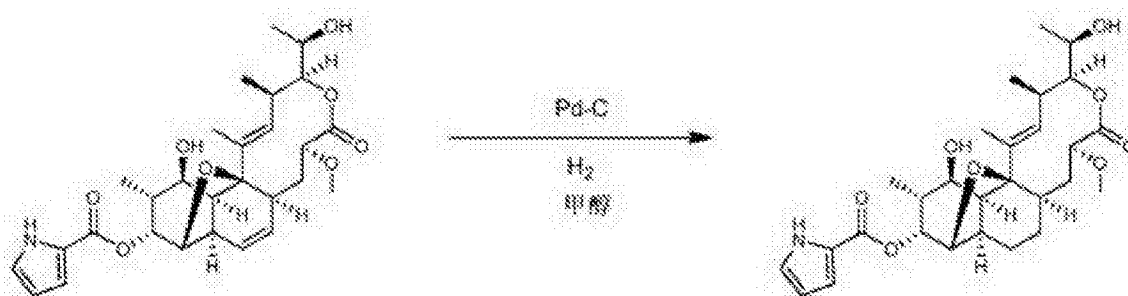
一般地, 根据实施例26中的方法制备实施例27-36

实施例	结构	[M+H] ⁺
27		[M+Na] 596.18
28		647.29
29		[M+Na] 610.18

30		[M+Na] 626.22
31		751.76
32		691.67
33		[M+Na] 624.28

34	 <p style="text-align: center;">异构体A</p>	<p>[M+Na] 680.28</p>
35	 <p style="text-align: center;">异构体B</p>	<p>[M+Na] 680.30</p>
36		<p>[M+Na] 670.21</p>

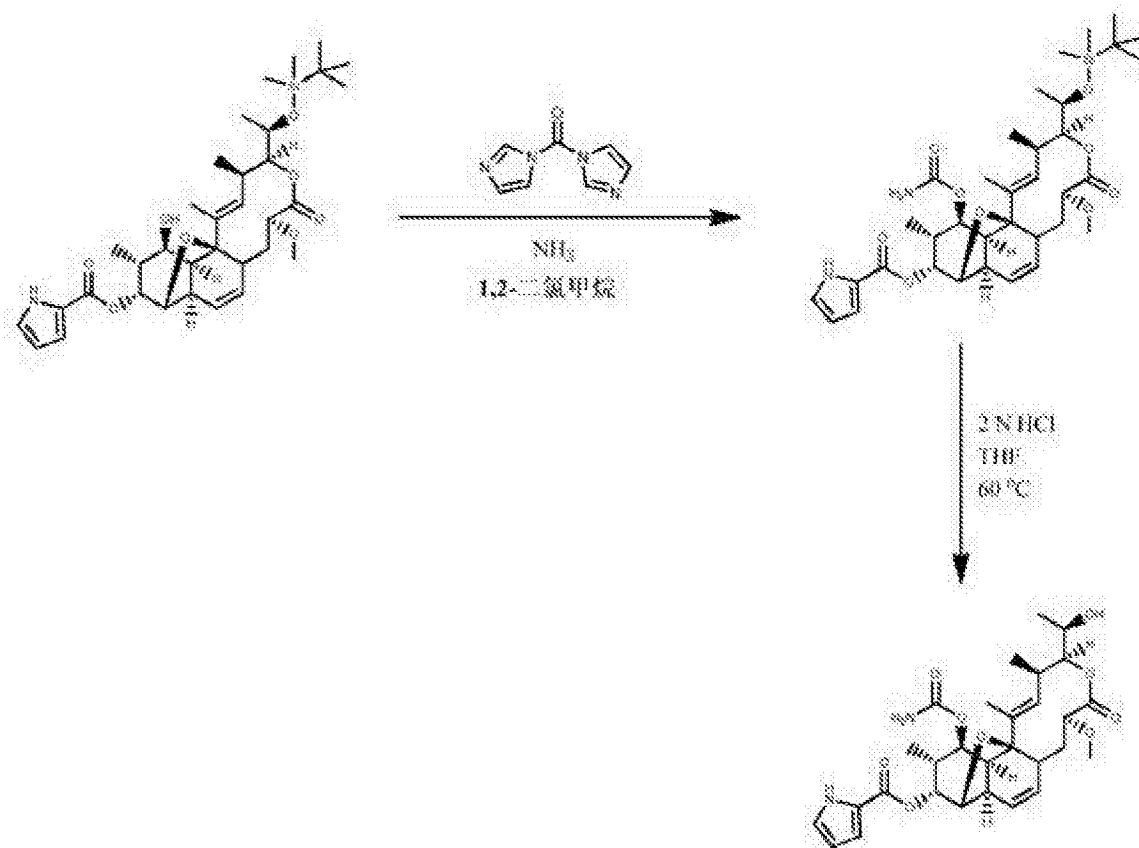
[0104] 实施例37



(3R,4S,7S,8aR,10aR,11R,12R,13R,14R,14aS,14bS,E)-14-羟基-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,9,10,10a,11,12,13,14,14a-十四氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯

在5 ml烧瓶中合并阿根诺卡菌素 (3.9 mg, 7.56 μmol)、钯碳 (0.8 mg, 0.752 μmol) 和甲醇 (0.5 ml)。将反应混合物脱气(3x)并用氢气净化,然后置于氢气球下。2小时后,除去氢气球并将反应混合物脱气(2x)。过滤(0.45 μm 注射器过滤器)反应混合物并用甲醇稀释,然后在Waters Sunfire C18, 30x150 mm柱上纯化,用乙腈 / 水 + 0.1% TFA洗脱,在20 ml / min下,使用17分钟 20-100% 乙腈 / 水梯度,然后2分钟乙腈冲洗。合并产物级分,在减压下蒸发,并从乙醇和苯冻干以得到白色固体形式的标题化合物。LC-MS: 计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_8$ 517.27 实测值 m/e: 540.20 (M+Na) (Rt 1.90 / 4 min); ^1H NMR δ (ppm) CD_3OD : 6.96 (dd, J = 2.5, 1.5 Hz, 1 H); 6.84 (dd, J = 3.7, 1.5 Hz, 1 H); 6.18 (dd, J = 3.7, 2.5 Hz, 1 H); 5.43 (d, J = 9.0 Hz, 1 H); 5.05 (t, J = 4.9 Hz, 1 H); 4.08 (d, J = 4.9 Hz, 1 H); 3.97-4.01 (m, 1 H); 3.70 (dd, J = 6.6, 3.7 Hz, 1 H); 3.63 (dd, J = 10.9, 2.6 Hz, 1 H); 3.26 (s, 3 H); 3.19-3.24 (m, 1 H); 2.34-2.39 (m, 2 H); 2.24 (d, J = 2.6 Hz, 1 H); 2.08-2.13 (m, 1 H); 1.85 (s, 3 H); 1.78-1.82 (m, 1 H); 1.59-1.73 (m, 4 H); 1.27-1.31 (m, 2 H); 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3 H); 1.15 (d, J = 7.0 Hz, 3 H); 0.91 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)。

[0105] 实施例38



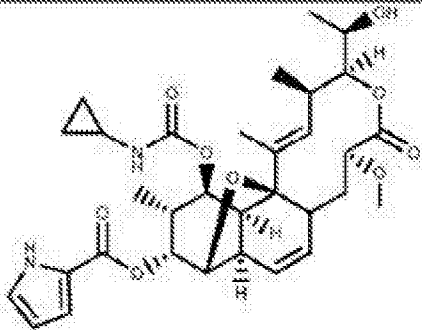
(3R,4S,7S,10aR,11R,12R,13R,14R,14aS,14bS,E)-14-(氨基甲酰基氧基)-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯

将N,N'-羰基二咪唑 (13.0 mg, 0.080 mmol) 加入至(3R,4S,7S,10aR,11R,12R,13R,14R,14aS,14bS,E)-4-((R)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-14-羟基-7-甲氧基-

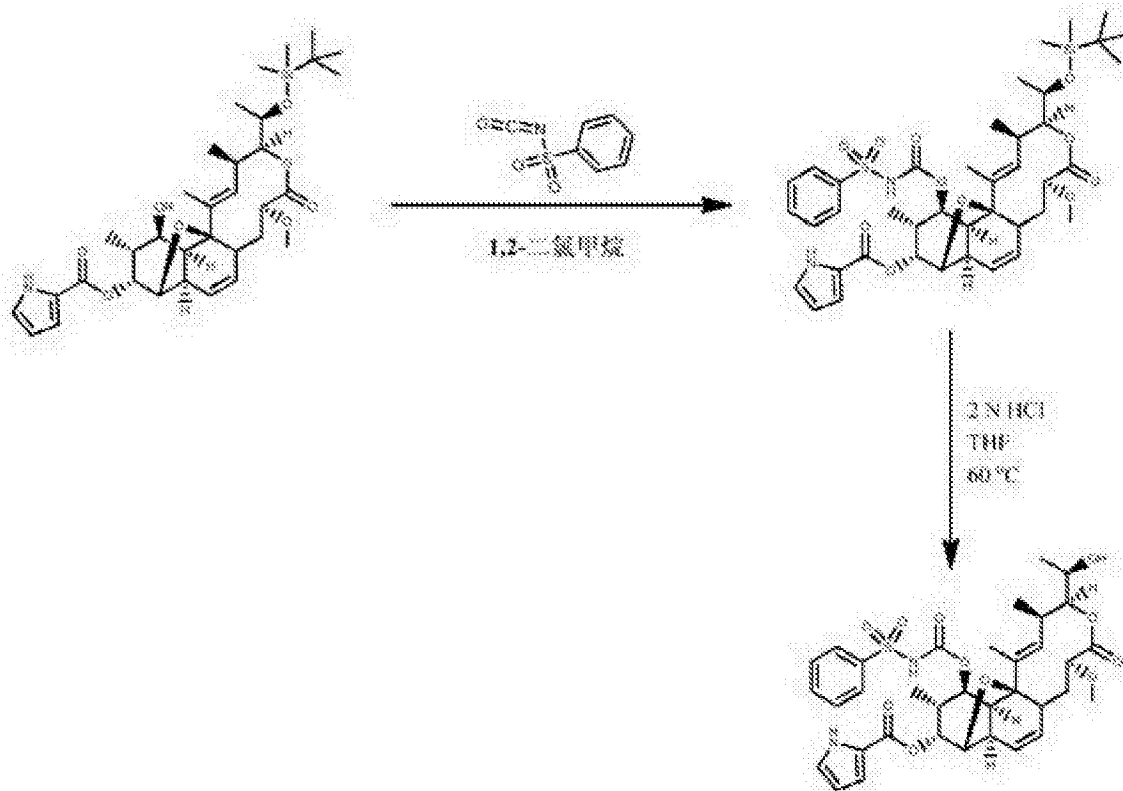
1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯 (6.9 mg, 10.95 μmol) 的1,2-二氯乙烷 (0.25 ml) 搅拌溶液。反应混合物为无色溶液, 将其在室温下搅拌。3小时后, 将氨吹入反应混合物达1分钟。另外17.5小时后, 加入另外1,2-二氯乙烷 (0.1 ml) 并将氨吹入反应混合物达1分钟。另外22小时后, 在减压下蒸发反应混合物。将所得残留物溶于四氢呋喃 (0.6 ml) 并向所得溶液中加入2N HCl (0.1 ml)。加热反应混合物至60 $^{\circ}\text{C}$ 。5小时后, 冷却反应混合物至室温并在减压下蒸发。将残留物溶于甲醇并在Waters Sunfire C18, 30x150 mm柱上纯化, 用乙腈 / 水 + 0.1% TFA洗脱, 在20 ml / min下, 使用17分钟 20-100% 乙腈 / 水梯度, 然后 2分钟乙腈冲洗。合并产物级分, 在减压下蒸发, 并从乙醇和苯冻干以得到白色固体形式的标题化合物。LC-MS: 计算值 $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_9$ 558.26 实测值 m/e : 559.16 ($\text{M}+\text{Na}$) (R_t 1.96 / 4 min); ^1H NMR δ (ppm) CD_3OD : 11.35 (s, 1 H); 6.98 (td, $J = 2.7, 1.5$ Hz, 1 H); 6.90 (dt, $J = 3.7, 1.9$ Hz, 1 H); 6.20 (dt, $J = 3.7, 2.4$ Hz, 1 H); 5.91 (ddd, $J = 9.4, 7.0, 1.7$ Hz, 1 H); 5.61 (dd, $J = 9.4, 3.0$ Hz, 1 H); 5.48 (dd, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 1 H); 5.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 1 H); 5.07 (t, $J = 4.9$ Hz, 1 H); 4.65 (dd, $J = 11.6, 2.6$ Hz, 1 H); 4.17 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H); 4.01 (dq, $J = 8.6, 6.2$ Hz, 1 H); 3.72 (dd, $J = 11.4, 4.2$ Hz, 1 H); 3.28 (s, 3 H); 3.05-3.11 (m, 1 H); 2.73 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H); 2.66 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H); 2.54-2.60 (m, 1 H); 2.47 (ddd, $J = 15.0, 11.4, 3.9$ Hz, 1 H); 2.28 (s, 1 H); 1.71 (s, 3 H); 1.35 (dt, $J = 15.0, 3.8$ Hz, 1 H); 1.24 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H); 1.21 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H); 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H)。

[0106] 实施例39

一般地, 根据实施例38中的方法制备实施例39

实施例	结构	$[\text{M}+\text{H}]^+$
39		559.24

[0107] 实施例40

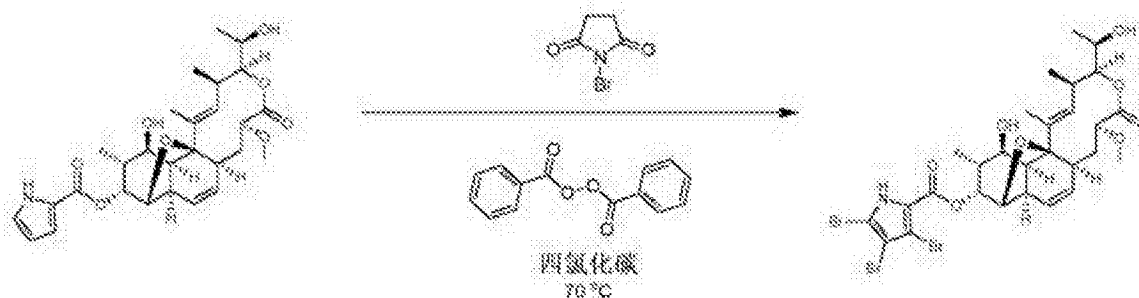


(3R,4S,7S,10aR,11R,12R,13R,14R,14aS,14bS,E)-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-14-(((苯基磺酰基)氨基甲酰基)氧基)-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯

将苯磺酰异氰酸酯 (10 μ l, 0.075 mmol) 加入至 (3R,4S,7S,10aR,11R,12R,13R,14R,14aS,14bS,E)-4-((R)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-14-羟基-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯 (4.9 mg, 7.78 μ mol) 的 1,2-二氯乙烷 (0.25 ml) 搅拌溶液。1.5 小时后, 蒸发反应混合物以得到白色残留物。将残留物溶于 0.4 ml 四氢呋喃, 然后加入 0.08 ml 2N HCl。在 60 $^{\circ}$ C 加热所得溶液。3.5 小时后, 冷却反应混合物至室温, 然后在减压下蒸发以得到白色残留物。在 Waters Sunfire C18, 30x150 mm 柱上纯化残留物 (在甲醇中装载), 用乙腈 / 水 + 0.1% TFA 洗脱, 在 20 ml / min 下, 使用 17 分钟 20-100% 乙腈 / 水梯度, 然后 2 分钟乙腈冲洗。合并产物级分, 在减压下蒸发, 并从乙醇和苯冻干以得到白色固体形式的标题化合物。LC-MS: 计算值 $C_{35}H_{42}N_2O_{11}S$ 698.25 实测值 m/e : 699.26 (M+H) $^{+}$ (Rt 2.24 / 4 min); 1H NMR δ (ppm) CD_3OD : 11.37 (s, 1 H); 7.99-8.00 (m, 1 H); 7.98-7.99 (m, 1 H); 7.69-7.72 (m, 1 H); 7.59-7.62 (m, 2 H); 6.98 (td, $J = 2.7, 1.5$ Hz, 1 H); 6.90 (ddd, $J = 3.7, 2.4, 1.5$ Hz, 1 H); 6.21 (dt, $J = 3.7, 2.4$ Hz, 1 H); 5.89 (ddd, $J = 9.3, 7.0, 1.7$ Hz, 1 H); 5.60 (dd, $J = 9.3, 3.1$ Hz, 1 H); 5.47 (dd, $J = 7.3, 1.4$ Hz, 1 H); 5.13 (dd, $J = 8.6, 6.0$ Hz, 1 H); 5.06 (t, $J = 4.9$ Hz, 1 H); 4.64 (dd, $J = 11.5, 2.6$ Hz, 1 H); 4.16 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H); 3.99-4.04 (m, 1 H); 3.71 (dd, $J = 11.5, 4.2$ Hz, 1 H); 3.29 (s, 3 H); 3.03-3.10 (m, 1 H); 2.71 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H); 2.64 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H); 2.52-2.59 (m, 1 H); 2.44 (ddd, $J = 15.0, 11.5, 3.8$ Hz,

1 H); 2.16-2.18 (m, 1 H); 1.45 (s, 3 H); 1.30-1.36 (m, 1 H); 1.26 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3 H); 0.79 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)。

[0108] 实施例41

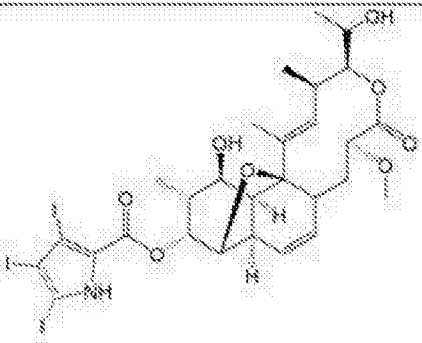
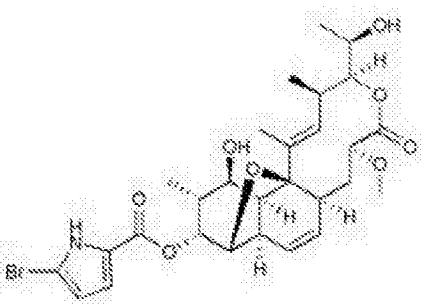
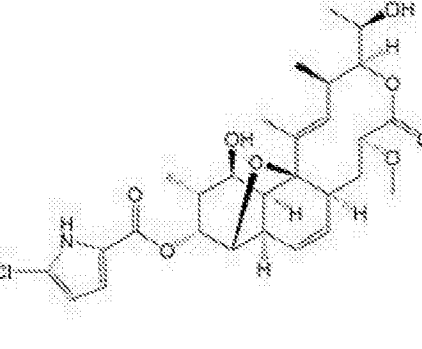


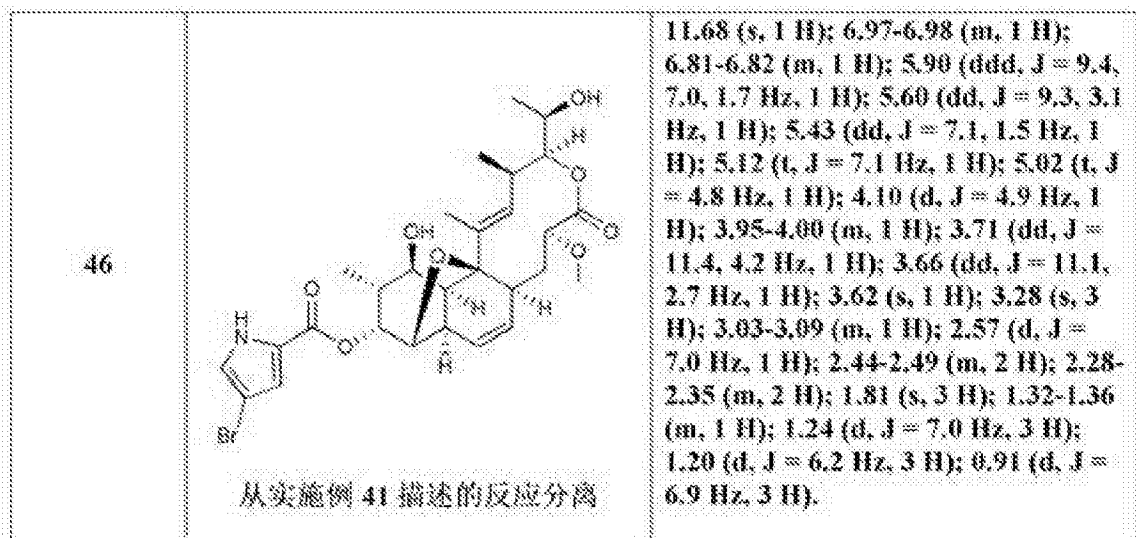
(3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12R,13R,14R,14aS,14bS,E)-14-羟基-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 3,4,5-三溴-1H-吡咯-2-甲酸酯

将N-溴代琥珀酰亚胺 (2.5 mg, 0.014 mmol) 和过氧化苯甲酰 (1.1 mg, 4.54 μ mol) 加入至阿根诺卡菌素 (6.1 mg, 0.012 mmol) 的四氯化碳 (0.25 ml) 搅拌溶液。反应混合物为不透明悬浮液, 将其加热至70 $^{\circ}$ C。5小时后, 冷却反应混合物至室温并在减压下蒸发。在 Waters Sunfire C18, 30x150 mm柱上纯化所得残留物(在甲醇中装载), 用乙腈 / 水 + 0.1% TFA洗脱, 在20 ml / min下, 使用17分钟 20-100% 乙腈 / 水梯度, 然后2分钟乙腈冲洗。合并产物级分, 在减压下蒸发, 并从乙醇和苯冻干以得到白色固体形式的标题化合物。
 $C_{28}H_{34}Br_3NO_8$ 1H NMR δ (ppm) CD_3OD : 5.89 (ddd, J = 9.4, 6.9, 1.7 Hz, 1 H); 5.60 (dd, J = 9.3, 3.1 Hz, 1 H); 5.43 (dd, J = 7.1, 1.5 Hz, 1 H); 5.13 (t, J = 4.9 Hz, 1 H); 4.11 (d, J = 4.9 Hz, 1 H); 3.98 (dq, J = 8.7, 6.1 Hz, 1 H); 3.75 (dd, J = 11.0, 2.7 Hz, 1 H); 3.71 (dd, J = 11.4, 4.3 Hz, 1 H); 3.62-3.64 (m, 1 H); 3.28 (s, 3 H); 3.04-3.10 (m, 1 H); 2.73 (d, J = 7.0 Hz, 1 H); 2.44-2.49 (m, 2 H); 2.33-2.39 (m, 1 H); 2.28-2.29 (m, 1 H); 1.81 (s, 3 H); 1.34 (dt, J = 14.9, 4.1 Hz, 1 H); 1.24 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); 1.20 (d, J = 6.2 Hz, 3 H); 0.94 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)。

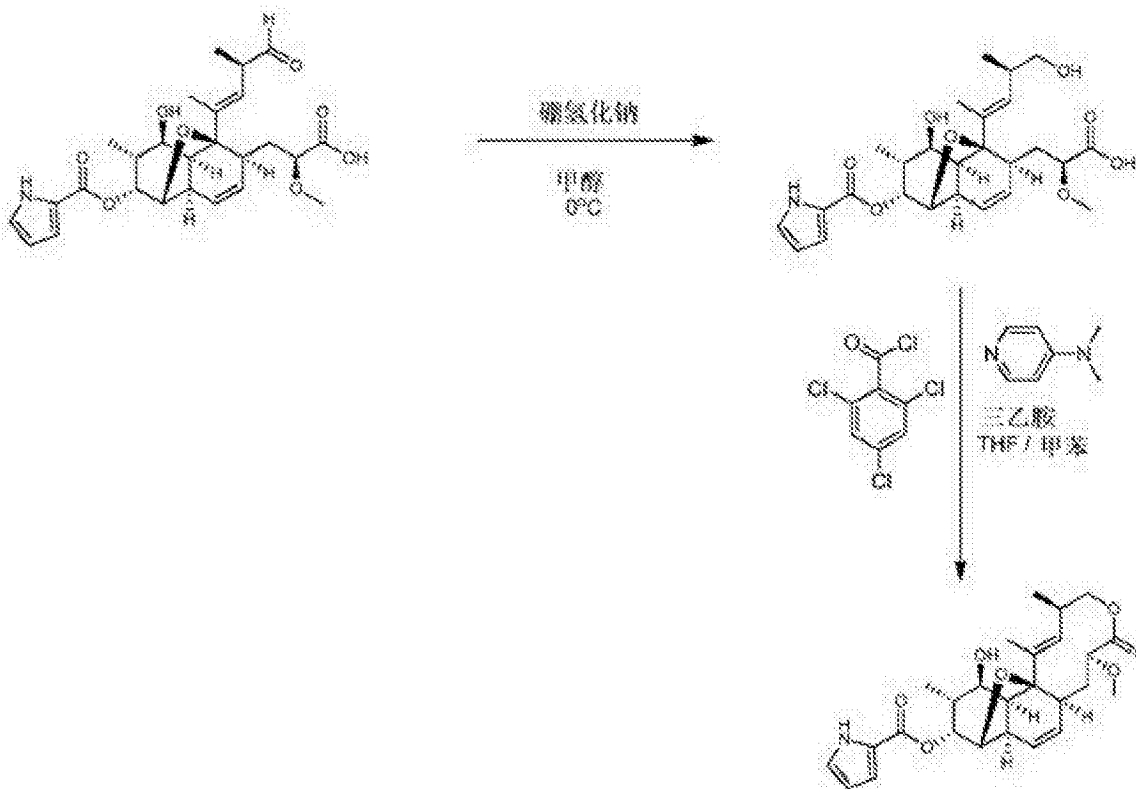
[0109] 实施例42 - 46

一般地, 根据实施例41中的方法制备实施例42-46

实施例	结构	¹ H NMR δ (ppm) CD ₃ OD 或[M+H] ⁺
42		M+1-H ₂ O = 876.98
43	 <p data-bbox="478 1064 845 1108">从实施例 41 描述的反应分离</p>	6.80 (d, J = 3.9 Hz, 1 H); 6.17 (d, J = 3.9 Hz, 1 H); 5.90 (ddd, J = 9.4, 7.0, 1.6 Hz, 1 H); 5.60 (dd, J = 9.4, 3.0 Hz, 1 H); 5.43 (dd, J = 7.1, 1.5 Hz, 1 H); 5.12 (t, J = 7.4 Hz, 1 H); 5.02 (t, J = 4.9 Hz, 1 H); 4.10 (d, J = 4.8 Hz, 1 H); 3.98 (dq, J = 8.7, 6.2 Hz, 1 H); 3.71 (dd, J = 11.4, 4.3 Hz, 1 H); 3.68 (dd, J = 11.2, 2.7 Hz, 1 H); 3.62-3.63 (m, 1 H); 3.28 (s, 3 H); 3.03-3.09 (m, 1 H); 2.60 (d, J = 6.8 Hz, 1 H); 2.44-2.49 (m, 2 H); 2.28-2.34 (m, 1 H); 1.81 (s, 3 H); 1.34 (dt, J = 14.9, 4.1 Hz, 1 H); 1.24 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); 1.20 (d, J = 6.2 Hz, 3 H); 0.91 (d, J = 6.9 Hz, 3 H).
44		M+23 = 572



[0110] 实施例47



(3R,7S,8aS,10aR,11R,12R,13R,14R,14aS,14bS,E)-14-羟基-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯

(S)-3-((1S,2S,4aR,5R,6R,7R,8R,8aS)-6-((1H-吡咯-2-羰基)氧基)-8-羟基-1-((R,E)-5-羟基-4-甲基戊-2-烯-2-基)-7-甲基-1,2,4a,5,6,7,8,8a-八氢-1,5-环氧萘-2-基)-2-甲氧基丙酸

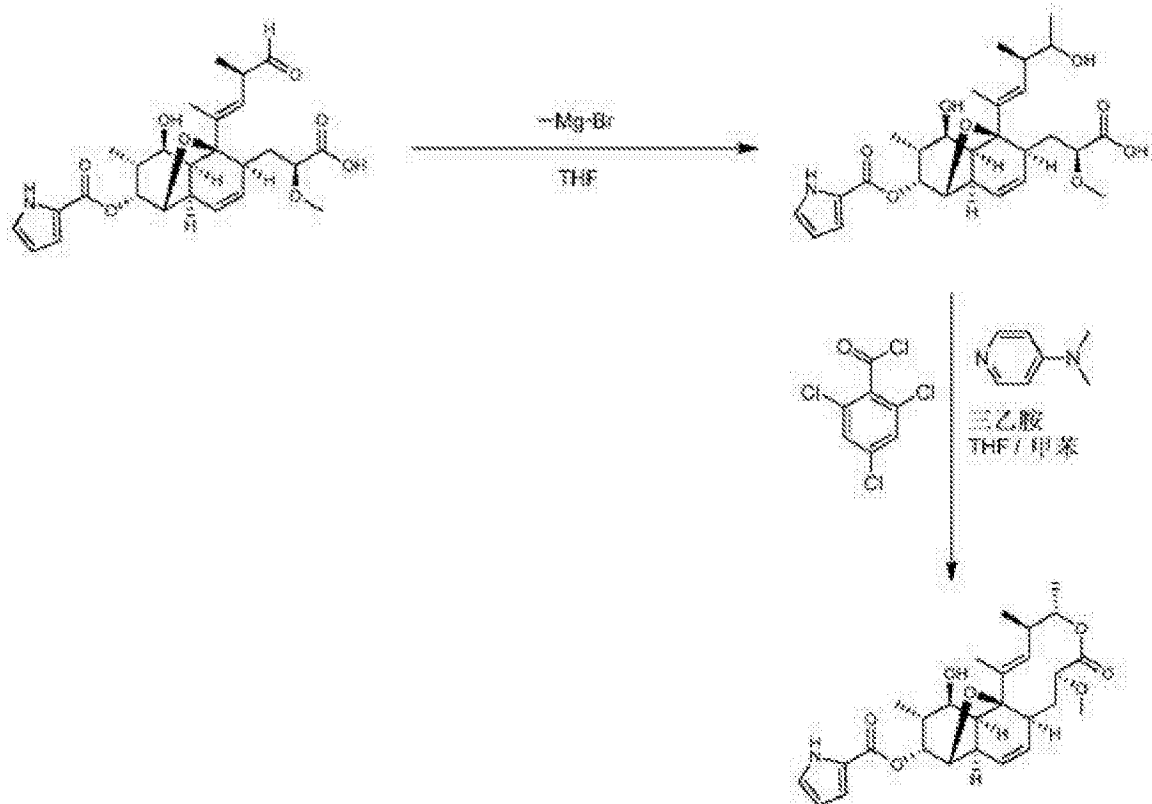
将(S)-3-((1S,2S,4aR,5R,6R,7R,8R,8aS)-6-((1H-吡咯-2-羰基)氧基)-8-羟基-7-甲基-1-((R,E)-4-甲基-5-氧代戊-2-烯-2-基)-1,2,4a,5,6,7,8,8a-八氢-1,5-环氧萘-2-基)-2-甲氧基丙酸(91.5 mg, 0.188 mmol)溶于甲醇(3.6 ml)以得到黄色溶液,将其在

冰浴中冷却至0℃。在一小时的过程中向反应混合物中加入7份(每份若干毫克)硼氢化钠,导致产生剧烈气体逸出。恰好在最后一份硼氢化钠之前,向反应混合物中加入另外的甲醇(0.5 ml)以改善搅拌。在最后一次加入硼氢化钠之后,温热反应混合物至室温并用2N HCl酸化至pH 1.5-2。搅拌反应混合物约5分钟,然后用饱和碳酸氢钠水溶液中中和。在减压下浓缩反应混合物至约0.5 ml,导致形成白色残留物。加入甲醇(0.5 ml)以悬浮残留物,并过滤所得悬浮液,用甲醇(3 x 0.5 ml)冲洗。在减压下浓缩滤液至约0.5 ml,用甲醇稀释并过滤(0.45 μm 注射器过滤器),然后在Waters Sunfire C18, 30x150 mm柱上纯化,用乙腈/水 + 0.1% TFA洗脱,在20 ml / min下,使用17分钟 20-100% 乙腈/水梯度,然后2分钟乙腈冲洗。合并产物级分,在减压下蒸发,并从乙醇和苯冻干以得到白色固体形式的所需化合物。LC-MS: 计算值 C₂₆H₃₅N₀₈ 489.24 实测值 m/e: 490.12 (M+H)⁺ (Rt 1.71 / 4 min)。

[0111] (3R,7S,8aS,10aR,11R,12R,13R,14R,14aS,14bS,E)-14-羟基-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯

将三乙胺(5 μl, 0.036 mmol)和2,4,6-三氯苯甲酰氯(4.75 μl, 0.030 mmol)加入至(S)-3-((1S,2S,4aR,5R,6R,7R,8R,8aS)-6-((1H-吡咯-2-羰基)氧基)-8-羟基-1-((R,E)-5-羟基-4-甲基戊-2-烯-2-基)-7-甲基-1,2,4a,5,6,7,8,8a-八氢-1,5-环氧萘-2-基)-2-甲氧基丙酸(2.9 mg, 5.92 μmol)的四氢呋喃(60 μl)搅拌溶液。40分钟后,用甲苯(1.4 ml)稀释反应混合物。经52分钟时段将反应混合物滴加(2-3 滴 / min)至4-二甲氨基吡啶(9.2 mg, 0.075 mmol)的甲苯(4.4 ml)搅拌溶液。溶液变混浊并在加入过程期间混浊度增加,使得加入结束时反应混合物几乎是白色的。1小时后,在减压下蒸发反应混合物以得到白色残留物,将其在Waters Sunfire C18, 30x150 mm柱上纯化,用乙腈/水 + 0.1% TFA洗脱,在20 ml / min下,使用17分钟 20-100% 乙腈/水梯度,然后2分钟乙腈冲洗。合并产物级分,在减压下蒸发,并从乙醇和苯冻干以得到白色固体形式的标题化合物。C₂₆H₃₃N₀₇ ¹H NMR δ (ppm) CD₃OD: 11.31 (s, 1 H); 6.97 (td, J = 2.7, 1.5 Hz, 1 H); 6.86 (dt, J = 3.7, 1.9 Hz, 1 H); 6.19 (dt, J = 3.7, 2.4 Hz, 1 H); 5.92 (ddd, J = 9.4, 6.9, 2.0 Hz, 1 H); 5.37 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1 H); 5.32 (dd, J = 10.3, 1.5 Hz, 1 H); 5.07 (t, J = 4.9 Hz, 1 H); 4.52 (t, J = 10.7 Hz, 1 H); 4.15 (d, J = 4.8 Hz, 1 H); 4.03 (dd, J = 10.3, 7.0 Hz, 1 H); 3.66 (dd, J = 10.8, 2.9 Hz, 1 H); 3.60 (d, J = 8.8 Hz, 1 H); 3.21 (s, 3 H); 2.91-2.97 (m, 2 H); 2.61 (d, J = 6.9 Hz, 1 H); 2.51-2.57 (m, 1 H); 2.50 (d, J = 3.1 Hz, 1 H); 2.44-2.48 (m, 1 H); 1.76 (s, 3 H); 1.41 (d, J = 15.4 Hz, 1 H); 1.01 (d, J = 6.5 Hz, 3 H); 0.90 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)。

[0112] 实施例48



(3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12R,13R,14R,14aS,14bS,E)-14-羟基-7-甲氧基-1,3,4,13-四甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯

(2S)-3-((1S,2S,4aR,5R,6R,7R,8R,8aS)-6-((1H-吡咯-2-羰基)氧基)-8-羟基-1-((4R,E)-5-羟基-4-甲基己-2-烯-2-基)-7-甲基-1,2,4a,5,6,7,8,8a-八氢-1,5-环氧萘-2-基)-2-甲氧基丙酸

将(S)-3-((1S,2S,4aR,5R,6R,7R,8R,8aS)-6-((1H-吡咯-2-羰基)氧基)-8-羟基-7-甲基-1-((R,E)-4-甲基-5-氧代戊-2-烯-2-基)-1,2,4a,5,6,7,8,8a-八氢-1,5-环氧萘-2-基)-2-甲氧基丙酸(20.3 mg, 0.042 mmol)溶于四氢呋喃(0.15 ml)并滴加入甲基溴化镁(70 μ l, 0.210 mmol)的四氢呋喃(0.25 ml)搅拌溶液,用四氢呋喃(0.1 ml)冲洗。反应混合物为黄色溶液,将其在室温下搅拌。1.5小时后,向反应混合物中加入另外的甲基溴化镁(70 μ l, 0.210 mmol),导致立即形成白色沉淀。另外1.5小时后,向反应混合物中加入另外的甲基溴化镁(35 μ l, 0.105 mmol)。另外30分钟后,向反应混合物中加入另外的甲基溴化镁(50 μ l, 0.150 mmol)。另外30分钟后,用甲醇(~1 ml)淬灭反应混合物并在减压下蒸发。在Waters Sunfire C18, 30x150 mm柱上纯化所得残留物,用乙腈/水+0.1% TFA洗脱,在20 ml/min下,使用17分钟 20-100% 乙腈/水梯度,然后2分钟乙腈冲洗。合并产物级分,在减压下蒸发,并从乙醇和苯冻干以得到白色固体形式的所需产物。LC-MS: 计算值 $C_{27}H_{37}NO_8$ 503.25 实测值 m/e: 526.03 (M+Na) (Rt 1.80 / 4 min)。

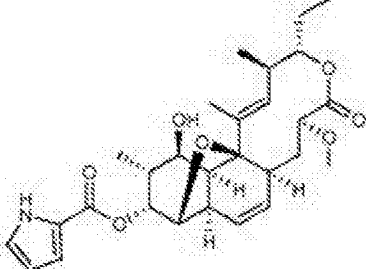
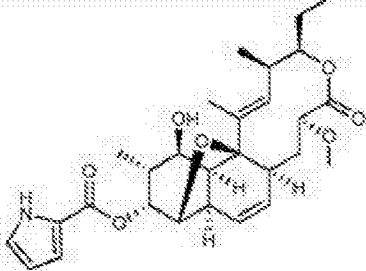
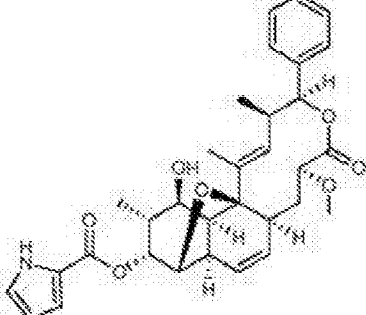
[0113] (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12R,13R,14R,14aS,14bS,E)-14-羟基-7-甲氧基-1,3,4,13-四甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯

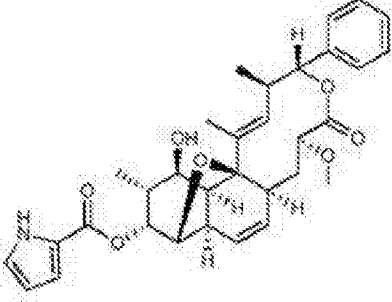
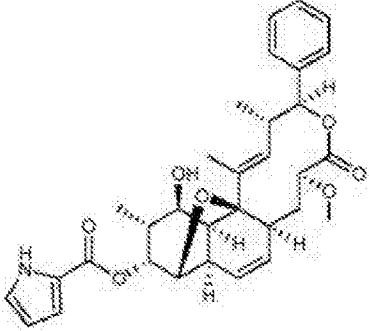
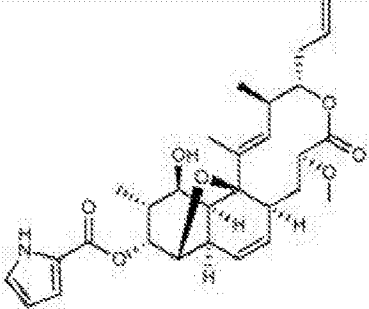
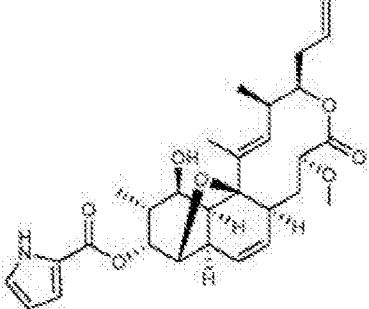
将三乙胺(15 μ l, 0.108 mmol)和2,4,6-三氯苯甲酰氯(14 μ l, 0.090 mmol)加入

至(2S)-3-((1S,2S,4aR,5R,6R,7R,8R,8aS)-6-((1H-吡咯-2-羰基)氧基)-8-羟基-1-((4R,E)-5-羟基-4-甲基己-2-烯-2-基)-7-甲基-1,2,4a,5,6,7,8,8a-八氢-1,5-环氧萘-2-基)-2-甲氧基丙酸 (8.9 mg, 0.018 mmol)的四氢呋喃 (175 μ l)搅拌溶液。反应混合物为淡黄色溶液,将其在室温下搅拌。40分钟后,用甲苯 (4.25 ml)稀释反应混合物并使用加料漏斗经38分钟的时间将其滴加入4-二甲基氨基吡啶 (27.8 mg, 0.228 mmol)的甲苯 (13.25 ml)溶液。在添加过程期间反应混合物混浊度稳步增加。30分钟后,用甲醇稀释反应混合物并在减压下蒸发。在Waters Sunfire C18, 30x150 mm柱上纯化所得残留物,用乙腈 / 水 + 0.1% TFA洗脱,在20 ml / min下,使用17分钟 20-100% 乙腈 / 水梯度,然后2分钟乙腈冲洗。合并产物级分,在减压下蒸发,并从乙醇和苯冻干以得到白色固体形式的标题化合物。LC-MS: 计算值 $C_{27}H_{35}NO_7$ 485.24 实测值 m/e : 508.07 (M+Na) (Rt 2.09 / 4 min); 1H NMR δ (ppm) CD_3OD : 11.28 (s, 1 H); 6.97 (td, J = 2.7, 1.5 Hz, 1 H); 6.84-6.85 (m, 1 H); 6.19 (dt, J = 3.7, 2.4 Hz, 1 H); 5.92 (ddd, J = 9.5, 6.8, 2.1 Hz, 1 H); 5.42 (dd, J = 10.1, 1.5 Hz, 1 H); 5.37 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1 H); 5.07 (t, J = 4.9 Hz, 1 H); 4.15 (d, J = 4.8 Hz, 1 H); 3.65 (dd, J = 10.8, 3.0 Hz, 1 H); 3.56 (d, J = 8.8 Hz, 1 H); 3.22 (s, 3 H); 2.91-2.94 (m, 1 H); 2.61 (d, J = 6.9 Hz, 1 H); 2.43-2.55 (m, 4 H); 1.76 (s, 3 H); 1.38-1.41 (m, 4 H); 1.05 (d, J = 6.5 Hz, 3 H); 0.89 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)。

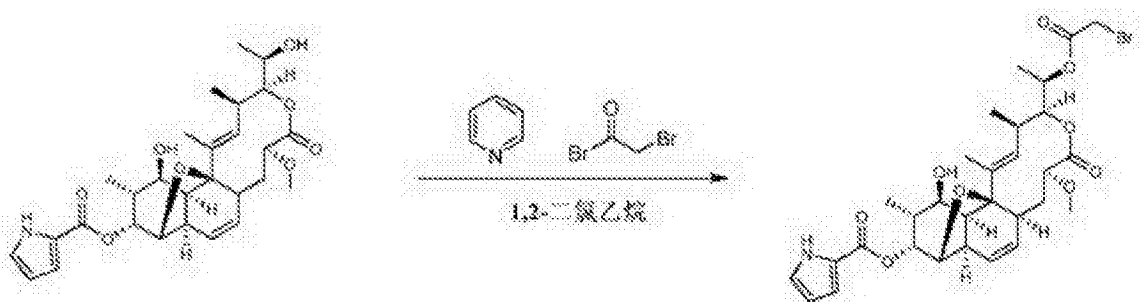
[0114] 实施例49 - 55

一般地,根据实施例48中的方法制备实施例49-55。

实施例	结构	[M+H] ⁺ 或 ¹ H NMR
49		¹ H NMR δ (ppm) CD ₃ OD: 11.28 (s, 1 H); 6.96-6.97 (m, 1 H); 6.85 (ddd, J = 3.6, 2.4, 1.5 Hz, 1 H); 6.19 (dt, J = 3.7, 2.3 Hz, 1 H); 5.92 (ddd, J = 9.4, 6.9, 2.0 Hz, 1 H); 5.42 (dd, J = 10.0, 1.5 Hz, 1 H); 5.37 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1 H); 5.07 (t, J = 4.9 Hz, 1 H); 4.63 (td, J = 9.7, 2.3 Hz, 1 H); 4.16 (d, J = 4.8 Hz, 1 H); 3.65 (dd, J = 10.8, 2.9 Hz, 1 H); 3.59 (d, J = 8.8 Hz, 1 H); 3.22 (s, 3 H); 2.94 (dt, J = 10.2, 2.0 Hz, 1 H); 2.44-2.62 (m, 5 H); 1.89-1.95 (m, 1 H); 1.75 (s, 3 H); 1.57-1.65 (m, 1 H); 1.41 (d, J = 15.4 Hz, 1 H); 1.05 (d, J = 6.5 Hz, 3 H); 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 3 H); 0.89 (d, J = 6.9 Hz, 3 H).
50		500.15
51		548.19

52		548.16
53		548.18
54		512.09
55		512.07

[0115] 实施例56



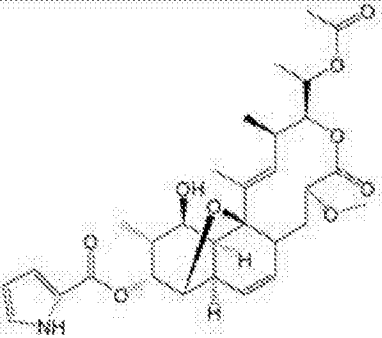
(3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12R,13R,14R,14aS,14bS,E)-4-((R)-1-(2-溴乙酰氧基)乙

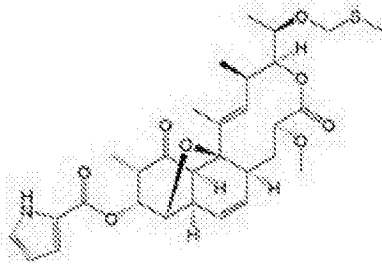
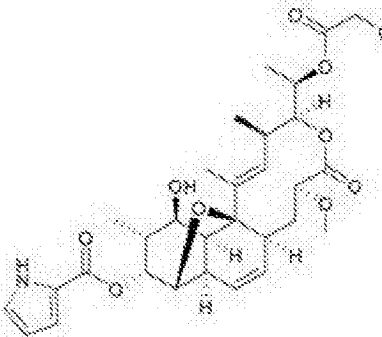
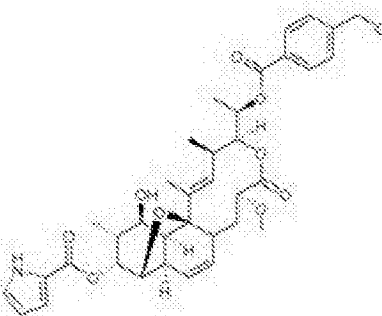
基)-14-羟基-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯

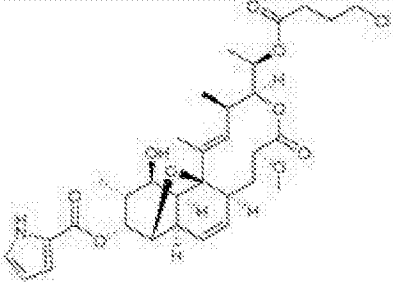
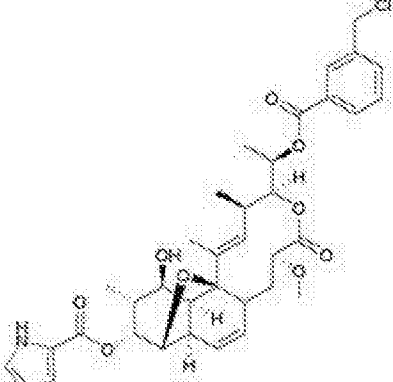
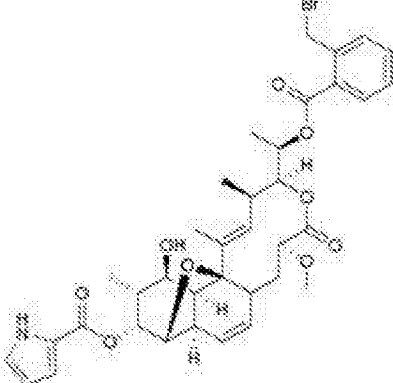
将吡啶 (28 μ l, 0.346 mmol) 和溴乙酰溴 (30 μ l, 0.343 mmol) 加入至阿根诺卡菌素 (103.1 mg, 0.200 mmol) 的二氯甲烷 (2.0 ml) 搅拌溶液。加入溴乙酰溴时形成白色沉淀, 但是迅速溶解。反应混合物为无色溶液, 将其在室温下搅拌。2小时后, 向反应混合物中加入另外的吡啶 (16 μ l, 0.198 mmol) 和溴乙酰溴 (17 μ l, 0.195 mmol)。另外30分钟后, 用甲醇稀释反应混合物并在减压下蒸发。在Waters Sunfire C18, 30x150 mm柱上纯化所得残留物, 用乙腈 / 水 + 0.1% TFA洗脱, 在20 ml / min下, 使用12分钟 20-100% 乙腈 / 水梯度, 然后7分钟乙腈冲洗。合并产物级分, 在减压下蒸发, 并从乙醇和苯冻干以得到白色固体形式的标题化合物。 $C_{30}H_{38}BrNO_9$ 1H NMR δ (ppm) CD_3OD : 11.30 (s, 1 H); 6.99 (td, $J = 2.7, 1.5$ Hz, 1 H); 6.89 (dt, $J = 3.8, 1.9$ Hz, 1 H); 6.22 (dt, $J = 3.7, 2.4$ Hz, 1 H); 5.93 (ddd, $J = 9.4, 6.9, 1.8$ Hz, 1 H); 5.61 (dd, $J = 9.4, 3.0$ Hz, 1 H); 5.49 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1 H); 5.35 (t, $J = 6.7$ Hz, 1 H); 5.22 (p, $J = 6.5$ Hz, 1 H); 5.05 (t, $J = 4.9$ Hz, 1 H); 4.15 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H); 3.95-4.03 (m, 2 H); 3.74 (dd, $J = 11.6, 3.9$ Hz, 1 H); 3.70 (dd, $J = 11.0, 2.7$ Hz, 1 H); 3.32 (s, 3H); 3.14-3.18 (m, 1 H); 2.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H); 2.53 (ddd, $J = 15.0, 11.6, 4.1$ Hz, 1 H); 2.49 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H); 2.30-2.37 (m, 2 H); 1.80 (s, 3 H); 1.35-1.40 (m, 4 H); 1.18 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H); 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H)。

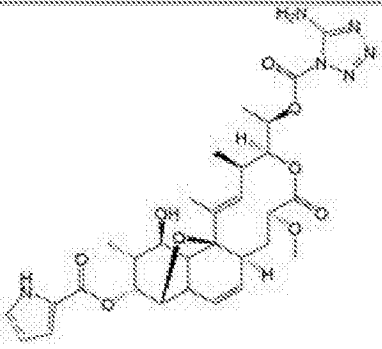
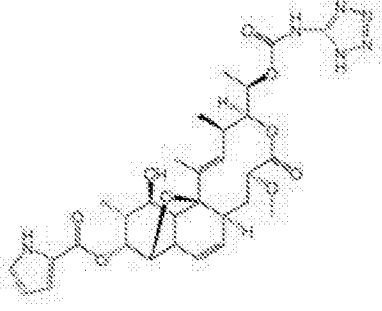
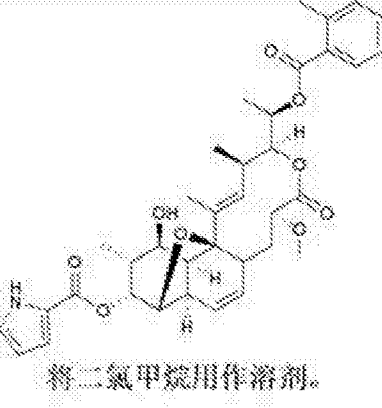
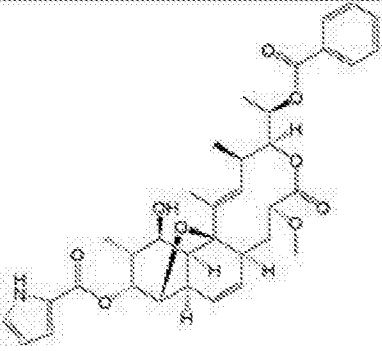
[0116] 实施例57 - 67

一般地, 根据实施例56中的方法制备实施例57和59-67。

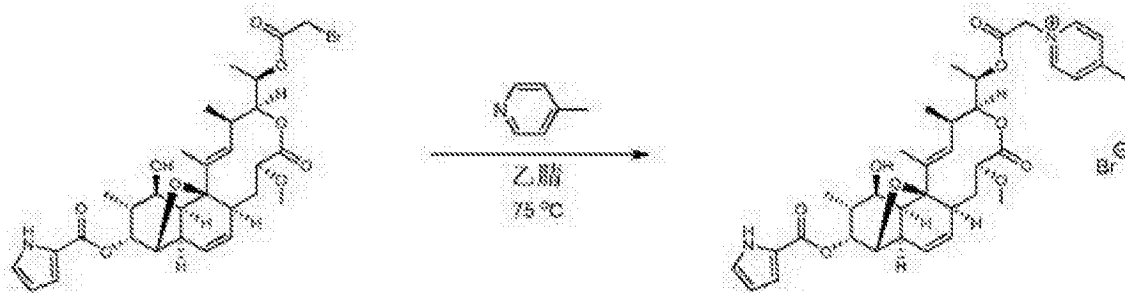
实施例	结构	$[M+Na]$ 或 1H NMR
57		$M+1-HOAc = 498.15$

58		¹ H NMR δ (ppm) CD ₃ CN: 10.05 (s, 1 H); 6.97 (br s, 1 H); 6.90 (br s, 1 H); 6.20 (m, 1 H); 5.95-5.99 (m, 1 H); 5.68-5.72 (dd, J = 9.5, 2.8 Hz, 1 H); 5.47-5.50 (m, 1 H); 5.42 (t, J = 5.1 Hz, 1 H); 5.20 (t, J = 6.1 Hz, 1 H); 4.68-4.77 (dd, J = 11.4, 33.2 Hz, 2 H); 4.40 (d, J = 4.8 Hz, 1 H); 4.00-4.16 (m, 1 H); 3.75-3.80 (m, 1 H); 3.22 (s, 3 H); 2.90-3.10 (m, 4 H); 2.38-2.40 (m, 2 H); 2.18 (s, 3 H); 2.15 (s, 3 H); 1.95-1.98 (m, 1 H); 1.24 (d, J = 7.0 Hz, 3 H); 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 3 H); 0.91 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)
59		¹ H NMR δ (ppm) CD ₃ OD: 11.27 (s, 1 H); 6.97 (td, J = 2.7, 1.5 Hz, 1 H); 6.85-6.86 (m, 1 H); 6.19 (dt, J = 3.8, 2.4 Hz, 1 H); 5.90 (ddd, J = 9.4, 6.9, 1.8 Hz, 1 H); 5.58 (dd, J = 9.3, 3.1 Hz, 1 H); 5.47 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1 H); 5.32 (t, J = 6.6 Hz, 1 H); 5.23 (p, J = 6.4 Hz, 1 H); 5.03 (t, J = 4.9 Hz, 1 H); 4.18-4.24 (m, 2 H); 4.12 (d, J = 4.9 Hz, 1 H); 3.71 (dd, J = 11.5, 3.9 Hz, 1 H); 3.68 (dd, J = 11.0, 2.8 Hz, 1 H); 3.28 (s, 3 H); 3.11-3.17 (m, 1 H); 2.60 (d, J = 7.0 Hz, 1 H); 2.50 (ddd, J = 15.0, 11.6, 4.1 Hz, 1 H); 2.46 (d, J = 2.6 Hz, 1 H); 2.28-2.33 (m, 2 H); 1.77 (s, 3 H); 1.34-1.37 (m, 4 H); 1.15 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)
60		¹ H NMR δ (ppm) CD ₃ OD: 11.30 (s, 1 H); 8.04-8.06 (m, 2 H); 7.56-7.58 (m, 2 H); 6.99 (td, J = 2.7, 1.5 Hz, 1 H); 6.89 (dt, J = 3.7, 1.9 Hz, 1 H); 6.22 (dt, J = 3.7, 2.4 Hz, 1 H); 5.92 (ddd, J = 9.4, 6.9, 1.7 Hz, 1 H); 5.61 (dd, J = 9.4, 3.0 Hz, 1 H); 5.55 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1 H); 5.47 (t, J = 6.5 Hz, 1 H); 5.42 (p, J = 6.3 Hz, 1 H); 5.05 (t, J = 4.9 Hz, 1 H); 4.72 (s, 2 H); 4.14 (d, J = 4.9 Hz, 1 H); 3.75 (dd, J = 11.5, 3.8 Hz, 1 H); 3.71 (dd, J = 11.0, 2.7 Hz, 1 H); 3.32 (s, 3H); 3.20-3.27 (m, 1 H); 2.63 (d, J = 7.0 Hz, 1 H); 2.56 (ddd, J = 15.0, 11.6, 4.2 Hz, 1 H); 2.50 (d, J = 2.6 Hz, 1 H)

		H); 2.33-2.39 (m, 2 H); 1.84 (s, 3 H); 1.47 (d, J = 6.2 Hz, 3 H); 1.40 (dt, J = 15.1, 3.4 Hz, 1 H); 1.21 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3 H).
61	 <p>将二氯甲烷用作溶剂。</p>	<p>[M+Na] 642.13</p>
62	 <p>将二氯甲烷用作溶剂。</p>	<p>[M+Na] 690.10</p>
63	 <p>将二氯甲烷用作溶剂。</p>	<p>[M+Na] 734.01, 736.01</p>

64		$M + 1 = 627.25$
65		$M + 1 = 627.26$
66	 <p>将二氯甲烷用作溶剂。</p>	$[M+H]^+$ 634.18
67		$M + 1 - H_2O = 602.22$

[0117] 实施例68

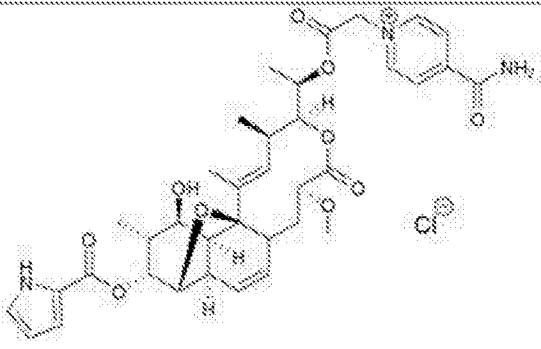
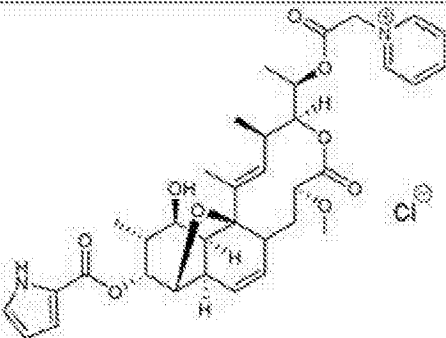
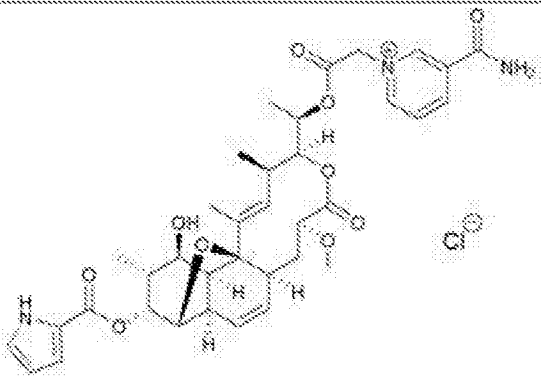


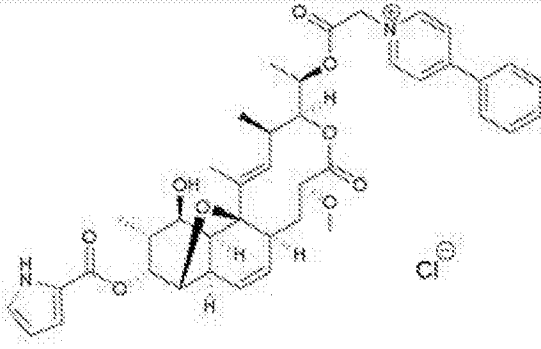
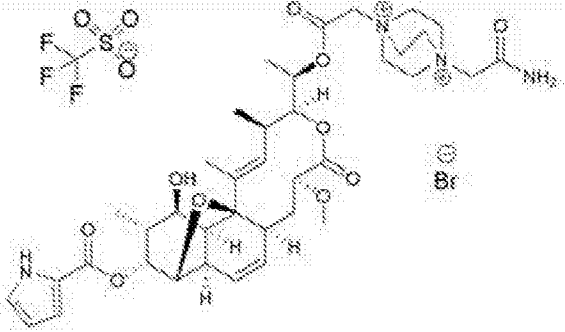
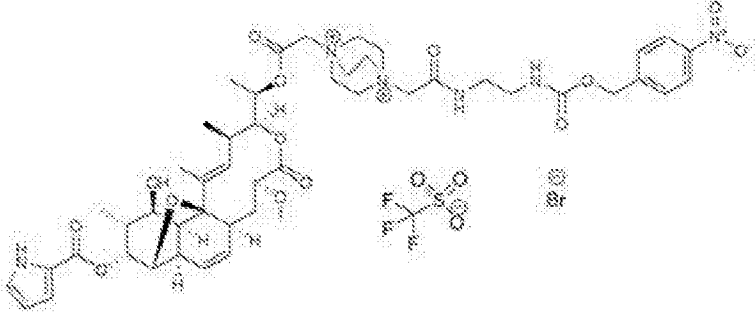
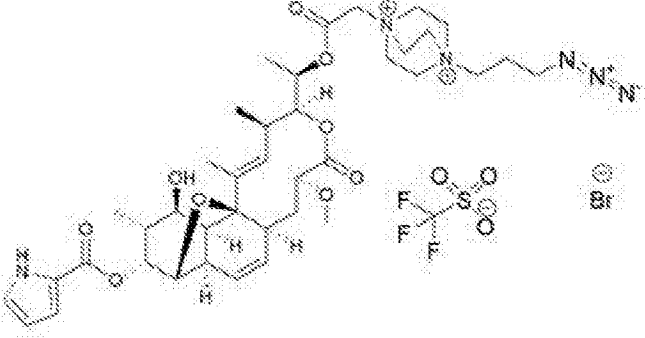
1-(2-((R)-1-((3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12R,13R,14R,14aS,14bS,E)-12-((1H-吡咯-2-羰基)氧基)-14-羟基-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-4-基)乙氧基)-2-氧代乙基)-4-甲基吡啶-1-鎓 溴化物

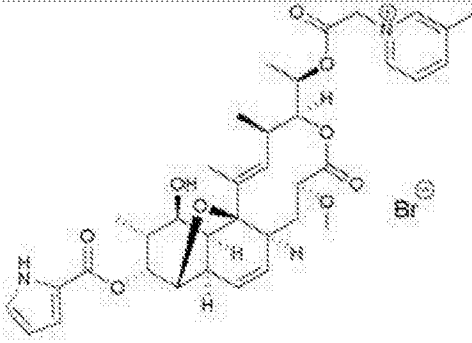
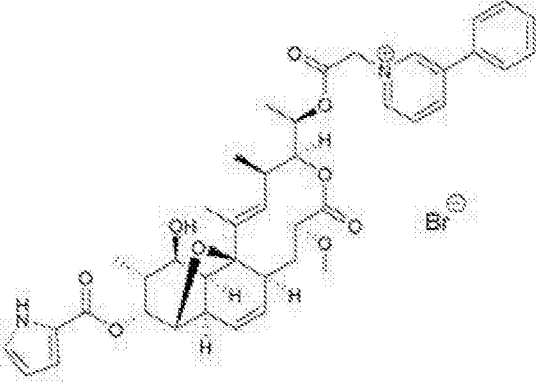
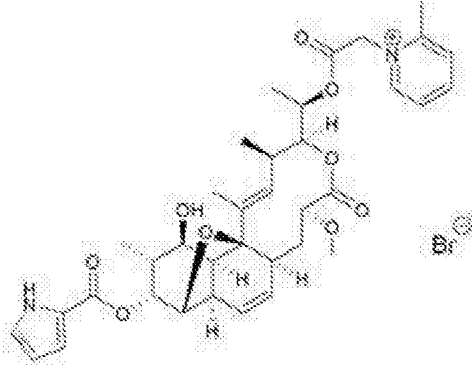
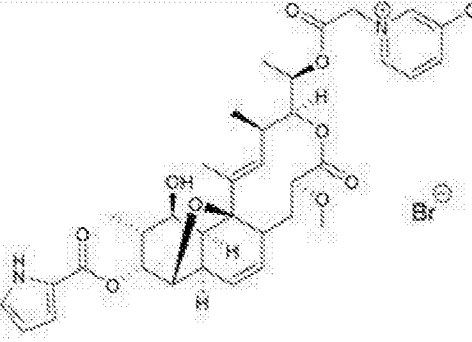
将4-甲基吡啶 (10 μ l, 0.102 mmol) 加入至 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12R,13R,14R,14aS,14bS,E)-4-((R)-1-(2-溴乙酰氧基)乙基)-14-羟基-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯 (5.2 mg, 8.17 μ mol) 的乙腈 (0.2 ml) 搅拌溶液。反应混合物为无色溶液, 将其加热至75 $^{\circ}$ C。18小时后, 冷却反应混合物至室温并在减压下蒸发以得到琥珀色残留物。在Waters Sunfire C18, 30x150 mm柱上纯化所得残留物, 用乙腈 / 水 + 0.1% TFA洗脱, 在20 ml / min下, 使用17分钟 20-100% 乙腈 / 水梯度, 然后2分钟乙腈冲洗。合并产物级分, 在减压下蒸发, 并从乙醇和苯冻干以得到白色固体形式的标题化合物。LC-MS: 计算值 $C_{36}H_{45}N_2O_9^+$ 649.31 实测值 m/e: 649.21 (M^+) (Rt 1.66 / 4 min); 1H NMR δ (ppm) CD_3OD : 11.29 (s, 1 H); 8.77-8.79 (m, 2 H); 7.99-8.00 (m, 2 H); 6.97 (td, J = 2.7, 1.5 Hz, 1 H); 6.86 (dt, J = 3.8, 1.9 Hz, 1 H); 6.20 (dt, J = 3.8, 2.3 Hz, 1 H); 5.91 (ddd, J = 9.4, 6.9, 1.9 Hz, 1 H); 5.58 (dd, J = 9.4, 2.9 Hz, 1 H); 5.54 (s, 2 H); 5.48 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1 H); 5.36 (p, J = 5.9 Hz, 1 H); 5.31 (dd, J = 7.0, 5.0 Hz, 1 H); 5.03 (t, J = 4.8 Hz, 1 H); 4.12 (d, J = 4.9 Hz, 1 H); 3.67-3.71 (m, 2 H); 3.27 (s, 3 H); 3.14-3.18 (m, 1 H); 2.72 (s, 3 H); 2.62 (d, J = 7.0 Hz, 1 H); 2.50 (ddd, J = 15.0, 11.7, 4.2 Hz, 1 H); 2.47 (d, J = 2.6 Hz, 1 H); 2.35 (dt, J = 4.2, 2.3 Hz, 1 H); 2.27-2.32 (m, 1 H); 1.74 (s, 3 H); 1.43 (d, J = 6.3 Hz, 3 H); 1.37 (dt, J = 15.1, 3.2 Hz, 1 H); 1.17 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); 0.91 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)。

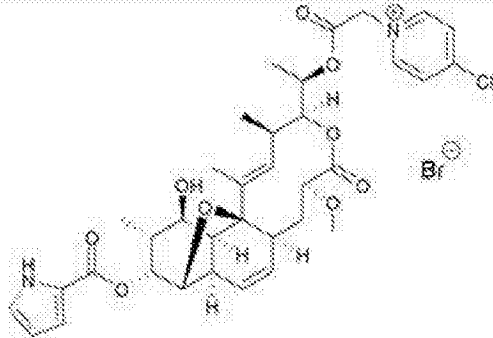
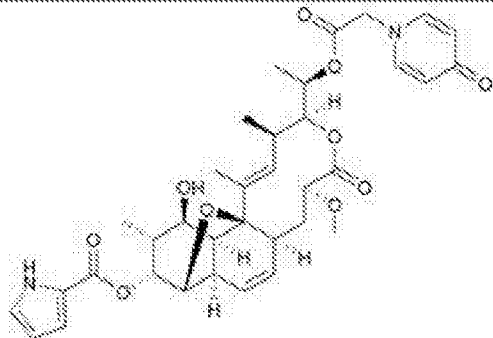
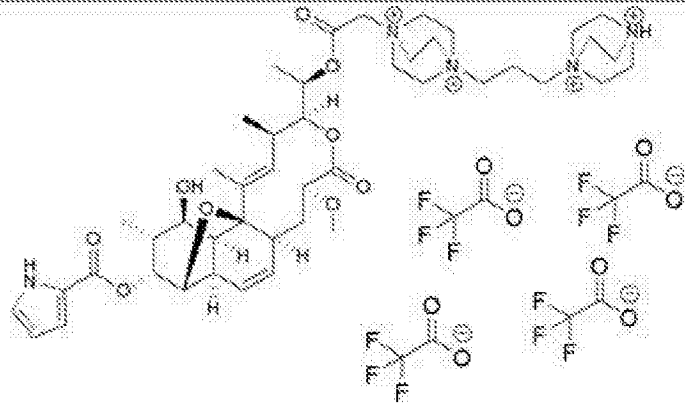
[0118] 实施例69 - 112

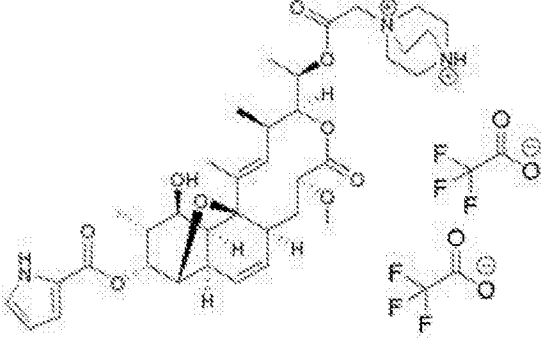
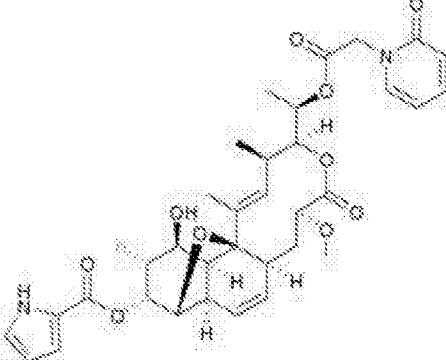
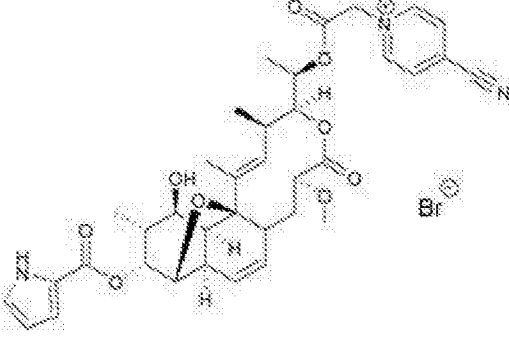
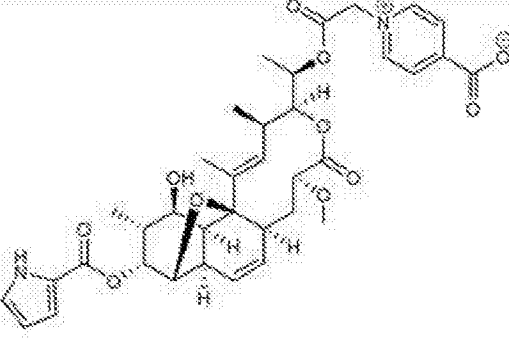
一般地, 根据实施例68中的方法制备实施例70-112

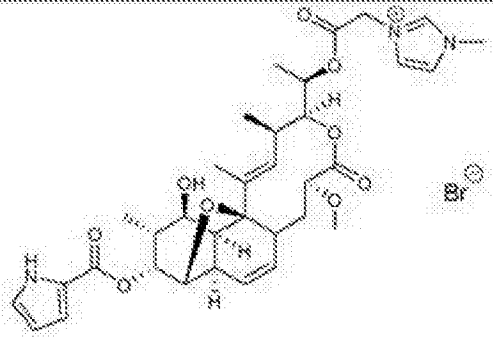
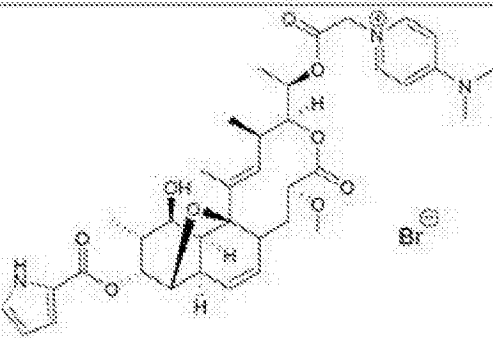
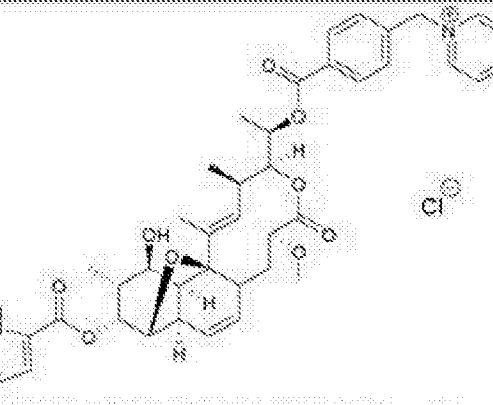
实施例	结构	[M+H] ⁺
70	 <p>Chemical structure of compound 70, showing a complex polycyclic molecule with a pentacyclic core, a hydroxyl group, and a side chain containing two ester linkages. One ester is linked to a 2-pyrrolyl group, and the other is linked to a 4-aminophenyl group. A chloride counterion is shown.</p>	678.22
71	 <p>Chemical structure of compound 71, showing a complex polycyclic molecule with a pentacyclic core, a hydroxyl group, and a side chain containing two ester linkages. One ester is linked to a 2-pyrrolyl group, and the other is linked to a benzyl group. A chloride counterion is shown.</p> <p>在纯吡啶中进行反应并加热至 100℃。</p>	635.18
72	 <p>Chemical structure of compound 72, showing a complex polycyclic molecule with a pentacyclic core, a hydroxyl group, and a side chain containing two ester linkages. One ester is linked to a 2-pyrrolyl group, and the other is linked to a 4-aminophenyl group. A chloride counterion is shown.</p>	678.20

<p>73</p>		<p>711.22</p>
<p>使用实施例 56 作为起始物质制备实施例。</p>		
<p>74</p>		<p>[M-H] 725.25 [M/2] 363.21</p>
<p>在室温下进行反应。</p>		
<p>75</p>		<p>[M-H] 947.47 [M/2] 474.12</p>
<p>在 50℃ 下进行反应。</p>		
<p>76</p>		<p>[M-H] 751.25 [M/2] 376.22</p>
<p>在 50℃ 下进行反应。</p>		

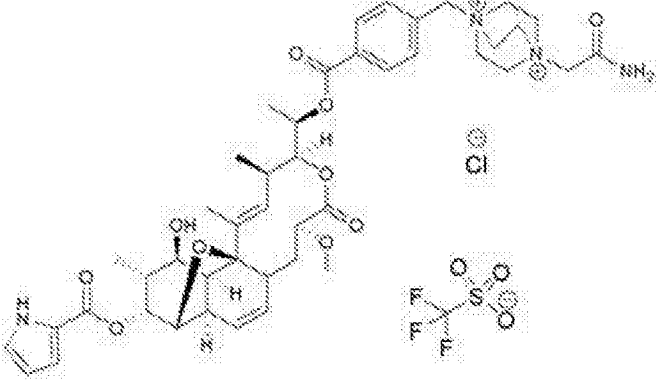
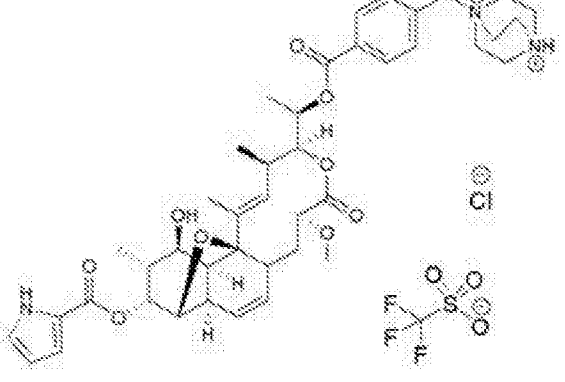
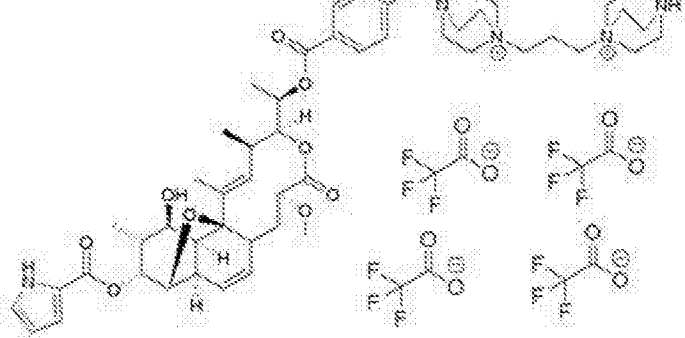
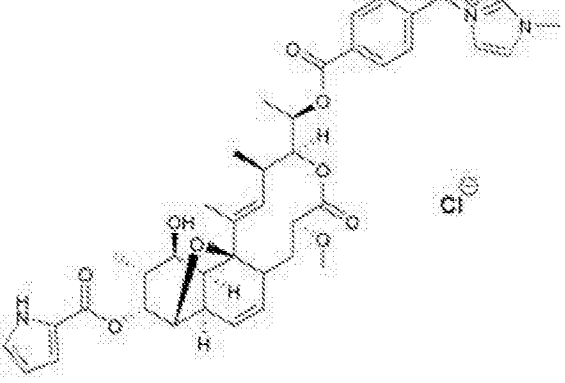
<p>77</p>		<p>649.21</p>
<p>78</p>		<p>711.25</p>
<p>79</p>		<p>649.19</p>
<p>80</p>		<p>669.16</p>

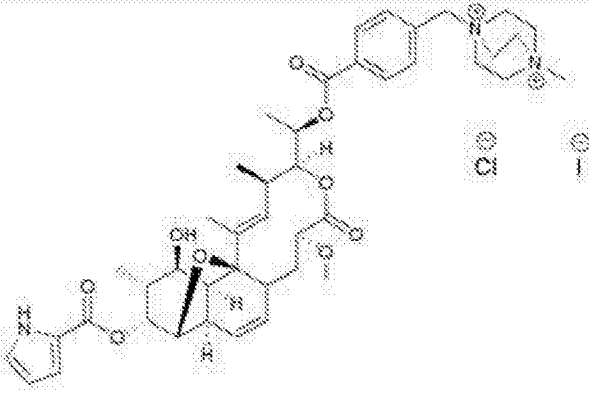
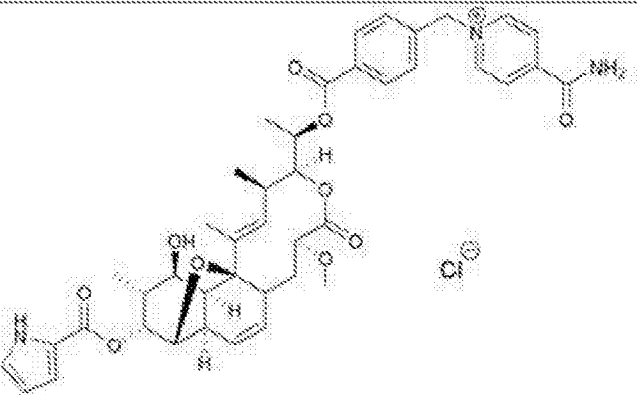
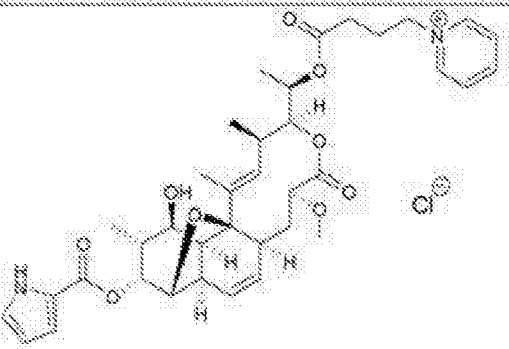
81	 <p>将 5 当量 <i>N,N</i>-二异丙基乙基胺用于该反应。</p>	669.16
82	 <p>将 5 当量 <i>N,N</i>-二异丙基乙基胺用于该反应。</p>	[M+H] ⁺ 651.17
83	 <p>将 5 当量 <i>N,N</i>-二异丙基乙基胺用于该反应。</p>	822.55

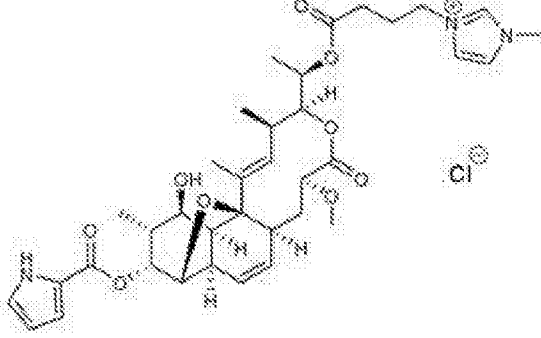
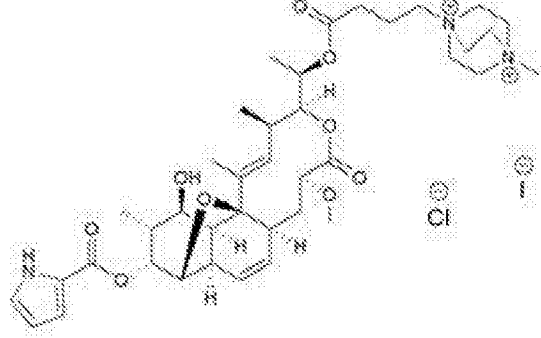
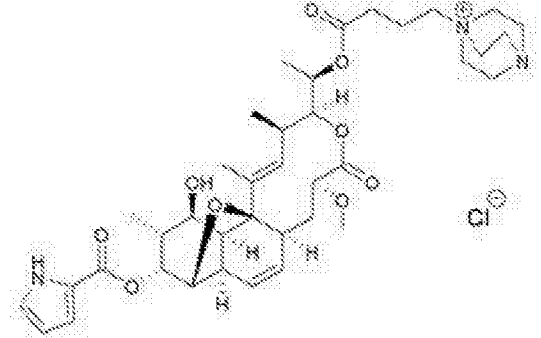
84		668.38
85		651.18
86		669.17
87		697.15

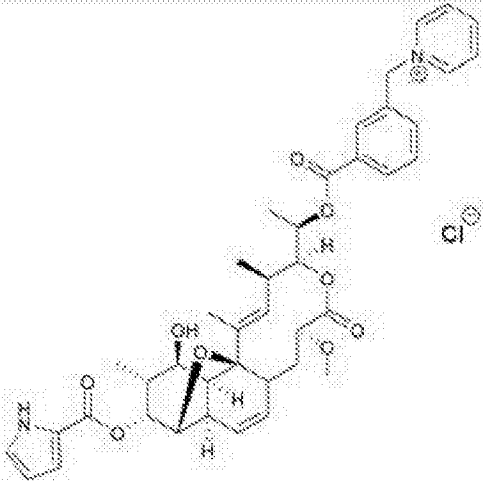
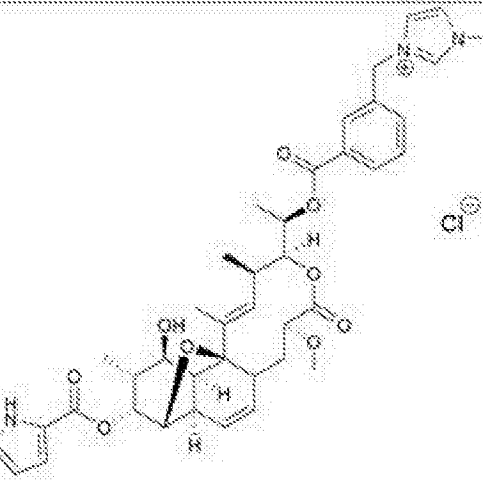
88		638.14
89		678.25
使用实施例 60 作为起始物质制备实施例。		
90		711.29

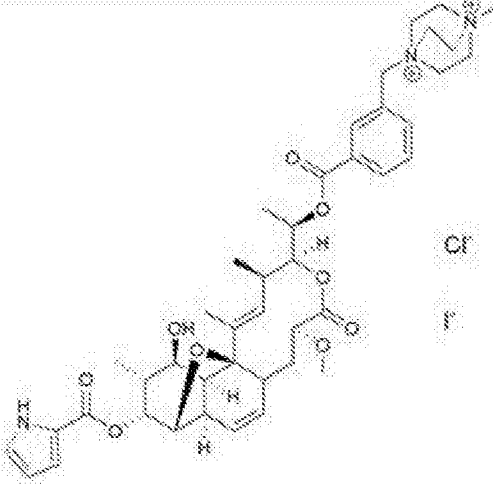
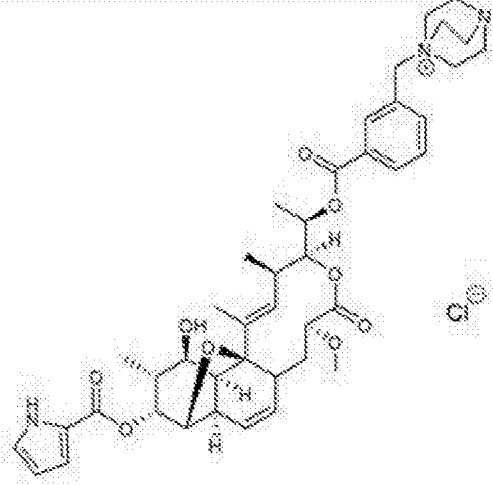
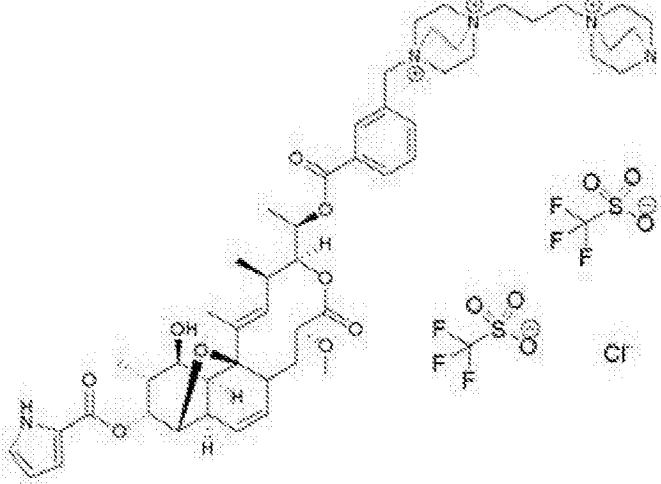
在纯吡啶中运行反应并加热至 100℃。

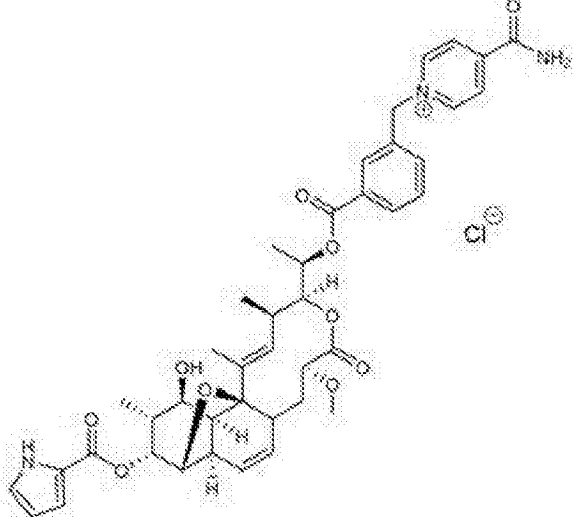
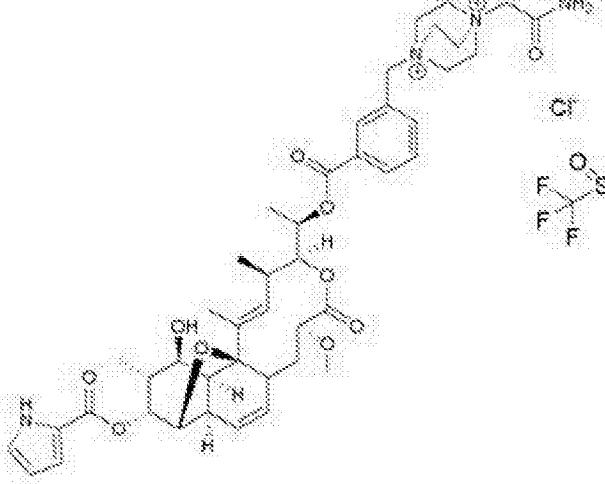
<p>91</p>		<p>[M-H] 801.31</p>
<p>92</p>		<p>744.31</p>
<p>93</p>		<p>[M-2H] 896.55 [(M/2)-H] 448.70</p>
<p>94</p>		<p>714.24</p>

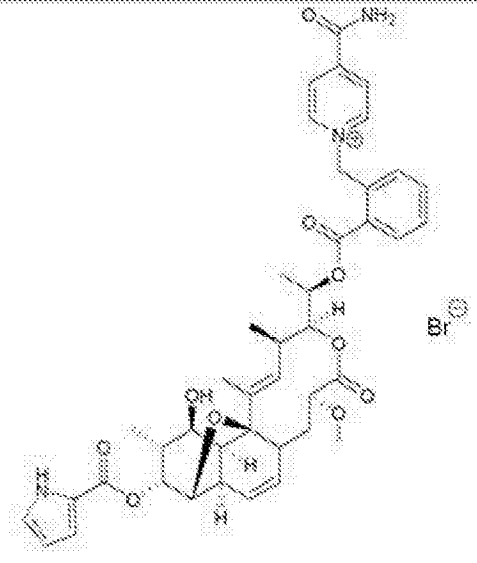
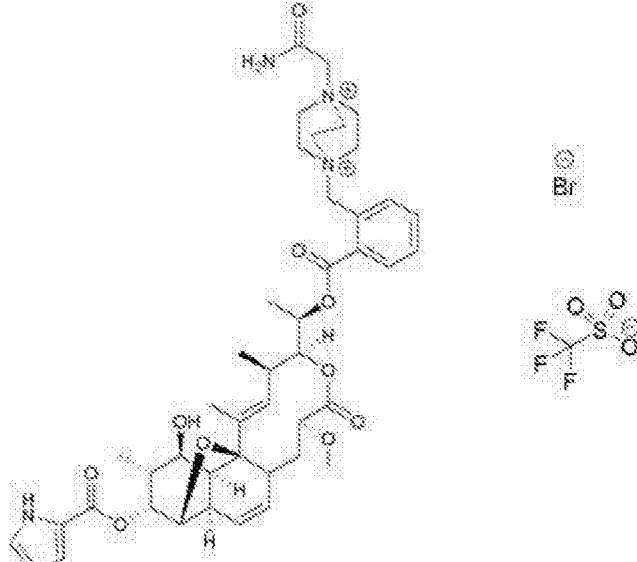
95	 <p>用 DABCO 进行的第一次季铵化完成之后，冷却反应混合物至室温并加入 19 当量碘甲烷以提供第二次季铵化。</p>	<p>[M-H] 758.31</p>
96	 <p>使用实施例 61 作为起始物质制备实施例。</p>	<p>754.28</p>
97	 <p>在纯吡啶中运行反应并加热至 100℃。</p>	<p>663.19</p>

98	 <p>将 2.5 当量碘化钠用于该反应。</p>	666.21
99	 <p>用 DABCO 进行的第一次季铵化完成之后，冷却反应混合物至室温并加入 17 当量碘甲烷以提供第二次季铵化。</p>	[M-H] 710.26 [M/2] 355.65
100	 <p>使用实施例 62 作为起始物质制备实施例。</p>	696.31

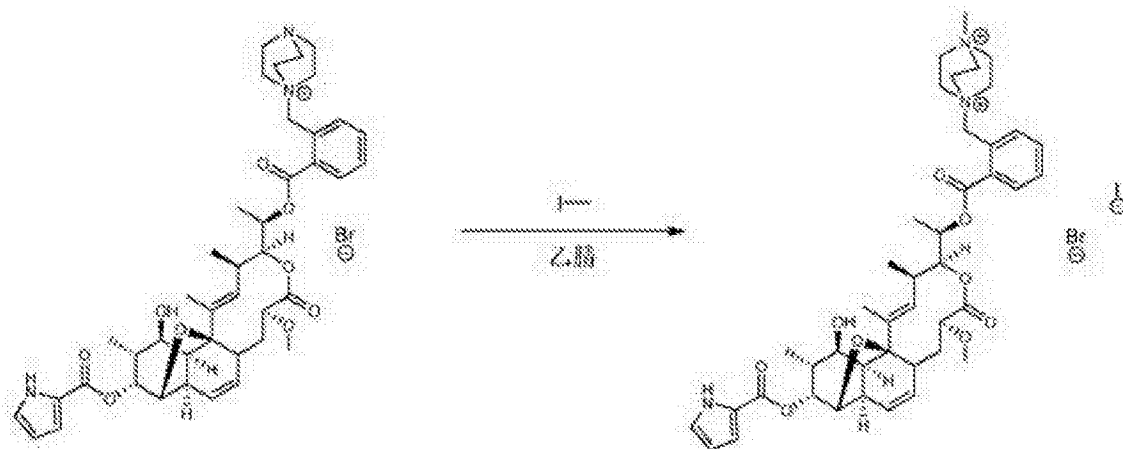
101	 <p>在纯吡啶中运行反应并加热至 100°C。</p>	711.25
102		714.25

103	 <p>用 DABCO 进行的第一次季铵化完成之后，冷却反应混合物至室温并加入 16 当量碘甲烷以提供第二次季铵化。</p>	<p>[M-H] 758.30</p>
104		<p>744.33</p>
105		<p>[(M/2)-H] 448.71</p>

106	 <p>The chemical structure of compound 106 is a complex polycyclic molecule. It features a central bicyclic core with a hydroxyl group and a methyl group. Attached to this core are several side chains: a 2-pyrrolylacetate group, a 2-methylbutanoate group, a 2-methoxyacetate group, and a 4-(benzyl(4-aminophenyl)ammonium)butanoate group. A chloride ion (Cl⁻) is shown as a counterion.</p>	754.26
107	 <p>The chemical structure of compound 107 is identical to compound 106. It is shown with two counterions: a chloride ion (Cl⁻) and a hexafluoroantimonate ion (SbF₆⁻).</p>	[M-H] 801.38 [M/2] 401.23
使用实施例 63 作为起始物质制备实施例。		

111		754.25
112		[M-H] 801.36 [M/2] 401.22

[0119] 实施例113

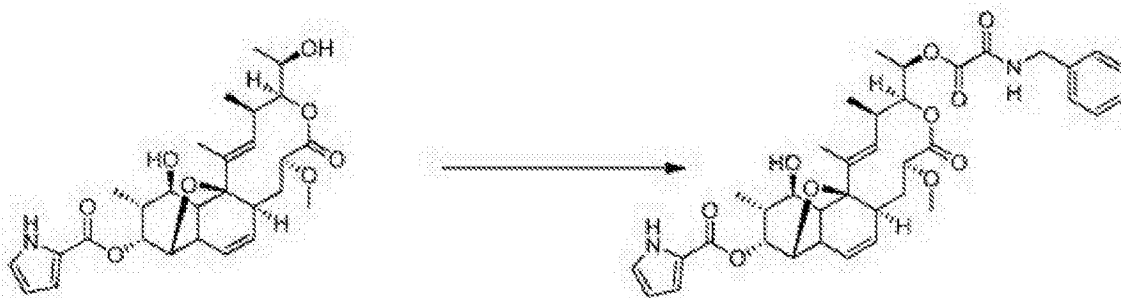


1-(2-(((1R)-1-((3R,4S,7S,10aR,11R,12R,13R,14R,14aS,14bS,E)-12-((1H-吡咯-2-羰基)氧基)-14-羟基-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,

14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-4-基)乙氧基)羰基)苄基)-4-甲基-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-1,4-二鎊溴化物碘化物

将碘甲烷 (5 μ l, 0.080 mmol) 加入至 1-(2-(((1R)-1-((3R,4S,7S,10aR,11R,12R,13R,14R,14aS,14bS,E)-12-((1H-吡咯-2-羰基)氧基)-14-羟基-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-4-基)乙氧基)羰基)苄基)-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-1-鎊溴化物 (2.5 mg, 3.03 μ mol) 的乙腈 (0.25 ml) 搅拌溶液。反应混合物为无色溶液, 将其在室温下搅拌。4.5 小时后, 用乙醇稀释反应混合物并在减压下蒸发。从乙醇和苯冻干所得残留物以得到黄色固体形式的标题化合物。在 Waters Sunfire C18, 30x150 mm 柱上纯化所得残留物, 用乙腈 / 水 + 0.1% TFA 洗脱, 在 20 ml / min 下, 使用 12 分钟 20-100% 乙腈 / 水梯度, 然后 7 分钟乙腈冲洗。合并产物级分, 在减压下蒸发, 并从乙醇和苯冻干以得到白色固体形式的标题化合物。LC-MS: 计算值 $C_{43}H_{57}N_3O_9^{2+}$ 759.41 实测值 m/e: 758.33 (M-H), 379.63 (M/2) (Rt 1.60 / 4 min); 1H NMR δ (ppm) CD_3OD : 11.29 (s, 1 H); 8.30 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1 H); 7.85 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1 H); 7.80 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1 H); 7.74 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1 H); 6.98 (dt, J = 2.7, 1.6 Hz, 1 H); 6.86-6.88 (m, 1 H); 6.19-6.21 (m, 1 H); 5.91 (ddd, J = 9.4, 6.8, 1.9 Hz, 1 H); 5.57 (dd, J = 9.4, 3.0 Hz, 1 H); 5.55 (d, J = 9.1 Hz, 1 H); 5.51 (dd, J = 6.7, 5.3 Hz, 1 H); 5.40 (dd, J = 7.0, 5.1 Hz, 1 H); 5.30-5.37 (m, 2 H); 5.00 (t, J = 4.9 Hz, 1 H); 4.07-4.11 (m, 7 H); 3.97 (t, J = 7.3 Hz, 6 H); 3.68-3.72 (m, 2 H); 3.34 (s, 3 H); 3.29 (s, 3H); 2.62 (d, J = 7.0 Hz, 1 H); 2.52 (ddd, J = 15.1, 11.3, 4.7 Hz, 1 H); 2.48 (d, J = 2.7 Hz, 1 H); 2.40-2.42 (m, 1 H); 2.28-2.34 (m, 1 H); 1.77 (s, 3 H); 1.53 (d, J = 6.4 Hz, 3 H); 1.38 (dt, J = 15.1, 3.3 Hz, 1 H); 1.23 (d, J = 7.2 Hz, 3 H); 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)。

[0120] 实施例114



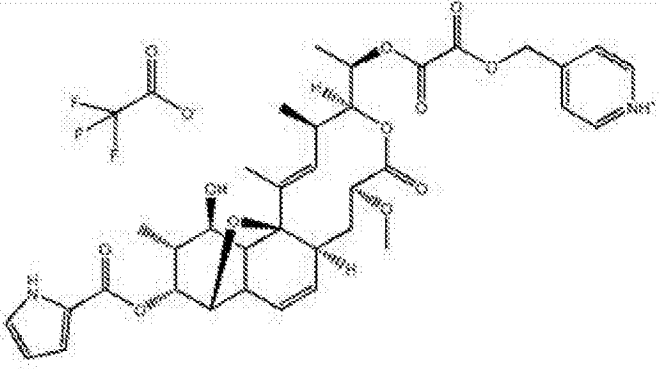
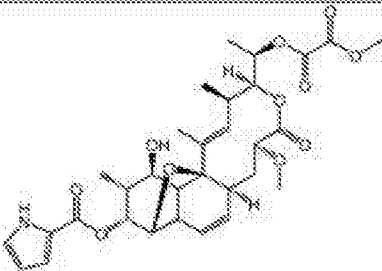
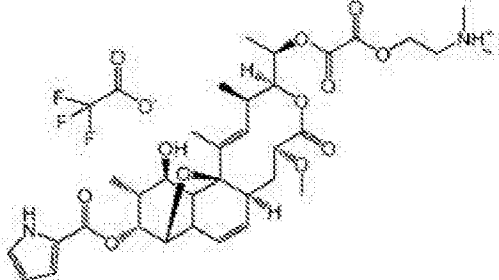
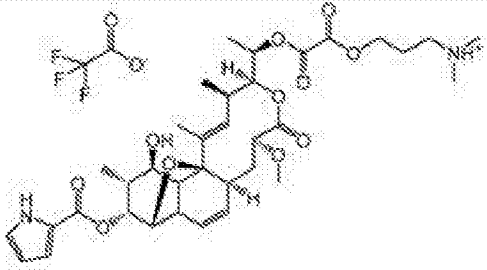
(3R,4S,7S,8aS,11R,12R,13R,14R,14bS,E)-4-((R)-1-(2-(苄基氨基)-2-氧代乙酰氧基)乙基)-14-羟基-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯

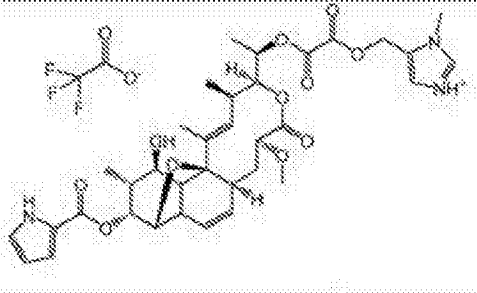
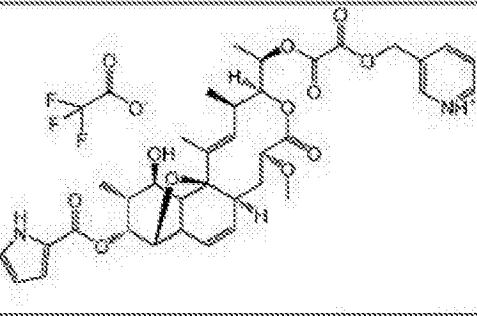
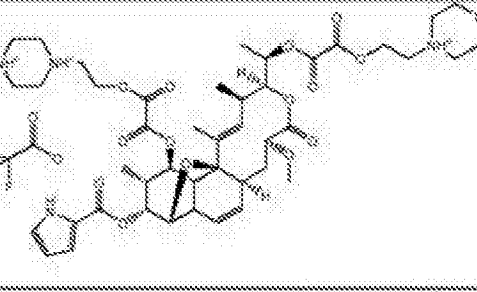
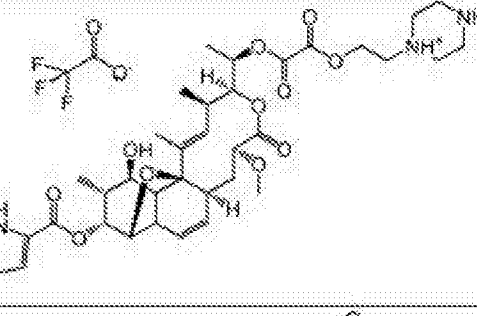
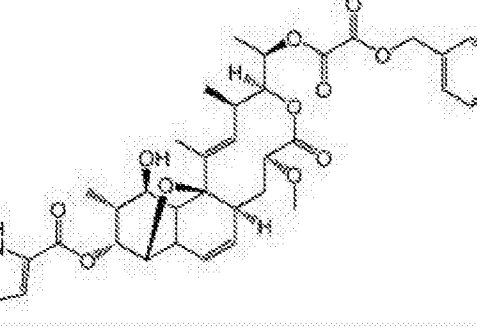
在环境温度下在 DCE (0.2 mL) 中搅拌阿根廷卡菌素 (24 mg, 0.047 mmol)、苄基胺 (5 μ L, 0.047 mmol)、吡啶 (15 μ L, mmol) 和草酰氯 (6 μ L, 0.066 mmol) 的混合物 15 分钟。在真空下除去溶剂, 将残留物溶于甲醇并装载在 30x150 mm Sunfire 柱上 (使用梯度的 MeCN / 水, 各自包含 0.05% TFA)。在真空下蒸发适当的级分以在从苯冻干后得到固体形式的标题化合物 5.4 mg。

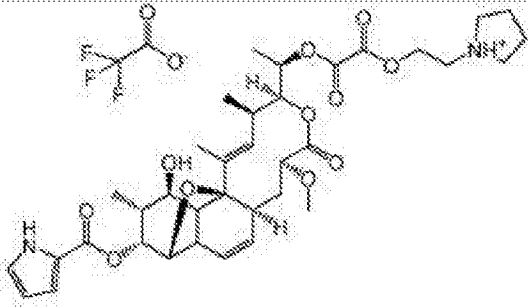
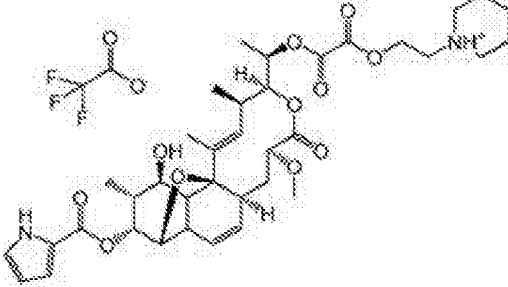
[0121] LC/MS- M+1= 699.17

^1H NMR- { 0.94-0.91 (3 H, m), 1.16 (3 H, d, $J = 7.13$ Hz), 1.44-1.40 (4 H, m), 1.60 (1 H, s), 1.81 (3 H, s), 2.49 (1 H, s), 2.63 (1 H, d, $J = 6.96$ Hz), 3.18 (2 H, s), 3.46 (2 H, s), 3.72 (1 H, d, $J = 4.91$ Hz), 4.14 (1 H, d, $J = 4.87$ Hz), 4.48 (3 H, d, $J = 11.17$ Hz), 4.59 (1 H, s), 5.05 (1 H, t, $J = 4.90$ Hz), 5.33 (1 H, d, $J = 6.40$ Hz), 5.43 (1 H, t, $J = 6.63$ Hz), 5.49 (1 H, d, $J = 8.22$ Hz), 5.61 (1 H, dd, $J = 9.42, 3.01$ Hz), 5.93 (1 H, s), 6.22 (1 H, t, $J = 3.21$ Hz), 6.88 (1 H, d, $J = 3.66$ Hz), 7.00 (1 H, s), 7.34-7.32 (4 H, m)。

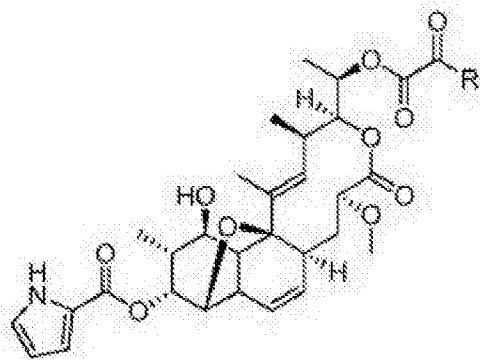
[0122] 一般地,根据实施例114的方法通过用合适的醇取代胺以提供所述草酸酯类似物来制备下列实施例。

实施例 (例)	结构	LC-MS
69		679.27
169		M+1 = 632.25
205		M + 1 = 659.24
206		M + 1 = 673.29





207		M + 1 = 682.29
208		LC/MS = 679.20
209		
210		LC/MS = 714.29
211		M + 1 = 678.22








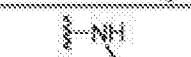

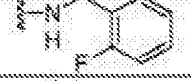
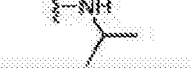
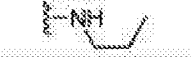




212		M + 1 = 685.29
213		



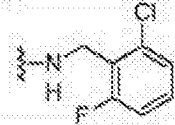
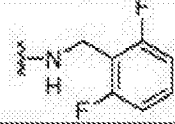



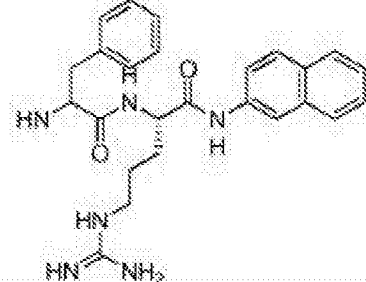
[0123] 实施例115 - 142



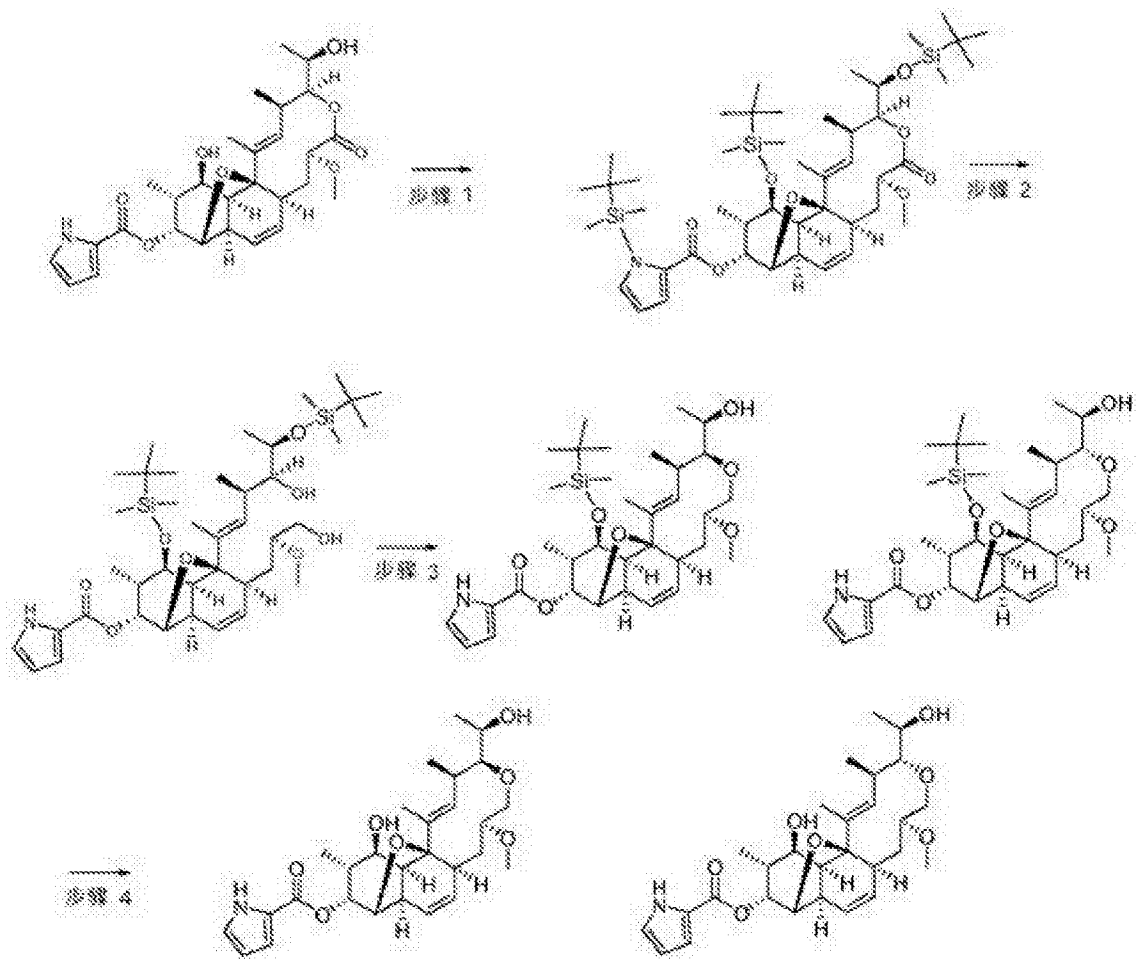
一般地,根据实施例114中的方法制备实施例115-142。

实施例	R	LC/MS
115		M+1= 678.19
116		M+Na= 665.13
117		M+Na= 649.12
118		M+Na= 679.14

119		M+Na= 667.16
120		M+Na= 733.12
121		M+Na= 777.08 # 778.95
122		M+Na=777.09 # 778.96
123		M+Na=713.19
124		M+Na=749.17
125		M+Na= 763.25
126		M+Na= 623.17+ SM
127		M+Na= 733.12
128		M+Na= 717.18
129		M+Na= 651.16
130		M+Na= 651.17
131		M+Na= 777.08 # 779.00
132		M+Na= 767.19
133		M+Na= 775.28
134		M-1= 678.22

135		$M+1=678.23$
136		$M+Na=741.17$
137		$M+Na=751.10$
138		$M+Na=735.17$
139		$M+Na=731.19$
140		$M+1=720.27$
141		$M+1=734.29$
142		$M+1=1016.71$

[0124] 实施例143和144



步骤1: (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12R,13S,14R,14aS,14bS,E)-14-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-((R)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-1H-吡咯-2-甲酸酯

在23℃下向阿根廷诺卡菌素 (800 mg, 1.552 mmol) 的二氯甲烷 (18 ml) 溶液中加入2,6-二甲基吡啶 (1.446 ml, 12.41 mmol) 和叔丁基二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯 (1.782 ml, 7.76 mmol)。在23℃搅拌1小时后,蒸发挥发物。通过硅胶柱色谱纯化粗混合物,用0-20% EtOAc/异己烷洗脱以得到无色固体形式的 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12R,13S,14R,14aS,14bS,E)-14-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-((R)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-1H-吡咯-2-甲酸酯。

[0125] LC/MS- M+1。

[0126] 步骤2 (1R,2R,3S,4R,4aS,5S,6S,8aR)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-((4R,5S,6R,E)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-羟基-4-甲基庚-2-烯-2-基)-6-((S)-3-羟基-2-甲氧基丙基)-3-甲基-1,2,3,4,4a,5,6,8a-八氢-1,5-环氧萘-2-基 1H-吡咯-2-甲酸酯

向 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12R,13S,14R,14aS,14bS,E)-14-((叔丁基二甲基甲硅烷基

基)氧基)-4-((R)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)-1H-吡咯-2-甲酸酯 (100 mg, 0.116 mmol)的THF (2 mL)溶液中加入LAH (8.8 mg, 0.23 mmol)。室温搅拌30 min后,用NH₄Cl溶液淬灭反应混合物,用CH₂Cl₂反萃取,并干燥过滤。通过硅胶柱色谱纯化反应混合物,用10-100% EtOAc/己烷洗脱以得到(1R,2R,3S,4R,4aS,5S,6S,8aR)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-((4R,5S,6R,E)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-羟基-4-甲基庚-2-烯-2-基)-6-((S)-3-羟基-2-甲氧基丙基)-3-甲基-1,2,3,4,4a,5,6,8a-八氢-1,5-环氧萘-2-基 1H-吡咯-2-甲酸酯。

[0127] LC/MS- M+1: 748.57。

[0128] 步骤3, (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12R,13S,14R,14aS,14bS,E)-14-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯和(3R,4R,7S,8aS,10aR,11R,12R,13S,14R,14aS,14bS,E)-14-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯向(1R,2R,3S,4R,4aS,5S,6S,8aR)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-((4R,5S,6R,E)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-羟基-4-甲基庚-2-烯-2-基)-6-((S)-3-羟基-2-甲氧基丙基)-3-甲基-1,2,3,4,4a,5,6,8a-八氢-1,5-环氧萘-2-基 1H-吡咯-2-甲酸酯 (63 mg, 0.084 mmol)的DCM (1.5 mL)溶液中加入DMAP (31 mg, 0.25 mmol)和对甲苯磺酸酐 (33 mg, 0.10 mmol)。室温搅拌过夜后,在40℃加热反应24小时,用二氯甲烷和EtOAc稀释,通过二氧化硅垫过滤(除去所有DMAP和对甲苯磺酸酐(33.0 mg, 0.101 mmol))并得到约110 mg粗物质,其含有约50%所需产物。

[0129] 向该粗产物的DMF (3 mL)中加入NaH (4.7 mg, 0.116 mmol)。室温搅拌30分钟后,用NH₄Cl溶液淬灭,用CH₂Cl₂反萃取,干燥过滤。通过硅胶柱色谱纯化反应混合物,用10-100% EtOAc/己烷洗脱以得到(3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12R,13S,14R,14aS,14bS,E)-14-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯和(3R,4r,7S,8aS,10aR,11R,12R,13S,14R,14aS,14bS,E)-14-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯 (16 mg, 0.026 mmol)的混合物。

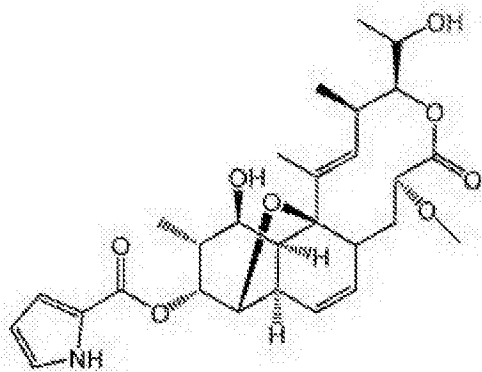
[0130] LC/MS- M+1= 616.28。

[0131] 步骤4, (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12R,13R,14R,14aS,14bS,E)-14-羟基-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯和(3R,4R,7S,8aS,10aR,11R,12R,13R,14R,14aS,14bS,E)-14-羟基-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯

在室温下向塑料小瓶中的 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12R,13S,14R,14aS,14bS,E)-14-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯和 (3R,4r,7S,8aS,10aR,11R,12R,13S,14R,14aS,14bS,E)-14-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯 (16 mg, 0.026 mmol) 的混合物中滴加 HF-吡啶 (772 mg, 7.79 mmol) (放热)。室温搅拌 1 小时后,用二氯甲烷稀释混合物,用碳酸氢钠水溶液中和,干燥(硫酸钠)有机层,过滤并在减压下蒸发溶剂。用 MassLinx 纯化粗物质以得到 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12R,13R,14R,14aS,14bS,E)-14-羟基-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯 (0.53 mg, 0.001 mmol) 和 (3R,4R,7S,8aS,10aR,11R,12R,13R,14R,14aS,14bS,E)-14-羟基-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯 (0.61 mg, 0.001 mmol)

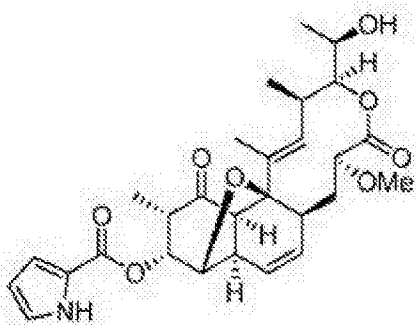
LC/MS- M+1= 502.12。

[0132] 实施例145



上述实施例例示阿根诺卡菌素-A₁,其在本领域是已知的并且分离为天然产物。

[0133] 实施例146

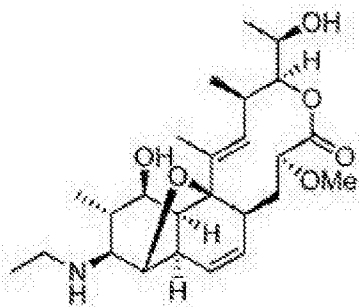


(3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12R,13S,14aR,14bS,E)-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6,14-二氧化-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯

将二氯甲烷 (6 mL)、碳酸钾 (40 mg 0.29 mmol) 和叔丁基过氧化氢 (1.2 mL, 5M,

5.8 mmol) 加入至烧瓶,其含有 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12R,13R,14R,14aS,14bS,E)-14-羟基-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯 (300 mg, 0.58 mmol)。加入四己内酰胺二铈 (1 mg, 0.002 mmol) 并在室温下搅拌所得溶液过夜。通过硅胶柱色谱 (10-100% 乙酸乙酯/己烷) 纯化粗反应混合物以得到 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12R,13S,14aR,14bS,E)-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6,14-二氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯 (185 mg, 0.36 mmol)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 6.97 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 3.8, 1.5 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 3.8, 2.5 Hz, 1H), 5.95-5.98 (m, 1H), 5.71 (dd, J = 9.4, 2.7 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.45 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 9.3, 5.6 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.93-3.99 (m, 1H), 3.78 (dd, J = 11.8, 5.0 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.05 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.95-2.98 (m, 1H), 2.90-2.93 (m, 1H), 2.40-2.46 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.50 - 1.55 (m, 1H), 1.26 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

[0134] 实施例147

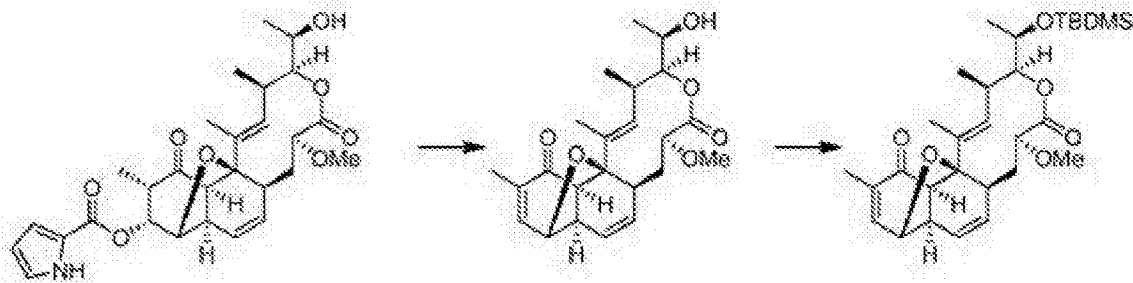


(3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12S,13S,14R,14aS,14bS,E)-12-(乙基氨基)-14-羟基-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6(7H)-酮

将 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12R,13S,14aR,14bS,E)-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6,14-二氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯 (6 mg, 0.01 mmol) 溶于甲苯 (0.1 mL)。向该混合物中加入乙胺 (0.05 mL, 2 M, 于THF中, 0.5 mmol) 和乙酸 (0.02 mL, 1.05 g/mL, 0.35 mmol), 然后在室温下在氮气氛下搅拌2小时。在减压下除去甲苯。向残留物中加入甲醇 (0.1 mL) 和硼氢化钠 (0.5 mg, 0.1 mmol) 并在室温下搅拌混合物若干分钟。通过质量定向HPLC (19X100mm Waters Sunfire 5 μm, 电喷雾正电子检测, 梯度: 水 + 0.05% TFA, MeCN + 0.05% TFA, 10-100%, 经12 min) 纯化粗混合物以得到薄膜形式的 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12S,13S,14R,14aS,14bS,E)-12-(乙基氨基)-14-羟基-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6(7H)-酮 (1.4 mg 2.4 μmol)。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ 7.87 (s, 1H), 5.94-5.96 (m, 1H), 5.64-5.69 (m, 1H), 5.48 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.97 (dq, J = 9.0, 6.2 Hz, 1H), 3.72-3.77

(m, 1H), 3.39-3.45 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.03-3.20 (m, 4H), 2.85 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 2.44-2.50 (m, 3H), 2.30 (s, 1H), 2.23 (dd, $J = 18.5, 6.9$ Hz, 1H), 1.96-2.01 (m, 1H), 1.79 (s, 3H); 1.31 (t, $J = 15$ Hz, 3H) 1.25 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H) 1.19 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

[0135] 实施例148



步骤1 - (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,14aR,14bS,E)-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,8,8a,10a,11-六氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6,14(7H,14aH)-二酮

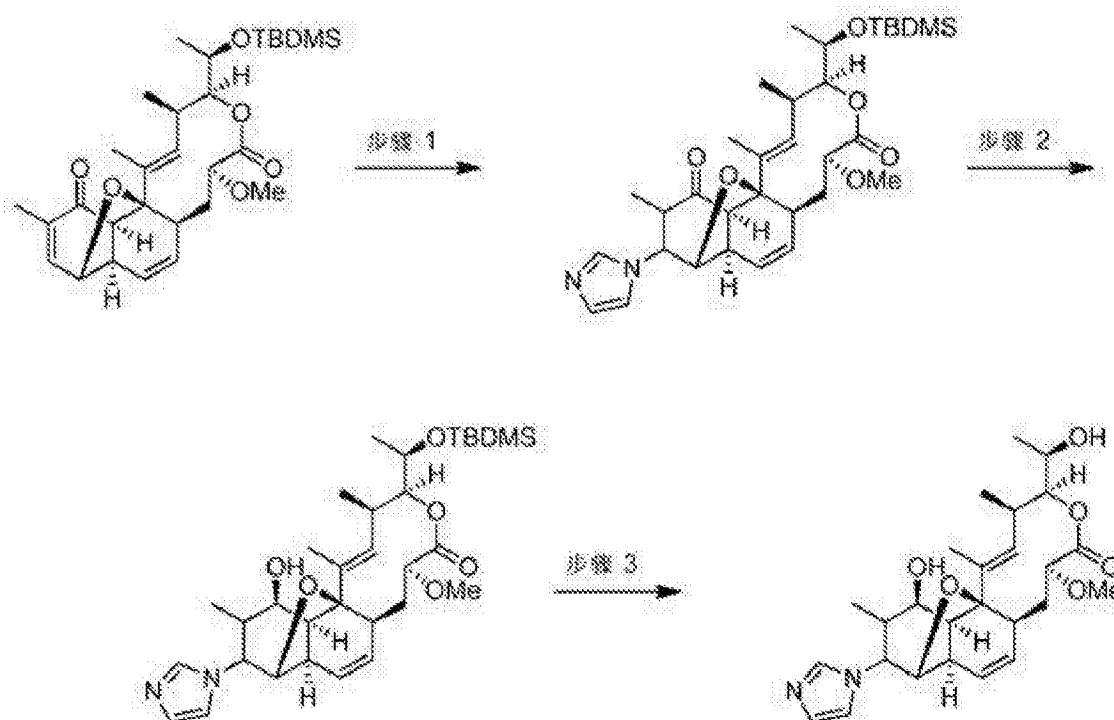
在氮气氛下将2,3,4,6,7,8,9,10-八氢嘧啶并[1,2-a]氮杂环庚三烯 (0.29 mL, 1.01 g/mL, 2.0 mmol) 加入至含有(3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12R,13S,14aR,14bS,E)-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6,14-二氧化-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯 (500 mg, 0.97 mmol) 的乙腈 (9.7 mL) 溶液的烧瓶。在室温搅拌所得混合物1小时。将反应混合物在乙酸乙酯 (100 mL) 和盐酸水溶液 (100 mL, 0.5 N) 之间分配。用饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL) 然后盐水 (100 mL) 洗涤有机相, 然后经硫酸镁干燥接着过滤。在减压下蒸发溶剂。加入二氯甲烷以溶解残留物, 然后在减压下蒸发以得到泡沫形式的(3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,14aR,14bS,E)-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,8,8a,10a,11-六氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6,14(7H,14aH)-二酮 (392 mg, 0.97 mmol)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.19 (dd, $J = 5.9, 1.8$ Hz, 1H), 5.89-5.93 (m, 1H), 5.72 (dd, $J = 9.5, 2.8$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 9.0, 5.9$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.92-3.98 (m, 1H), 3.75 (dd, $J = 11.7, 4.7$ Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.20 (s, 1H), 2.89-2.93 (m, 1H), 2.77 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.39-2.45 (m, 1H), 1.67 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.51-1.55 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

[0136] 步骤2: (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,14aR,14bS,E)-4-((R)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,8,8a,10a,11-六氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6,14(7H,14aH)-二酮

将叔丁基二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯 (0.35 mL, 1.5 mmol), 然后将2,6-二甲基吡啶 (0.3 mL, 2.5 mmol) 加入至含有(3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,14aR,14bS,E)-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,8,8a,10a,11-六氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6,14(7H,14aH)-二酮 (392 mg, 0.97 mmol) 的二氯乙烷 (9.7 mL) 溶液的

烧瓶。室温搅拌所得混合物18小时,然后使氮气流通过反应混合物浓缩至一半体积。通过二氧化硅柱色谱 (10-100% 乙酸乙酯/己烷) 纯化该混合物,并从苯冻干分离的产物以得到 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,14aR,14bS,E)-4-(R)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,8,8a,10a,11-六氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6,14(7H,14aH)-二酮 (0.87 mmol)。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ 7.17 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.88 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 9.5, 2.8 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.07-4.11 (m, 1H), 3.72 (dd, *J* = 11.4, 4.5 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H) 3.18 (s, 1H), 2.87-2.90 (m, 1H), 2.75 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.41 (ddd, *J* = 15.0, 11.5, 4.5 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H); 1.59 (s, 3H); 1.49-1.53 (m, 1H); 1.18 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.12 (s, 6H)。

[0137] 实施例149



(3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,14R,14aS,14bS,E)-14-羟基-4-((R)-1-羟基乙基)-12-(1H-咪唑-1-基)-7-甲氧基-1,3-二甲基-3,4,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6(7H)-酮

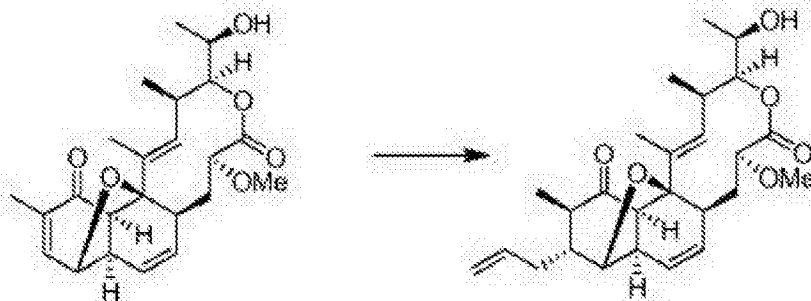
步骤1. 将 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,14aR,14bS,E)-4-((R)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,8,8a,10a,11-六氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6,14(7H,14aH)-二酮 (36 mg, 0.07 mmol) 和咪唑 (14 mg, 0.2 mmol) 和四氯化钨 (2.2 mg, 7 μmol) 放入直火干燥烧瓶。加入乙腈 (0.35 mL) 并在氮气氛下搅拌所得悬浮液约18小时。在乙酸乙酯和水之间分配混合物。用盐水洗涤有机相,然后经硫酸镁干燥,然后过滤并在减压下浓缩。将含有 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,14aR,14bS,E)-4-((R)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-12-(1H-咪唑-1-基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,8,8a,10a,11,12,13-八氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6,14(7H,

14aH)-二酮 (40 mg) 的所得残留物用于下一步而不进行纯化。

[0138] 步骤2. 将硼氢化钠 (3 mg, 0.07 mmol) 加入至含有粗 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,14aR,14bS,E)-4-((R)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-12-(1H-咪唑-1-基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,8,8a,10a,11,12,13-八氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6,14(7H,14aH)-二酮 (40 mg) 的甲醇 (1 mL) 溶液的烧瓶并室温搅拌所得混合物20分钟。将混合物在乙酸乙酯和水之间分配。用盐水洗涤有机相,然后经硫酸镁干燥,然后过滤并在减压下浓缩。将含有 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,14R,14aS,14bS,E)-4-((R)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-14-羟基-12-(1H-咪唑-1-基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6(7H)-酮 (24 mg, 0.04 mmol) 的粗残留物用于下一步而不进行纯化。

[0139] 步骤3. 将四丁基氟化铵 (0.07 mL, 1 M, 于THF中, 0.07 mmol) 加入至含有 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,14R,14aS,14bS,E)-4-((R)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-14-羟基-12-(1H-咪唑-1-基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6(7H)-酮 (24 mg, 0.04 mmol) 的 THF (1 mL) 溶液的烧瓶,并室温搅拌混合物30分钟。加入四丁基氟化铵 (0.07 mL, 1 M, 0.07 mmol) 并室温搅拌混合物30分钟。然后在减压下浓缩混合物。通过质量定向HPLC (19X100mm Waters Sunfire 5 μ m 电喷雾正电子检测, 梯度:乙腈 + 0.05% 水 + 0.05% TFA, TFA, 10-100%, 经12 min) 纯化残留物,并冻干产物级分以得到 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,14R,14aS,14bS,E)-14-羟基-4-((R)-1-羟基乙基)-12-(1H-咪唑-1-基)-7-甲氧基-1,3-二甲基-3,4,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6(7H)-酮 (11 mg, 0.02 mmol)。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD): δ 8.86 (s, 1 H), 7.60-7.65 (m, 2H), 5.92-5.95 (m, 1H), 5.66 (dd, J = 9.2, 3.1 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.11 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.97-4.01 (m, 1H), 3.75 (dd, J = 11.6, 4.4 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.07-3.10 (m, 1H), 2.55 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 2.44-2.50 (m, 1H), 2.34 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.27-2.31 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.32-1.35 (m, 1H), 1.31 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

[0140] 实施例150

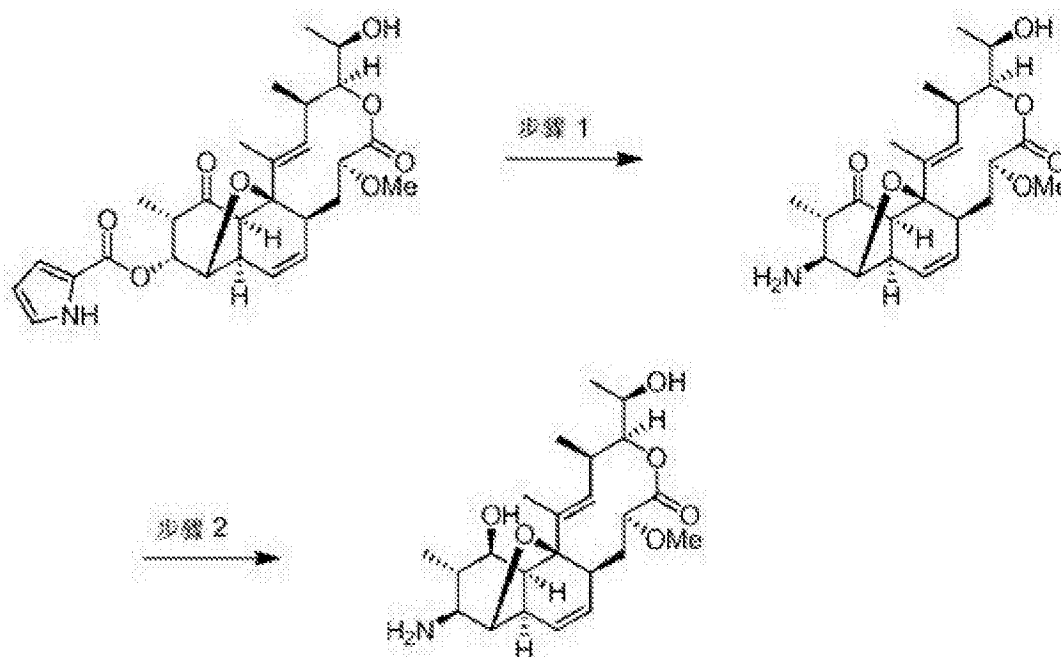


(3R,4S,7S,8aS,10aR,11S,12R,13R,14aR,14bS,E)-12-烯丙基-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,8,8a,10a,11,12,13-八氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6,14(7H,14aH)-二酮

将 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,14aR,14bS,E)-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,8,8a,10a,11-六氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6,14(7H,14aH)-二酮 (10 mg, 0.025 mmol) 放入直火干燥烧瓶, 然后将其冷却至 -78°C。加入烯丙基三甲基硅烷 (14 μmol, 0.12 mmol), 接着加入四氯化钛/二氯甲烷 (0.1 mL, 1M, 0.1 mmol)。在 -78°C 搅拌反应混合物 2 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配并通过 Celite 过滤该混合物, 用乙酸乙酯洗涤。经硫酸镁干燥有机层, 过滤, 然后在减压下浓缩。通过二氧化硅柱色谱 (10-100% 乙酸乙酯/己烷) 纯化粗物质以得到 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11S,12R,13R,14aR,14bS,E)-12-烯丙基-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,8,8a,10a,11,12,13-八氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6,14(7H,14aH)-二酮和 (3R,4S,5R,8S,9aS,11aR,12S,13R,14R,15aR,15bS,E)-13-烯丙基-4-羟基-8-甲氧基-1,3,5,14-四甲基-4,5,9,9a,11a,12,13,14-八氢-3H-12,15b-环氧萘并[2,1-e][1]氧杂环十一碳五烯-7,15(8H,15aH)-二酮的 4:1 混合物 (1.5 mg, 3.3 μmol)。

[0141] $^1\text{H NMR } \delta$ (ppm) (CD_3OD): 5.94 (1 H, t, $J = 8.25$ Hz), 5.77-5.86 (1 H, m), 5.64-5.67 (1 H, m), 5.34 (1 H, d, $J = 7.11$ Hz), 5.05-5.12 (3 H, m), 4.19-4.20 (1 H, m), 3.91-3.96 (1 H, m), 3.72-3.75 (1 H, m), 3.28 (3 H, d, $J = 7.38$ Hz), 2.89-2.92 (1 H, m), 2.83 (1 H, s), 2.75 (1 H, t, $J = 6.69$ Hz), 2.29-2.42 (3 H, m), 2.02-2.17 (2 H, m), 1.86-1.91 (1 H, m), 1.65 (2 H, s), 1.36-1.44 (1 H, m), 1.19-1.31 (2 H, m), 1.17-1.19 (6 H, m), 0.99-1.02 (3 H, m)。

[0142] 实施例 151



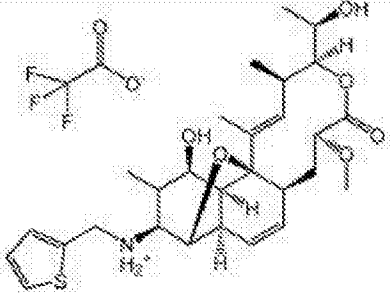
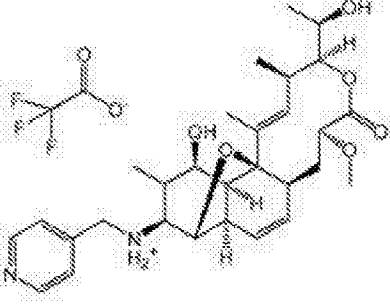
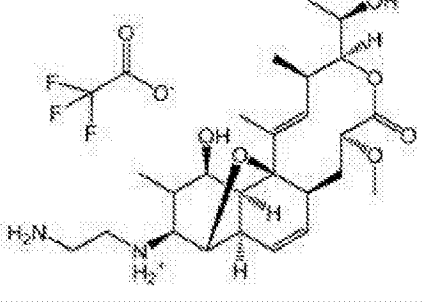
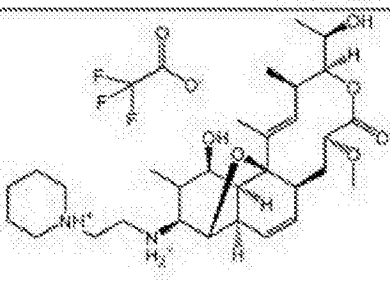
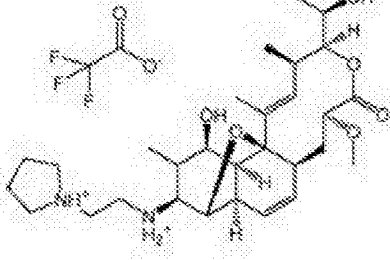
(3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12S,13S,14R,14aS,14bS,E)-12-氨基-14-羟基-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6(7H)-酮

步骤 1. 将氨/甲醇 (0.7 mL, 7 M, 5 mmol) 加入至含有 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12R,13S,14aR,14bS,E)-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6,14-二氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-

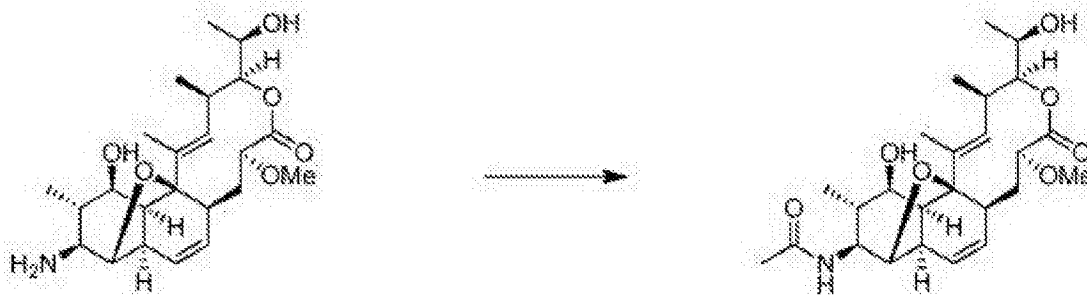
基 1H-吡咯-2-甲酸酯 (30 mg, 0.06 mmol) 的烧瓶,并在室温搅拌反应24小时。然后在减压下蒸发溶剂以得到粗 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12S,13S,14aR,14bS,E)-12-氨基-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,8,8a,10a,11,12,13-八氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6,14(7H,14aH)-二酮 (25 mg, 0.06 mmol),将其用于下一步而不进行纯化。LCMS 420.2 (M+1)。

[0143] 步骤2. 向含有 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12S,13S,14aR,14bS,E)-12-氨基-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,8,8a,10a,11,12,13-八氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6,14(7H,14aH)-二酮 (25 mg, 0.06 mmol) 的烧瓶中加入甲醇 (0.6 mL),然后加入硼氢化钠 (10 mg, 0.26 mmol),并在室温搅拌所得混合物30分钟。接着通过0.45 μ m Acrodisc过滤粗物质,然后通过质量定向HPLC (19X100mm Waters Sunfire 5 μ m 电喷雾正电子检测,梯度:乙腈 + 0.05% 水 + 0.05% TFA, TFA, 10-100%, 经12 min) 纯化,并冻干产物级分以得到 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12S,13S,14R,14aS,14bS,E)-12-氨基-14-羟基-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6(7H)-酮 (10 mg, 0.02 mmol)。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD): δ 5.93 (t, J = 8.4 Hz, 1H); 5.66 (dd, J = 9.5, 3.2 Hz, 1H); 5.51 (d, J = 6.8 Hz, 1H); 5.15 (s, 1H); 4.08 (s, 1H); 3.94-3.99 (m, 1H); 3.71-3.74 (m, 1H); 3.44 (dd, J = 10.3, 2.8 Hz, 1H); 3.28 (s, 3H); 3.02-3.05 (m, 1H); 2.82 (d, J = 10.0 Hz, 1H); 2.46-2.50 (m, 2H); 2.29 (s, 1H); 2.21 (d, J = 7.0 Hz, 1H); 1.88-1.94 (m, 1H); 1.79 (s, 3H); 1.33-1.36 (m, 1H); 1.27 (d, J = 7.1 Hz, 3H); 1.20 (d, J = 6.2 Hz, 3H); 1.10 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

[0144] 一般地,根据实施例151中的方法制备实施例153-157。

实施例	结构	[M+Na] ⁺ 或 ¹ H NMR
153		M + 1 = 518.18
154		M + 1 = 513.21
155		M + 1 = 465.18
156		M + 1 = 533.27
157		M + 1 = 519.26

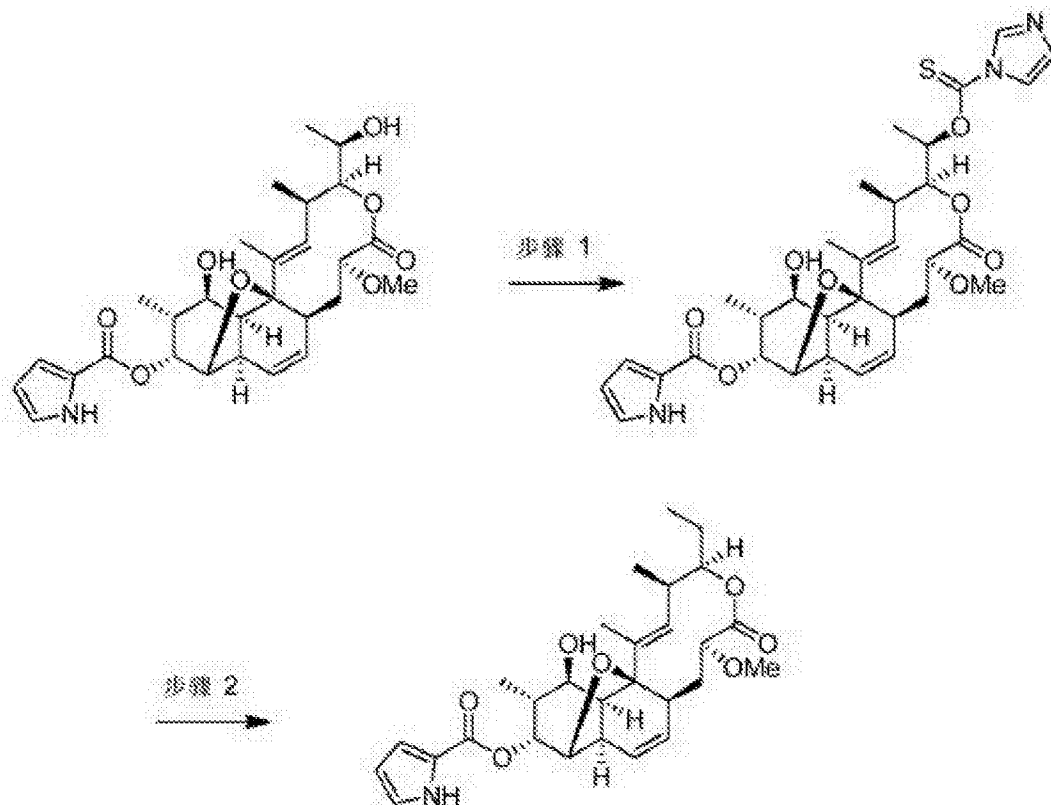
[0145] 实施例158



N-((3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12S,13S,14R,14aS,14bS,E)-14-羟基-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基)乙酰胺

将乙酰氯 (2 μ L, 1.10 g/mL, 0.03 mmol) 加入至含有 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12S,13S,14R,14aS,14bS,E)-12-氨基-14-羟基-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6(7H)-酮 (8 mg, 0.02 mmol) 的二氯甲烷 (0.1 mL) 溶液的烧瓶。室温搅拌反应混合物若干小时,然后在减压下浓缩。将粗物质溶于甲醇,然后通过质量定向HPLC (19X100mm Waters Sunfire 5 μ m 电喷雾正电子检测,梯度:乙腈 + 0.05% 水 + 0.05% TFA, TFA, 10-100%, 经12 min) 纯化,并冻干产物级分以得到N-((3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12S,13S,14R,14aS,14bS,E)-14-羟基-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基)乙酰胺 (1 mg, 2 μ mol)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.92 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 9.3, 3.1 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.00 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 1H); 3.73 (dd, J = 11.4, 4.3 Hz, 1H), 3.36-3.43 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.48 (t, J = 13.4 Hz, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.15 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.89-1.91 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.34 (s, 1H), 1.30 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

[0146] 实施例159



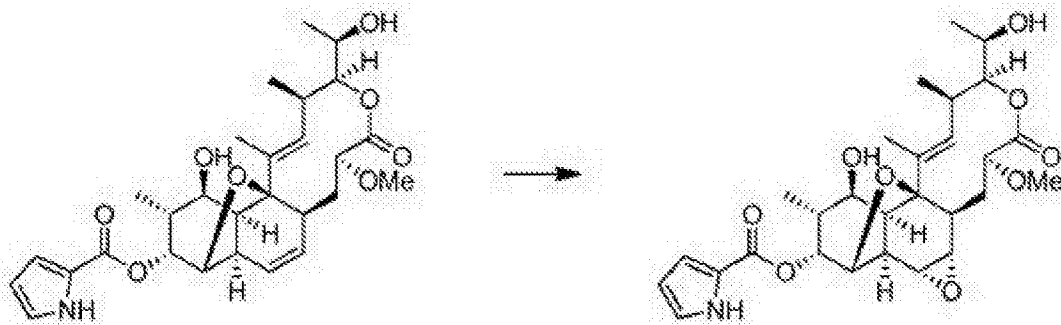
(3R,4R,7S,8aS,10aR,11R,12R,13R,14R,14aS,14bS,E)-4-乙基-14-羟基-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯

步骤1. 将二(1H-咪唑-1-基)甲硫酮 (14 mg, 0.08 mmol) 的二氯乙烷 (1 mL) 溶液加入至含有 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12R,13R,14R,14aS,14bS,E)-14-羟基-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯 (20 mg, 0.04 mmol) 的管。然后密封管并加热至60℃达两小时,然后加热至85℃达3.5小时。冷却至室温后,通过制备薄层色谱纯化粗反应混合物以得到 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12R,13R,14R,14aS,14bS,E)-4-((R)-1-((1H-咪唑-1-硫代羰基)氧基)乙基)-14-羟基-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯,其是与杂质的约1:1混合物(20 mg)的一个组分。使用该物质而不进行进一步纯化。

[0147] 步骤2. 将 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12R,13R,14R,14aS,14bS,E)-4-((R)-1-((1H-咪唑-1-硫代羰基)氧基)乙基)-14-羟基-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯 (20 mg, 约50%纯度, 0.02 mmol) 的四氢呋喃 (0.15 mmol) 溶液加入至含有三-N-丁基氢化锡 (0.03 mL, 1 g/mL, 0.1 mmol) 的四氢呋喃 (0.08 mL) 回流溶液的小瓶。密封小瓶然后回流加热20分钟。通过二氧化硅制备薄层色谱 (1:1 乙酸乙酯:己烷) 纯化粗反应混合物。通过用5% 甲醇/二氯甲烷洗脱,然后在减压下浓缩分离产物带。将所得物质悬浮于甲醇并通过Acrodisc (0.45 微米) 过滤并在减压下浓缩滤液。从苯冻干所得物质以得到 (3R,4R,7S,8aS,10aR,11R,12R,13R,14R,14aS,14bS,E)-4-乙基-14-羟基-

7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯 (3 mg, 6 μ mol)。还参见实施例50。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD): δ 6.98 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 3.7, 1.5 Hz, 1H), 6.20 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 5.88-5.91 (m, 1H), 5.57 (dd, J = 9.4, 3.0 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.09 (dt, J = 9.1, 5.7 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.63-3.71 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.06-3.10 (m, 1H), 2.61 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.52 (ddd, J = 15.1, 11.3, 4.6 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 2.40 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.36 (dd, J = 11.9, 6.3 Hz, 1H), 1.76 (s, 3H); 1.69-1.72 (m, 2H), 1.30-1.37 (m, 2H), 1.10 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

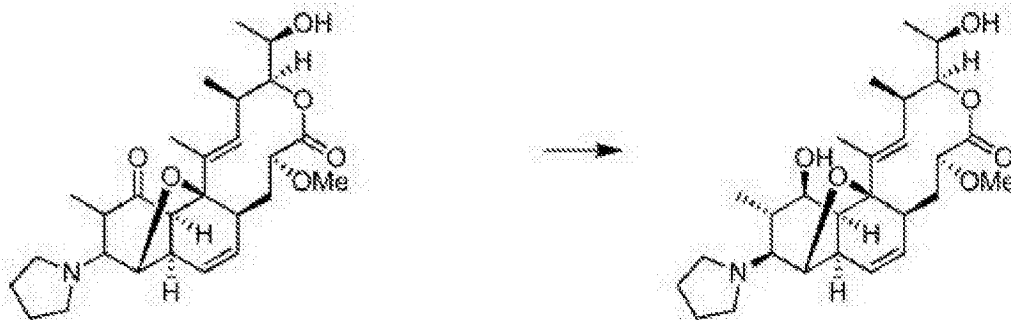
[0148] 实施例160



(1aS,1bS,3S,6S,7R,9aS,9bS,10R,11R,12R,13R,13aS,13bR,E)-10-羟基-6-((R)-1-羟基乙基)-3-甲氧基-7,9,11-三甲基-4-氧代-1a,1b,2,3,4,6,7,9b,10,11,12,13,13a,13b-十四氢-9a,13-环氧氧杂环丙烯并[2',3':3,4]萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯

将间氯过氧苯甲酸 (2.5 mg, 0.02 mmol) 加入至含有 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12R,13R,14R,14aS,14bS,E)-14-羟基-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯 (5 mg, 0.01 mmol) 的乙酸乙酯 (0.1 mL) 溶液的小瓶并室温搅拌混合物20小时。然后通过二氧化硅制备薄层色谱 (1:1 乙酸乙酯:己烷) 纯化反应混合物以得到薄膜形式的 (1aS,1bS,3S,6S,7R,9aS,9bS,10R,11R,12R,13R,13aS,13bR,E)-10-羟基-6-((R)-1-羟基乙基)-3-甲氧基-7,9,11-三甲基-4-氧代-1a,1b,2,3,4,6,7,9b,10,11,12,13,13a,13b-十四氢-9a,13-环氧氧杂环丙烯并[2',3':3,4]萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯 (1 mg, 0.002 mmol)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 6.99 (s, 1H), 6.90 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.36 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.07 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.75-3.77 (m, 1H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.02-3.03 (m, 1H), 2.95 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.32-2.36 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.48 (t, J = 14.6 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.20 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

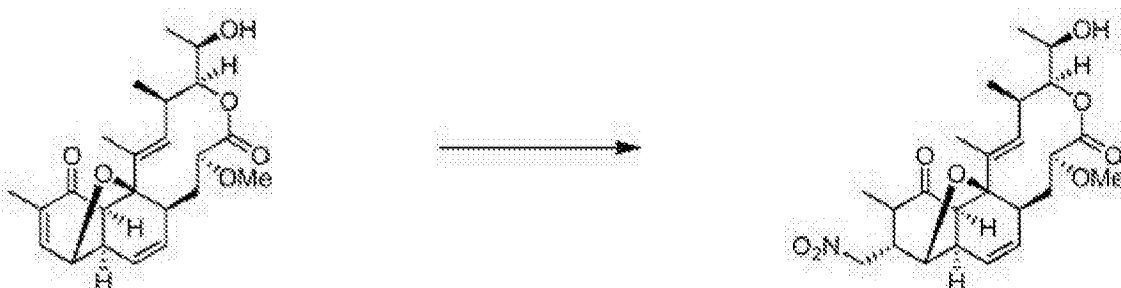
[0149] 实施例161



(3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12S,13S,14R,14aS,14bS,E)-14-羟基-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-12-(吡咯烷-1-基)-3,4,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6(7H)-酮

将硼氢化钠 (约0.5 mg, 0.01 mmol) 加入至含有 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,14aR,14bS,E)-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-12-(吡咯烷-1-基)-3,4,8,8a,10a,11,12,13-八氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6,14(7H,14aH)-二酮 (2 mg 0.004 mmol) 的甲醇 (0.1 mL) 溶液的小瓶。将粗物质溶于甲醇, 然后通过质量定向 HPLC (19X100mm Waters Sunfire 5 μ m, 电喷雾正电子检测, 梯度: 乙腈 + 0.05% 水 + 0.05% TFA, TFA, 10-100%, 经12 min) 纯化, 并冻干产物级分以得到 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12S,13S,14R,14aS,14bS,E)-14-羟基-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-12-(吡咯烷-1-基)-3,4,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6(7H)-酮 (1 mg, 0.002 mmol)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 5.97 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 9.3, 3.2 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.99 (dd, J = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 3.73-3.78 (m, 2H), 3.52-3.54 (m, 1H), 3.45-3.49 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.15 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.05-3.09 (m, 1H), 2.47-2.51 (m, 1H), 2.44 (dd, J = 14.0, 3.9 Hz, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.16-2.22 (m, 3H), 2.00-2.01 (m, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.37-1.41 (m, 1H), 1.26 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

[0150] 实施例162



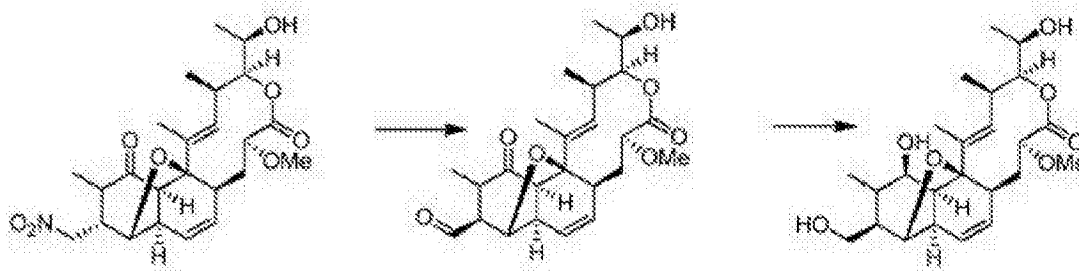
(3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12S,14aR,14bS,E)-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-12-(硝基甲基)-3,4,8,8a,10a,11,12,13-八氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6,14(7H,14aH)-二酮

在氮气氛下将硝基甲烷 (4 μ L, 1.13 g/mL, 0.08 mmol) 加入至2,8,9-三-*i*-丙基-2,5,8,9-四氮杂-1-磷杂双环[3.3.3]十一烷 (22 mg, 0.075 mmol) 的四氢呋喃溶液。3分钟

后,加入(3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,14aR,14bS,E)-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,8,8a,10a,11-六氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6,14(7H,14aH)-二酮(10 mg, 0.03 mmol)并室温搅拌反应混合物30分钟。然后将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机相分开。用盐酸水溶液(1 N)酸化水相,然后用乙酸乙酯萃取。经硫酸镁干燥该有机提取物,过滤,然后在减压下浓缩。通过二氧化硅柱色谱(10-100% 乙酸乙酯/己烷)纯化粗残留物以得到油状物形式的(3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12S,14aR,14bS,E)-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-12-(硝基甲基)-3,4,8,8a,10a,11,12,13-八氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6,14(7H,14aH)-二酮(2 mg, 4.3 μ mol)。

[0151] ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 5.90-5.96 (m, 1 H), 5.71 (dd, 1 H), 5.54 (d, 1 H), 5.11-5.16 (m, 1 H), 4.44 (dd, 1 H), 4.30-4.34 (m, 2 H), 3.93-3.99 (m, 1 H), 3.73-3.78 (m, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.34 (s, 1 H), 2.90-2.99 (m, 3 H), 2.69 (d, 1 H), 2.35-2.43 (m, 3 H), 1.49 (s, 3 H), 1.16-1.25 (m, 8 H), 0.90 (d, 3 H)。

[0152] 实施例163



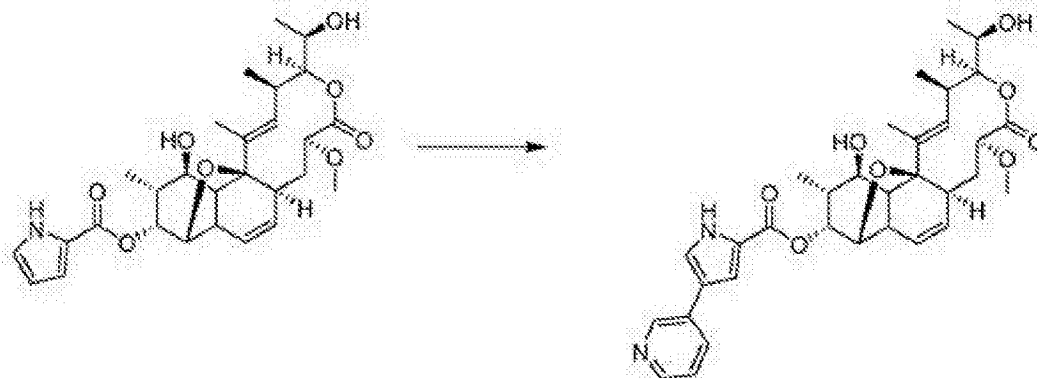
(3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12R,14R,14aS,14bS,E)-14-羟基-4-((R)-1-羟基乙基)-12-(羟基甲基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6(7H)-酮

向含有(50 mg, 0.11 mmol)的二氯甲烷(1 mL)溶液的烧瓶中加入碳酸钾(15 mg, 0.11 mol),然后加入叔丁基过氧化氢(0.2 mL, 5 M,于癸烷中,0.1 mmol)。室温搅拌所得混合物过夜(约18小时)。在二氯甲烷和碳酸氢钠水溶液(5%)之间分配反应混合物。然后经硫酸镁干燥有机相,过滤,然后减压浓缩。通过二氧化硅柱色谱(5%-100% 乙酸乙酯/己烷)纯化粗残留物,并在减压下浓缩产物级分,并从苯冻干以得到(3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12S,14aR,14bS,E)-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6,14-二氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-甲醛(7mg, 0.02 mmol),由NOEDIFF指定相对立体化学。

[0153] 步骤2. 将硼氢化钠(1 mg, 0.03 mmol)加入至含有(3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12S,14aR,14bS,E)-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6,14-二氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-甲醛(7 mg, 0.02 mmol)的甲醇(0.5 mL)溶液的小瓶。室温搅拌所得混合物20分钟。在乙酸乙酯和水之间分配反应混合物。用盐水洗涤有机层,然后经硫酸镁干燥,然后过滤,并在减压下浓缩。通过二氧化硅制备薄层色谱(5% 甲醇/二氯甲烷)纯化粗残留物。分离产物带,然后从苯冻干以得到(3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12R,14R,14aS,14bS,E)-14-羟基-4-((R)-1-羟

基乙基)-12-(羟基甲基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6(7H)-酮 (4 mg, 6 μ mol), 其为与杂质的2:1混合物的主要组分。LCMS ($M + 1 = 437.1$)。

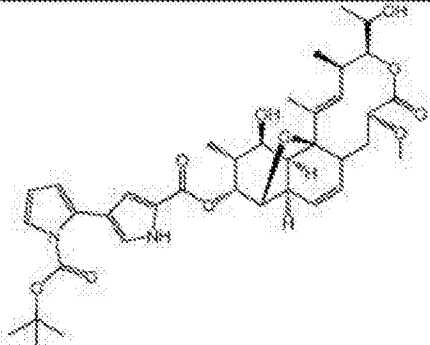
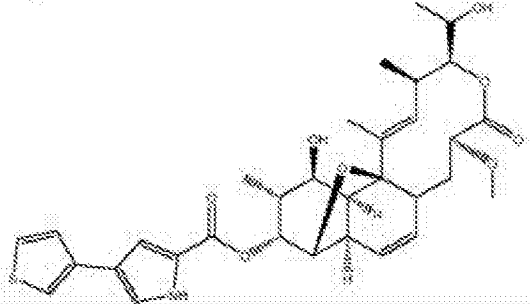
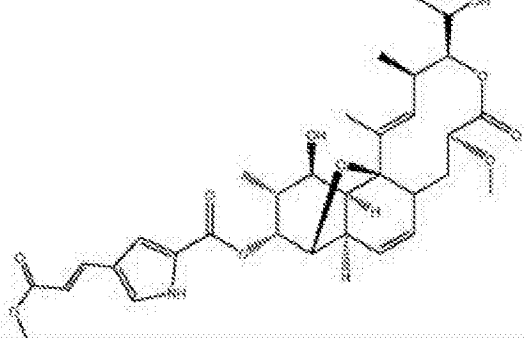
[0154] 实施例164



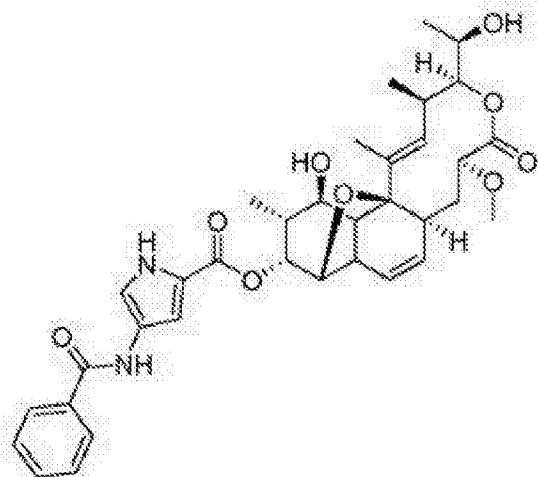
将阿根诺卡菌素 (104mg, 0.202mmol) 溶于乙腈 (3mL) 并加入N-碘代琥珀酰亚胺 (45mg, 0.202mmol)。室温搅拌混合物18小时。通过Prep HPLC使用Sunfire C18柱和梯度的30-100% 乙腈/ 水纯化混合物。合并级分并冻干以得到白色固体形式的(3R,4S,7S,8aS,11R,12R,13R,14R,14bS,E)-14-羟基-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 4-碘-1H-吡咯-2-甲酸酯。LC-MS: $M+1= 642$

将(3R,4S,7S,8aS,11R,12R,13R,14R,14bS,E)-14-羟基-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 4-碘-1H-吡咯-2-甲酸酯 (39 mg, 0.061 mmol) 溶于二氧杂环己烷/水 (10:1) (1 mL) 并用氮气将溶液脱气。加入碳酸钠 (32 mg, 0.304 mmol)。加入3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶 (62 mg, 0.304 mmol) 和Pd(dppf)Cl₂ (5 mg, 0.006 mmol)。在氮气下加热混合物至90°C达3小时。浓缩冷却的混合物并通过Prep HPLC使用Sunfire C18柱和梯度的30-100% 乙腈/ 水纯化残留物以得到(3R,4S,7S,8aS,11R,12R,13R,14R,14bS,E)-14-羟基-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 4-(吡啶-3-基)-1H-吡咯-2-甲酸酯。LC-MS: $M+1= 593$ 。

[0155] 一般地,根据实施例164中的方法制备实施例45和165-166。

实施例	结构	LC-MS
45		M+1 = 681
165		M+1 = 598
166		M+1 = 600

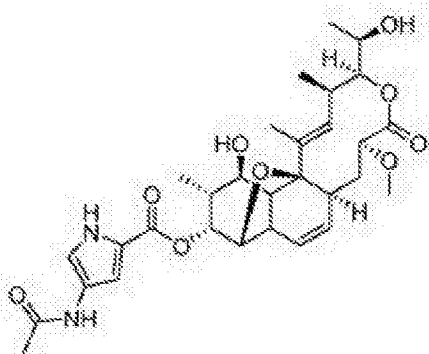
[0156] 实施例167



将(3R,4S,7S,8aS,11R,12R,13R,14R,14bS,E)-14-羟基-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧茶并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 4-碘-1H-吡咯-2-甲酸酯 (22 mg, 0.034 mmol) 溶于二氧杂环己烷(0.2mL)。加入苯甲酰胺 (20 mg, 0.171 mmol)、(1S,2S)-N1,N2-二甲基环己烷-

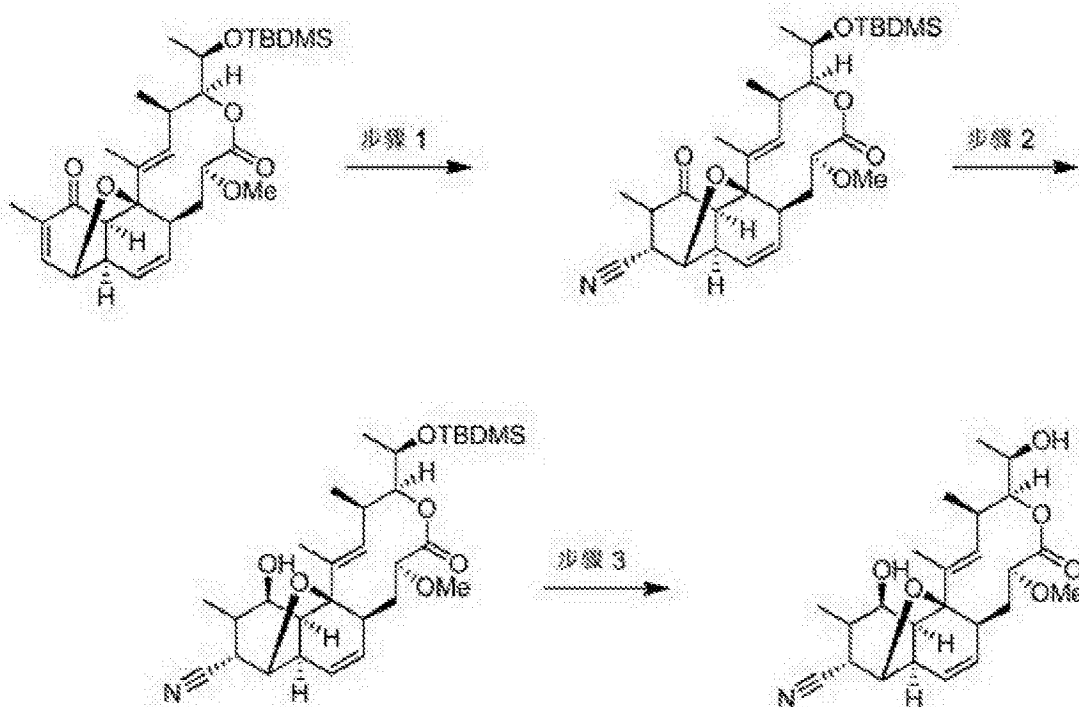
1,2-二胺 (9.8mg, 0.069mmol)、碘化亚铜(I) (6.5 mg, 0.034 mmol) 和 K_3PO_4 (22 mg, 0.103 mmol)。在密封管中加热混合物至 $100^\circ C$ 达18小时。过滤冷却的混合物并通过Prep HPLC使用Sunfire C18柱和梯度的30-100% 乙腈/ 水纯化残留物。合并级分并冻干以得到白色固体形式的 (3R,4S,7S,8aS,11R,12R,13R,14R,14bS,E)-14-羟基-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 4-苯甲酰胺基-1H-吡咯-2-甲酸酯。LC-MS: $M+1 = 635$ 。

[0157] 实施例168



以类似方式从实施例167描述的碘中间体制备 (3R,4S,7S,8aS,11R,12R,13R,14R,14bS,E)-14-羟基-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 4-乙酰胺基-1H-吡咯-2-甲酸酯。LC-MS: $M+1 = 573$ 。

[0158] 实施例188



(3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12S,14R,14aS,14bS,E)-14-羟基-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-甲腈

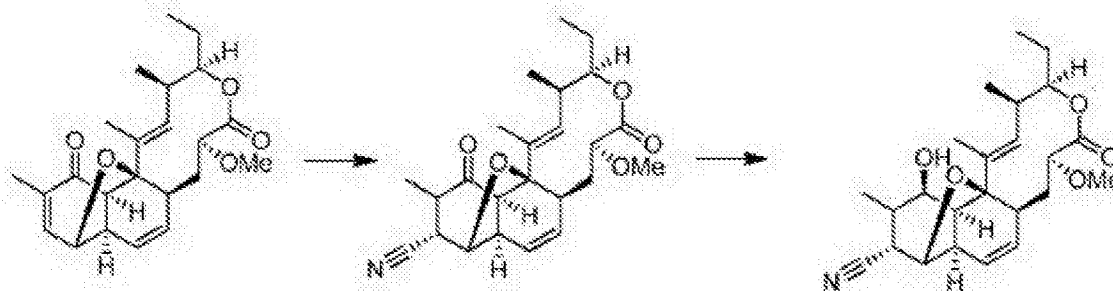
步骤1. 将二甲基甲酰胺 (1.5 mL) 和水 (0.4 mL) 加入至含有 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12S,14R,14aS,14bS,E)-14-羟基-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-甲腈 (95 mg, 0.18 mmol) 的烧瓶。加入氰化钾 (60 mg, 0.9 mmol) 和氯化铵 (50 mg, 0.9 mmol) 并在室温搅拌反应3.5天。用过量碳酸氢钠水溶液淬灭反应,然后在乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液之间分配。用盐水洗涤有机相,经硫酸镁干燥,然后过滤,并在减压下浓缩。将粗 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12S,14aR,14bS,E)-4-((R)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6,14-二氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-甲腈 (80 mg, 0.15 mmol) 用于下一步而不进行纯化。

[0159] 步骤2. 在温和加热下将 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12S,14aR,14bS,E)-4-((R)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6,14-二氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-甲腈 (80 mg, 0.15 mmol) 溶于甲醇 (3.7 mL),然后冷却至室温。加入硼氢化钠 (11 mg, 0.3 mmol) 并室温搅拌反应混合物30分钟。在乙酸乙酯和水之间分配反应混合物。然后用盐水洗涤有机相,经硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。然后从苯冻干所得残留物以得到固体形式的 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12S,14R,14aS,14bS,E)-4-((R)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-14-羟基-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-甲腈 (75mg, 0.14 mmol)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 6.01 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.74 (dd, $J = 9.4, 2.7$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.11 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.60 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.08-4.13 (m, 1H), 3.75-3.78 (m, 1H), 3.65 (dd, $J = 8.5, 4.4$ Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.83-3.01 (m, 5H), 2.37-2.39 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.14 (d, $J = 2.6$ Hz, 6H)。

[0160] 步骤3. 将四丁基氟化铵 (0.04 mL, 1 M,于THF中, 0.04 mmol) 加入至含有 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12S,14R,14aS,14bS,E)-4-((R)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-14-羟基-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-甲腈 (5mg, 0.01 mmol) 的四氢呋喃 (0.3 mL) 溶液的小瓶。搅拌所得混合物20分钟,然后加入更多的四丁基氟化铵 (0.04 mL, 1 M,于THF中, 0.04 mmol)。45分钟总反应时间后,在乙酸乙酯和水之间分配反应混合物。然后用盐水洗涤有机相,经硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。通过制备薄层色谱纯化粗物质以得到薄膜形式的 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12S,14R,14aS,14bS,E)-14-羟基-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-甲腈 (2.8 mg, 6.5 μ mol)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.34 (s, 1H), 5.97 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.66 (dd, $J = 9.4, 3.1$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.29 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 3.95-4.00 (m, 1H), 3.73 (dd, $J = 11.4, 4.3$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 11.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.13 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.05-3.09 (m, 1H),

2.41-2.51 (m, 3H), 2.29-2.34 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.35 (dt, $J = 15.0, 3.9$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

[0161] 实施例189



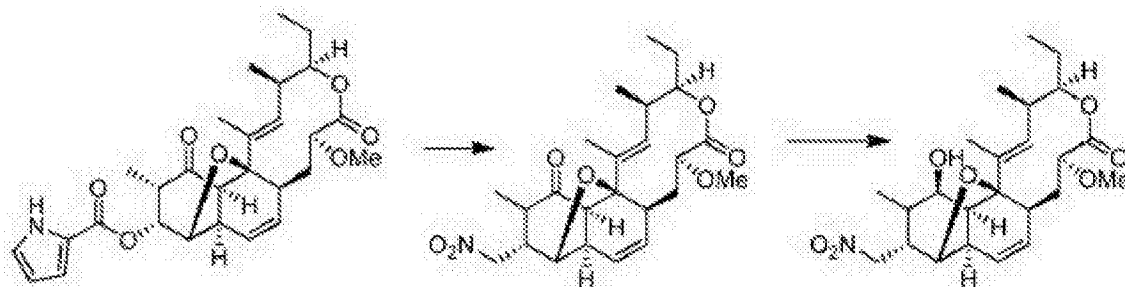
(3R,4R,7S,8aS,10aR,11R,12S,14R,14aS,14bS,E)-4-乙基-14-羟基-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-甲腈

步骤1. 向(3R,4R,7S,8aS,10aR,11R,14aR,14bS,E)-4-乙基-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,8,8a,10a,11-六氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6,14(7H,14aH)-二酮(10 mg, 0.03 mmol)的DMF (0.4 mL)溶液中加入氰化钾(8.4 mg, 0.13 mmol)和氯化铵(7 mg, 0.13 mmol)和水(0.1 mL)。室温搅拌该混合物2天。加入饱和碳酸氢钠水溶液并用乙酸乙酯萃取混合物。用盐水洗涤有机层,经硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩以得到12 mg粗反应混合物,将其用于第二步而不进行纯化。

[0162] 步骤2. 将来自步骤1的粗反应混合物溶于甲醇(0.5 mL),然后加入硼氢化钠(4 mg, 0.1 mmol)。室温搅拌1小时后,在乙酸乙酯和水之间分配反应。用盐水洗涤有机层,然后经硫酸镁干燥,过滤,然后减压浓缩。通过制备薄层色谱(2:1 己烷:乙酸乙酯)纯化反应,并从甲醇在苯中的稀溶液冻干分离的产物以得到(3R,4R,7S,8aS,10aR,11R,12S,14R,14aS,14bS,E)-4-乙基-14-羟基-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-甲腈(5 mg, 0.01 mmol)。

[0163] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz CD_3OD): δ 5.96 (1 H, t, $J = 8.16$ Hz), 5.62 (1 H, dd, $J = 9.40, 2.96$ Hz), 5.43 (1 H, d, $J = 8.89$ Hz), 5.09 (1 H, q, $J = 6.90$ Hz), 4.30 (1 H, d, $J = 4.56$ Hz), 3.64 (1 H, dd, $J = 11.30, 3.44$ Hz), 3.46 (1 H, dd, $J = 10.86, 2.49$ Hz), 3.28 (3 H, s), 3.05-3.14 (2 H, m), 2.44-2.51 (3 H, m), 2.39 (1 H, s), 2.30-2.35 (1 H, m), 1.67-1.73 (5 H, m), 1.32-1.36 (1 H, m), 1.10 (3 H, d, $J = 6.81$ Hz), 1.07 (3 H, d, $J = 7.11$ Hz), 0.97 (3 H, t, $J = 7.30$ Hz)。

[0164] 实施例190

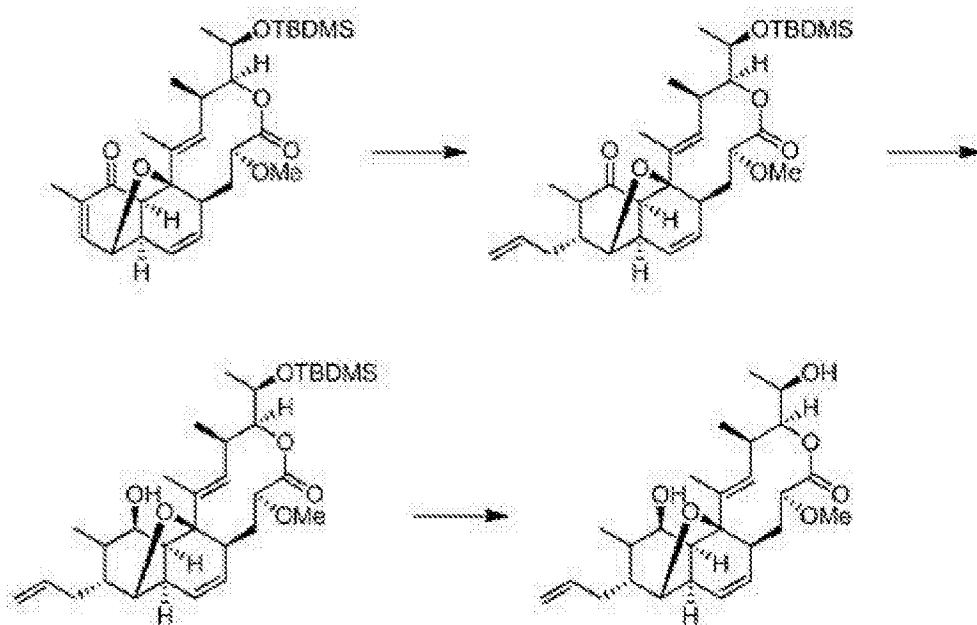


(3R,4R,7S,8aS,10aR,11R,12S,14R,14aS,14bS,E)-4-乙基-14-羟基-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-12-(硝基甲基)-3,4,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6(7H)-酮

步骤1) 向(3R,4R,7S,8aS,10aR,11R,12R,13R,14R,14aS,14bS,E)-4-乙基-14-羟基-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6-氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-基 1H-吡咯-2-甲酸酯(25 mg, 0.05 mmol)的乙腈(0.5 mL)溶液中加入硝基甲烷(16 μ L, 0.3 mmol)和DBU(23 μ L, 0.15 mmol)。室温搅拌过夜后,在减压下浓缩反应混合物。通过快速色谱使用梯度的10% -100% 乙酸乙酯/己烷纯化粗残留物以得到(3R,4R,7S,8aS,10aR,11R,12S,14aR,14bS,E)-4-乙基-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-12-(硝基甲基)-3,4,8,8a,10a,11,12,13-八氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6,14(7H,14aH)-二酮(10 mg)。

[0165] 步骤2) 向(3R,4R,7S,8aS,10aR,11R,12S,14aR,14bS,E)-4-乙基-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-12-(硝基甲基)-3,4,8,8a,10a,11,12,13-八氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6,14(7H,14aH)-二酮(3 mg, 0.007 mmol)的甲醇溶液中加入硼氢化钠(0.25 mg, 0.007 mmol)。室温搅拌后,通过制备薄层色谱直接纯化粗反应混合物以得到(3R,4R,7S,8aS,10aR,11R,12S,14R,14aS,14bS,E)-4-乙基-14-羟基-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-12-(硝基甲基)-3,4,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6(7H)-酮(1 mg)。M + Na 472.12。

[0166] 实施例179



(3R,4S,7S,8aS,10aR,11S,12R,14R,14aS,14bS,E)-12-烯丙基-14-羟基-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6(7H)-酮

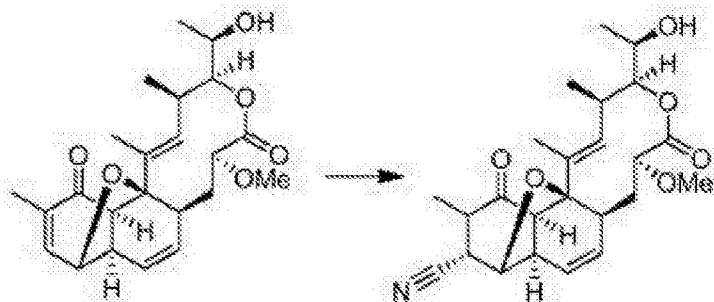
步骤1. 向已被冷却至-78℃的(3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,14aR,14bS,E)-4-((R)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,8,8a,10a,11-六氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6,14(7H,14aH)-二酮(18 mg, 0.04 mmol)中加入四氯化钛溶液(0.18 mL, 1M,于二氯甲烷中, 0.18 mmol)。向该混合物中加入二氯甲烷(0.2 mL),然后加入烯丙基三甲基硅烷(0.03 mL, 0.04 mmol)。1.25小时后,在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配反应。通过celite过滤该混合物。用硫酸镁干燥有机层然后过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱使用梯度的10-100% 乙酸乙酯/己烷纯化粗残留物以得到(3R,4S,7S,8aS,10aR,11S,12R,14aR,14bS,E)-12-烯丙基-4-((R)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,8,8a,10a,11,12,13-八氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6,14(7H,14aH)-二酮(5 mg, 0.008mmol)。

[0167] 步骤2. 将(3R,4S,7S,8aS,10aR,11S,12R,14aR,14bS,E)-12-烯丙基-4-((R)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,8,8a,10a,11,12,13-八氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6,14(7H,14aH)-二酮(5 mg, 0.008mmol)溶于甲醇(0.3 mL),然后加入硼氢化钠(5mg, 0.1 mmol)。室温搅拌1小时后,在乙酸乙酯和水之间分配反应。用盐水洗涤有机层,然后经硫酸镁干燥,过滤,然后减压浓缩以得到粗(3R,4S,7S,8aS,10aR,11S,12R,14R,14aS,14bS,E)-12-烯丙基-4-((R)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-14-羟基-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6(7H)-酮(4mg, 0.006 mmol)。

[0168] 步骤3. 将四丁基氟化铵(0.02 mL, 1 M,于THF中, 0.02 mmol)加入至含有(3R,4S,7S,8aS,10aR,11S,12R,14R,14aS,14bS,E)-12-烯丙基-4-((R)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-14-羟基-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6(7H)-酮(4mg, 0.006 mmol)的四氢呋喃(0.2 mL)溶液的小瓶。搅拌所得混合物45分钟,然后加入更多的四丁基氟化铵(0.02 mL, 1 M,于THF中, 0.02 mmol)。90分钟总反应时间后,通过制备薄层色谱纯化反应混合物以得到薄膜形式的(3R,4S,7S,8aS,10aR,11S,12R,14R,14aS,14bS,E)-12-烯丙基-14-羟基-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6(7H)-酮(1 mg, 2.2 μmol)。

[0169] $^1\text{H NMR } \delta$ (500 MHz, CD_3OD): 5.86 (1 H, t, $J = 8.16$ Hz), 5.71-5.77 (1 H, m), 5.60 (1 H, dd, $J = 9.29, 3.14$ Hz), 5.25 (1 H, d, $J = 6.81$ Hz), 5.12 (1 H, s), 4.94-5.03 (2 H, m), 4.57 (1 H, s), 4.07 (1 H, dd, $J = 7.62, 4.34$ Hz), 3.95-3.97 (2 H, m), 3.70 (1 H, dd, $J = 11.80, 4.59$ Hz), 3.28 (3 H, s), 2.95-2.98 (1 H, m), 2.43-2.48 (2 H, m), 2.27 (1 H, d, $J = 7.06$ Hz), 2.15 (1 H, s), 1.96-2.00 (1 H, m), 1.91-1.94 (1 H, m), 1.76 (3 H, s), 1.6 - 1.73 (1 H, m), 1.27-1.32 (3 H, m), 1.20 (3 H, d, $J = 7.01$ Hz), 1.18 (3 H, d, $J = 6.19$ Hz), 1.04 (3 H, d, $J = 7.54$ Hz)。

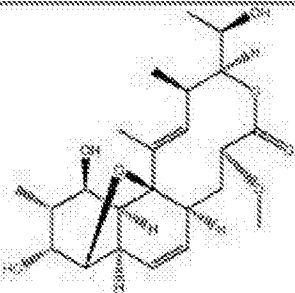
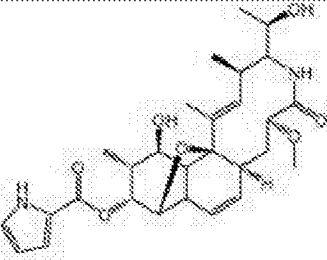
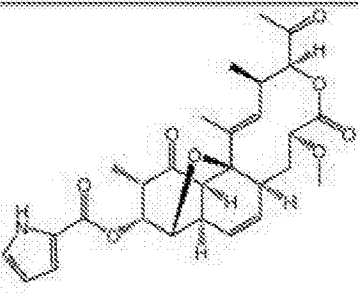
[0170] 实施例176

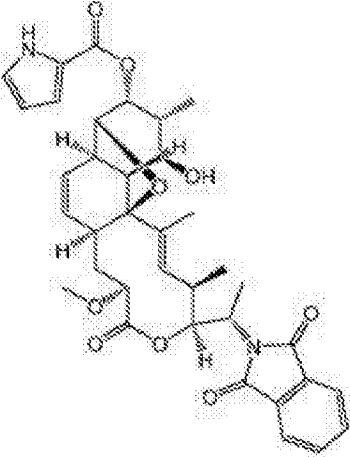
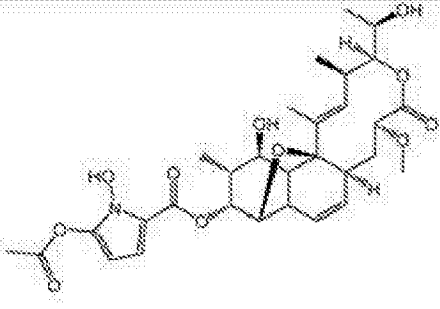
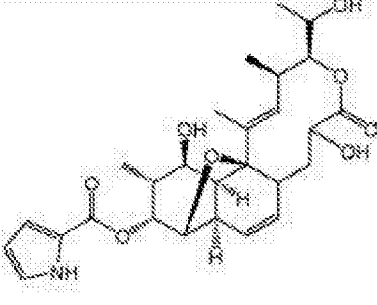
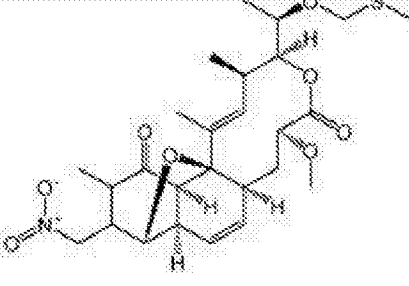


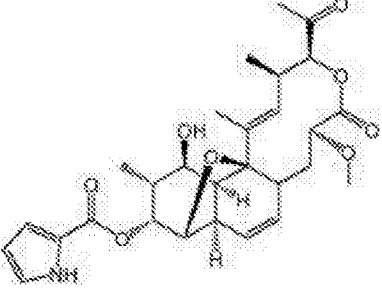
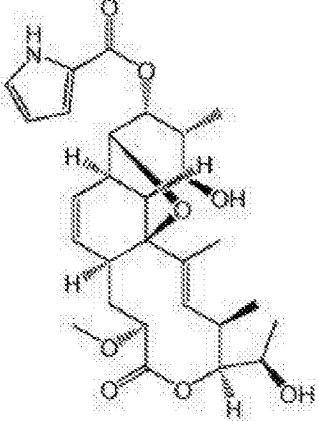
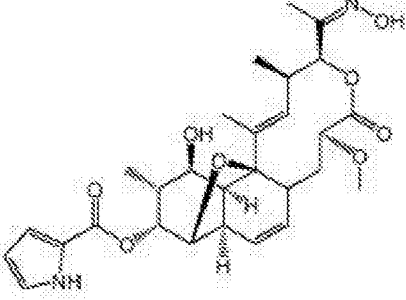
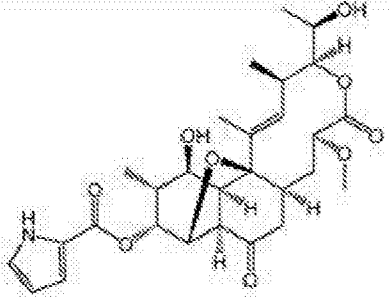
(3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12S,14aR,14bS,E)-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6,14-二氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-甲腈

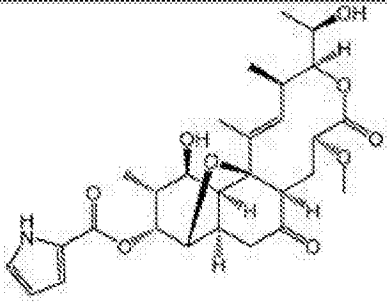
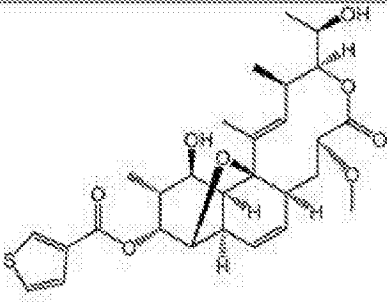
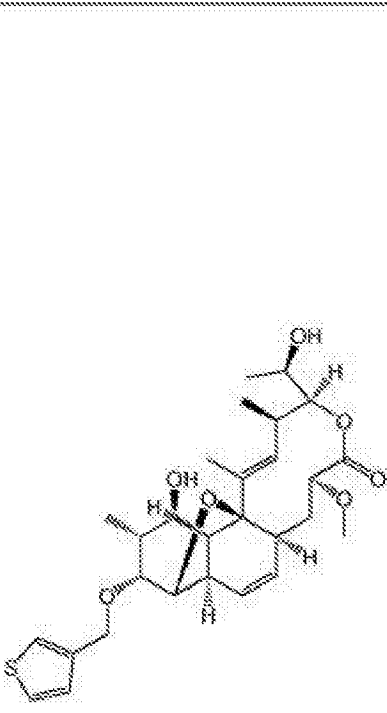
向 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,14aR,14bS,E)-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-3,4,8,8a,10a,11-六氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-6,14(7H,14aH)-二酮 (7 mg, 0.02 mmol) 的 DMF (0.13 mL) 溶液中加入氰化钾 (8 mg, 0.1 mmol) 和氯化铵 (7 mg, 0.1 mmol) 和水 (0.03 mL)。室温搅拌该混合物 1 小时。在乙酸乙酯和水之间分配反应混合物。用盐水洗涤有机层, 然后经硫酸镁干燥, 过滤然后减压浓缩。然后通过制备薄层色谱纯化粗反应混合物以得到 (3R,4S,7S,8aS,10aR,11R,12S,14aR,14bS,E)-4-((R)-1-羟基乙基)-7-甲氧基-1,3,13-三甲基-6,14-二氧代-3,4,6,7,8,8a,10a,11,12,13,14,14a-十二氢-11,14b-环氧萘并[2,1-e]氧杂环癸三烯-12-甲腈 (6 mg, 0.1 mmol)。LCMS (M+1 = 430.15)。

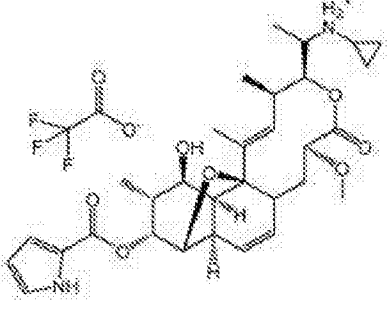
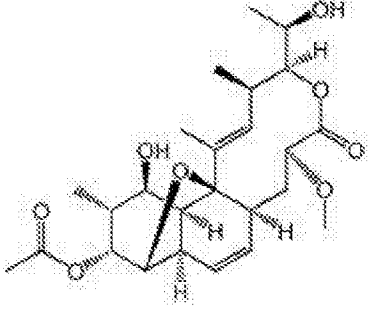
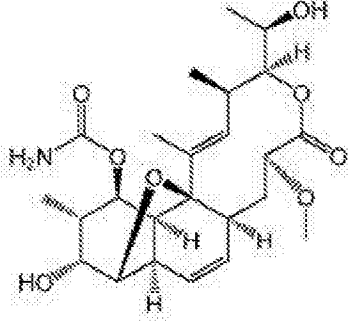
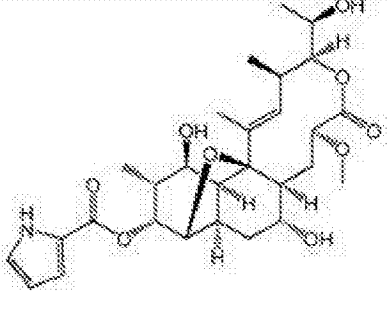
[0171] 还制备了下列式 I 的化合物。

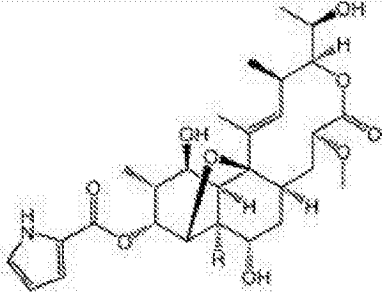
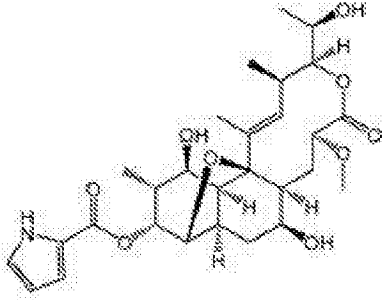
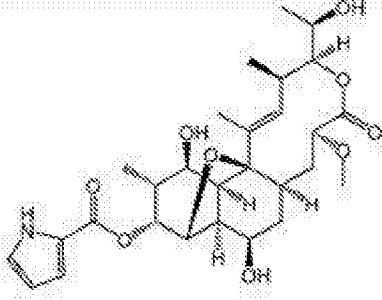
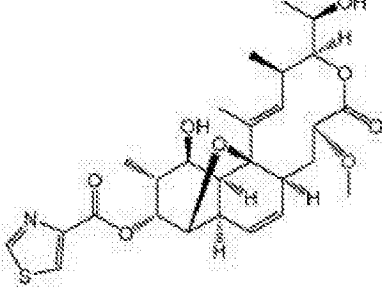
实施例	结构	$[M+Na]$ 或 1H NMR
152		$M+1 = 423.74$
170		515.30
171		$M+Na = 534.10$

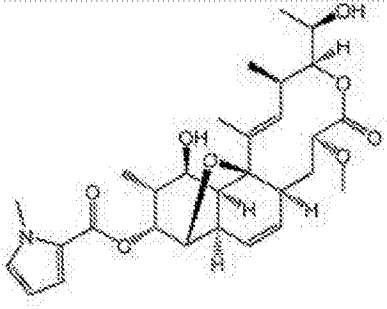
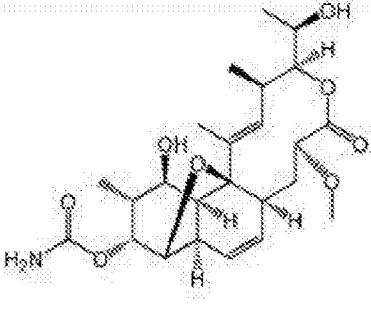
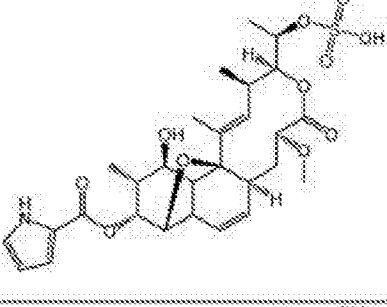
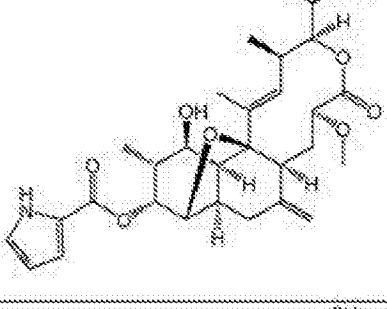
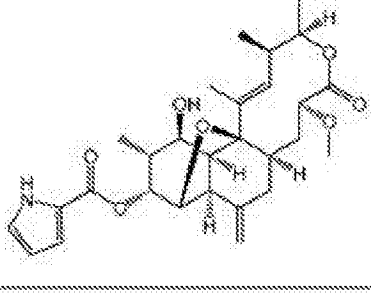
172	 <p>The chemical structure of compound 172 is a complex polycyclic molecule. It features a central bicyclic core with multiple stereocenters. Attached to this core are several side chains, including a piperidine ring, a hydroxyl group, and a complex chain containing a nitrogen atom and a carbonyl group. The structure is highly detailed with wedged and dashed bonds indicating stereochemistry.</p>	$M+1 = 646$
173	 <p>The chemical structure of compound 173 is a complex polycyclic molecule. It features a central bicyclic core with multiple stereocenters. Attached to this core are several side chains, including a hydroxyl group, a carbonyl group, and a chain containing a nitrogen atom and a carbonyl group. The structure is highly detailed with wedged and dashed bonds indicating stereochemistry.</p>	$M+Na = 612.13$
174	 <p>The chemical structure of compound 174 is a complex polycyclic molecule. It features a central bicyclic core with multiple stereocenters. Attached to this core are several side chains, including a hydroxyl group, a carbonyl group, and a chain containing a nitrogen atom and a carbonyl group. The structure is highly detailed with wedged and dashed bonds indicating stereochemistry.</p>	$M+1 = 502.20$
175	 <p>The chemical structure of compound 175 is a complex polycyclic molecule. It features a central bicyclic core with multiple stereocenters. Attached to this core are several side chains, including a hydroxyl group, a carbonyl group, and a chain containing a nitrogen atom and a carbonyl group. The structure is highly detailed with wedged and dashed bonds indicating stereochemistry.</p>	$M+Na = 546.38$

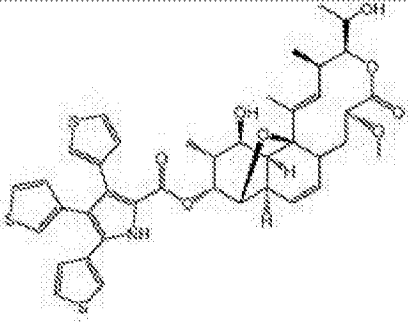
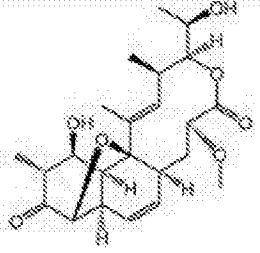
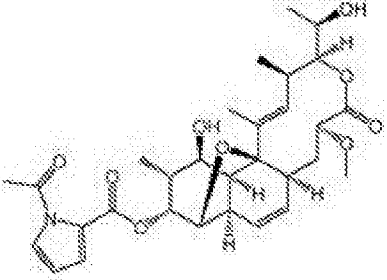
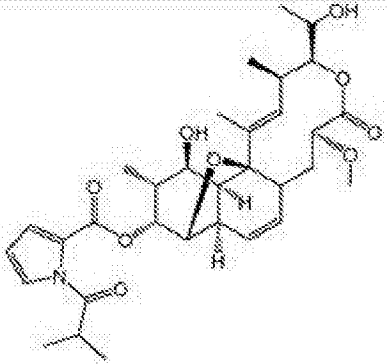
177		$M + 1 = 514.00$
178		$M + Na = 538.46$
180		$M + 1 = 529.00$
181		$M + 1 = 532.17$

182		M+1 = 532.19
183		M+Na = 555.00
184		¹ H NMR δ (ppm)(CDCl ₃): 7.36 (1 H, s), 7.30 (1 H, dd, <i>J</i> = 4.99, 2.97 Hz), 7.17 (1 H, s), 7.04 (1 H, d, <i>J</i> = 5.00 Hz), 5.89 (1 H, t, <i>J</i> = 8.16 Hz), 5.55 (1 H, dd, <i>J</i> = 9.36, 3.08 Hz), 5.46 (1 H, d, <i>J</i> = 7.96 Hz), 5.12 (1 H, t, <i>J</i> = 6.98 Hz), 4.53 (1 H, d, <i>J</i> = 12.19 Hz), 4.48 (1 H, d, <i>J</i> = 12.17 Hz), 4.07-4.12 (2 H, m), 3.68 (1 H, dd, <i>J</i> = 11.72, 3.82 Hz), 3.56 (1 H, d, <i>J</i> = 10.58 Hz), 3.51 (1 H, t, <i>J</i> = 4.81 Hz), 3.31 (3 H, s), 3.13-3.15 (1 H, m), 2.56 (1 H, d, <i>J</i> = 6.98 Hz), 2.49 (1 H, ddd, <i>J</i> = 15.11, 11.68, 3.91 Hz), 2.44 (1 H, d, <i>J</i> = 2.73 Hz), 2.30 (1 H, s), 2.07-2.13 (1 H, m), 1.77 (3 H, s), 1.37-1.40 (1 H, m), 1.31 (3 H, d, <i>J</i> = 6.23 Hz), 1.24 (3 H, d, <i>J</i> = 7.14 Hz), 0.99 (3 H, d, <i>J</i> = 6.86 Hz).

185		$M+1 = 555.00$
186		$2M+Na = 951.63$
187		$M+Na = 488.37$
191		$M+1 = 534.21$

192		M+1 = 534.17
193		¹ H NMR δ (ppm)(CD ₃ OD): 10.00 (1H, s) 6.98 (1H, s), 6.88 (1H, s) 6.20 (1H, s) 5.35-5.40 (1H, m) 5.06- 5.10 (1H, m) 4.88-4.90 (1H, m) 3.85-4.02 (2H, m) 3.80-3.82 (1H, m) 3.50- 3.60 (2H, m) 3.40-3.49 (2H, m) 3.23 (3H, s) 3.15-3.20 (1H, m) 2.90- 2.98 (2H, m) 2.30-40 (2H, m) 2.00-2.20 (2H, m) 1.75 (3H, s) 1.70-1.80 (1H, m) 1.20 (3H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 1.05-1.15 (2H, m) 1.13 (3H, d, <i>J</i> = 6.2 Hz) 0.83 (3H, d, <i>J</i> = 6.89 Hz)
194		M+1 = 534.17
195		M+Na = 557.32

196		$M+Na = 552.10$
197		$M+Na = 488.06$
198		$M+1 = 596.10$
199		$M+1 = 530.15$
200		$M+1-H_2O = 512.14$

201		
202		$M + Na = 443.22$
203		$M + 1 = 558.31$
204		$M + 1 = 586.00$

[0172] 生物测定

DnaE纯化:

分别在BL21 (DE3) 和BL21-AI细胞 (Invitrogen) 中过表达编码带有6xHis N-端标签的EcDnaE (大肠杆菌DnaE残基1-1160) 和SaDnaE (金黄色葡萄球菌DnaE残基1-1065) 的质粒。将细胞在LB培养基中生长至OD ~0.45团块然后重新悬浮在基本培养基中, 如Pryor等人 (1997, Protein Expr Purif. 10:309-19) 所述, 并在18°C在220 rpm诱导(0.4 mM IPTG或0.2%阿拉伯糖) 21小时。然后收获细胞, 在-80°C冷冻20分钟并解冻。将团块重新悬浮于1x Talon缓冲液 (50 mM 磷酸钠, 300 mM氯化钠, pH 7.4) + 10%甘油 + Roche PI's (-EDTA)。通过两次通过French压榨机来裂解细胞, 然后以40,000 rpm离心45分钟 (70Ti, Beckman)。在室温下在Nutator上将上清液与5 mL TALON树脂 (CLONTECH) 结合1小时。用10

mM咪唑洗涤TALON树脂,并用250 mM咪唑洗脱DnaE。浓缩洗脱液并在尺寸排阻柱 (SEC200, GE Healthcare)上在下列缓冲液:25 mM HEPES,30 mM NaCl,1 mM CaCl₂,5%甘油,pH 7.9中运行。基于SDS-PAGE运行合并SEC级份,等分试样,冷冻,并储存在-80℃。

[0173] 在50 mM磷酸钾 pH 7.5、5 mM BME、10%甘油和200 mM NaCl中稀释DnaE,然后使用。

[0174] 体外DnaE单一酶测定:

DnaE单一酶测定的目的是确定化合物抑制来自金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 的DNA聚合酶III α -亚单位同系物或者来自大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 的 α -亚单位的能力,在没有复制机制的其他组分的情况下。DnaE单一酶测定是下述方法的改良版本:使用活性DNA和四个dNTP进行的标准Pol III测定,由Butler等人描述,2008, *Methods in Molecular Medicine: New Antibiotic Targets* 142:25-36。简言之,在96-孔板中,将酶加入至含有30 mM Tris-HCl pH 7.5,20%甘油,4 mM DTT,10 mM乙酸镁,0.025 mM dATP,0.025 mM dGTP,0.025 mM dCTP,0.011 mM ³H-dTTP 1 mCi/ml (Perkin-Elmer)和0.298 mg/mL Dnase I (Sigma)处理的“活性”小牛胸腺DNA (Worthington Biochemical)的混合物中。建立该测定,使得5 μ l化合物被分配至板中,将90 μ l反应混合物加入至化合物中,并加入5 μ l酶以启动反应。通过加入0.8 μ g/ml大肠杆菌或0.05 μ g/ml金黄色葡萄球菌DnaE开始测定,在30℃孵育30 min,并通过加入20% 三氯乙酸和0.2% 焦磷酸钠溶液终止。使用Micro96 Harvester在Glass-fiber Filtermat A上收集沉淀的标记的DNA,并洗涤过滤器,干燥,在Microbeta Trilux (Perkin Elmer)中计数。将化合物的连续稀释液(在DMSO中)加入板中,然后添加酶。

[0175] 在非-分枝杆菌属分离株中的微生物表征:

阿根诺卡菌素抗菌测定的目的是确定阿根诺卡菌素类似物对抗一组有机体的最低抑菌浓度(MIC),表明其体外抗菌活性/谱。MICs和杀死曲线由CLSI方法 (CLSI, 2005)得到。

[0176] 表1: 细胞系

MB编号	其他标识	有机体	描述
MB5747	LS 883	大肠杆菌	K12 C600 leu thr lac (thi) galK tolC::tn10
MB5890	CB1101	绿脓假单胞菌	Δ (mexAB oprM) Δ (mexCD oprJ) Δ (mexXY) Δ (mexJKL) Δ (mexHI oprM) Δ (oprM)
MB6266	COL	金黄色葡萄球菌	MRSA COL Painter*
MB6357	CL 2883	肺炎链球菌	BACMIC菌株

[0177] 从适当的斜面培养基 (slant) 制备表1显示的细胞系,其从单菌落通过将斜面培养基接种入3 ml 胰蛋白胨大豆肉汤 (TSB) (对于MB5890和MB6266)、含10 μ g/ml 四环素的TSB (对于MB5747),或胰酶大豆琼脂 + 5%绵羊血 (TSA+SB) (对于MB6357),并在37℃孵育过夜制备。

[0178] 以20x所需最终药物浓度制备药物稀释液。通常以5.12 mg/ml在100% DMSO中制备测试化合物原液,并且当在无菌水中以1:2稀释,然后以1:20稀释入最终的微量测定时,得到最终的最高起始浓度128 μ g/ml。在50% DMSO中制备样品和对照,并且在50% DMSO中以1:2连续稀释。跨测定板连续稀释药物,所述测定板填充有95 μ l Mueller Hinton肉汤II (MHII, Becton Dickinson) (对于MB5890和MB5747),95 μ l MHII肉汤+ 50%人血清 (对于MB 6266),或95 μ l Isosensitest肉汤 (Oxoid, 对于MB6357)。

[0179] 如下稀释过夜接种物:将0.4 ml ON稀释入39.6 ml无菌0.85%盐水 (对于MB5890

和MB6266),将0.8 ml ON稀释入39.2 ml盐水(对于MB6355),或者通过制备在5 ml盐水中的1 McFarland,其通过从TSA血琼脂板擦拭,使得其密度与标准1 McFarland相当,使用Dade Behring浊度计读取管($\sim 10^8$ CFU/mL)制备,并且通过将5 ml盐水中的1 McFarland转移入35 ml盐水稀释(对于MB6357)。将40 ml稀释的接种物转移入接种托盘,然后使用96-针接种器(96-pin Inoculator)将 ~ 1.5 μ l从接种托盘转移至测定板。在37°C孵育测定板过夜达18-22小时。

[0180] 使用微量滴定板观察器(microtiter plate viewer)针对每个化合物的最低抑菌浓度(MIC)对孔评分。

[0181] 本发明的代表性化合物在该测定中显示出抑制DnaE和/或具有对抗一种或多种测试菌株的抗菌活性。例如在该测定中测试了实施例1-213的代表性化合物并且发现具有表2显示的IC₅₀值和MIC₅₀值。阿根诺卡菌素(Nar)用作对照。阿根诺卡菌素的数据代表每个测定中多个试验产生的值的范围。

[0182] 结核分枝杆菌“Mtb”酶测定的DnaE的表达和纯化

制备含有结核分枝杆菌 DnaE1基因的高滴度病毒原液(2.5×10^8 pfu/ml)。这通过将结核分枝杆菌 DnaE1的cDNA克隆入pFBHT-MAL质粒进行,所述质粒具有用于N-端6x-His麦芽糖结合蛋白标签的另外的编码序列。Sf9昆虫细胞在无血清培养基中生长高至密度为 2.5×10^6 细胞/ml和活力 $\geq 95\%$ 。用MAL-DnaE1病毒原液转染1升细胞培养物以使MOI为1。感染后72小时,通过离心收获细胞,并将团块重新悬浮于结合缓冲液(50 mM Tris-HCl, pH 8, 100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT和10%甘油)。超声后,使用离心将细胞碎片沉淀出来。通过离心除去细胞碎片之后,使用Amylose柱(New England Biolabs)用线性梯度的0-10 mM麦芽糖(于50 mM Tris-HCl, pH 8.0, 200 mM NaCl, 1 mM DTT, 10%甘油中)纯化MBP-标记的DnaE1。通过用Xa因子蛋白酶在4°C透析(50 mM Tris, pH 8.0, 100 mM NaCl, 10% (v/v)甘油)过夜切除MBP标签。经三个色谱步骤:肝素-琼脂糖凝胶、Amylose柱和尺寸排阻柱进一步纯化未标记的DnaE1。

[0183] 聚合酶测定

使用EvaEZ™ 荧光聚合酶活性测定试剂盒(Biotium, Hayward, CA)根据制造商的说明测量结核分枝杆菌聚合酶的酶活性。用水或抑制剂样品孵育重组DnaE1。使用7500实时PCR系统(Applied Biosystems)通过荧光定量酶活性。在37°C下每1 min读取一次荧光达12 min。由聚合酶活性导致的荧光变化速率(荧光单位/分钟)被用来计算IC₅₀。

[0184] 结核分枝杆菌 MIC测定:

在7H9培养基(4.7g Middlebrook 7H9肉汤, 900 mL 水(双蒸馏), 2 mL甘油和0.5 mL Tween 80,其中加入了100 mL ADC(5 g BSA第V组分, 2 g葡萄糖, 和0.81 g NaCl,于100 ml 水中))中将分离的结核分枝杆菌(Mtb)细胞(ATCC 27294)生长至OD 0.2-0.3。在96孔板中,连续稀释化合物。阳性对照为异烟肼。阴性对照为仅有DMSO。向每孔中加入50 μ l 1:1000培养稀释液,约 1×10^4 细菌每孔。在37°C在自封袋内孵育板总计2周。

[0185] 在第1和第2周,用倒置的放大镜像的读板机(inverted enlarging mirror plate reader)读板并且分级为生长或未生长。MIC为完全抑制生长的浓度。在两个时间点对板拍照。

[0186] 在第2周,将1/10th体积的Alamar Blue加入至含有7H9-普通培养基的板和含有胆

固醇培养基的那些。在37°C孵育板并在24 hr后使用目测评分(蓝色 = 生长抑制, 粉色 = 生长)读取。将Alamar Blue加入至胆固醇培养基是区分胆固醇沉淀与生长所必须的, 如果培养基在MIC建立期间冷却就会发生这种情况。可以通过荧光或吸光度读取Alamar Blue, 但这对于交叉筛选是不可行的。

表2: DnaE活性和抗菌活性总结

大肠杆菌	DnaE IC50	金黄色葡萄球菌	大肠杆菌	绿脓假单胞菌	金黄色葡萄球菌	肺炎链球菌	MB	MB	MB
			1.5883	MB5896 外排-缺失 (efflux-def)	COL	MB2883	2-周 MIC, 于 CAST/Fe 中	2-周 MIC, 于 7H9/ABC/Tw 中	DnaE IC50
Ex. ug/ml	ng/ml	ng/ml	μgC						
1	60	31	>8	>128	>8	>128			
2	31	0.021	8	>128	4	>128*			
3	21	>100	>8	>128	>8	>128	>50	>50	
4	>100	0.7	>128*	>128	>128	>128	>50	>50	
5	>100	0.0099	16	>128*	32	>128			
6	45	0.011	4	>128*	8	128			
7	30	<0.006	2	32	4	>128			
8	30	0.045	>128	>128	>128*	>128	37	>50	60±30
9	30	0.02	8	>128	8	32			
10	>100	0.02	>128*	>128	8	>128	>50	>50	
11	80	0.019	16	>128	32	>128	37	37	
12	70	<0.006	32	>128	>128	>128			
13	>100	<0.006	8	>128*	32	>128	25	25	0±30
14	11	0.08	>128*	>128	>128*	32	>50	>50	
15	~110	<0.006	4	128	8	>128			
16	60	<0.006	4	128	32	>128			
17	15	<0.006	8	>128*	8	>128*			
18	60	<0.006	4	>128*	8	128	25	50	60±20
19	25	<0.006	4	128	2	128	25	25	

	大肠杆菌	金黄色葡萄球菌	大肠杆菌	绿脓假单胞菌	金黄色葡萄球菌	肺炎链球菌	Mb	Mb	Mb
	ug/ml	ug/ml	IS883	MB5890	COL	MB2683	2-周 MIC, 于 GAST/Fe 中	2-周 MIC, 于 7H9/ADC/Tw 中	Mb
Ex.	ug/ml	ug/ml	mbC	外排-缺失 (efflux-def)	COL	MB2683	2-周 MIC, 于 GAST/Fe 中	2-周 MIC, 于 7H9/ADC/Tw 中	Mb
20	>100	<0.006	8	>128*	8	32	50	50	
21	>100	<0.006	8	128	16	128			
22	>100	<0.006	4	64	4	64			
23	30	<0.006	4	64	8	>128*	25	25	
24	>100	0.006	32	>128	32	>128	50	37	
25	>100	0.021	32	>128	32	>128	50	50	80±20
26	80	<0.006	4	128	4	128	25	25	
27	35	<0.006	4	>128*	2	64	>50	50	30±10
28	>100	<0.005	2	32	2	128	>50	50	
29	45	<0.006	8	>128	2	16			
30	70	<0.006	1	16	0.5	64			
31	100	<0.006	2	32	2	>128	9.4	19	
32	>100	<0.0045	2	64	2	>128			
33	35	0.021	>64	>128	32	8			
34	70	0.007	32	>128	32	64			
35	>50	0.007	32	>128	32	64			
36	11	<0.006	2	64	2	>128	25	25	90±30
37	>100	<0.05	>8*	128	>8	>128			
38	>110	0.022	16	>128*	32	128	>50	>50	
39	>100	9	>128	>128	>128	>128*	>50	>50	
40	>100	1.1	>128*	>128	>128	>128*	>50	>50	
41	60	3.1	>128	>128	>128*	8			
42	40	4	>128	>128	32	1			

	大肠杆菌	金黄色葡萄球菌	大肠杆菌	绿脓假单胞菌	金黄色葡萄球菌	肺炎链球菌	Mib	Mib	Mib
	DnaE IC50		LS883	MBS890	COL	MB2883	2-周 MIC, 子 GAST/Fe 中	2-周 MIC, 子 7H9/ADC/Tw 中	Mib DnaE IC50
Ex.	ng/ml	ng/ml	4dC	外注-缺失 (efflux-del)	COL				
43	45	0.12	8	>128*	64	128			
44	27	<0.006	8	128	16	64			
45	100	1.5	>128	>128	>128*	4			
46	10	0.009	2	128	8	64			
47	>100	0.042	16	>128*	64	>128*			210±140
48	>100	0.08	64	>128*	>128*	128			0±5
49	>100	0.28	64	>128	>128	>128*			0±10
51	8	<0.006	>128	>128	0.25	>128*			
52	40	0.6	>128	>128	>128	>128*			11±2
53	40	0.1	>128	>128	>128	>128*			
54	31	0.045	64	>128	64	>128*			
55	6	<0.006	2	32	2	>64*			
56	31	<0.006	0.25	16	<0.125	8			60±40
57	45	<0.006	4	>128*	8	64			
58	21	>100	>8	>128	>8	>128			
59	10	<0.006	0.25	16	0.25	64			
61									
62									
64	29	<0.006	4	128	4	>128			
65	10	<0.006	2	64	2	>128			
67	8	0.007	>128	>128	>128	>128 (2)			50±20

	大肠杆菌	金黄色葡萄球菌	大肠杆菌	绿脓假单胞菌	金黄色葡萄球菌	肺炎链球菌	MB	MB	MB	MB
		DnaE IC50	LS883	MB5896 外排-缺失 (efflux-def)	COL	MB2883	2-周 MIC, 字 CAST/Fe 中	2-周 MIC, 字 7H9/ADC/Tw 中	DnaE IC50	
Ex.	ug/ml	ug/ml	40IC							
69	5	<0.006	1	32	2	>128				
70	9	<0.006	0.5	16	0.5	>128				
71	12	<0.006	0.25	8	0.25	>128				
73							9.4			9.4
74	20	<0.006	0.5	32	0.5	>128				
78							12.5			25
87							50			>50
90							2.3			0.78
94							3.13			0.78
96							3.13			1.56
100							6.25			2.3
101							12.5			4.7
102							9.4			4.7
103							19			12.5
107							9.4			9.4
108							2.3			1.2
109							1.2			0.39
111							2.3			3.13
114	11	<0.006	0.25	8	<0.125	>128	12.5			25
115	9	<0.006	0.5	8	0.5	>64				
116	15	0.006	0.25	8	<0.125	>128*				
117	11	0.0007	<0.125	4	<0.125	128				
118	>100	0.004	1	32	0.5	128	12.5			12.5

	大肠杆菌	金黄色葡萄球菌	大肠杆菌	绿脓假单胞菌	金黄色葡萄球菌	肺炎链球菌	Mib	Mib	Mib
	DnaE IC50	ug/ml	US883	MBS890	COL	MB2883	2-周 MIC, 于 GAST/Fe 中	2-周 MIC, 于 7H9/ADC/Tw 中	DnaE IC50
Ex.	ug/ml	ug/ml	colC	外排-缺失 (efflux-def)	COL				
119	11	0.0012	0.25	8	<0.125	>128*	6.25	25	
122							9.4	25	
127							6.25	25	
128							9.4	25	
129							9.4	19	
131							19	>=90	
132							19	37	
137							19	37	
141	1	<0.006	0.25	4	0.25	>128*	6.25	25	
145	0.9	<0.006	0.25	4	0.25	>128*	6.25	12.5	22±8
146	>100	0.6	128	>128	>128	128			
147	>100	0.3	>128*	>128*	>128	>128*			
149	>100	11	32	128	>128	>128	>50	>50	10±4
150	>50	2.5	>64*	>64	>64	64			
151	>100	2.1	>128*	>128*	>128	>128			
152	100	100	16	16	>128	>128			
153	>100	30	>128*	>128	>128	>128			
154	>100	70	>128*	>128	>128	>128			
155	>100	1.5	>128	128	>128	>128			
156	>100	21	>128	>128	>128	>128			
157	>100	2.1	>128	>128	>128	>128			
159	18	<0.006	4	32	2	2	12.5	37	60±30
159	11	<0.003	2	32	2	>64*			

Ex.	大肠杆菌		金黄色葡萄球菌		大肠杆菌		绿脓假单胞菌		金黄色葡萄球菌		肺炎链球菌		Mib		Mib		Mib	
	ug/ml	DnaE IC50	ug/ml	LS883	ug/ml	10 ⁶ CFU	MB5990	MB5990	COL	MB2683	2-周 MIC, 子	2-周 MIC, 子	2-周 MIC, 子	2-周 MIC, 子	2-周 MIC, 子	2-周 MIC, 子	2-周 MIC, 子	2-周 MIC, 子
159	15	<0.006		2	32		32		4	32								
159	10	<0.006		2	16		16		2	2								
160	>100	2.2		>8	>128		>128		>8	>128								
161	>50	22		>64	>64		>64		>64	>64								
162	>100	8		>128	>128		>128		>128	>128								
163	>100	0.3		8	8		8		>128	>128								
164	>100	6		16	>128		>128		>128	32								
165	50	2.9		16	>128		>128		>128	8								
166	>50	0.18		64	>64		>64		>64	>64								
167	>100	2		>128	>128		>128		>128	>128								
168	>50	18		>128	>64		>64		>128	>64								
169	1	<0.006		0.5	8		8		0.5	>128								
170	>100	1.3		128	>128		>128		>128	>128								
171	90	3.5		>8	>128		>128		>8	>128								
172	41	<0.005		16	>128		>128		16	>128								
173	>100	0.32		8	16		16		>128	128								
174	11	0.01		8	>128		>128		8	>128								
175	50	>100		>128	>128		>128		>128	>128								
176	>100	11		>128	>128		>128		>128	>128								
177	4.5	<0.006		0.5	8		8		1	>128								
178	>50	0.008		8	>64		>64		16	>64								
179	>50	13		64	>64		>64		>64	64								
180	6	<0.006		4	64		64		4	32								

Ex.	大肠杆菌		金黄色葡萄球菌		大肠杆菌		屎肠球菌		肺炎链球菌		Mtb		Mtb		Mtb	
	μg/ml	DnaE-IC50	μg/ml	IC50	ES683	MB5890 (efflux-del)	COL	MB2883	2-层 MIC, 子 CAST/Fe 中	2-层 MIC, 子 7H9/ADC/Fe 中	DnaE-IC50					
181	>100	0.05	8	8	32	>128	64	>128								
182	>100	0.02	8	8	32	>128	32	>128								
183	5.2	<0.0006	1	16	16	64	1	64								
184	39	0.04	8	64	64	>128	16	64								
185	>100	<0.0006 (~0.0004)	>128*	>128*	>128*	>128*	>128	>128								
186	30	-0.0045	4	16	16	8	8	>128								
187	>100	0.18	16	32	32	>128	>128	>128								
188	>100	0.1	32	64	64	128	128	128								
189	>100	60	>128*	>128*	>128*	>128*	>128	>128*								
190	30	3	64	>64	>64	>64	>64	>64								
191	>100	4	128	>128	>128	>128	>128	>128								
192	>100	10	>128*	>128*	>128*	>128*	>128	>128								
193	>100	1	64	>128*	>128*	>128*	>128	>128								
194	>100	5	128	>128*	>128*	>128*	>128	>128								
195	>100	0.09	64	>128*	>128*	>128*	>128	>128								
196	>100	5.2	64	>128*	>128*	>128*	>128	128								
197	38	0.011	2	2	2	128	128	>128								
198	12	<0.0006	4	64	64	4	4	>128								
199	75	0.015	16	>128*	>128*	32	32	>128*								
200	>100	0.0006	2	64	64	8	8	128								
201	6.4	0.3	>128	>128	>128	>128	>128	128								
202	>100	33	128	>128*	>128*	>128*	>128	>128*								
203	6.5	<0.0006	<0.125	16	16	<0.125	<0.125	128								

Ex.	ng/ml	大肠杆菌	金黄色葡萄球菌	大肠杆菌	绿脓假单胞菌	金黄色葡萄球菌	肺炎链球菌	Mhb	Mhb	Mhb
			DnaE IC50	LS883	MBS800	COL	MR2883	2-倍 MIC, 于 GAST/Fe 中	2-倍 MIC, 于 7H9/ABC/Tr 中	DnaE IC50
	ng/ml	toIC		外排-缺失 (efflux-def)						
204								6.25	25	90±30
205	6	2	<0.006	64	2	>128				
206	1.5	4	<0.006	64	4	>128				
207	2.6	4	<0.006	64	4	>64				
208	2.7	1	<0.006	32	1	>128				
209	17	4	<0.006	>128*	4	>128				
210	4.1	1	<0.006	32	1	>128				
211	2	<0.125	<0.006	16	0.5	>128				
212	3	4	<0.006	128	4	>128				
213	3.6	4	<0.006	128	4	>128				
Naf	0.4-2.6	0.25-0.5	0.0002-0.006	8	0.25-0.5	>64		6.25	12.5	22±8

*在 128 μg/ml 生长与对照相比有一些降低

[0187] 在临床分离株MIC测试中确认抗结核化合物的抑制活性(MIC特征)

临床分离菌选自一批21个良好表征的结核分枝杆菌菌株(参见表3)以用于新化合物的

MIC测试。所有这些菌株对常规抗结核药物敏感。出于对照目的,使用结核分枝杆菌 H37Rv 菌株并包括利福平或异烟肼作为阳性药物对照。通常地,使批次1中的所有菌株都生长,然后使用在OD、纯度等方面生长令人满意的菌株。

[0188] 表3: 为MIC测试选择的药物敏感的结核分枝杆菌分离株

分离株 SAWC 编号	谱系	簇	Fam
批次 1			
1125	典型北京- 亚系 6	205	29
2371	Haarlem-样 T4/Ceu1	778	6
3200	LCC 3 bander / X	326	130
3385	Cas1	133	25
3388	T1, T1-Tuscany, T5/Rus	456	14
3906	非典型北京- 亚系 2	660	27
3933	LCC 1 bander / T1	324	110
4046	Haarlem-样 T4/Ceu1	505	6
对照	结核分枝杆菌 H37RV (ATCC 27294)		

[0189] 将7H9培养基中单一结核分枝杆菌菌落的纯培养物生长至OD_{600nm} 为~0.5,相当于10⁸ 菌落形成单位/ml。在-20℃冷冻1 ml等分试样并且每次使用一个样品开始10 ml培养物以用于MIC测试。将培养物生长3天至OD_{600nm}为~0.3,并以1:500稀释以用于MIC测定。

[0190] 将测试化合物溶于无菌DMSO至20x原液 (12.8 mM),并在室温静置约30 min (有时在间歇涡流下更长以确保化合物完全溶解)。在7H9中稀释12.8 mM原液以制备640 μM工作原液以用于MIC测定。

[0191] 在96孔圆底板中,使用多道移液器加入100 μl测试化合物的640 μM工作原液,50 μl 7H9培养基中的连续稀释液,以及合适对照。向孔中加入50 μl 1:500稀释的Mtb培养物,使得微生物浓度为约10⁵菌落形成单位/ml,并且药物浓度减半。将板放入原始塑料袋或自封袋(购自Sigma)。在二氧化碳培养箱中孵育板并且在7天后通过眼睛读取并且在14天后再次通过简单观察板读取,并且在记录表上将团块评级为生长(+++),未生长(-),或部分生长(+/-),如果< 50%。还可使用放置在板下以观察细胞团块的基本上为放大镜像的倒置读板机。

[0192] 未证明生长的稀释系列的最后一行代表化合物的最低抑菌浓度 (MIC₉₉)。

[0193] 本发明的典型化合物显示抗分枝杆菌活性。例如,确定实施例90、94、100、108、109、118和204的化合物的MIC等于或优于阿根诺卡菌素。

[0194] 表4: 阿根诺卡菌素类化合物对抗MTB组的活性

	H37Rv	SAWC 1125	SAWC 3385	SAWC 2371	SAWC 3200	SAWC 3388	SAWC 3933	SAWC 4046	SAWC 3906
	对照	典型北京-亚系 6	CasI	Haarlem-样 T4/Ceul	LCC 3 bander /X	T1, T1-Tuscany, T5/Rus	LCC 1 bander / T1	Haarlem-样 T4/Ceul	非典型北京-亚系 2
EX	MIC	MIC	MIC	MIC	MIC	MIC	MIC	MIC	MIC
Nar	1.56	3.125	3.125	3.125	1.56/ 3.125	3.125	12.5	1.56/ 3.125	3.125
90	0.39/ 0.78	0.78	3.125	0.78	0.39/ 0.78	0.78	3.125	0.78/ 1.56	0.78
94	0.39/ 0.78	0.78	0.78/ 1.56	0.78	0.39/ 0.78	0.78	1.56/ 3.125	0.78	0.39
100	1.56	3.125	1.56/ 3.125	1.56	1.56	1.56	3.125/ 6.25	1.56	0.39
108	0.78	0.78	1.56	0.78/ 1.56	1.56	1.56	0.78/ 3.125	0.78/ 1.56	0.39
109	0.19	0.39	0.39	0.39	0.78/ 1.56	0.39/ 0.78	0.156	0.39/ 0.78	0.19
118	1.56	3.125	3.125/ 6.25	3.125	3.125	3.125	12.5	1.56/ 3.125	1.56
204	1.56	3.125	3.125/ 6.25	1.56	1.56/ 3.125	3.125	12.5	1.56/ 3.125	1.56