

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07H 17/08

A61K 31/70



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98805922.3

[45] 授权公告日 2004 年 10 月 27 日

[11] 授权公告号 CN 1172947C

[22] 申请日 1998.5.29 [21] 申请号 98805922.3

[30] 优先权

[32] 1997. 6. 11 [33] US [31] 60/049,348

[86] 国际申请 PCT/IB1998/000839 1998.5.29

[87] 国际公布 WO1998/056802 英 1998.12.17

[85] 进入国家阶段日期 1999.12.8

[71] 专利权人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格

[72] 发明人 B·S·布罗克 M·A·勒塔威克

金子卓史 秉薇·V·杨

E·A·格拉瑟 程恒淼

审查员 徐 赤

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

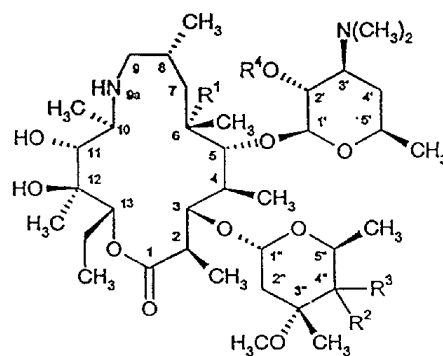
代理人 唐伟杰

权利要求书 6 页 说明书 52 页

[54] 发明名称 4"-取代的-9-脱氧-9A-氮杂
-9A-高红霉素 A 衍生物

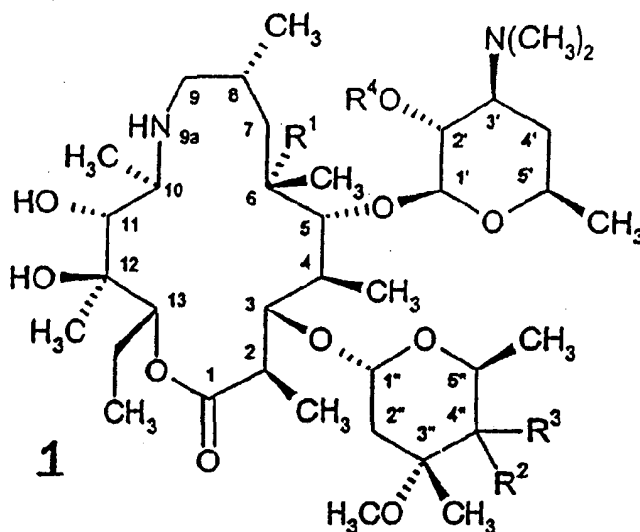
[57] 摘要

本发明涉及通式(1)化合物及其药学上可接受的盐。通式(1)化合物是抗菌剂,可用于治疗各种细菌和原生动物感染。本发明还涉及含有通式(1)化合物的药物组合物以及通过使用通式(1)化合物给药的治疗细菌和原生动物感染的方法。本发明还涉及制备通式(1)化合物的方法以及在制备中有用的中间体。



ISSN 1008-4274

1. 下式化合物或及其药学上可接受的盐,



其中:

R^1 是 H, 羟基或甲氧基;

R^2 是羟基;

R^3 是 C_1-C_{10} 烷基, C_2-C_{10} 链烯基, C_2-C_{10} 炔基, $-CH_2SR^8$, $-CH_2NR^8R^{15}$, $-(CH_2)_m$ (C_6-C_{10} 芳基), 或 $-(CH_2)_m$ (5-10 员杂芳基), 其中 m 是 0-4 的整数, 且前述 R^3 基团可任选被 1-3 个 R^{16} 基团取代;

R^4 是 H 或苄氧羰基;

R^6 和 R^7 分别是甲基;

R^8 是 H, C_1-C_{10} 烷基, C_2-C_{10} 链烯基, C_2-C_{10} 炔基或 $-(CH_2)_m$ (C_6-C_{10} 芳基), m 是 0-4 的整数, 其中前述 R^8 基团, 除了 H, 可任选被 1-3 个 R^{16} 基团取代;

或 R^8 和 R^{15} 可一起形成 4-10 员单环或 5-10 员杂芳环, 其中所述杂芳环任选含有 1 或 2 个 O 原子, 且前述的环可任选被 1-3 个 R^{16} 基团取代;

R^9 是 H 或 C_1-C_6 烷基;

R^{15} 是 H, C_1-C_{10} 烷基, C_2-C_{10} 链烯基或者 C_2-C_{10} 炔基, 其中前述 R^{15} 基团可任选被 1-3 个分别选自卤素和 $-OR^9$ 的取代基任选取代;

每个 R^{16} 独立选自卤素, 氰基, 硝基, 三氟甲基, 叠氮基, $-C(O)$

R^{17} , $-NR^6R^7$, 羟基, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基;

R^{17} 为 H;

条件是当 R^3 是 $-CH_2SR^8$ 时, R^8 不是氢。

2. 按照权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 是羟基, R^2 是羟基, R^3 是 $-CH_2NR^{15}R^8$ 或 $-CH_2SR^8$ 。

3. 按照权利要求 2 的化合物, 其中 R^3 是 $-CH_2NR^8R^{15}$, 且 R^{15} 和 R^8 分别选自 H, C_1-C_{10} 烷基, C_2-C_{10} 链烯基, 和 C_2-C_{10} 炔基, 其中所述 R^{15} 和 R^8 , 除了 H, 可被 1 或 2 个分别选自羟基, 卤素和 C_1-C_6 烷氧基的取代基任选取代。

4. 按照权利要求 3 的化合物, 其中 R^{15} 和 R^8 分别选自: H, 甲基, 乙基, 烯丙基, 正丁基, 异丁基, 2-甲氧乙基, 环戊基, 3-甲氧丙基, 3-乙氧丙基, 正丙基, 异丙基, 2-羟基乙基, 环丙基, 2,2,2-三氟乙基, 2-丙炔基, 仲丁基, 叔丁基和正己基。

5. 按照权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 是羟基, R^2 是羟基, R^3 是 $-CH_2NHR^8$, 且 R^8 是 $-(CH_2)_m(C_6-C_{10}\text{芳基})$ 其中 m 是 0-4 的整数。

6. 按照权利要求 5 的化合物, 其中 R^8 是苯基或苄基。

7. 按照权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 是羟基, R^2 是羟基, R^3 是 $-CH_2NR^{15}R^8$, 且 R^{15} 和 R^8 一起形成 4-10 员单环。

8. 按照权利要求 7 的化合物, 其中 R^{15} 和 R^8 一起形成哌啶子基或吗啉代环。

9. 按照权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 是羟基, R^2 是羟基, R^3 是 $-CH_2NR^{15}R^8$, 且 R^{15} 和 R^8 一起形成被 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基任选取代的 5-10 员杂芳基环。

10. 按照权利要求 9 的化合物, 其中 R^{15} 和 R^8 一起形成吡咯烷子基, 三唑基, 或咪唑基环, 其中所述杂环可被 1 或 2 个甲基任选取代。

11. 按照权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 是羟基, R^2 是羟基, R^3 是 $-CH_2SR^8$, 且 R^8 选自 C_1-C_{10} 烷基, C_2-C_{10} 链烯基, 和 C_2-C_{10} 炔基, 且其中所述 R^8 基团可被 1 或 2 个分别选自羟基, 卤素, 和 C_1-C_6 烷氧基的取代基任选取代。

12. 按照权利要求 11 的化合物, 其中 R^8 是甲基, 乙基, 或 2-羟乙基。

13. 按照权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 是羟基, R^2 是羟基, 且 R^3 选自 C_1-C_{10} 烷基, C_2-C_{10} 链烯基, 和 C_2-C_{10} 炔基, 其中所述 R^3 基可被 1 或 2 个分别选自羟基, $-C(O)R^{17}$, $-NR^6R^7$, 卤素, 氰基, 叠氮基和 C_1-C_6 烷氧基的取代基任选取代。

14. 按照权利要求 13 的化合物, 其中 R^3 是甲基, 烯丙基, 乙烯基, 乙炔基, 1-甲基-1-丙烯基, 3-甲氧基-1-丙炔基, 3-二甲基氨基-1-丙炔基, 1-丙炔基, 3-羟基-1-丙炔基, 3-羟基-1-丙烯基, 3-羟丙基, 3-甲氧基-1-丙烯基, 3-甲氧基丙基, 1-丙炔基, 正丁基, 乙基, 丙基, 2-羟乙基, 叠氮基甲基, 甲酰基甲基, 6-氰基-1-戊炔基, 3-二甲基氨基-1-丙烯基, 或 3-二甲基氨基丙基。

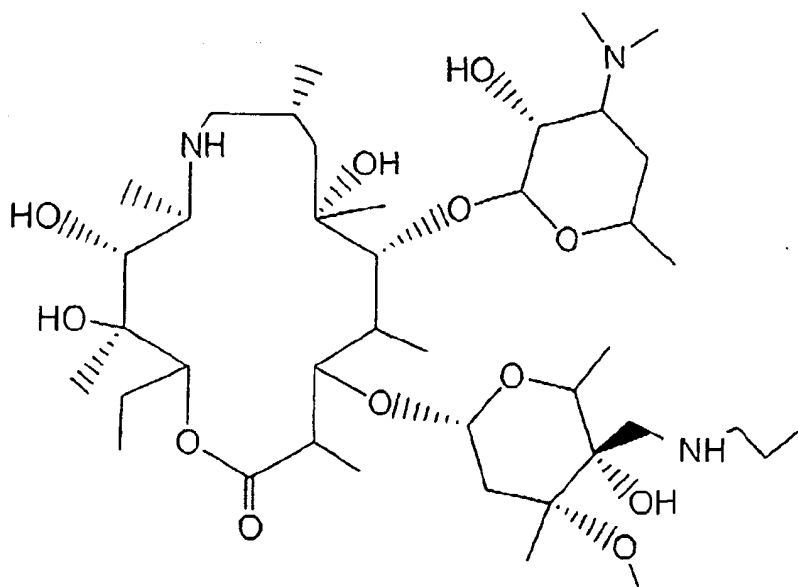
15. 按照权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 是羟基, R^2 是羟基, 且 R^3 是 $-(CH_2)_m$ (5-10 员杂芳基) 其中 m 是 0-4 的整数。

16. 按照权利要求 15 的化合物, 其中 R^3 是 2-噻吩基, 2-吡啶基, 1-甲基-2-咪唑基, 2-呋喃基, 或 1-甲基-2-吡咯基。

17. 按照权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 是羟基, R^2 是羟基, R^3 是 $-(CH_2)_m$ (C_6-C_{10} 芳基) 其中 m 是 0-4 的整数。

18. 按照权利要求 17 的化合物, 其中 R^3 是苯基。

19. 具有下列结构的化合物:

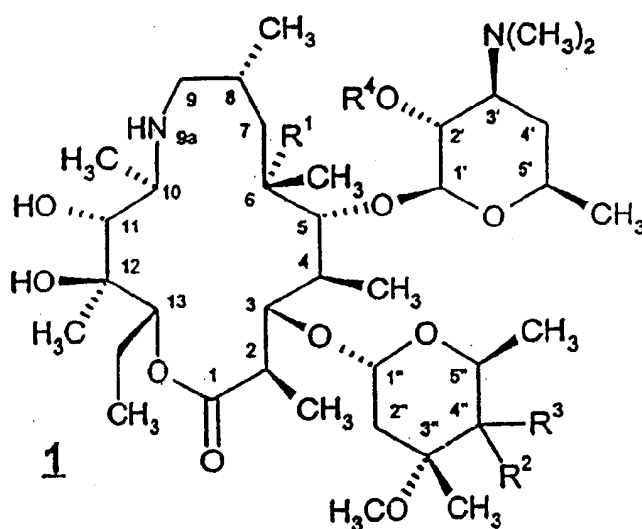


20. 用于治疗哺乳动物, 鱼或鸟的细菌感染或原生动物的药物组

合物, 包括治疗有效量的权利要求 1 的化合物和药学上可接受的载体。

21. 权利要求 1 的化合物用于制备治疗哺乳动物、鱼或鸟的细菌感染或原生动物感染的药物的用途。

22. 制备下式化合物或其药学上可接受的盐的方法



其中:

R^1 是 H, 羟基或甲氧基;

R^2 是羟基;

R^3 是 $-\text{CH}_2\text{SR}^8$ 或 $-\text{CH}_2\text{NR}^8\text{R}^{15}$;

R^4 是 H 或苄氧羰基;

R^6 和 R^7 分别是甲基;

R^8 是 H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 链烯基, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 炔基或 $-(\text{CH}_2)_m$ ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基), m 是 0-4 的整数, 其中前述 R^8 基团, 除了 H, 可任选被 1-3 个 R^{16} 基团取代;

或 R^8 和 R^{15} 可一起形成 4-10 员单环或 5-10 员杂芳环, 其中所述杂芳环任选含有 1 或 2 个 O 原子, 且前述的环可任选被 1-3 个 R^{16} 基团取代;

R^9 是 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基;

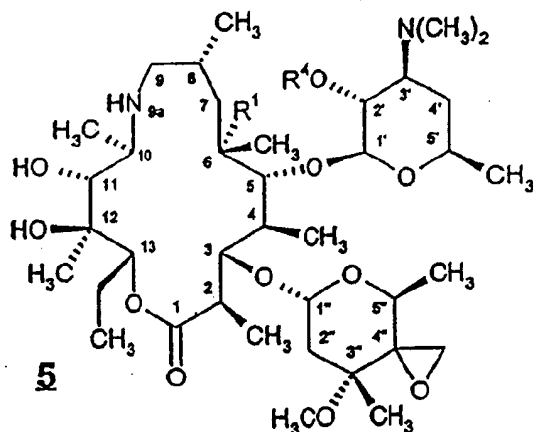
R^{15} 是 H, C_1-C_{10} 烷基, C_2-C_{10} 链烯基或者 C_2-C_{10} 炔基, 其中前述 R^{15} 基团可任选被 1-3 个分别选自卤素和 $-OR^9$ 的取代基任选取代;

每个 R^{16} 独立选自卤素, 氰基, 硝基, 三氟甲基, 叠氮基, $-C(O)R^{17}$, $-NR^6R^7$, 羟基, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基;

R^{17} 为 H;

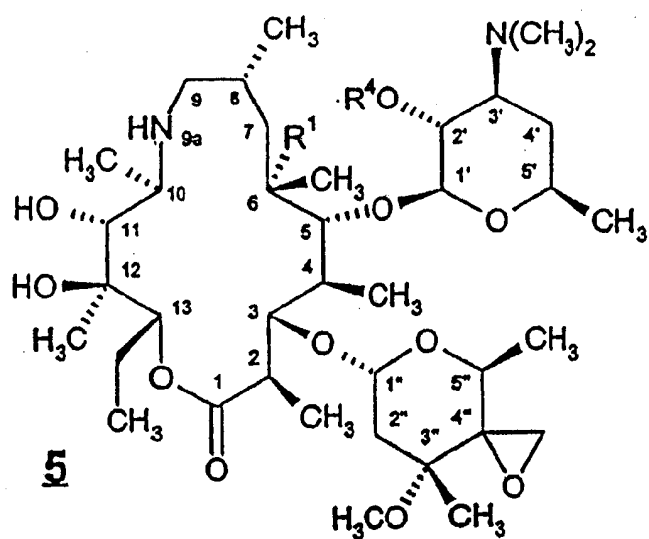
条件是当 R^3 是 $-CH_2SR^8$ 时, R^8 不是氢。

包括用通式 HSR^8 或 $HNR^{15}R^8$, 其中 n, R^{15} 和 R^8 定义如上的化合物与下式化合物进行反应,



其中 R^1 和 R^4 定义如上, 其中, 如果使用通式 HSR^8 化合物, 所得通过 $-CH_2SR^8$ 取代基可任选地氧化为 $-CH_2S(O)R^8$ 或 $-CH_2S(O)_2R^8$ 。

23. 下面通式化合物或其药学上可接受的盐:



其中

R^1 是 H, 羟基或甲氧基, 且

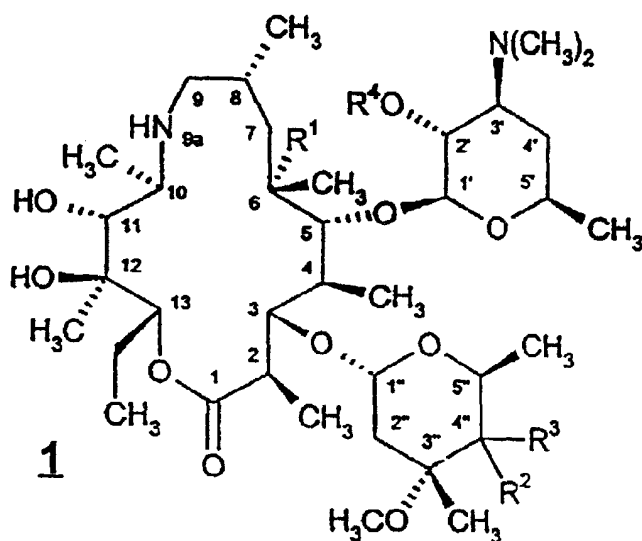
R^4 是 H, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$ 或羟基保护基; 且
每个 R^9 和 R^{10} 分别是 H 或 C_1 - C_6 烷基。

4''-取代的-9-脱氧-9A-氮杂-9A-高红霉素 A 衍生物

本发明涉及新的 C-4'' 取代的 9-脱氧-9a-氮杂-9a-高红霉素 A 的衍生物，它可在包括人在内的哺乳动物，以及鱼和鸟中用作抗菌剂和抗原生动物剂。本发明还涉及含有新化合物的药物组合物，和通过对需要治疗的哺乳动物，鱼和鸟使用新化合物给药治疗哺乳动物，鱼和鸟的细菌感染和原生动物感染的方法。

已知大环内酯抗生素用于治疗哺乳动物，鱼和鸟中广谱的细菌感染和原生动物感染。这些抗生素包括红霉素 A 的各种衍生物，如阿齐霉素，该物质是商业可得的且在美国专利 4,474,768 和 4,517,359 中有述，这两篇文献在此全文引作参考。如阿齐霉素和其他大环内酯抗生素一样，本发明的大环内酯化合物具有如下所述的强有力的抗各种细菌感染和原生动物感染的活性。

本发明涉及下式化合物及其药学上可接受的盐，



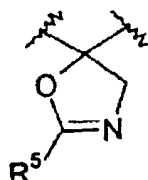
其中：

R^1 是 H，羟基或甲氧基；

R^2 是羟基；

R^3 是 $C_1 - C_{10}$ 烷基, $C_2 - C_{10}$ 链烯基, $C_2 - C_{10}$ 炔基, 氟基, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, 其中 n 是 0-2 的整数, $-\text{CH}_2\text{OR}^8$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{OR}^9)\text{R}^8$, $-\text{CH}_2\text{NR}^8\text{R}^{15}$, $-(\text{CH}_2)_m(\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ 芳基), 或 $-(\text{CH}_2)_m(5-10$ 员杂芳基), 其中 m 是 0-4 的整数, 且前述 R^3 基团可任意被 1-3 个 R^{16} 基团取代;

或 R^2 和 R^3 一起形成如下的噁唑环基



R^4 是 H, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, 或羟基保护基;

R^5 是 $-\text{SR}^8$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, 其中 n 是 0 或 1, $C_1 - C_{10}$ 烷基, $C_2 - C_{10}$ 链烯基, $C_2 - C_{10}$ 炔基, $-(\text{CH}_2)_m(\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ 芳基), $-(\text{CH}_2)_m(5-10$ 员杂芳基), 其中 m 是 0-4 的整数, 且前述 R^5 基团可任意被 1-3 个 R^{16} 基团取代;

每个 R^6 和 R^7 分别是 H, 羟基, $C_1 - C_6$ 烷氧基, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_2 - C_6$ 链烯基, $C_2 - C_6$ 炔基, $-(\text{CH}_2)_m(\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ 芳基), 或 $-(\text{CH}_2)_m(5-10$ 员杂芳基), 其中 m 是 0-4 的整数;

每个 R^8 分别是 H, $C_1 - C_{10}$ 烷基, $C_2 - C_{10}$ 链烯基, $C_2 - C_{10}$ 炔基, $-(\text{CH}_2)_q\text{CR}^{11}\text{R}^{12}(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, 其中 q 和 r 分别是 0-3 的整数, 但 q 和 r 不能同时为 0, $-(\text{CH}_2)_m(\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ 芳基), 或 $-(\text{CH}_2)_m(5-10$ 员杂芳基), 其中 m 是 0-4 的整数, 且前述 R^8 基团, 除了 H, 可任意被 1-3 个 R^{16} 基团取代;

或其中 R^8 是 $-\text{CH}_2\text{NR}^8\text{R}^{15}$, R^8 和 R^{15} 可一起形成 4-10 员单环或饱和多环或 5-10 员杂芳环, 其中所述饱和的杂芳环任意含有 1 或 2 个选自 O, S 的杂原子和 $-\text{N}(\text{R}^8)-$, 除了与 R^8 和 R^{15} 相连的氮原子, 所述饱和环任意含有 1 或 2 个碳-碳双键或三键, 且所述饱和环和杂芳环可任意被 1-3 个 R^{16} 基团取代;

每个 R^9 和 R^{10} 分别是 H 或 $C_1 - C_6$ 烷基;

每个 R^{11} , R^{12} , R^{13} 和 R^{14} 分别选自 H, $C_1 - C_{10}$ 烷基, $-(\text{CH}_2)_m(\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ 芳基), 和 $-(\text{CH}_2)_m(5-10$ 员杂芳基), 其中 m 是 0-4 的整数, 且其中前

述 R^{11} , R^{12} , R^{13} 和 R^{14} 基团, 除了 H, 可任意被 1-3 个 R^{16} 基团取代;

或 R^{11} 和 R^{13} 一起形成其中 p 是 0-3 整数的 $-(CH_2)_p-$, 如 4-7 员饱和环, 其中可任意包括 1 或 2 个碳-碳双键或三键;

或 R^{13} 和 R^{14} 一起形成 4-10 员单环或饱和多环或 5-10 员杂芳环, 其中所述饱和环和杂芳环任意含有 1 或 2 个选自 O, S 的杂原子和 $-N(R^8)-$, 除了与 R^{13} 和 R^{14} 相连的氮原子, 所述饱和环任意含有 1 或 2 个碳-碳双键或三键, 且所述饱和环和杂芳环可任意被 1-3 个 R^{16} 基团取代;

R^{15} 是 H, C_1-C_{10} 烷基, C_2-C_{10} 链烯基或者 C_2-C_{10} 炔基, 其中前述 R^{15} 基团可任意被 1-3 个分别选自卤素和 $-OR^9$ 的取代基任意取代;

每个 R^{16} 分别选自卤素, 氰基, 硝基, 三氟甲基, 叠氮基, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)OR^{17}$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, 羟基, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, $-(CH_2)_m(C_6-C_{10})$ 芳基), 和 $(CH_2)_m(5-10$ 员环杂芳基), 其中 m 是 0-4 的整数, 且其中所述芳基和杂芳基取代基可被 1 或 2 个分别选自卤素, 氰基, 硝基, 三氟甲基, 叠氮基, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)OR^{17}$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, 羟基, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基的取代基任意取代;

每个 R^{17} 分别选自 H, C_1-C_{10} 烷基, C_2-C_{10} 链烯基, C_2-C_{10} 炔基, $-(CH_2)_m(C_6-C_{10})$ 芳基), 和 $(CH_2)_m(5-10$ 员环杂芳基), 其中 m 是 0-4 的整数;

条件是当 R^3 是 $-CH_2S(O)_nR^8$ 时, R^8 不是氢。

优选的式 I 化合物包括那些其中 R^1 是羟基, R^2 是羟基, R^3 是 $-CH_2NR^{15}R^8$ 或 $-CH_2SR^8$, 且 R^4 是 H 的化合物。

其它优选的式 I 化合物包括那些其中 R^1 是羟基, R^2 是羟基, R^3 是 $-CH_2NR^8R^{15}$, R^4 是 H, R^{15} 和 R^8 分别选自 H, C_1-C_{10} 烷基, C_2-C_{10} 链烯基, C_2-C_{10} 炔基, 其中所述 R^{15} 和 R^8 , 除了为 H, 可被 1 或 2 个分别选自羟基, 卤素和 C_1-C_6 烷氧基的取代基任意取代。具有前述通式的特别优选的化合物包括那些其中 R^{15} 是 H 或选自下面的取代基, 其中 R^8 分别选自: 甲基, 乙基, 烯丙基, 正丁基, 异丁基, 2-甲氧乙

基, 环戊基, 3-甲氧丙基, 3-乙氧丙基, 正丙基, 异丙基, 2-羟基乙基, 环丙基, 2,2,2-三氟乙基, 2-丙炔基, 仲丁基, 叔丁基和正己基。

其他优选的通式 1 化合物包括那些其中 R^1 是羟基, R^2 是羟基, R^3 是 $-\text{CH}_2\text{NHR}^8$, R^4 是 H, 且 R^8 是 $-(\text{CH}_2)_m(\text{C}_6-\text{C}_{10} \text{芳基})$ 其中 m 是 0-4 的整数的化合物。具有前述通式结构的特别优选的化合物包括那些其中 R^8 是苯基或苄基的化合物。

其他优选的通式 1 化合物包括那些其中 R^1 是羟基, R^2 是羟基, R^3 是 $-\text{CH}_2\text{N} R^{15}R^8$, R^4 是 H, R^{15} 和 R^8 一起形成饱和环的化合物。具有前述通式结构的特别优选的化合物包括那些其中 R^6 和 R^8 一起形成嘧啶子基, 三亚甲基亚氨基或吗啉代环的化合物。

其他优选的通式 1 化合物包括那些其中 R^1 是羟基, R^2 是羟基, R^3 是 $-\text{CH}_2\text{N} R^{15}R^8$, R^4 是 H, R^{15} 和 R^8 一起形成被 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基任意取代的杂芳基环的化合物。具有前述通式结构的特别优选的化合物包括那些其中 R^{15} 和 R^8 一起形成吡咯烷基, 三唑基, 或咪唑基环, 其中杂环可被 1 或 2 个甲基任意取代的化合物。

其他优选的通式 1 化合物包括那些其中 R^1 是羟基, R^2 是羟基, R^3 是 $-\text{CH}_2\text{SR}^8$, R^4 是 H, 且 R^8 选自 C_1-C_{10} 烷基, C_2-C_{10} 链烯基, 和 C_2-C_{10} 炔基, 且其中所述 R^8 基团可被 1 或 2 个分别选自羟基, 卤素, 和 C_1-C_6 烷氧基的取代基任意取代的化合物。具有前述通式结构的特别优选的化合物包括那些其中 R^8 是甲基, 乙基, 或 2-羟乙基的化合物。

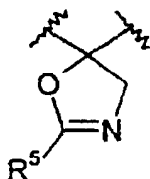
其他优选的通式 1 化合物包括那些其中 R^1 是羟基, R^2 是羟基, R^4 是 H, 且 R^3 选自 C_1-C_{10} 烷基, C_2-C_{10} 链烯基, 和 C_2-C_{10} 炔基, 其中所述 R^3 基可被 1 或 2 个分别选自羟基, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, 卤素, 氰基, 叠氨基, 5-10 员杂芳基, 和 C_1-C_6 烷氧基的取代基任意取代的化合物。具有前述通式结构的特别优选的化合物包括那些其中 R^3 是甲基, 烯丙基, 乙烯基, 乙炔基, 1-甲基-1-丙烯基, 3-甲氧基-1-丙炔基, 3-二甲基氨基-1-丙炔基, 2-吡啶基乙炔基, 1-丙炔

基, 3-羟基-1-丙炔基, 3-羟基-1-丙烯基, 3-羟丙基, 3-甲氧基-1-丙烯基, 3-甲氧基丙基, 1-丙炔基, 正丁基, 乙基, 丙基, 2-羟乙基, 甲酰基甲基, 6-氟基-1-戊炔基, 3-二甲基氨基-1-丙烯基, 或 3-二甲基氨基丙基的化合物。

其他优选的通式 1 化合物包括那些 R^1 是羟基, R^2 是羟基, R^4 是 H, R^3 是 $-(CH_2)_m$ (5-10 员杂芳基) 其中 m 是 0-4 的整数的化合物。具有前述通式结构的特别优选的化合物包括那些其中 R^3 是 2-噻吩基, 2-吡啶基, 1-甲基-2-咪唑基, 2-呋喃基, 或 1-甲基-2-吡咯基的化合物。

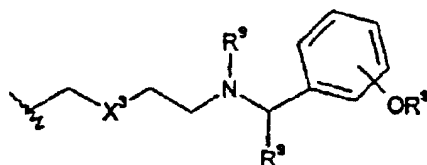
其他优选的通式 1 化合物包括那些 R^1 是羟基, R^2 是羟基, R^4 是 H, R^3 是 $-(CH_2)_m$ (C_6 - C_{10} 芳基) 其中 m 是 0-4 的整数的化合物。具有前述通式结构的特别优选的化合物包括那些其中 R^3 是苯基的化合物。

特别优选的通式 1 化合物包括那些其中 R^2 和 R^3 一起形成如下所示的噁唑基环的化合物



其中 R^5 定义如上。

特别优选的通式 1 化合物包括那些其中 R^3 是选自下列基团的化合物:



其中 X^3 是 O, S 或 $-N(R^{15})-$, 且其中 $-OR^3$ 基团可连接到苯环上任一可能的碳原子上。

本发明还涉及用于治疗哺乳动物, 鱼或鸟中细菌感染或原生动物的药物组合物, 它包括治疗有效量的通式 1 化合物或其药学上可接受的盐, 和药学上可接受的载体。

本发明还涉及治疗哺乳动物，鱼或鸟中细菌感染或原生动物感染的方法，包括使用治疗有效量的通式 1 化合物或其药学上可接受的盐对所述哺乳动物，鱼或鸟给药。

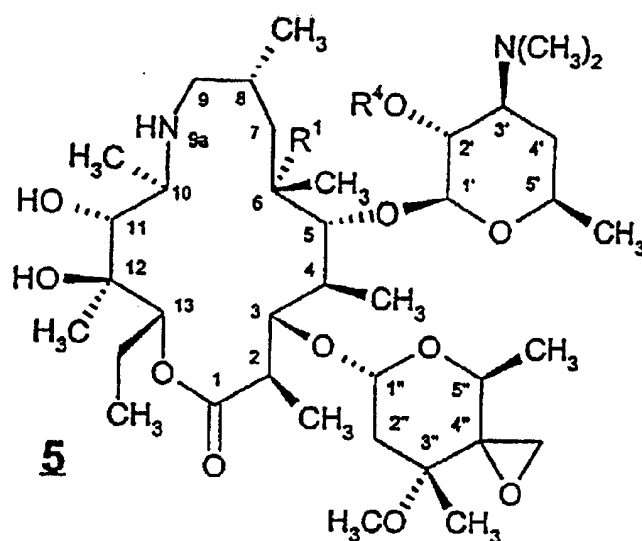
这里使用的术语“治疗”，除非另有说明，包括使用本发明的方法治疗或预防细菌感染或原生动物感染。

这里使用的，除非另有说明，术语“细菌感染”和“原生动物感染”包括发生在哺乳动物，鱼和鸟中的细菌感染和原生动物感染，以及可通过使用抗生素如本发明的化合物给药治疗和预防的涉及细菌感染和原生动物感染的疾病。这类细菌感染和原生动物感染，以及涉及这些感染的疾病，包括：涉及被肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)，流感嗜血菌 (*Haemophilus influenzae*)，粘膜炎莫拉氏菌 (*Moraxella catarrhalis*)，金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)，或消化链球菌 (*Peptostreptococcus* spp.) 感染的肺炎，中耳炎，鼻窦炎，支气管炎，扁桃体炎，和乳突炎；涉及被酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*)，Groups C 和 G 链球菌，梭菌 (*Clostridium diphtheriae*)，或溶血放线杆菌 (*Actinobacillus haemolyticus*) 感染的咽炎，风湿性发烧和肾小球性肾炎；涉及被肺炎枝原体 (*Mycoplasma pneumoniae*)，侵肺军团菌 (*Legionella pneumophila*)，肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)，流感嗜血菌 (*Haemophilus influenzae*)，或肺炎衣原体 (*Chlamydia pneumoniae*) 感染的呼吸道感染；涉及被金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)，凝固酶-阳性葡萄球菌 (coagulase-positive staphylococci) (即，表皮葡萄球菌，溶血葡萄球菌，等)，酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*)，无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*)，链球菌 C-F 组 (Streptococcal groups C-F) (minutecolony streptococci)，viridans streptococci，极小棒杆菌 (*Corynebacterium minutissimum*)，梭菌 (*Clostridium* spp.)，或汉巴尔通氏体 (*Bartonella henselae*) 感染的非并发的皮肤和软组织感染 (uncomplicated skin and soft

tissue infections), 脓肿和骨髓炎, 和产后高烧; 涉及被腐生葡萄球菌 (*Staphylococcus saprophyticus*) 或 肠球菌 (*Enterococcus* spp.) 感染的非并发的急性尿道感染; 涉及被砂眼衣原体 (*Chlamydia trachomatis*), 杜氏嗜血菌 (*Haemophilus ducreyi*), 彻白密螺旋体 (*Treponema pallidum*), 解脲尿枝原体 (*Ureaplasma urealyticum*), 或淋病奈瑟氏球菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) 感染的尿道炎和子宫颈炎; 和性传播疾病; 涉及被金黄色葡萄球菌, Groups A, B, and 链球菌感染的毒素疾病 (食物中毒和中毒性休克综合征), 或涉及幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 感染的溃疡; 涉及被回归热疏螺旋体 (*Borrelia recurrentis*) 感染的全身性发热综合征; 涉及被布氏疏螺旋体 (*Borrelia burgdorferi*) 感染的 Lyme 疾病; 涉及被砂眼衣原体 (*Chlamydia trachomatis*), 淋病奈瑟氏球菌 (*Neisseria gonorrhoeae*), 金黄色葡萄, 肺炎链球菌 (*S. pneumoniae*), 酿脓链球菌 (*S. pyogenes*), 溶血嗜血菌, 或利斯特氏菌属 (*Listeria* spp.) 感染的结膜炎, 角膜炎和泪囊炎; 涉及被鸟分枝杆菌 (*Mycobacterium avium*) 或胞内分枝杆菌 (*Mycobacterium intracellulare*) 感染的传染性鸟分枝杆菌综合征疾病 (disseminated *Mycobacterium, avium* complex (MAC) disease); 涉及被空肠弯曲杆菌 (*Campylobacter jejuni*) 感染的胃肠炎; 涉及被 *Cryptosporidium* spp 感染的肠内原生动物感染; 涉及被绿色链球菌感染的牙原性感染; 涉及被百日咳博德特氏菌 (*Bordetella pertussis*) 感染的顽固性咳嗽; 涉及被产气荚膜梭菌 (*Clostridium perfringens*) 或拟杆菌类 (*Bacteroids* spp.) 感染的气性坏疽; 和涉及幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 或肺炎衣原体 (*Chlamydia pneumoniae*) 感染的动脉硬化。可被治疗和预防的动物中细菌感染和原生动物感染以及涉及这些感染的疾病包括下列疾病: 涉及被溶血巴斯德氏菌, 多杀巴斯德氏菌, 牛枝原体 (*Mycoplasma bovis*), 或博德特氏菌 (*Bordetella* spp.) 感染的牛呼吸疾病; 涉及被大肠杆菌或原生动物门 (protozoa) (即, 球虫类, cryptosporidia, 等.) 感染的母牛肠疾病; 涉及被金黄色葡萄球菌 (*Staph. aureus.*),

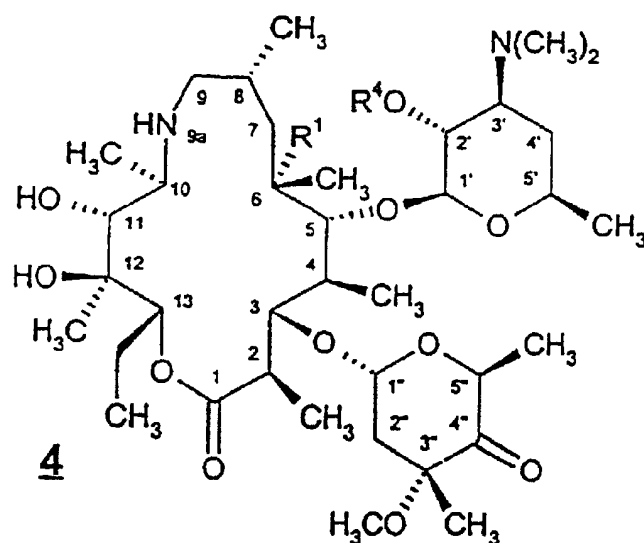
乳房链球菌 (*Strep. uberis*), 无乳链球菌 (*Strep. agalactiae*), 停乳链球菌 (*Strep. dysgalactiae*), 克雷伯氏菌 (*Klebsilla* spp.), 棒状杆菌属 (*Corynebacterium*), 或肠球菌 (*Enterococcus* spp.) 感染的奶牛乳腺炎; 涉及被肺炎放线杆菌., 多杀巴斯德氏菌, 或支原体属 (*Mycoplasma* spp) 感染的猪呼吸疾病; 涉及被大肠杆菌, *lawsonia intracellularis*, 沙门氏菌 (*Salmonella*), 或猪痢疾小蛇菌 (*Serpulina hyodysenteriae*) 感染的猪肠疾病; 涉及被梭杆菌 (*Fusobacterium* spp) 感染的母牛 footrot; 涉及被大肠杆菌感染的母牛子宫炎; 涉及被坏死梭杆菌 (*Fusobacterium necrophorum*) 或节瘤偶蹄形菌 (*Bacteroides nodosus*) 感染的母牛长毛瘤 (cow hairy warts); 涉及被牛莫拉氏菌 (*Moraxella bovis*) 感染的母牛传染性结膜炎; 涉及被原生动物门 (即 neosporium) 感染的母牛早产流产; 涉及被大肠杆菌. 感染的在猫和狗中的尿道感染; 涉及被表皮葡萄球菌 (*Staph. epidermidis*), 中间葡萄球菌 (*Staph. intermedius*), 凝固酶葡萄球菌 (*coagulase neg. Staph.*) 或多杀巴斯德氏菌感染的在猫和狗中的皮肤和软组织感染; 和涉及被产碱杆菌属 (*Alcaligenes* spp.), 拟杆菌类 (*Bacteroides* spp.), 梭菌属 (*Clostridium* spp.), 肠杆菌 (*Enterobacter* spp.), 真杆菌属 (*Eubacterium*), 消化链球菌 (*Peptostreptococcus*), 卟啉单胞菌 (*Porphyromonas*), 或普雷沃氏菌 (*Prevotella*) 感染的在狗或猫中的牙齿或口腔感染. 其他可使用本发明方法治疗和预防的细菌感染和原生动物感染以及涉及这些感染的疾病可参见 J.P. Sanford 等., "the Sanford Guide To Antimicrobial Therapy," 第26版 (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996).

本发明还涉及制备上述通式 1 化合物或其药学上可接受的盐的方法, 其中 R^3 是 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ 或 $-\text{CH}_2\text{NR}^8\text{R}^{15}$, 其中 n , R^{15} 和 R^8 定义如上, 条件是当 R^3 是 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$ 时 R^8 不是 H, 其包括用通式 HSR^8 , HOR^8 或 $\text{HNR}^{15}\text{R}^8$, 其中 n , R^{15} 和 R^8 定义如上的化合物处理下式化合物



其中 R^1 和 R^4 定义如上, 可选择性的接着将 $-SR^8$ 取代基氧化为 $-S(O)R^8$ 或 $-S(O)_2R^8$.

在上述制备通式 1 化合物或其药学上可接受的盐的方法的另一方面, 上述通式 5 化合物通过用 $(CH_3)_3S(O)_nX^2$, 其中 n 是 0 或 1 且 X^2 是卤素, $-BF_4$ 或 $-PF_6$, 优选碘或 $-BF_4$, 在碱如叔丁醇钾, 叔丁醇钠, 乙醇钠, 氢化钠, 1,1,3,3-四甲基胍, 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯, 1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯, 六甲基二硅氮烷钾 (KHMDs) (potassium hexamethyldisilazide), 乙醇钾, 或甲醇钠, 优选 KHMDs 或含钠的碱如氢化钠存在下处理下式化合物



其中 R^1 和 R^4 定义如上。

本发明还涉及使用定义如上的上述通式 4 和 5 的化合物制备上述通式 1 化合物及其药学上可接受的盐。

这里使用的术语“羟基保护基”，除非另有说明，包括乙酰基，苄氧羰基，和本领域技术人员熟知的各种羟基保护基，如 T.W. Greene, P. G. M. Wuts, “Protective Groups In Organic Synthesis,” (J. Wiley & Sons, 1991) 中所述的保护基。

这里使用的术语“卤素”，除非另有说明，包括氟，氯，溴或碘。

这里使用的术语“烷基”，除非另有说明，包括具有直链，环状或支链或它们混合的饱和单价烃残基。应理解当指环状部分时，在所述烷基中至少存在 3 个碳原子。这类环状部分包括环丙基，环丁基和环戊基。

这里使用的术语“烷氧基”，除非另有说明，包括-O-烷基，其中烷基定义如上。

这里使用的术语“芳基”，除非另有说明，包括通过除去一个氢衍生自芳香烃的有机残基，如苯基或萘基。

这里使用的术语“5-10 员杂芳基”，除非另有说明，包括含有 1 个或多个分别选自 O, S 和 N 的杂原子的芳香杂环基，其中每个杂环基在环系中具有 5-10 个原子。合适的 5-10 员杂芳基的例子包括吡啶基，咪唑基，噻唑基，吡唑基，(1,2,3)-和(1,2,4)-三唑基，吡嗪基，四唑基，呋喃基，噻吩基，异噻唑基，噁唑基，吡咯基和噻唑基。

这里使用的术语“药学上可接受的盐”，除非另有说明，包括可存在于本发明化合物中的酸或碱基的盐。本发明化合物实质上是碱性的，可与各种无机和有机酸形成盐。可用于制备本发明碱性化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸是那些形成非毒性酸加成盐的酸，即，盐含有药学上可接受的阴离子，如盐酸盐，氢溴酸盐，氢碘酸盐，硝酸盐，硫酸盐，硫酸氢盐，磷酸盐，酸式磷酸盐，异烟酸盐，乙酸盐，乳酸盐，水杨酸盐，柠檬酸盐，酸式柠檬酸盐，酒石酸盐，泛酸盐，

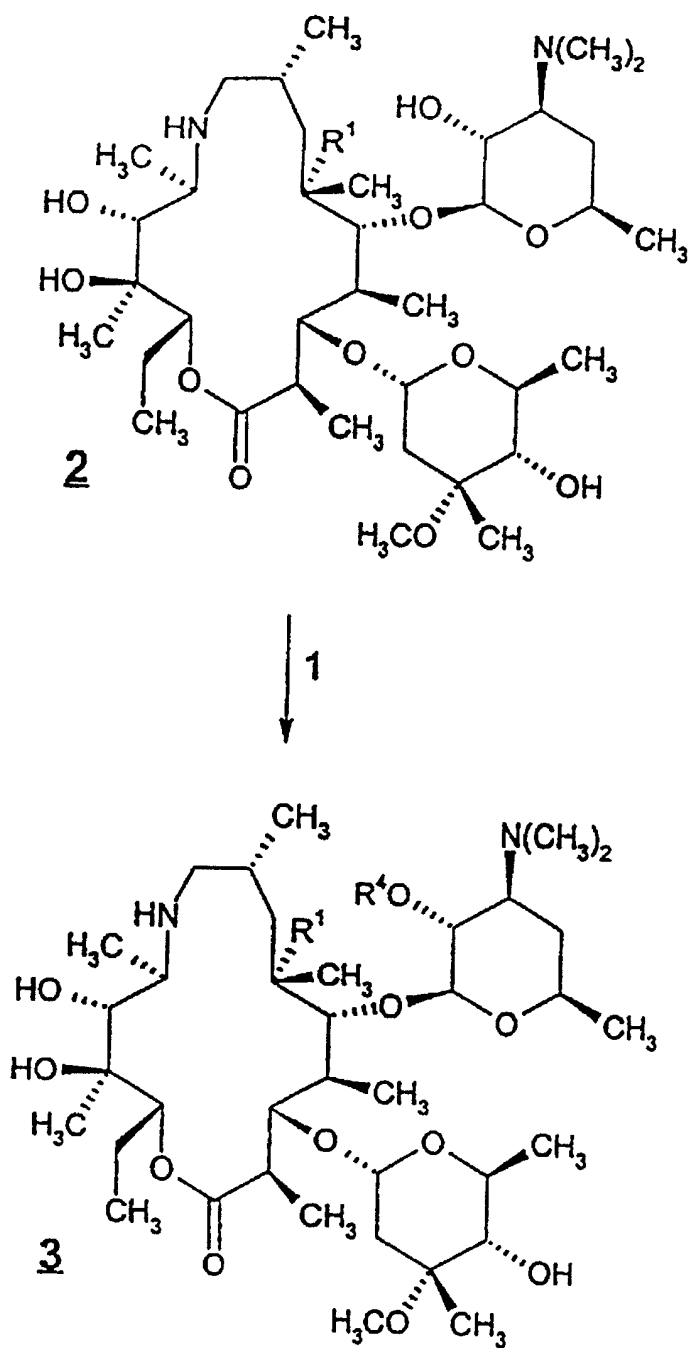
酒石酸氢盐, 抗坏血酸盐, 琥珀酸盐, 马来酸盐, 龙胆酸盐, 富马酸盐, 葡萄糖酸盐, 葡萄糖二酸盐, 蔗糖盐, 甲酸盐, 苯甲酸盐, 谷氨酸盐, 甲磺酸盐, 乙磺酸盐, 苯磺酸盐, 对甲苯磺酸盐和双羧基酸盐[即, 1, 1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-羧甲酸盐)]. 包括氨基部分的本发明的化合物, 除了上述酸外, 可与各种氨基酸形成药学上可接受的盐。

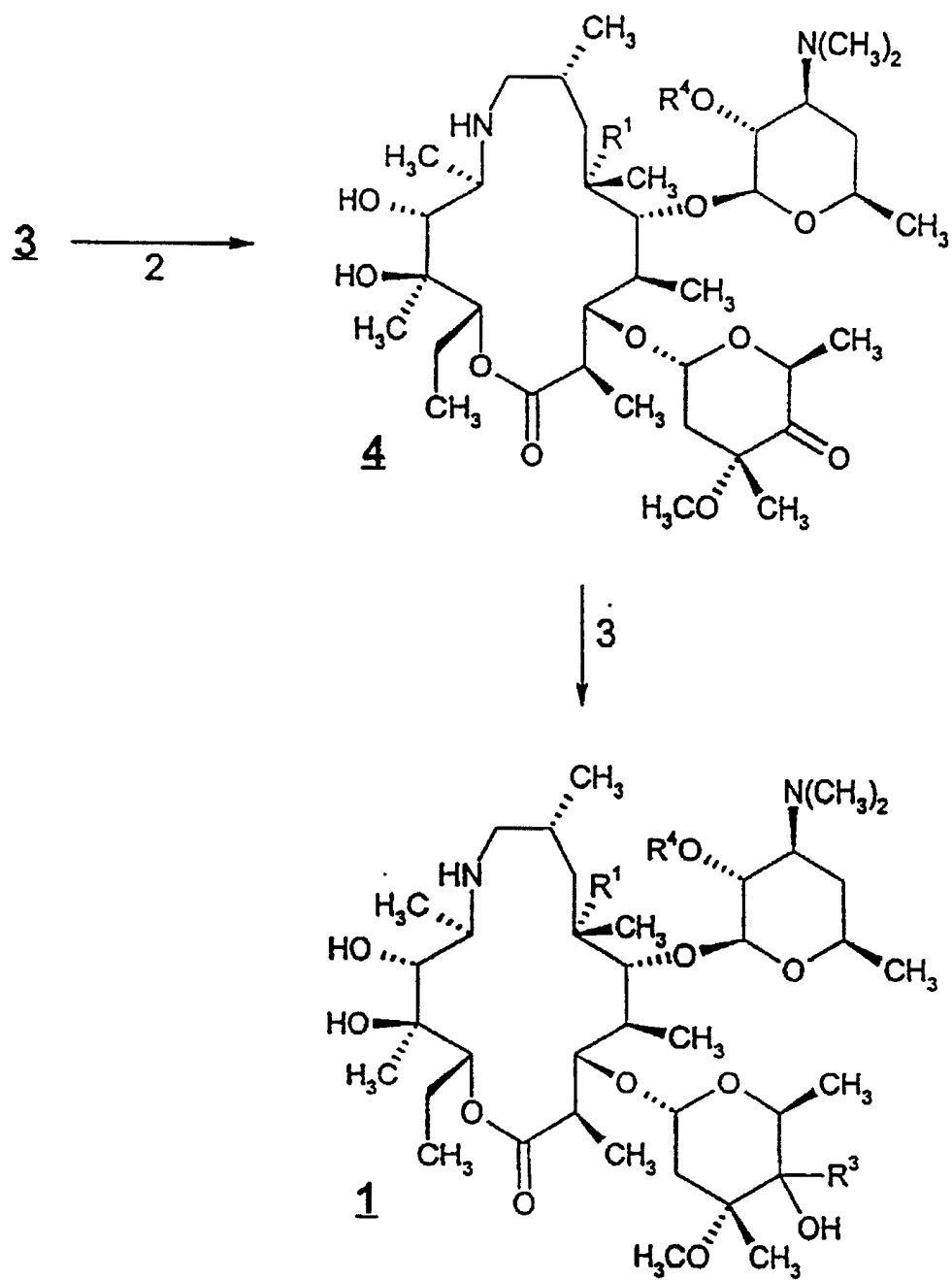
那些性质上是酸性的本发明化合物可与各种药学上可接受的阳离子形成碱盐。这些盐的例子包括碱金属和碱土金属盐, 特别是本发明化合物的钙, 镁, 钠和钾盐。

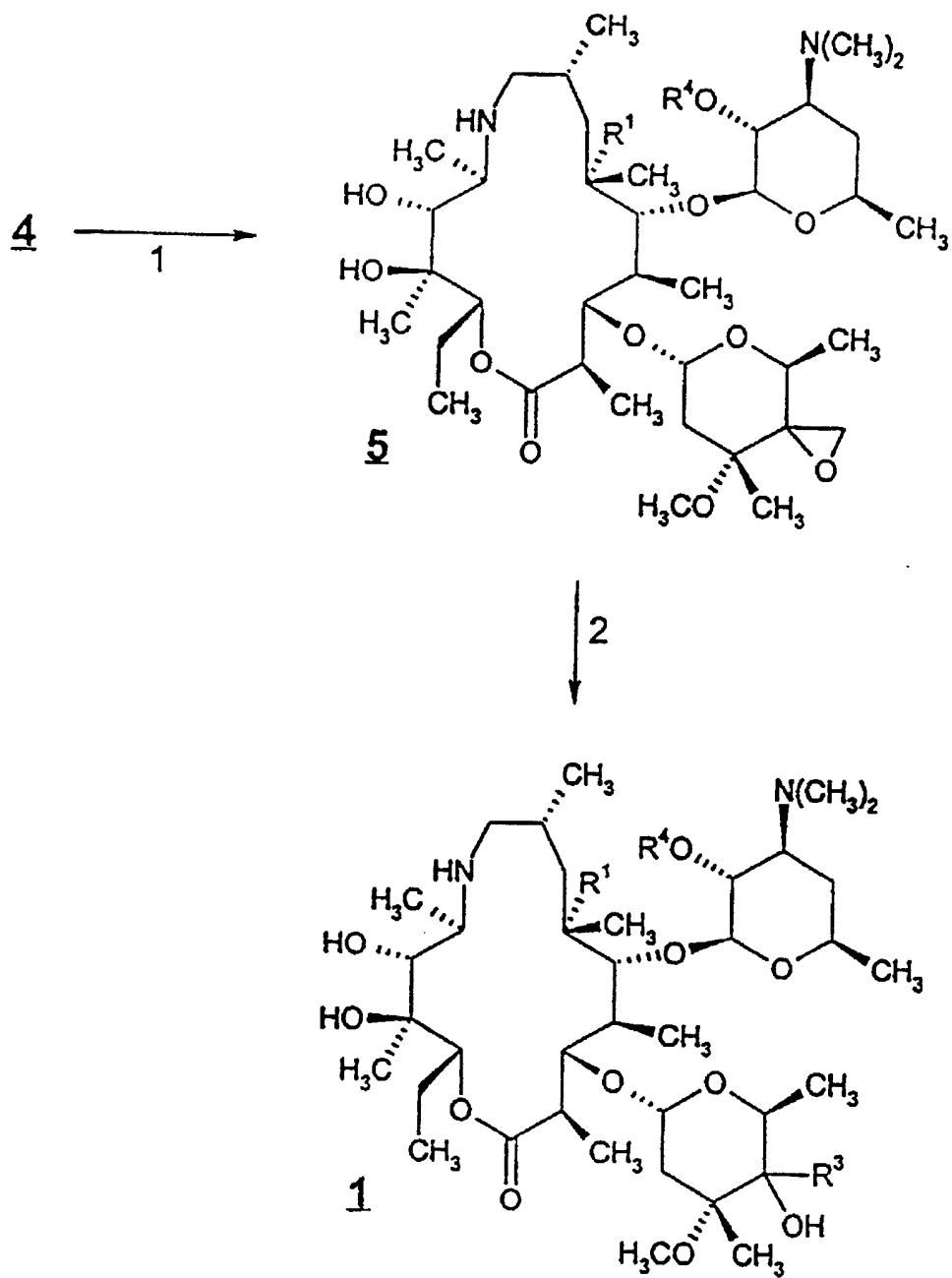
本发明些的化合物可含有不对称中心, 并因此存在不同的对映体和非对映体。本发明涉及使用本发明化合物的所有光学活性异构体和立体异构体, 和它们的混合物, 并涉及所有使用或含有它们的药物组合物和治疗方法。

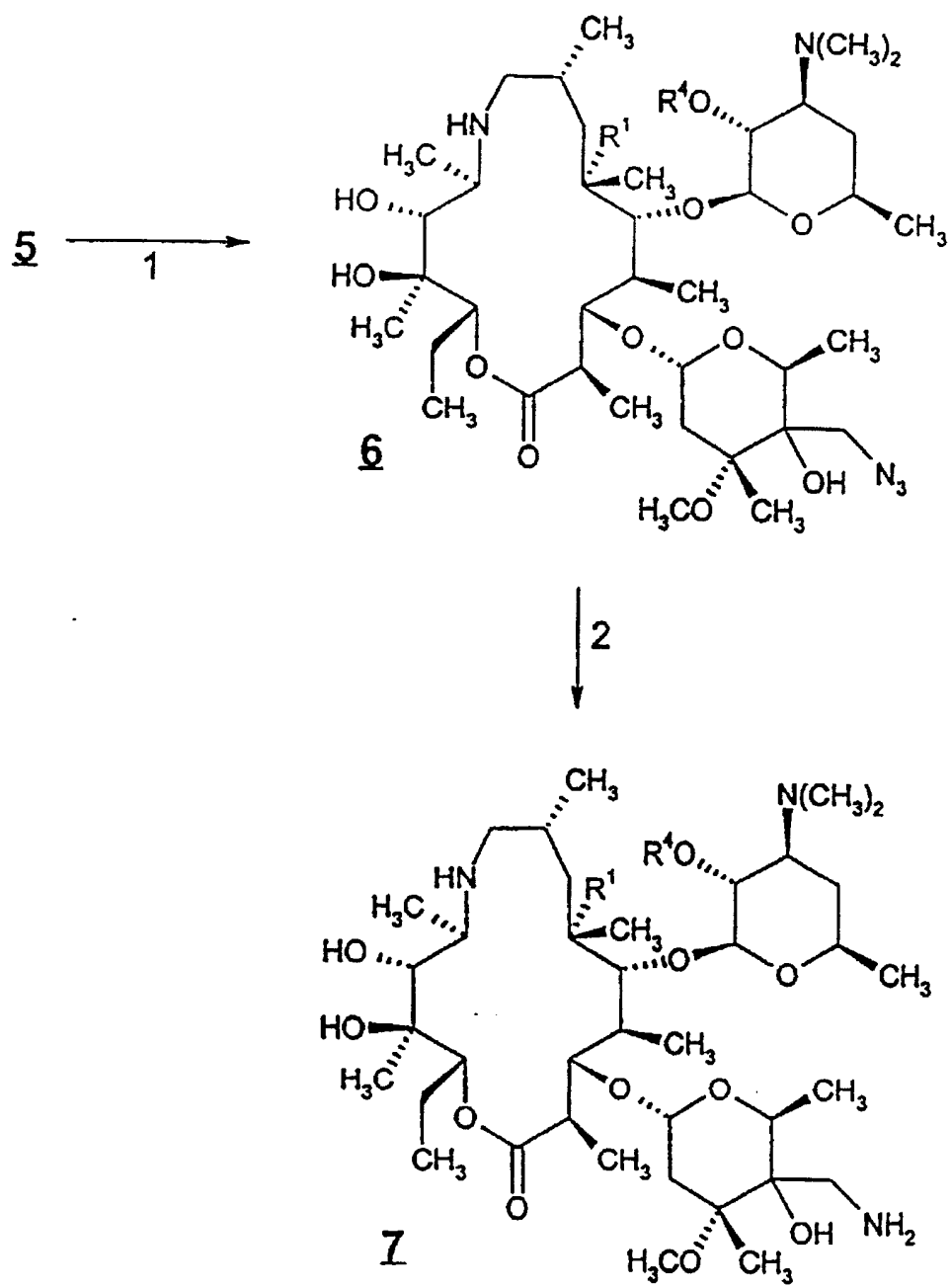
本发明包括本发明的化合物, 及其药学上可接受的盐, 其中一个或多个氢, 碳或其它原子可被其同位素替换。这些化合物在新陈代谢药代动力学研究和结合分析中可用作研究和诊断工具。

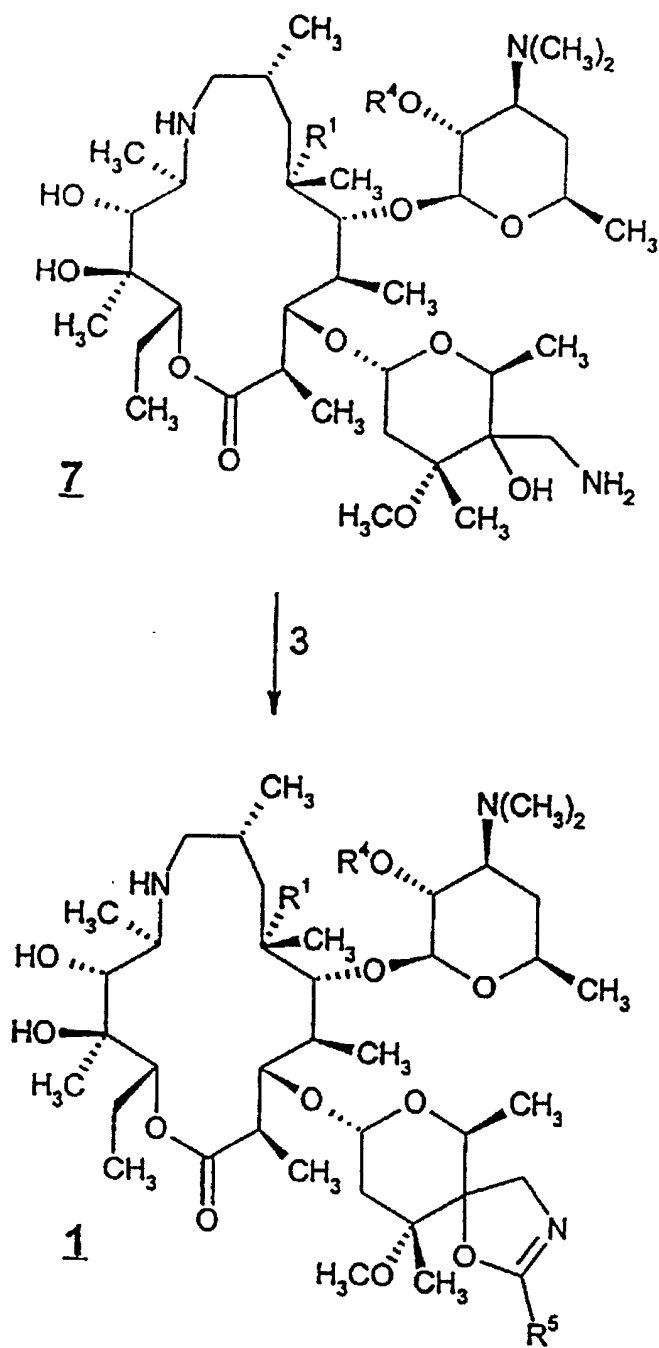
本发明化合物可按照下述路线 1-3 的方法制备。

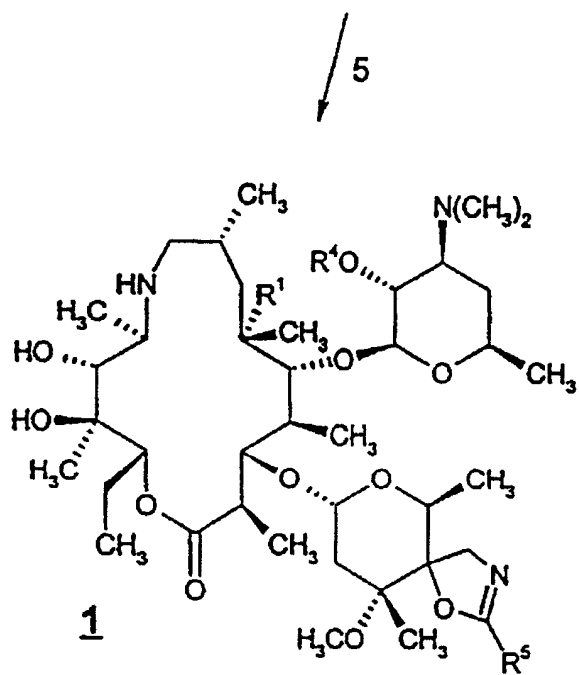
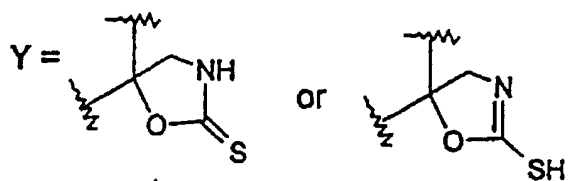
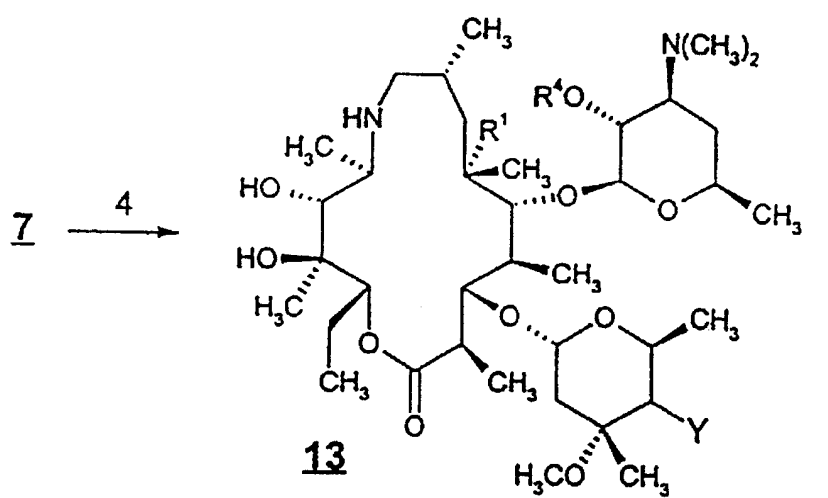
路线 1

路线 1 (续)

路线 2

路线 3

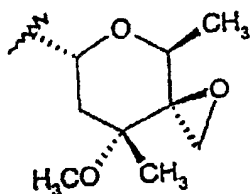
路线 3 (续)

路线 3 (续)

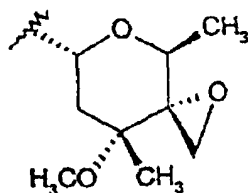
本发明化合物可容易地被制备。按照上述路线 1, 起始化合物 2 可按照本领域技术人员熟知的合成方法, 包括美国专利 4,474,768 和 4,517,359 中描述的合成方法制备。在路线 1 的步骤 1 中, 通式 2 中 C-2' 羟基通过用等当量的乙酸酐在二氯甲烷中在无外部碱存在的条件下处理通式 2 化合物可选择性地被保护, 得到其中 R¹ 是乙酰基的通式 3 化合物。可用甲醇在 23-65℃ 处理通式 3 化合物 10-48 小时除去乙酰基保护基。C-2' 的羟基还可使用本领域技术人员熟知的其它羟基保护基, 如苄氧羰基 (Cbz) 保护。在进一步的合成之前, C-9a 的氨基也需要保护。适合于氨基部分的保护基有 Cbz 和叔丁氧羰基 (Boc)。为了保护 C-9a 的氨基, 可用碳酸氢叔丁基酯在无水四氢呋喃 (THF) 中或用苄氧羰基 N-羟基琥珀酰亚胺酯或氯甲酸苄基酯处理大环内酯以氨基甲酸叔丁基酯或氨基甲酸苄基酯的形式保护氨基。C-9a 氨基和 C-2' 羟基可通过用氯甲酸苄基酯在 THF 和水中处理通式 2 化合物在一步中使用 Cbz 选择性被保护。可用酸处理除去 Boc 保护基且 Cbz 基团可使用常规的催化氢化除去。在下面的描述中, 假设认为 C-9a 氨基和 C-2' 羟基是以本领域的技术人员认为的适当形式被保护或脱保护的。

在路线 1 的步骤 2 中, 通过本领域技术人员熟知的方法, 包括一种或多种描述于 Journal of Antibiotics, 1988, 1029-1047 页中的方法, 将通式 3 中的 C-4'' 羟基氧化为相应的酮。例如, 通式 4 的酮可用 DMSO 和合适的活化剂制备。常规用于氧化的反应条件包括: (a) Moffatt 氧化, 使用 N-乙基-N'-(N,N-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺和 DMSO 在吡啶鎓三氟乙酸盐存在下反应; 或 (b) Swern 氧化, 其中草酰氯和 DMSO 在 CH₂Cl₂ 中反应, 接着加入三乙胺或三氟乙酸酐和 DMSO 在 CH₂Cl₂ 中反应, 接着加入三乙胺。在路线 1 的步骤 3 中, 用 R³MgX¹ 或 R³-Li 和 Mg(X¹)₂, 其中 X¹ 是卤素如氯或溴, 在溶剂如 THF, 乙二醇二甲醚 (DME), 异丙基醚, 甲苯, 乙醚, 或四甲基乙基二胺 (TMEDA), 己烷, 或两种或多种前述溶剂的混合物, 优选醚溶剂中, 在约 -78℃ 至室温 (20-25℃) 处理通式 4 化合物, 得到通式 1 化合物, 其中 R² 是羟基且 R¹, R³ 和 R⁴ 定义如上。

路线 2 说明了通过使用环氧化物中间体制备通式 1 化合物的方法。在路线 2 的步骤 1 中, 通式 5 化合物可用两种方法获得。在第一种方法(方法 A)中, 用 $(\text{CH}_3)_3\text{S}(\text{O})\text{X}^2$, 其中 X^2 是卤素, $-\text{BF}_4$ 或 $-\text{PF}_6$, 优选是碘, 在碱如叔丁醇钾, 叔丁醇钠, 乙醇钠, 氢化钠, 1, 1, 3, 3-四甲基胍, 1, 8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯, 1, 5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯, 乙醇钾, 或甲醇钠, 优选含钠碱如氢化钠存在下, 在溶剂如 THF, 醚溶剂, 二甲基甲酰胺(DMF), 或二甲基亚砜(DMSO), 或两种或多种前述溶剂的混合物中, 在 0°C - 约 60°C 的温度范围内处理通式 4 化合物, 可得到通式 5 化合物, 其中具有下面构型的环氧化物部分占主导地位。



在第二种方法(方法 B)中, 用 $(\text{CH}_3)_3\text{SX}^2$, 其中 X^2 是卤素, $-\text{BF}_4$ 或 $-\text{PF}_6$, 优选是 $-\text{BF}_4$, 在碱如叔丁醇钾, 乙醇钠, 叔丁醇钠, 氢化钠, 1, 1, 3, 3-四甲基胍, 1, 8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯, 1, 5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯, 乙醇钾, 六甲基二硅氮烷钾(KHMDS) (potassium hexamethyldisilazide), 或甲醇钠, 优选 KHMDS, 存在下, 在溶剂如 THF, 醚溶剂, DMF, 或 DMSO, 或两种或多种前述溶剂的混合物中, 在 -78°C - 约 60°C 的温度范围内处理通式 4 化合物, 可得到通式 5 化合物, 其中具有下面构型的环氧化物部分占主导地位。



在路线 2 的步骤 2 中, 通式 5 化合物可转换为其中 R^2 是羟基且 R^3

是通过亚甲基与 C-4'' 碳原子相连的基团, 如其中 R^3 是 $-\text{CH}_2\text{NR}^{15}\text{R}^8$ 或 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, 其中 n , R^{15} 和 R^8 定义如上的通式 I 化合物。为了制备通式 1 中 R^3 是 $-\text{CH}_2\text{NR}^{15}\text{R}^8$ 的化合物, 可用通式 $\text{HNR}^{15}\text{R}^8$, 其中 R^{15} 和 R^8 定义如上, 在有或无极性溶剂如水, 甲醇, 或 THF, 或前述溶剂的混合物中, 在约室温至约 100°C 的温度范围内, 优选 60°C , 任意在试剂如碘化钾, 高氯酸锂, 高氯酸镁, 四氟硼酸锂, 吡啶盐酸盐, 或四烷基卤化铵卤化试剂如四丁基碘化铵存在下, 处理通式 5 化合物。为了制备其中 R^3 是 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, 其中 n 和 R^8 定义如上的通式 1 化合物, 可使用通式 HSR^8 化合物在 K_2CO_3 , KI 或甲醇钠存在下, 在芳香溶剂如甲醇, 苯或甲苯在约室温至约 120°C 的温度范围内处理通式 5 化合物。如必要, 可按照本领域技术人员熟知的方法将 S 部分氧化为 $-\text{SO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 。为了制备其中 R^3 是 $-\text{CH}_2\text{SR}^8$ 且 R^8 是 $-(\text{CH}_2)_q\text{CR}^{11}\text{R}^{12}(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, 其中取代基 R^8 定义如上的通式 1 化合物, 可用通式 $\text{HS}-(\text{CH}_2)_q\text{CR}^{11}\text{R}^{12}\text{NPhth}$, 其中 NPhth 代表苯二酰亚氨基, 和碘化钾处理通式 5 化合物, 除去苯二酰亚氨基后得到其中 R^3 是 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_q\text{CR}^{11}\text{R}^{12}(\text{CH}_2)_r\text{NH}_2$ 的通式 1 化合物, 如果需要可进一步对其进行修饰。使用相同或类似的方法, 用通式 $\text{HNR}^9-(\text{CH}_2)_q\text{CR}^{11}\text{R}^{12}(\text{CH}_2)_r-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 或用通式 $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_q\text{CR}^{11}\text{R}^{12}(\text{CH}_2)_r-\text{NH}_2$ 的化合物处理通式 5 化合物并接着还原烷基化氮原子, 可制备其中 R^3 是 $-\text{CH}_2\text{NR}^{15}\text{R}^8$ 且 R^8 是 $-(\text{CH}_2)_q\text{CR}^{11}\text{R}^{12}(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 的通式 1 化合物。使用相同或类似的方法, 用通式 HOR^8 处理通式 5 化合物可制备其中 R^3 是 $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ 且 R^8 定义如上的通式 1 化合物。

路线 3 说明了制备其中 R^2 和 R^3 一起形成噻唑基部分的通式 1 化合物的方法。在路线 3 的步骤 1 中, 用叠氮化钠在 NH_4Cl 存在下于甲醇或水, 或两种溶剂的混合物中, 在约 0°C 至约 100°C 的温度范围内, 优选 80°C , 处理通式 5 化合物, 得到通式 6 化合物。在路线 3 的步骤 2 中, 化合物 6 可通过常规催化氢化转化为相应的通式 7 的胺。优选的, 使用 $\text{Pd}(10\%\text{钯炭})$ 粉在氢压 (1atm) 下进行氢化。使用常规的合成方法如还原氢化可将所得通式 7 的胺转化为各种通式 1 化合物, 其中 R^3 是 $-\text{CH}_2\text{NR}^{15}\text{R}^8$ 。

在路线 3 的步骤 3 中, 通过用通式 R^5-CN , $R^5-C=N(OCH_3)$, $R^5-C=N(OC_2H_5)$, $R^5-C(O)Cl$, 或 R^5-CO_2H , 其中 R^5 除了不是 NH_2 , 定义如上, 在有或无酸如 HCl , 或路易斯酸, 如 $ZnCl_2$ 或 BF_3Et_3O , 或碱如 $NaOH$ 或 TEA 存在下, 在溶剂如 THF , 氯代烃(如 CH_2Cl_2 或氯苯)中, 在约室温至回流温度范围内, 处理通式 7 化合物, 通式 7 化合物可转化为其中 R^2 和 R^3 一起形成所示结构的通式 1 化合物。或者通式 7 化合物可进行路线 3 中的步骤 4 和 5。在路线 3 的步骤 4 中, 用硫代羰基咪唑在二氯甲烷中在约 $0^\circ C$ 至室温的温度范围内处理通式 7 化合物得到通式 13 的化合物。在路线 3 的步骤 5 中, 用 R^5-X^1 , 其中 X^1 是卤素如溴或碘, 和碱如甲醇钠在溶剂如甲醇或丙酮, 或两种溶剂的混合物中, 在约 $0^\circ C$ 至室温的温度范围内处理通式 13 化合物。

本发明的化合物可含有不对称碳原子并因此存在不同的对映体和非对映体形式。可使用本领域已知的方法, 按照各自物理化学上的不同将非对映体混合物分为单个的非对映体, 例如, 用色谱或分级结晶。可通过将对映体混合物与合适的光学活性化合物(例如, 醇)反应转化为非对映体混合物, 然后分开非对映体并转化(例如, 水解)各个非对映体得到相应的纯的对映体。使用所有这些异构体, 包括非对映体混合物和纯的对映体, 都是本发明的一部分。

性质上是碱性的本发明化合物, 可与各种无机和有机酸形成各种盐。尽管为了用于对哺乳动物给药这些盐必须是药学上可接受的, 但在实践中经常希望先从反应混合物中分离出本发明化合物的药学上不接受的盐, 然后通过用碱性试剂处理简单地转化为化合物的游离碱, 然后再将游离碱转化为药学上可接受的酸加成盐。通过用基本等量的所选无机或有机酸在含水溶剂介质或在合适的有机溶剂, 如甲醇或乙醇中处理碱性化合物, 可容易地制备本发明碱性化合物的酸加成盐。小心蒸发溶剂, 可容易地得到所需的固体盐。也可通过向溶液中加入合适的无机或有机酸将所需盐从游离碱在有机溶剂的溶液中沉淀出来。

性质上是酸性的本发明化合物, 可与各种阳离子形成各种碱盐。

由于化合物为了用于对哺乳动物，鱼或鸟给药，这些盐必须是药学上可接受的。当需要药学上可接受的盐时，可先从反应混合物中分离出本发明化合物的药学上不接受的盐，然后按照上述类似于将药学上可不接受的酸加成盐转化为药学上可接受的盐的方法，将其转化为药学上可接受的盐。这些盐都可使用常规技术制备。可用于制备本发明药学上可接受的碱盐的化学碱与本发明酸性化合物形成非毒性碱盐的碱。这些非毒性碱盐包括衍生自药学上可接受的阳离子如钠，钾，钙，镁，各种胺阳离子等的盐。可通过用含有阳离子如钠，钾，钙，镁，各种胺阳离子等的所需药学上可接受的碱的含水溶液处理相应的酸性化合物，然后将所得溶液蒸发至干，优选在真空蒸发，容易地制备这些盐。可选择的，可通过混合酸性化合物的低级醇溶液和碱金属的醇化物，然后将所得溶液在所述同样条件下蒸发至干，制备这些盐。在每种情况下，优选使用试剂的化学计量的量以确保反应完成并得到所需最终产物的最大产率。

本发明化合物对于细菌和原生动物病原体的抗菌和抗原生动物活性通过化合物抑制确定的人类菌株（分析 I）或动物病原体（分析 II 和 III）生长能力证明的。

分析 1

分析 I，如下所述，使用常规方法和差值标准并有计划地提供化学修饰方向以使化合物绕开定义的大环内酯抗药性机理。在分析 I 中，集合了一系列细菌菌株以包括各种致病种类，其中包括代表性的以大环内酯抗药性机理为特征的菌株。使用这些菌株，可测定涉及对避免抗药机制有用的效能、活性范围、和结构元素或修饰的化学结构/活性关系。细菌病原体包括筛选的名单列于下表中。在很多情况下，对大环内酯敏感的母代菌株和衍生自它的对大环内酯耐药的菌株都可提供更加精确的对化合物避开耐药机制的能力的评估。含有具有 *ermA/ermB/ermC* 标志的基因的菌株是对大环内酯，林可酰胺（lincosamide），链阳性菌素 B 抗菌素有耐药性的菌株，因为 Erm 甲基酶对 23S rRNA 分子的修饰（甲基化），并因此阻止这三类结构的

结合。已知有两种类型的大环内酯流出物；*msrA* 编码可阻止大环内酯和链阳性菌素进入葡萄球菌中的流出物系统组分，而 *mefA/E* 编码只对大环内酯流出物显示的跨膜蛋白质。通过磷酸化 2'-羟基 (*mph*) 或通过切断大环内酯（酯酶）介导或引发大环内酯抗生素的失活。可使用常规聚合酶链反应 (PCR) 技术和/或通过排序耐药决定簇描绘菌株的特征。在本申请中使用的 PCR 技术描述于 J. Sutcliffe 等, "Detection Of Erythromycin-Resistant Determinants By PCR" , Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 40(11), 2562-2566(1996)。分析在微量滴定盘中进行，并按照 The National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) guidelines 公开的 Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests-Sixth Edition; Approved Standar, 解释试验；使用最小抑制浓度比较菌株 (MIC)。先将化合物溶于二甲基亚砜 (DMSO) 以 40mg/ml 作为储备溶液。

指定菌株	大环内酯耐药机制
金黄色葡萄球菌 1116	敏感性母代
金黄色葡萄球菌 1117	<i>ermB</i>
金黄色葡萄球菌 0052	敏感的母代
金黄色葡萄球菌 1120	<i>ermC</i>
金黄色葡萄球菌 1032	<i>msrA</i> , <i>mph</i> , 酯酶
溶血葡萄球菌 1006	<i>msrA</i> , <i>mph</i>
酿脓链球菌 0203	敏感的母代
酿脓链球菌 1079	<i>ermB</i>
酿脓链球菌 1062	敏感的母代
酿脓链球菌 1061	<i>ermB</i>
酿脓链球菌 1064	<i>ermB</i>
无乳链球菌 1024	敏感的母代
无乳链球菌 1023	<i>ermB</i>
肺炎链球菌 1016	敏感的
肺炎链球菌 1046	<i>ermB</i>
肺炎链球菌 1095	<i>ermB</i>
肺炎链球菌 1175	<i>mefE</i>
肺炎链球菌 0085	敏感的
流感嗜血菌 0131	敏感的
粘膜炎莫拉氏菌 0040	敏感的
粘膜炎莫拉氏菌 1055	红霉素介导的抗药性
埃舍利希氏大肠杆菌 0266	敏感的

分析 II 用于检测对多杀巴斯德氏菌的活性, 且分析 III 用于检测溶血巴斯德氏菌的活性。

分析 II

本分析是基于以微升形式的液体稀释法。将多杀巴斯德氏菌(菌株 59A067)单克隆接种于 5ml 脑心浸渍(BHI)肉汤中。将 1mg 化合物在 125 μ l 的二甲基亚砜(DMSO)中溶解制备试验化合物。使用未接种的 BHI 肉汤稀释试验化合物。用两倍连续稀释达到试验化合物的使用浓度为 200 μ g/ml 至 0.098 μ g/ml。用未接种的 BHI 肉汤稀释多杀巴斯德氏菌接种的 BHI, 得到每 200 μ l 悬浮液 10^4 个细胞。将 BHI 细胞悬浮液与试验化合物的连续稀释液一起在 37 $^{\circ}$ C 保温 18 小时。最小抑制浓度(MIC)相当于与未接种的对照组相比化合物显示 100% 抑制多杀巴斯德氏菌的浓度。

分析 III

本分析是基于琼脂稀释法使用 Steers 复制器。将从琼脂板上分离的 2-5 菌落接种于 BHI 肉汤中并在 37 $^{\circ}$ C 振荡(200rpm)条件下保温过夜。第二天早晨, 将 300 μ l 完全生长的溶血巴斯德氏菌预培养物接种于 3ml 新鲜 BHI 肉汤并在 37 $^{\circ}$ C 振荡(200rpm)条件下保温。将适量的试验化合物溶于乙醇并制备一系列的 2 倍量连续稀释溶液。分别将 2ml 连续稀释液与 18ml 熔化的 BHI 琼脂混合并固化。当保温的溶血巴斯德氏菌培养物达到 0.5Mc Farland 标准密度时, 将约 5 μ l 溶血巴斯德氏菌培养物在含有不同浓度的试验化合物的 BHI 琼脂板上保温, 使用 Steers 复制器并在 37 $^{\circ}$ C 保温 18 小时。试验化合物的起始浓度在 100 - 200 μ g/ml 范围内。MIC 相当于与未接种的对照组相比试验化合物 100% 抑制溶血巴斯德氏菌生长的浓度。

通式(I)化合物在体内的活性可使用本领域技术人员熟知的常规动物保护研究方法进行检测, 通常在小鼠身上进行。

将小鼠按照到达分到各笼中(每笼 10 只), 并允许其在使用前适应水土至少 48 小时。使用 0.5ml 的 3×10^3 CFU/ml 的细菌悬浮液(多杀巴斯德氏菌菌株 59A006)给动物腹膜内注射。每个实验至少含有 3 个非给药对照组包括 1 个用 $0.1 \times$ 攻击剂量(challenge dose)的组和 2 个用 $1 \times$ 攻击剂量感染的组, 还可使用一个 $10 \times$ 攻击剂量的组。通常,

所有参加研究的小鼠可接受攻击 30-90 分钟,特别是,如果使用反复注射(如 Coenwall[®]注射)给予攻击剂量。在攻击开始后 30 分钟,给第一个试验化合物。如果在开始攻击 30 分钟后不是所有动物都接受了攻击,需要由第二个人开始给予化合物。可使用皮下或口服给药。皮下给药可给药到颈后部皮肤松垂处,而口服给药通过喂养探针给药。在两种情况下,每只小鼠的给药量为 0.2ml。在攻击后 30 分钟,4 小时,和 24 小时给予化合物。在每个试验中包括按照同样的途径给予已知效能的对照化合物。每天观察动物,并记录每组中幸存的个数。多杀巴斯德氏菌模型在攻击后监测 96 小时(4 天)。

PD₅₀ 是试验化合物防止 50% 小鼠死亡的剂量,因为无药物处理的细菌感染会导致死亡。

通式 I 化合物及其药学上可接受的盐(以下称“活性化合物”),可通过口服,肠胃外,局部,或直肠给药用于治疗细菌和原生动物感染。通常,尽管给药量可根据物种,体重和被处理目标状态和所选择的特殊给药途径而变化,但这些化合物的最理想的给药剂量是约 0.2mg/kg 体重/天(mg/kg/天)至约 200mg/kg/天且以单次或多次给药(即,每天 1-4 次给药)。但是,最优选的剂量水平是约 4mg/kg/天至约 50mg/kg/天。可根据要处理的哺乳动物,鱼或鸟的种类,对所述药物的个体应答,以及所选药物制剂的类型和给药时间周期和间隔做各种变化。在有些情况下,低于前述范围的剂量水平可能更适合,而在另一些情况下,在不引起有害副反应的条件下可使用更大的剂量,条件是这种大剂量要分成多个小剂量在一天中给药。

活性化合物可单独给药或与药学上可接受的载体或稀释剂结合按照事先指出的途径给药,这些给药可以是单剂量或多剂量的。更具体地说,活性化合物可以广泛的不同剂量形式给药,即,它们可与各种药学上可接受的惰性载体结合以片剂,胶囊,锭剂,糖锭,硬糖,粉剂,喷雾剂,乳膏,霜剂,栓剂,胶冻,凝胶,糊剂,洗剂,软膏,含水悬浮液,可注射溶液,酏剂,糖浆剂等形式给药。这些载体包括固体稀释剂或填充剂,无菌含水介质和各种非毒性有机溶剂等。另外,

口服药物组合物可适当地做成甜味和/或进行矫味。通常，活性化合物在这些剂量形式中的浓度水平在约 5.0% 至 70% 重量比。

对于口服给药，含有各种赋形剂如微晶纤维素，柠檬酸钠，碳酸钙，磷酸二钙和甘氨酸的片剂可与各种崩解剂如淀粉（且优选玉米，马铃薯，或木薯淀粉），藻酸和特定的硅酸盐配合物一起使用，以及和成粒粘合剂如聚乙烯吡咯烷酮，蔗糖，明胶和阿拉伯胶一起使用。另外，润滑剂如硬脂酸镁，月桂基硫酸钠和滑石也经常用于制片剂。相似类型的固体组合物还可以在明胶胶囊中使用填充剂；在这种结合中优选的材料还包括乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇。当希望以含水悬浮液和/或酞剂形式口服给药时，活性化合物可与各种甜味剂或矫味剂，着色剂或染料，以及，如果需要，乳化和/或悬浮剂，以及稀释剂如水，乙醇，丙二醇，甘油和各种它们的组合结合也可使用。

对于非肠道给药，可使用活性化合物在芝麻或花生油或含水丙二醇中的溶液。如果需要可将含水溶液适当缓冲（优选 pH 大于 8）并将液体稀释剂先进行等渗处理。这些含水溶液适用于静脉内注射。油溶液适用于关节内，肌肉内和皮下注射。所有这些制剂可按照本领域技术人员熟知的标准制药技术在无菌条件下容易地制备。

另外，本发明的活性化合物也可通过局部给药，例如可以乳膏，胶冻，凝胶，糊剂，贴剂，软膏等形式按照标准制药实践方法制剂。

对于对非人类的动物给药时，如家畜或驯养的动物，本发明的活性化合物可在喂动物饲料时给药或以敷料组合物口服给药。

这些活性化合物也可以脂粒给药系统形式给药，如单层小囊，单层大囊和多层小囊。脂粒可用各种磷脂形成，例如，胆固醇，硬脂酰胺或磷脂酰胆碱。

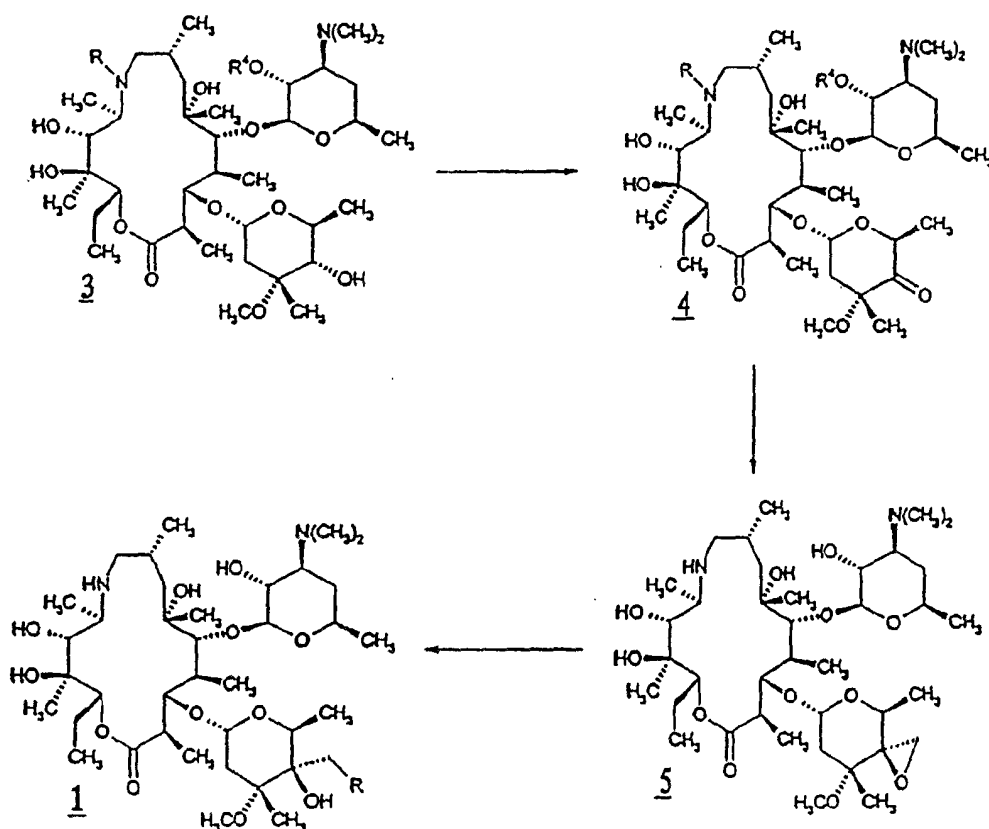
活性化合物也可与作为靶药载体的可溶性聚合物偶合。这些聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮，吡喃共聚物，多羟基丙基甲基丙烯酰胺苯基，多羟基乙基门冬酰胺-苯酚，或被棕榈酰残基取代的聚乙烯氧化物-多熔素。另外，活性化合物也可与一系列生物可降解聚合物结合使用，用于药物的控制释放，例如，多元酸（polyactic acid），多甘

醇酸 (polyglycolic acid), 多元酸和多甘醇酸的共聚物, 聚E-己内酯, 聚羟基丁酸, 聚原酸酯, 聚缩醛, 聚二氢吡喃, 聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲嵌段共聚物。

下列实施例进一步举例说明本发明的方法和中间体。应理解本发明并不限于下述实施例的具体细节。

表 1

实施例 1-32 的化合物具有下述通式 1 的结构, 其中取代基 R 列于下表中。化合物的制备方法描述下面制备例 1-7。在表中, 产率和质谱 (“Mass Spec”) 是最终产物的数据。



实施例	R 取代基	制备	产率	质谱
1	正丁基氨基	1	48%	820
2	2-甲氧基乙基氨基	1	52%	822
3	哌啶子基	1	61%	832
4	吗啉代基	1	39%	834
5	叔丁基氨基	1	23%	821
6	苄基氨基	1	34%	854
7	环戊基氨基	2	23%	832
8	丙基氨基	2	11%	806
9	苯胺基	1	21%	841
10	2-甲氧基丙基氨基	1	46%	835
11	叠氮基	3	46%	790
12	己基氨基	1	56%	847
13	3-乙氧基丙基氨基	1	52%	851
14	二乙基氨基	2	53%	821
15	N-甲基丁基氨基	1	76%	835
16	N-甲基丙基氨基	2	59%	819
17	乙基氨基	5	18%	792
18	环丙基氨基	2	50%	804
19	乙基甲基氨基	2	92%	806
20	2, 2, 2-三氟乙基氨基	2	67%	846
21	烯丙基氨基	1	59%	804
22	2-羟乙基硫代	6	44%	826
23	二甲基氨基	1	71%	793
24	咪唑-1-基	4	42%	815
25	双(2-羟乙基)氨基	7	21%	853
26	吡咯烷子基	2	40%	818
27	2-羟基-乙基甲基氨基	2	23%	822

28	1, 2, 3-三唑-1-基	4	69%	817
29	2-丙炔基氨基	2	51%	802
30	2-甲基咪唑-1-基	4	14%	829
31	二烯丙基氨基	2	29%	844
32	1, 2, 4-三唑-1-基	4	34%	816

表 1 的制备方法

参照上述路线, 将其中 R 是 H 且 R⁴ 是 H 的通式 3 化合物 (25g (34.01mmol, 1.0 当量) 与苯酚的 250ml THF 和 125ml 水的红色溶液混合。向此粉色溶液中慢慢加入 29ml (204.1mmol, 6.0 当量) 氯甲酸苄基酯和 2N NaOH 以保持溶液碱性。将反应物在室温搅拌过夜。将反应混合物浓缩, 除去 THF, 并将含水相调至 pH 9.5, 用 3×500ml EtOAc 萃取。合并有机相用 500ml 盐水洗涤并用 Na₂CO₃ 干燥。过滤, 浓缩滤液, 干燥得到粗产物。进一步用柱色谱纯化 (用 100%CH₂Cl₂ 除去杂质, 然后 5% MeOH/CH₂Cl₂ 洗出产物), 得到 32.6g (96%) 的黄色固体, 是其中 R 和 R⁴ 都是 Cbz 的通式 3 化合物 (MS (FAB) m/z 1003)。将 32.6g (32.49mmol, 1.0 当量) 该产物溶于 216.6mL CH₂Cl₂ 和 27.3ml DMSO 中, 向此溶液中加入 21.2g (110.5mmol, 3.4 当量) 的 EDC 和 24.1g (124.8mmol, 3.8 当量) 的 PTFA。搅拌过夜后, 加入 150ml 水终止反应并加入 2N NaOH 将其调至 pH9.5。有机层用 3×150ml 的 CH₂Cl₂ 萃取并用 Na₂SO₄ 干燥。过滤, 浓缩滤液, 干燥得到粗产物为黄色油状物。用硅胶柱色谱进一步纯化 (2%MeOH/CHCl₃) 得到 25.6g (79%) 黄色固体, 是其中 R 和 R⁴ 都是 Cbz 的通式 4 化合物。

将 14g (13.98mmol, 1.0 当量) 的如上制备的通式 4 化合物溶于 1L 2-丙醇中, 并向其中加入 14g 10%Pd/C。将化合物在 50psi 氢化 3 天。向反应混合物中加入 14g 10%Pd/C 并再搅拌 1 天。重复此操作, 再搅拌 1 天。用硅藻土过滤除去催化剂, 并用最小量的 2-丙醇洗涤, 得到 4.8g (47%) 的其中 R 和 R⁴ 都是 H 的通式 4 化合物 (MS (APCi) m/z 734)。

将 6.7g (169.17mmol, 6.2 当量) 的 NaH (60%油分散液) 用 150ml 己烷洗涤以除去矿物油。将固体在 335mL DMSO 中稀释, 并分三次向其中加入 38.4g (174.62mmol, 6.4 当量) 的 Me_3SOI 。将溶液搅拌 2 小时直到变澄清。将 20g 其中 R 和 R' 都是 H 的通式 4 化合物溶于 200mL THF 中。将酮经过套管转移至反应烧瓶并搅拌 20 分钟。用 500mL NaHCO_3 终止反应, 用 4 × 500mL EtOAc 萃取, 并用 Na_2SO_4 干燥。过滤, 浓缩滤液, 干燥得到粗产物。用 750g 硅胶纯化 (5% MeOH/ CHCl_3 , 0.3% NH_4OH), 得到 8.8g (43%) 的白色固体通式 5 化合物 (MS (TS) m/z 747)。

制备 1

将 250-500mg 上述通式 5 化合物溶于 1-2ml 相应于表 1 中 R 取代基的胺中。加入催化量 (20mg) 的吡啶鎓盐酸盐并将溶液在 50 - 85 °C 加热 1 - 7 天。加入 50mL 饱和 NaHCO_3 终止反应, 用 3 × 50ml CH_2Cl_2 萃取, 并用 Na_2SO_4 干燥。过滤, 浓缩滤液, 并干燥得到粗固体或油状物。用硅胶柱色谱进一步纯化 (2-4% MeOH/ CHCl_3 , 0.2% NH_4OH), 得到最终产物。

制备 2

将 250-500mg 上述通式 5 化合物在密封试管溶于 1-2ml 相应于表 1 中 R 取代基的胺中。加入催化量 (20mg) 的吡啶鎓盐酸盐并将溶液在 50 - 75 °C 加热 1 - 5 天。加入 50mL 饱和 NaHCO_3 终止反应, 用 3 × 50ml CH_2Cl_2 萃取, 并用 Na_2SO_4 干燥。过滤, 浓缩滤液, 并干燥得到粗产物为固体或油状物。用硅胶柱色谱进一步纯化 (2-4% MeOH/ CHCl_3 , 0.2% NH_4OH), 得到最终产物。

制备 3

将 100mg 上述通式 5 化合物溶于 MeOH/ H_2O (8:1) 中。向溶液中加入叠氮化钠 (7 当量) 和氯化铵 (5.5 当量) 并将溶液在 60 °C 加热 2 天。加入 50mL 饱和 NaHCO_3 终止反应, 用 3 × 50ml CH_2Cl_2 萃取, 并用 Na_2SO_4

干燥。过滤，浓缩滤液，并干燥得到粗产物为固体或油状物。用硅胶柱色谱进一步纯化(2% MeOH/CHCl₃, 0.2%NH₄OH)，得到最终产物。

制备 4

将 150-250mg 上述通式 5 化合物溶于 1-2ml MeOH/H₂O 或 MeOH 中。向其中加入相应于表 1 中 R 取代基的杂芳基试剂(10-50 当量)和催化量(20mg)的吡啶鎓盐酸盐。将反应混合物在 45-50℃ 加热 1-3 天。加入 100mL 饱和 NaHCO₃ 终止反应，用 3×25ml CH₂Cl₂ 萃取，并用 Na₂SO₄ 干燥。过滤，浓缩滤液，并干燥得到粗产物为固体或油状物。将固体再溶于 100mL EtOAc 并用 3×25ml 2N NaOH 洗涤除去过量的试剂。用硅胶柱色谱进一步纯化(2-5% MeOH/CHCl₃, 0.2%NH₄OH)，得到最终产物。

制备 5

将 50mg 上述通式 5 化合物溶于 1ml 相应于表 1 中 R 取代基的胺中。向混合物中加入 1 小勺中性氧化铝并将混合物在室温搅拌 7 天。将反应混合物通过 Celite™(硅藻土)过滤并浓缩得到粗产物固体。用硅胶柱色谱进一步纯化(5% MeOH/CHCl₃, 0.2%NH₄OH)，得到最终产物。

制备 6

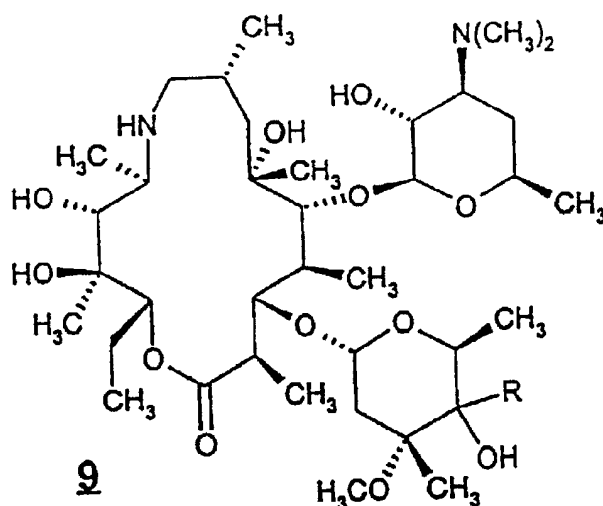
将 270mg 上述通式 5 化合物溶于 4ml 苯中。向其中加入过量的 K₂CO₃ 和 0.5mL 硫醇。将混合物在室温搅拌 16 小时。加入 100mL 饱和 NaHCO₃ 终止反应，用 3×25ml CH₂Cl₂ 萃取，并用 Na₂SO₄ 干燥。过滤，浓缩得到固体。用硅胶柱色谱进一步纯化(2% MeOH/CHCl₃, 0.2%NH₄OH)，得到最终产物。

制备 7

将 250mg 上述通式 5 化合物在密封的试管中溶于 0.5ml 双(2-羟乙基)胺和 2mL 2-丙醇中。加入催化量(20mg)的吡啶鎓盐酸盐并将溶液在 75℃ 加热 7 天。加入 50mL 饱和 NaHCO₃ 终止反应，用 3×50ml CH₂Cl₂ 萃取，并用 Na₂SO₄ 干燥。过滤，浓缩滤液，并干燥得到粗产物为油状

物或固体。用硅胶柱色谱进一步纯化(2% MeOH/CHCl₃, 0.2% NH₄OH), 得到最终产物。

下面实施例 33 - 68 描述了具有通式 9 结构的化合物的制备, 其中 R 的定义如实施例所述。



实施例 33

在 0℃, 向其中 R¹ 是 H 的通式 4 化合物(0.059g, 0.08mmol)在 THF(2ml) 中的溶液中加入烯丙基溴化镁在 Et₂O(1.0M, 0.5ml) 的溶液。在 0℃ 搅拌 2 小时后, 再在室温搅拌 12 小时。将反应混合物用碳酸氢钠饱和水溶液(10ml)和 EtOAc(20ml) 稀释。分层后, 将含水层用 EtOAc(2 × 15ml) 洗涤。合并有机萃取物用碳酸氢钠饱和水溶液(20ml) 和盐水(25ml) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。用硅胶色谱纯化, 使用 MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH(6:93:1 至 10:89:1) 洗脱, 得到 0.011g(产率 18%) 的其中 R 是烯丙基的通式 9 化合物。MS: 776(TS)。

实施例 34

在 0℃, 向其中 R¹ 是 H 的通式 4 化合物(0.059g, 0.08mmol)在 DME(3ml) 中的溶液中加入乙烯基溴化镁在 THF(1.0M, 0.56ml) 的溶液。在 0℃ 搅拌 1 小时后, 再在室温搅拌 1 小时。将反应混合物用碳

酸氢钠饱和水溶液(10ml)和 EtOAc(20ml)稀释。分层后,将含水层用 EtOAc($3 \times 10\text{ml}$)洗涤。合并有机萃取物用碳酸氢钠饱和水溶液(15ml)和盐水(20ml)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。用硅胶色谱纯化,使用 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_4\text{OH}(6:93:1)$ 洗脱,得到 0.016g(产率 26%)的其中 R 是乙烯基的通式 9 化合物。MS: 762(FAB)。

实施例 35

在 0°C , 向含有 MgCl_2 (0.095g, 1mmol)和 DME(1ml)的烧瓶中加入 2-噻吩基锂(1.0M, 1.0ml)。0.5 小时后,向其中加入其中 R' 是 H 的通式 4 化合物(0.073g, 0.1mmol)在 DME(2ml)中的溶液并在 0°C 搅拌 1 小时后,再在室温搅拌 0.5 小时。将反应混合物用碳酸氢钠饱和水溶液(10ml)和 EtOAc(15ml)稀释。分层后,将含水层用 EtOAc($3 \times 10\text{ml}$)洗涤。合并有机萃取物用碳酸氢钠饱和水溶液(15ml)和盐水(20ml)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。用硅胶色谱纯化,使用 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_4\text{OH}(6:93:1)$ 洗脱,得到 0.012g(产率 15%)的其中 R 是 2-噻吩基的通式 9 化合物。MS: 817(TS)。

实施例 36

在 0°C , 向其中 R' 是 H 的通式 4 化合物(0.147g, 0.2mmol)在 DME(10ml)中的溶液中加入乙炔基溴化镁在 THF(0.5M, 2.8ml)的溶液。在 0°C 搅拌 1 小时后,再在室温搅拌 1 小时。将反应混合物用水(20ml)和 EtOAc(35ml)稀释。分层后,将含水层用 EtOAc($3 \times 25\text{ml}$)洗涤。合并有机萃取物用碳酸氢钠饱和水溶液(30ml)和盐水(30ml)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。用硅胶色谱纯化,使用 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_4\text{OH}(6:93:1 \text{ 至 } 10:89:1)$ 洗脱,得到 0.068g(产率 45%)的其中 R 是乙炔基的通式 9 化合物。MS: 759(API)。

实施例 37

在 0°C , 向其中 R' 是 H 的通式 4 化合物(0.220g, 0.3mmol)在

DME(15ml)中的溶液中加入 1-甲基-1-丙烯基溴化镁在 THF(0.5M, 4.2ml)的溶液。在室温搅拌 3 小时后, 将反应混合物用碳酸氢钠饱和水溶液(20ml)和 EtOAc(30ml)稀释。分层后, 将含水层用 EtOAc(3×10ml)洗涤。合并有机萃取物用碳酸氢钠饱和水溶液(25ml)和盐水(30ml)洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。用硅胶色谱纯化, 使用 MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH(6:93:1 至 10:89:1)洗脱, 得到 0.068g(产率 26%)的其中 R 是 1-甲基-1-丙烯基的通式 9 化合物。MS: 790(API)。

实施例 38

在 0℃ 向丁基溴化镁在 THF(2.0M, 1.0ml)中的溶液中加入甲基炔丙基醚(0.154g, 0.2mmol)在 DME(3ml)中的溶液。在 0℃ 搅拌 0.5 小时后, 向其中加入其中 R¹ 是 H 的通式 4 化合物(0.147g, 0.2mmol)在 DME(7ml)中的溶液。在 0℃ 搅拌 0.5 小时后, 再在室温搅拌 4 小时。将反应混合物用水(20ml)和 EtOAc(25ml)稀释。分层后, 含水层用 EtOAc(3×20ml)洗涤。合并有机萃取物用饱和碳酸氢钠水溶液(20ml)和盐水(25ml)洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。用硅胶色谱纯化, 使用 MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH(6:93:1 至 10:89:1)洗脱, 得到 0.081g(产率 50%)的其中 R 是 3-甲氧基-1-丙炔基的通式 9 化合物。MS: 803(API)。

实施例 39

在 0℃ 向甲基溴化镁在 Et₂O(3.0M, 1.8ml)中的溶液中加入 1-二甲基氨基-2-丙炔(0.154g, 0.2mmol)在 THF(5ml)中的溶液。在 0℃ 搅拌 4 小时后, 在室温加入其中 R¹³ 是 H 的通式 4 化合物(0.147g, 0.2mmol)在 DME(10ml)中的溶液。在室温搅拌 3 小时后, 将反应混合物用水(40ml)和 EtOAc(50ml)稀释。分层后, 含水层用 EtOAc(3×50ml)洗涤。合并有机萃取物用饱和碳酸氢钠水溶液(40ml)和盐水(50ml)洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。用硅胶色谱纯化, 使用 MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH(6:93:1 至 8:91:1)洗脱, 得到 0.140g(产率 57%)的其中 R 是 3-二甲基氨基-1-丙炔基的通式 9 化合物。MS: 817(API)。

实施例 40

在 0℃ 向甲基溴化镁在 Et_2O (3.0M, 1.8ml) 中的溶液中加入 2-乙炔基吡啶 (0.186g, 1.8mmol) 在 DME (2ml) 中的溶液。在 0℃ 搅拌 1 小时后再在室温搅拌 1 小时, 在室温加入其中 R^1 是 H 的通式 4 化合物 (0.110g, 0.15mmol) 在 DME (7ml) 中的溶液。在室温搅拌 3 小时后, 将反应混合物用水 (20ml) 和 EtOAc (40ml) 稀释。分层后, 含水层用 EtOAc ($3 \times 30\text{ml}$) 洗涤。合并有机萃取物用饱和碳酸氢钠水溶液 (50ml) 和盐水 (50ml) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。用硅胶色谱纯化, 使用 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_4\text{OH}$ (6:93:1 至 10:89:1) 洗脱, 得到 0.140g (产率 53%) 的其中 R 是 2-吡啶基乙炔基的通式 9 化合物。MS: 836 (API)。

实施例 41

在 0℃ 向含有 MgBr_2 (0.552g, 3.0mmol) 和丙炔基锂 (0.069g, 1.5mmol) 的圆底烧瓶中加入 THF (5ml) 中。4 小时后, 在室温向其中加入其中 R^1 是 H 的通式 4 化合物 (0.110g, 0.15mmol) 在 DME (10ml) 中的溶液。在室温搅拌 3 小时后, 将反应混合物用水 (30ml) 和 EtOAc (30ml) 稀释。分层后, 含水层用 EtOAc ($3 \times 40\text{ml}$) 洗涤。合并有机萃取物用饱和碳酸氢钠水溶液 (50ml) 和盐水 (50ml) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。用硅胶色谱纯化, 使用 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_4\text{OH}$ (6:93:1 至 7:92:1) 洗脱, 得到 0.060g (产率 52%) 的其中 R 是 1-丙炔基的通式 9 化合物。MS: 817 (TS)。

实施例 42

在 0℃ 向甲基溴化镁在 Et_2O (3.0M, 0.6ml) 中的溶液中加入炔丙醇 (0.346ml, 0.289g, 2.25mmol) 在 THF (5ml) 中的溶液。在 0℃ 搅拌 3 小时后, 在室温加入其中 R^1 是 H 的通式 4 化合物 (0.110g, 0.15mmol) 在 DME (10ml) 中的溶液。在室温搅拌 2 小时后, 将反应混合物用水 (35ml) 和 EtOAc (50ml) 稀释。分层后, 含水层用 EtOAc ($3 \times 40\text{ml}$) 洗

涤。合并有机萃取物用饱和碳酸氢钠水溶液(50ml)和盐水(50ml)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。用硅胶色谱纯化,使用 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_4\text{OH}$ (6:93:1 至 15:84:1)洗脱,得到 0.0380g(产率 32%)的其中 R 是 3-羟基-1-丙炔基的通式 9 化合物。MS: 790(API)。

实施例 43

向实施例 42 的化合物在异丙醇(8ml)的溶液中加入钯催化剂(20mg, 10%Pd/C)。将反应容器浸在并充满氢气(50psi)中在室温振摇 24 小时。通过硅藻土过滤反应混合物的等分试样并真空浓缩,得到其中 R 是 3-羟基-1-丙烯基的通式 9 化合物。MS: 791(API)。

实施例 44

向实施例 43 的化合物的溶液中加入钯催化剂(20mg, 10%Pd/C)。将反应容器浸在并充满氢气(50psi)中在室温振摇 48 小时。通过硅藻土过滤反应混合物并真空浓缩。用硅胶色谱纯化,使用 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_4\text{OH}$ (6:93:1 至 8:91:1)洗脱,得到 0.018g(产率 57%)的其中 R 是 3-羟基-1-丙基的通式 9 化合物。MS: 793(API)。

实施例 45

向实施例 38 的化合物在异丙醇(8ml)的溶液中加入钯催化剂(15mg, 10%Pd/C)。将反应容器浸在并充满氢气(50psi)中在室温振摇 24 小时。通过硅藻土过滤反应混合物的等分试样并真空浓缩,得到其中 R 是 3-甲氧基-1-丙烯基的通式 9 化合物。MS: 806(API)。

实施例 46

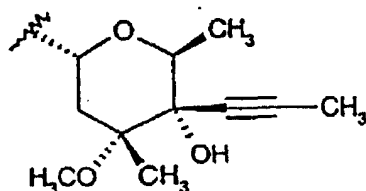
向实施例 45 的化合物的剩余溶液中加入钯催化剂(15mg, 10%Pd/C)。将反应容器浸在并充满氢气(50psi)中在室温振摇 48 小时。通过硅藻土过滤反应混合物并真空浓缩,用硅胶色谱纯化,使用 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_4\text{OH}$ (6:93:1 至 7:92:1)洗脱,得到 0.017g(产率 73%)

的其中 R 是 3-甲氧基-1-丙基的通式 9 化合物。MS: 808(API)。

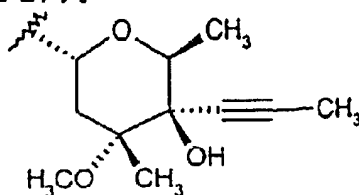
实施例 47

向其中 R^1 是苄氧羰基的通式 4 化合物 (0.520g, 0.6mmol) 在 DME (6ml) 和 TMEDA (2ml) 的溶液中, 在 -40°C 加入丙炔基锂 (0.414g, 9.0mmol)。在 -40°C 搅拌 2.5 小时后, 将反应混合物用饱和氯化铵水溶液 (30ml) 和 EtOAc (30ml) 稀释。分层后, 含水层用 EtOAc ($3 \times 10\text{ml}$) 洗涤。合并有机萃取物用饱和碳酸氢钠水溶液 (25ml) 和盐水 (30ml) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。用硅胶色谱纯化, 使用 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_4\text{OH}$ (4:95.6:0.4 至 6:93.6:0.4) 洗脱, 得到 0.157g (产率 29%) 的快速洗脱的非对映异构体, 和 0.071g (产率 13%) 的慢速洗脱的非对映异构体和 0.070g (产率 13%) 的非对映异构体混合物。

将快速洗脱的非对映异构体 (0.157g, 0.17mmol) 在 MeOH (5ml) 中 30°C 搅拌 6 天。真空浓缩后, 用硅胶色谱纯化, $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_4\text{OH}$ (4:95.6:0.4 至 6:93.6:0.4) 洗脱, 得到 0.102g (产率 78%) 的其中 R 是 1-丙炔基且具有下面 C-4'' 构型的通式 9 化合物 (MS: 774(API))。



将慢速洗脱的非对映异构体 (0.071g, 0.078mmol) 在 MeOH (3ml) 中 30°C 搅拌 6 天。真空浓缩后, 用硅胶色谱纯化, $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_4\text{OH}$ (4:95.6:0.4 至 6:93.6:0.4) 洗脱, 得到 0.041g (产率 68%) 的与实施例 41 相同的化合物, 即其中 R 是 1-丙炔基且具有下面 C-4'' 构型的通式 9 化合物 (MS: 774(API))。

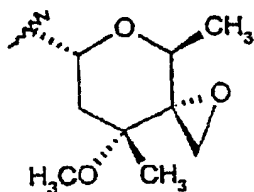


实施例 48

在 -10°C ，向三甲基铈四氟硼酸盐(1.03g, 6.3mmol)在 THF(40ml) 的悬浮液中加入 KHMDS(1.20g, 6.0mmol)。在 0°C 搅拌 0.5 小时后，将反应容器冷却至 -78°C 并加入其中 R^{13} 是苄氧羰基的通式 4 化合物(2.60g, 3mmol)在 DME(10ml)中的溶液。0.5 小时后，将反应混合物用饱和氯化铵水溶液(40ml)和 EtOAc(50ml)稀释。分层后，含水层用 EtOAc($3 \times 30\text{ml}$)洗涤。合并有机萃取物用盐水(40ml)洗涤，用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。用硅胶色谱纯化，使用 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_4\text{OH}$ (2:97.6:0.4 至 4:95.6:0.4)洗脱，得到 0.834g(产率 32%)的其中 R^4 是苄氧羰基的通式 5 化合物(MS: 881(API))。

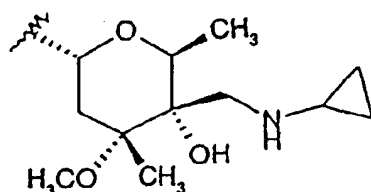
实施例 49

将实施例 48 的化合物(0.176g, 0.2mmol)在 MeOH(5ml)中的溶液在 50°C 搅拌 4 天。浓缩，硅胶色谱纯化，用 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_4\text{OH}$ (4:95.6:0.4 至 6:93.5:0.4)洗脱，得到 0.107g(产率 72%)的其中 R^4 是氢且环氧化物部分在 C-4'' 具有如下构型的通式 5 化合物(MS: 748(API))。

**实施例 50**

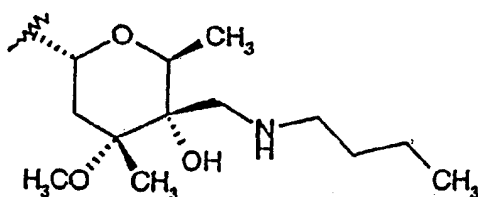
将实施例 48 的化合物(0.176g, 0.2mmol)，碘化钾(2.32g, 14mmol)和环丙基胺(2.43ml, 2.00g, 35mmol)在 MeOH(30ml)中的溶液在 50°C 搅拌 2 天。浓缩，将剩余物溶于水(50ml)和 EtOAc(100ml)。分层后，含水层用 EtOAc($3 \times 50\text{ml}$)洗涤。合并有机萃取物用饱和碳酸

氢钠水溶液(50ml)和盐水(40ml)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。硅胶色谱纯化,用 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_4\text{OH}$ (4:95.6:0.4 至 6:93.5:0.4) 洗脱,得到 0.377g (产率 69%) 的其中 R 是环丙基氨基甲基且在 C-4'' 具有如下构型的通式 9 化合物 (MS: 805 (API))。



实施例 51

将实施例 48 的化合物 (0.176g, 0.2mmol), 四丁基碘化铵 (0.739g, 2.0mmol) 和 丁基胺 (0.395ml, 0.293g, 4mmol) 在 MeOH (5ml) 中的溶液在 50°C 搅拌 2 天。浓缩, 将剩余物溶于水 (20ml) 和 EtOAc (20ml)。分层后, 含水层用 EtOAc (3 $\times$ 20ml) 洗涤。合并有机萃取物用盐水 (40ml) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。硅胶色谱纯化, 用 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_4\text{OH}$ (4:95.6:0.4 至 6:93.5:0.4) 洗脱, 得到 0.088g (产率 54%) 的其中 R 是丁基氨基甲基且在 C-4'' 碳具有如下构型的通式 9 化合物 (MS: 821 (API))。

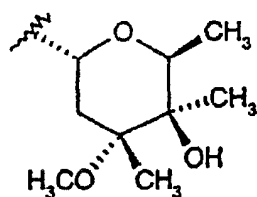


实施例 52

在 0°C 向其中 R^1 是苄氧羰基和连接在 C-9a 氮原子的氢被苄氧羰基置换的通式 4 化合物 (0.500g, 0.499mmol) 在 THF (15ml) 中的溶液中加入甲基溴化镁在 Et_2O (3.0M, 1.2ml) 中的溶液。在 20 分钟后, 反应混合物用 EtOAc (30ml) 和水 (50ml) 稀释。分层后, 含水层用 EtOAc (3 $\times$ 35ml) 洗涤。合并有机萃取物用 10% 碳酸氢钠水溶液 (100ml) 和盐水

(120ml)洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩. 得到 0.500g (产率 98%) 的灰白色泡沫. (MS: 1017, 854(API)).

向上述化合物 (0.500g, 0.491mmol) 在异丙醇 (50ml) 中的溶液中加入钯催化剂 (0.250g, 10% Pd/C). 将反应容器浸在并充满氢气 (50psi) 中在室温振摇 48 小时. 再加入钯催化剂 (0.250g, 10% Pd/C) 并在 50psi 连续氢化 24 小时. 将反应混合物通过硅藻土过滤, 并真空浓缩. 所得油状物溶于异丙醇 (50ml), 向其中加入钯催化剂 (0.312g, 10% Pd/C), 并在 50psi 连续氢化 24 小时. 再加入钯催化剂 (0.170g, 10% Pd/C) 并在 50psi 连续氢化 24 小时. 将反应混合物通过硅藻土过滤, 并真空浓缩. 用硅胶色谱纯化, 使用 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_4\text{OH}$ (8:91:1 至 10:89:1) 洗脱, 得到 0.120g (产率 33%) 的其中 R 是甲基且在 C-4'' 碳具有如下构型的通式 9 化合物. (MS: 749(API)).



实施例 53

在 -78°C , 向其中 R^1 是苄氧羰基和连接在 C-9a 氮原子的氢被苄氧羰基置换的通式 4 化合物 (0.101g, 0.101mmol) 在 THF (2ml) 中的溶液中加入苯基溴化镁在 THF (1.01M, 1.0ml) 中的溶液. 将反应混合物搅拌 15 分钟后, 再在 0°C 搅拌 1 小时, 然后再在室温搅拌 12 小时. 反应混合物用 10% 碳酸氢钠水溶液 (10ml) 和 EtOAc (20ml) 稀释. 分层后, 含水层用 EtOAc ($3 \times 15\text{ml}$) 洗涤. 合并有机萃取物用 10% 碳酸氢钠水溶液 (20ml) 和盐水 (25ml) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩. 用硅胶色谱纯化, 使用 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_4\text{OH}$ (5:94:1 至 25:74:1) 洗脱, 得到 0.048g (产率 45%) 的白色泡沫. (MS: 1080(LSIMS)).

向上述化合物 (0.024g, 0.022mmol) 在甲醇 (15ml) 中的溶液中加入钯催化剂 (0.024g, 10% Pd/C). 将反应容器浸在并充满氢气 (50psi)

中在室温振摇 24 小时。将反应混合物通过硅藻土过滤，并真空浓缩。用硅胶色谱纯化，使用 MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH(5:94.5:1 至 10:89:1)洗脱，得到 0.010g(产率 28%)的其中 R 是苯基的通式 9 化合物。MS: 811(LSIMS)。

实施例 54

在 0℃向其中实施例 53 中使用的起始化合物(0.300g, 0.30mmol)在 THF(3ml)中的溶液中加入正丁基氯化镁在 THF(2.0M, 1.5ml)中的溶液。在 20 分钟后，反应混合物用水和 EtOAc(20ml)稀释。分层后，含水层用 EtOAc(3×50ml)洗涤。合并有机萃取物用 10% 碳酸氢钠水溶液(50ml)和盐水(55ml)洗涤，用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。得到 0.295g(产率 93%)的灰白色泡沫。(MS: 1060(FBA))。

向上述化合物(0.087g, 0.082mmol)在异丙醇(15ml)中的溶液中加入钯催化剂(0.087g, 10% Pd/C)。将反应容器浸在并充满氢气(50psi)中在室温振摇 24 小时。再加入钯催化剂(0.087g, 10% Pd/C)并在 50psi 连续氢化 60 小时。将反应混合物通过硅藻土过滤，并真空浓缩。用硅胶色谱纯化，使用 MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH(5:94.5:0.5 至 10:89:1)洗脱，得到 0.010g(产率 28%)的其中 R 是正丁基的通式 9 化合物：MS: 792(API)。

实施例 55

在 0℃向其中实施例 53 中使用的起始化合物(0.200g, 0.20mmol)在 THF(2ml)中的溶液中加入乙基溴化镁在 THF(1.0M, 2.0ml)中的溶液。在 20 分钟后，反应混合物用水和 EtOAc(20ml)稀释。分层后，含水层用 EtOAc(3×30ml)洗涤。合并有机萃取物用 10% 碳酸氢钠水溶液(50ml)和盐水(55ml)洗涤，用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。用硅胶色谱纯化，使用 MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH(5:94.5:0.5 至 20:79:1)洗脱，得到 0.079g(产率 38%)的白色泡沫(MS: 1033(LSIMS))。

向上述化合物(0.079g, 0.077mmol)在乙醇(20ml)中的溶液中加入

入钯催化剂(0.035g, 10% Pd/C)。将反应容器浸在并充满氢气(50psi)中在室温振摇 24 小时。再加入钯催化剂(0.036g, 10% Pd/C)并在 50psi 连续氢化 24 小时。将反应混合物通过硅藻土过滤, 并真空浓缩。得到 0.056g(产率 96%)的其中 R 是乙基的通式 9 化合物: MS: 763(TS)。

实施例 56

在 0℃ 向其中实施例 53 中使用的起始化合物(0.300g, 0.30mmol)在 THF(3ml)中的溶液中加入异丙烯基氯化镁在 THF(0.5M, 6.0ml)中的溶液。在 20 分钟后, 反应混合物用水和 EtOAc(20ml)稀释。分层后, 含水层用 EtOAc(3×50ml)洗涤。合并有机萃取物用 10% 碳酸氢钠水溶液(50ml)和盐水(55ml)洗涤, 用 Na₂SO₄干燥并真空浓缩。用硅胶色谱纯化, 使用 MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH(3:96.9:0.1 至 20:79:1)洗脱, 得到 0.063g(产率 20%)的白色泡沫。(MS: 1045(LSIMS))。

向上述化合物(0.150g, 0.165mmol)在乙醇(30ml)中的溶液中加入钯催化剂(0.075g, 10% Pd/C)。将反应容器浸在并充满氢气(50psi)中在室温振摇 24 小时。再加入钯催化剂(0.075g, 10% Pd/C)并在 50psi 连续氢化 24 小时。将反应混合物通过硅藻土过滤, 并真空浓缩。用硅胶色谱纯化, 使用 MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH(6:93:1 至 10:89:1)洗脱, 得到 0.024g(产率 19%)的其中 R 是异丙烯基的通式 9 化合物: MS: 775(TS)。

实施例 57

在 0℃ 向其中实施例 53 中使用的起始化合物(0.750g, 0.75mmol)在 THF(12ml)中的溶液中加入烯丙基氯化镁在 THF(2.0M, 3.0ml)中的溶液。15 分钟后, 反应混合物用水和 EtOAc(40ml)稀释。分层后, 含水层用 EtOAc(3×50ml)洗涤。合并有机萃取物用 10% 碳酸氢钠水溶液(100ml)和盐水(100ml)洗涤, 用 Na₂SO₄干燥并真空浓缩。用硅胶色谱纯化, 使用 MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH(6:93:1 至 15:84:1)洗脱, 得到

0.530g(产率 68%)的灰白色泡沫。(MS: 1044, 910(API)).

向上述化合物(0.350g, 0.335mmol)在异丙醇(100ml)中的溶液中加入钯催化剂(0.175g, 10% Pd/C)。将反应容器浸在并充满氢气(50psi)中在室温振摇 24 小时。再加入钯催化剂(0.150g, 10% Pd/C)并在 50psi 连续氢化 24 小时。将反应混合物通过硅藻土过滤, 并真空浓缩。用硅胶色谱纯化, 使用 MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH(6:93:1 至 10:89:1)洗脱, 得到 0.148g(产率 57%)的其中 R 是丙基的通式 9 化合物: MS: 778(API)。

实施例 58

在 0℃ 向其中实施例 53 中使用的起始化合物(0.750g, 0.75mmol)在 THF(12ml)中的溶液中加入烯丙基氯化镁在 THF(2.0M, 3.0ml)中的溶液。15 分钟后, 反应混合物用水和 EtOAc(20ml)稀释。分层后, 含水层用 EtOAc(3 × 50ml)洗涤。合并有机萃取物用 10% 碳酸氢钠水溶液(100ml)和盐水(100ml)洗涤, 用 Na₂SO₄干燥并真空浓缩。用硅胶色谱纯化, 使用 MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH(6:93:1 至 15:84:1)洗脱, 得到 0.530g(产率 68%)的灰白色泡沫。(MS: 1044(API))。

将上述化合物(0.104g, 0.100mmol)和 (1S)-(+)-10-樟脑磺酸(0.046g, 0.200mmol)在 MeOH(4ml)中的溶液冷却至 -78℃ 并用臭氧处理直到达到深蓝色。反应物用氧清洗, 加入二甲基硫化物(0.13ml, 1.76mmol)和吡啶(0.20ml, 2.42mmol)并连续搅拌 12 小时。向其中加入 CH₂Cl₂(30ml)和 10% 碳酸氢钠水溶液(10ml), 分层后, 含水层用 CH₂Cl₂(3 × 30ml)萃取。合并有机相, 用 10% 碳酸氢钠水溶液(50ml)和盐水(50ml)洗涤, 用 Na₂SO₄干燥并真空浓缩。用硅胶色谱纯化, 使用 MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH(6:93:1 至 10:89:1)洗脱, 得到 0.024g(产率 23%)的灰白色泡沫。(MS: 912(API))。

向上述化合物(0.022g, 0.024mmol)在 MeOH(1ml)中的溶液中加入硼氢化钠(0.001g, 0.024mmol)。再用 3 小时加入硼氢化钠(0.004g, 1.00mmol)。将反应混合物用 CH₂Cl₂(30ml)和 10% 碳酸氢钠水溶液

(20ml)稀释。分层后，含水层用 CH_2Cl_2 (3 × 30ml) 萃取。合并有机萃取物，用 10% 碳酸氢钠水溶液 (50ml) 和盐水 (50ml) 洗涤，用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。得到 0.022g (产率 100%) 的黄色泡沫。(MS: 914(API))。

向上述化合物 (0.022g, 0.024mmol) 在异丙醇 (10ml) 中的溶液中加入钯催化剂 (0.012g, 10% Pd/C)。将反应容器浸在并充满氢气 (50psi) 中在室温振荡 24 小时。再加入钯催化剂 (0.020g, 10% Pd/C) 并在 50psi 连续氢化 24 小时。将反应混合物通过硅藻土过滤，并真空浓缩。用硅胶色谱纯化，使用 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_4\text{OH}$ (8:91:1 至 10:89:1) 洗脱，得到 0.005mg (产率 23%) 的其中 R 是 2-羟基乙基的通式 9 化合物：MS: 779(API)。

实施例 59

在 0℃ 向其中实施例 53 中使用的起始化合物 (0.750g, 0.75mmol) 在 THF (12ml) 中的溶液中加入烯丙基氯化镁在 THF (2.0M, 3.0ml) 中的溶液。15 分钟后，反应混合物用水和 EtOAc (40ml) 稀释。分层后，含水层用 EtOAc (3 × 50ml) 洗涤。合并有机萃取物用 10% 碳酸氢钠水溶液 (100ml) 和盐水 (100ml) 洗涤，用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。用硅胶色谱纯化，使用 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_4\text{OH}$ (6:93:1 至 15:84:1) 洗脱，得到 0.530g (产率 68%) 的灰白色泡沫。(MS: 1044(API))。

将上述化合物 (0.104g, 0.100mmol) 和 (1S)-(+)-10-樟脑磺酸 (0.046g, 0.200mmol) 在 MeOH (4ml) 中的溶液冷却至 -78℃ 并用臭氧处理直到达到深蓝色。反应物用氧清洗，加入二甲基硫化物 (0.13ml, 1.76mmol) 和吡啶 (0.20ml, 2.42mmol) 并连续搅拌 12 小时。向其中加入 CH_2Cl_2 (30ml) 和 10% 碳酸氢钠水溶液 (10ml)，分层后，含水层用 CH_2Cl_2 (3 × 30ml) 萃取。合并有机萃取物，用 10% 碳酸氢钠水溶液 (50ml) 和盐水 (50ml) 洗涤，用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。用硅胶色谱纯化，使用 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_4\text{OH}$ (6:93:1 至 10:89:1) 洗脱，得到 0.024g (产率 23%) 的灰白色泡沫。(MS: 912(API))。

向上述化合物(0.057g, 0.063mmol)在异丙醇(15ml)中的溶液中加入钯催化剂(0.040g, 10% Pd/C)。将反应容器浸在并充满氢气(50psi)中在室温振摇24小时。再加入钯催化剂(0.040g, 10% Pd/C)并在50psi连续氢化24小时。将反应混合物通过硅藻土过滤,并真空浓缩。用硅胶色谱纯化,使用 MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH(6:93:1 至 10:89:1)洗脱,得到0.010g(产率15%)的其中R是甲酰基甲基的通式9化合物: MS: 777(API)。

实施例 60

在-78℃,向2-溴吡啶(0.474g, 3.0mmol)在THF(5ml)的溶液中加入正丁基锂(3.0M, 1.2mL)在-78℃的溶液。40分钟后,用带有干冰冷却的套管将溶液转移至在-78℃的含有MgCl₂(0.428g, 4.5mmol)和醚(4ml)的烧瓶中。15分钟后,在-78℃,向其中加入其中R'是苄氧羰基的通式4化合物(0.260g, 0.3mmol)在THF(3ml)中的溶液,并连续搅拌数小时,并允许反应物升温至室温。3.5小时后,反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(20ml)和EtOAc(30ml)稀释。分层后,含水层用EtOAc(3×50ml)洗涤。合并有机萃取物用10%碳酸氢钠水溶液(50ml)和盐水(60ml)洗涤,用Na₂SO₄干燥并真空浓缩。用硅胶色谱纯化,使用 MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH(6:93.3:0.7 至 10:89:1)洗脱,得到0.023g(产率9.5%)的其中R是2-吡啶基的通式9化合物: MS: 812(API)。

实施例 61

在-78℃,通过干冰冷却的套管,向含有正丁基锂(3.0M, 1.62mL)在乙醚(15ml)的溶液中加入冷却的(-78℃)3-溴吡啶(0.790g, 5mmol)。在-78℃的连续搅拌35分钟,用带有干冰冷却的套管将MgBr₂二乙基醚合物(0.114g, 0.440mmol)在乙醚(3ml)中的-78℃悬浮液移至3-吡啶基里溶液中。通过套管,向其中加入其中R'是苄氧羰基的通式4化合物(0.347g, 0.400mmol)在乙醚(3ml)中的-78℃溶液。将

反应混合物在 -78°C 连续搅拌 2 小时，并允许反应物经 3 小时慢慢升温 0°C 。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液 (20ml) 和 EtOAc (30ml) 稀释。分层后，含水层用 EtOAc ($3 \times 50\text{ml}$) 洗涤。合并有机萃取物用饱和碳酸氢钠水溶液 (50ml) 和盐水 (60ml) 洗涤，用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。用硅胶色谱纯化，使用 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_4\text{OH}$ (4:95.4:0.6 至 20:79:1) 洗脱，得到 0.075g (产率 26%) 的白色泡沫 (MS: 947, 812 (API))。

向上述化合物 (0.073g, 0.077mmol) 在异丙醇 (30ml) 中的溶液中加入钯催化剂 (0.073g, 10% Pd/C)。将反应容器浸在并充满氢气 (50psi) 中在室温振荡 48 小时。将反应混合物通过硅藻土过滤，并真空浓缩。用硅胶色谱纯化，使用 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_4\text{OH}$ (6:93:1 至 8:91:1) 洗脱，得到 0.032g (产率 51%) 的其中 R 是 3-吡啶基的通式 9 化合物：MS: 812 (API)。

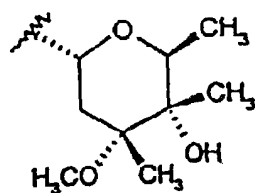
实施例 62

在 0°C 向甲基溴化镁在乙醚 (3.0M, 1.8ml) 中的溶液其中加入 5-己炔腈 (0.63ml, 6.00mmol) 在 THF (5ml) 中的溶液。在 0°C 搅拌 6 小时，向其中加入其中 R^1 是 H 的通式 4 化合物 (0.220g, 0.300mmol) 在 DME (10ml) 中的溶液，并在 0°C 连续搅拌 0.5 小时，然后在室温搅拌 4 小时。将反应混合物用水 (20ml) 和 EtOAc (25ml) 稀释。分层后，含水层用 EtOAc ($3 \times 20\text{ml}$) 洗涤。合并有机萃取物用 10% 碳酸氢钠水溶液 (20ml) 和盐水 (25ml) 洗涤，用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。用硅胶色谱纯化，使用 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_4\text{OH}$ (6:93:1 至 10:89:1) 洗脱，得到 0.035g (产率 14%) 的其中 R 是 6-氟基-1-戊炔基的通式 9 化合物：MS: 827 (API)。

实施例 63

向实施例 49 的化合物，除了其中 R^1 是苄氧羰基的化合物 (0.101g, 0.115) 在 DME (3ml) 中的溶液中，滴加入 LiAlH_4 (1.0M, 2.1ml)。10 分钟后，将反应混合物依次用水 (0.044ml)，15% NaOH 溶液

(0.044ml), 和水(0.132ml)处理, 然后在室温搅拌 0.5 小时. 将反应混合物用 EtOAc(20ml)和水(20ml)稀释. 分层后, 含水层用 EtOAc(3 × 30ml)洗涤. 合并有机萃取物用饱和碳酸氢钠水溶液(50ml)和盐水(60ml)洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩. 用硅胶色谱纯化, 使用 MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH(3:96.5:0.5 至 3.5:95:0.5)洗脱, 得到 0.042g(产率 49%)的其中 R 是甲基且在 C-4'' 碳具有如下构型的通式 9 化合物: (MS: 749(API)).



实施例 64

在 -78℃, 向 1-甲基咪唑(0.41g, 4.99mmol)在 THF(5ml)中的溶液中加入正丁基锂(2.5M, 2.02mL). 在 -78℃ 45 分钟后, 将该溶液在 0℃ 通过套管加到含有 MgCl₂(0.71g, 7.49mmol)和 THF(5ml)的烧瓶中. 在 0℃ 1.5 小时后, 引入实施例 53 中使用的起始化合物(0.500g, 0.499mmol)在 DME(2ml)中的溶液并在 0℃ 搅拌 1 小时. 将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(100ml)和 EtOAc(100ml)稀释. 分层后, 含水层用 EtOAc(3 × 100ml)洗涤. 合并有机萃取物用饱和碳酸氢钠水溶液(100ml)和盐水(100ml)洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩, 得到 0.660g 黄色泡沫(MS:949(API)).

向上述化合物在异丙醇(60ml)中的溶液中加入钯催化剂(0.700g, 10% Pd/C). 将反应容器浸在并充满氢气(50psi)中在室温振荡 24 小时. 再向其中加入钯催化剂(0.500g, 10% Pd/C)并在 50 psi 氢化 24 小时. 将反应混合物通过硅藻土过滤, 并真空浓缩. 用硅胶色谱纯化, 使用 MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH(1:98:1 至 8:91:1)洗脱, 得到 0.052g(产率 13%)的其中 R 是 1-甲基咪唑-2-基的通式 9 化合物: MS: 816(API).

实施例 65

在 -78°C ，向咪喃(0.34g, 4.99mmol)在 THF(5ml)中的溶液中加入正丁基锂(2.5M, 1.98mL)。在 -78°C 0.5 小时后，将该溶液在 0°C 加到含有 MgCl_2 (0.71g, 7.49mmol)和 THF(5ml)的烧瓶中。在 0°C 1.5 小时后，引入实施例 53 中使用的起始化合物(0.500g, 0.499mmol)在 DME(2ml)中的溶液并在 0°C 搅拌 1 小时。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(100ml)和 EtOAc(100ml)稀释。分层后，含水层用 EtOAc($3 \times 100\text{ml}$)洗涤。合并有机萃取物用饱和碳酸氢钠水溶液(100ml)和盐水(100ml)洗涤，用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。用硅胶色谱纯化，使用 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_4\text{OH}$ (1:98:1 至 8:91:1)洗脱，得到 0.096g(产率 24%)的白色泡沫(MS: 935(API))。

向上述化合物在异丙醇(15ml)中的溶液中加入钯催化剂(0.100g, 10% Pd/C)。将反应容器浸在并充满氢气(50psi)中在室温振摇 72 小时。将反应混合物通过硅藻土过滤，并真空浓缩。用硅胶色谱纯化，使用 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_4\text{OH}$ (1:98:1 至 8:91:1)洗脱，得到 0.053g(产率 13%)的其中 R 是 2-咪喃基的通式 9 化合物：MS: 802(API)。

实施例 66

在 -78°C ，向 N-甲基吡咯(0.184g, 2.31mmol)在 THF(4ml)中的溶液中加入正丁基锂(2.5M, 0.93mL)。将溶液用 1 小时升温至室温并在室温将其通过套管加到含有 MgCl_2 (0.329g, 3.46mmol)和 Et_2O (4ml)的烧瓶中。1 小时后，引入其中 R^1 是苄氧羰基的通式 4 化合物(0.200g, 0.231mmol)在 THF(2ml)中的溶液并在室温搅拌 45 分钟。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(50ml)和 EtOAc(50ml)稀释。分层后，含水层用 EtOAc($3 \times 50\text{ml}$)洗涤。合并有机萃取物用饱和碳酸氢钠水溶液(50ml)和盐水(50ml)洗涤，用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩，得到 0.293g 黄色泡沫(MS:949(API))。

向上述化合物在异丙醇(30ml)中的溶液中加入钯催化剂(0.324g,

10% Pd/C)。将反应容器浸在并充满氢气(50psi)中在室温振摇 24 小时。再向其中加入钯催化剂(0.300g, 10% Pd/C)并在 50 psi 氢化 24 小时。将反应混合物通过硅藻土过滤, 并真空浓缩。用硅胶色谱纯化, 使用 MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH(6:93:1 至 8:91:1)洗脱, 得到 0.033g(产率 18%)的其中 R 是 1-甲基-2-吡咯基的通式 9 化合物: MS: 814(API)。

实施例 67

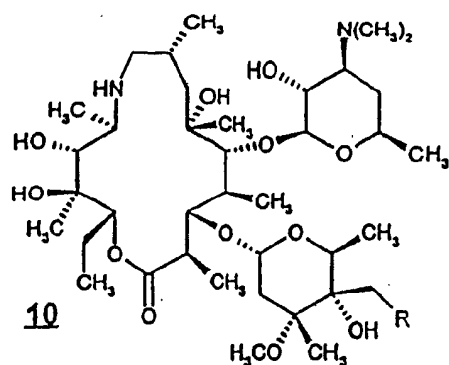
向未纯化的实施例 39 中制备的化合物(0.480g)在异丙醇(40ml)中的溶液中加入氧化铂(0.115g, 0.505mmol)。将反应容器浸在并充满氢气(50psi)中在室温振摇 24 小时。通过硅藻土过滤反应混合物的等分试样, 并真空浓缩。得到其中 R 是 3-二甲基氨基-1-丙烯基的通式 9 化合物: MS: 819(API)。

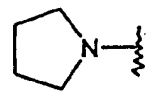
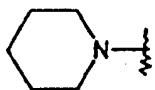
实施例 68

向实施例 67 中的剩余反应溶液中加入氧化铂(0.076g, 0.335mmol)。将反应容器浸在并充满氢气(50psi)中在室温振摇 96 小时。将反应混合物通过硅藻土过滤, 并真空浓缩。用硅胶色谱纯化, 使用 MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH(4:95:1 至 6:93:1)洗脱, 得到 0.069g(产率 15%)的其中 R 是 3-二甲基丙基的通式 9 化合物: MS: 821(API)。

表 2

实施例 69-81 的化合物具有下面通式 10 的结构, 其中取代基 R 如下表所列。按照上述实施例 50 和 51 的方法制备下列实施例 69-82, 具体反应时间列于表中。在表中, 产率和质谱(“Mass Spec”)数据是最终产物的数据。



实施例	R	反应时间 (小时)	产率(%)	质谱
69	1-咪唑基	72	60	816
70	正丙基氨基	48	55	807
71	二甲基氨基	24	42	793
72	甲基氨基	120	55	779
73	乙基氨基	120	58	793
74	异丙基氨基	48	44	806
75	异丁基氨基	48	27	821
76	三亚甲基亚氨基	24	31	804
77	烯丙基氨基	24	22	804
78	环丙基甲基氨基	24	34	818
79	N-乙基甲基氨基	48	16	820
80	叔丁基氨基	96	30	821
81	二乙基氨基	168	25	820
81(a)		48	75	818.5
81(b)		96	95	832.6
82	4-甲氧基苄基氨基	48	21.7	884.6
83	4-硝基苄基氨基	48	8	899.7
84	4-氯苄基氨基	48	25.5	888.6
85	3,4-二氯苄基氨基	48	14.5	890.6

85	3-吡啶基甲基氨基	48	21.0	855.6
86	4-三氟甲基苄基氨基	48	16.5	922.6
87	2,6-二氟苄基氨基	48	11.0	890.6
88	苄基氨基	96	62	854.7
89	4-氟苄基氨基	48	50.9	872.7
90	3-氟苄基氨基	48	32.7	872.7
91	2-氟苄基氨基	48	39.6	872.7
92	2,4-二氟苄基氨基	48	24.6	890.1
93	2,5-二氟苄基氨基	48	28.1	890.1
94	3,5-二氟苄基氨基	48	35.6	890.1
95	1-(4-氟苄基)哌嗪	48	44.7	927.6
96	2-三氟甲基苄基氨基	48	32.7	922.5
97	4-三氟甲基苄基氨基	48	28.6	938.1
98	3-三氟甲基苄基氨基	48	26.2	922.6
99	2-氟苄基乙基氨基	48	33.5	886.2
100	3-氟苄基乙基氨基	48	28.7	886.1
101	4-吡啶基甲基氨基	48	46	855.2
102	甲基,3-吡啶基甲基氨基	72	28.8	869.6
103	4-羟基-3-甲氧苄基氨基	48	12.0	900.1
104	胡椒基氨基	48	14.0	898.1
105	3-甲氧苄基氨基	48	33.0	884.1
106	2-甲氧苄基氨基	48	28.9	855.1
107	2-吡啶基甲基氨基	48	28.9	855.1