

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03807361.7

A61K 31/13

A61K 31/195

A61K 31/44

A61K 31/155

A61K 31/495

A61K 31/15

C07D211/60

[43] 公开日 2005 年 7 月 20 日

[11] 公开号 CN 1642535A

[22] 申请日 2003.3.27 [21] 申请号 03807361.7

[30] 优先权

[32] 2002. 3. 28 [33] GB [31] 0207495.3

[32] 2002. 7. 24 [33] GB [31] 0217149.4

[32] 2002. 7. 25 [33] GB [31] 0217305.2

[86] 国际申请 PCT/EP2003/003215 2003.3.27

[87] 国际公布 WO2003/082260 英 2003.10.9

[85] 进入国家阶段日期 2004.9.28

[71] 申请人 桑多斯有限公司

地址 奥地利昆德

[72] 发明人 G·阿舍尔 F·施陶费尔

H·贝尔纳 R·曼格

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

C07D211/54 C07D295/18 C07D223/06

C07D207/12

权利要求书 9 页 说明书 77 页

[54] 发明名称 使用截短侧耳素衍生物治疗肺结核

[57] 摘要

本发明涉及预防或治疗由分枝杆菌导致的疾病的方法，包括向需要这类治疗的对象施用有效量的截短侧耳素。

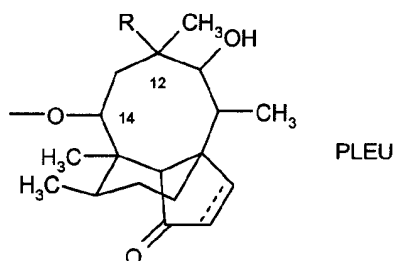
I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 截短侧耳素在制备用于治疗由分枝杆菌导致的疾病的药物中的用途。

2. 治疗由分枝杆菌导致的疾病的方法，包括向需要这类治疗的对象施用有效量的截短侧耳素。

3. 根据权利要求1的用途或根据权利要求2的方法，其中的分枝杆菌是结核分枝杆菌。

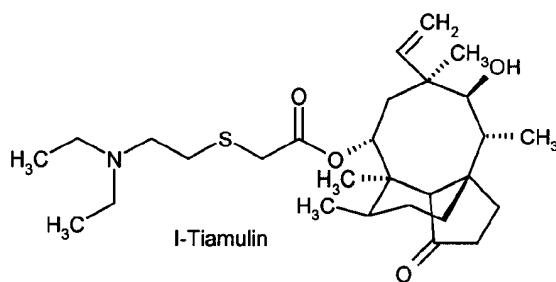
4. 根据以上权利要求任意一项的用途或方法，其中的截短侧耳素是包含如下式所示基本结构要素的化合物，



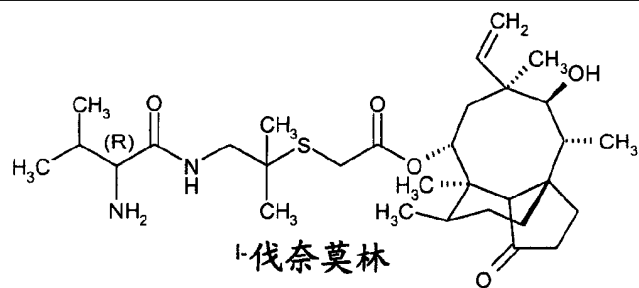
其中 R 是乙烯基或乙基且虚线是一条键或者不成键。

5. 根据权利要求4的用途或方法，其中截短侧耳素选自：

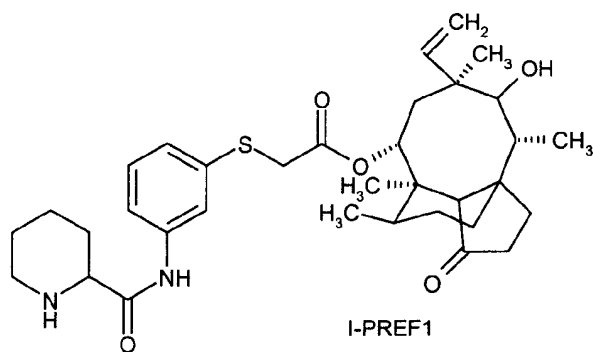
- 下式化合物，



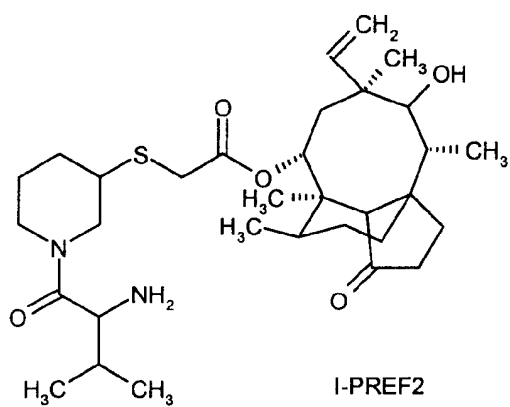
- 下式化合物，



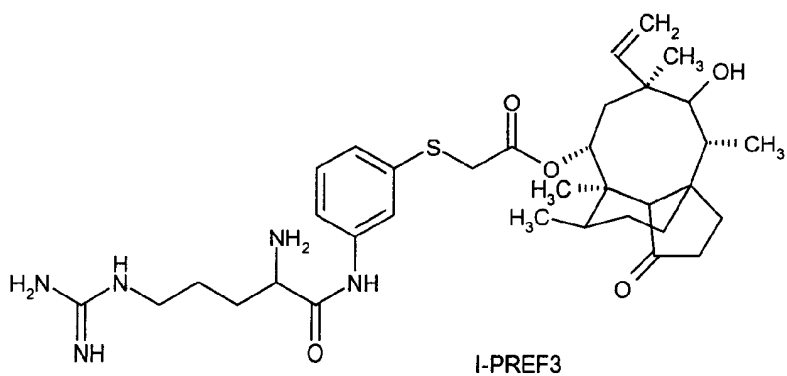
- 下式化合物,



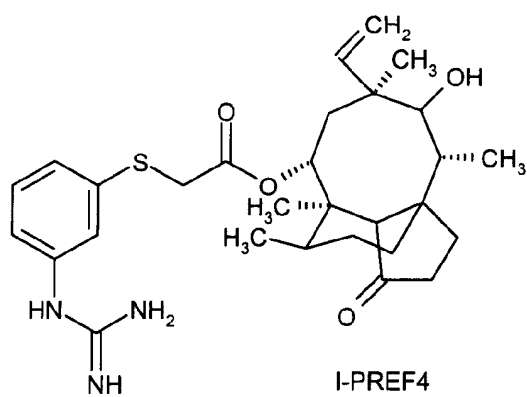
- 下式化合物,



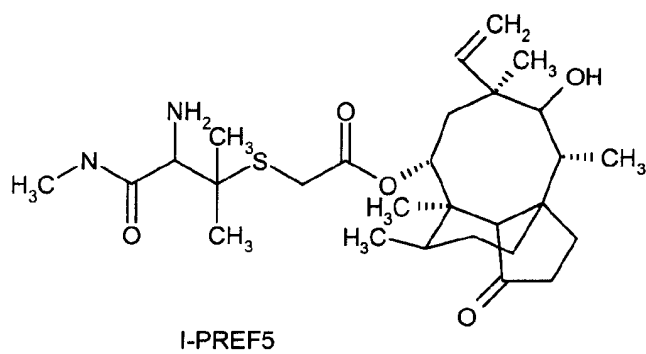
- 下式化合物,



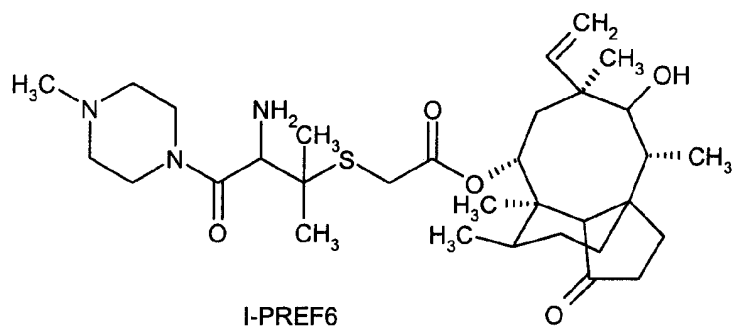
- 下式化合物,



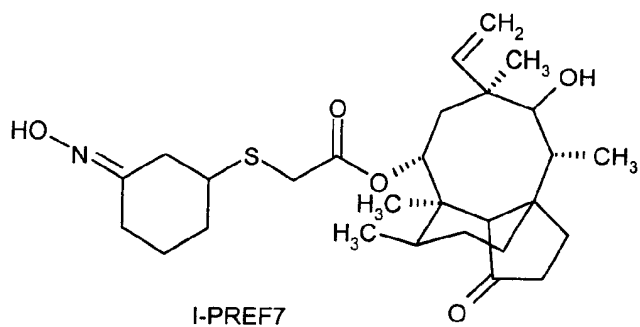
- 下式化合物,



- 下式化合物,

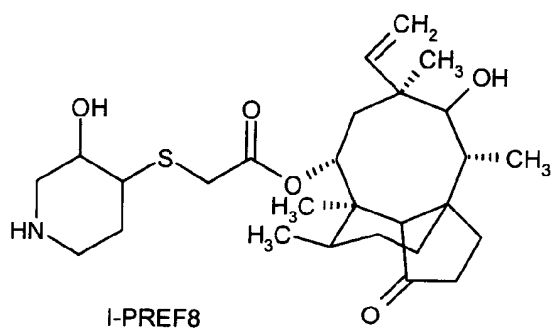


- 下式化合物,



和

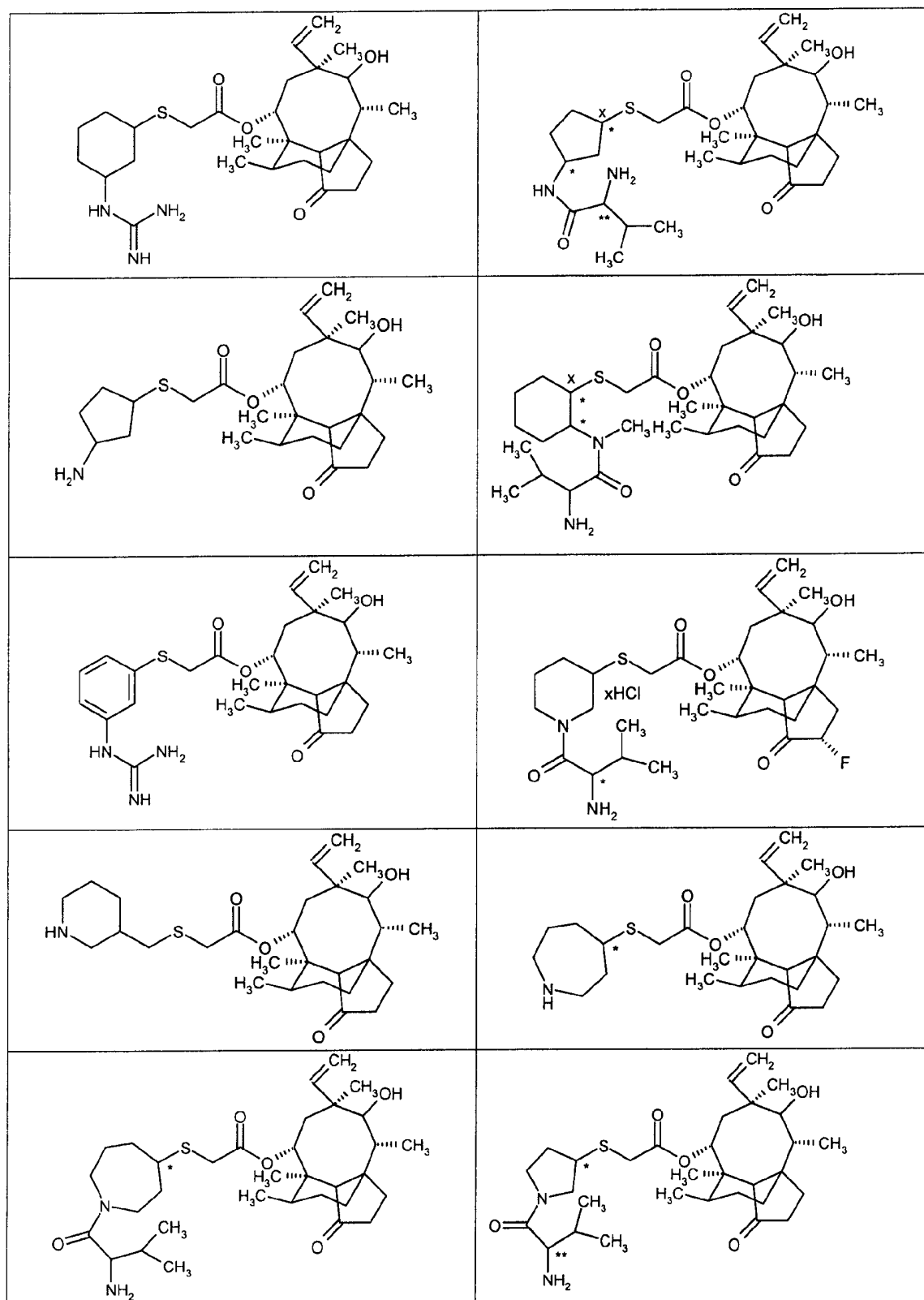
- 下式化合物,

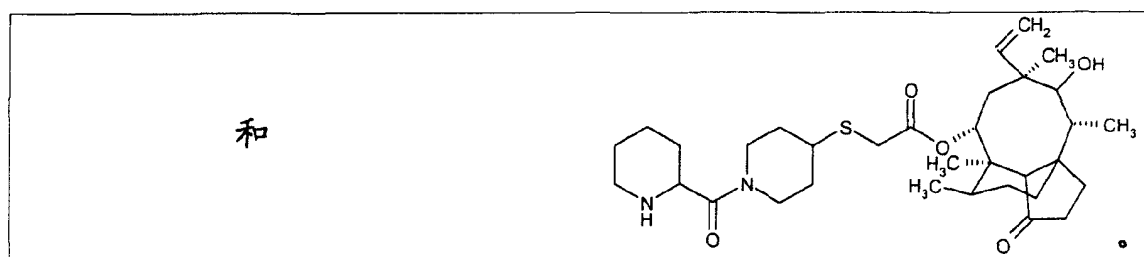


6. 化合物, 选自表 1 所示的化合物:

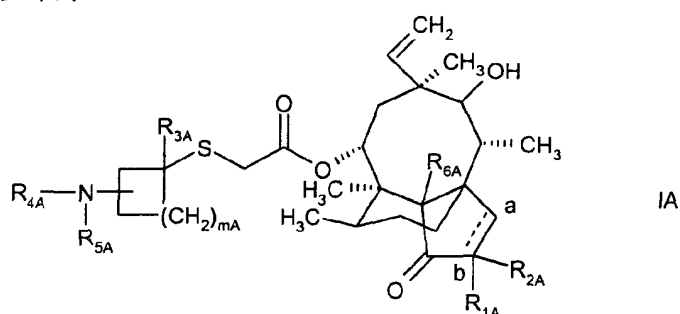
表 1

--	--





7. 下式化合物,



其中:

- 虚线是一条键(a=b 位之间为双键), R_{1A} 是氢且 R_{2A} 不存在,
- 或者
- 虚线不成键(a-b 位之间为单键), 且 R_{1A} 和 R_{2A} 彼此独立地是氢、卤素或氘,

R_{3A} 是 (C_{1-6}) 烷基,

R_{4A} 是氢、 (C_{1-6}) 烷基、基团 $-C(=NH)-NH_2$ 或氨基酸残基,

R_{5A} 是氢, 或者

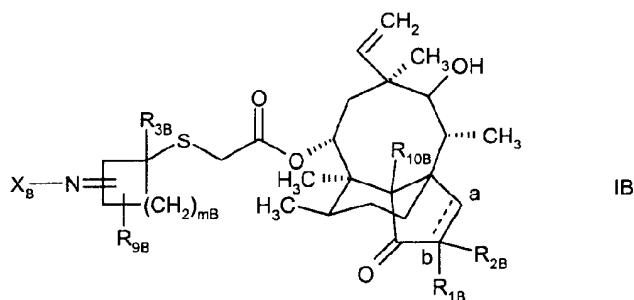
R_{4A} 和 R_{5A} 一起是基团 $=CH-NH_2$,

R_{6A} 是氢或氘, 且

m_A 是 0、1、2、3、4 或 5。

8. 14-O-(肟基- (C_{3-8}) 环烷基-硫基甲基羰基)-截短侧耳素和 14-O-(亚肟基- (C_{3-8}) 环烷基-硫基甲基羰基)-截短侧耳素。

9. 下式化合物,



其中:

R_{1B} 具有如权利要求 7 所定义的 R_{1A} 的含义,

R_{2B} 具有如权利要求 7 所定义的 R_{2A} 的含义,

R_{10B} 具有如权利要求 7 所定义的 R_{6A} 的含义,

虚线具有如权利要求 7 所定义的含义,

m_B 具有如上所定义的 m_a 的含义,

R_{3B} 是氢或 (C_{1-6}) 烷基,

X_B 是 $-O-R_{4B}$ 或 $-NR_{5B}R_{6B}$,

R_{4B} 是氢或 (C_{1-6}) 烷基, 任选地被基团 $-NR_{7B}R_{8B}$ 取代,

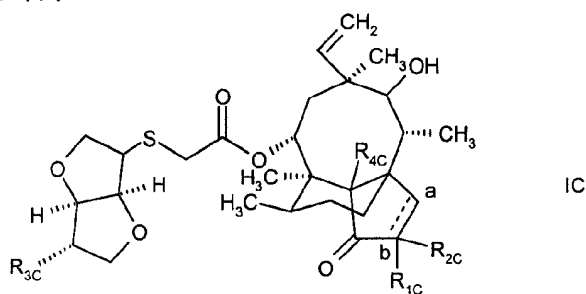
R_{5B} 和 R_{6B} 彼此独立地是 (C_{1-4}) 烷基,

R_{7B} 和 R_{8B} 彼此独立地是 (C_{1-4}) 烷基, 或者

R_{7B} 和 R_{8B} 与它们所连接的氮原子一起构成具有 5 至 8 个环成员的脂族杂环基, 且

R_{9B} 是氢或 (C_{1-4}) 烷基。

10. 下式化合物,



其中:

R_{1C} 具有如权利要求 7 所定义的 R_{1A} 的含义,

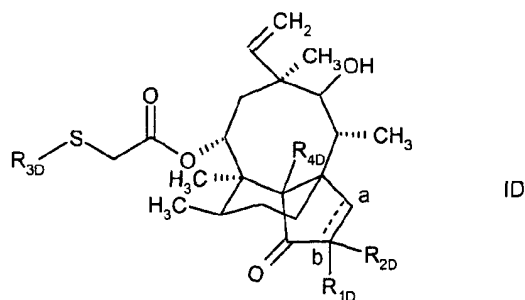
R_{2C} 具有如权利要求 7 所定义的 R_{2A} 的含义,

虚线具有如权利要求 7 所定义的含义,

R_{4C} 具有如权利要求 7 所定义的 R_{6A} 的含义, 且

R_{3C} 是氨基、 (C_{1-4}) 烷基氨基、二 (C_{1-4}) 烷基氨基、氨基酸残基、羟基或 (C_{1-4}) 烷氧基。

11. 下式化合物,



其中:

R_{1D} 具有如权利要求 7 所定义的 R_{1A} 的含义,

R_{2D} 具有如权利要求 7 所定义的 R_{2A} 的含义,

R_{4D} 具有如权利要求 7 所定义的 R_{6A} 的含义,

虚线具有如权利要求 7 所定义的含义, 且

R_{3D} 是具有 4 至 8 个环成员的脂族杂环基, 且包含一个氮原子作为杂原子, 或者是 (C_{4-8}) 环烷基, 该杂环基或环烷基被羟基或氧代基取代。

12. 权利要求 7 至 11 任意一项的化合物, 其呈盐的形式。

13. 权利要求 7 至 12 任意一项的化合物, 其用作药物。

14. 药物组合物, 其包含权利要求 7 至 12 任意一项的化合物以及至少一种药物赋形剂。

15. 根据权利要求 13 的药物组合物, 其还包含另一种药学活性剂。

16. 药物组合物, 包含截短侧耳素以及至少一种药物赋形剂, 还包含另一种可用于治疗分枝杆菌感染的药学活性剂。

17. 权利要求 7 至 12 任意一项的化合物或者权利要求 14 或 15 任意一项的药物组合物, 用于制备用于治疗微生物疾病的药物。

18. 微生物疾病的治疗方法，该方法包括向需要这类治疗的对象施用有效量的权利要求 7 至 12 任意一项的化合物或者权利要求 14 或 15 任意一项的药物组合物。

使用截短侧耳素衍生物治疗肺结核

本发明涉及用截短侧耳素治疗肺结核，例如治疗由分枝杆菌如结核分枝杆菌介导的疾病。

肺结核是一种由结核分枝杆菌感染介导的慢性传染病。肺结核在发展中国家是一种主要疾病，在世界发达地区也是一个日益突出的问题。尽管感染可以在相当长的时间内是无症状的，不过该疾病最普遍表现为急性肺部炎症，导致发热和干咳。如果不加治疗，通常导致严重的并发症和死亡。抗生素疗法一般可以控制肺结核，例如用异烟肼治，例如参见默克索引，第12版，第5203项；利福平(Rifampicin®)，例如参见默克索引，第12版，第8382项；链霉素，例如参见默克索引，第12版，第8983项；但是主要的问题是对抗这类抗生素的耐药性菌株的形成。

我们现已发现一类化合物，它在治疗由分枝杆菌如结核分枝杆菌导致的疾病中显示惊人的活性，例如甚至对抗耐药性菌株。

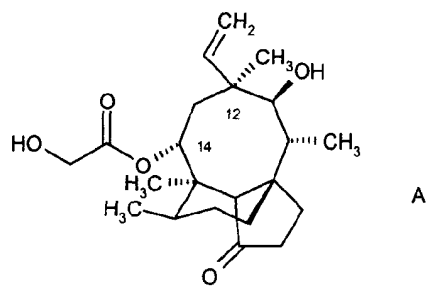
一方面，本发明提供截短侧耳素在制备用于治疗由分枝杆菌介导的疾病的药物中的用途。

另一方面，本发明提供治疗由分枝杆菌介导的疾病的方法，包括向需要这类治疗的对象施用有效量、例如抗分枝杆菌有效量的截短侧耳素。

分枝杆菌属包括结核分枝杆菌。由分枝杆菌介导的疾病包括分枝杆菌感染。治疗用截短侧耳素包括一种或多种截短侧耳素，例如不同截短侧耳素的组合。治疗包括治疗和预防。用于本发明用途的或者用于治疗根据本发明的疾病的截短侧耳素以下被称为“(根据)本发明的截短侧耳素”。

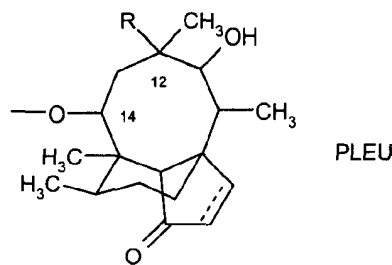
本发明的截短侧耳素包括截短侧耳素的游离碱形式，以及若存在时的盐形式、溶剂合物的形式和盐与溶剂合物的形式，例如配合物的形式，如环糊精配合物。本发明的截短侧耳素可以以异构体及其混合物的形式存在，例如包括非对映异构体及其混合物。可以酌情例如按照常规方法分离异构体混合物，得到纯的异构体。本发明包括任意异构体形式和任意异构体混合物形式的根据本发明的截短侧耳素，如下述所引用的专利文献所述，这些专利文献关于截短侧耳素异构体形式的内容在此引用作为参考。优选地，木替林(mutilin)环的构型与自然产生的木替林相同。

截短侧耳素、即下式化合物



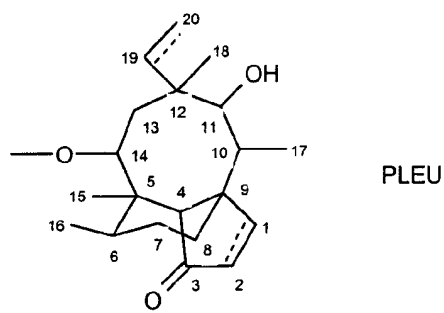
是一种天然存在的抗生素，例如由担子菌 *Pleurotus mutilus* 和 *P.passeckerianus* 产生，例如参见默克索引，第12版，第7694项。已经开发了大量其它截短侧耳素，它们具有截短侧耳素的主要环结构，并且例如具有抗菌活性。

本发明的截短侧耳素包含具有下式所示基本结构要素的截短侧耳素



其中 R 是乙烯基或乙基，虚线是一条键或者没有键。

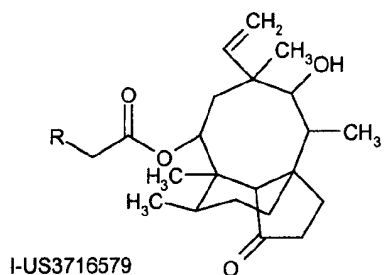
在本申请中使用下列编号系统：



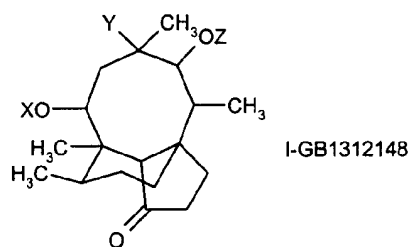
19位与20位之间(以及1位与2位之间)的虚线是一条键或者没有键。在式A或式PLEU化合物中,环系4位、7位和/或8位的氢原子可以被氙代替,如果1位与2位之间的虚线没有键(1位与2位之间为单键),那么环系可以进一步在1位和/或2位例如被卤素、氙或羟基取代。14位的基团-O-进一步优选地被取代的羰基取代。

根据本发明的截短侧耳素的实例包括例如:

-如US3716579所公开的化合物,例如下式

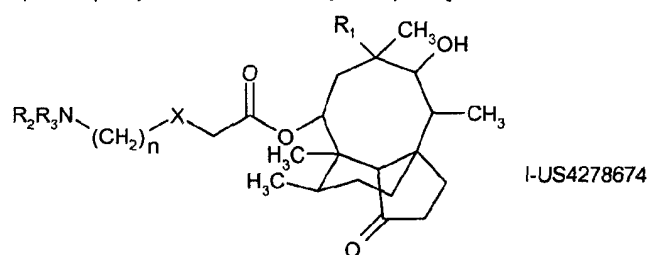


其中R是 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_9-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COO}-$ 或氢;
-如GB1312148所公开的化合物,例如下式



其中X、Y和Z如下组任意之一所定义:

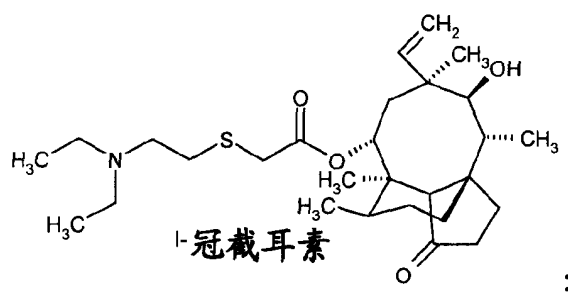
- a. X是 $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{R}_1$ ，其中 R_1 是H、Cl、Br、I、氰硫基、叠氮基、(N,N-四亚甲基-硫代氨基甲酰基)-硫基、二硫代碳酸-O-(C_{1-3})烷基、-S-苯基、被羧基或者一个或两个OH取代的S-苯基、-S-吡啶基、-S-苄基、-S-(C_{1-5})烷基，或被一个或多个氨基、OH或羧基取代的-S-(C_{1-5})烷基，Y是乙烯基，且Z是H；
- b. X是 $-\text{CO}-\text{CO}-\text{OH}$ ，Y是乙烯基且Z是H；
- c. X是 $-\text{COCH}_3$ ，Y是乙烯基且Z是H；
- d. X是 COCH_2NH_2 ，Y是乙基且Z是H；
- e. X是式 $-\text{CO}-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{H} \\ \diagup \\ \text{N} \end{smallmatrix}$ 的基团，Y是乙基且Z是H；
- f. X是H，Y是乙烯基且Z是乙酰基；或者
- g. X是 COR_2 ，其中 R_2 是(C_{1-5})烷基，Y是乙烯基且Z是H；
- 如US4278674所公开的化合物，例如下式



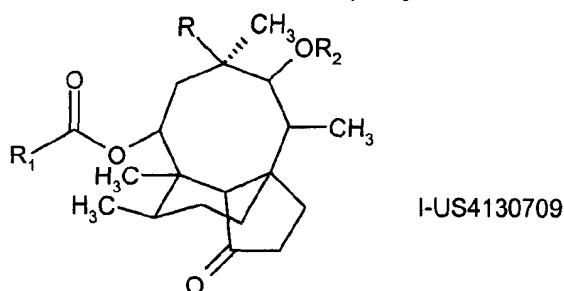
其中 R_1 是乙烯基或乙基， n 是2至5的整数，X是硫或基团-Y-亚苯基-Z-或基团 $=\text{NR}_4$ ，Y和Z都是硫，或者Y和Z之一是硫且另一个是氧， R_4 是H或式I-US4278674的第二木替林环，其中 R_1 如上所定义且经由 $-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2-$ 基团连接在14位；每个 R_2 和 R_3 (彼此独立地)是(C_{1-10})烷基，或者 R_2 和 R_3 与氮原子一起构成吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代基、硫代吗啉代基或1-六氢-1H-氮杂革子基，或者 R_2 和 R_3 与氮原子一起构成哌嗪基，它的第二氮原子被(C_{1-5})烷基、(C_{1-4})羟基烷基、(C_{2-5})炔酰氧基(C_{1-4})烷基或苯甲酰氧基(C_{1-4})烷基取代，或者

R_1 如上所定义, $n=2$, R_3 是 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-4}) 羟基烷基、 (C_{2-5}) 炔酰氧基- (C_{1-4}) 烷基或苯甲酰氧基 (C_{1-4}) 烷基, X 是 $=NR'_4$ 且 R_2 与 R'_4 一起构成两个氮原子之间的亚乙基桥; 如

- 14-脱氧-14[(2-二乙氨基乙基)巯基乙酰氧基]木替林, 例如也称为下式的冠截耳素

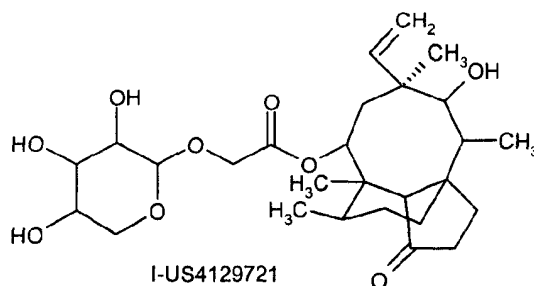


- 如 US4130709 所公开的化合物, 例如下式



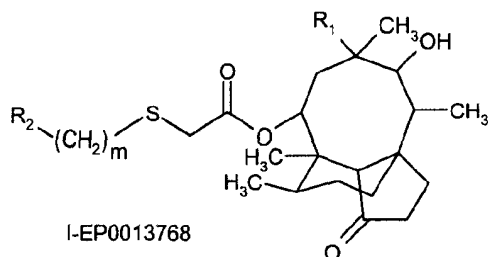
其中 R 是乙基或乙烯基, R_1 选自吡喃己糖、呋喃己糖、吡喃戊糖、呋喃戊糖、吡喃糖与呋喃糖氨基糖、二糖、三糖的 α -或 β -端基异构体, 且 R_2 是 H、苯甲酰基或 (C_{2-4}) 烷酰基; 或者 R_1 是 2-脱氧-2-(脞基)-3,4,6-三-O-乙酰基- α -D-吡喃葡萄糖基或-吡喃半乳糖基、2-脱氧-2-(脞基)- α -D-吡喃半乳糖基、2-脱氧-2-氨基-4,6-二-O-乙酰基- α -D-吡喃葡萄糖基或 2-脱氧-2-乙酰氨基-3,4,6-三-O-乙酰基- α -D-吡喃葡萄糖基, 且 R_2 是 H;

- 如 US4129721 所公开的化合物, 例如下式



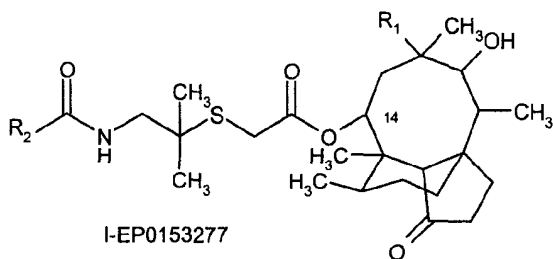
及其 19,20-二氢衍生物和其四(C₂₋₆)烷酰基衍生物;

- 如 EP0013768 所公开的化合物, 例如下式

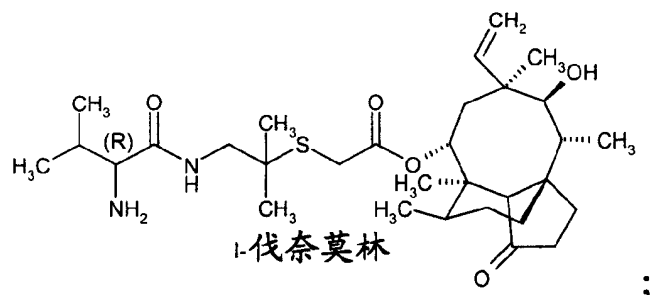


其中 R₁ 是乙烯基或乙基, m 是 0 或 1, 且 R₂ 是杂环基, 其中含有一个或多个选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-或 6-元不饱和或饱和杂环与-S(CH₂)_m-基团连接;

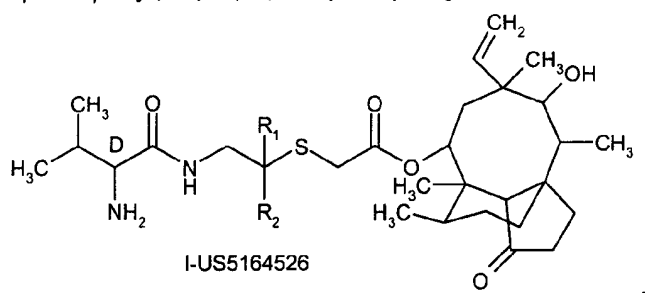
- 如 EP0153277 所公开的化合物, 例如 N-酰基-14-O-[(1-氨基-2-甲基丙-2-基)硫代乙酰基]-木替林或 19,20-二氢木替林, 例如下式



其中 R₁ 是乙烯基或乙基(19 和 20 位), 且 R₂ 是任选被羟基-取代的氨基烷基或 5-元饱和杂环, 例如包括下式的伐奈莫林(Valnemulin, Econor®)

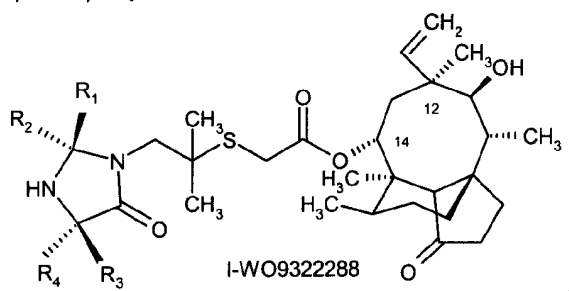


- 如 US516526 所公开的化合物，例如下式



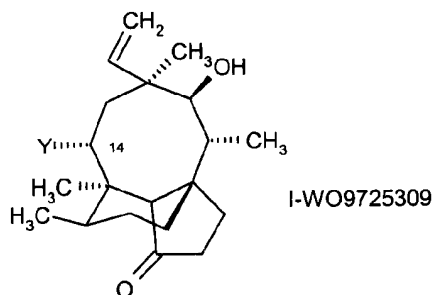
其中 R_1 和 R_2 彼此独立地是 H、烷基、链烯基、环烷基、芳基或芳烷基；

- 如 WO9322288 所公开的化合物，例如下式

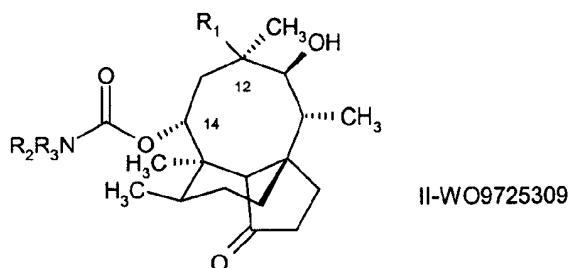


其中 R_1 和 R_2 彼此独立地是 H、烷基，或者 R_1 和 R_2 与它们所连接的碳原子一起形成环烷基；且 R_3 和 R_4 彼此独立地是 H、烷基或取代的烷基；

- 如 WO9725309 所公开的化合物，例如下式



其中 Y 是氨基甲酰氧基，其中 N-原子是未取代的或者单-或二-取代的，如下式化合物



其中 R_1 是乙烯基或乙基， R_2 和 R_3 彼此独立地是 H，或者任选被取代的
-饱和或不饱和的(C_{1-6})烃基或(C_{3-8})环状烃基，
-杂环基或芳基，或者

R_2 和 R_3 一起构成任选被取代的含有 3 至 8 环原子的环状基团，任选地含有一个选自 N、O 和 S 的另外的杂原子，并且任选地与烃环、杂环基团或芳族基团稠合；或者

R_2 是上述一价基团之一，且 R_3 是选自 SO_2R_4 、 COR_5 、 OR_5 和 NR_6R_7 的基团；其中

R_4 是任选被取代的

-饱和或不饱和的(C_{1-6})烃基或(C_{3-8})环状烃基，
-杂环基、芳基(C_{1-6})烷基氨基或芳基氨基；

R_5 是任选被取代的

-饱和或不饱和的(C_{1-6})烃基或(C_{3-8})环状烃基，
-杂环基或芳基，

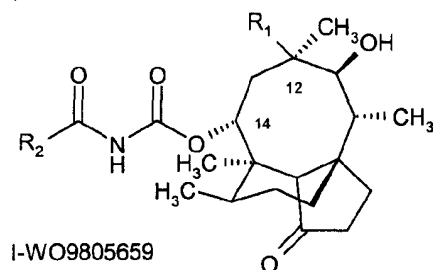
R_6 和 R_7 彼此独立地是 H 或者任选被取代的

-饱和或不饱和的(C₁₋₆)烃基或(C₃₋₈)环状烃基,

-杂环基或芳基, 或者

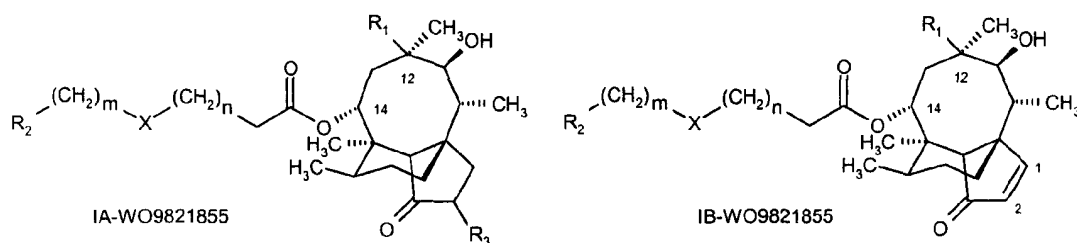
R₆和R₇与它们所连接的氮原子一起构成任选被取代的(C₃₋₈)环状基团, 任选地含有一个选自N、O或S的另外的杂原子, 并且任选地与烃环、杂环的环或芳族基团稠合;

- 如 WO9805659 所公开的化合物, 例如下式



其中 R₁是乙烯基或乙基, 且 R₂是基团 R₃、R₄CH₂-或 R₅R₆CH=CH-, 其中每个 R₃和 R₄是氮杂二环体系, 或者 R₅和 R₆与它们所连接的碳原子一起构成氮杂二环体系;

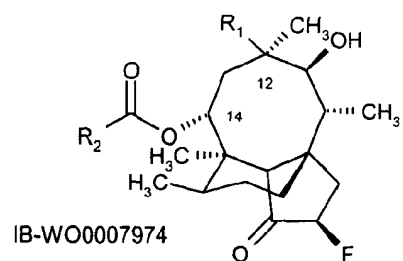
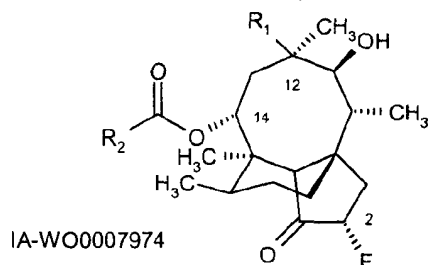
- WO9821855 的化合物, 例如下式



其中 n 和 m 彼此独立地是 0、1 或 2; X 是 O、S、S(O)、SO₂、-COO-、-NH-、-CONH-、-NHCONH-或一条键; R₁是乙烯基或乙基; R₂是非芳族单环或二环基团, 其含有一个或两个碱性氮原子并且通过环碳原子连接, 例如 R₂是任选被取代的奎宁环基、氮杂二环[2.2.1]庚基、氮杂二环[4.3.0]壬基、氮杂二环[3.2.1]辛基、氮杂二环[3.3.0]辛基、氮杂二环[2.2.2]辛基、氮杂二环[3.2.1]辛烯基、氮杂二环[3.3.1]壬基或氮杂二环[4.4.0]癸基; R₃是 H、OH; 或者 IA 或 IB 的 14 位的 R₂(CH₂)_mX(CH₂)_n-

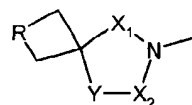
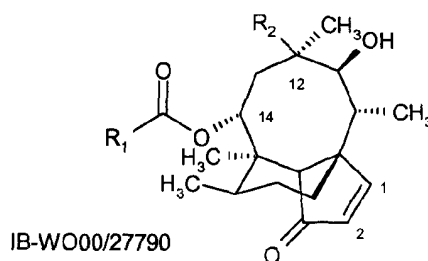
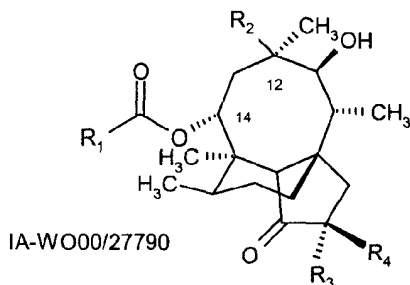
CH_2COO 部分被 $\text{R}_a\text{R}_b\text{C}=\text{CHCOO}$ 代替, 其中 R_a 或 R_b 之一是氢且另一个是 R_2 ; 或者 R_a 和 R_b 一起构成 R_2 ;

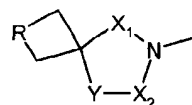
- 如 WO0007974 所公开的化合物, 例如木替林的 14-酰氧基衍生物或具有 2-氟取代基的 19,20-二氢木替林, 例如下式



其中 R_1 是乙烯基或乙基(19 和 20 位), 且 $\text{R}_2\text{COO}-$ 是酰氧基, 例如 $\text{HOCH}_2\text{CO}_2-$ 或 $\text{R-X-CH}_2\text{CO}_2$, 其中 X 是 O 、 S 或 NR' , 且 R 和 R' 彼此独立地是脂族或芳族基团, 优选地, $\text{R}_2\text{COO}-$ 是氨基甲酰基, 如基团 $\text{R}_3\text{R}_4\text{NCO}_2-$, 其中 R_3 和 R_4 具有不同含义(例如 R_3 和 R_4 具有 WO9725309 中关于 R_2 和 R_3 的含义所公开的含义);

- 如 WO0027790 所公开的化合物, 例如下式化合物

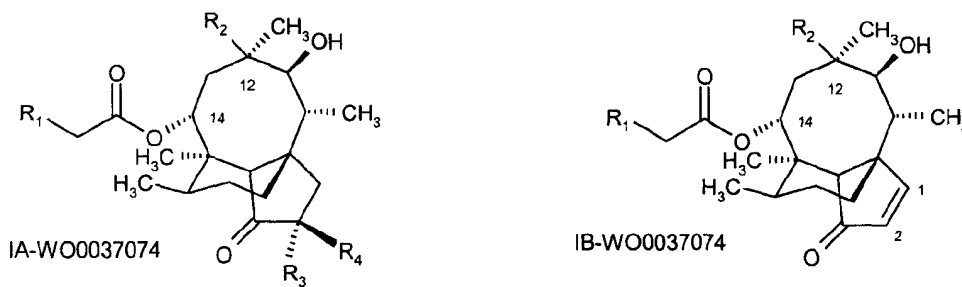


其中 R_1 是 $\text{R}^A(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m$ 、 $\text{R}^A(\text{CH}_2)_p$ 或式  基团, 其中 R 是螺环稠合的单环或二环, 其含有一个或两个碱性 N -原子; X_1 和 X_2 可以相同或不同, 各自是 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}=\text{O}$, 其条件是 X_1 和 X_2 至少有一个是 $-\text{C}=\text{O}$; Y 是 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$;

R^A 是经由碳原子连接的任选被取代的芳基或杂芳基；例如 R^A 是任选被取代的苯基、噻吩基、吡啶基、呋喃基、噻唑基、异噻唑基、苯并咪唑基、喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基或苯并噻唑基；

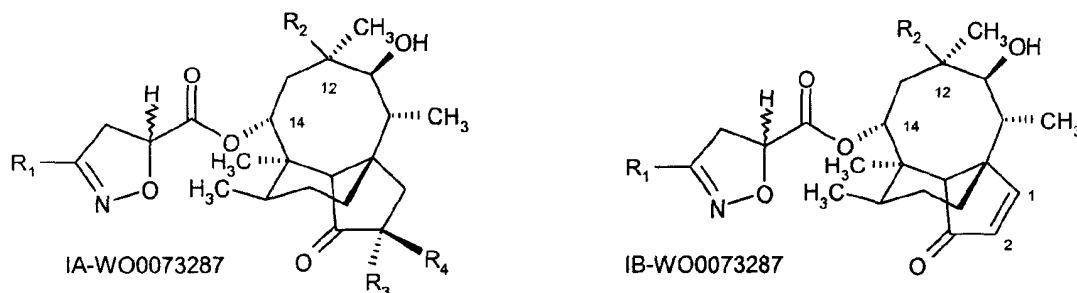
m 是 1、2 或 3； n 是 0、1 或 2； p 是 1 至 4； R_2 是乙烯基或乙基；且 R_3 是 H、OH 或 F， R_4 是 H；或者 R_3 是 H 且 R_4 是 F；

- 如 WO0037074 所公开的化合物，例如下式化合物



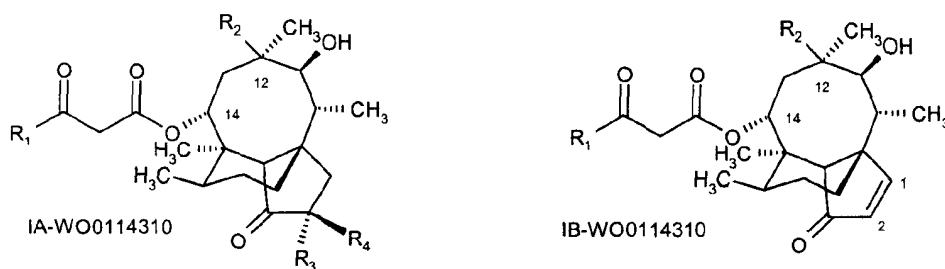
其中 R_1 是任选被取代的杂芳基，其包含具有至少一个 N-原子的 5-元杂芳环，例如吡咯、吡唑、咪唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、吡啶、苯并咪唑、苯并三唑、2-氮杂吡啶或 6-氮杂吡啶；并且其经由 N-原子连接； R_2 是乙烯基或乙基； R_3 是 H、OH 或 F，且 R_4 是 H；或者 R_3 是 H 且 R_4 是 F；

- 如 WO0073287 所公开的化合物，例如下式化合物



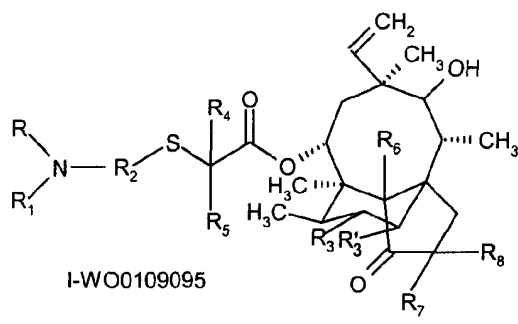
其中 R_1 是任选被取代的芳基，例如氮杂二环辛基，或者任选被取代的含氮环，例如吡啶基； R_2 是乙烯基或乙基； R_3 是 H、OH 或 F 且 R_4 是 H；或者 R_3 是 H 且 R_4 是 F；

- 如 WO0114310 所公开的化合物，例如下式化合物



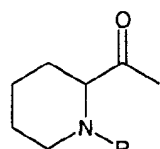
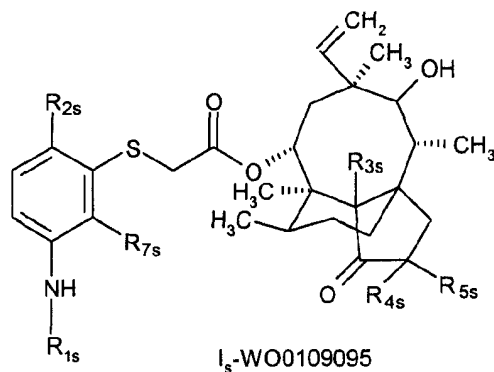
其中 R_1 是含氮杂环、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基，或者 CH_2R_5 ，例如， R_1 是任选被取代的苯基、3-吡啶基、4-吡啶基、嘧啶-2-基、1,3,4-噻二唑-2-基、苯并噻唑-2-基、2H-1,2,4-三唑-3-基、氮杂二环庚基、氮杂二环辛基或哌啶基； R_2 是乙烯基或乙基； R_3 是 H、OH 或 F 且 R_4 是 H；或者 R_3 是 H 且 R_4 是 F； R_5 是卤素或 SR_6 ；且 R_6 是氨基烷基、含氮杂环或者任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基，例如 R_6 是任选被取代的苯基、3-吡啶基、4-吡啶基、嘧啶-2-基、1,3,4-噻二唑-2-基、苯并噻唑-2-基、2H-1,2,4-三唑-3-基、氮杂二环庚基、氮杂二环辛基或哌啶基；

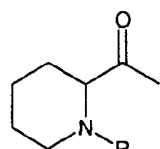
如 WO0109095 所公开的化合物，例如下式化合物

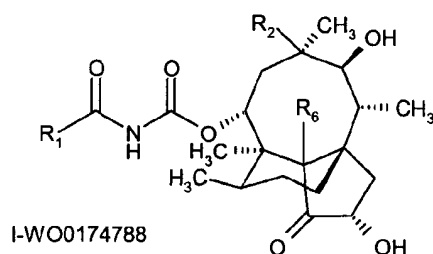


其中 R 是氢或烷基； R_1 是氢或式 $\begin{array}{c} X \\ || \\ -C-R_9 \end{array}$ 基团，其中 X 是 S、O 或 NR_{10} ，其中 R_{10} 是 H 或烷基，或者在适当阴离子存在下的 $N^+(R'_{10})_2$ ，其中 R'_{10} 是烷基；且 R_9 是氨基、烷基、芳基、杂环基或巯基；且如果 X 是氧，那么 R_9 另外是氢； R_2 是亚芳基，例如亚苯基，或者亚杂环基； R_4 是氢或烷基； R_5 是氢或烷基； R_3 、 R_3' 、 R_6 、 R_7 和 R_8 彼此独立地是氢或氘；或者 R 和 R_2 与它们所连接的氮原子一起构成非芳族亚杂环基，且 R_1 是

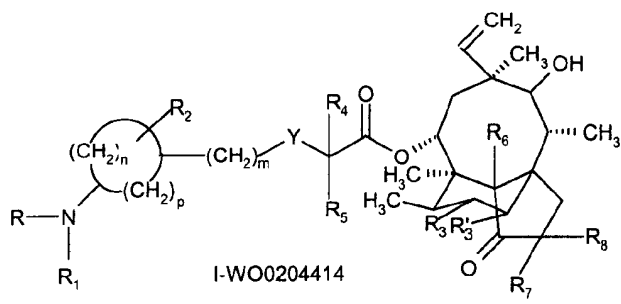
式 $-\overset{\text{X}}{\underset{\text{R}_9}{\text{C}}}=\text{O}$ 基团, 其中 X 和 R₉ 如上所定义; 例如下式化合物



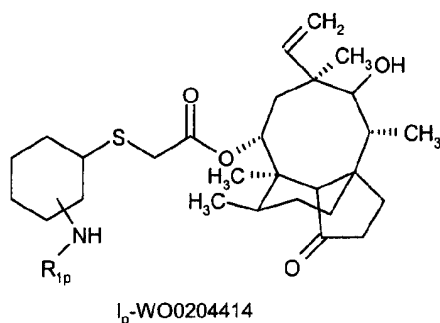
其中 R_{1s} 是氢或式  基团, 其中 R_{6s} 是氢或氘; R_{2s} 是氢、甲基或叔丁基; R_{7s} 是氢或甲基; 且 R_{3s}、R_{4s} 和 R_{5s} 是氢或氘;
- 如 WO0174788 所公开的化合物, 例如下式化合物



其中 R₁ 是 5-或 6-元任选被取代的杂芳基, 例如吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、异噻唑、噻唑、咪唑、吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、苯并咪唑、3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪或吡唑并[1,5-a]嘧啶; 且 R₂ 是乙烯基或乙基;
- 如 WO0204414 所公开的化合物, 例如选自 14-O-[(环烷基-硫基)乙酰基]木替林、14-O-[(环烷基-烷基-硫基)乙酰基]木替林、14-O-[(环烷基-氧基)乙酰基]木替林或 14-O-[(环烷基-烷氧基)乙酰基]木替林的化合物, 例如下式

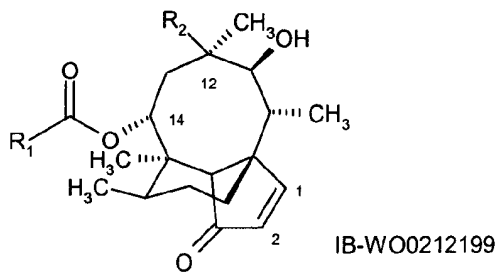
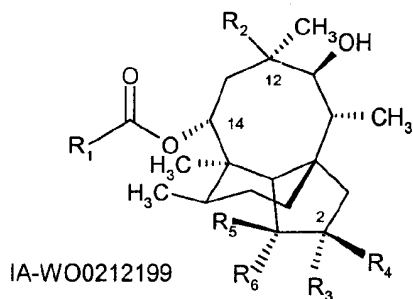


其中 R 是氢；R₁ 是氢或式 $\text{--}\overset{\text{X}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{--R}_9$ 基团，其中 X 是硫、氧或 NR₁₀，其中 R₁₀ 是氢或烷基；且 R₉ 是氨基、烷基、芳基或杂环基；且如果 X 是氧，那么 R₉ 另外是氢；Y 是硫或氧；R₂ 是氢或者一个或多个取代基；R₄ 是氢或烷基；R₅ 是氢或烷基；R₃ 和 R_{3'} 是氢、氘或卤素；R₆、R₇ 和 R₈ 是氢或氘；m 是选自 0 至 4 的数字；n 是选自 0 至 10 的数字；且 p 是选自 0 至 10 的数字；其条件是 n 加 p 至少是 1；例如下式化合物



其中 R_{1p} 是氢或氨基酸残基；

- 如 WO0212199 所公开的化合物，例如下式化合物

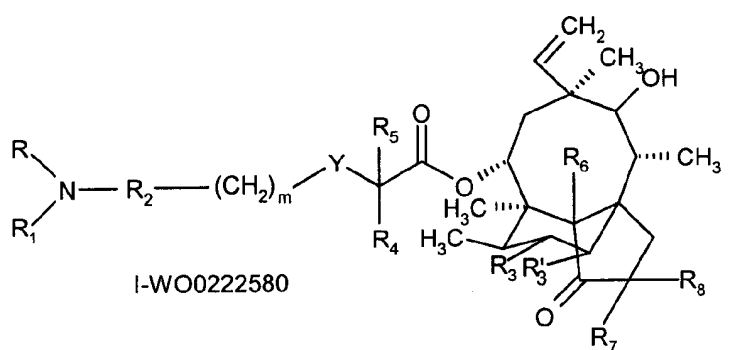


其中 R₁ 是：

- 经由环碳原子连接的 5-或 6-元芳族或杂芳族环，优选为吡啶基，并且在与连接碳相邻的环碳上包含一个选自卤素、 R_7O- 、 R_7S- 或 R_8R_9N- 的取代基；或者
- 经由环碳原子连接的 5-或 6-元二氢杂芳族环，包含一个氧原子或者一个或两个氮原子，并且任选地与苯基、包含一个或两个氮原子的 5-或 6-元杂芳基环或者包含硫、氧或氮原子的 5-或 6-元杂环基环稠合，并且进一步在与连接碳相邻的环碳上包含选自氧代或硫代的取代基；
- 经由环碳原子连接的 6-元四氢杂芳族环，包含一个或两个氮原子，并且进一步包含两个独立选自氧代或硫代的取代基，其中一个取代基位于与连接碳相邻的环碳上；或者
- 经由环碳原子连接的二环杂芳基环，包含九或十个环原子和一至四个氮原子；

其中 R_1 的环可以任选地进一步被取代； R_2 是乙烯基或乙基； R_3 是 H、OH 或 F 且 R_4 是 H；或者 R_3 是 H 且 R_4 是 F；且 R_5 和 R_6 一起构成氧代基团；或者 R_3 和 R_4 各自是 H， R_5 是 H 或 OH， R_6 是 H，或者 R_5 是 H， R_6 是 H 或 OH； R_7 是任选被取代的 (C_{1-6}) 烷基；且 R_8 和 R_9 独立地选自氢或任选被取代的 (C_{1-6}) 烷基；

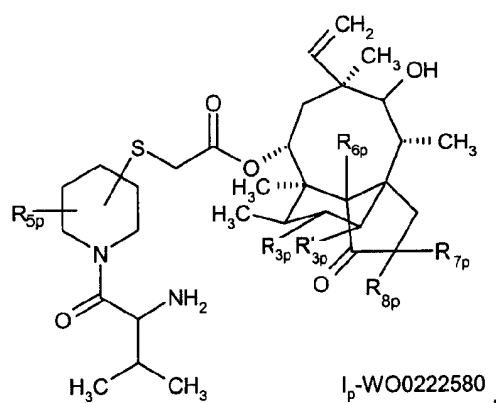
- 如 WO0222580 所公开的下式化合物



其中 R 和 R_2 与它们所连接的氮原子一起构成吡咯烷基或哌啶基； R_1 是

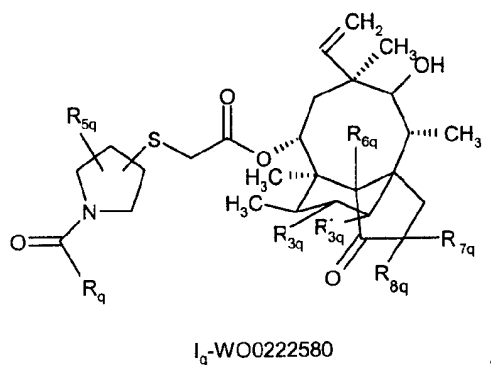
式 $-\overset{\text{X}}{\underset{\text{R}_9}{\text{C}}}=\text{O}$ 基团； R_3 和 R'_3 是氢、氘或卤素； R_4 是氢或烷基； R_5 是氢或烷基； R_6 、 R_7 和 R_8 是氢或氘； R_9 是氨基、烷基、芳基、杂环基或巯基；且如果 X 是氧，那么 R_9 另外是氢； R_{10} 是氢或烷基， R'_{10} 是烷基； X 是硫、氧、 NR_{10} 或在适当阴离子存在下的 $\text{N}^+(\text{R}'_{10})_2$ ； Y 是硫或氧；且 m 是 0、1 或 2；

其条件是：若 R 和 R_2 与它们所连接的氮原子一起构成哌啶基， m 是 0， Y 是 S ，并且 Y 连接在所述哌啶环的 3 位，则经由残基 Y 与哌啶环连接的式 I 基团是 (S)-构型或 (R)-构型，优选 (S)-构型；优选为下式化合物



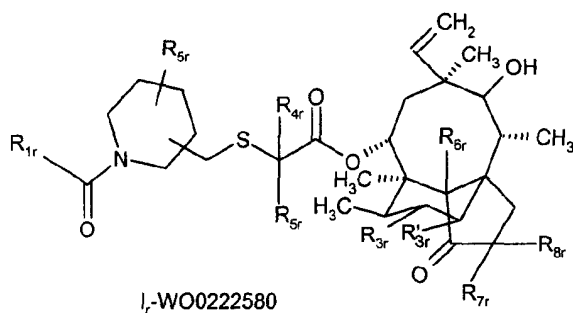
其中 R_{3p} 、 R'_{3p} 、 R_{6p} 、 R_{7p} 和 R_{8p} 相应地如式 I-WO0222580 化合物中关于 R_3 、 R'_3 、 R_6 、 R_7 和 R_8 所定义；且 R_{5p} 是氢或者一个或多个取代基，并且如果经由硫原子与哌啶环连接的基团位于所述哌啶环的 3 位且 R_{5p} 是氢，那么与硫原子连接的基团是 (S)-构型或 (R)-构型；

下式化合物



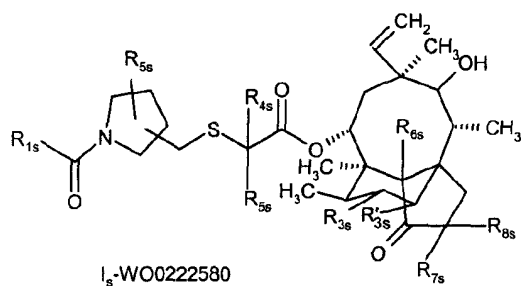
其中 R_{3q} 、 R'_{3q} 、 R_{6q} 、 R_{7q} 和 R_{8q} 相应地如式 I-WO0222580 化合物中关于 R_3 、 R'_3 、 R_6 、 R_7 和 R_8 所定义； R_{5q} 是氢或者一个或多个取代基，优选氢；且 R_q 是从氨基酸中裂除羧酸所剩余的部分；

下式化合物



其中 R_{3r} 、 R'_{3r} 、 R_{4r} 、 R_{6r} 、 R_{7r} 和 R_{8r} 相应地如式 I-WO0222580 化合物中关于 R_3 、 R'_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 和 R_8 所定义； R_{5r} 是氢或者一个或多个取代基；且 R_{1r} 是从氨基酸中裂除羧酸所剩余的部分；

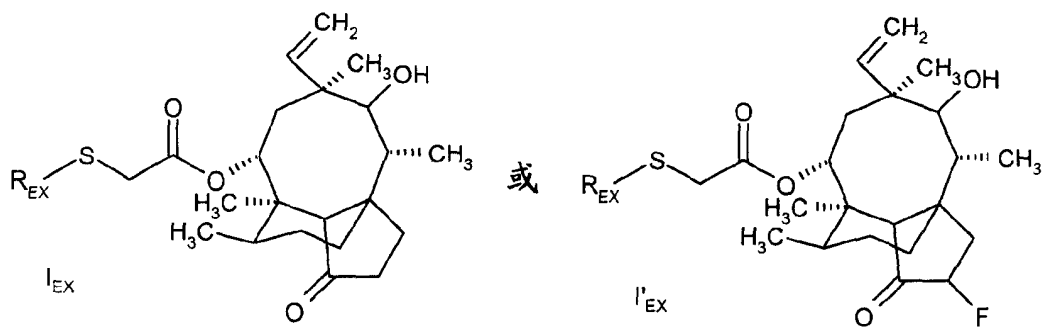
或下式化合物



其中 R_{3s} 、 R'_{3s} 、 R_{4s} 、 R_{6s} 、 R_{7s} 和 R_{8s} 相应地如式 I-WO0222580 化合物中关于 R_3 、 R'_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 和 R_8 所定义； R_{5s} 是氢或者一个或多个取代基，优选氢；且 R_{1s} 是从氨基酸中裂除羧酸所剩余的部分；例如，其中在式 I_s 化合物中，经由硫原子与哌啶环连接的基团是(S)-构型或(R)-构型；例如其中在基团 R_{1s} 中，氨基酸残基的氨基是(S)-构型或(R)-构型。

此外，我们已经发现显示抗菌活性和抗结核分枝杆菌活性的截短侧耳素。

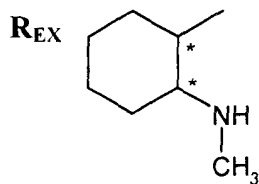
另一方面，本发明提供截短侧耳素，它选自下式化合物



其中 R_{EX} 如表 1 所示。在表 1 的全部实施例中，这些化合物是式 I_{EX} 化合物，实施例 12 除外，该化合物是式 I'_{EX} 化合物。所述的且按照例如类似于实施例所述方法制备的化合物的 1H -NMR 数据也示于表 1 中：

表 1

R_{EX}	实施例 1 14-O-[4-氨基-环己烷-1-基-硫基]-乙酰基]-木替林的盐酸盐形式 (d_6-DMSO): 7.9(b,3H,NH₃), AB-系统 $\nu_A = 3.23$, $\nu_B = 3.29$, 2H, H₂₂, J=15.2Hz), 3.03(m,1H,SCH), 3.10(m,1H,CHN)
R_{EX}	实施例 2 14-O-[(2-(R*))-(R)-组氨酸基)-氨基-环己烷-1-(S*)-基)-硫基乙酰基]-木替林的盐酸盐形式 (d_6-DMSO): 非对映异构体: 8.4,9.0(2xm,2H,NH), 7.5,8.7(2xb,2H,咪唑), 6.15, 5.1(2xm,H₁₉,H₂₀,H₂₁), 5.52(d,1H,J=5.2Hz,H₁₄), 4.2(m,1H, α-H-组氨酸), 3.45(m,1H,H₁₁), 3.3(m,2H,H₂₂), 2.7(m,1H,CHS), 1.18,1.45(2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75,0.88(2xd, (CH₃)₁₆, CH₃)₁₇,J=5.4Hz)



实施例 3a

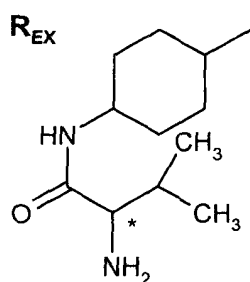
14-O-[(2-(R*)-甲基氨基-环己烷-1-(S*)-基)-硫基乙酰基]-木替林

(d₆-DMSO): 非对映异构体: 6.15, 5.1(2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 4.50 (d, 1H, OH, J=5Hz), 3.45 (t, 1H, H₁₁, J=5Hz), 3.25 (m, 2H, H₂₂), 3.25 (m, 1H, CHN), 2.82 (m, 1H, CHS), 2.38 (d, 3H, CH₃NH, J=5.1Hz), 1.3, 1.34, 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz).

实施例 3b

14-O-[(2-(R*)-甲基氨基-环己烷-1-(R*)-基)-硫基乙酰基]-木替林

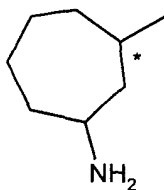
(d₆-DMSO): 非对映异构体: 6.15, 5.1 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 4.50 (d, 1H, OH, J=5Hz), 3.45 (t, 1H, H₁₁, J=5Hz), 3.25 (m, 2H, H₂₂), 3.25 (m, 1H, CHN), 2.65 (m, 1H, CHS), 2.43 (d, 3H, CH₃NH, J=5.1Hz), 1.3, 1.34, 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz)



实施例 4

(14-O-[4-((R)-缬氨酰基-氨基-环己烷-1-基)-硫基]-乙酰基)-木替林的盐酸盐形式

(CD₃OD): 8.3 (d, 1H, NH), 8.1 (b, 3H, NH₃), 6.15 (m, 1H, H₁₉), 5.55 (d, 1H, H₁₄), 5.05 (m, 2H, H₂₀), 3.75 (m, 1H, NCHCO), 3.3 (m, 1H, NCH), 3.42 (d, 1H, H₁₁), 3.25 (m, 2H, SCH₂CO), 2.98 (m, 1H, CHS), 0.9 (d, 6H, (CH₃)₂CH), 1.08, 1.36 (2xs, 6H, (CH₃)₁₈, (CH₃)₁₅), 0.65, 0.83 (2xd, 6H, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇)

R_{EX} 

实施例 5a

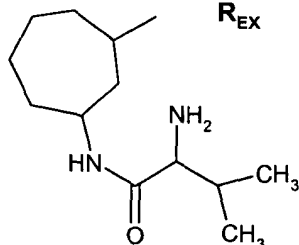
14-O-[(3-(R*)-氨基-环庚烷-1(R*)-基)硫基]乙酰基]-木替林和 14-O-[(3-(S*)-氨基-环庚烷-1(S*)-基)-硫基]-乙酰基]木替林的盐酸盐形式 (非对映异构体混合物)

(d_6 -DMSO): 8.0 (b, 3H, NH_3^+), 6.15, 5.1 (2xm, H_{19}, H_{20}, H_{21}), 5.52 (d, 1H, $J=5.2$ Hz, H_{14}), 3.1, 3.2 (2xm1H, $CHNH_3^+$), 3.4 (m, 1H, H_{11}), 3.3 (m, 2H, H_{22}), 2.9 (m, 1H, SCH), 1.18, 1.45 (2xs, $(CH_3)_{15}$, $(CH_3)_{18}$), 0.9 (m, 6H, CH $(CH_3)_2$), 0.75, 0.88 (2xd, $(CH_3)_{16}$, $(CH_3)_{17}$, $J=5.4$ Hz)

实施例 5b

14-O-[(3-(R*)-氨基-环庚烷-1(S*)-基)硫基]乙酰基]-木替林和 14-O-[(3-(S*)-氨基-环庚烷-1(R*)-基)硫基]乙酰基]-木替林的盐酸盐形式 (非对映异构体混合物)

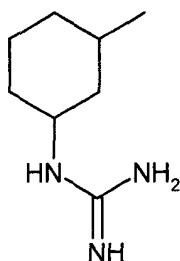
(d_6 -DMSO): 7.8 (b, 3H, NH_3^+), 6.15, 5.1 (2xm, H_{19}, H_{20}, H_{21}), 5.52 (d, 1H, $J=5.2$ Hz, H_{14}), 3.15 (2xm1H, $CHNH_3^+$), 3.4 (m, 1H, H_{11}), 3.3 (m, 2H, H_{22}), 2.95 (m, 1H, SCH), 1.18, 1.45 (2xs, $(CH_3)_{15}$, $(CH_3)_{18}$), 0.9 (m, 6H, CH $(CH_3)_2$), 0.75, 0.88 (2xd, $(CH_3)_{16}$, $(CH_3)_{17}$, $J=5.4$ Hz)

 R_{EX} 

实施例 6

14-O-[(3-(R/S)-(R)-缬氨酰氨基-1-(R/S)-基)硫基]乙酰基]木替林的盐酸盐形式

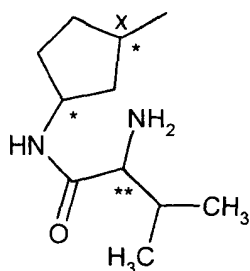
(d_6 -DMSO): 8.4 (m, 1H, $NHC=O$), 8.1 (b, 3H, NH_3^+), 6.15, 5.1 (2xm, H_{19}, H_{20}, H_{21}), 5.52 (d, 1H, $J=5.2$ Hz, H_{14}), 3.5, 3.9 (2xm, 1H, α -H-缬氨酰基), 3.15 (2xm1H, $CHNH_3^+$), 3.4 (m, 1H, H_{11}), 3.3 (m, 2H, H_{22}), 2.95 (m, 1H, SCH), 1.18, 1.45 (2xs, $(CH_3)_{15}$, $(CH_3)_{18}$), 0.9 (m, 6H, CH $(CH_3)_2$), 0.75, 0.88 (2xd, $(CH_3)_{16}$, $(CH_3)_{17}$, $J=5.4$ Hz)

 R_{EX} 

实施例 7

14-O-[(3-(R/S)-胍基-环己烷-1-(R/S)-基)-乙酰基]木替林-盐酸盐

(d_6 -DMSO): 6.8-7.4 (b, 3H, NH_3^+), 7.65, 7.7 (2xm, 1H, NH), 6.15, 5.1 (2xm, H_{19}, H_{20}, H_{21}), 5.52 (d, 1H, $J=5.2$ Hz, H_{14}), 4.5 (d, 1H, OH, $J=6$ Hz), 3.1 (m1H, CHNH), 3.4 (t, 1H, H_{11} , $J=6$ Hz), 3.3 (m, 2H, H_{22}), 2.7 (m, 1H, SCH), 1.18, 1.45 (2xs, $(CH_3)_{15}$, $(CH_3)_{18}$), 0.75, 0.88 (2xd, $(CH_3)_{16}$, $(CH_3)_{17}$, $J=5.4$ Hz)

R_{EX}

实施例 8a

14-O-[3-(R*)-((R)-缬氨酰基-氨基-环戊烷-1-(S*)-基)-硫基]-乙酰基]-木替林的盐酸盐形式

(DMSO-d₆): 8.5 (d, 1H, NH, J=7.2Hz), 8.1 (bs, 3H, NH₃⁺), 6.15, 5.06, 5.02 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, H₁₄, J=8.2Hz), 4.05 (m, 1H, H-α-缬氨酰基), 3.15 (m, 1H, H-1'), 3.2-3.5 (m, H-3', H₁₁, H₂₂), 1.35, 1.05 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.91, 0.88 (d, (CH₃)₂CH, J=6.8Hz), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.8Hz)

实施例 8b

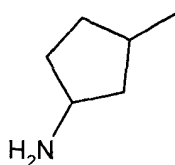
14-O-[3-(S*)-((R)-缬氨酰基-氨基-环戊烷-1-(R*)-基)-硫基]-乙酰基]-木替林的盐酸盐形式

(DMSO-d₆): 8.5 (d, 1H, NH, J=7.2Hz), 8.1 (bs, 3H, NH₃⁺), 6.15, 5.06, 5.02 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, H₁₄, J=8.2Hz), 4.05 (m, 1H, H-α-缬氨酰基), 3.15 (m, 1H, H-1'), 3.2-3.5 (m, H-3', H₁₁, H₂₂), 1.35, 1.05 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.91, 0.89 (d, (CH₃)₂CH, J=6.9Hz), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.8Hz).

实施例 8c

14-O-[3-(S*)-((R)-缬氨酰基-氨基-环戊烷-1-(S*)-基)-硫基]-乙酰基]-木替林和 14-O-[3-(R*)-((R)-缬氨酰基-氨基-环戊烷-1-(R*)-基)-硫基]-乙酰基]-木替林的盐酸盐形式 (反式-非对映异构体的混合物)

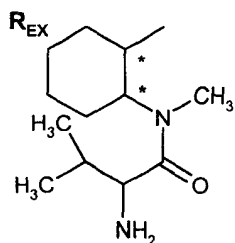
(DMSO-d₆): 8.52, 8.53 (2xd, 1H, NH, J=6.9Hz), 8.1 (bs, 3H, NH₃⁺), 6.15, 6.12, 5.0-5.1 (6xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.54, 5.55 (2xd, 1H, H₁₄, J=8.2Hz), 4.15 (m, 1H, H-α-缬氨酰基), 3.1-3.5 (m, H-1', H-3', H₁₁, H₂₂), 1.35, 1.05 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.91, 0.88 (d, (CH₃)₂CH, J=6.8Hz), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.8Hz)

R_{EX}

实施例 9

14-O-[(3-(R/S)-氨基-环戊基)-硫基]-乙酰基]-木替林-盐酸盐

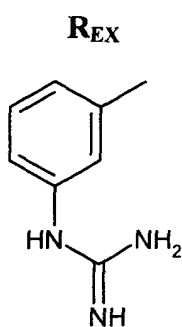
(DMSO-d₆): 8.03 (bs, 3H, NH₃⁺), 6.13, 5.05 (2xm, 3H, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, H₁₄, J=8.0Hz), 3.2-3.6 (m, H-3', H₁₁, H₂₂), 3.14 (m, 1H, H-1'), 1.35, 1.05 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.8Hz)



实施例 10

14-O-[(2-(R*)-(R)-缬氨酰基)-甲基氨基-环己烷-1-(R*)-基)-硫基乙酰基]-木替林的盐酸盐形式

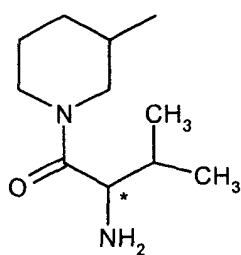
(d₆-DMSO): 非对映异构体: 8.0 (m, 3H, NH₃⁺), 6.15, 5.1 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 4.50 (m, 1H, OH), 4.2 (m, 1H, α-H-缬氨酸), 3.45 (m, 1H, H₁₁), 3.25 (m, 2H, H₂₂), 3.25, (m, 1H, CHN), 2.82 (m, 1H, CHS), 2.88, 2.94 (2xs, 3H, CH₃N), 1.3, 1.34, 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75, 0.88, (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz)



实施例 11

14-O-[(3-胍基-苯基硫基)-乙酰基]木替林的盐酸盐形式

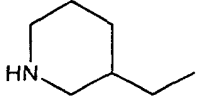
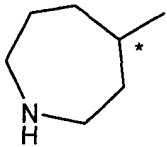
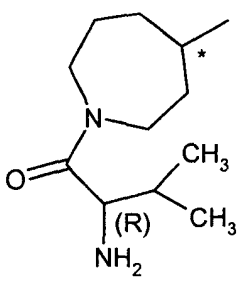
(CDCl₃): 0.58 (d, 3H, H₁₆, J=7.2Hz), 0.81 (d, 3H, H₁₇, J=7.3Hz), 1.02 (s, 3H, H₁₈), 1.32 (s, 3H, H₁₅), ABX-系统 (ν_A=1.2, ν_B=1.88, H_{13a}, H_{13b}, J=16.1Hz, J=9.1Hz), 2.08 (d, 1H, H₄, J=2.1Hz), ABXY-系统 (ν_A=2.23, ν_B=2.19, H_{2a}, H_{2b}, J=16.2Hz, J=9.1Hz, J=1.8Hz), 2.3 (m, 1H, H₁₀), 3.4 (d, 1H, H₁₁, J=5.98Hz), AB-系统 (ν_A=3.81, ν_B=3.89, 2H, H₂₂, J=14.1Hz), 5.18 (dd, 1H, H_{20a}, J=17.5Hz, J=1.6Hz), 5.29 (dd, 1H, H_{20b}, J=11Hz, J=1.6Hz), 5.51 (d, 1H, H₁₄, J=8.3Hz), 6.05 (dd, 1H, H₁₉, J=11Hz, J=17.5Hz), 7.0 (m, 1H, 芳族 H), 7.18 (m, 2H, 芳族 H), 7.3t, 1H, 芳族 H₅, J=8Hz

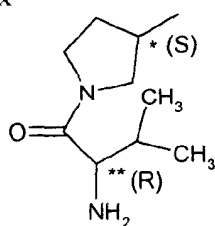
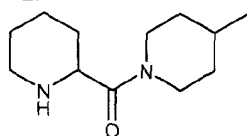
R_{EX}

实施例 12

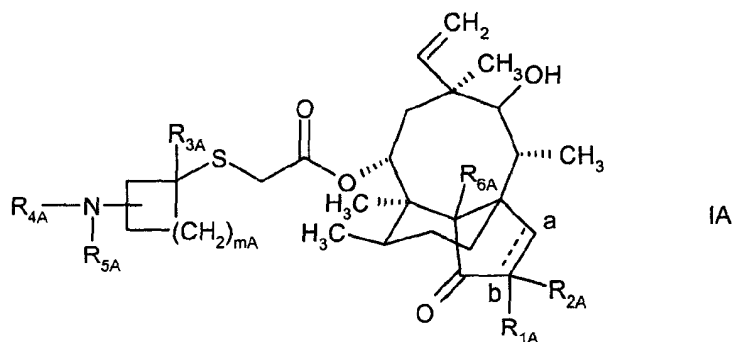
14-O-[(N-(3-甲基-2(R)-氨基-丁酰基)-哌啶-3(S)-基)-硫基乙酰基]-2(S)-氟-木替林的盐酸盐形式

(DMSO-d₆): 旋转异构体: 7.95 (bs, 3H, NH₃⁺), 6.12, 5.05 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.56, 5.52 (2xd, 1H, H₁₄, J=8.3Hz), 4.92 (ddd, 1H, H₂, J=51.3, 8.4, 8.0Hz), 4.7, 4.69 (2xd, 1H, 11-OH, J=6.1Hz), 4.06 (m, 1H, H-α-缬氨酰基), 4.3, 4.25, 3.91, 3.88, 2.6-3.6 (m, 4xCH₂N, SCH, H₁₁, H₂₂), 1.39, 1.06 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.99, 0.9, 0.84, 0.64 (4xd, (CH₃)₂CH, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.8Hz)

R_{EX} 	实施例 13 14-O-[[(哌啶-3(S)-基) 甲基-硫基]-乙酰基]-木替林的盐酸盐形式 (d₆-DMSO,350K): 6.15, 5.05 (2xm,H₁₉,H₂₀,H₂₁), 5.55 (d, 1H,5,2Hz, H₁₄), 3.4 (d,1H,H₁₁,J=5.2Hz), 3.05, 2.95,2.52, 2.31,2.09, (5xm,4H, CH₂NCH₂), 3.2 (m,2H,SCH₂C=O), 2.48 (m,2H,CHCH₂S), 1.18,1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈),0.75,0.88, (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz)
R_{EX} 	实施例 14 14-O-[[(氮杂环庚烷-4(R/S)-基)-硫基乙酰基]-木替林的盐酸盐形式 400mg 14-O-[[(N-BOC-氮杂环庚烷-4-(R/S)-基)-硫基乙酰基]-木替林 (d₆-DMSO): 8.2-8.5 (b,2H,NH₂⁺),6.15, 5.1 (2xm,H₁₉,H₂₀,H₂₁), 5.52 (d,1H,J=5,2Hz,H₁₄), 4.52 (d,1H,OH,J=6.2Hz), 3.4(t,1H,H₁₁,J=6.2Hz), 3.3 (m,2H,H₂₂), 2.9-3.2 (2xm,3H,SCH, CHNCH), 1.18,1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75,0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇,J=5.4Hz)
R_{EX} 	实施例 15 14-O-[[(N-(R)-缬氨酰基-氮杂环庚烷-4(R/S)-基)-硫基乙酰基]-木替林-盐酸盐 (d₆-DMSO): 7.7-8.0 (b,3H,NH₃⁺),6.15, 5.1 (2xm,H₁₉,H₂₀,H₂₁),5.52 (d, 1H,J=5,2Hz,H₁₄), 4.52 (d,1H,OH,J=6.2Hz), 3.4 (t,1H, H₁₁,J=6.2Hz), 4.1 (m,α-H-缬氨酸), 3.4,2.6 (2xm,4H,CH₂NCH₂)3.3 (m,2H,H₂₂), 2.9 (m,1H,SCH), 1.18,1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75,0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇,J=5.4Hz)

R_{EX} 	实施例 16 14-O-[(N-(R)-缬氨酰基-吡咯烷-3(S)-基)-硫基-乙酰基]-木替林-盐酸盐 (CD₃OD): 旋转异构体, 8.1 (b, 3H, NH₃), 6.3-6.4 (m, 1H, H₁₉), 5.75 (d, 1H, H₁₄), 5.15 (m, 2H, H₂₀), 4.15 (m, 1H, NCHCO), 3.9 (m, 1H, NCH), 3.6 (m, 1H, NCH), 3.42 (d, 1H, H₁₁), 3.28-3.35 (m, 2H, SCH₂CO), 0.95, 0.98 (2xd, 6H, (CH₃)₂CH), 1.08, 1.36 (2xs, 6H, (CH₃)₁₈, (CH₃)₁₅), 0.65, 0.83 (2xd, 6H, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇)
R_{EX} 	实施例 17 14-O-[(N-(R)-2-哌啶甲酰基-哌啶-4-基)甲基-硫基]-乙酰基]-木替林的盐酸盐形式 ¹H-NMR (d₆-DMSO, 350K): 6.15, 5.05 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, 5.2Hz, H₁₄), 3.35 (d, 1H, H₁₁, J=5.2Hz), 4.3 (m, α-H-2-哌啶甲酰), 4.2, 4.05, 3.75 (4xm, CH₂NCH₂), AB-系统: 3.12, 3.18, J=14.7Hz, H₂₂), 2.8 (m, 1H, SCH), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz)

另一方面, 本发明提供下式化合物



其中:

- 虚线是一条键(a=b 位之间为双键), R_{1A} 是氢且 R_{2A} 不存在, 或者
- 虚线不成键(a-b 位之间为单键), 且 R_{1A} 和 R_{2A} 彼此独立地是氢、卤素或氘,
- R_{3A} 是 (C₁₋₆)烷基,

R_{4A} 是氢、 (C_{1-6}) 烷基、基团 $-C(=NH)-NH_2$ 或氨基酸残基，

R_{5A} 是氢，或者

R_{4A} 和 R_{5A} 一起是基团 $=CH-NH_2$ ，

R_{6A} 是氢或氘，且

m_A 是 0、1、2、3、4 或 5。

式 IA 化合物中，优选地，

-虚线不成键，

- R_{1A} 是氢，

- R_{2A} 是氢，

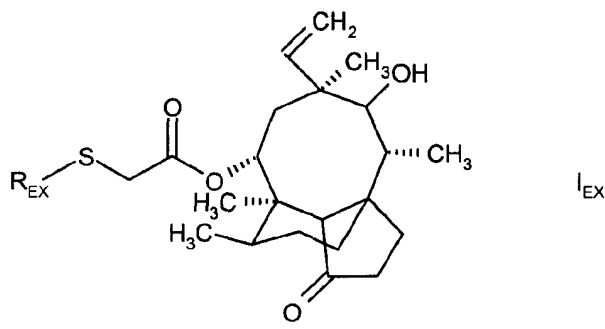
- R_{3A} 是 (C_{1-4}) 烷基，如甲基，

- R_{4A} 和 R_{5A} 如上所定义，

- R_{6A} 是氢，且

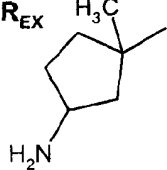
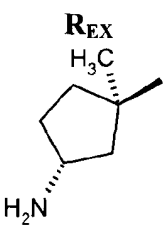
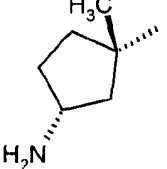
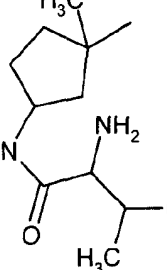
- m_A 是 2、3 或 4；

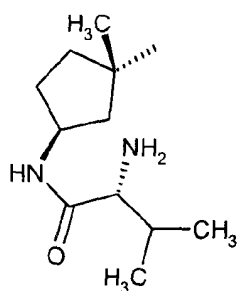
例如包括选自下式化合物的截短侧耳素



其中 R_{EX} 如表 2 所示。所述的且按照例如类似于实施例中所述方法获得的化合物的 1H -NMR 数据也示于表 2 中：

表 2

	实施例 18
	实施例 18a 14-O-[(3-(R*)-氨基-1-甲基-环戊烷-1-(R*)-基)-硫基]-乙酰基]-木替林和 14-O-[(3-(S*)-氨基-1-甲基-环戊烷-1-(S*)-基)-硫基]-乙酰基]-木替林的盐酸盐形式 (反式-非对映异构体的混合物) (DMSO-d₆): 7.98 (bs, 3H, NH₃⁺), 6.13, 5.06, 5.03 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, H₁₄, J=8.2Hz), 3.56 (m, 1H, H-3'), 3.3-3.3 (m, H₁₁, H₂₂), 1.36, 1.30, 1.29, 1.05 (4xs, 9H, CH₃CS, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.9Hz)
	实施例 18b 14-O-[(3-(R*)-氨基-1-甲基-环戊烷-1-(S*)-基)-硫基]-乙酰基]-木替林和 14-O-[(3-(S*)-氨基-1-甲基-环戊烷-1-(R*)-基)-硫基]-乙酰基]-木替林的盐酸盐形式 (顺式-非对映异构体的混合物) (DMSO-d₆): 8.03 (bs, 3H, NH₃⁺), 6.13, 5.06, 5.03 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.53 (d, 1H, H₁₄, J=8.0Hz), 4.52 (bs, 1H-11-OH), 3.51 (m, 1H, H-3'), 3.2-3.4 (m, H₁₁, H₂₂), 1.41, 1.40, 1.35, 1.05 (4xs, 9H, CH₃CS, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.9Hz)
	实施例 19

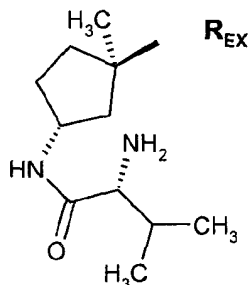
R_{EX}

实施例 19a

14-O-[(1S*,3S*)-3-((R)-2-氨基-3-甲基-丁酰氨基)-1-甲基-环戊基硫基]-乙酰基}-木替林的盐酸盐形式

旋转异构体 1: (DMSO-d₆): 8.48 (d, 1H, NH, J=7.1Hz), 8.1 (bs, 3H, NH₃⁺), 6.11, 5.06, 5.03 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, H₁₄, J=8.5Hz), 4.15 (m, 1H, H-α-缬氨酰基), 3.1-3.5 (m, H-1', H-3', H₁₁, H₂₂), 1.35, 1.32, 1.05 (3xs, CH₃CS, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.91, 0.88 (d, (CH₃)₂CH, J=6.8Hz), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.8Hz).

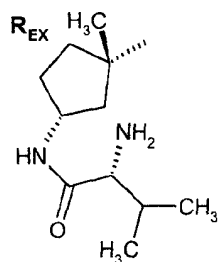
旋转异构体 2: (DMSO-d₆): 8.48 (d, 1H, NH, J=7.1Hz), 8.1 (bs, 3H, NH₃⁺), 6.11, 5.06, 5.03 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, H₁₄, J=8.5Hz), 4.5 (bs, 1H, 11-OH), 4.15 (m, 1H, H-α-缬氨酰基), 3.1-3.5 (m, H-1', H-3', H₁₁, H₂₂), 1.35, 1.32, 1.05 (3xs, CH₃CS, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.91, 0.88 (d, (CH₃)₂CH, J=6.8Hz), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.8Hz)



实施例 19b

14-O-[(1R*,3R*)-3-((R)-2-氨基-3-甲基-丁酰氨基)-1-甲基-环戊基硫基]-乙酰基}-木替林-盐酸盐

(DMSO-d₆): 旋转异构体: 8.53 (d, 1H, NH, J=7.2Hz), 8.1 (bs, 3H, NH₃⁺), 6.12, 5.06, 5.03 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, H₁₄, J=8.4Hz), 4.52 (d, 1H, 11-OH, J=6.1Hz), 4.25 (m, 1H, H-α-缬氨酰基), 3.2-3.5 (m, H-1', H-3', H₁₁, H₂₂), 1.42, 1.39, 1.35, 1.05 (4xs, 9H, CH₃CS, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.91, 0.88 (d, (CH₃)₂CH, J=6.8Hz), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.8Hz)

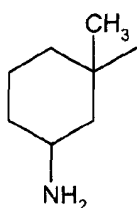


实施例 19c

14-O-[(1R*,3S*)-3-((R)-2-氨基-3-甲基-丁酰氨基)-1-甲基-环戊基硫基]-乙酰基}-木替林和

14-O-[(1S*,3R*)-3-((R)-2-氨基-3-甲基-丁酰氨基)-1-甲基-环戊基硫基]-乙酰基}-木替林的盐酸盐形式 (顺式-非对映异构体的混合物)

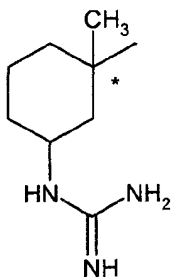
(DMSO-d₆): 8.4, 8.3 (2xd, 1H, NH, J=7.2Hz), 8.17 (bs, 3H, NH₃⁺), 6.12, 5.06, 5.02 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, H₁₄, J=8.3Hz), 4.53 (bs, 1H, 11-OH), 4.15 (m, 1H, H-α-缬氨酰基), 3.2-3.5 (m, H-1', H-3', H₁₁, H₂₂), 1.36, 1.35, 1.32, 1.05 (4xs, 9H, CH₃CS, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.92, 0.91, 0.89, 0.88 (2xd, 6H, (CH₃)₂CH, J=6.8Hz), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.8Hz)

R_{EX}

实施例 20

14-O-[(3-(R/S)-氨基-环己烷-1-(R/S)-甲基-1-基)硫基]乙酰基]木替林的盐酸盐形式

(d₆-DMSO): 旋转异构体: 7.90 (b, 3H, NH₃⁺), 6.15, 5.1 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 4.5 (2xd, 1H, OH, J=6Hz), 3.4 (t, 1H, H₁₁, J=6Hz), 3.3 (m, 2H, H₂₂), 3.1 (m, 1H, NCH), 1.2, 1.25 (2xs, 3H, CH₃CS)-1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.9 (m, 6H, CH (CH₃)₂), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz)

R_{EX}

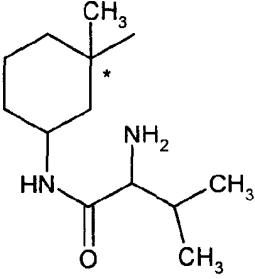
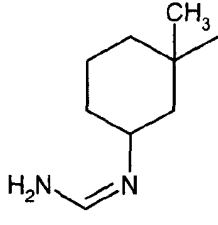
实施例 21a

14-O-[(3-(R*)-胍基-环己烷-1-(R*)-甲基-1-基)-乙酰基]木替林的盐酸盐形式 + 14-O-[(3-(S*)-胍基-环己烷-1-(S*)-甲基-1-基)-乙酰基]木替林的盐酸盐形式

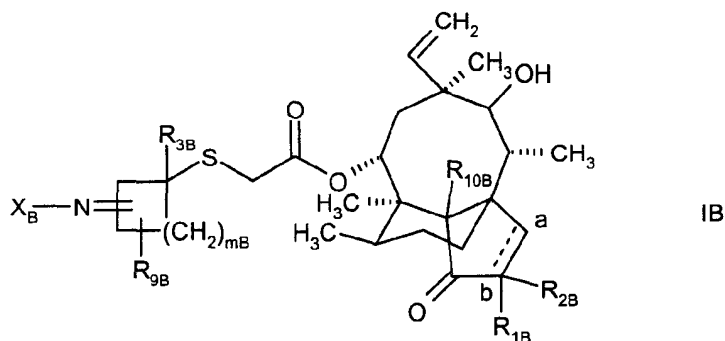
(d₆-DMSO): 10.7, 8.6, 7.65, (3xm, 2H, NH), 6.7-7.5 (b, 2H, NH), 6.15, 5.1 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 5.5 (d, 1H, OH, J=6Hz), 3.9, 3.6 (2x, m1H, CHNH), 3.4 (t, 1H, H₁₁, J=6Hz), 3.3 (m, 2H, H₂₂), 1.4, 1.45 (2xs, 3H, CH₃CS), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz).

实施例 21b 14-O-[(3-(R*)-胍基-环己烷-1-(S*)-甲基-1-基)-乙酰基]木替林的盐酸盐形式 + 14-O-[(3-(S*)-胍基-环己烷-1-(R*)-甲基-1-基)-乙酰基]木替林的盐酸盐形式

(d₆-DMSO): 10.7, 8.6, 7.65, (3xm, 2H, NH), 6.7-7.5 (b, 2H, NH), 6.15, 5.1 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 5.5 (d, 1H, OH, J=6Hz), 3.9, 3.6 (2x, m1H, CHNH), 3.4 (t, 1H, H₁₁, J=6Hz), 3.3 (m, 2H, H₂₂), 1.4, 1.45 (2xs, 3H, CH₃CS), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz)

R_{EX} 	实施例 22a 14-O-[(3-(R*)-(R)-缬氨酰氨基-1-(R*)-甲基-1-基)硫基]-乙酰基]木替林和 14-O-[(3-(S*)-(R)-缬氨酰氨基-1-(S*)-甲基-1-基)硫基]-乙酰基]木替林的盐酸盐形式 (非对映异构体混合物) (d₆-DMSO): 8.3 (m,1H,NHC=O), 8.1 (b,3H,NH₃⁺), 6.15, 5.1 (2xm, H₁₉,H₂₀,H₂₁), 5.52 (d,1H,J=5,2Hz,H₁₄), 3.9 (m,1H, α-H-缬氨酰基), 3.3-3.1 (4xm,4H, H₁₁, H₂₂, ,CHNH₃⁺), 4.5 (b,1H,OH), 1.25 (b,3H,CH₃CS), 1.18,1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.9 (m,6H,CH (CH₃)₂), 0.75,0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇,J=5.4Hz) 实施例 22b 14-O-[(3-(R*)-(R)-缬氨酰氨基-1-(S*)-甲基-1-基)硫基]-乙酰基]木替林和 14-O-[(3-(S*)-(R)-缬氨酰氨基-1-(R*)-甲基-1-基)硫基]-乙酰基]木替林的盐酸盐形式 (非对映异构体混合物) (d₆-DMSO): 8.35 (m,1H,NHC=O), 8.1 (b,3H,NH₃⁺), 6.15, 5.1 (2xm, H₁₉,H₂₀,H₂₁), 5.52 (d,1H,J=5,2Hz,H₁₄), 3.95 (m,1H, α-H-缬氨酰基), 3.75 (m,1H,CHNH), 3.2-3.5 (3xm,3H, H₁₁, H₂₂), 4.5 (b,1H,OH), 1.25 (b,3H,CH₃CS), 1.18,1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.9 (m,6H, CH(CH₃)₂), 0.75,0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇,J=5.4Hz)
R_{EX} 	实施例 23 14-O-[(3-(R/S)-二甲氨基-甲亚氨基-环己烷-1-(R/S)-甲基-1-基)-乙酰基]木替林的盐酸盐形式 (d₆-DMSO): 9.2,8.1 (2xb,2H,NH), 6.15, 5.1 (2xm,H₁₉,H₂₀,H₂₁), 5.52 (d,1H,J=5,2Hz,H₁₄), 4.5 (d,1H,OH,J=6Hz), 3.7 (,m1H, CHNH), 3.4 (t,1H,H₁₁,J=6Hz), 3.3 (m,2H,H₂₂),3.1 (b,6H,N (CH₃)₂), 1.4,1.45 (2xs, 3H,CH₃CS), 1.18,1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75,0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇,J=5.4Hz)

另一方面, 本发明提供 14-O-(肟基-(C₃₋₈)环烷基-硫基甲基羰基)-截短侧耳素和 14-O-(亚肟基-(C₃₋₈)环烷基-硫基甲基羰基)-截短侧耳素, 如下式化合物



其中：

R_{1B} 具有如上所定义的 R_{1A} 的含义，

R_{2B} 具有如上所定义的 R_{2A} 的含义，

R_{10B} 具有如上所定义的 R_{6A} 的含义，

虚线具有如上所定义的含义，

m_B 具有如上所定义的 m_a 的含义，

R_{3B} 是氢或 (C_{1-6}) 烷基，

X_B 是 $-O-R_{4B}$ 或 $-NR_{5B}R_{6B}$ ，

R_{4B} 是氢或 (C_{1-6}) 烷基，任选地被基团 $-NR_{7B}R_{8B}$ 取代，

R_{5B} 和 R_{6B} 彼此独立地是 (C_{1-4}) 烷基，

R_{7B} 和 R_{8B} 彼此独立地是 (C_{1-4}) 烷基，或者

R_{7B} 和 R_{8B} 与它们所连接的氮原子一起构成具有 5 至 8 个环成员的脂族杂环基，且

R_{9B} 是氢或 (C_{1-4}) 烷基。

式 I_B 化合物中，优选地，

- R_{1B} 是氢，

- R_{2B} 是氢，

- 虚线不存在(单键)，

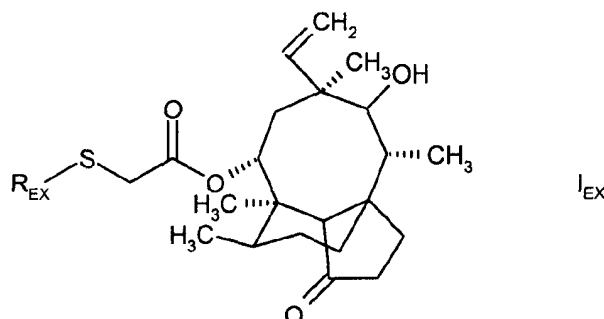
- m_B 是 2、3 或 4，

- R_{3B} 是氢或 (C_{1-4}) 烷基，如甲基，

- X_B 如上所定义，

- R_{4B}是氢或(C₁₋₄)烷基,如乙基,被基团-NR_{7B}R_{8B}取代,
- R_{5B}和R_{6B}如上所定义,
- R_{7B}和R_{8B}彼此独立地是(C₁₋₄)烷基,例如乙基,或者R_{7B}和R_{8B}与它们所连接的氮原子一起构成吡咯烷或哌啶,
- R_{9B}如上所定义,
- R_{10B}是氢;

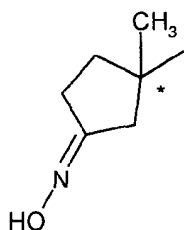
例如包括14-O-(肟基-(C₃₋₈)环烷基-硫基甲基羰基)-截短侧耳素和14-O-(亚肟基-(C₃₋₈)环烷基-硫基甲基羰基)-截短侧耳素,它们选自下式化合物



其中R_{EX}如表3所示。所述的且按照例如类似于实施例所述方法获得的化合物的¹H-NMR数据也示于表3中:

表3

R_{EX}	实施例 24 14-O-[[(3-肟基-环戊烷-(R/S)-基)-硫基]-乙酰基]-木替林 (Syn 与 Anti 型) Syn*-型: (DMSO-d₆): 10.33 (s, 1H, =NOH), 6.15, 5.07, 5.03 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, H₁₄, J=8.3Hz), 4.5 (d, 1H, 11-OH, J=6.1Hz), 3.25-3.45 (m, SCH, H₁₁, H₂₂), 2.67 (m, 1H, H-2a'), 1.35, 1.05 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=7Hz). Anti*-型: (DMSO-d₆): 10.36 (s, 1H, =NOH), 6.15, 5.07, 5.02 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, H₁₄, J=8.3Hz), 4.5 (d, 1H, 11-OH, J=6.1Hz), 3.25-3.45 (m, SCH, H₁₁, H₂₂), 2.74 (m, 1H, H-2a'), 1.35, 1.05 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.8Hz)
-----------------------	---

R_{EX}

实施例 25a

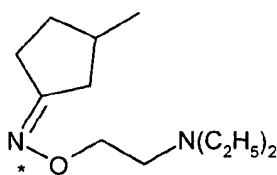
14-O-{[(3-(E/Z)-肟基-1-甲基-环戊烷-(R*)-基)-硫基]-乙酰基}-木替林

¹HNMR (DMSO-d₆): 10.33, 10.28 (2xs, 1H, =NOH), 6.15, 5.07, 5.02 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55, 5.53 (2xd, 1H, H₁₄, J=8.3Hz), 4.5, 4.48 (2xd, 1H, 11-OH, J=6.0Hz), 3.20-3.45 (m, SCH, H₁₁, H₂₂), 1.35, 1.05 (3xs, CH₃CS, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.9Hz)

实施例 25b

14-O-{[(3-(E/Z)-肟基-1-甲基-环戊烷-(S*)-基)-硫基]-乙酰基}-木替林

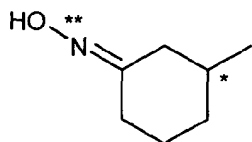
(DMSO-d₆): 10.32, 10.27 (2xs, 1H, =NOH), 6.15, 5.07, 5.02 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, H₁₄, J=8.3Hz), 4.5 (d, 1H, 11-OH, J=6.1Hz), 3.20-3.45 (m, SCH, H₁₁, H₂₂), 1.35, 1.05 (3xs, CH₃CS, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.8Hz)

R_{EX}

实施例 26

14-O-{[(3-(2-二乙氨基-乙氧基亚氨基)-环戊烷-(R/S)-基)-硫基]-乙酰基}-木替林的盐酸盐形式 (syn/anti 混合物)

(DMSO-d₆): 9.9 (bs, 1H, NH⁺), 6.15, 5.07, 5.03 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, H₁₄, J=8.1Hz), 4.3 (m, 2H, OCH₂), 3.1-3.4 (m, NCH₂, H₁₁, H₂₂), 1.35, 1.05 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.8Hz)

R_{EX} 

实施例 27a

14-O-[(E*-肟基-环己烷-3-(R*)-基)-硫基]-乙酰基]木替林

(d₆-DMSO): 10.31 (s, 1H, HON=C), 6.15, 5.1
 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 4.55
 (d, 1H, OH, J=5Hz) 3.4 (t, 1H, H₁₁, J=5Hz), 3.3 (m, 2H, H₂₂), 2.95
 (m, 1H, SCH), 2.78, 1.95 (2xm, 2H, CH₂C=N), 2.57, 2.09
 (2xm, 2H, CH₂=C=N), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈),
 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz). [α]_D=15.87°
 (c=1, MeOH)

实施例 27b

14-O-[(E*-肟基-环己烷-3-(S*)-基)-硫基]-乙酰基]木替林

(d₆-DMSO): 10.31 (s, 1H, HON=C), 6.15, 5.1
 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 4.50
 (d, 1H, OH, J=5Hz) 3.4 (t, 1H, H₁₁, J=5Hz), 3.3 (m, 2H, H₂₂), 2.95
 (m, 1H, SCH), 2.78, 1.95 (2xm, 2H, CH₂C=N), 2.57, 2.09
 (2xm, 2H, CH₂=C=N), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈),
 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz). [α]_D=38.5°
 (c=1, MeOH)

实施例 27c

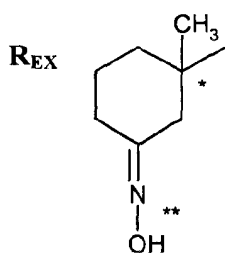
14-O-[(Z*-肟基-环己烷-3-(R*)-基)-硫基]-乙酰基]木替林

(d₆-DMSO): 10.31 (s, 1H, HON=C), 6.15, 5.1 (2xm, H₁₉, H₂₀,
 H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 4.50 (d, 1H, OH, J=5Hz), 3.45
 (t, 1H, H₁₁, J=5Hz), 3.3 (m, 2H, H₂₂), 2.90 (m, 1H, SCH),
 3.05, 2.05 (2xm, 2H, CH₂C=N), 2.2 (m, 2H, CH₂=C=N),
 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆,
 (CH₃)₁₇, J=5.4Hz). [α]_D=13.62° (c=1, MeOH)

实施例 27d

14-O-[(Z*-肟基-环己烷-3-(S*)-基)-硫基]乙酰基]木替林

(d₆-DMSO): 10.31 (s, 1H, HON=C), 6.15, 5.1
 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 4.50
 (d, 1H, OH, J=5Hz), 3.45 (t, 1H, H₁₁, J=5Hz), 3.3 (m, 2H, H₂₂), 2.90
 (m, 1H, SCH), 3.05, 2.05 (2xm, 2H, CH₂C=N), 2.2
 (m, 2H, CH₂=C=N), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75, 0.88
 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz). [α]_D=42.83° (c=1, MeOH)

**实施例 28a**

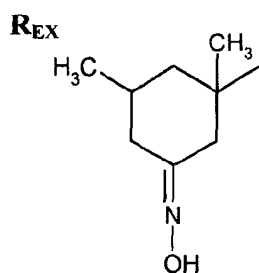
14-O-[(E-肟基-环己烷-3-(R/S)-甲基-1-基)-硫基]乙酰基]木替林

(d₆-DMSO): 10.31 (s,1H,HON=C), 6.15, 5.1
(2xm,H₁₉,H₂₀,H₂₁), 5.52 (d,1H,J=5.2Hz,H₁₄), 4.50
(d,1H,OH,J=5Hz),3.45 (t,1H,H₁₁, J=5Hz), 3.25 (m,2H,H₂₂),
1.25 (s,3H,CH₃, CH₃CS) 1.18,1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈),
0.75,0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇,J=5.4Hz)

实施例 28b

14-O-[(Z-肟基-环己烷-3-(R/S)-甲基-1-基)-硫基]乙酰基]木替林

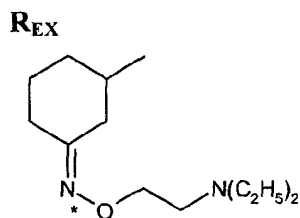
(d₆-DMSO): 10.31 (s,1H,HON=C), 6.15, 5.1
(2xm,H₁₉,H₂₀,H₂₁), 5.52 (d,1H,J=5.2Hz,H₁₄), 4.50
(d,1H,OH,J=5Hz),3.45 (t,1H, H₁₁, J=5Hz), 3.25 (m,2H,H₂₂), 2.7
(d,1H,CHC=N, J=12Hz),1.25 (s,3H, CH₃, CH₃CS) 1.18,1.45
(2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75,0.88 (2xd, (CH₃)₁₆,
(CH₃)₁₇,J=5.4Hz)

**实施例 29**

14-O-[(Z/E-肟基-环己烷-3-(R/S)-甲基-5-(R/S)-甲基-1-基)-硫基]乙酰基]木替林

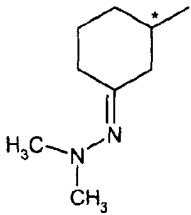
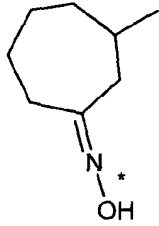
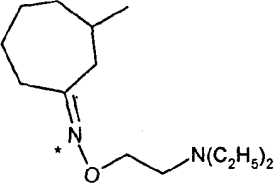
(d₆-DMSO): 非对映异构体:10.2,10.28 (3xs,1H,HON=C),
6.15, 5.1 (2xm,H₁₉,H₂₀,H₂₁), 5.52 (d,1H,J=5.2Hz,H₁₄), 4.50
(d,1H,OH, J=5Hz),3.45 (t,1H,H₁₁,J=5Hz), 3.25 (m,2H,H₂₂),
3.25,1.7 (2xm, 2H,CH₂C=N),1.3,1.34 (2xs,3H,CH₃,
CH₃CS),1.18,1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75,0.88 (2xd,
(CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇,J=5.4Hz).

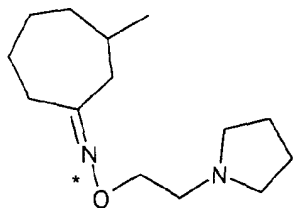
MS-ESI : 534 (M+1)

**实施例 30**

14-O-{[(3-(2-二乙氨基-乙氧基亚氨基)-环己烷-(R/S)-基)-硫基]-乙酰基}-木替林盐酸盐 (E/Z 混合物)

(DMSO-d₆): 9.7 (bs,1H,NH⁺), 6.15,5.07,5.03
(3xm,H₁₉,H₂₀,H₂₁), 5.55 (d,1H, ,H₁₄,J=8.0Hz), 4.5,4.25
(2xm,2H,OCH₂), 3.0-3.45 (m, NCH₂, H₁₁, H₂₂), 1.35,1.05 (2xs,
(CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.8,0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇,J=6.8Hz)

R_{EX} 	实施例 31 14-O-(((E/Z)-二甲氨基亚氨基-环己烷-3-(R/S)-1-基)-硫基)乙酰基]木替林 (d₆-DMSO): 非对映异构体: 6.15, 5.1 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 4.50 (d, 1H, OH, J=5Hz), 3.45 (t, 1H, H₁₁, J=5Hz), 3.3 (m, 2H, H₂₂), 3.2, 2.8 (2xm, 1H, CHS), 2.95, 1.85 (2xm, 2H, CH₂C=N), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz)
R_{EX} 	实施例 32a 14-O-[(E*-肟基-环庚烷-3-(R/S)-基)-硫基)-乙酰基]木替林 NMR (d₆-DMSO): 10.35 (s, 1H, HON=C), 6.15, 5.1 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 4.5 (d, 1H, OH, J=6.1Hz), 3.4 (t, 1H, H₁₁, J=6.1Hz), 3.3 (m, 2H, H₂₂), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz). 实施例 32b 14-O-[(Z*-肟基-环庚烷-3-(R/S)-基)-硫基)乙酰基]木替林 (d₆-DMSO): 10.35 (s, 1H, HON=C), 6.15, 5.1 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 4.5 (d, 1H, OH, J=5Hz), 3.4 (t, 1H, H₁₁, J=5Hz), 3.3 (m, 2H, H₂₂), 3.05 (m, 1H, SCH), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz)
R_{EX} 	实施例 33 14-O-{[(3-(2-二乙氨基-乙氧基亚氨基)-环庚-(R/S)-基)-硫基]-乙酰基}-木替林盐酸盐 (E/Z 混合物) (DMSO-d₆): 9.85 (bs, 1H, NH⁺), 6.15, 5.06, 5.03 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, H₁₄, J=8.5Hz), 4.52, 4.53 (2xd, 1H, 11-OH, J=6.2Hz), 4.28 (m, 2H, OCH₂), 3.0-3.45 (m, NCH₂, H₁₁, H₂₂), 1.35, 1.05 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.8Hz)

R_{EX}**实施例 34**

14-O-[(3-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基亚氨基)-环庚-1-(R/S)-基)-硫基]-乙酰基}-木替林盐酸盐 (E/Z 混合物)-

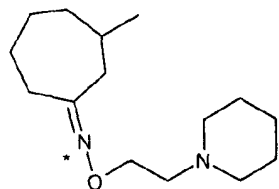
(DMSO-d₆): 10.2 (bs, 1H, NH⁺), 6.15, 5.08, 5.05

(3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.58 (d, 1H, H₁₄, J=8.3Hz), 4.53, 4.57

(2xd, 1H, 11-OH, J=6.1Hz), 4.26 (m, 2H, OCH₂), 3.0-3.45 (m,

NCH₂, H₁₁, H₂₂), 1.38, 1.08 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.83, 0.64

(2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.8Hz).

R_{EX}**实施例 35**

14-O-[(3-(2-哌啶-1-基-乙氧基亚氨基)-环庚-(R/S)-基)-硫基]-乙酰基}-木替林的盐酸盐形式 (E/Z 混合物)

¹HNMR (DMSO-d₆): 10.0 (bs, 1H, NH⁺), 6.15, 5.06, 5.03

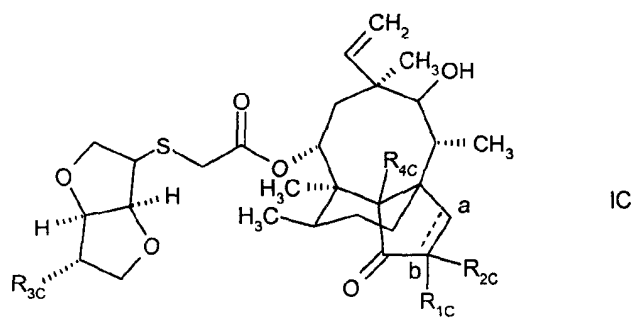
(3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, H₁₄, J=8.4Hz), 4.5, 4.55

(2xd, 1H, 11-OH, J=6.2Hz), 4.32 (m, 2H, OCH₂), 2.8-3.5 (m,

NCH₂, H₁₁, H₂₂), 1.35, 1.05 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.8, 0.62

(2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.8Hz)

另一方面, 本发明提供下式化合物



其中:

R_{1c} 具有如上所定义的 R_{1A} 的含义,

R_{2c} 具有如上所定义的 R_{2A} 的含义,

虚线具有如上所定义的含义,

R_{4c} 具有如上所定义的 R_{6A} 的含义,

R_{3C} 是氨基、 (C_{1-4}) 烷基氨基、二 (C_{1-4}) 烷基氨基、氨基酸残基、羟基或 (C_{1-4}) 烷氧基。

式 I_C 化合物中, 优选地,

- R_{1C} 是氢,

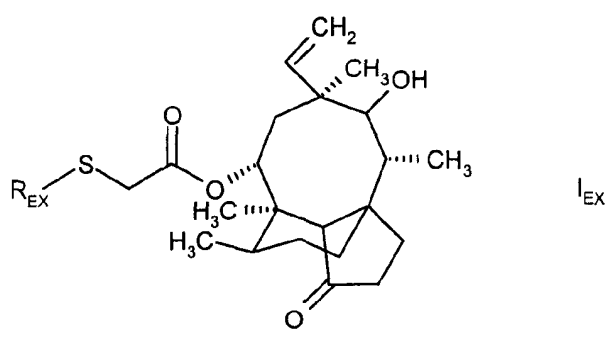
- R_{2C} 是氢,

- R_{4C} 是氢,

-虚线不存在(单键), 且

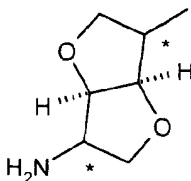
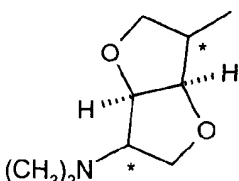
- R_{3C} 是氨基、二 (C_{1-4}) 烷基氨基或氨基酸残基;

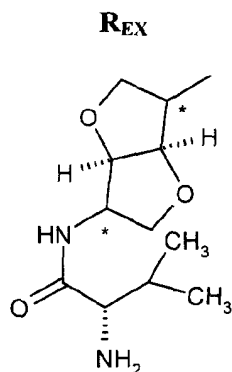
例如包括选自下式化合物的截短侧耳素



其中 R_{EX} 如表 4 所示。所述的且按照例如类似于实施例所述方法获得的化合物的 1H -NMR 数据也示于表 4 中:

表 4

R_{EX} 	实施例 36a 14-O-{[(3S,3aS,6S,6aR)-6-氨基-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基硫基]-乙酰基}-木替林的盐酸盐形式 -(DMSO-d₆): 8.3 (bs, 3H, NH₃⁺), 6.15, 5.05, 5.02 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, 8.2Hz, H₁₄), 4.65, 4.55 (2xm, H₁₁-OH, H-3a', H6a'), 3.6-4.1 (m, 5H, H-2', H-5', H-6'), 3.3-3.5 (m, 4H, H₁₁, H-3', H₂₂), 1.35, 1.05 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.5Hz) 实施例 36b 14-O-{[(3R,3aS,6S,6aR)-6-氨基-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基硫基]-乙酰基}-木替林-盐酸盐 (DMSO-d₆): 8.3 (bs, 3H, NH₃⁺), 6.15, 5.07, 5.03 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, H₁₄, J=8.2Hz), 4.60, 4.7 (2xm, H-3a', H6a'), 3.6-4.1 (m, 5H, H-2', H-5', H-6'), 3.3-3.5 (m, 4H, H₁₁, H-3', H₂₂), 1.35, 1.05, (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.9Hz) 实施例 36c 14-O-{[(3S,3aS,6R,6aR)-6-氨基-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基硫基]-乙酰基}-木替林-盐酸盐 (DMSO-d₆): 8.25 (bs, 3H, NH₃⁺), 6.15, 5.06, 5.03 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, H₁₄, J=8.4Hz), 4.60 (m, 2H, H-3a', H6a'), 3.55-4.2 (m, 5H, H-2', H-5', H-6'), 3.35-3.5 (m, 4H, H₁₁, H-3', H₂₂), 1.35, 1.05 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.9Hz)
R_{EX} 	实施例 37 14-O-{[(3S,3aS,6S,6aR)-6-二甲氨基-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基硫基]-乙酰基}-木替林的盐酸盐形式 (DMSO-d₆): 11.25 (bs, 1H, NH₃⁺), 6.15, 5.06, 5.03 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, H₁₄, J=8.2Hz), 4.60 (m, 1H, H3a'), 3.3-4.1 (m, H-2', H-5', H-6', H-6a', H₁₁, H-3', H₂₂), 2.8, 2.7 (2xd, 6H, NH⁺ (CH₃)₂, J=4.5Hz), 1.35, 1.05 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.9Hz)

**实施例 38a**

14-O-[(3S,3aS,6S,6aR)-6-((R)-氨基-3-甲基-丁酰氨基)-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基硫基]-乙酰基}-木替林的盐酸盐形式

(DMSO-*d*₆): 8.65 (d, 1H, NH, *J*=8.2Hz), 7.8 (bs, 3H, NH₃⁺), 6.15, 5.07, 5.02 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, 5.2Hz, H₁₄), 4.55, 4.45 (2xm, 3H, H₁₁-OH, H-3a', H_{6a'}), 3.6-4.2 (m, 5H, H-2', H-5', H-6'), 3.4-3.5 (m, 4H, H₁₁, H-3', H₂₂), 1.35, 1.05 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.88, 0.92 (2xd, (CH₃)₂CH, *J*=6.8Hz), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, *J*=6.8Hz)

实施例 38b

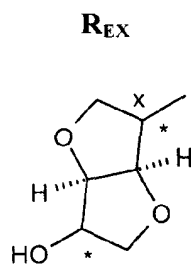
14-O-[(3R,3aS,6S,6aR)-6-((R)-氨基-3-甲基-丁酰氨基)-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基硫基]-乙酰基}-木替林的盐酸盐形式

(DMSO-*d*₆): 8.8 (d, 1H, NH, *J*=7.1Hz), 8.15 (bs, 3H, NH₃⁺), 6.15, 5.07, 5.03 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, 7.9Hz, H₁₄), 4.6, 4.4 (2xm, 2H, H-3a', H_{6a'}), 3.6-4.2 (m, 5H, H-2', H-5', H-6'), 3.2-3.5 (m, 4H, H₁₁, H-3', H₂₂), 1.35, 1.05 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.89, 0.91 (d, (CH₃)₂CH, *J*=6.8Hz), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, *J*=6.8Hz)

实施例 38c

14-O-[(3S,3aS,6R,6aR)-6-((R)-氨基-3-甲基-丁酰氨基)-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基硫基]-乙酰基}-木替林的盐酸盐形式

(DMSO-*d*₆): 8.4 (d, 1H, NH, *J*=7.8Hz), 8.1 (bs, 3H, NH₃⁺), 6.15, 5.06, 5.02 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, 8.2Hz, H₁₄), 4.6, 4.5 (2xm, 2H, H-3a', H_{6a'}), 3.6-4.4 (m, 5H, H-2', H-5', H-6'), 3.3-3.5 (m, 4H, H₁₁, H-3', H₂₂), 1.35, 1.05 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.94, 0.90 (d, (CH₃)₂CH, *J*=6.8Hz), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, *J*=6.8Hz)



实施例 39a

14-O-[(3S,3aS,6R,6aR)-6-羟基-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基硫基]-乙酰基-木替林

(DMSO-d₆): 6.15, 5.07, 5.03 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, H₁₄, J=8.3Hz), 4.85 (d, 1H, 6'-OH, J=6.4Hz), 4.5 (d, 1H, 11-OH, J=6.1Hz), 3.65-4.45 (m, H-3a', H-6a', H-2', H-5', H-6'), 3.3-3.45 (m, H-5', H₁₁, H-3', H₂₂), 1.35, 1.05 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.9Hz)

实施例 39b

14-O-[(3R,3aS,6R,6aR)-6-羟基-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基硫基]-乙酰基-木替林

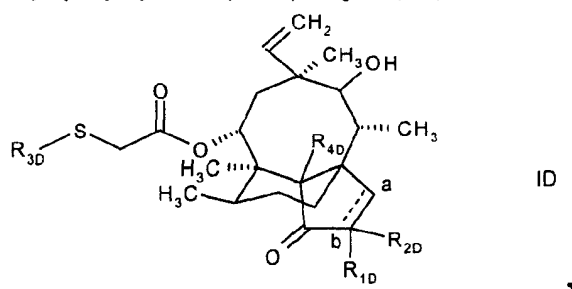
(DMSO-d₆): 6.15, 5.06, 5.03 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, H₁₄, J=8.3Hz), 4.8 (d, 1H, 6'-OH, J=5.7Hz), 4.5 (d, 1H, 11-OH, J=6.1Hz), 3.7-4.45 (m, H-3a', H-6a', H-2', H-5', H-6'), 3.2-3.5 (m, H-5', H₁₁, H-3', H₂₂), 1.35, 1.05 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.8, 0.62, (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.8Hz)

实施例 39c

14-O-[(3S,3aS,6S,6aR)-6-羟基-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基硫基]-乙酰基-木替林

(DMSO-d₆): 6.1, 5.07, 5.02 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, H₁₄, J=8.3Hz), 5.2 (d, 1H, 6'-OH), 3.55-4.55 (m, 11-OH, H-3a', H-6a', H-2', H-5', H-6'), 3.3-3.45 (m, H₁₁, H-3', H₂₂), 1.35, 1.05 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.8Hz)

另一方面, 本发明提供 14-O-(羟基-或氧代)-(杂环基-硫基甲基羰基)-截短侧耳素, 其中杂环基是具有 4 至 8 个、优选 5 至 7 个环成员的脂族环, 包含一个氮作为杂原子, 例如下式化合物



其中:

R_{1D} 具有如上所定义的 R_{1A} 的含义,

R_{2D} 具有如上所定义的 R_{2A} 的含义,

R_{4D} 具有如上所定义的 R_{6A} 的含义,

虚线具有如上所定义的含义,

R_{3D} 是具有 4 至 8 个环成员的脂族杂环基, 包含一个氮原子作为杂原子, 或者 (C₄₋₈) 环烷基, 该杂环基或环烷基被羟基或氧代基取代。

式 I_D 化合物中, 优选地,

- R_{1D} 是氢或氘,

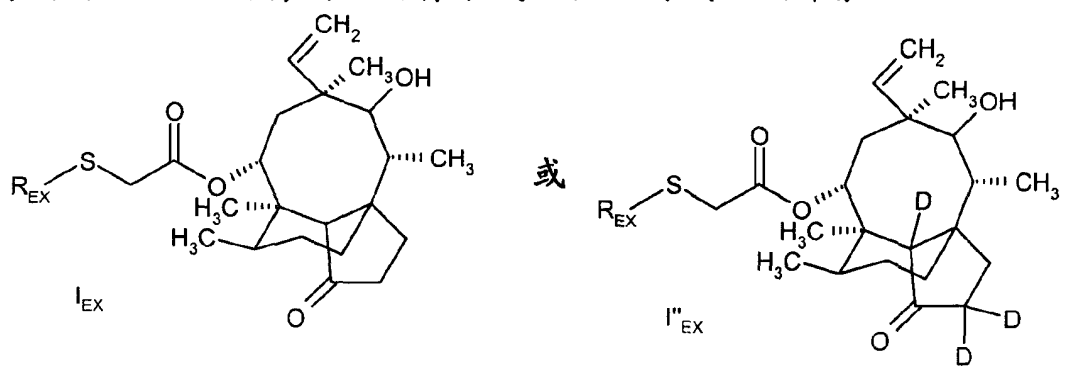
- R_{2D} 是氢或氘,

-虚线不存在(单键),

- R_{3D} 如上所定义, 例如杂环基优选地具有 5 至 7 个环成员, 例如杂环基经由碳键与式 I_D 化合物中的硫连接; 如羟基吡咯烷基、羟基哌啶基、氧代-全氢氮杂革基; 且环烷基优选地是 (C₅₋₆) 环烷基, 例如氧代环戊基,

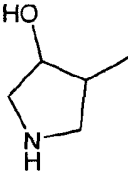
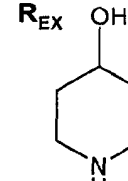
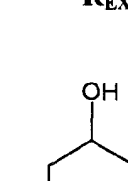
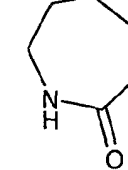
- R_{4D} 是氢或氘,

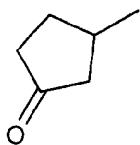
例如包括 14-O-(羟基-或氧代-杂环基-硫基甲基羧基)-截短侧耳素, 其中杂环基是具有 4 至 8 个、优选 5 至 7 个环成员的脂族环, 包含一个氮作为杂原子, 它们选自例如选自下式化合物的截短侧耳素



其中 R_{EX} 如表 5 所示。表 5 化合物是式 I_{EX} 化合物，实施例 41 化合物除外，它是式 I'_{EX} 化合物。所述的且按照例如类似于实施例所述方法获得的化合物的 1H -NMR 数据也示于表 5 中：

表 5

R_{EX} 	实施例 40 14-O-[(3-R^*-羟基吡咯烷-4-(R^*)-基)-硫基-乙酰基]-木替林和 14-O-[(3-S^*-羟基吡咯烷-4-(S^*)-基)-硫基-乙酰基]-木替林的盐酸盐形式 (非对映异构体混合物) (d-6-DMSO): 9.4,9.65 (2xb,2H,NH₂⁺), 3.6,3.2 (2xm,4H,CH₂NCH₂), 4.45 (m,1H,CHO), 3.45-3.32 (m,3H,H₁₁H₂₂), 3.95 (m,1H,CHS), 1.18,1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75,0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇,J=5.4Hz 0.98)
R_{EX} 	实施例 41 2,2,4-三氘代-14-O-[(3-(S^*)-羟基-哌啶-4-(S^*)-基)硫基]-乙酰基]木替林的氘代盐酸盐形式 (d-6-DMSO,350K): 8.05 (b,3H,NH₃⁺), 4.25-4.1 (m,3H,CH₂N, NHCHC=O), 3.75 (m,1H,CHO), 3.45-3.32 (m,3H,H₁₁H₂₂), 2.89 (m,1H,CHS), 1.18,1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.9 (m,6H,CH (CH₃)₂), 0.75,0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇,J=5.4Hz 0.98)。三环部分 2,2'-与 4-质子信号未见于该光谱中。质谱 (MS): m/e: 496
R_{EX} 	实施例 42 14-O-[(3R^*-羟基哌啶-4-(R^*)-基)-硫基-乙酰基]木替林的盐酸盐形式 + 14-O-[(3S^*-羟基哌啶-4-(S^*)-基)-硫基-乙酰基]木替林的盐酸盐形式 (d-6-DMSO,350K): 8.05 (b,3H,NH₃⁺), 4.25-4.1 (m,3H,CH₂N, NHCHC=O), 3.75 (m,1H, CHO), 3.45-3.32 (m,3H,H₁₁H₂₂), 2.89 (m,1H, CHS), 1.18,1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.9 (m,6H,CH (CH₃)₂), 0.75,0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇,J=5.4Hz 0.98)
R_{EX} 	实施例 43 14-O-[(氮杂环庚烷-2-酮-4-(R/S)-基)-硫基乙酰基]-木替林 (d₆-DMSO): 6.15, 5.1 (2xm,H₁₉,H₂₀,H₂₁), 5.52 (d,1H,J=5.2Hz,H₁₄), 3.4 (m,1H,H₁₁), 3.3 (m,2H,H₂₂), 3.1 (m,2H,SCH,CHN), 1.18,1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75,0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇,J=5.4Hz)

R_{EX}

实施例 44

14-O-[[[3-氧代-环戊烷-(R/S)-基]-硫基]-乙酰基]-木替林

(CDCl₃): 6.45, 5.35, 5.2 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.8 (d, 1H, H₁₄, J=8.4Hz), 3.6 (m, 1H, SCH), 3.35 (m, 1H, 11-OH), AB-系统 (ν_A= 3.25, ν_B= 3.17, 2H, H₂₂, J=14.8Hz), 2.65 (m, 1/2H, H-2a'), 2.6 (m, 1/2H, H-2a'), 1.45, 1.18 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.9, 0.75 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.8Hz)

由本发明所提供的新颖化合物、包括结构式如表 1 至表 5 所示化合物和式 I_A、I_B、I_C、I_D、I_{EX}、I'_{EX} 与 I''_{EX} 化合物在本文中被称为“新颖的(根据)本发明的化合物”。无论何时在任意一种新颖的本发明化合物中所定义的“氨基酸残基”包括从羧酸中裂除羟基所剩余的氨基酸部分，氨基酸例如包括天然和合成的氨基酸，例如缬氨酸和其它如本文所定义的氨基酸，最优选缬氨酸，例如在缬氨酸[HO-CO-CH(NH₂)-CH(CH₃)₂]的情况下，残基是-CO-CH(NH₂)-CH(CH₃)₂。

在新颖的本发明化合物中，每一单独定义的取代基可以是优选的取代基，例如彼此独立于其它所定义的取代基。

新颖的本发明化合物包括任意形式的化合物，例如游离形式、盐的形式、溶剂合物形式和盐与溶剂合物的形式。

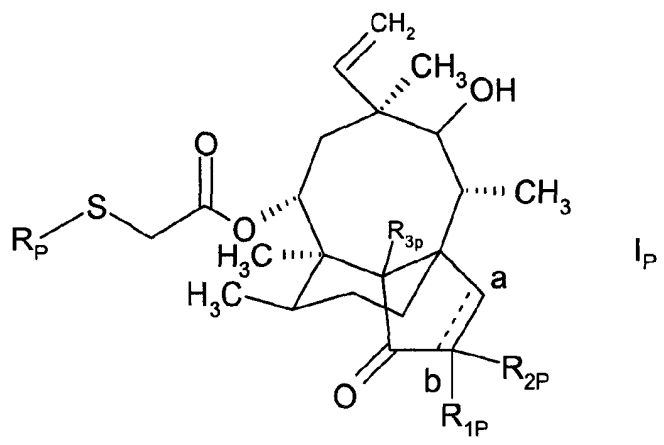
另一方面，本发明提供盐形式的新颖的本发明化合物。

新颖的本发明化合物的盐包括药学上可接受的盐，例如包括金属盐或酸加成盐。金属盐例如包括碱金属或碱土金属盐；酸加成盐包括式 I 化合物与酸的盐，酸例如酸式富马酸、富马酸、茶-1,5-磺酸、磷酸、酒石酸、柠檬酸、盐酸、氘代盐酸；优选盐酸。新颖的本发明化合物的游离形式可以转化为对应的化合物的盐形式；反之亦然。新颖的本发明化合物的游离形式或盐形式和溶剂合物形式可以转化为对应的化合物的游离形式或未溶剂化形式的盐形式；反之亦然。

新颖的本发明化合物可以以异构体及其混合物的形式存在，例如旋光异构体、非对映异构体、顺/反式构象异构体。本发明化合物例如可以含有不对称碳原子，因而可以以非对映异构体及其混合物的形式存在，例如外消旋物。例如，新颖的本发明化合物可以包含氨基酸残基。在这类氨基酸残基中，与氨基连接的碳原子可以是不对称碳原子，所连接的氨基因而可以是 R-或 S-构型。新颖的本发明化合物可以包含环烷基，例如与硫基连接，该环烷基可以被进一步取代，且所述取代基可以存在顺式或反式构型。例如，与硫基连接的环烷基碳原子可以是不对称的，例如，如果所述环烷基被进一步取代，与所述环烷基连接的取代基可以是 R-或 S-构型。例如，新颖的本发明化合物还可以包含胍基。与亚氨基连接的羟基可以是 syn-或 anti-构型。异构体混合物可以酌情按照例如类似于常规方法加以分离，得到纯的异构体。本发明包括新颖的本发明化合物的任意异构体形式和任意异构体混合物。本发明还包括新颖的本发明化合物的互变异构体，如果这类互变体能够存在的话。

本文所述任意化合物、例如新颖的本发明化合物，均可以酌情按照常规方法，例如类似于常规方法加以制备，例如或如本文所述加以制备。

另一方面，本发明提供下式化合物的制备方法，



其中：

R_{1P} 具有如上所定义的 R_{1A} 的含义

R_{2P} 具有如上所定义的 R_{2A} 的含义

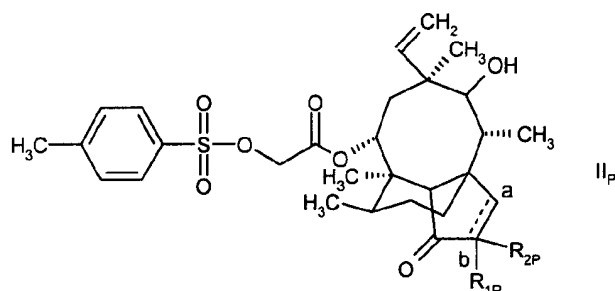
R_{3P} 具有如上所定义的 R_{6A} 的含义

虚线具有如上所定义的含义, 且

R_P 具有如专利权利要求 6 至 11 任意一项所述的含义,

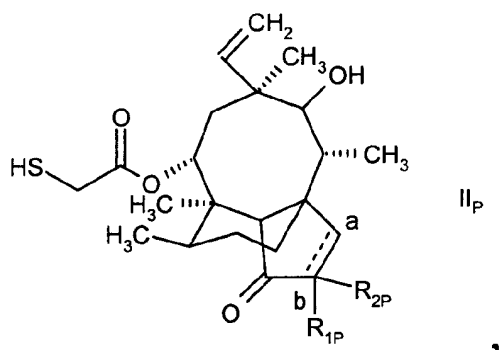
包含下列步骤:

a. 使下式化合物,



其中 R_{1P} 和 R_{2P} 如上所定义, 且虚线具有如上所定义的含义,

与硫脲反应, 随后还原得到下式化合物,



其中 R_{1P} 和 R_{2P} 如上所定义,

b. 使步骤 a 所得式 II_P 化合物与下式化合物的活性形式反应, 例如甲磺酸酯或甲苯磺酸酯, 任选为被保护的形式,



其中 R_P 如上所定义,

得到式 I_P 化合物(即新颖的本发明化合物), 或者得到式 I_P 化合物的前体形式,

- c. 任选地进一步使步骤 b 所得前体形式反应，得到式 I_P 化合物，例如引入氘，得到式 I_P 化合物，其中取代基如上所定义，和
- d. 从反应混合物中分离步骤 b 或步骤 c 所得式 I_P 化合物。

R_P 是

- 取代的(C₄₋₈)环烷基，
- 取代的苯基，
- 取代的脂族杂环基，具有 4 至 8 个环成员且包含 1 或 2 个氮原子作为杂原子，
- 被(取代的)氨基取代的烷基，
- 被杂环基取代的烷基，或者
- 取代的二环脂族杂环基，在每个环中包含 5 个环成员和一个氧杂原子，例如包括在新颖的本发明截短侧耳素中的 R_P 含义，例如如专利权利要求 6 至 11 所示。

由本发明所提供的方法可以例如这样进行，类似于如本文所引用的任意专利参考文献所述方法，例如类似于如本文所引用的专利文献所述化合物的制备方法，如 WO0109095、WO0204414 和 WO0222580 所述或者如本文所述。

本文所引用的所有专利参考文献均引入作为参考，尤其是关于权利要求的范围和取代基的含义，例如包括优选的取代基含义，以及关于制备方法。

本发明的截短侧耳素包括新颖的本发明式 I_P 化合物。本发明的截短侧耳素包括一种或多种、优选一种本发明的截短侧耳素，例如本发明的一种截短侧耳素或者不同截短侧耳素的组合。

我们已经发现：包括式 I_P 化合物的新颖的本发明化合物在与 WO0109095、WO0204414 和 WO0222580 所述相似的适应症中表现与截短侧耳素相似的药理活性，例如在与 WO0109095、WO0204414 和

WO0222580 所述相似的试验系统中以及另外地在本文所述的试验系统中。式 I_p 化合物因此可用作药物。

另一方面，本发明提供式 I_p 化合物，其用作药物，优选用作抗微生物剂如抗生素，例如并且用作抗厌氧生物剂，包括用于治疗由分枝杆菌如结核分枝杆菌介导的疾病的药物。

另一方面，本发明提供式 I_p 化合物，其用于制备药物，该药物用于治疗微生物疾病，例如由细菌介导的疾病，所述细菌例如选自葡萄球菌、链球菌、肠球菌、分枝杆菌，例如结核分枝杆菌；例如和由支原体、衣原体和专性厌氧菌介导的疾病。

另一方面，本发明提供治疗微生物疾病的方法，例如由细菌介导的疾病，所述细菌例如选自葡萄球菌、链球菌、肠球菌、分枝杆菌，例如结核分枝杆菌；例如和由支原体、衣原体和专性厌氧菌介导的疾病，该方法包括向需要这类治疗的对象施用有效量的新颖的本发明化合物，例如包括式 I_p 化合物，例如呈药物组合物的形式。

治疗包括治疗和预防。

就这类治疗而言，适当的剂量当然将因例如所采用的本发明化合物的化学性质与药动学数据、个别的宿主、施用方式和所治疗病症的性质与严重性而异。不过，一般而言，为了在大型哺乳动物例如人类中获得满意结果，指示日剂量是约 0.05g 至约 5.0g 新颖的本发明化合物，例如以每天不超过四次的分剂量方便地施用。

就利用本发明的截短侧耳素治疗由分枝杆菌介导的疾病而言，相似的考虑也是适用的。

新颖的本发明化合物可以借助任意常规途径施用，例如肠内途径，例如包括鼻、颊、直肠、口服施用；肠胃外途径，例如包括静脉内、肌内、皮下施用；或者局部途径，例如包括表皮、鼻内、气管内施用；例如为包衣或未包衣片剂、胶囊剂、可注射的溶液或悬液形式、例如安

甬、小瓶形式，呈霜剂、凝胶剂、糊剂、吸入粉剂、泡沫剂、酏剂、唇膏剂、滴剂、喷雾剂形式或呈栓剂形式。

就本发明的截短侧耳素在由分枝杆菌介导的疾病中的施用而言，相似的考虑也是适用的，局部施用例外。

新颖的本发明化合物可以以药学上可接受的盐形式施用，例如酸加成盐或金属盐；或游离形式；任选为溶剂合物的形式。新颖的本发明化合物的盐形式表现与新颖的本发明化合物的游离形式相同数量级的活性；任选为溶剂合物的形式。

就本发明的截短侧耳素在由分枝杆菌介导的疾病中的施用而言，相似的考虑也是适用的。

新颖的本发明化合物可以单独或者与一种或多种其它药物活性剂联合用于根据本发明的药物治疗。这类其它药物活性剂例如包括其它抗微生物剂，例如包括抗生素，例如头孢菌素、青霉素、红霉素、四环素。

相似的考虑适用于在由分枝杆菌介导的疾病中的本发明截短侧耳素，但是适当的其它药物活性剂包括已知在治疗由分枝杆菌介导的疾病中有活性的药物，如利福平(Rifampicin®)、链霉素(Streptomycin®)、乙胺丁醇(Ethambutol®)、Pyrizinaamid(Pyrizinaamid®)。

组合包括固定的组合，其中两种或多种药物活性剂在同一制剂中；试剂盒，其中在分别的制剂中的两种或多种药物活性剂在同一包装内销售，例如带有关于共同施用的说明书；和自由的组合，其中药物活性剂是单独包装的，但是给出了用于同时或相继施用的说明书。

另一方面，本发明提供药物组合物，其包含新颖的本发明化合物，例如式 I_p 化合物，以及至少一种药物赋形剂，例如适当的载体和/或稀释剂，例如包括填充剂、粘合剂、崩解剂、流动调节剂、润滑剂、糖与甜味剂、香料、防腐剂、稳定剂、湿润剂和/或乳化剂、增溶剂、调节渗透压的盐和/或缓冲剂；例如进一步包含另一种药物活性剂。

用于在由分枝杆菌介导的疾病中施用的包含本发明截短侧耳素的药物组合物可以包含与上述相似的赋形剂。

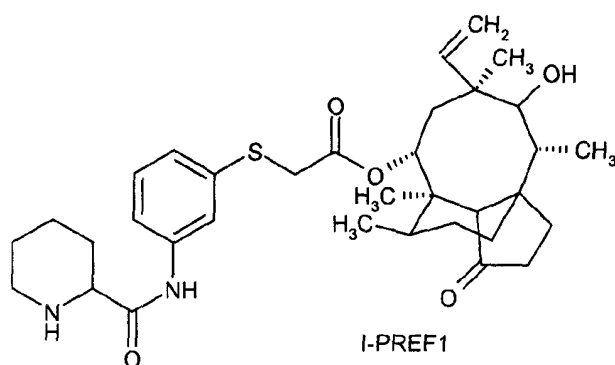
另一方面，本发明提供药物组合物，包含本发明的截短侧耳素以及至少一种药物赋形剂，且进一步包含另一种可用于治疗分枝杆菌、例如结核分枝杆菌感染的药物活性剂，如利福平(Rifampicin®)、链霉素(Streptomycin®)、乙胺丁醇(Ethambutol®)、Pyrizinamid(Pyrizinamid®)。

这类组合物可以按照例如类似于常规方法加以制备，例如通过混合、制粒、包衣、溶解或冻干过程。单元剂型可以含有例如约 0.5mg 至约 1500mg 如 1mg 至约 500mg。

用于在由结核分枝杆菌介导的疾病中施用的本发明的截短侧耳素可以按照与利福平或链霉素相似的方式和相似的剂量施用。

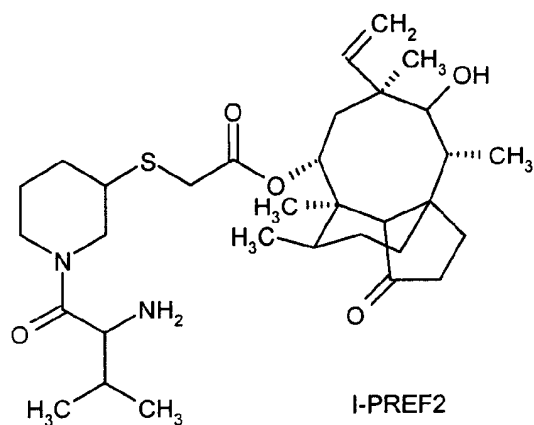
本发明的截短侧耳素优选地选自式 I-US4278674 化合物、式 I-EP0153277 化合物、式 I-WO0109095 化合物、式 I-WO0204414 化合物、式 I-WO0222580 化合物、表 1 化合物、式 I_B 化合物或式 I_D 化合物，例如包括

- 式 I-冠截耳素化合物；
- 式 I-伐奈莫林化合物，例如盐酸盐形式；
- 下式化合物，



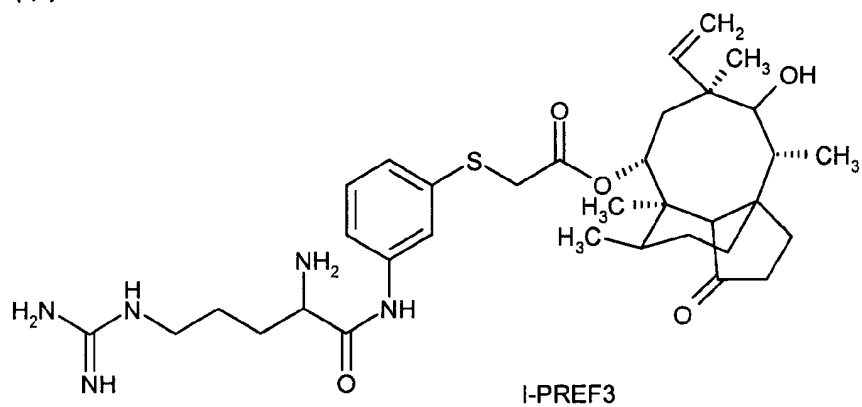
例如盐酸盐形式；

- 下式化合物，



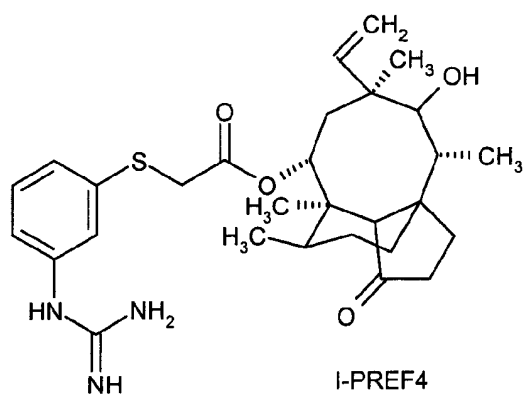
例如盐酸盐形式;

- 下式化合物,



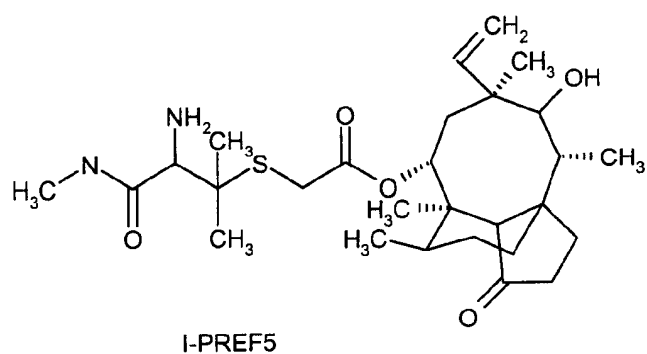
例如盐酸盐形式;

- 下式化合物,



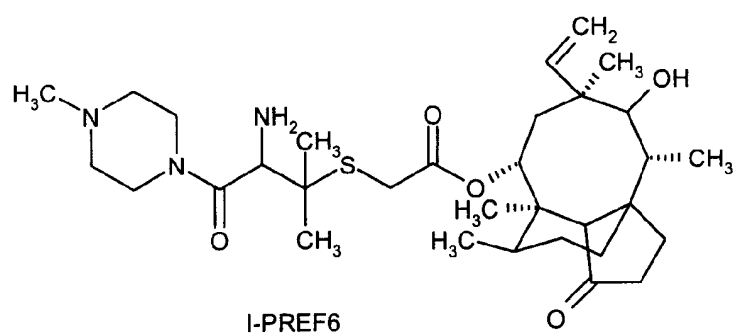
例如盐酸盐形式;

- 下式化合物,



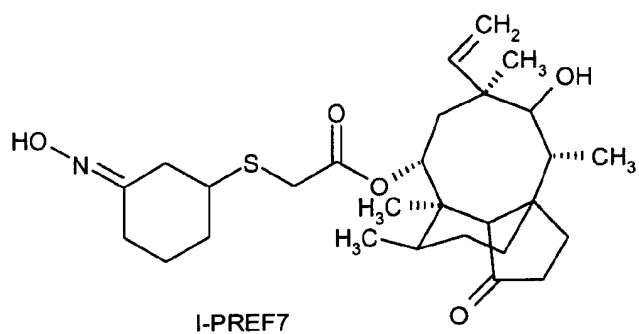
例如盐酸盐形式;

- 下式化合物,



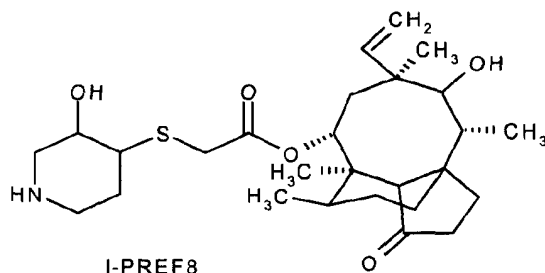
例如盐酸盐形式;

- 下式化合物,



和

- 下式化合物,



例如盐酸盐形式。

按照下列通用试验方法可以测定对抗分枝杆菌菌株如结核分枝杆菌的活性。

通用试验方法

通用试验方法是按照已知和适当的琼脂稀释试验进行。

使用琼脂作为底物。在琼脂固化前不久，加入不同浓度的供试化合物并混合到仍为液体的琼脂中(按照琼脂稀释试验)。还准备了不含供试化合物的对照，用于测定菌株生长能力。将如此制备的琼脂在固化之后接种结核分枝杆菌菌株。在 37℃ 下，在正常的培育器中进行培育。使用 Middlebrook 7H10+OADC(油酸、白蛋白、右旋糖、过氧化氢酶)富集培养基(pH 6.71-6.73)作为营养培养基。

最小抑制浓度(MIC)是抑制 99% 菌株生长的琼脂中的化合物浓度，其在接种后 3 周、4 周和 5 周之后测定。

本发明的截短侧耳素显示对抗分枝杆菌菌株如结核分枝杆菌的活性，因而可用于治疗由分枝杆菌导致的感染。本发明的截短侧耳素惊人地甚至对耐药性和多重耐药性的结核分枝杆菌菌株也具有活性，例如对已知可用于治疗肺结核的药物如异烟肼、利福平、链霉素有耐药性的菌株。

下列实施例中，所有温度均为摄氏度并且是未校正的。使用了下列缩写：

BOC: 叔丁氧羰基
DMF: N,N-二甲基甲酰胺
EDC: N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐
EtAc: 乙酸乙酯
HOBT: 1-羟基苯并三唑
MS: 质谱
TBAF: 氟化四正丁铵
THF: 四氢呋喃
DCC: 二环己基碳二亚胺
DMSO: 二甲基亚砷
EtOH: 乙醇
MeOH: 甲醇
RT: 室温
TFA: 三氟乙酸
色谱法在硅胶上进行。

制备实施例

I. (新颖的)本发明截短侧耳素的制备

实施例 I-A

14-O-[(N-(3-甲基-2(R)-氨基-丁酰基)-哌啶-3-基)-硫基乙酰基]-木替林的盐
酸盐形式

I-AA 14-O-[(N-BOC-哌啶-3(S)-基)-硫基乙酰基]-木替林

方法 1:

将 532mg 22-O-甲磺酰基-截短侧耳素加入到 217mg N-BOC-哌啶-3(S)-硫醇与 112mg 叔丁醇钾的 10ml THF 溶液中, 将所得混合物搅拌 3 小时, 使所得混合物在 EtAc 与盐水之间分配, 将所得有机相干燥, 蒸发溶剂, 其对所得蒸发残余物进行色谱处理。得到 14-O-[(N-BOC-哌啶-3(S)-基)-硫基乙酰基]-木替林。

方法 2:

将 1.97g 22-巯基-截短侧耳素、1.39g N-BOC-3(R)-甲磺酰氧基-哌啶与 0.12g 钠的 50ml EtOH 溶液加热至 90℃ 达 12 小时, 从所得混合物中

蒸发溶剂，并对蒸发残余物进行色谱处理。得到 14-O-[(N-BOC-哌啶-3-基)-硫基乙酰基]-木替林。

$^1\text{H-MR}(\text{CDCl}_3)$: 6.45, 5.35, 5.2(3xm, $\text{H}_{19}, \text{H}_{20}, \text{H}_{21}$), 5.74(d, 1H, 5.2Hz, H_{14}), 3.35(d, 1H, H_{11} , $J=5.2\text{Hz}$), AB-系统: 3.12, 3.18, $J=14.7\text{Hz}$, H_{22}), 3.2, 2.95, 2.65, 2.6(4xm, CH_2NCH_2), 2.85(m, 1H, SCH), 1.18, 1.45(2xs, $(\text{CH}_3)_{15}$, $(\text{CH}_3)_{18}$), 0.75, 0.88(2xd, $(\text{CH}_3)_{16}$, $(\text{CH}_3)_{17}$, $J=5.4\text{Hz}$).

I-AB) 14-O-[(N-(3-甲基-2(R)-氨基-丁酰基)-哌啶-3-基)-硫基乙酰基]-木替林的盐酸盐形式

将 280mg 14-O-[(N-BOC-哌啶-3-基)-硫基乙酰基]-木替林的 20ml CH_2Cl_2 溶液与 1ml TFA 在 RT 下搅拌 30 分钟并从所得混合物中蒸发溶剂。将所得蒸发残余物用 40ml CH_2Cl_2 处理，加入 55mg N-甲基-吗啉、110mg N-BOC-(R)-缬氨酸和 105mg DCC，将所得混合物搅拌 3 小时。从所得混合物中滤出所沉淀的二环己脲，对所得滤液进行色谱处理。将所得纯化后的 14-O-[(N-(3-甲基-2(R)-氨基-丁酰基)-哌啶-3-基)-硫基乙酰基]-木替林用 TFA 的 CH_2Cl_2 溶液处理，蒸发溶剂，将所得蒸发残余物用 HCl 乙醚溶液处理。得到 14-O-[(N-(3-甲基-2(R)-氨基-丁酰基)-哌啶-3-基)-硫基乙酰基]-木替林的盐酸盐形式。

$^1\text{H-NMR}(\text{d-6-DMSO}, 330\text{K})$: 6.45, 5.35, 5.2(3xm, $\text{H}_{19}, \text{H}_{20}, \text{H}_{21}$), 5.74 (d, 1H, 5.2Hz, H_{14}), 5.45(d, 1H, NH, $J=7.8\text{Hz}$), 4.1(m, 1H, NHCHCO), 3.35 (d, 1H, H_{11} , $J=5.2\text{Hz}$), AB-系统: 3.12, 3.18, $J=14.7\text{Hz}$, H_{22}), 3.2, 2.95, 2.65, 2.6(4xm, CH_2NCH_2), 2.8(m, 1H, SCH), 1.18, 1.45(2xs, $(\text{CH}_3)_{15}$, $(\text{CH}_3)_{18}$), 0.75, 0.88(2xd, $(\text{CH}_3)_{16}$, $(\text{CH}_3)_{17}$, $J=5.4\text{Hz}$), 0.78, 0.84(2xd, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $J=6.8\text{Hz}$).

实施例 I-B

14-O-[(N-(3-甲基-2(R)-氨基-丁酰基)-哌啶-3(S)-基)-硫基乙酰基]-2(S)-氟-木替林的盐酸盐形式

IBA) 14-O-(甲苯磺酰氧基乙酰基)-2(S)-氟-木替林

向 500mg 14-O-(羟基乙酰基)-2(S)-氟-木替林(例如参见 Vyplel H.等人, *J Fluorine Chem*; 23, 482 (1983))的 5ml CH₂Cl₂ 溶液加入 450mg 甲苯磺酐和 0.21ml 吡啶, 将所得混合物在 RT 下搅拌 4 小时。将所得混合物用 CH₂Cl₂ 稀释并用 1N HCl、NaHCO₃ 水溶液和 H₂O 萃取。将所得有机相干燥, 蒸发溶剂并对蒸发残余物进行色谱处理。得到 14-O-[甲苯磺酐氧基乙酰基]-2(S)-氟-木替林。

IBB) 14-O-[(N-(3-甲基-2(R)-氨基-丁酰基)-哌啶-3(S)-基)-硫基乙酰基]-2(S)-氟-木替林的盐酸盐形式

该化合物是按照类似于实施例 IAB)的方法从 14-O-[甲苯磺酐氧基乙酰基]-2(S)-氟-木替林开始得到的。表征数据见表 1, 实施例 12。

实施例 I-C

14-O-[(3-胍基-苯基硫基)-乙酰基]木替林的盐酸盐形式

ICA) 14-O-[(3-氨基-苯基硫基)-乙酰基]-木替林

在小心控制的 25℃ 温度下, 将 0.92g 钠与 5g 3-氨基-苯硫酚的 100ml 无水 EtOH 溶液加入到 21.3g 22-O-甲苯磺酐基-截短侧耳素(例如参见 H.Egger 等人, *J.Antibiotics* 29, 923 (1976))的 250ml 甲乙酮溶液中。使所得混合物在 25℃ 下保持 15 小时, 过滤, 在减压下浓缩所得滤液并进行色谱处理。得到 14-O-[(3-氨基-苯基硫基)-乙酰基]-木替林。¹H-NMR(CDCl₃): 0.58(d, 3H, H₁₆, J=7.2Hz), 0.81(d, 3H, H₁₇, J=7.3Hz), 1.02(s, 3H, H₁₈), 1.32(s, 3H, H₁₅), ABX-系统 (ν_A=1.2, ν_B=1.88, H_{13a}, H_{13b}, J=16.1Hz, J=9.1Hz), 2.08(d, 1H, H₄, J=2.1Hz), ABXY-系统 (ν_A=2.23, ν_B=2.19, H_{2a}, H_{2b}, J=16.2Hz, J=9.1Hz, J=1.8Hz), 2.3 (m, 1H, H₁₀), 3.4(d, 1H, H₁₁, J=5.98Hz), AB-系统 (ν_A=3.81, ν_B=3.89, 2H, H₂₂, J=14.1Hz), 5.18(dd, 1H, H_{20a}, J=17.5Hz, J=1.6Hz), 5.29(dd, 1H, H_{20b}, J=11Hz, J=1.6Hz), 5.51(d, 1H, H₁₄, J=8.3Hz), 6.05(dd, 1H, H₁₉, J=11Hz, J=17.5Hz), 7.0(m, 1H, 芳族 H), 7.18 (m, 2H, 芳族 H), 7.3t, 1H, 芳族 H₅, J=8Hz)。

ICB) 14-O-[(3-胍基-苯基硫基)-乙酰基]木替林的盐酸盐形式

将 2.4g 14-O-[(3-氨基-苯基硫基)-乙酰基]木替林、1.5g 氨脒与 0.44ml 浓 HCl 的 20ml 二噁烷溶液在室温下搅拌 28 小时。得到 14-O-[(3-胍基-苯基硫基)-乙酰基]木替林盐酸盐的结晶形式。表征数据见上表。

实施例 I-D

14-O-[(3R*-羟基哌啶-4-(R*)-基)-硫基-乙酰基]木替林和 14-O-[(3S*-羟基哌啶-4-(S*)-基)-硫基-乙酰基]木替林的盐酸盐形式(非对映异构体混合物)

将 1.06g 截短侧耳素-22-O-甲苯磺酸酯的 1ml 2-丁酮溶液缓慢加入到 466mg N-BOC-3-羟基-哌啶-4-硫醇与 224mg 叔丁醇钾的 20ml THF 溶液中，将所得混合物搅拌 2 小时，使所得混合物在盐水与 EtAc 之间分配，用 0.1N HCl 萃取，并分离所得各相。将所得有机相干燥，对所得蒸发残余物进行色谱处理。得到 14-O-[(3R*-羟基哌啶-4-(R*)-基)-硫基-乙酰基]木替林与 14-O-[(3S*-羟基哌啶-4-(S*)-基)-硫基-乙酰基]木替林的混合物，用 HCl 乙醚溶液处理，得到对应的盐酸盐。表征数据见表 5，实施例 42。

实施例 I-E

2,2,4-三氘代-14-O-[(3-(S*)-羟基-哌啶-4-(S*)-基)硫基)-乙酰基]木替林的氘代盐酸盐形式

使 300mg 实施例 ID 所得化合物的 30ml 二噁烷与 5ml DCl(20%，在 D₂O 中)溶液在 25℃下保持 6 天。从所得混合物中蒸发出溶剂并对浓缩残余物进行冻干处理。得到 2,2,4-三氘代-14-O-[(3-(S*)-羟基-哌啶-4-(S*)-基)硫基)-乙酰基]木替林的氘代盐酸盐形式。表征数据见表 5，实施例 41。

实施例 I-F

14-O-[3-(R*)-((N-BOC-(R)-缬氨酰基-氨基-环己烷-1-(R*)-基)硫基)-乙酰基]木替林(a)

14-O-[3-(S*)-((N-BOC-(R)-缬氨酰基-氨基-环己烷-1-(S*)-基)硫基)-乙酰基]木替林(b)

14-O-[3-(S*)-((N-BOC-(R)-缬氨酰基-氨基-环己烷-1-(R*)-基)硫基)-乙酰基]木替林(c)

14-O-[3-(R*)-((N-BOC-(R)-缬氨酰基-氨基-环己烷-1-(S*)-基)硫基)-乙酰基]木替林(d)

将 2.66g 截短侧耳素-22-O-甲苯磺酸酯的 10ml 溶液缓慢加入到 1.65g 3-(N-BOC-(R)-缬氨酰基-氨基)-环己烷-(R/S)-硫醇与 560mg 叔丁醇钾的 25ml THF 溶液中，将所得混合物搅拌 2 小时并在盐水与 EtAc 之间分配。所得混合物用 0.1N HCl 萃取，将所得有机相干燥，蒸发溶剂，对所得蒸发残余物进行色谱处理。得到纯的

(a) 14-O-[3-(R*)-((N-BOC-(R)-缬氨酰基-氨基-环己烷-1-(R*)-基)硫基)-乙酰基]木替林，

(b) 14-O-[3-(S*)-((N-BOC-(R)-缬氨酰基-氨基-环己烷-1-(S*)-基)硫基)-乙酰基]木替林，

(c) 14-O-[3-(S*)-((N-BOC-(R)-缬氨酰基-氨基-环己烷-1-(R*)-基)硫基)-乙酰基]木替林，和

(d) 14-O-[3-(R*)-((N-BOC-(R)-缬氨酰基-氨基-环己烷-1-(S*)-基)硫基)-乙酰基]木替林。

¹H-NMR (d₆-DMSO):

(a): 6.5(d,1H,NH,J=8.1Hz), 6.15,5.1(2xm,H₁₉,H₂₀,H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5,2Hz, H₁₄), 3.4(m,1H, H₁₁), 3.55(m,1H,CHN), 3.7(m,α-缬氨酰基), 3.2(m,2H,H₂₂), 2.7(m,1H,SCH), 1.4(s,9H, 叔丁基), 1.18,1.45(2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75, 0.88(2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz)。

(b): 6.15,5.1(2xm,H₁₉,H₂₀,H₂₁), 5.52(d,1H,J=5,2Hz,H₁₄), 3.4(m,1H,H₁₁), 3.55(m,1H,CHN), 3.70(m, α -缬氨酰基), 3.2(m,2H,H₂₂), 2.7(m,1H,SCH), 1.4(s,9H,叔丁基), 1.18,1.45(2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75,0.88(2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz)。

(c): 6.15,5.1(2xm,H₁₉,H₂₀,H₂₁), 5.52(d,1H,J=5,2Hz,H₁₄), 3.4(m,1H,H₁₁), 3.9(m,1H,CHN), 3.75(m, α -缬氨酰基), 3.2(m,2H,H₂₂), 3.15(m,1H,SCH), 1.4(s,9H,叔丁基), 1.18,1.45(2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75,0.88(2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz)。

(d): 6.15,5.1(2xm,H₁₉,H₂₀,H₂₁), 5.52(d,1H,J=5,2Hz,H₁₄), 3.4(m,1H,H₁₁), 3.9(m,1H,CHN), 3.70(m, α -缬氨酰基), 3.2(m,2H,H₂₂), 3.15(m,1H,SCH), 1.4(s,9H,叔丁基), 1.18,1.45(2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75,0.88(2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇,J=5.4Hz)。

实施例 I-G

14-O-[3-(R*)-((R)-缬氨酰基-氨基-环己烷-1-(R*)-基)-硫基]-乙酰基]-木替林和 14-O-[3-(S*)-((R)-缬氨酰基-氨基-环己烷-1-(S*)-基)-硫基]-乙酰基]-木替林的盐酸盐形式(反式-非对映异构体的混合物)

将 620mg 14-O-[3-(R*)-((N-BOC-(R)-缬氨酰基-氨基-环己烷-1-(R*)-基)硫基)-乙酰基]木替林与 14-O-[3-(S*)-((N-BOC-(R)-缬氨酰基-氨基-环己烷-1-(S*)-基)硫基)-乙酰基]木替林的 1:1 混合物溶于 10ml 无水 HCl 乙醚溶液与 10ml CH₂Cl₂ 的混合物。将混合物搅拌 5 小时, 得到 14-O-[3-(R*)-((R)-缬氨酰基-氨基-环己烷-1-(R*)-基)-硫基]-乙酰基]-木替林与 14-O-[3-(S*)-((R)-缬氨酰基-氨基-环己烷-1-(S*)-基)-硫基]-乙酰基]-木替林的盐酸盐形式的反式-非对映异构体混合物, 并分离。¹H-NMR (d₆-DMSO): 旋转异构体, 8.4(m,1H,C=ONH), 8.15 (b,3H,NH₃⁺), 6.15, 5.1(2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52(d,1H,J=5,2Hz,H₁₄), 3.95 (m1H, CHNH₃⁺, 3.4(m,1H,H₁₁), 3.55(m,

α -缬氨酰基), 3.2-3.3 (m, 2H, H_{22}), 3.18(m, 1H, SCH), 1.18, 1.45(2xs, $(CH_3)_{15}$, $(CH_3)_{18}$), 0.9 (m, 6H, CH $(CH_3)_2$), 0.75, 0.88(2xd, $(CH_3)_{16}$, $(CH_3)_{17}$, J=5.4Hz)。

实施例 I-H

14-O-[3-(R*)-((R)-缬氨酰基-氨基-环己烷-1-(S*)-基)-硫基]-乙酰基]-木替林和 14-O-[3-(S*)-((R)-缬氨酰基-氨基-环己烷-1-(R*)-基)-硫基]-乙酰基]-木替林的盐酸盐形式(顺式-非对映异构体的混合物)

该化合物是按照类似于实施例 I-G 的方法得到, 但是使用 14-O-[3-(R*)-((N-BOC-(R)-缬氨酰基-氨基-环己烷-1-(S*)-基)硫基)-乙酰基]木替林与 14-O-[3-(S*)-((N-BOC-(R)-缬氨酰基-氨基-环己烷-1-(R*)-基)硫基)-乙酰基]木替林的 1:1 混合物作为原料。

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$: 旋转异构体, 8.52(m, 1H, C=ONH), 8.2(b, 3H, NH_3^+), 6.15, 5.1(2xm, H_{19} , H_{20}, H_{21}), 5.52(d, 1H, J=5.2Hz, H_{14}), 3.58(m, 1H, CHNH_3^+), 3.4 (m, 1H, H_{11}), 3.48(m, α -缬氨酰基), 3.2-3.3 (m, 2H, H_{22}), 2.75(m, 1H, SCH), 1.18, 1.45(2xs, $(CH_3)_{15}$, $(CH_3)_{18}$), 0.9 (m, 6H, CH $(CH_3)_2$), 0.75, 0.88(2xd, $(CH_3)_{16}$, $(CH_3)_{17}$, J=5.4Hz)。

实施例 I-I

14-O-[(N-(R)-缬氨酰基-氮杂环庚烷-4-(R/S)-基)-硫基乙酰基]-木替林的盐酸盐形式

I-IA) 4-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-氮杂环庚烷-2-酮

将 828mg 3-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-环己酮-肟与 570mg 甲苯磺酰氯的 5ml 吡啶溶液在 RT 下搅拌 4 小时, 在 60℃ 下搅拌另外 2 小时。使所得混合物在稀硫酸(2ml 浓 H_2SO_4 的 15ml H_2O 溶液)与 CH_2Cl_2 之间分配, 将所得有机相干燥, 蒸发溶剂, 并对蒸发残余物进行色谱处理。得到 4-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-氮杂环庚烷-2-酮。 $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$: 7.5(m, 1H, NHCO), 6.8(s, 2H, 芳族 H), 3.75(s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{S-}$),

3.2(m, 1H, CHN), 3.1(m, 3H, CH₂NH, CHS), AB-系统: $\nu_A=2.72$, $\nu_B=2.65$ (2H, CH₂C=O, J=13.4Hz, J=4.5Hz), 2.13 2.15, 2.3 (9H, 3xCH₃).

I-IB) 4-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-氮杂环庚烷

将 3.3g 4-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-氮杂环庚烷-2-酮加入到 15ml 1M LiAlH₄ 溶液中, 加入 50ml THF。将所得混合物在 80℃ 下加热 1 小时, 倒入 200ml 20% NH₄Cl 水溶液中, 并将所得混合物用 EtAc 萃取。将所得有机相干燥, 蒸发溶剂。得到 4-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-氮杂环庚烷。

I-IC) N-BOC-(4-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基))-氮杂环庚烷

将 2.63g 4-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-氮杂环庚烷、2.18g BOC-酸酐与 1g 三乙胺的 100ml THF 溶液在 25℃ 下搅拌 12 小时, 从所得混合物中蒸发出溶剂。使所得蒸发残余物在 CH₂Cl₂ 与 1M HCl 之间分配。从所得有机相中蒸发出溶剂并对蒸发残余物进行色谱处理。得到 N-BOC-(4-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基))-氮杂环庚烷。¹H-NMR(d₆-DMSO): 6.8(s, 2H, 芳族 H), 3.75(s, 2H, C₆H₅CH₂S-), 3.2-3.5(m, 4H, CH₂NHCH₂), 2.9(m, 1H, CHS), 2.13 2.15, 2.3(9H, 3xCH₃).

I-IC) N-BOC-4-(R/S)-氮杂环庚烷-硫醇

该化合物是按照类似于实施例 II-D 的方法得到, 但是使用适当的原料。

I-ID) 14-O-(((N-BOC-氮杂环庚烷-4-(R/S)-基)-硫基乙酰基))-木替林

将 1.06g 截短侧耳素-22-O-甲苯磺酸酯的 10ml THF 溶液缓慢加入到 420mg N-BOC-(4-(R/S)-氮杂环庚烷-硫醇与 220mg 叔丁醇钾的 25ml THF 溶液中, 将所得混合物搅拌 2 小时。使所得混合物在盐水与 EtAc 之间分配, 所得混合物用 0.1N HCl 萃取, 将所得有机相干燥, 蒸发溶剂, 并对所得蒸发残余物进行色谱处理。得到 14-O-(((N-BOC-氮杂环庚烷-4-(R/S)-基)-硫基乙酰基))-木替林。

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}): 6.15, 5.1(2\text{xm}, \text{H}_{19}, \text{H}_{20}, \text{H}_{21}), 5.52(\text{d}, 1\text{H}, \text{J}=5, 2\text{Hz}, \text{H}_{14}), 4.52(\text{d}, 1\text{H}, \text{OH}, \text{J}=6.2\text{Hz}), 3.4(\text{t}, 1\text{H}, \text{H}_{11}, \text{J}=6.2\text{Hz}), 3.1-3.4(\text{m}, 6\text{H}, \text{H}_{22}, \text{CH}_2\text{NCH}_2), 2.9(\text{m}, 1\text{H}, \text{SCH}), 1.4(\text{s}, 9\text{H}, \text{叔丁基}), 1.18, 1.45(2\text{xs}, (\text{CH}_3)_{15}, (\text{CH}_3)_{18}), 0.75, 0.88(2\text{xd}, (\text{CH}_3)_{16}, (\text{CH}_3)_{17}, \text{J}=5.4\text{Hz})$ 。

I-IE) 14-O-(((氮杂环庚烷-4-(R/S)-基)-硫基乙酰基))-木替林的盐酸盐形式

将 400mg 14-O-(((N-BOC-氮杂环庚烷-4-(R/S)-基)-硫基-乙酰基))-木替林溶于 10ml 无水 HCl 乙醚溶液与 10ml CH_2Cl_2 的混合物。将所得混合物搅拌 5 小时，分离到 14-O-(((氮杂环庚烷-4-(R/S)-基)-硫基乙酰基))-木替林的盐酸盐形式。表征数据见表 1，实施例 14。

I-IF) 14-O-(((N-(R)-缬氨酰基-氮杂环庚烷-4-(R/S)-基)-硫基乙酰基))-木替林的盐酸盐形式

将 245mg 14-O-(((氮杂环庚烷-4-(R/S)-基)-硫基乙酰基))-木替林的盐酸盐、110mg BOC-R-缬氨酸、95mg EDC 与 100mg 三乙胺在 10ml THF 中的混合物在 RT 下搅拌 2 小时。使所得混合物在盐水与 EtAc 之间分配，将所得有机相干燥，蒸发溶剂，并对所得蒸发残余物进行色谱处理。得到 14-O-(((N-BOC-(R)-缬氨酰基-氮杂环庚烷-4-(R/S)-基)-硫基乙酰基))-木替林-盐酸盐。用 5ml HCl 乙醚溶液处理以裂解 BOC-保护基团，得到 14-O-(((N-(R)-缬氨酰基-氮杂环庚烷-4-(R/S)-基)-硫基乙酰基))-木替林的盐酸盐形式。表征数据见表 1，实施例 15。

实施例 I-J

14-O-(((氮杂环庚烷-2-酮-4-(R/S)-基)-硫基乙酰基))-木替林

该化合物是按照类似于实施例 IAB)的方法得到，但从 4-(R/S)-硫基-氮杂环庚烷-2-酮开始。表征数据见表 5，实施例 43。

实施例 I-K

14-O-(((3-氧代-环戊烷-(R/S)-基)-硫基)-乙酰基))-木替林

将 3.95g 14-巯基-乙酰基-木替林的 5ml 吡啶溶液用 0.81g 环戊-2-烯酮和催化量的三乙胺处理。将所得混合物在室温下搅拌 3 小时，用 EtAc 稀释并用 1N HCl 和 H₂O 萃取。将所得有机相干燥，蒸发溶剂，对所得蒸发残余物进行色谱处理。得到 14-O-[[3-氧代-环戊烷-(R/S)-基]-巯基]-乙酰基-木替林。表征数据见表 5，实施例 44。

实施例 I-L

14-O-[[3-肟基-环戊烷-(R/S)-基]-巯基]-乙酰基-木替林(syn 型和 anti 型)

将 3.88g 14-O-[[3-氧代-环戊烷-(R/S)-基]-巯基]-乙酰基-木替林与 566mg 盐酸羟胺和 1.13ml 三乙胺在 40ml DMF 中搅拌过夜。从所得混合物中蒸馏除去溶剂，将所得蒸馏残余物置于 EtAc 中，所得混合物用 0.1N HCl 和盐水萃取。将所得有机相干燥，蒸发溶剂。得到 14-O-[[3-肟基-环戊烷-(R/S)-基]-巯基]-乙酰基-木替林的 syn*-型与 anti*-型的混合物，该混合物借助色谱法分离得到纯的 syn-型和纯的 anti-型，或者以所得混合物的形式用于进一步的反应步骤。表征数据见表 3，实施例 24。

实施例 I-M

14-O-[[3-(2-二乙氨基-乙氧基亚氨基)-环戊烷-(R/S)-基]-巯基]-乙酰基-木替林的盐酸盐形式

将 200mg 14-O-[[3-肟基-环戊烷-(R/S)-基]-巯基]-乙酰基-木替林和 70mg 盐酸二乙氨基乙基氯在 5ml CH₂Cl₂ 中搅拌，加入 90mg 叔丁醇钾并继续在 RT 下搅拌 2 天。从所得混合物中蒸发出溶剂，对蒸发残余物进行色谱处理，使所得有关色谱级分在 Et₂O 与 0.1N HCl 之间分配，将水层冻干。得到 14-O-[[3-(2-二乙氨基-乙氧基亚氨基)-环戊-(R/S)-基]-巯基]-乙酰基-木替林盐酸盐(syn/anti 混合物)。表征数据见表 3，实施例 26。

实施例 I-N

14-O-[(2-(R*)-((R)-缬氨酰基)-氨基-环己烷-1-(R*)-基)-硫基乙酰基]]-木替林-盐酸盐

I-NA) 14-O-[(2-(R*)-氨基环己烷-1-(R*)-基)-硫基乙酰基]]-木替林

将 1.06g 截短侧耳素-22-O-甲苯磺酸酯的 5ml THF 溶液缓慢加入到 334mg 2-(R*)-氨基环己烷-(R*)-硫醇的盐酸盐(例如参见 G.Kavadias 和 R.Droghini, Can. J. Chem. 1978, 56, 2743)与 92mg 钠的 50ml EtOH 溶液中, 将所得混合物搅拌 2 小时, 在盐水与 EtAc 之间分配, 用 0.1N HCl 萃取, 干燥。从所得混合物中蒸发出溶剂, 并对蒸发残余物进行色谱处理。得到 14-O-[(2-(R*)-氨基环己烷-1-(R*)-基)-硫基乙酰基]]-木替林。

¹H-NMR (d₆-DMSO): 6.15, 5.1 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52(d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 2.45(m, 1H, CHNH), 3.21 (s, 2H, H₂₂), 3.4(d, 1H, H₁₁, J=5Hz), 2.55(m, 1H, CHS), 1.18, 1.45(2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.9(m, 6H, CH (CH₃)₂), 0.75, 0.88(2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz)。

I-NB) 14-O-[(2-(R*)-((R)-缬氨酰基)-氨基-环己烷-1-(R*)-基)-硫基乙酰基]]-木替林的盐酸盐形式

将 245mg 14-O-[(2-(R*)-氨基环己烷-1-(R*)-基)-硫基乙酰基]]-木替林、110mg BOC-(R)-缬氨酸、95mg EDC 与 68mg HOBT 在 10ml THF 中的混合物在 RT 下搅拌 2 小时。使所得混合物在盐水与 EtAc 之间分配, 将所得有机相干燥, 蒸发溶剂, 对蒸发残余物进行色谱处理。得到 14-O-[(2-(R*)-(N-BOC-(R)-缬氨酰基)-氨基-环己烷-1-(R*)-基)-硫基乙酰基]]-木替林。用 5ml HCl 乙醚溶液处理以裂解 BOC-保护基团, 得到 14-O-[(2-(R*)-((R)-缬氨酰基)-氨基-环己烷-1-(R*)-基)-硫基乙酰基]]-木替林的盐酸盐形式。¹H-NMR (d₆-DMSO): 非对映异构体): 8.45(m, 1H, NHC=O), 8.1(b, 3H, NH₃⁺), 6.15, 5.1 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52(d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 3.55(m, 1H, α-H-缬氨酰基), 3.60(m, 1H, CHNH), 3.26-3.35(m, 2H, H₂₂), 3.4(m, 1H, H₁₁), 4.5(d, 1H, OH, J=6.2Hz), 2.6, 2.75(2xm, 1H, CHS), 1.25(b, 3H,

CH₃CS), 1.18,1.45(2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.9(m,6H,CH (CH₃)₂), 0.75, 0.88(2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz)。

实施例 I-O

14-O-[(3S,3aS,6S,6aR)-6-氨基-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基硫基]-乙酰基}-木替林盐酸盐

I-OA) 甲苯-4-磺酸(3R,3aS,6R,6aR)-6-羟基-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基酯

将 5g (3R,3aS,6R,6aR)-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3,6-二醇的 50ml 吡啶溶液与 7.8g 甲苯磺酰氯搅拌 16 小时。从所得混合物中蒸馏除去溶剂，将所得蒸馏残余物溶于 EtAc 并用 1N HCl、饱和 NaHCO₃ 水溶液和 H₂O 萃取。将所得有机层干燥，蒸发溶剂，对蒸发残余物进行色谱处理。得到 甲苯-4-磺酸(3R,3aS,6R,6aR)-6-羟基-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基酯。

¹HNMR(DMSO-d₆): 7.8(d,2H,Ar-H,J=8.6Hz), 7.5(d,2H,Ar-H,J=8.6Hz), 4.8-4.9(m,2H,H-3, 6-OH), 4.4 (dd,1H,H-3a,J=4.7 和 5.0Hz), 4.2(dd,1H,H-6a, J=4.7 和 4.8Hz), 3.9-4.0 (m,1H,H-6), 3.7-3.8(m,2H,H-2 和 H-5), 3.6(d,1H,H-2,J=9.3 和 7.1Hz), 3.2-3.4(m,1H,H-5), 2.4 (s, 3H, Ar-CH₃)。

I-OB) (3R,3aR,6S,6aR)-6-叠氮基-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

将 2.5g 甲苯-4-磺酸(3R,3aS,6R,6aR)-6-羟基-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基酯的 30ml DMF 溶液与 0.8g 叠氮化钠在回流下加热 2 小时，蒸馏除去溶剂，将所得蒸馏残余物溶于 EtAc，用 H₂O 萃取。将所得有机相干燥，蒸发溶剂。得到(3R,3aR,6S,6aR)-6-叠氮基-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇。

I-OC) {(3S,3aR,6R,6aR)-6-羟基-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基}-氨基甲酸叔丁酯

向 1.5g (3R,3aR,6S,6aR)-6-叠氮基-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇的 25ml 二噁烷溶液加入 75mg 披钼木炭(10%)，对所得混合物进行氢化处理。将所得混合物过滤，与 3.2ml 乙基二异丙胺和 4.1g (BOC)₂O 搅拌过

夜。从所得混合物中蒸发出溶剂。将所得蒸发残余物溶于 EtAc, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液、1N HCl 和盐水萃取。将所得有机相干燥, 蒸发溶剂, 对所得蒸发残余物进行色谱处理。得到{(3S,3aR,6R,6aR)-6-羟基-六氢-咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基}-氨基甲酸叔丁酯。¹HNMR (DMSO-d₆): 7.1(bs,1H,NH), 4.8(d,1H,6-OH,J=10Hz), 4.3(dd,1H,H-6a, J=4.6 和 4.3 Hz), 4.27(d,1H,H-3a,J=4.3Hz), 4.0-4.1 (m,1H,H-6), 3.2-3.85(m,5H,2xH-2, H-3, 2xH-5), 1.4(s,9H,叔丁基)。

I-OD) 甲苯-4-磺酸(3R,3aS,6S,6aR)-6-叔丁氧羰基氨基-六氢-咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基酯

将 700mg {(3S,3aR,6R,6aR)-6-羟基-六氢-咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基}-氨基甲酸叔丁酯的 10ml 吡啶溶液与 785mg 甲苯磺酰氯搅拌 16 小时, 蒸馏除去溶剂, 将蒸馏残余物溶于 EtAc, 用 1N HCl、饱和 NaHCO₃ 水溶液和 H₂O 萃取。将所得有机层干燥, 蒸发溶剂。得到甲苯-4-磺酸(3R,3aS,6S,6aR)-6-叔丁氧羰基氨基-六氢-咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基酯。

I-OE) 14-O-[(3S,3aS,6S,6aR)-6-叔丁氧羰基氨基-六氢-咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基硫基]-乙酰基-木替林

将 267mg 叔丁醇钾加入到 950mg 甲苯-4-磺酸(3R,3aS,6S,6aR)-6-叔丁氧羰基氨基-六氢-咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基酯与 1032mg 14-巯基-乙酰基-木替林的 20ml DMSO 溶液中。将所得混合物在 70℃ 下搅拌 1 小时, 在 EtAc 与盐水之间分配。将所得有机相用 H₂O 洗涤, 干燥, 蒸发溶剂。对所得蒸发残余物进行色谱处理。得到 14-O-[(3S,3aS,6S,6aR)-6-叔丁氧羰基-氨基-六氢-咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基硫基]-乙酰基-木替林。¹HNMR (DMSO-d₆): 7.1(bs,1H,NH), 6.1,5.05, 5.0(3xm,H₁₉,H₂₀,H₂₁), 5.55(d,1H,H₁₄, J=8.2Hz), 4.5(m,2H,H₁₁-OH,H-3a'), 4.4(d, 1H, H-6a', J=4Hz), 3.3-4.0(m, 9H, H-2', H-3', H-5', H-6',H₁₁,H₂₂), 1.36(s,9H,叔丁基), 1.34,1.05(2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.8, 0.62 (2xd (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇,J=6.8Hz)。

I-OF) 14-O-{[(3S,3aS,6S,6aR)-6-氨基-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基硫基]-乙酰基}-木替林

将 950mg 14-O-{[(3S,3aS,6S,6aR)-6-叔丁氧羰基氨基-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基硫基]-乙酰基}-木替林溶于 20ml CH₂Cl₂，将所得混合物与 3ml TFA 搅拌 2 小时。将所得混合物用 EtAc 稀释，用饱和 NaHCO₃ 水溶液萃取。将所得有机相干燥，蒸发溶剂。得到 14-O-{[(3S,3aS,6S,6aR)-6-氨基-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基硫基]-乙酰基}-木替林。

I-OG) 14-O-{[(3S,3aS,6S,6aR)-6-氨基-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基硫基]-乙酰基}-木替林的盐酸盐形式

使 180mg 14-O-{[(3S,3aS,6S,6aR)-6-氨基-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基硫基]-乙酰基}-木替林在二乙醚与 0.1N HCl 之间分配。将所得水层冻干。得到 14-O-{[(3S,3aS,6S,6aR)-6-氨基-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基硫基]-乙酰基}-木替林的盐酸盐形式。表征数据见上表 4，实施例 36a。

实施例 I-P

14-O-{[(3S,3aS,6S,6aR)-6-((R)-氨基-3-甲基-丁酰氨基)-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基硫基]-乙酰基}-木替林的盐酸盐形式

将 400mg 14-O-{[(3S,3aS,6S,6aR)-6-氨基-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基硫基]-乙酰基}-木替林的 20ml CH₂Cl₂ 溶液用 128mg N-Boc-(R)-缬氨酸、147mg EDC、104mg HOBt 处理，将所得混合物在 RT 下搅拌过夜。将所得混合物用 CH₂Cl₂ 稀释，用 H₂O 萃取，干燥，蒸发溶剂。对所得蒸发残余物进行硅胶色谱处理，将所得有关色谱级分再次用 TFA 的 CH₂Cl₂ 溶液处理，蒸发溶剂，使所得蒸发残余物在 Et₂O 与 0.1N HCl 之间分配，将所得水层冻干。得到 14-O-{[(3S,3aS,6S,6aR)-6-((R)-2-氨基-3-甲基-丁酰氨基)-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基硫基]-乙酰基}-木替林的盐酸盐形式。表征数据见表 5，实施例 38a。

实施例 I-Q

14-O-[(3-(R/S)-氨基-环己烷-1-(R/S)-基)-巯基乙酰基]-木替林的盐酸盐形式

将 10.6g 截短侧耳素-22-O-甲苯磺酸酯的 10ml THF 溶液缓慢加入到 5.2g N-BOC-3-(R/S)-巯基-环己胺与 2.74g 叔丁醇钾的 250ml THF 溶液中。将所得混合物搅拌 2 小时，在盐水与 EtAc 之间分配，用 0.1N HCl 萃取。将所得有机相干燥，蒸发溶剂，对所得蒸发残余物进行色谱处理。得到 14-O-[(N-BOC-3(R/S)-氨基-环己烷-1-(R/S)-基)-巯基乙酰基]-木替林，用 HCl 乙醚溶液处理将其转化为 14-O-[(3-(R/S)-氨基-环己烷-1-(R/S)-基)-巯基乙酰基]-木替林的盐酸盐形式。¹H-NMR (d₆-DMSO): 8.0(b, 3H, NH₃⁺), 6.15, 5.1(2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5, 2Hz, H₁₄), 3.4(m, 1H, H₁₁), 3.3(m, 2H, H₂₂), 2.9(m, 1H, NCH), 2.7(m, 1H, CHS), 1.18, 1.45(2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75, 0.88(2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz)。

II. 用于制备(新颖的)本发明截短侧耳素的中间体(原料)的制备

实施例 II-A 14-巯基-乙酰基-木替林

II-AA) 14-O-[(氨基亚氨代甲酰基(Carbamimidoyl)巯基)乙酰基]木替林-甲苯磺酸酯

将 15.2g 硫脲与 106.4g 截短侧耳素-22-O-甲苯磺酸酯的 250ml 丙酮溶液在回流下加热 1.5 小时，除去溶剂，加入 100ml 己烷。有沉淀生成，滤出，干燥。得到 14-O-[(氨基亚氨代甲酰基巯基)乙酰基]木替林-甲苯磺酸酯。

II-AB) 14-巯基-乙酰基-木替林

将 4.7g Na₂S₂O₅ 的 25ml H₂O 溶液加入到 12.2g 14-O-[(氨基亚氨代甲酰基巯基)乙酰基]木替林-甲苯磺酸酯在 20ml EtOH 与 35ml H₂O 混合物(温热至约 90℃)中的溶液中。向所得反应混合物加入 100ml CCl₄，将所

得混合物在回流下加热约 2 小时。分离所得两相体系，将有机相干燥，蒸发溶剂。得到 14-巯基-乙酰基-木替林。

实施例 II-B N-BOC-3(R)-甲磺酰氧基-哌啶

II-BA) N-BOC-3(R)-羟基-哌啶

将 3.48g 3-(R)-羟基哌啶、8.72g 二叔丁基二碳酸酯与 4g N-甲基吗啉的 70ml 二噁烷悬液在 RT 下搅拌 18 小时。从所得混合物中蒸发出溶剂，将所得蒸发残余物溶于 CH_2Cl_2 ，用 1N HCl 萃取。将所得有机相干燥，蒸发溶剂。得到 N-BOC-3(R)-羟基-哌啶。

II-BB) N-BOC-3(R)-甲磺酰氧基-哌啶

将 5.08g N-BOC-3(R)-羟基-哌啶与 8.7g 甲磺酸酐的 100ml 吡啶溶液在 RT 下搅拌 22 小时，蒸馏除去吡啶，将蒸馏残余物溶于 CH_2Cl_2 ，所得混合物用 1N HCl 萃取，将所得有机相干燥，蒸发溶剂，对所得蒸发残余物进行色谱处理。得到 N-BOC-3(R)-甲磺酰氧基-哌啶。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 4.7(m, 1H, $\text{CHOSO}_2\text{CH}_3$), 3.2-3.6 (m, 4H, CHN), 3.0(s, 3H, CH_3SO_2), 1.4 (m, 9H, 叔丁基)。

实施例 II-C N-BOC-哌啶-3(S)-硫醇

II-CA) N-BOC-3-(S)-乙酰巯基-哌啶

将 2.2g N-BOC-3-(R)-羟基-哌啶的 10ml THF 溶液与 1ml 硫羟乙酸在氩下加入到 3.4g 三苯膦与 2.65ml 氮杂二碳酸-异丙基化物的 10ml THF 溶液中。使所得混合物在 70℃ 下保持 18 小时，蒸发溶剂，对所得蒸发残余物进行色谱处理。得到 N-BOC-3-(S)-乙酰巯基-哌啶。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.78(dd, 1H, NCH_2CHS , $J=3.1\text{Hz}$, $J=13.3\text{Hz}$), 3.5-3.6 (m, 2H, CHSC=O , NCH_2CH_2), 2.32 (s, 3H, SC=OCH_3), 1.46(s, 9H, 叔丁基)。

II-CB) N-BOC-哌啶-3(S)-硫醇

向 259mg N-BOC-3-(S)-硫代乙酰氧基-哌啶的 10ml MeOH 溶液加入 262mg NaSCH₃ 的 5ml MeOH 溶液, 将所得混合物搅拌 2 小时, 蒸发溶剂, 使所得蒸发残余物在 EtAc 与 HCl 水溶液之间分配。从所得有机相中蒸发溶剂。得到 N-BOC-哌啶-3(S)-硫醇。¹H-NMR(d₆-DMSO): 2.6(d,1H,SH, J=7.2Hz), 2.9-2.7(m,3H, NCH₂,CHS), 1.35 (b,9H,叔丁基)。MS (ESI) 457 (2M+Na)。

实施例 II-D 3-(N-BOC-(R)-缬氨酰基-氨基)-环己烷-(R/S)-硫醇

II-DA) 3-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-环己酮

将 3.32g 2,4,6-三甲基-苄硫醇与 3.84g 环己烯-3-酮的 30ml 吡啶溶液在 40℃ 下加热 3 小时。将所得混合物倒入 200ml 1M HCl 中并将所得混合物用 CH₂Cl₂ 萃取。将所得有机相干燥, 蒸发溶剂, 对蒸发残余物进行硅胶色谱处理。得到 3-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-环己酮。¹H-NMR (d₆-DMSO): 6.8(s,2H, 芳族 H), 3.8 (s,2H,C₆H₅CH₂S-), 3.3(m,1H,CHS), 3.18(dd,1H, CHC=NOH, J=4Hz,13.9Hz), 2.65-2.8, 2.44-2.49(2xm, 4H, CH₂C=OCH₂), 2.15,2.3(9H,3xCH₃)。

II-DB) 3-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-环己酮-肟 (syn-型和 anti-型)

将 5.24g 3-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-环己酮、1.38g 盐酸羟胺与 2g 三乙胺的 50ml MeOH 溶液在 25℃ 搅拌 12 小时, 将所得混合物倒入 200ml 盐水中, 并将所得混合物用 CH₂Cl₂ 萃取。将所得有机相干燥, 蒸发溶剂。得到 3-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-环己酮-肟的 syn-型与 anti-型的混合物, 对其进行色谱处理。得到纯的 syn-与纯的 anti-3-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-环己酮-肟。

syn-型的 ¹H-NMR(d₆-DMSO): 10.3(s,1H,OH), 6.8 (s,2H, 芳族 H), 3.75 (s,2H, C₆H₅CH₂S-), 2.88(m,1H,CHS), 3.18(dd,1H,CHC=NOH, J= 4Hz, 13.9Hz), 2.13 (dd, 1H, CHC=NOH, J=5.2Hz, 13.9Hz), 2.15,2.3 (9H, 3xCH₃)。

anti- 型的 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): 10.3(s,1H,OH), 6.8(s,2H, 芳族 H), 3.75(s,2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{S-}$), 2.92(m,1H,CHS), 2.58(dd,1H, CHC=NOH , $J=4\text{Hz}$, 13.9Hz), 2.15(dd,1H, CHC=NOH , $J=4.2\text{Hz}$, 13.6Hz), 2.15,2.3(9H,3x CH_3).

II-DC) 3-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-环己基-(R/S)-胺

将 2.7g 3-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-环己酮-肟加入到 20ml 1M LiAlH_4 溶液与 15ml 二噁烷的混合物中, 将所得混合物在 80°C 下加热 1 小时, 将所得混合物倒入 200ml 20% NH_4Cl 水溶液。所得混合物用 EtAc 萃取, 将所得有机相干燥, 蒸发溶剂。得到 3-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-环己基-(R/S)-胺。

II-DC) 3-(N-BOC-(R)-缬氨酰基-氨基)-环己烷-1-(R/S)-基-硫基甲基-(2,4,6-三甲基-苯)

将 1.05g 3-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-环己基-(R/S)-胺、870mg BOC-R-缬氨酸、760mg EDC 与 404mg 三乙胺在 20ml THF 中的混合物在 RT 下搅拌 2 小时。使所得混合物在盐水与 EtAc 之间分配, 将所得有机相干燥, 蒸发溶剂, 对蒸发残余物进行色谱处理。得到 3-(N-BOC-(R)-缬氨酰基-氨基)-环己烷-1-(R/S)-基-硫基甲基-(2,4,6-三甲基-苯)。 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): 旋转异构体, 7.78,7.3,6.52 (3xd,2H,NH), $J=7.9\text{Hz}$), 6.8,6.82(2xs,2H,芳族.H), 6.55 (m,1H, NHC=O), 3.7 (m,1H, α -H-缬氨酰基), 3.6(m,1H,NHCH), 2.75, 3.0 (2xm,1H, CHS), 1.39 (s,9H,叔丁基)。

II-DD) 3-(N-BOC-(R)-缬氨酰基-氨基)-环己烷-(R/S)-硫醇

在 -70°C 下, 将 10ml 氨冷凝在 600mg 3-(N-BOC-(R)-缬氨酰基-氨基)-环己烷-1-(R/S)-基-硫基甲基-2,4,6-三甲基-苯的 15ml THF 溶液内, 分批加入钠, 直至溶液维持深蓝色。向所得混合物加入固体 NH_4Cl , 使所得混合物温热至 RT, 用氨吹洗, 滤出所得固体残余物并浓缩所得滤液, 进行硅胶色谱处理。得到 3-(N-BOC-(R)-缬氨酰基-氨基)-环己烷-(R/S)-硫醇。 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): 旋转异构体, 7.75 (m,1H, NHCHC=O),

6.55(m,1H,NHC=O), 2.75(m,1H,CHS), 2.58 (d,1H,SH,J=6.6Hz), 1.39(s,9H,叔丁基)。

类似于实施例 II-D 所述方法，但是使用适当的原料，由得到下列化合物：

实施例 II-D-1 N-BOC-3-(R/S)-巯基-环己胺

实施例 II-D-2 4-(R/S)-巯基-氮杂环庚烷-2-酮

始于 4-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-巯基)-氮杂环庚烷-2-酮。¹H-NMR(d₆-DMSO): 6.15,5.1(2xm,H₁₉,H₂₀,H₂₁), 5.52(d,1H,J=5,2Hz,H₁₄), 3.4 (m,1H,H₁₁), 3.3(m, 2H,H₂₂), 2.99-3.12(b, 2H,CH₂N), 3.18(m, 1H, SCH), 2.7(m, 1H, C=OCH), 2.67(d, 1H, SH, J=5.5Hz), 2.58(d, 1H, C=OCH, J=13.5Hz), 1.18,1.45(2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75,0.88(2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇,J=5.4Hz)。

实施例 II-E N-BOC-3-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-巯基)-环己基-(R/S)-胺

将 11g 3-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-巯基)-环己胺、9.15g BOC-酸酐与 4.2g 三乙胺的 100ml THF 溶液在 25℃下搅拌 12 小时，蒸发溶剂，使浓缩残余物在 CH₂Cl₂ 与 1M HCl 之间分配。从所得有机相中蒸发出溶剂，对蒸发残余物进行色谱处理。得到 N-BOC-3-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-巯基)-环己基-(R/S)-胺。¹H-NMR(d₆-DMSO): 6.81, (s, 1H, NHCO), 6.8(s, 2H, 芳族 H), 3.75(s, 2H, C₆H₅CH₂S-), 3.2 (m,1H,CHN), 2.70(m,1H,CHS), 2.13 2.15,2.3(9H, 3xCH₃), 1.4(s,9H,叔丁基)。

实施例 II-F 甲苯-4-磺酸(3S,3aS,6R,6aR)-6-羟基-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基酯和甲苯-4-磺酸(3R,3aS,6S,6aR)-6-羟基-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基酯

将 8.76g (3S,3aS,6R,6aR)-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3,6-二醇的 80ml 吡啶溶液与 13.7g 甲苯磺酰氯搅拌 16 小时，蒸馏除去溶剂，将蒸馏残余物

溶于 EtAc, 并用 1N HCl、饱和 NaHCO₃ 水溶液和 H₂O 萃取。将所得有机层干燥, 蒸发溶剂, 对蒸发残余物进行色谱处理。得到甲苯-4-磺酸(3S,3aS,6R,6aR)-6-羟基-六氢-咪唑并[3,2-b]咪唑-3-基酯(a)和甲苯-4-磺酸(3R,3aS,6S,6aR)-6-羟基-六氢-咪唑并[3,2-b]咪唑-3-基酯(b)。(a)型的 ¹H NMR(DMSO-d₆): 7.8(d,2H,Ar-H,J=8.2Hz), 7.5(d,2H,Ar-H,J=8.6Hz), 4.95(d,1H,6-OH), 4.8(m, 1H, H-3), 4.42 (dd,1H,H-6a,J=4.6 和 4.8Hz), 4.38(d,1H,H-3a,J=4.6), 4.08(m,1H,H-6), 3.8 (m,2H,2xH-2), 3.7, 3.25(2x dd, 2H, 2xH-5), 2.4(s, 3H, Ar-CH₃)。

(b) 型的 ¹H NMR(DMSO-d₆): 7.8(d,2H,Ar-H,J=8.6Hz), 7.5(d,2H,Ar-H,J=8.6Hz), 5.15(d, 6-OH, J=3.5), 4.9(m,1H,H-3), 4.45(dd,1H,H-3a,J=4.3 和 4.8Hz), 4.2(d,1H,H-6a,J=4.3), 4.0(m,1H,H-6), 3.7 (m,3H,H-2 和 2xH-5), 3.5 (dd,1H,H-2,J=9.5 和 6.3Hz), 2.4 (s, 3H, Ar-CH₃)。

实施例 II-G

N-BOC-4-羟基-哌啶-3-硫醇, N-BOC-3-羟基-哌啶-4-硫醇

将 1g N-BOC-3,4-环氧-哌啶、1.9g 三苯基甲硅烷基硫醇与 0.7ml 三乙胺的 12.5ml THF 溶液在 70℃ 下搅拌 24 小时, 加入 1.7g TBAF 和 0.9ml 乙酸。将所得混合物搅拌 1 小时, 在盐水与 EtAc 之间分配。将有机相干燥, 蒸发溶剂, 并对所得蒸发残余物进行硅胶色谱处理。得到(a): N-BOC-4-羟基-哌啶-3-硫醇, 和(b): N-BOC-3-羟基-哌啶-4-硫醇。

(a) 的 ¹H-NMR(CDCl₃): 4.45, 4.12, 2.8(3xm,3H,CH₂NCH), 3.31 (dt, 1H, CHO, J=4.3Hz,J=10Hz), 2.65,2.6(2xm,2H,CHN,CHS), 1.5(s,9H,叔丁基)。

(b) 的 ¹H-NMR(CDCl₃): 4.25,3.452.7,(3xm,3H,CH₂NCH), 3.2 (m, 1H, CHO), 2.55(m,2H, NCH,CHS), 1.5 (s,9H,叔丁基)。

试验实施例

实施例 A

结核分枝杆菌菌株耐药性的测定

按照通用方法所述方法，在琼脂稀释试验中测定已知化合物异烟肼、利福平和链霉素对抗结核分枝杆菌菌株 1 至 14 的活性，如表 A 所示。在 3、4 和 5 周后测定 MIC。发现所测试的菌株 1 至 7 对异烟肼、利福平和/或链霉素是敏感性的(S)或耐药性的(R)。结果如下表 A 所示：

表 A

结核分枝杆菌	异烟肼	利福平	链霉素
菌株 1	S	S	S
菌株 2	S	S	S
菌株 3	R	R	S
菌株 4	R	R	R
菌株 5	R	R	S
菌株 6	S	S	S
菌株 7	R	S	R
菌株 8	S	R	S
菌株 9	R	S	R
菌株 10	S	S	S
菌株 11	S	S	S
菌株 12	S	S	S
菌株 13	S	S	S
菌株 14	S	S	S
菌株 15	S	S	S

菌株 15 是实验室菌株 137kV。耐药性和敏感性菌株是从已知具有敏感性/耐药性的患者中分离得到。如果在 3 至 5 周后，在按照通用试验方法的测试中 MIC 高于 20 µg/ml，那么该菌株被认定为耐药性的。

实施例 B

在不同的供试化合物琼脂浓度下，在实施例 A 所述条件下，在琼脂稀释试验中测定供试化合物(TC)对抗如表 A 所示结核分枝杆菌菌株 1 至 5 和 7 的活性。在 3、4 和 5 周后测定 MIC。

测试了下列供试化合物(TC)的活性：

式 I-冠截耳素化合物：	TC-1
式 I-伐奈莫林化合物：	TC-2
式 I-PREF1 化合物：	TC-3
式 I-PREF2 化合物：	TC-4
式 I-PREF3 化合物：	TC-5
式 I-PREF4 化合物：	TC-6
式 I-PREF5 化合物：	TC-7
式 I-PREF6 化合物：	TC-8
式 I-PREF7 化合物：	TC-9
式 I-PREF8 化合物：	TC-10

所得试验结果如下表 B 所述：

表 B

TC/周	对抗结核分枝杆菌菌株的 MIC (µg/ml)					
	1	2	3	4	6	7
TC-1/3	5	5	5	5	10	10
TC-1/4	5	5	5	10	10	20
TC-1/5	5	5	5	10	10	20
TC-2/3	0.5	1	1	5	5	5
TC-2/4	0.5	5	1	5	5	5
TC-2/5	0.5	5	5	5	5	10
TC-3/3	1	5	5	1	5	20
TC-3/4	1	5	5	5	10	20

TC/周	对抗结核分枝杆菌菌株的 MIC ($\mu\text{g/ml}$)					
	1	2	3	4	6	7
TC-3/5	1	5	5	10	10	20
TC-4/3	0.5	5	1	1	5	5
TC-4/4	1	5	1	5	5	5
TC-4/5	1	5	5	5	5	5
TC-5/3	1	5	5	5	5	5
TC-5/4	5	5	5	5	10	10
TC-5/5	5	5	5	10	10	10

实施例 C

实施例 C 是按照实施例 B 的方法进行。所得试验结果如表 C、表 D 和表 E 所示：

表 C

TC/周	对抗结核分枝杆菌菌株的 MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
TC-2/3	0.5	4	2	8	2	4	4	4
TC-2/4*)	0.5	4	2	8	4	4	8	8
TC-4/3	1	4	1	4	2	4	2	2
TC-4/4	2	4	1	4	2	4	4	2
TC-4/5	2	4	1	4	2	4	4	4

*) 在 31 天后测试，因而在 5 周后没有进一步测试。

表 D

TC/周	对抗结核分枝杆菌菌株的 MIC ($\mu\text{g/ml}$)					
	10	11	12	13	14	15
TC-2/3	4	2	4	4	4	2
TC-2/4*)	4	4	4	8	4	4
TC-4/3	2	2	2	2	4	2
TC-4/4	2	2	2	2	4	2
TC-4/5	4	2	4	4	4	4

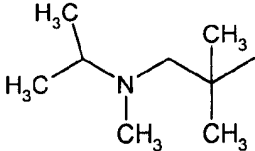
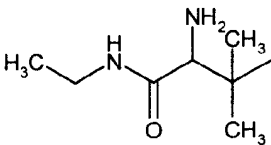
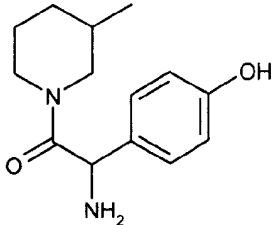
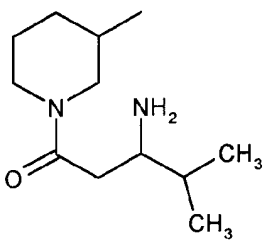
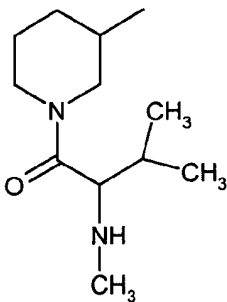
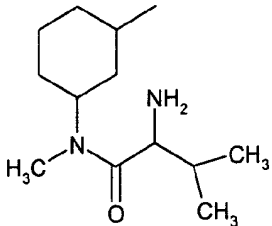
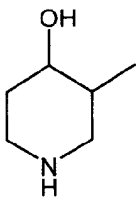
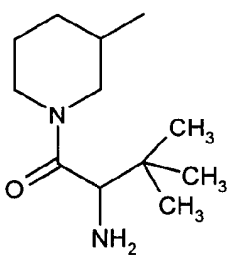
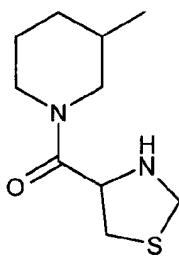
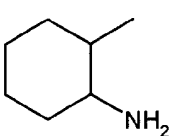
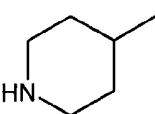
*) 在 31 天后测试, 因而在 5 周后没有进一步测试。

表 E

TC/周	对抗结核分枝杆菌菌株的 MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	1	12	15
TC-6/2	1	1	0.5
TC-7/1	2	32	32
TC-8/1	2	32	32
TC-9/1	8	32	32
TC-10/2	2	16	4

表 B 至 E 中, “TC/周” 一栏中的术语 “TC-编号” 表示如上所定义的供试化合物, 例如 TC-1 表示式 I-冠截耳素化合物; “/周” 表示在测试这类供试化合物时的 MIC 测定点(接种后的周数)。“例如 TC-1/3” 表示在接种后 3 周测定式 I-冠截耳素化合物的 MIC。MIC 是如上所定义的最小抑制浓度。表 B 所示菌株 1 至 4 和 6 至 7、表 C 所示菌株 1 至 9 以及表 D 所示菌株 10 至 15 和表 E 所示菌株 1、12 和 15 表示对应的实施例 A 的结核分枝杆菌菌株。此外, 已经证实其中 R_{EX} 如下表 6 所定义的式 I_{EX} 化合物和式 I'_{EX} 化合物显示对抗菌株 1、12 和 15 的活性(所有测试的化合物均为盐酸盐形式):

表 6

	R_{EX}	R_{EX}	R_{EX}
化合物 I_{EX}			
化合物 I_{EX}			
化合物 I_{EX}			
化合物 I_{EX}			
化合物 I'_{EX}	