[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
C07H 17/00
C07H 17/08 A61K 31/70

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 97181288.8

[43]公开日 2000年2月9日

[11]公开号 CN 1244202A

[22]申请日 1997.4.7 [21]申请号 97181288.8
[30]优先权
[32]1997.1.7 [33]US [31]08/779,786
[86]国际申请 PCT/US97/05871 1997.4.7
[87]国际公布 WO98/30574 英 1998.7.16
[85]进入国家阶段日期 1999.7.7
[71]申请人 艾博特公司
地址 美国伊利诺伊州
[72]发明人 Y·S·柯 L·T·范 D·T·徐
K·P·斯皮纳 R·哈拉斯
R·L·埃利奥特 M·图法诺

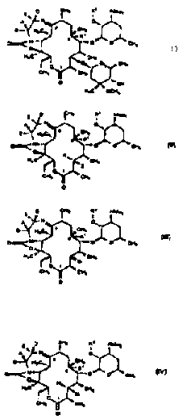
[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 吴玉和 周慧敏

权利要求书 39 页 说明书 134 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 三环红霉素衍生物

[57]摘要

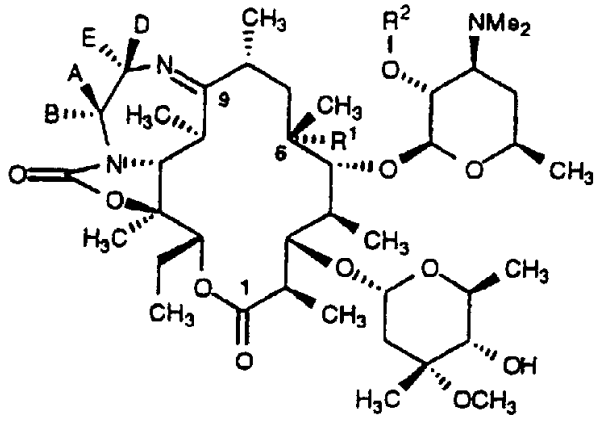
本发明公开了具体抗菌活性的式(Ⅰ)、(Ⅱ)、(Ⅲ)或(Ⅳ)的化合物或其可药用的盐和酯,其中A、B、D和E、R^1、R^2和Z如说明书定义,还公开了含有所述化合物的药物组合物、用该组合物治疗细菌感染和制备化合物的方法。



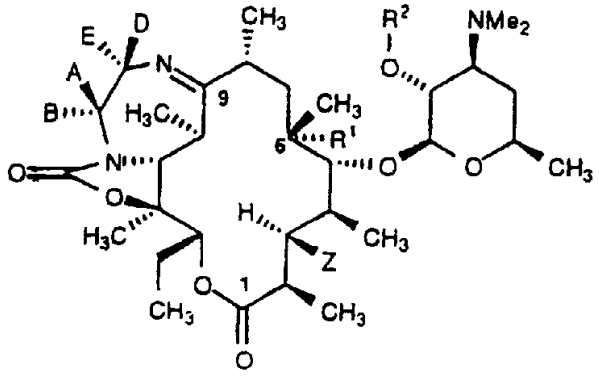
ISSN1008-4274

权　利　要　求　书

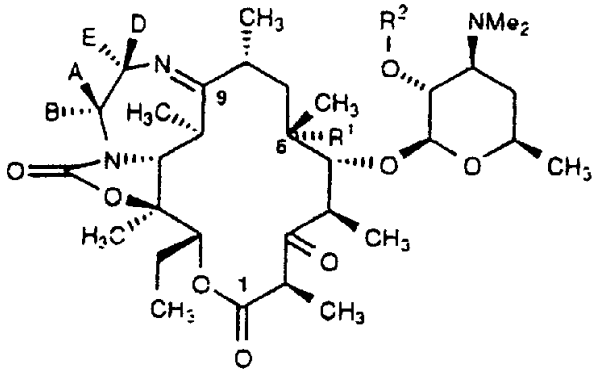
1. 一种选自下式的化合物：



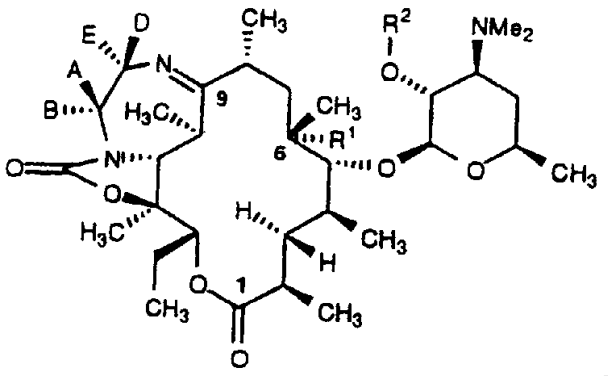
(I)　　；



(II)　　；



(III)　　；和



(IV)

;

及其可药用的盐和酯，在式(I)-(IV)中，

A、**B**、**D**和**E**独立地选自如下基团：

(a) H;

(b) C_1-C_6烷基，其任选地被选自如下的一种或多种取代基取代：

(i) 芳基；

(ii) 取代的芳基；

(iii) 杂芳基；

(iv) 取代的杂芳基；

(v) 杂环烷基；

(vi) 羟基；

(vii) C_1-C_6烷氧基；

(viii) 卤素，由溴、氯、氟或碘组成；和

(ix) NR^3R^4,其中R^3和R^4独立地选自氢和C_1-C_6烷基，或R^3和R^4和与其连接的氮原子一起形成3-7元环，其任选地含有由-O-、-NH-、-N(C_1-C_6烷基)-、-N(芳基-C_1-C_6烷基-)、-N(取代的芳基-C_1-C_6烷基-)-、-N(杂芳基-C_1-C_6-烷基-)-、-N(取代的杂芳基-C_1-C_6-烷基-)-、-S-或-S(O)$_n$-组成的杂官能团，其中n是1或2；

(c) C_3-C_7环烷基；

(d) 芳基；

(e) 取代的芳基；

(f) 杂芳基；

(g) 取代的杂芳基；

(h) 杂环烷基；和

(i) 选自上述(b)的基团，其进一步被-M-R^5取代，其中 **M** 选自如下基团：

(aa) -C(O)-NH-；

(bb) -NH-C(O)-；

(cc) -NH-；

(dd) -N(CH_3)-；

(ee) -O-；

(ff) -S(O)$_n$-，其中 n 是 0、1 或 2；

(gg) -C(=NH)-NH-；

(hh) -C(O)-O-；

(ii) -O-C(O)-；

(jj) -O-C(O)-NH-；

(kk) -NH-C(O)-O-；和

(ll) -NH-C(O)-NH-；和

R^5选自如下基团：

(aaa) C_1-C_6烷基，其任选地被选自如下的取代基取代：

(i) 芳基；

(ii) 取代的芳基；

(iii) 杂芳基；和

(iv) 取代的杂芳基；

(bbb) 芳基；

(ccc) 取代的芳基；

(ddd) 杂芳基；

(eee) 取代的杂芳基；和

(fff) 杂环烷基；或

任何一对由 AB、AD、AE、BD、BE 或 DE 组成的取代基和与它们相连的原子一起形成任选含有如下杂官能团的 3-7 元环：

-O-,

-NH-,

-N(C_1-C_6烷基)-,

-N(芳基-C_1-C_6烷基-),

-N(取代的芳基-C_1-C_6烷基-)-,

-N(杂芳基-C_1-C_6-烷基-)-，

-N(取代的杂芳基-C_1-C_6-烷基-)-，

-S-或-$S(O)_n$-，其中 n 是 1 或 2；

-C(O)-NH-；

-C(O)-NR^5-，其中 R^5 是如上所述的；

-NH-C(O)-；

-NR^5-C(O)-，其中 R^5 是如上所述的；

-C(=NH)-NH-；

R^1 选自如下基团：

(a)氢；

(b)羟基；

(c)-O-C_1-C_3-烷基；

(d)-O-C_3-C_5-环烷基；

(e)-O-C_1-C_3-烷基-C_3-C_5-环烷基；

(f)-O-C(O)C_1-C_3-烷基；

(g)-O-C(O)O-C_1-C_3-烷基；和

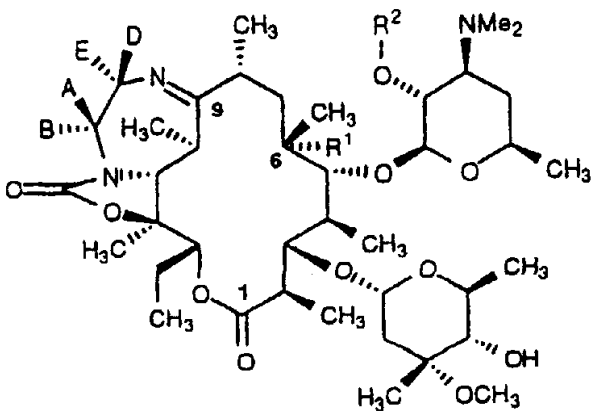
(h)-O-C(O)-NH-C_1-C_3-烷基；

R^2 是氢或如下定义的羟基保护基团；和

Z 是羟基或保护的羟基；

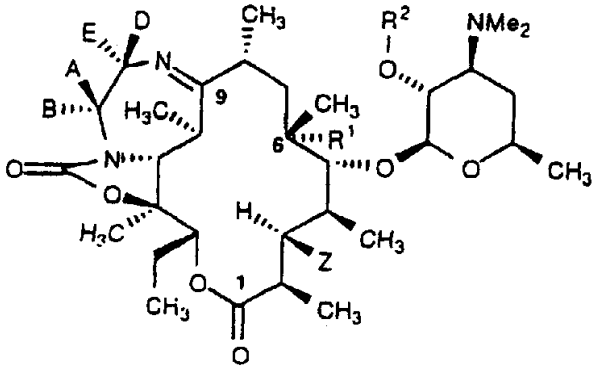
其前提是当化合物是式(I)、(II)或(III)时，则 A、B、D 和 E 不能都是氢，当 A 和 B 是氢时 D 和 E 不能是 C_1-C_3-烷基，当 A 和 B 是氢时，不能 D 和 E 的一个是氢而另一个是 C_1-C_3-烷基。

2. 权利要求 1 的化合物，其具有下式：



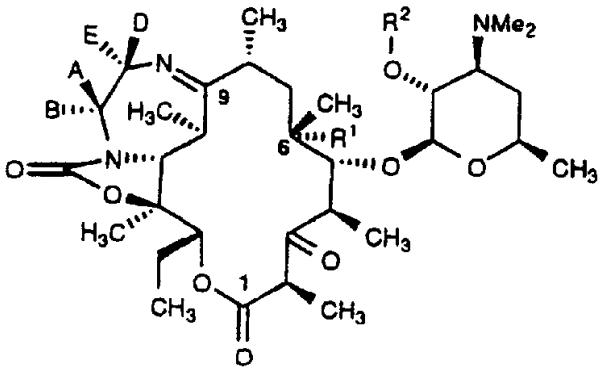
其中 A 、 B 、 D 、 E 、 R^1-R^5是如上所述的。

3. 权利要求 1 的化合物，其具有下式：



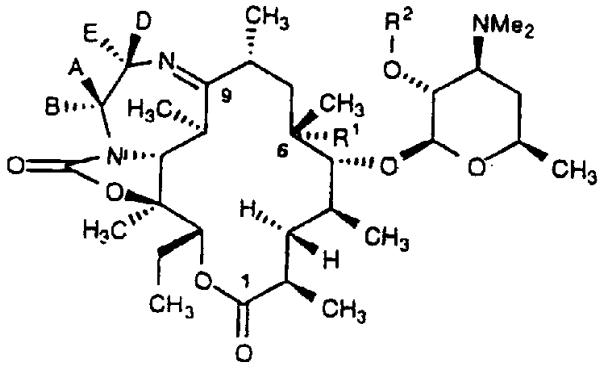
其中 A 、 B 、 D 、 E 、 R^1-R^5和 Z 是如上所述的。

4. 权利要求 1 的化合物，其具有下式：



其中 A 、 B 、 D 、 E 和 R^1-R^5是如上所述的。

5. 权利要求 1 的化合物，其具有下式：



其中 A 、 B 、 D 、 E 和 R^1-R^5和 Z 是如上所述的。

6. 权利要求 4 的化合物，其中 R^1是氢、羟基或甲氧基， R^2是氢和

A、B、D、E和R^1-R^5是如上所述的。

7. 权利要求6的化合物，其中R^1是氢或甲氧基，R^2是氢和A、B、D和E基团的任何三个是氢，和其它基团选自单一取代的C_1-C_6-烷基，其由-$(CH_2)_mR^6$组成，其中m是1、2、3或4和R^6是：

(a) 芳基；

(b) 取代的芳基；

(c) 杂芳基；

(d) 取代的杂芳基；

(e) 杂环烷基；

(f) 羟基；

(g) C_1-C_6烷氧基；

(h) NR^3R^4，其中R^3和R^4独立地选自氢和C_1-C_6烷基，或R^3和R^4和与其连接的氮原子一起形成3-7元环，其任选地含有由-O-、-NH-、-N(C_1-C_6烷基)-、-N(芳基-C_1-C_6烷基-)、-N(取代的芳基-C_1-C_6烷基-)-、-N(杂芳基-C_1-C_6-烷基-)-、-N(取代的杂芳基-C_1-C_6-烷基-)-、-S-或-$S(O)_n$-组成的杂官能团，其中n是1或2；

(i) 卤素，由溴、氯、氟或碘组成；

(j) C_1-C_3烷基；或

(k) -$(CH_2)_r$-M-$(CH_2)_s$-R^7，其中r=0、1或2；s=0、1或2和M是：

(aa) -C(O)-NH-；

(bb) -NH-C(O)-；

(cc) -NH-；

(dd) -$N(CH_3)$-；

(ee) -O-；

(ff) -$S(O)_n$-，其中n是0、1或2；

(gg) -C(=NH)-NH-；

(hh) -C(O)-O-；

(ii) -O-C(O)-；

(jj) -O-C(O)-NH-；

(kk) -NH-C(O)-O-；和

(ll) -NH-C(O)-NH-;和

R^7选自如下基团：

(aaa) C_1-C_3-烷基，

(bbb) 芳基；

(ccc) 取代的芳基；

(ddd) 杂芳基；和

(eee) 取代的杂芳基。

8. 权利要求 7 的化合物，其中 R^1 是氢或甲氧基，R^2 是氢，B=E=H，和 A 和 D 一起选自如下基团：

(a) $-CH_2-Z-CH_2-$，其中 Z 是

(aa) -C(O)-NH-;

(bb) $-C(O)-NR^5-$，其中 R^5 选自如下基团：

(aaa) C_1-C_6 烷基，其任选地被选自如下的取代基取代：

(i) 芳基；

(ii) 取代的芳基；

(iii) 杂芳基；和

(iv) 取代的杂芳基；

(bbb) 芳基；

(ccc) 取代的芳基；

(ddd) 杂芳基；

(eee) 取代的杂芳基；和

(fff) 杂环烷基；

(cc) -NH-C(O)-；

(dd) $-NR^5-C(O)-$，其中 R^5 是如上定义的；

(ee) -NH-；

(ff) $-N(CH_3)-$；

(gg) -O-；

(hh) $-S(O)_n-$，其中 n 是 0、1 或 2；和

(ii) -C(=NH)-NH-；

(b) $-CH_2-N(-(CH_2)_s-R^7)-CH_2-$，其中 s=0、1 或 2 和 R^7 是选自如下基团：

(aaa) C_1-C_3-烷基，

(bbb) 芳基；

(ccc) 取代的芳基；

(ddd) 杂芳基；和

(eee) 取代的杂芳基；

(c) $-CH_2-N(-(CH_2)_r-M-(CH_2)_s-R^7)-CH_2-$，其中 r=0、1 或 2；s=0、1 或 2 和 M 和 R^7 是如上定义的；和

(d) $-CH_2-(CH_2)_r-CH_2-$，其中 r 是 0、1 或 2。

9. 权利要求 7 的化合物，其中 R^1 是氢或甲氧基，R^2 是氢，A=D=H，和 B 和 E 一起选自如下基团：

(a) $-CH_2-Z-CH_2-$，其中 Z 是

(aa) -C(O)-NH-;

(bb) $-C(O)-NR^5-$，其中 R^5 选自如下基团：

(aaa) C_1-C_6 烷基，其任选地被选自如下的取代基取代：

(i) 芳基；

(ii) 取代的芳基；

(iii) 杂芳基；和

(iv) 取代的杂芳基；

(bbb) 芳基；

(ccc) 取代的芳基；

(ddd) 杂芳基；

(eee) 取代的杂芳基；和

(fff) 杂环烷基；

(cc) -NH-C(O)-；

(dd) $-NR^5-C(O)-$，其中 R^5 是如上定义的；

(ee) -NH-；

(ff) $-N(CH_3)-$；

(gg) -O-；

(hh) $-S(O)_n-$，其中 n 是 0、1 或 2；和

(ii) -C(=NH)-NH-；

(b) $-CH_2-N((CH_2)_s-R^7)-CH_2-$，其中 s=0、1 或 2 和 R^7 是选自如下基团：

(aaa) C_1-C_3-烷基，

(bbb) 芳基；

(ccc) 取代的芳基；

(ddd) 杂芳基；和

(eee) 取代的杂芳基；

(c) $-CH_2-N(-(CH_2)_r-M-(CH_2)_s-R^7)-CH_2-$，其中 r=0、1 或 2；s=0、1 或 2 和 M 和 R^7 是如上定义的；和

(d) $-CH_2-(CH_2)_r-CH_2-$，其中 r 是 0、1 或 2。

10. 权利要求 1 的化合物，它是：

式(IV)化合物：R^1=甲氧基；R^2=H；A=B=D=E=H；

式(III)化合物：A=B=E=H；D=苄基，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：A=B=D=H；E=苄基，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：A=苄基，B=D=E=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：B=苄基，A=D=E=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：A=E=苯基，B=D=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：A=甲基，B=D=E=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：B=甲基，A=D=E=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：A=D=甲基，B=E=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：A=E=甲基，B=D=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：B=D=H，A 和 E 一起构成$-CH_2CH_2CH_2-$，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：B=E=H，A 和 D 一起构成$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(I)化合物：A=B=D=E=H，R^1=H，R^2=H；

式(III)化合物：$R^1=OCH_3$，R^2=H；A=B=D=H，$E=-CH_2NH_2$；

式(III)化合物：$R^1=OCH_3$，R^2=H；A=B=E=H，$D=-CH_2NH_2$；

式(III)化合物：$R^1=OCH_3$，R^2=H；B=E=H，A 和 D 一起构成$-CH_2CH_2CH_2-$；

式(III)化合物：$R^1=OCH_3$，R^2=H；B=E=H，A 和 D 一起构成$-CH_2OCH_2-$；

式(III)化合物：$R^1=OCH_3$，R^2=H；B=E=H，A 和 D 一起构成$-CH_2-NH-CH_2-$；

式(III)化合物：$R^1=OCH_3$，R^2=H；B=E=H，A 和 D 一起构成$-CH_2-N(Cbz)-CH_2-$；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H，B=E=H，A 和 D 一起构成-CH_2-N(苄基)-CH_2-；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；B=E=H，A 和 D 一起构成-CH_2-N(苯甲酰基)-CH_2-；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；B=E=H，A 和 D 一起构成-CH_2-N(苯基-CH_2-CH_2-)-CH_2-；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；B=E=H，A 和 D 一起构成-CH_2-N(4-Cl-苯基-CH_2-)-CH_2-；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；B=E=H，A 和 D 一起构成-CH_2-N(4-吡啶基-CH_2-)-CH_2-；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；B=E=H，A 和 D 一起构成-CH_2-N(2-吡啶基-CH_2-)-CH_2-；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；B=E=H，A 和 D 一起构成-CH_2-NH(3-吡啶基-CH_2-)-CH_2-；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；B=E=H，A 和 D 一起构成-CH_2-N(4-喹啉基-CH_2-)-CH_2-；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；B=E=H，A=D=-CH_2-O-CH_2-苯基；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；B=E=H，A=D=-CH_2-OH；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；B=E=H，A=D=-CH_2-O-苯基；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=B=H，D 和 E 一起构成-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A 和 B 一起构成-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-，D=E=H；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=B=H，D 和 E 一起构成-CH_2-O-CH_2-；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=D=E=H，B=-CH_2-CH_2-苯基；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=D=E=H，B=-CH_2-CH_2-CH_2-苯基；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=D=E=H，B=-CH_2-O-CH_2-苯基；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=D=E=H，B=-CH_2-CH_2-(4-OCH_3-苯基)；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=-CH_2-CH_2-苯基，B=D=E=H；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=-CH_2-CH_2-CH_2-苯基，B=D=E=H；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=-CH_2-O-CH_2-苯基，B=D=E=H；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=D=E=H，B=-CH_2-CH_2-(4-OCH_3-苯基)；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=B=D=H，E=-CH_2CH_2苯基；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=B=E=H，D=-CH_2CH_2苯基；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=B=D=H，E=-$CH_2CH_2CH_2$苯基；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=B=E=H，D=-$CH_2CH_2CH_2$苯基；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=-CH_2CH_2O苯基；B=D=E=H；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=-$CH_2CH_2NH_2$；B=D=E=H；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=-$CH_2CH_2NH_2$；B=D=E=H；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=-CH_2CH_2OH；B=D=E=H；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=-CH_2COOH；B=D=E=H；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=-CH_2CH_2OH；B=D=E=H；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=-CH_2CH_2NH(4'-吡啶基)；B=D=E=H；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=B=D=H；E=-CH_2OH；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=B=E=H；D=-CH_2OH；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=B=E=H；D=-CH_2NH苯甲

酰基；

式(III)化合物： $R^1=OCH_3$， $R^2=H$； A=B=E=H； D=-CH_2NH 苄基；

式(III)化合物： $R^1=OCH_3$， $R^2=H$； A=B=D=H； E=-CH_2NH 苯甲酰基；

式(III)化合物： $R^1=OCH_3$， $R^2=H$； A=B=D=H； E=-CH_2NH 苄基；

式(III)化合物： $R^1=OCH_3$， $R^2=H$； B=D=H； A=E=-CH_2OCH_2(4-氯苯基-)；

式(III)化合物： $R^1=OCH_3$， $R^2=H$； A=B=E=H； D=-CH_2-N(CH_3)苄基；

式(III)化合物： $R^1=OCH_3$， $R^2=H$； A=B=D=H； E=-CH_2-N(CH_3)苄基；

式(III)化合物： $R^1=OCH_3$， $R^2=H$； A=B=D=H； E=-CH_2-NH-苯基；

式(III)化合物： $R^1=OCH_3$， $R^2=H$； A=B=E=H； D=-CH_2-NH-苯基；

式(III)化合物： A=4-乙氧基苄氧基甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=羟基甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=4-苄氧基苄基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=4-羟基苄基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=S-苄硫基甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=3-吲哚基甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=4-(CBZ-氨基)苄基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=4-噻唑基甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=4-碘苄基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=4-氟苄氧基甲基， B=D=E=H ， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： A=3-氟苄氧基甲基， B=D=E=H ， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： A=2-氟苄氧基甲基， B=D=E=H ， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： A=B=E=H ， D=(4-氰基苄氧基)甲基,R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： A=B=E=H ， D=(4-(叔丁氧基羰基氨基)苄氧基)甲基， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(4-(二甲基氨基)苄氧基)甲基， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： A=B=E=H ， D=(4-吡啶基)甲氧基甲基,R^1=甲氧基,R^2=H ；

式(III)化合物： A=B=E=H ， D=(2-氯)苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： A=B=E=H ， D=(4-氯)苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： A=B=E=H ， D=(3-氯)苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： A=B=E=H ， D=(2-吡啶基)甲氧基甲基， R^1=甲氧基,R^2=H ；

式(III)化合物： A=B=E=H ， D=(3-吡啶基)甲氧基甲基， R^1=甲氧基,R^2=H ；

式(III)化合物： A=B=E=H ， D=(4-甲基-2-喹啉基)甲氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： A=B=E=H ， D=(4-(甲氧基羰基)苄基)氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： A=B=E=H ， D=(4-喹啉基)甲氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： A=B=D=H ， E=(4-吡啶基)甲氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(2-(N-吗啉　基)乙氧基)甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=D=H， E=苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(4-甲氧基)苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=2-苯氧基乙基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=2-(苄氧基)乙基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(4-甲基-1-哌嗪基)甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=N-甲基-N-苄基氨基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=N-吗啉基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(1-哌啶基)甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(N， N-二甲基)氨基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=羟基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(甲硫基)甲氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=3， 5-二甲氧基苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=4-氟苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=2-氟苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=4-溴苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=2-溴苄氧基甲基， R^1=甲氧基，

R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=3-溴苄氧基甲基， R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物： A=D=H， B和E一起构成-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=D=H， B和E一起构成-$CH_2CH_2CH_2$-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=D=H， B和E一起构成-CH_2OCH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=D=H， B和E一起构成-CH_2-NH-CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=D=H， B和E一起构成-CH_2-N(苄基)-CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=D=H， B和E一起构成-CH_2-N(苯基-CH_2-CH_2-CH_2)-CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： B=E=H， A和D一起构成-CH_2-N(苯基-CH_2-CH_2-CH_2)-CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： B=E=H， A和D一起构成-CH_2-N(苯基-$CH(CH_3)$-)-CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： B=E=H， A和D一起构成-CH_2-N(CH_3)-CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： B=E=H， A和D一起构成-CH_2-N(CH_3CH_2-)-CH_2-，R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： B=E=H， A和D一起构成-CH_2-N(烯丙基)-CH_2-，R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： B=E=H， A和D一起构成-CH_2-N(丙炔基)-CH_2-，R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： B=E=H， A和D一起构成-CH_2-N(4-NO_2-苯基-CH_2-CH_2-)-CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： B=E=H， A和D一起构成-CH_2-N(2-NO_2-苯基-CH_2-CH_2-)-CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： B=E=H， A和D一起构成-CH_2-N(3-NO_2-苯基-

CH_2-CH_2-)-CH_2-，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：B=E=H，A和D一起构成-CH_2-N(4-NH_2-苯基-CH_2-CH_2-)-CH_2-，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：B=E=H，A和D一起构成-CH_2-N(4-NH(乙酰基)-苯基-CH_2-CH_2-)-CH_2-，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：B=E=H，A和D一起构成-CH_2-N(2-NO_2-苄基-SO_2-)-CH_2-，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：B=E=H，A和D一起构成-CH_2-N(CHO)-CH_2-，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：B=E=H，A和D一起构成-CH_2-N(乙酰基)-CH_2-，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：B=E=H，A和D一起构成-CH_2-N(2-甲氧基乙基)-CH_2-，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：B=E=H，A和D一起构成-CH_2-N(2，2-二甲氧基乙基)-CH_2-，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：B=E=H，A和D一起构成-CH_2-N(2-苯氧基乙基)-CH_2-，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：B=E=H，A和D一起构成-CH_2-N(2-(二甲基氨基)乙基)-CH_2-，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：B=E=H，A和D一起构成-CH_2-N(2-(乙氧羰基)乙基)-CH_2-，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：B=D=E=H，A=N-苄基氨基甲基，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：B=D=E=H，A=N-苄基-N-甲基氨基甲基，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：D=E=H，A=N-苄基-N-甲基氨基甲基，B=苯硫基甲基，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：D=E=H，A=N-苄基-N-甲基氨基甲基，B=甲基，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：D=E=H，A=二甲基氨基甲基，B=苯硫基甲基，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：D=E=H，A=二甲基氨基甲基，B=甲基，R^1=甲氧

基， R^2=H ；

式(III)化合物： B=D=E=H， A=(4-喹啉基)羧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： B=D=E=H， A=(4-吡啶基)羧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： B=D=E=H， A=苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： B=D=E=H， A=4-硝基苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： B=D=E=H， A=4-氯苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： B=D=E=H， A=(2-喹啉基)羧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： B=D=E=H， A=(1-甲基-2-吲哚基)羧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： B=D=E=H， A=(4-吲哚基)羧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： B=D=E=H， A=(2-吲哚基)羧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： B=D=H， A=E=苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： A=E=H， B=D=(4-氯)苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： B=E=H， A=D=(4-氯)苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H 。

11. 权利要求1的化合物，其是：

式(III)化合物： A=苄基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： A=4-碘苄基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： A=苄氧基甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： A=苄硫基甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： A=苯甲酰氧基甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： A=4-氟苄氧基甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： A=3-氟苄氧基甲基， B=D=E=H ， R^1=甲氧基，R^2=H ；

式(III)化合物： A=2-氟苄氧基甲基， B=D=E=H ， R^1=甲氧基，R^2=H ；

式(III)化合物： A=(4-喹啉基)羧基甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基，R^2=H ；

式(III)化合物： A=(4-吡啶基)羧基甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基，R^2=H ；

式(III)化合物： A=(4-吲哚基)羧基甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基，R^2=H ；

式(III)化合物： A=4-硝基苯甲酰氧基甲基， B=D=E=H ， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： A=4-氯苯甲酰氧基甲基， B=D=E=H ， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： A=苯甲酰氧基甲基， B=D=E=H ， R^1=甲氧基，R^2=H ；

式(III)化合物： A=羟基甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： A=4-噻唑基甲基， B=D=E=H ， R^1=甲氧基，R^2=H ；

式(III)化合物： A=3-吲哚基甲基， B=D=E=H ， R^1=甲氧基，R^2=H ；

式(III)化合物： B=苄基， A=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： B=苄氧基甲基， A=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： D=羟基甲基， A=B=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： D=苄基， A=B=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： D=苄氧基甲基， A=B=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： D=(2-吡啶基)甲氧基甲基， A=B=E=H ， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： D=(3-吡啶基)甲氧基甲基， A=B=E=H ， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物： D=(4-吡啶基)甲氧基甲基， A=B=E=H ， R^1=甲氧基， R^2=H ；

式(III)化合物：D=(4-氰基)苄氧基甲基，A=B=E=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：D=(2-氟)苄氧基甲基，A=B=E=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：D=(2-氯)苄氧基甲基，A=B=E=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：D=(4-氯)苄氧基甲基，A=B=E=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：D=(2-溴)苄氧基甲基，A=B=E=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：D=(4-喹啉基)甲氧基甲基，A=B=E=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：E=苄基，A=B=D=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：E=(4-吡啶基)甲氧基甲基，A=B=D=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：E=苄氧基甲基，A=B=D=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：E=二甲基氨基甲基，A=B=D=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：A=E=(4-氯)苄氧基甲基，B=D=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：A=E=甲基，B=D=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：A=D=甲基，B=E=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：B=E=H，A和D一起构成-$CH_2CH_2CH_2$-，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：A=D=H，B和E一起构成-$CH_2CH_2CH_2$-，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：B=E=H，A和D一起构成-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：A=D=H，B和E一起构成-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：B=E=H，A和D一起构成-CH_2OCH_2-，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物： A=D=H， B 和 E 一起构成-CH_2OCH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： B=E=H， A 和 D 一起构成-CH_2NHCH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=D=H， B 和 E 一起构成-CH_2NHCH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： B=E=H， A 和 D 一起构成-CH_2N(苄基)CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=D=H， B 和 E 一起构成-CH_2N(苄基)CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： B=E=H， A 和 D 一起构成-CH_2N(4-硝基-苯基-CH_2CH_2) CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： B=E=H， A 和 D 一起构成-CH_2N(3-硝基-苯基-CH_2CH_2)CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： B=E=H， A 和 D 一起构成-CH_2N(4-NH(乙酰基)-苯基-CH_2CH_2)CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： B=E=H， A 和 D 一起构成-CH_2N(苯基-$CH_2CH_2CH_2$)CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=D=H， B 和 E 一起构成-CH_2N(苯基-$CH_2CH_2CH_2$)CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(I)化合物： A=B=D=E=H， R^1=H， R^2=H；或

式(IV)化合物： R^1=甲氧基； R^2=H； A=B=D=E=H。

12. 一种药物组合物，其含有与可药用的载体结合的治疗有效量的权利要求 1 的化合物。

13. 在哺乳动物中防治细菌感染的方法，其包括向动物给药治疗有效量的含有权利要求 1 化合物的药物组合物。

14. 一种药物组合物，其含有与可药用的载体结合的治疗有效量的权利要求 2 的化合物。

15. 在哺乳动物中防治细菌感染的方法，其包括向动物给药治疗有效量的含有权利要求 2 化合物的药物组合物。

16. 一种药物组合物，其含有与可药用的载体结合的治疗有效量的权利要求 3 的化合物。

17. 在哺乳动物中防治细菌感染的方法，其包括向动物给药治疗有效量的含有权利要求3化合物的药物组合物。

18. 一种药物组合物，其含有与可药用的载体结合的治疗有效量的权利要求4的化合物。

19. 在哺乳动物中防治细菌感染的方法，其包括向动物给药治疗有效量的含有权利要求4化合物的药物组合物。

20. 一种药物组合物，其含有与可药用的载体结合的治疗有效量的权利要求5的化合物。

21. 在哺乳动物中防治细菌感染的方法，其包括向动物给药治疗有效量的含有权利要求5化合物的药物组合物。

22. 一种药物组合物，其含有与可药用的载体结合的治疗有效量的权利要求6的化合物。

23. 在哺乳动物中防治细菌感染的方法，其包括向动物给药治疗有效量的含有权利要求6化合物的药物组合物。

24. 一种药物组合物，其含有与可药用的载体结合的治疗有效量的权利要求7的化合物。

25. 在哺乳动物中防治细菌感染的方法，其包括向动物给药治疗有效量的含有权利要求7化合物的药物组合物。

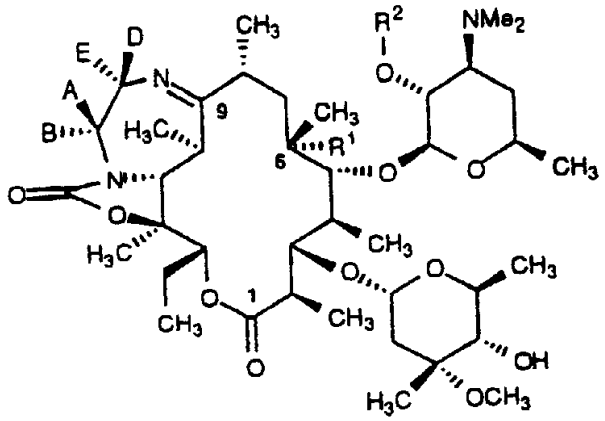
26. 一种药物组合物，其含有与可药用的载体结合的治疗有效量的权利要求8的化合物。

27. 在哺乳动物中防治细菌感染的方法，其包括向动物给药治疗有效量的含有权利要求8化合物的药物组合物。

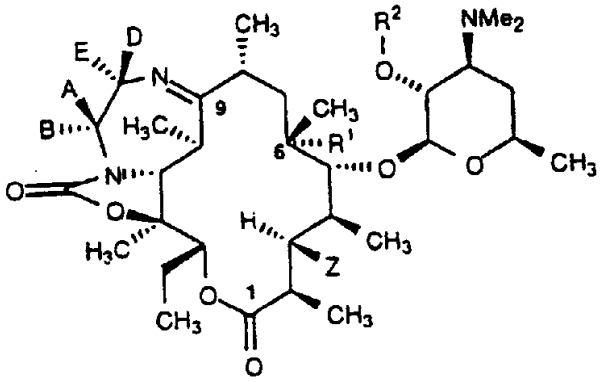
28. 一种药物组合物，其含有与可药用的载体结合的治疗有效量的权利要求9的化合物。

29. 在哺乳动物中防治细菌感染的方法，其包括向动物给药治疗有效量的含有权利要求9化合物的药物组合物。

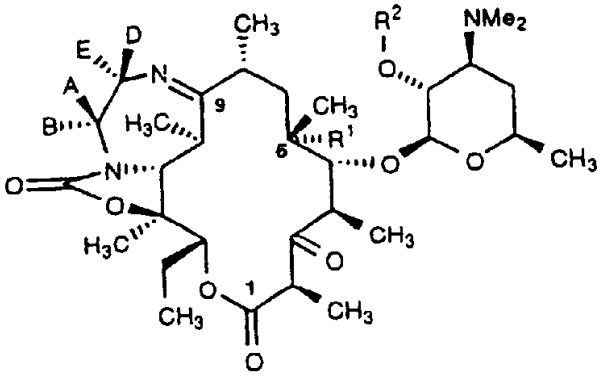
30. 一种制备具有下式的三环大环内酯化合物的方法：



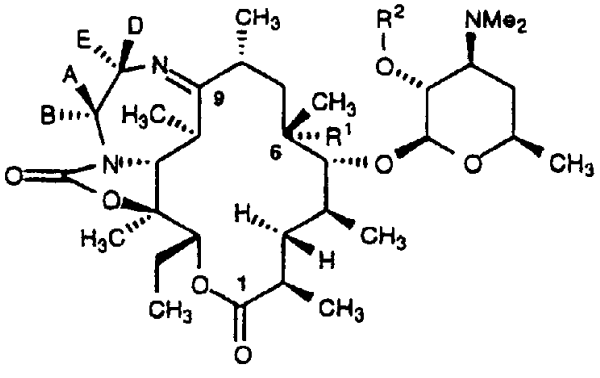
, (I),



, (II);



, (III) 或



, (IV),

其中：

A、B、D和E独立地选自如下基团：

(a) H;

(b) 如下定义的 C_1-C_6 烷基，其任选地被选自如下的一种或多种取代基取代：

(i) 如下定义的芳基；

(ii) 如下定义的取代的芳基；

(iii) 如下定义的杂芳基；

(iv) 如下定义的取代的杂芳基；

(v) 如下定义的杂环烷基；

(vi) 羟基；

(vii) 如下定义的 C_1-C_6 烷氧基；

(viii) 卤素，由溴、氯、氟或碘组成；和

(ix) NR^3R^4，其中 R^3 和 R^4 独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基，或 R^3 和 R^4 和与其连接的氮原子一起形成 3-7 元环，其任选地含有由-O-、-NH-、-N(C_1-C_6 烷基)-、-N(芳基-C_1-C_6 烷基-)、-N(取代的芳基-C_1-C_6 烷基-)-、-N(杂芳基-C_1-C_6-烷基-)-、-N(取代的杂芳基-C_1-C_6-烷基-)-、-S-或-$S(O)_n$-组成的杂官能团，其中 n 是 1 或 2；

(c) C_3-C_7 环烷基；

(d) 芳基；

(e) 取代的芳基；

(f) 杂芳基；

(g) 取代的杂芳基；

(h) 杂环烷基；和

(i) 选自上述(b)的基团，其进一步被-M-R^5 取代，其中 M 选自如下基团：

(aa) -C(O)-NH-；

(bb) -NH-C(O)-；

(cc) -NH-；

(dd) -$N(CH_3)$-；

(ee) -O-；

(ff) -$S(O)_n$-，其中 n 是 0、1 或 2；

(gg) -C(=NH)-NH-；

(hh) -C(O)-O-；

(ii) -O-C(O)-；

(jj) -O-C(O)-NH-；

(kk) -NH-C(O)-O-；和

(ll) -NH-C(O)-NH-;和

R^5选自如下基团：

(aaa) C_1-C_6烷基，其任选地被选自如下的取代基取代：

(i) 芳基；

(ii) 取代的芳基；

(iii) 杂芳基；和

(iv) 取代的杂芳基；

(bbb) 芳基；

(ccc) 取代的芳基；

(ddd) 杂芳基；

(eee) 取代的杂芳基；和

(fff) 杂环烷基；或

任何一对由 AB 、AD 、AE 、BD 、BE 或 DE 组成的取代基和与它们相连的原子一起形成任选含有如下杂官能团的 3-7 元环：

-O-,

-NH-,

-N(C_1-C_6烷基)-,

-N(芳基-C_1-C_6烷基-),

-N(取代的芳基-C_1-C_6烷基-)-,

-N(杂芳基-C_1-C_6-烷基-)-,

-N(取代的杂芳基-C_1-C_6-烷基-)-,

-S-或-$S(O)_n$-，其中 n 是 1 或 2；

-C(O)-NH-；

-C(O)-NR^5-，其中 R^5 是如上所述的；

-NH-C(O)-；

-NR^5-C(O)-，其中 R^5 是如上所述的；

-C(=NH)-NH-；

R^1选自如下基团：

(a) 氢；

(b) 羟基；

(c) -O-C_1-C_3-烷基；

(d) -O-C_3-C_5-环烷基；

(e) -O-C_1-C_3-烷基-C_3-C_5-环烷基；

(f) -O-C(O)C_1-C_3-烷基；

(g) -O-C(O)O-C_1-C_3-烷基；和

(h) -O-C(O)-NH-C_1-C_3-烷基；

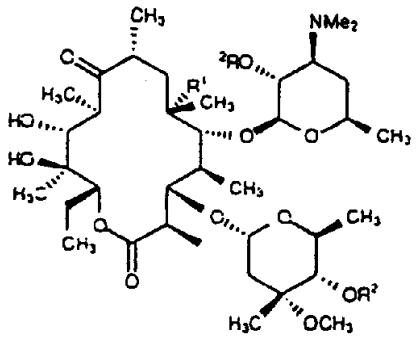
R^2是氢或如下定义的羟基保护基团；和

Z是羟基或保护的羟基；

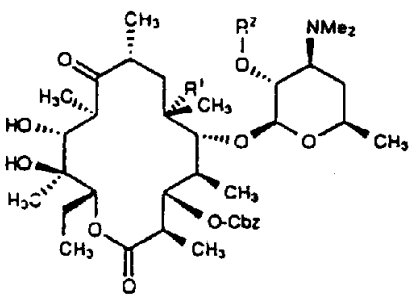
其前提是当化合物是式(I)或(III)时，则A、B、D和E不能都是氢，当A和B是氢时D和E不能是C_1-C_3-烷基，当A和B是氢时，不能D和E的一个是氢而另一个是C_1-C_3-烷基；

该方法包括：

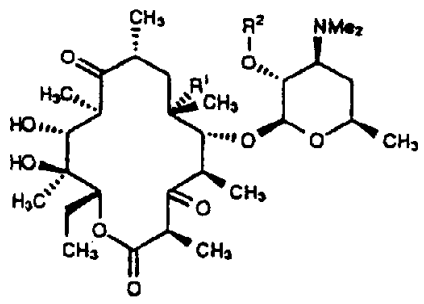
(a) 用碱分别处理下式的化合物：



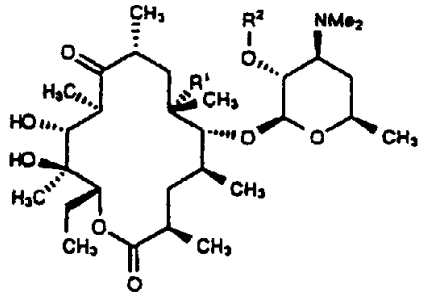
；



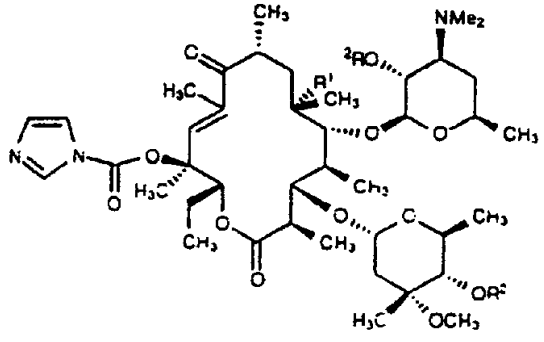
；



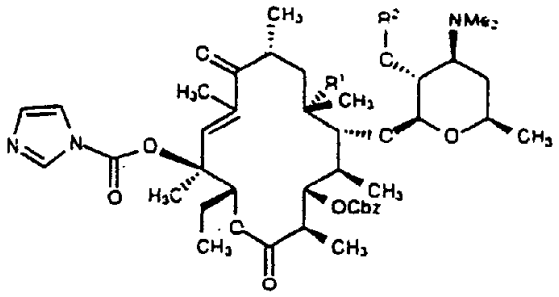
，或



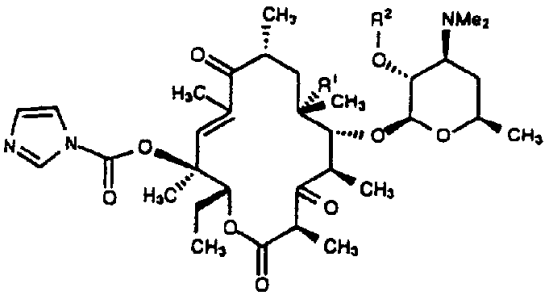
其中 R^1 是如上所述的，R^2 是羟基保护基团，然后在非质子传递溶剂中通过与羰基二咪唑反应分别制备下式的第一中间体化合物：



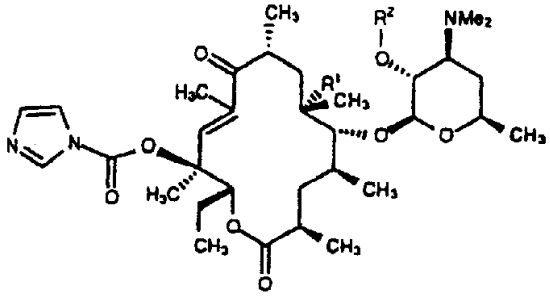
；



；



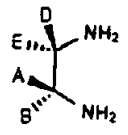
，或



；

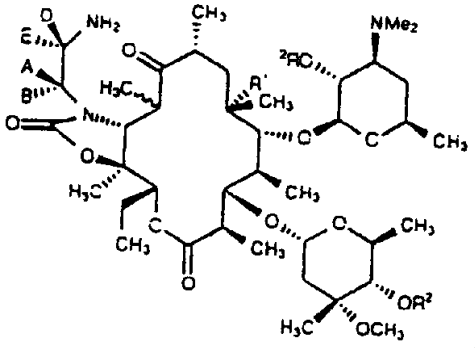
其中 R^1 和 R^2 是如上所述的；

(b) 使上述第一中间体化合物与下式的化合物反应：

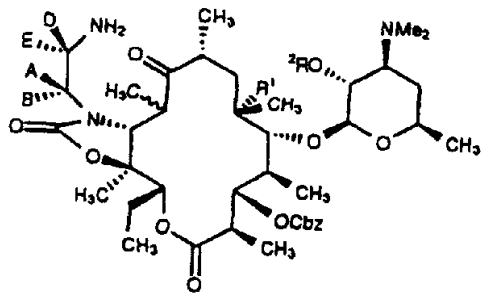


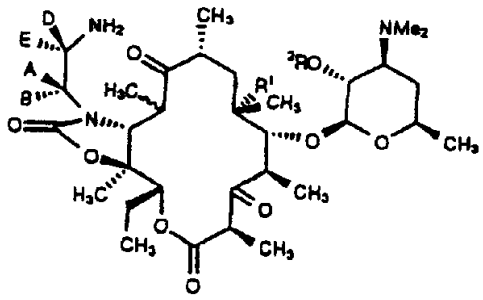
，

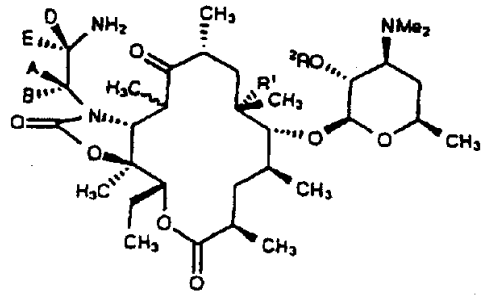
其中 A、B、D 和 E 是如上所述的，分别得到下式的二环第二中间体化合物：



，

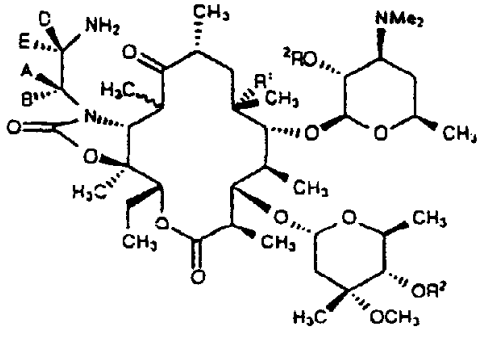


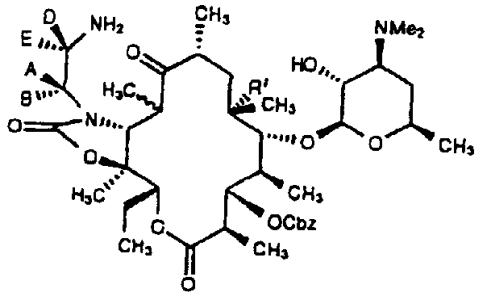




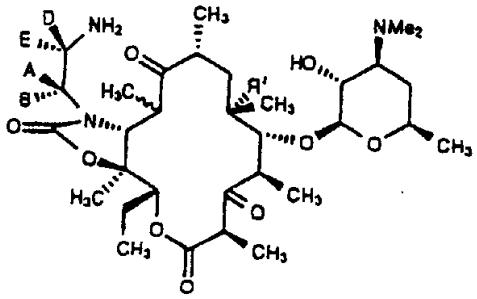
其中 R^1 和 R^2 是如上所述的；

(c) 当 OR^2 是酯时通过用甲醇或乙醇处理或当 R^2 是三烷基甲硅烷基时通过用 THF 或乙腈中的氟化物处理 1-24 小时，脱保护所述第二中间体化合物，分别得到下式的第三中间体化合物：

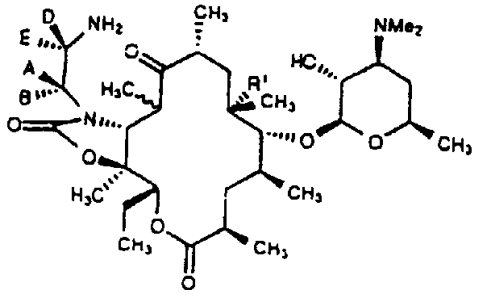




;



;



.

和

(d) 通过用稀酸处理 4 小时至 10 天，环化所述第三中间体化合物，得到上述所需化合物(I)、(II)、(III)或(IV)。

31. 权利要求 30 的方法，其中：

在步骤(a)中，非质子传递溶剂是二氯甲烷、氯仿、DMF、四氢呋喃(THF)、N-甲基吡咯烷酮或它们的混合物，反应温度为 0 ℃-室温，反应时间为 1-8 小时；

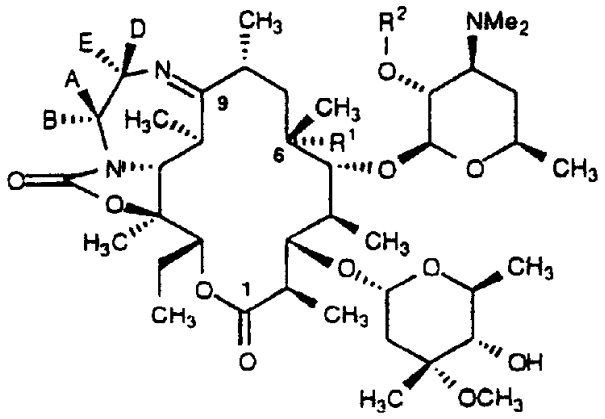
在步骤(b)中，反应在含水乙腈、DMF 或含水 DMF 溶剂中进行；

在步骤(c)中，当 OR^2 是酯时用甲醇或乙醇处理或当 R^2 是三烷基甲硅烷基时，用在 THF 或乙腈中的氟化物处理，脱保护所述第二中间体化合物，处理时间是 1-24 小时；和

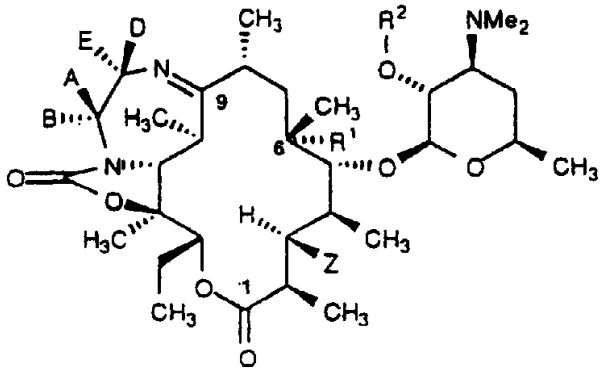
在步骤(d)中，通过用乙醇或丙醇中的稀乙酸或盐酸处理 4 小时至 10

天，环化所述第三中间体化合物，得到所需的化合物。

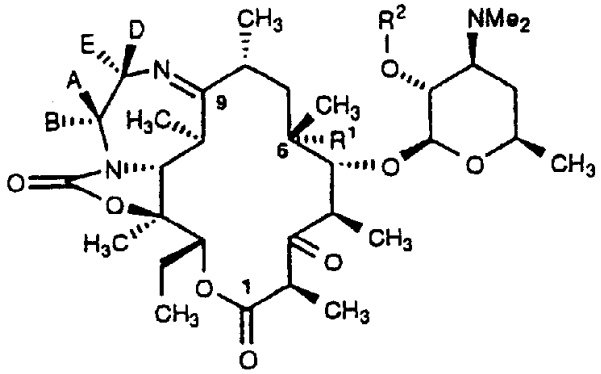
32. 一种制备具有下式的三环大环内酯衍生物的方法：



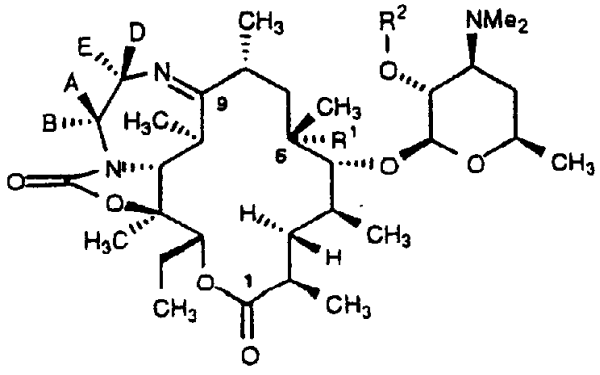
. (I).



, (II);



, (III) 或



. (IV).

其中：

A、B、D和E独立地选自如下基团：

(a) H;

(b) 如下定义的 C_1-C_6 烷基，其任选地被选自如下的一种或多种取代基取代：

(i) 如下定义的芳基；

(ii) 如下定义的取代的芳基；

(iii) 如下定义的杂芳基；

(iv) 如下定义的取代的杂芳基；

(v) 如下定义的杂环烷基；

(vi) 羟基；

(vii) 如下定义的 C_1-C_6 烷氧基；

(viii) 卤素，由溴、氯、氟或碘组成；和

(ix) NR^3R^4，其中 R^3 和 R^4 和与其连接的氮原子一起形成3-7元环，其任选地含有由-O-、-NH-、-N(C_1-C_6-烷基)-、-N(芳基-C_1-C_6-烷基-)、-N(取代的芳基-C_1-C_6-烷基-)-、-N(杂芳基-C_1-C_6-烷基-)-、-N(取代的杂芳基-C_1-C_6-烷基-)-、-S-或-$S(O)_n$-组成的杂官能团，其中 n 是 1 或 2；

(c) C_3-C_7 环烷基；

(d) 芳基；

(e) 取代的芳基；

(f) 杂芳基；

(g) 取代的杂芳基；

(h) 杂环烷基；和

(i) 选自上述(b)的基团，其进一步被-M-R^5取代，其中 M 选自如下基团：

(aa) -C(O)-NH-；

(bb) -NH-C(O)-；

(cc) -NH-；

(dd) -$N(CH_3)$-；

(ee) -O-；

(ff) -$S(O)_n$-，其中 n 是 0、1 或 2；

(gg) -C(=NH)-NH-；

(hh) -C(O)-O-；

(ii) -O-C(O)-；

(jj) -O-C(O)-NH-；

(kk) -NH-C(O)-O-；和

(ll) -NH-C(O)-NH-;和

R^5选自如下基团：

(aaa) C_1-C_6烷基，其任选地被选自如下的取代基取代：

(i) 芳基；

(ii) 取代的芳基；

(iii) 杂芳基；和

(iv) 取代的杂芳基；

(bbb) 芳基；

(ccc) 取代的芳基；

(ddd) 杂芳基；

(eee) 取代的杂芳基；和

(fff) 杂环烷基；或

任何一对由 AB、AD、AE、BD、BE 或 DE 组成的取代基和与它们相连的原子一起形成任选含有如下杂官能团的 3-7 元环：

-O-,

-NH-,

-N(C_1-C_6-烷基)-,

-N(芳基-C_1-C_6-烷基-),

-N(取代的芳基-C_1-C_6-烷基-)-,

-N(杂芳基-C_1-C_6-烷基-)-,

-N(取代的杂芳基-C_1-C_6-烷基-)-,

-S-或-$S(O)_n$-，其中 n 是 1 或 2；

-C(O)-NH-；

-C(O)-NR^5-，其中R^5是如上所述的；

-NH-C(O)-；

-NR^5-C(O)-，其中R^5是如上所述的；

-C(=NH)-NH-；

R^1选自如下基团：

(a) 氢；

(b) 羟基；

(c) -O-C_1-C_3-烷基；

(d) -O-C_3-C_5-环烷基；

(e) -O-C_1-C_3-烷基-C_3-C_5-环烷基；

(f) -O-C(O)C_1-C_3-烷基；

(g) -O-C(O)O-C_1-C_3-烷基；和

(h) -O-C(O)-NH-C_1-C_3-烷基；

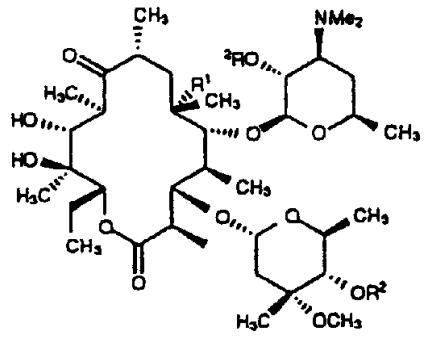
R^2是氢或如下定义的羟基保护基团；和

Z是羟基或保护的羟基；

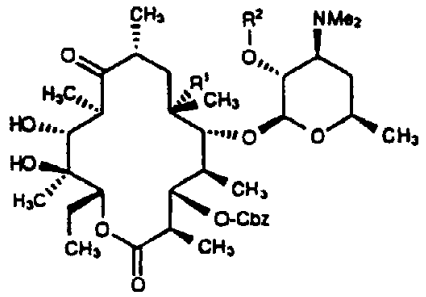
其前提是当化合物是式(I)或(III)时，则A、B、D和E不能都是氢，当A和B是氢时D和E不能是C_1-C_3-烷基，当A和B是氢时，不能D和E的一个是氢而另一个是C_1-C_3-烷基；

该方法包括：

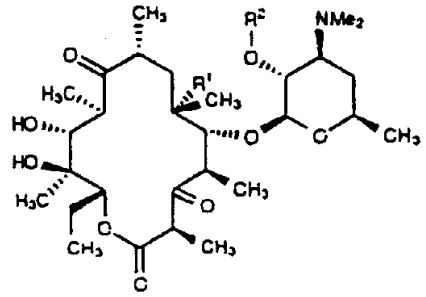
(a) 用碱分别处理下式的化合物：



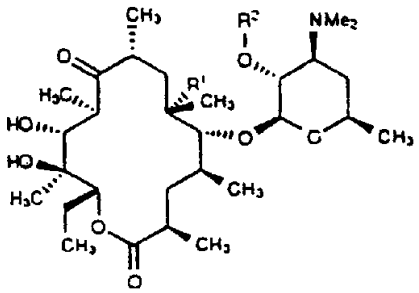
，



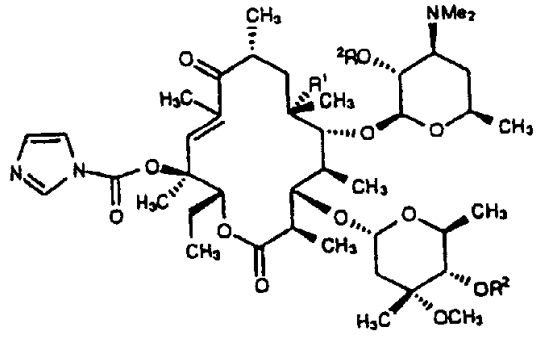
，

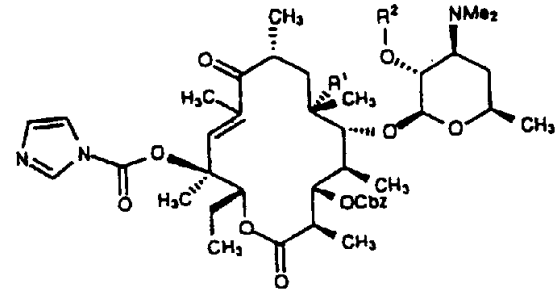


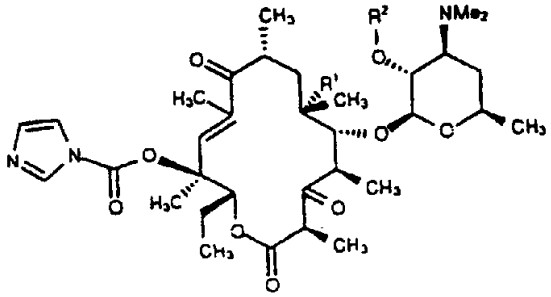
，或



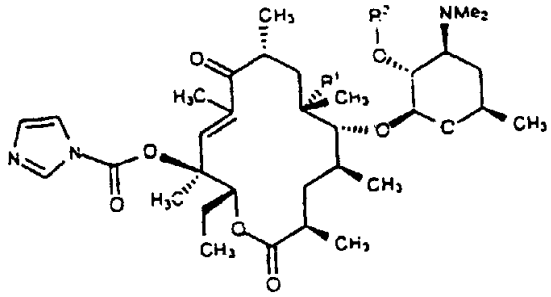
其中 R^1 是如上所述的，R^2 是羟基保护基团，随后在非质子传递溶剂中与羰基二咪唑反应，分别制备下式的第一中间体化合物：





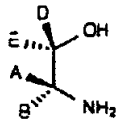


或

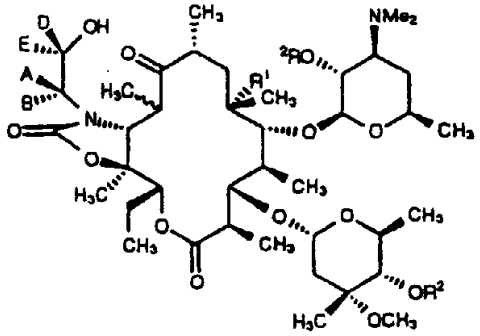


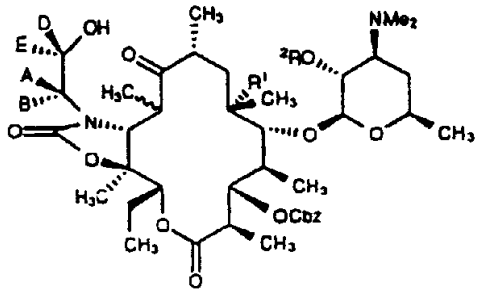
其中 R^1 和 R^2 是如上所述的；

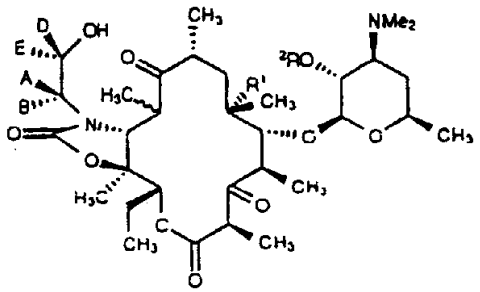
(b) 使上述第一中间体化合物与下式的化合物反应：



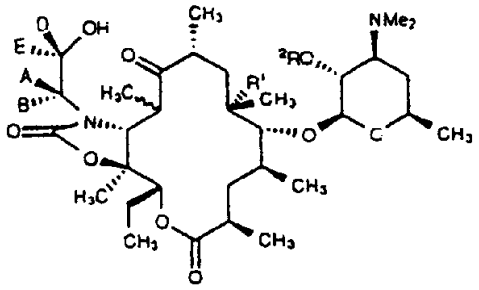
其中 A、B、D 和 E 是如上所述的，反应优选在溶剂，例如含水乙腈、DMF 或含水 DMF 中进行，分别得到下式的二环第二中间体化合物：



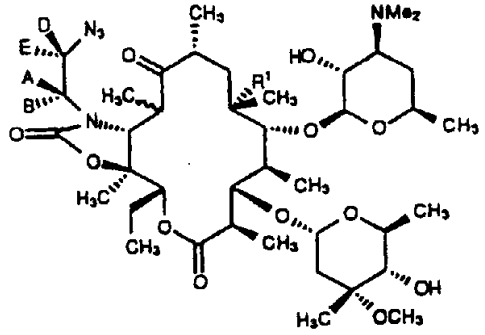




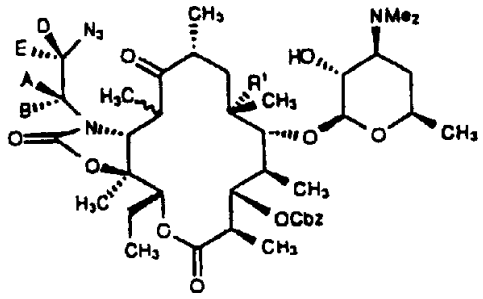
或



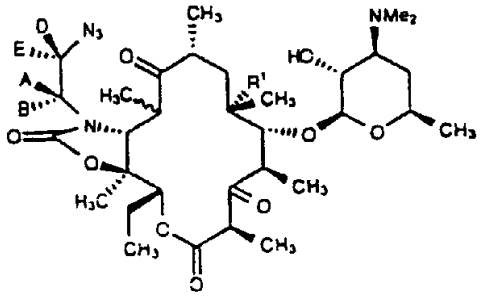
(c) 在 Mitsunobu 反应条件下通过使所述二环第二中间体化合物的羟基与在四氢呋喃中的三苯膦和二苯基-磷酰基叠氮化物-DEAD 反应，分别得到下式的第三中间体化合物：



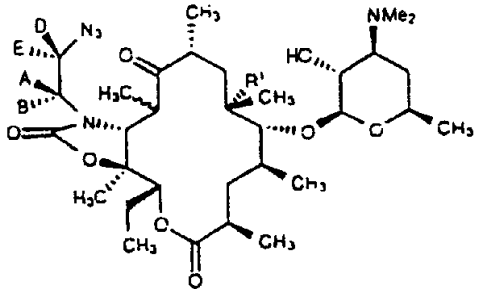
，



，

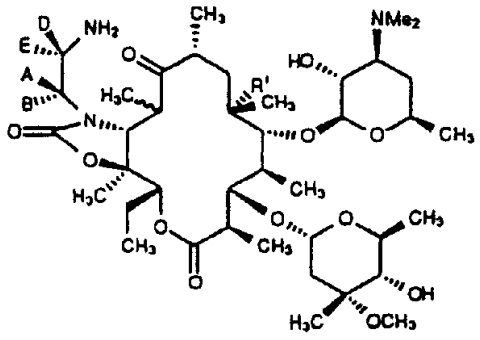


，或

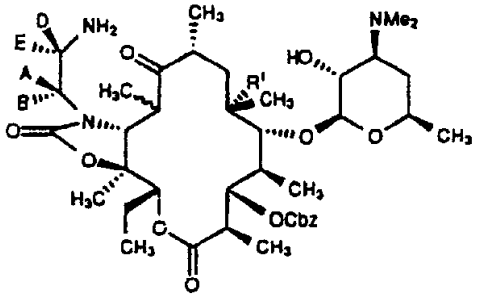


。

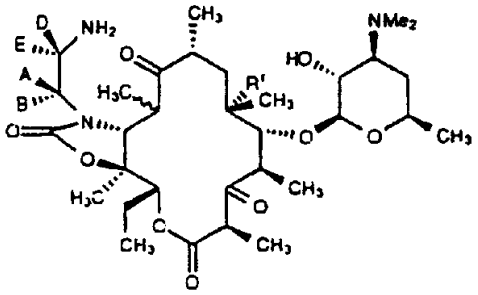
(d) 还原带有叠氮基的第三中间体化合物，以分别制备具有下式的第四中间体化合物：



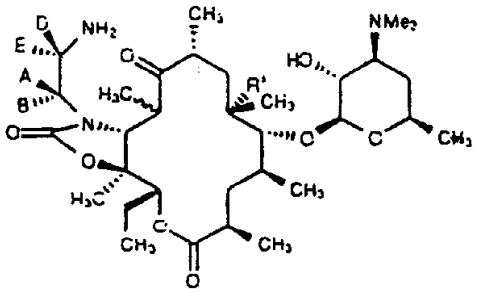
，



，



，或



；

(e) 通过在有机溶剂中用稀酸处理4小时至10天，环化所述第四中间体化合物，得到所需化合物(I)、(II)、(III)或(IV)。

33. 权利要求32的方法，其中：

在步骤(a)中，碱是氢化钠、氢化锂或碳酸钾，非质子传递溶剂是二氯甲烷、氯仿、DMF、四氢呋喃(THF)、N-甲基吡咯烷酮或它们的混合物，反应温度为0℃至室温，反应时间为1-8小时；

在步骤(b)中，溶剂是含水乙腈、DMF或含水DMF；

在步骤(c)中，在Mitsunobu反应条件下试剂是在四氢呋喃中的三苯基膦和二苯基磷酰基叠氮化物、偶氮二羧酸二乙基酯；

在步骤(d)中，还原剂是三苯基膦-水、氢气和催化剂硼氢化钠或二烷基氢化铝；和

在步骤(e)中，通过用乙醇或丙醇中的稀乙酸或盐酸处理4小时至10天，环化所述第三中间体化合物，得到所需的化合物。

34. 权利要求32的方法，其中步骤(c)可用两步法代替，其包括(1)在使二环第二中间体化合物的羟基在非质子传递溶剂中在-78℃至室温下与烷基或芳基磺酰基氯、烷基或芳基磺酸酐或三氟甲磺酸酐反应得到相应的磺酸酯，和(2)使所述的磺酸酯在非质子传递溶剂中在0℃至100℃与叠氮化锂或叠氮化钠反应得到第三中间体化合物。

说　明　书

三环红霉素衍生物

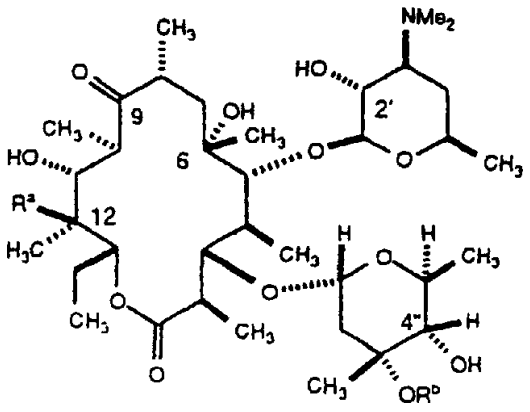
本申请是仍在待审的专利申请系列№ 08/555246 的部分继续申请。

技术领域

本发明涉及新的半合成的具有抗菌活性的大环内酯类化合物，它可用于治疗和预防细菌感染。更具体地说,本发明涉及三环红霉素衍生物，含有该化合物的组合物和使用它的方法以及制备该化合物的方法。

发明背景

如下式(E)表示的红霉素 A-D：



红霉素	R^a	R^b
A	-OH	$-CH_3$
B	-H	$-CH_3$
C	-OH	-H
D	-H	-H

(E)

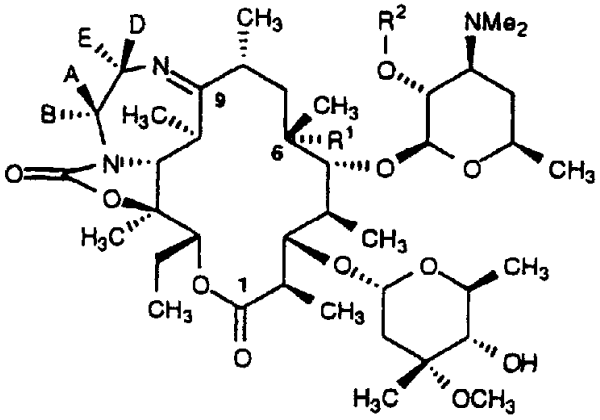
是已知的和潜在的抗菌剂，广泛用于治疗和预防细菌感染。然而，与其它抗菌物质一样，已证实了耐受红霉素或对红霉素不太敏感的细菌菌株。同样，红霉素 A 对格兰氏阴性细菌仅具有微弱的活性。因此，人们需要不断找出具有改善的抗菌活性的新红霉素衍生物化合物，它不易发展耐受性，并具有所需的格兰氏阴性活性，或对目标微生物具有出乎意料的选择性。因此，许多研究人员制备了红霉素的化学衍生物以试图得到具有改性的或改善的抗菌活性的类似物。

Kashimura 等在 1991 年 11 月 11 日公开的 EP559896 中公开了具有三环基本核结构的 6-O-甲基红霉素衍生物。同样， Asaka 等在 1992 年 4 月 22 日公开的 PCT 申请 WO93/21200 中公开了含有三环氨基甲酸酯结构的 5-O-德糖氨基红诺霉素衍生物。

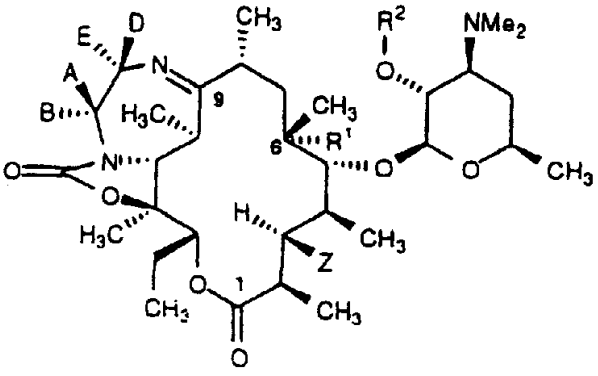
发明概述

本发明涉及具有抗菌活性的新一类抗菌三环红霉素化合物。

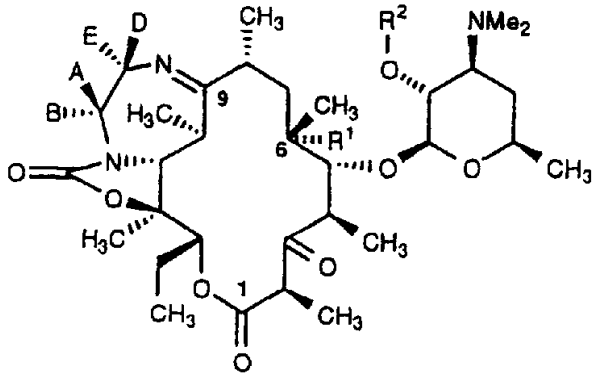
在本发明的一个方面，其公开了具有下式的新三环红霉素化合物：



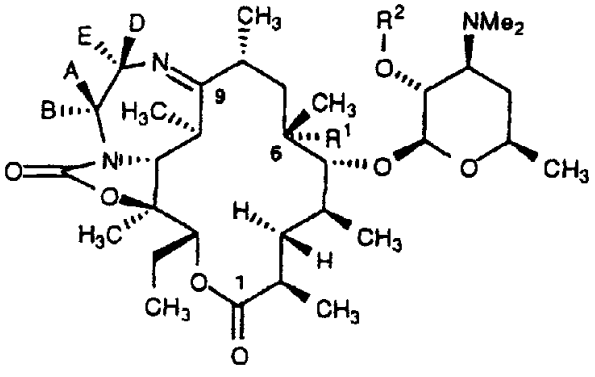
(I)；



(II)；



(III)；和



(IV)；

以及可药用的盐和酯。在式(I)-(IV)中，

A、B、D和E独立地选自如下基团:

(a) H;

(b) 如下定义的C_1-C_6烷基，其任选地被选自如下的一种或多种取代基取代:

(i) 芳基;

(ii) 取代的芳基;

(iii) 杂芳基;

(iv) 取代的杂芳基;

(v) 杂环烷基;

(vi) 羟基;

(vii) C_1-C_6烷氧基;

(viii) 卤素，由溴、氯、氟或碘组成; 和

(ix) NR^3R^4，其中R^3和R^4独立地选自氢和C_1-C_6烷基，或R^3和R^4和与其连接的氮原子一起形成3-7元环，其任选地含有由-O-、-NH-、-N(C_1-C_6烷基)-、-N(芳基-C_1-C_6烷基-)、-N(取代的芳基-C_1-C_6烷基-)-、-N(杂芳基-C_1-C_6-烷基-)-、-N(取代的杂芳基-C_1-C_6-烷基-)-、-S-或-$S(O)_n$-组成的杂官能团，其中n是1或2;

(c) C_3-C_7环烷基;

(d) 芳基;

(e) 取代的芳基;

(f) 杂芳基;

(g) 取代的杂芳基;

(h) 杂环烷基; 和

(i) 选自上述(b)的基团，其进一步被-M-R^5取代，其中M选自如下基团:

(aa) -C(O)-NH-;

(bb) -NH-C(O)-;

(cc) -NH-;

(dd) -$N(CH_3)$-;

(ee) -O-;

(ff) -$S(O)_n$-，其中n是0、1或2;

(gg) -C(=NH)-NH-;

(hh) -C(O)-O-;

(ii) -O-C(O)-;

(jj) -O-C(O)-NH-;

(kk) -NH-C(O)-O-；和

(ll) -NH-C(O)-NH-;

和R^5选自如下基团:

(aaa) C_1-C_6烷基，其任选地被选自如下的取代基取代:

(i) 芳基;

(ii) 取代的芳基;

(iii) 杂芳基；和

(iv) 取代的杂芳基;

(bbb) 芳基;

(ccc) 取代的芳基;

(ddd) 杂芳基;

(eee) 取代的杂芳基；和

(fff) 杂环烷基；或

任何一对由 AB 、 AD 、 AE 、 BD 、 BE 或 DE 组成的取代基和与它们相连的原子一起形成任选含有如下杂官能团的 3-7 元环:

-O-,

-NH-,

-N(C_1-C_6烷基)-,

-N(芳基-C_1-C_6烷基-),

-N(取代的芳基-C_1-C_6烷基-)-,

-N(杂芳基-C_1-C_6-烷基-)-,

-N(取代的杂芳基-C_1-C_6-烷基-)-,

-S-或-$S(O)_n$-，其中 n 是 1 或 2 ;

-C(O)-NH-;

-C(O)-NR^5-，其中R^5是如上所述的;

-NH-C(O)-;

-NR^5-C(O)-，其中R^5是如上所述的；和

-C(=NH)-NH-;

R^1选自如下基团:

(a) 氢;

(b) 羟基;

(c) -O-C_1-C_3-烷基;

(d) -O-C_3-C_5-环烷基;

(e) -O-C_1-C_3-烷基-C_3-C_5-环烷基;

(f) -O-C(O)C_1-C_3-烷基;

(g) -O-C(O)O-C_1-C_3-烷基; 和

(h) -O-C(O)-NH-C_1-C_3-烷基;

R^2是氢或如下定义的羟基保护基团; 和

Z是羟基或保护的羟基;

其前提是当化合物是式(I)、(II)或(III)时, 则A、B、D和E不能都是氢, 当A和B是氢时D和E不能是C_1-C_3-烷基, 当A和B是氢时, 不能D和E的一个是氢而另一个是C_1-C_3-烷基。

在本发明的另一方面, 其公开了含有治疗有效量的本发明的化合物和可药用的载体的药物组合物和用该组合物治疗细菌感染。还公开了合适的载体和配制方法, 本发明的化合物和组合物具有抗菌活性。

在本发明的另一方面, 其提供了制备上述式(I)、(II)、(III)和(IV)的三环大环内酯类衍生物的方法。

发明的详细描述

在本发明的第一个实施方案中, 化合物选自式(I)化合物, 其中A、B、D、E和R^1-R^5是如上所述的。

在本发明的第二个实施方案中, 化合物选自式(II)化合物, 其中A、B、D、E、R^1-R^5和Z是如上所述的。

在本发明的另一个实施方案中, 化合物选自式(III)化合物, 其中A、B、D、E和R^1-R^5是如上所述的。

在本发明的另一个实施方案中, 化合物选自式(IV)化合物, 其中A、B、D、E和R^1-R^5是如上所述的。

在本发明的一个优选实施方案中, 化合物是上述式(III)化合物, 其中R^1是氢、羟基或甲氧基, R^2是氢和A、B、D、E和R^1-R^5是如上所述的。

在本发明的一个优选实施方案中, 化合物是上述式(III)化合物, 其中R^1是氢或甲氧基, R^2是氢和A、B、D和E基团的任何三个是氢, 和其它

基团选自单一取代的 C_1-C_6-烷基，其由-$(CH_2)_mR^6$组成，其中 m 是 1 、 2 、 3 或 4 和 R^6是:

(a) 芳基;

(b) 取代的芳基;

(c) 杂芳基;

(d) 取代的杂芳基;

(e) 杂环烷基;

(f) 羟基;

(g) C_1-C_6烷氧基;

(h) NR^3R^4，其中 R^3和 R^4独立地选自氢和 C_1-C_6烷基，或 R^3和 R^4和与其连接的氮原子一起形成 3-7 元环，其任选地含有由-O-、-NH-、-N(C_1-C_6烷基)-、-N(芳基-C_1-C_6烷基-)、-N(取代的芳基-C_1-C_6烷基-)-、-N(杂芳基-C_1-C_6-烷基-)-、-N(取代的杂芳基-C_1-C_6-烷基-)-、-S-或-$S(O)_n$-组成的杂官能团，其中 n 是 1 或 2 ;

(i) 卤素，由溴、氯、氟或碘组成; 和

(j) C_1-C_3烷基; 或

(k) -$(CH_2)_r$-M-$(CH_2)_s$-R^7，其中 r=0 、 1 或 2 ; s=0 、 1 或 2 和 M 是:

(aa) -C(O)-NH-;

(bb) -NH-C(O)-;

(cc) -NH-;

(dd) -$N(CH_3)$-;

(ee) -O-;

(ff) -$S(O)_n$-，其中 n 是 0 、 1 或 2 ;

(gg) -C(=NH)-NH-;

(hh) -C(O)-O-;

(ii) -O-C(O)-;

(jj) -O-C(O)-NH-;

(kk) -NH-C(O)-O-; 和

(ll) -NH-C(O)-NH-;

和 R^7选自如下基团:

(aaa) C_1-C_3-烷基，

(bbb) 芳基;

(ccc) 取代的芳基;

(ddd) 杂芳基; 和

(eee) 取代的杂芳基。

在本发明的另一优选实施方案中，化合物是如上式(III)的化合物，其中 R^1 是氢或甲氧基， R^2 是氢， B=E=H ，和 A 和 D 一起选自如下基团:

(a) $-CH_2-Z-CH_2-$，其中 Z 是

(aa) -C(O)-NH-;

(bb) $-C(O)-NR^5-$，其中 R^5 选自如下基团:

(aaa) C_1-C_6 烷基，其任选地被选自如下的取代基取代:

(i) 芳基;

(ii) 取代的芳基;

(iii) 杂芳基; 和

(iv) 取代的杂芳基;

(bbb) 芳基;

(ccc) 取代的芳基;

(ddd) 杂芳基;

(eee) 取代的杂芳基; 和

(fff) 杂环烷基;

(cc) -NH-C(O)-;

(dd) $-NR^5-C(O)-$，其中 R^5 是如上定义的;

(ee) -NH-;

(ff) $-N(CH_3)-$;

(gg) -O-;

(hh) $-S(O)_n-$，其中 n 是 0 、 1 或 2 ;

(ii) -C(=NH)-NH-;

(b) $-CH_2-N(-(CH_2)_s-R^7)-CH_2-$，其中 s=0 、 1 或 2 和 R^7 是选自如下基团:

(aaa) C_1-C_3-烷基，

(bbb) 芳基;

(ccc) 取代的芳基;

(ddd) 杂芳基; 和

(eee) 取代的杂芳基;

(c) $-CH_2-N(-(CH_2)_r-M-(CH_2)_s-R^7)-CH_2-$，其中 r=0、1 或 2；s=0、1 或 2 和 M 和 R^7 是如上定义的；和

(d) $-CH_2-(CH_2)_r-CH_2-$，其中 r 是 0、1 或 2。

在本发明的另一更优选实施方案中，化合物是如上式(III)的化合物，其中 R^1 是氢或甲氧基，R^2 是氢，A=D=H，和 B 和 E 一起选自如下基团：

(a) $-CH_2-Z-CH_2-$，其中 Z 是

(aa) -C(O)-NH-;

(bb) $-C(O)-NR^5-$，其中 R^5 选自如下基团：

(aaa) C_1-C_6 烷基，其任选地被选自如下的取代基取代：

(i) 芳基;

(ii) 取代的芳基;

(iii) 杂芳基；和

(iv) 取代的杂芳基;

(bbb) 芳基;

(ccc) 取代的芳基;

(ddd) 杂芳基;

(eee) 取代的杂芳基；和

(fff) 杂环烷基;

(cc) -NH-C(O)-;

(dd) $-NR^5-C(O)-$，其中 R^5 是如上定义的;

(ee) -NH-;

(ff) $-N(CH_3)-$;

(gg) -O-;

(hh) $-S(O)_n-$，其中 n 是 0、1 或 2；和

(ii) -C(=NH)-NH-;

(b) $-CH_2-N((-CH_2)_s-R^7)-CH_2-$，其中 s=0、1 或 2 和 R^7 是选自如下基团：

(aaa) C_1-C_3-烷基，

(bbb) 芳基;

(ccc) 取代的芳基;

(ddd) 杂芳基；和

(eee) 取代的杂芳基;

(c) $-CH_2-N(-(CH_2)_r-M-(CH_2)_s-R^7)-CH_2-$，其中 r=0、1 或 2；s=0、1 或 2 和 M 和 R^7 是如上定义的；和

(d) $-CH_2-(CH_2)_r-CH_2-$，其中 r 是 0、1 或 2。

本发明的代表性的化合物包括:

式(IV)化合物: R^1=甲氧基; R^2=H; A=B=D=E=H;

式(III)化合物: A=B=E=H; D=苄基, R^1=甲氧基, R^2=H;

式(III)化合物: A=B=D=H; E=苄基, R^1=甲氧基, R^2=H;

式(III)化合物: A=苄基, B=D=E=H, R^1=甲氧基, R^2=H;

式(III)化合物: B=苄基, A=D=E=H, R^1=甲氧基, R^2=H;

式(III)化合物: A=E=苯基, B=D=H, R^1=甲氧基, R^2=H;

式(III)化合物: A=甲基, B=D=E=H, R^1=甲氧基, R^2=H;

式(III)化合物: B=甲基, A=D=E=H, R^1=甲氧基, R^2=H;

式(III)化合物: A=D=甲基, B=E=H, R^1=甲氧基, R^2=H;

式(III)化合物: A=E=甲基, B=D=H, R^1=甲氧基, R^2=H;

式(III)化合物: B=D=H, A和E一起构成$-CH_2CH_2CH_2-$, R^1=甲氧基, R^2=H;

式(III)化合物: B=E=H, A和D一起构成$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, R^1=甲氧基, R^2=H;

式(I)化合物: A=B=D=E=H, R^1=H, R^2=H;

式(III)化合物: $R^1=OCH_3$, R^2=H; A=B=D=H; $E=-CH_2NH_2$;

式(III)化合物: $R^1=OCH_3$, R^2=H; A=B=E=H; $D=-CH_2NH_2$;

式(III)化合物: $R^1=OCH_3$, R^2=H; B=E=H; A 和 D 一起构成$-CH_2CH_2CH_2-$;

式(III)化合物: $R^1=OCH_3$, R^2=H; B=E=H; A 和 D 一起构成$-CH_2OCH_2-$;

式(III)化合物: $R^1=OCH_3$, R^2=H; B=E=H; A 和 D 一起构成$-CH_2-NH-CH_2-$;

式(III)化合物: $R^1=OCH_3$, R^2=H; B=E=H; A 和 D 一起构成$-CH_2-N(Cbz)-CH_2-$;

式(III)化合物: $R^1=OCH_3$, R^2=H, B=E=H; A 和 D 一起构成$-CH_2-N$(苄基)$-CH_2-$;

式(III)化合物: $R^1=OCH_3$, R^2=H; B=E=H; A 和 D 一起构成$-CH_2-$

N(苯甲酰基)-CH_2-;

式(III)化合物: R^1=OCH_3, R^2=H; B=E=H; A 和 D 一起构成-CH_2-N(苯基-CH_2-CH_2-)-CH_2-;

式(III)化合物: R^1=OCH_3, R^2=H; B=E=H; A 和 D 一起构成-CH_2-N(4-Cl-苯基-CH_2-)-CH_2-;

式(III)化合物: R^1=OCH_3, R^2=H; B=E=H; A 和 D 一起构成-CH_2-N(4-吡啶基-CH_2-)-CH_2-;

式(III)化合物: R^1=OCH_3, R^2=H; B=E=H; A 和 D 一起构成-CH_2-N(2-吡啶基-CH_2-)-CH_2-;

式(III)化合物: R^1=OCH_3, R^2=H; B=E=H; A 和 D 一起构成-CH_2-NH(3-吡啶基-CH_2-)-CH_2-;

式(III)化合物: R^1=OCH_3, R^2=H; B=E=H; A 和 D 一起构成-CH_2-N(4-喹啉基-CH_2-)-CH_2-;

式(III)化合物: R^1=OCH_3, R^2=H; B=E=H; A=D=-CH_2-O-CH_2-苯基;

式(III)化合物: R^1=OCH_3, R^2=H; B=E=H; A=D=-CH_2-OH;

式(III)化合物: R^1=OCH_3, R^2=H; B=E=H, A=D=-CH_2-O-苯基;

式(III)化合物: R^1=OCH_3, R^2=H; A=B=H, D 和 E 一起构成-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-;

式(III)化合物: R^1=OCH_3, R^2=H; A 和 B 一起构成-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-, D=E=H;

式(III)化合物: R^1=OCH_3, R^2=H; A=B=H, D 和 E 一起构成-CH_2-O-CH_2-;

式(III)化合物: R^1=OCH_3, R^2=H; A=D=E=H, B=-CH_2-CH_2-苯基;

式(III)化合物: R^1=OCH_3, R^2=H; A=D=E=H, B=-CH_2-CH_2-CH_2-苯基;

式(III)化合物: R^1=OCH_3, R^2=H; A=D=E=H, B=-CH_2-O-CH_2-苯基;

式(III)化合物: R^1=OCH_3, R^2=H; A=D=E=H, B=-CH_2-CH_2-(4-OCH_3-苯基);

式(III)化合物: R^1=OCH_3, R^2=H; A=-CH_2-CH_2-苯基, B=D=E=H;

式(III)化合物: R^1=OCH_3, R^2=H; A=-CH_2-CH_2-CH_2-苯基,

B=D=E=H；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=-CH_2-O-CH_2-苯基，B=D=E=H；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=D=E=H，B=-CH_2-CH_2-(4-OCH_3-苯基)；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=B=D=H，E=-CH_2CH_2苯基；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=B=E=H，D=-CH_2CH_2苯基；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=B=D=H，E=-$CH_2CH_2CH_2$苯基；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=B=E=H，D=-$CH_2CH_2CH_2$苯基；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=-CH_2CH_2O苯基；B=D=E=H；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=-$CH_2CH_2NH_2$；B=D=E=H；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=-$CH_2CH_2NH_2$；B=D=E=H；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=-CH_2CH_2OH；B=D=E=H；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=-CH_2COOH；B=D=E=H；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=-CH_2CH_2OH；B=D=E=H；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=-CH_2CH_2NH(4'-吡啶基)；B=D=E=H；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=B=D=H；E=-CH_2OH；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=B=E=H；D=-CH_2OH；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=B=E=H；D=-CH_2NH苯甲酰基；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=B=E=H；D=-CH_2NH苄基；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=B=D=H；E=-CH_2NH苯甲酰基；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=B=D=H；E=-CH_2NH苄基；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；B=D=H；A=E=-CH_2OCH_2(4-氯苯基-)；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=B=E=H；D=-CH_2-N(CH_3)苄基；

式(III)化合物：R^1=OCH_3，R^2=H；A=B=D=H；E=-CH_2-N(CH_3)苄

基；

式(III)化合物： R^1=OCH_3， R^2=H； A=B=D=H； E=-CH_2-NH-苯基；

式(III)化合物： R^1=OCH_3， R^2=H； A=B=E=H； D=-CH_2-NH-苯基；

式(III)化合物： A=4-乙氧基苄氧基甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物： A=羟基甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=4-苄氧基苄基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=4-羟基苄基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=S-苄硫基甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=3-吲哚基甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=4-(CBZ-氨基)苄基， B=D=E=H， R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物： A=4-噻唑基甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=4-碘苄基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=4-氟苄氧基甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物： A=3-氟苄氧基甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物： A=2-氟苄氧基甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(4-氰基苄氧基)甲基， R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(4-(叔丁氧基羰基,氨基)苄氧基)甲基，R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(4-(二甲基氨基)苄氧基)甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(4-吡啶基)甲氧基甲基， R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(2-氯)苄氧基甲基， R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(4-氯)苄氧基甲基， R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H ， D=(3-氯)苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(2-吡啶基)甲氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(3-吡啶基)甲氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(4-甲基-2-喹啉基)甲氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(4-(甲氧基羰基)苄基)氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(4-喹啉基)甲氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=D=H， E=(4-吡啶基)甲氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(2-(N-吗啉 基)乙氧基)甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=D=H， E=苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(4-甲氧基)苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=2-苯氧基乙基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=2-(苄氧基)乙基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(4-甲基-1-哌嗪基)甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H ， D=N-甲基-N-苄基氨基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=N-吗啉基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(1-哌啶基)甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(N,N-二甲基)氨基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=羟基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H ， D=(甲硫基)甲氧基甲基， R^1=甲氧

基,R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H， D=3,5-二甲氧基苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H ， D=4-氟苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H ， D=2-氟苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H ， D=4-溴苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H ， D=2-溴苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=B=E=H ， D=3-溴苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=D=H， B和E一起构成-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=D=H， B和E一起构成-$CH_2CH_2CH_2$-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=D=H， B和E一起构成-CH_2OCH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=D=H ， B 和 E 一起构成-CH_2-NH-CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=D=H， B和E一起构成-CH_2-N(苄基)-CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=D=H ， B 和 E 一起构成-CH_2-N(苯基-CH_2-CH_2-CH_2)-CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： B=E=H ， A 和 D 一起构成-CH_2-N(苯基-CH_2-CH_2-CH_2)-CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： B=E=H ， A 和 D 一起构成-CH_2-N(苯基-$CH(CH_3)$-)-CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： B=E=H， A 和 D 一起构成-CH_2-N(CH_3)-CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： B=E=H， A和D一起构成-CH_2-N(CH_3CH_2-)-CH_2-， R^1=

甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：B=E=H，A和D一起构成-CH_2-N(烯丙基)-CH_2-，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：B=E=H，A和D一起构成-CH_2-N(丙炔基)-CH_2-，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：B=E=H，A和D一起构成-CH_2-N(4-NO_2-苯基-CH_2-CH_2-)-CH_2-，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：B=E=H，A和D一起构成-CH_2-N(2-NO_2-苯基-CH_2-CH_2-)-CH_2-，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：B=E=H，A和D一起构成-CH_2-N(3-NO_2-苯基-CH_2-CH_2-)-CH_2-，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：B=E=H，A和D一起构成-CH_2-N(4-NH_2-苯基-CH_2-CH_2-)-CH_2-，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：B=E=H，A和D一起构成-CH_2-N(4-NH(乙酰基)-苯基-CH_2-CH_2-)-CH_2-，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：B=E=H，A和D一起构成-CH_2-N(2-NO_2-苄基-SO_2-)-CH_2-，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：B=E=H，A和D一起构成-CH_2-N(CHO)-CH_2-，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：B=E=H，A和D一起构成-CH_2-N(乙酰基)-CH_2-，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：B=E=H，A和D一起构成-CH_2-N(2-甲氧基乙基)-CH_2-，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：B=E=H，A和D一起构成-CH_2-N(2,2-二甲氧基乙基)-CH_2-，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：B=E=H，A和D一起构成-CH_2-N(2-苯氧基乙基)-CH_2-，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：B=E=H，A和D一起构成-CH_2-N(2-(二甲基氨基)乙基)-CH_2-，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：B=E=H，A和D一起构成-CH_2-N(2-(乙氧羰基)乙基)-CH_2-，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：B=D=E=H，A=N-苄基氨基甲基，R^1=甲氧基，

R^2=H；

式(III)化合物： B=D=E=H， A=N-苄基-N-甲基氨基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： D=E=H， A=N-苄基-N-甲基氨基甲基， B=苯硫基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： D=E=H， A=N-苄基-N-甲基氨基甲基， B=甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： D=E=H， A=二甲基氨基甲基， B=苯硫基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： D=E=H， A=二甲基氨基甲基， B=甲基,R^1=甲氧基,R^2=H；

式(III)化合物： B=D=E=H， A=(4-喹啉基)羧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： B=D=E=H， A=(4-吡啶基)羧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： B=D=E=H，A=苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： B=D=E=H， A=4-硝基苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： B=D=E=H， A=4-氯苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： B=D=E=H， A=(2-喹啉基)羧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： B=D=E=H，A=(1-甲基-2-吲哚基)羧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： B=D=E=H， A=(4-吲哚基)羧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： B=D=E=H， A=(2-吲哚基)羧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： B=D=H， A=E=苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=E=H， B=D=(4-氯)苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H；和

式(III)化合物： B=E=H， A=D=(4-氯)苄氧基甲基， R^1=甲氧基，

R^2=H。

优选的代表性化合物的选择的基团包括:

式(III)化合物: A=苄基, B=D=E=H, R^1=甲氧基, R^2=H;

式(III)化合物: A=4-碘苄基, B=D=E=H, R^1=甲氧基, R^2=H;

式(III)化合物: A=苄氧基甲基, B=D=E=H, R^1=甲氧基, R^2=H;

式(III)化合物: A=苄硫基甲基, B=D=E=H, R^1=甲氧基, R^2=H;

式(III)化合物: A=苯甲酰氧基甲基, B=D=E=H, R^1=甲氧基, R^2=H;

式(III)化合物: A=4-氟苄氧基甲基, B=D=E=H, R^1=甲氧基, R^2=H;

式(III)化合物: A=3-氟苄氧基甲基, B=D=E=H, R^1=甲氧基, R^2=H;

式(III)化合物: A=2-氟苄氧基甲基, B=D=E=H, R^1=甲氧基, R^2=H;

式(III)化合物: A=(4-喹啉基)羧基甲基, B=D=E=H, R^1=甲氧基, R^2=H;

式(III)化合物: A=(4-吡啶基)羧基甲基, B=D=E=H, R^1=甲氧基, R^2=H;

式(III)化合物: A=(4-吲哚基)羧基甲基, B=D=E=H, R^1=甲氧基, R^2=H;

式(III)化合物: A=4-硝基苯甲酰氧基甲基, B=D=E=H, R^1=甲氧基, R^2=H;

式(III)化合物: A=4-氯苯甲酰氧基甲基, B=D=E=H, R^1=甲氧基, R^2=H;

式(III)化合物: A=苯甲酰氧基甲基, B=D=E=H, R^1=甲氧基, R^2=H;

式(III)化合物: A=羟基甲基, B=D=E=H, R^1=甲氧基, R^2=H;

式(III)化合物: A=4-噻唑基甲基, B=D=E=H, R^1=甲氧基, R^2=H;

式(III)化合物: A=3-吲哚基甲基, B=D=E=H, R^1=甲氧基, R^2=H;

式(III)化合物: B=苄基, A=D=E=H, R^1=甲氧基, R^2=H;

式(III)化合物: B=苄氧基甲基, A=D=E=H, R^1=甲氧基, R^2=H;

式(III)化合物: D=羟基甲基, A=B=E=H, R^1=甲氧基, R^2=H;

式(III)化合物：D=苄基，A=B=E=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：D=苄氧基甲基，A=B=E=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：D=(2-吡啶基)甲氧基甲基，A=B=E=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：D=(3-吡啶基)甲氧基甲基，A=B=E=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：D=(4-吡啶基)甲氧基甲基，A=B=E=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：D=(4-氰基)苄氧基甲基，A=B=E=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：D=(2-氟)苄氧基甲基，A=B=E=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：D=(2-氯)苄氧基甲基，A=B=E=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：D=(4-氯)苄氧基甲基，A=B=E=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：D=(2-溴)苄氧基甲基，A=B=E=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：D=(4-喹啉基)甲氧基甲基，A=B=E=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：E=苄基，A=B=D=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：E=(4-吡啶基)甲氧基甲基，A=B=D=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：E=苄氧基甲基，A=B=D=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：E=二甲基氨基甲基，A=B=D=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：A=E=(4-氯)苄氧基甲基，B=D=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：A=E=甲基，B=D=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：A=D=甲基，B=E=H，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物：B=E=H，A和D一起构成-$CH_2CH_2CH_2$-，R^1=甲氧基，R^2=H；

式(III)化合物： A=D=H， B和E一起构成-$CH_2CH_2CH_2$-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： B=E=H， A和D一起构成-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=D=H， B和E一起构成-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： B=E=H， A和D一起构成-CH_2OCH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=D=H， B和E一起构成-CH_2OCH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： B=E=H， A和D一起构成-CH_2NHCH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=D=H， B和E一起构成-CH_2NHCH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： B=E=H， A和D一起构成-CH_2N(苄基)CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=D=H， B和E一起构成-CH_2N(苄基)CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： B=E=H， A和D一起构成-CH_2N(4-硝基-苯基-CH_2CH_2)CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： B=E=H， A和D一起构成-CH_2N(3-硝基-苯基-CH_2CH_2)CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： B=E=H， A和D一起构成-CH_2N(4-NH(乙酰基)-苯基-CH_2CH_2)CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

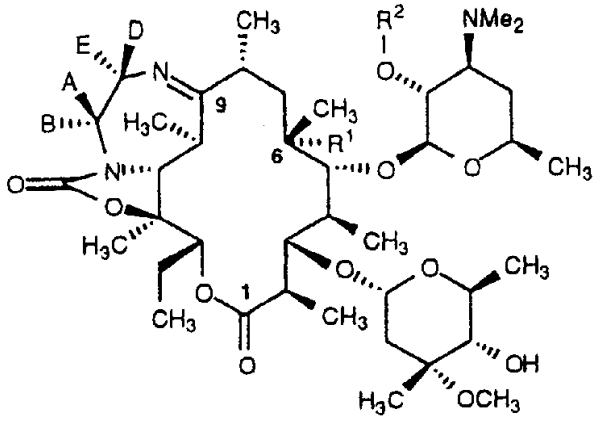
式(III)化合物： B=E=H， A和D一起构成-CH_2N(苯基-$CH_2CH_2CH_2$)CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

式(III)化合物： A=D=H， B和E一起构成-CH_2N(苯基-$CH_2CH_2CH_2$)CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H；

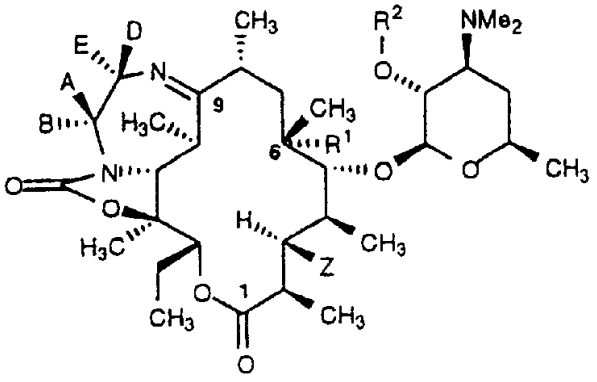
式(I)化合物： A=B=D=E=H， R^1=H， R^2=H；和

式(IV)化合物： R^1=甲氧基； R^2=H； A=B=D=E=H。

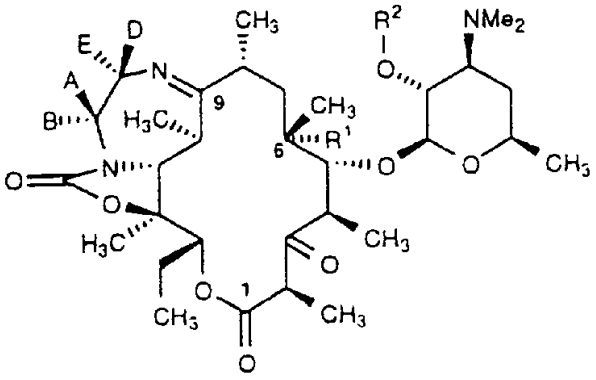
本发明的一个目的是提供一种制备具有下式的三环大环内酯衍生物的方法：



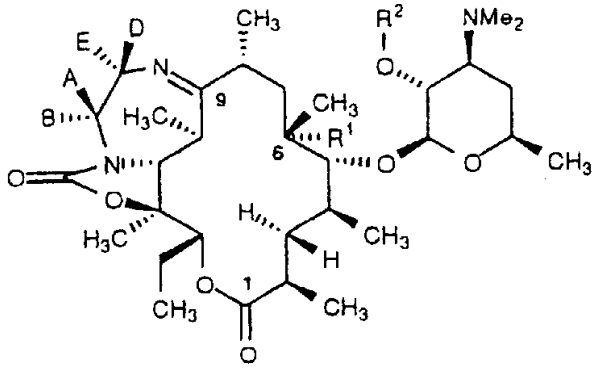
, (I),



, (II),



, (III) 或



, (IV),

其中：

A、B、D和E独立地选自如下基团：

(a) H;

(b) 如下定义的C_1-C_6烷基，其任选地被选自如下的一种或多种取代基取代：

(i) 如下定义的芳基；

(ii) 如下定义的取代的芳基；

(iii) 如下定义的杂芳基；

(iv) 如下定义的取代的杂芳基；

(v) 如下定义的杂环烷基；

(vi) 如下定义的羟基；

(vii) 如下定义的C_1-C_6烷氧基；

(viii) 卤素，由溴、氯、氟或碘组成；和

(ix) NR^3R^4，其中R^3和R^4独立地选自氢和C_1-C_6烷基，或R^3和R^4和与其连接的氮原子一起形成3-7元环，其任选地含有由-O-、-NH-、-N(C_1-C_6烷基)-、-N(芳基-C_1-C_6烷基-)、-N(取代的芳基-C_1-C_6烷基-)-、-N(杂芳基-C_1-C_6-烷基-)-、-N(取代的杂芳基-C_1-C_6-烷基-)-、-S-或-$S(O)_n$-组成的杂官能团，其中n是1或2；

(c) C_3-C_7环烷基；

(d) 芳基；

(e) 取代的芳基；

(f) 杂芳基；

(g) 取代的杂芳基；

(h) 杂环烷基；和

(i) 选自上述(b)的基团，并进一步被-M-R^5取代，其中M选自如下基团：

(aa) -C(O)-NH-;

(bb) -NH-C(O)-;

(cc) -NH-;

(dd) $-N(CH_3)-$;

(ee) -O-;

(ff) $-S(O)_n-$，其中n是0、1或2；

(gg) -C(=NH)-NH-;

(hh) -C(O)-O-;

(ii) -O-C(O)-;

(jj) -O-C(O)-NH-;

(kk) -NH-C(O)-O-；和

(ll) -NH-C(O)-NH-;

和R^5选自如下基团:

(aaa) C_1-C_6烷基，其任选地被选自如下的取代基取代:

(i) 芳基;

(ii) 取代的芳基;

(iii) 杂芳基；和

(iv) 取代的杂芳基;

(bbb) 芳基;

(ccc) 取代的芳基;

(ddd) 杂芳基;

(eee) 取代的杂芳基；和

(fff) 杂环烷基；或者

任何一对由 AB 、 AD 、 AE 、 BD 、 BE 或 DE 组成的取代基和与它们相连的原子一起形成含有如下杂官能团的 3-7 元环:

-O-,

-NH-,

-N(C_1-C_6烷基)-,

-N(芳基-C_1-C_6烷基-),

-N(取代的芳基-C_1-C_6烷基-)-,

-N(杂芳基-C_1-C_6-烷基-)-,

-N(取代的杂芳基-C_1-C_6-烷基-)-,

-S-或-$S(O)_n$-，其中 n 是 1 或 2 ;

-C(O)-NH-;

-C(O)-NR^5-，其中R^5是如上所述的;

-NH-C(O)-;

-NR^5-C(O)-，其中R^5是如上所述的;

-C(=NH)-NH-;

R^1选自如下基团:

(a) 氢;

(b) 羟基;

(c) $-O-C_1-C_3$-烷基;

(d) $-O-C_3-C_5$-环烷基;

(e) $-O-C_1-C_3$-烷基-C_3-C_5-环烷基;

(f) $-O-C(O)C_1-C_3$-烷基;

(g) $-O-C(O)O-C_1-C_3$-烷基; 和

(h) $-O-C(O)-NH-C_1-C_3$-烷基;

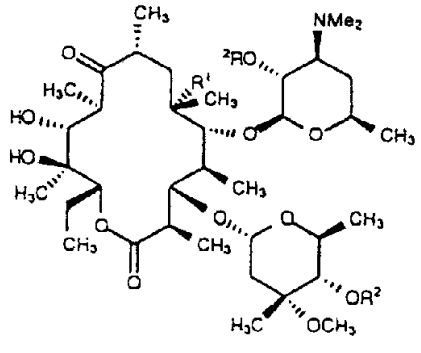
R^2是氢或如下定义的羟基保护基团; 和

Z是羟基或保护的羟基;

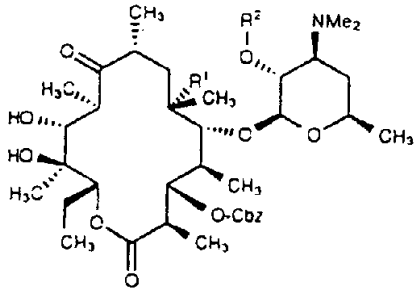
其前提是当化合物是式(I)或(III)时, 则A、B、D和E不能都是氢, 当A和B是氢时D和E不能是C_1-C_3-烷基, 当A和B是氢时, 不能D和E的一个是氢而其它是C_1-C_3-烷基;

该方法包括:

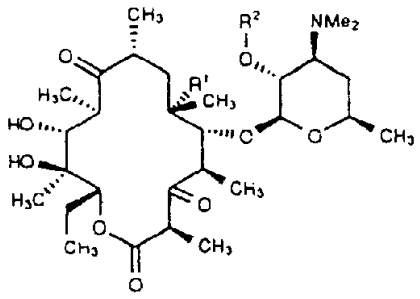
(a) 用碱分别处理下式的化合物:



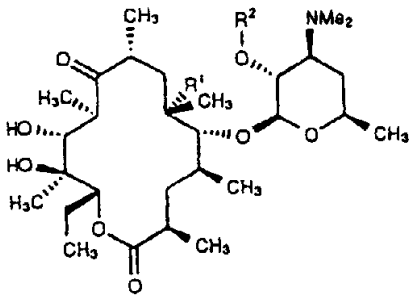
,(方案1的化合物(2)),



,(方案2的化合物(6)),

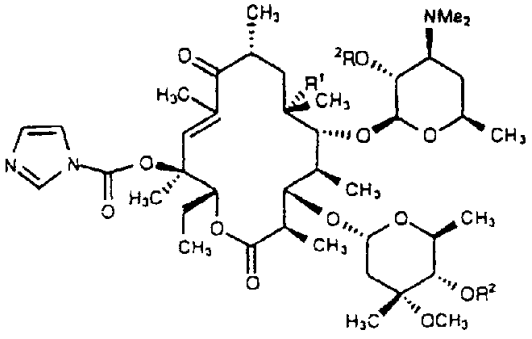


,(方案 3 的化合物(7)), 或

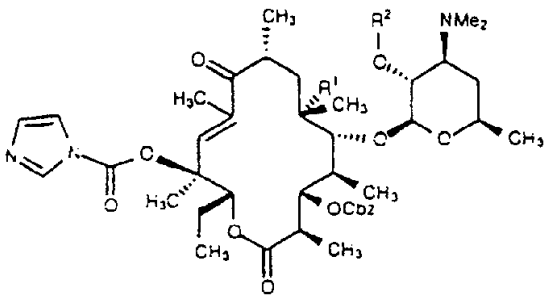


,(方案 4 的化合物(9)),

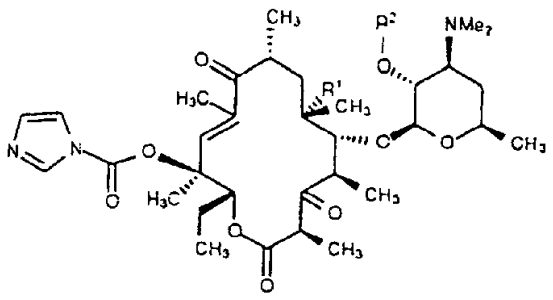
其中 R^1 是如上所述的, R^2 是羟基保护基团, 然后在非质子传递溶剂中通过与羰基二咪唑反应分别制备下式的第一中间体化合物:



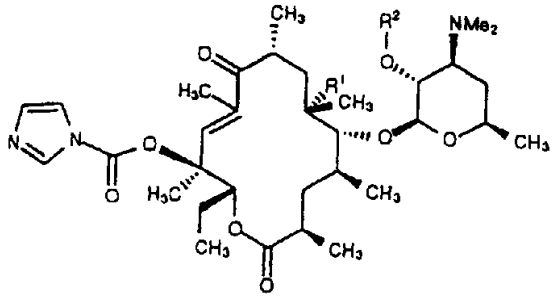
,(方案 1 的化合物(3)),



,(方案 2 的化合物(6))



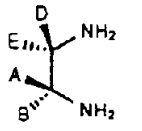
,(方案 3 的化合物(8)), 或



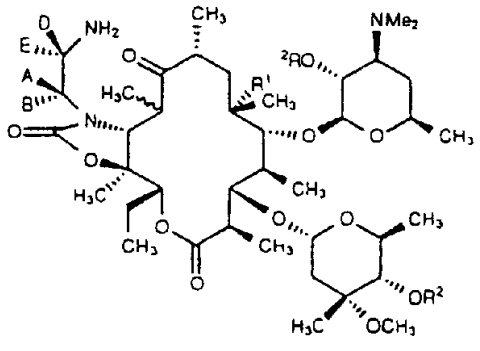
,(方案 4 的化合物(10)),

其中 R^1 和 R^2 是如上所述的;

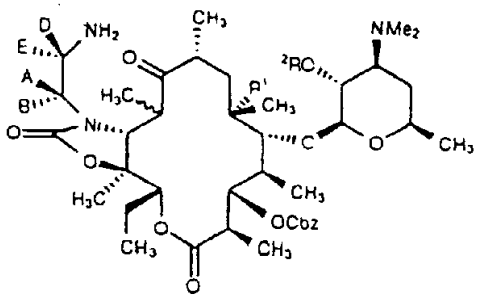
(b) 使上述第一中间体化合物(3)、(6)、(8)或(10)与下式的化合物反应:



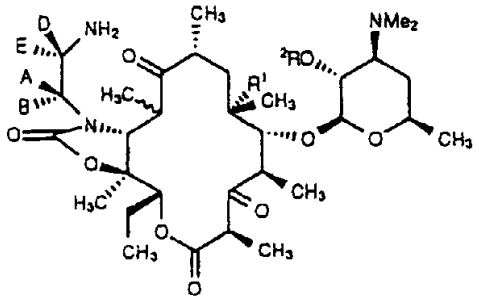
其中 A、B、D 和 E 是如上所述的, 分别得到下式的的二环的第二中间体化合物:



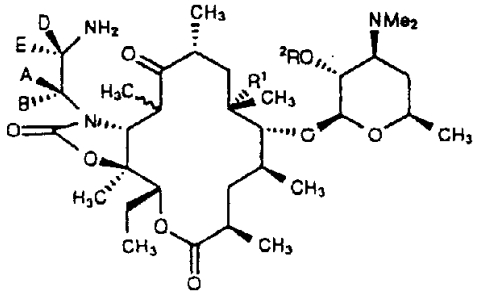
(方案 5 的化合物(11)),



(方案 7 的化合物(15)),



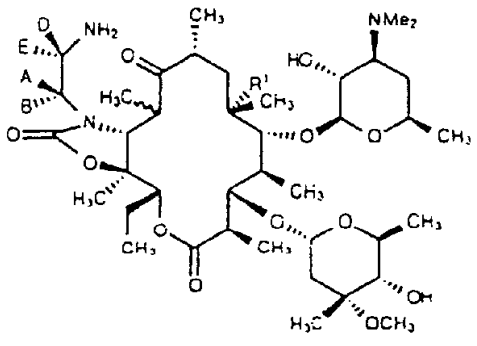
(方案 9 的化合物(19)),



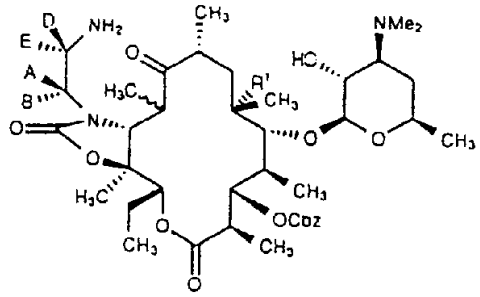
(方案 11 的化合物(23)).

其中 R^1 和 R^2 是如上所述的;

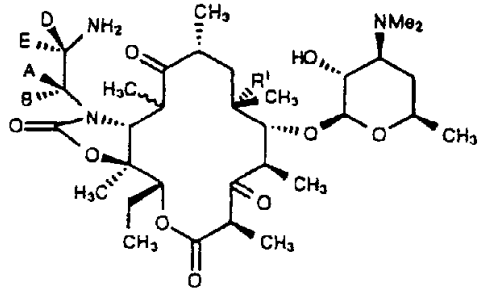
(c) 当 OR^2 是酯时通过用甲醇或乙醇处理或当 R^2 是三烷基甲硅烷基时通过用 THF 或乙腈中的氟化物处理 1-24 小时，脱保护所述第二中间体化合物(11)、(15)、(19)或(23)，分别得到下式的第三中间体化合物:



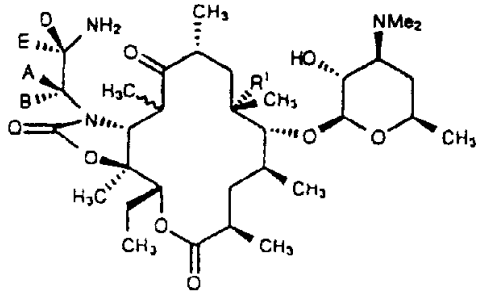
(方案 5 的化合物(12)).



（方案 7 的化合物(16)），



（方案 9 的化合物(20)），

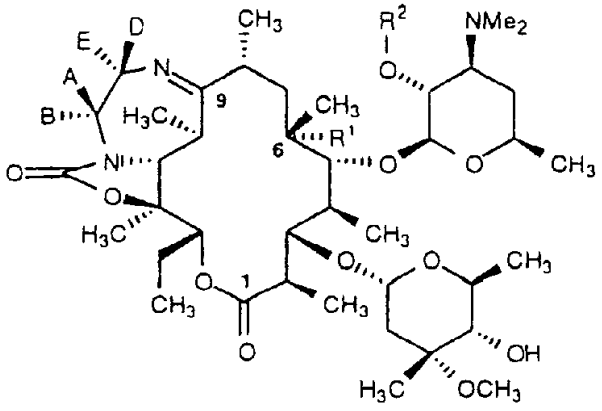


（方案 11 的化合物(24)），

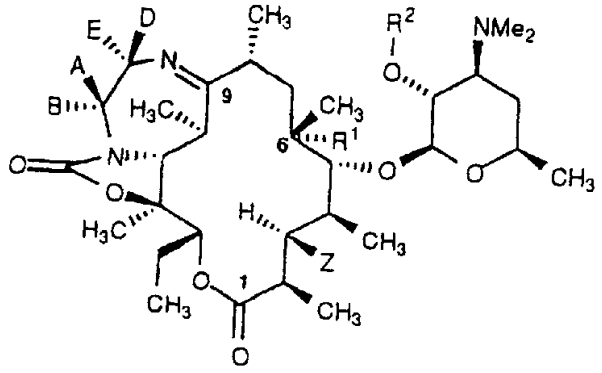
和

(d) 通过用稀酸处理 4 小时至 10 天，环化所述第三中间体化合物(12)、(16)、(20)或(24)，得到上述所需化合物(I)、(II)、(III)或(IV)。

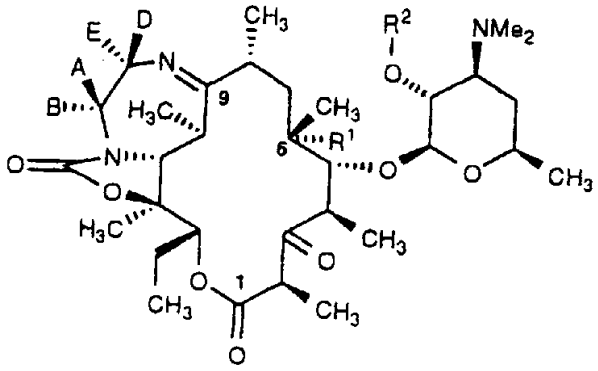
本发明的另一个目的是提供另一种制备具有下式的三环大环内酯衍生物的方法：



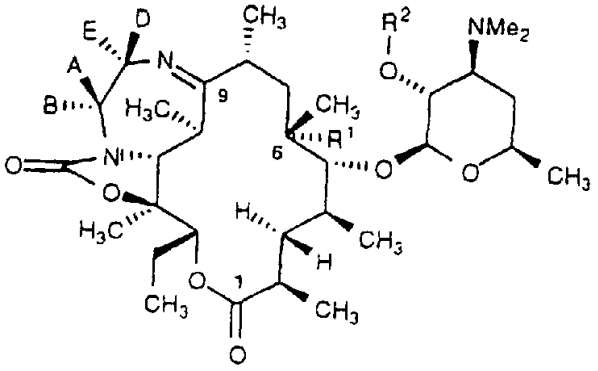
，(I)，



, (II),



、(III)、或



, (IV),

其中:

A、B、D和E独立地选自如下基团:

(a) H;

(b) 如下定义的 C_1-C_6烷基,其任选地被选自如下的一种或多种取代基取代:

(i) 如下定义的芳基;

(ii) 如下定义的取代的芳基;

(iii) 如下定义的杂芳基;

(iv) 如下定义的取代的杂芳基;

(v) 如下定义的杂环烷基;

(vi) 羟基;

(vii) 如下定义的 C_1-C_6 烷氧基;

(viii) 卤素，由溴、氯、氟或碘组成；和

(ix) NR^3R^4，其中 R^3 和 R^4 独立地选自氢和 C_1-C_6-烷基，或 R^3 和 R^4 和与其连接的氮原子一起形成 3-7 元环，其任选地含有由-O-、-NH-、-N(C_1-C_6-烷基)-、-N(芳基-C_1-C_6-烷基-)、-N(取代的芳基-C_1-C_6-烷基-)-、-N(杂芳基-C_1-C_6-烷基-)-、-N(取代的杂芳基-C_1-C_6-烷基-)-、-S-或-S(O)$_n$-组成的杂官能团，其中 n 是 1 或 2；

(c) C_3-C_7 环烷基;

(d) 芳基;

(e) 取代的芳基;

(f) 杂芳基;

(g) 取代的杂芳基;

(h) 杂环烷基；和

(i) 选自上述(b)的基团，并进一步被-M-R^5 取代，其中 M 选自如下基团:

(aa) -C(O)-NH-;

(bb) -NH-C(O)-;

(cc) -NH-;

(dd) -N(CH_3)-;

(ee) -O-;

(ff) -S(O)$_n$-，其中 n 是 0 、 1 或 2；

(gg) -C(=NH)-NH-;

(hh) -C(O)-O-;

(ii) -O-C(O)-;

(jj) -O-C(O)-NH-;

(kk) -NH-C(O)-O-；和

(ll) -NH-C(O)-NH-;

和 R^5 选自如下基团:

(aaa) C_1-C_6 烷基，其任选地被选自如下的取代基取代:

(i) 芳基;

(ii) 取代的芳基;

(iii) 杂芳基; 和

(iv) 取代的杂芳基;

(bbb) 芳基;

(ccc) 取代的芳基;

(ddd) 杂芳基;

(eee) 取代的杂芳基; 和

(fff) 杂环烷基; 或

任何一对由 AB 、 AD 、 AE 、 BD 、 BE 或 DE 组成的取代基和与它们相连的原子一起形成含有如下杂官能团的 3-7 元环:

-O-,

-NH-,

-N(C_1-C_6-烷基)-,

-N(芳基-C_1-C_6-烷基-),

-N(取代的芳基-C_1-C_6-烷基-)-,

-N(杂芳基-C_1-C_6-烷基-)-,

-N(取代的杂芳基-C_1-C_6-烷基-)-,

-S-或-S($O)_n$-, 其中 n 是 1 或 2 ;

-C(O)-NH-;

-C(O)-NR^5-, 其中 R^5 是如上所述的;

-NH-C(O)-;

-NR^5-C(O)-, 其中 R^5 是如上所述的;

-C(=NH)-NH-;

R^1 选自如下基团:

(a) 氢;

(b) 羟基;

(c) -O-C_1-C_3-烷基;

(d) -O-C_3-C_5-环烷基;

(e) -O-C_1-C_3-烷基-C_3-C_5-环烷基;

(f) -O-C(O)C_1-C_3-烷基;

(g) -O-C(O)O-C_1-C_3-烷基; 和

(h) -O-C(O)-NH-C_1-C_3-烷基;

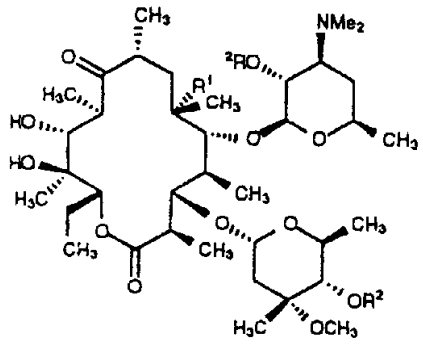
R^2是氢或如下定义的羟基保护基团; 和

Z是羟基或保护的羟基;

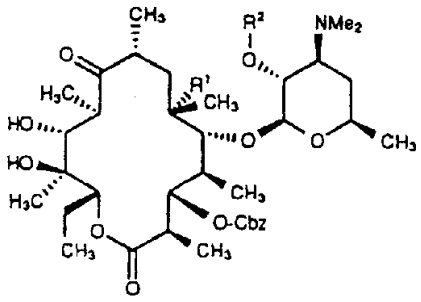
其前提是当化合物是式(I)或(III)时, 则A、B、D和E不能都是氢, 当A和B是氢时D和E不能是C_1-C_3-烷基, 当A和B是氢时, 不能D和E的一个是氢, 而其它是C_1-C_3-烷基;

该方法包括:

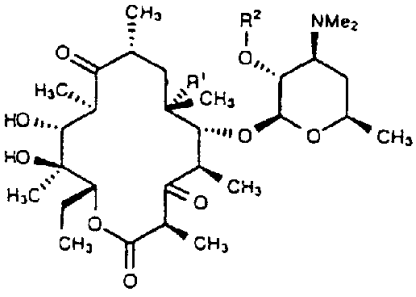
(a) 用碱分别处理下式的化合物:



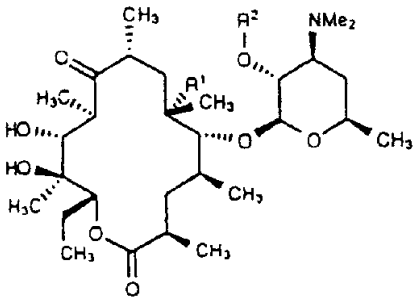
,(方案1的化合物(2)),



,(方案2的化合物(6)),

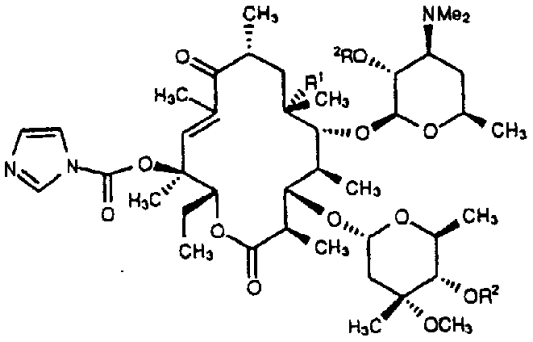


,(方案3的化合物(7)) , 或

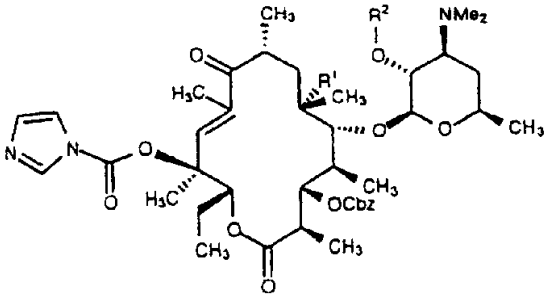


,(方案 4 的化合物(9)),

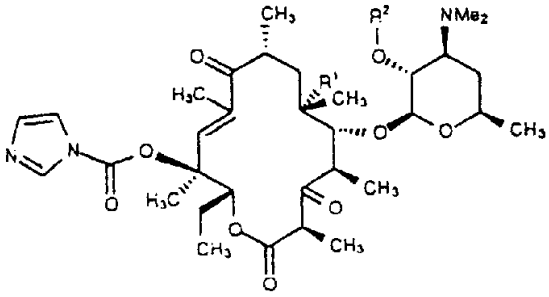
其中 R^1 是如上所述的， R^2 是羟基保护基团，分别制备下式的第一中间体化合物：



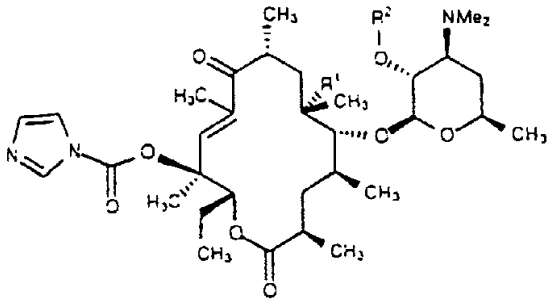
,(方案 1 的化合物(3)),



,(方案 2 的化合物(6))



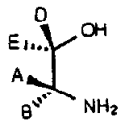
,(方案 3 的化合物(8))，或



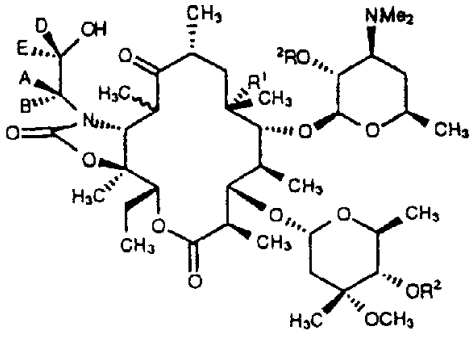
.(方案 4 的化合物(10)).

其中 R^1 和 R^2 是如上所述的;

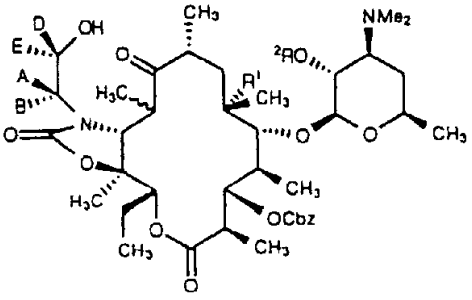
(b) 使上述第一中间体化合物(3)、(6)、(8)或(10)与下式的化合物反应:



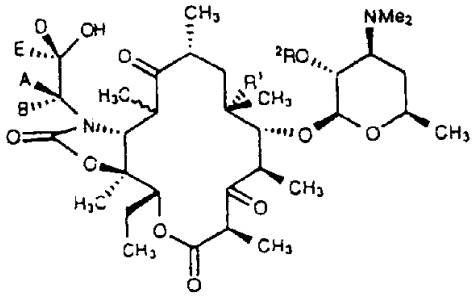
其中 A、B、D 和 E 是如上所述的，分别得到下式二环的第二中间体化合物:



,(方案 6 的化合物(14), Y=OH).

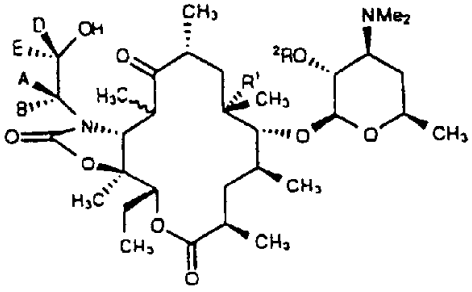


.(方案 8 的化合物(18), Y=OH).



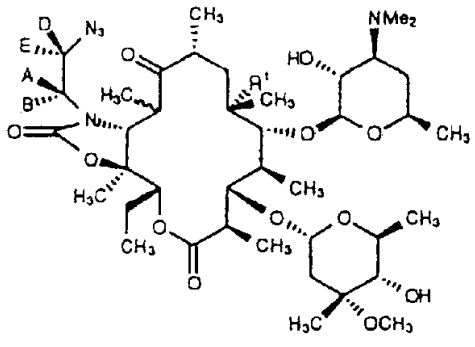
，（方案 10 的化合物(22), Y=OH ），

或

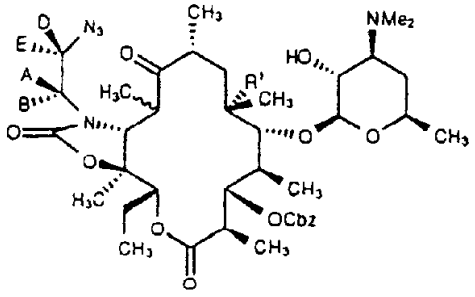


，（方案 12 的化合物(26), Y=OH ），

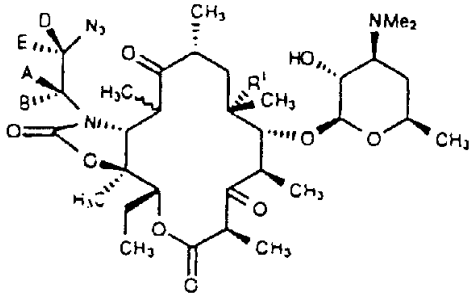
(c) 在 Mitsunobu 反应条件下通过使所述二环的第二中间体化合物(14)、(18)、(22)或(26)的羟基与在四氢呋喃中的三苯膦和二苯基-磷酰基叠氮化物反应分别得到下式的第三中间体化合物：



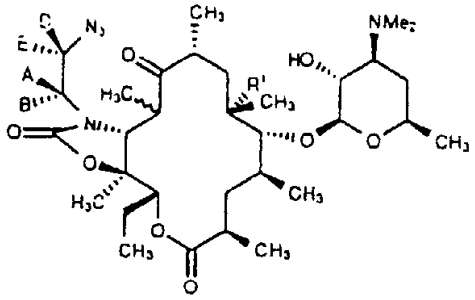
，（方案 6 的化合物(14), Y=N_3 ），



，（方案 8 的化合物(18), Y=N_3 ），

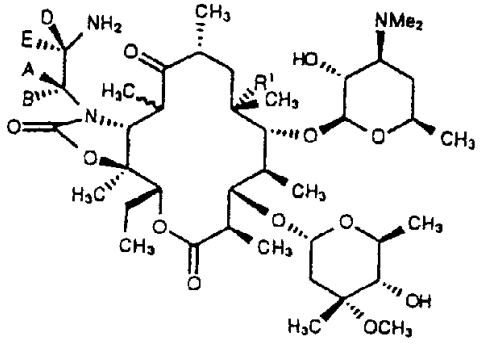


或 ,(方案 10 的化合物(22), $Y=N_3$).

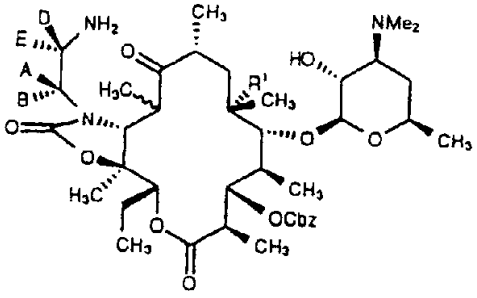


,(方案 12 的化合物(26), $Y=N_3$).

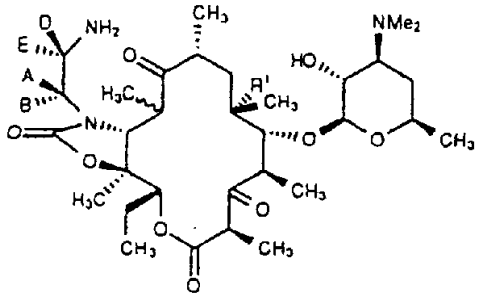
(d) 还原带有叠氮基的第三中间体化合物以分别制备下式的第四中间体化合物:



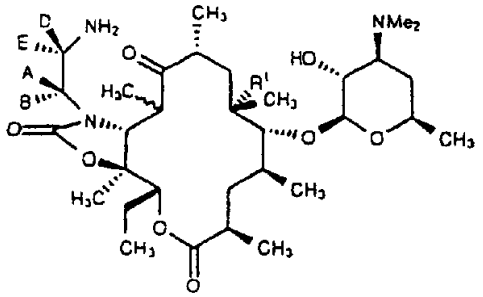
,(方案 6 的化合物(12)),



,(方案 8 的化合物(16)),



，（ 方案 10 的化合物(20) ），或



，（ 方案 12 的化合物(24) ），

和

(e) 通过在有机溶剂，优选乙醇或丙醇中用稀酸处理 4 小时至 10 天环化所述第四中间体化合物(12)、(16)、(20)或(24)，其中 Y 是氨基，得到上述所需化合物(I)、(II)、(III)或(IV)。

在上述另一种方法的另一种实施方案中，第三中间体化合物可通过两步顺序(代替步骤(c))制备，其包括(1)在非质子传递溶剂中在-78 ℃-室温下使二环第二中间体化合物与烷基或芳基磺酰氯、烷基或芳基磺酸酐或三氟甲磺酸酐反应得到相应的磺酸酯，和(2)在非质子传递溶剂中在 0 ℃-100 ℃下使所述磺酸酯与叠氮锂或叠氮钠反应得到第三中间体化合物。

定义：

用于本文的术语“C_1-C_3-烷基”或“C_1-C_6-烷基”分别是指含有 1-3 个或 1-6 个碳原子的饱和直链或支链烃基。C_1-C_3 烷基的实例包括甲基、乙基、丙基和异丙基，而 C_1-C_6-烷基的实例包括，但不限制于，甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、新戊基和正己基。

用于本文的术语“C_1-C_6-烷氧基”是指如上定义的 C_1-C_6-烷基通过氧原子连接于母体分子部分。C_1-C_6-烷氧基的实例包括，但并不限制于，甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、新戊氧基和正己氧基。

用于本文的术语“C_1-C_3-烷基-氨基”是指如上定义的一个或两个C_1-C_3-烷基通过氮原子连接于母体分子部分。 C_1-C_3-烷基-氨基的实例包括，但不限制于，甲基氨基、二甲基氨基、乙基氨基、二乙基氨基和丙基氨基。

用于本文的术语“非质子传递溶剂”是指对质子活性相对惰性的溶剂，即不作为质子供体。实例包括，但不限制于，烃，例如己烷和甲苯，例如卤代烃，例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等，杂环化合物，例如四氢呋喃和 N-甲基吡咯烷酮，和醚，例如乙醚、双甲氧基甲基醚。该化合物是本领域技术人员已知的，显然，对于本领域技术人员来说，对于具体的化合物和反应条件，根据例如试剂的溶解性、试剂的反应性和优选的温度范围可优选单个的溶剂或其混合物。非质子传递溶剂的进一步的讨论可从有机化学教科书或在具体的专著，例如在 Techniques of chemistry Series, John Wiley & Sons. NY, 1986 中的由 John A. Riddick 等编辑的第 4 版 Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification 第二卷中找到。

用于本文的术语“芳基”是指未取代的碳环芳基，其包括，但不限制于，苯基、 1-或 2-萘基等。

用于本文的术语“C_3-C_5-环烷基-和C_3-C_7-环烷基”分别是指 3-5 或 3-7 个碳原子的碳环基，包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

用于本文的术语“C_1-C_3-烷基-C_3-C_5-环烷基”是指如上定义的C_3-C_5-环烷基通过置换氢原子连接于C_1-C_3-烷基上。

用于本文的术语“卤”和“卤素”是指选自氟、氯、溴和碘的原子。

用于本文的术语“杂芳基”是指含有 5-10 个环原子，其中一个环原子选自 S 、 O 和 N ； 0 ， 1 或 2 个环原子是附加的独立地选自 S 、 O 和 N 的杂原子；其余环原子是碳的环芳基，该基团通过任何环原子连接分子的其余部分，包括例如吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、 噁唑基、异 噁唑基、噻二唑基、 噁二唑基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基等。

用于本文的术语“杂环烷基”是指非芳 5-、 6-或 7-元环或双-或三环基，其含有稠合的六元环，含有 1-3 个独立地选自 O 、 S 和 N 的杂原子，其中(i)每个 5 元环含有 0-1 个双键和每个 6-元环含有 0-2 个双键，(ii)氮和硫杂原子可任选地被氧化，(iii)氮杂原子可任选地被季铵化，和(iv)任何上述杂环可与苯环稠合。代表性的杂环包括，但不限制于，吡咯烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、 噁唑啉基、异 噁唑啉

基、吗啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基和四氢呋喃基。

用于本文的“羟基保护基”是指本领域已知的易于除去的基团，它在合成过程中保护羟基避免不合乎需要的反应，并可任选地除去。在合成过程中使用羟基保护基团以保护基团避免不合乎需要的反应在本领域中是已知的，许多该保护基团是已知的，参见例如 T.H. Greene 和 P. G. M. Wuts，有机合成中的保护基团， 第 2 版， John Wiley & Sons, New York(1991)。羟基保护基团的实例包括，但并不限制于，甲硫基甲基、叔二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、芳基取代的酰基等。

术语“保护的羟基”是指被如上定义的羟基保护基团的羟基，包括苯甲酰基、乙酰基、三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、甲氧基甲基等。

用于本文的术语“给质子有机溶剂”是指趋向于提供质子的溶剂，例如醇，例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、叔丁基醇等。该溶剂是本领域技术人员已知的，显然，对于本领域技术人员来说，对于具体的化合物和反应条件，根据例如试剂的溶解性、试剂的反应性和优选的温度范围可优选单个的溶剂或其混合物。给质子溶剂的进一步的讨论可以有机化学教科书或在具体的专著，例如在 Techniques of chemistry Series, John Wiley & Sons. NY, 1986 中的由 John A. Riddick 等编辑的第 4 版 Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification 第二卷中找到。

用于本文的术语“取代的芳基”是指如定义的芳基，其中的一个、两个或三个氢原子被如下的取代基独立地取代，取代基为氟、氯、溴、碘、OH、NO_2、CN、C(O)-C_1-C_6-烷基、C(O)-芳基、C(O)-杂芳基、CO_2-烷基、CO_2-芳基、CO_2-杂芳基、$CONH_2$、CONH-C_1-C_6-烷基、CONH-芳 1 基、CONH-杂芳基、OC(O)-C_1-C_6-烷基、OC(O)-芳基、OC(O)-杂芳基、OCO_2-烷基、OCO_2-芳基、OCO_2-杂芳基、$OCONH_2$、OCONH-C_1-C_6-烷基、OCONH-芳基、OCONH-杂芳基、NHC(O)-C_1-C_6-烷基、NHC(O)-芳基、NHC(O)-杂芳基、$NHCO_2$-烷基、$NHCO_2$-芳基、$NHCO_2$-杂芳基、$NHCONH_2$、NHCONH-C_1-C_6-烷基、NHCONH-芳基、NHCONH-杂芳基、SO_2-C_1-C_6-烷基、SO_2-芳基、SO_2-杂芳基、SO_2NH_2、SO_2NH-C_1-C_6-烷基、SO_2NH-芳基、SO_2NH-杂芳基、C_1-C_6-烷基、C_3-C_6-环烷基、CF_3、CH_2CF_3、$CHCl_2$、CH_2OH、CH_2CH_2OH、CH_2NH_2、$CH_2SO_2CH_3$、芳基、杂芳基、苄基、苄氧基、芳氧基、杂芳氧基、C_1-C_6-烷氧基、甲氧基甲氧基、甲氧基乙氧基、氨基、苄氨基、芳氨基、杂芳氨基、C_1-C_3-烷基氨基、硫基、

芳硫基、杂芳硫基、苄硫基、C_1-C_6-烷硫基、或甲硫基甲基。

用于本文的术语“取代的杂芳基”是指如上定义的杂芳基，其中的一个、两个或三个氢原子被如下的取代基独立地取代，取代基为氟、氯、溴、碘、OH、NO_2、CN、C(O)-C_1-C_6-烷基、C(O)-芳基、C(O)-杂芳基、CO_2-烷基、CO_2-芳基、CO_2-杂芳基、$CONH_2$、CONH-C_1-C_6-烷基、CONH-芳基、CONH-杂芳基、OC(O)-C_1-C_6-烷基、OC(O)-芳基、OC(O)-杂芳基、OCO_2-烷基、OCO_2-芳基、OCO_2-杂芳基、$OCONH_2$、OCONH-C_1-C_6-烷基、OCONH-芳基、OCONH-杂芳基、NHC(O)-C_1-C_6-烷基、NHC(O)-芳基、NHC(O)-杂芳基、$NHCO_2$-烷基、$NHCO_2$-芳基、$NHCO_2$-杂芳基、$NHCONH_2$、NHCONH-C_1-C_6-烷基、NHCONH-芳基、NHCONH-杂芳基、SO_2-C_1-C_6-烷基、SO_2-芳基、SO_2-杂芳基、SO_2NH_2、SO_2NH-C_1-C_6-烷基、SO_2NH-芳基、SO_2NH-杂芳基、C_1-C_6-烷基、C_3-C_6-环烷基、CF_3、CH_2CF_3、$CHCl_2$、CH_2OH、CH_2CH_2OH、CH_2NH_2、$CH_2SO_2CH_3$、芳基、杂芳基、苄基、苄氧基、芳氧基、杂芳氧基、C_1-C_6-烷氧基、甲氧基甲氧基、甲氧基乙氧基、氨基、苄氨基、芳氨基、杂芳氨基、C_1-C_3-烷基氨基、硫基、芳硫基、杂芳硫基、苄硫基、C_1-C_6-烷硫基、或甲硫基甲基。

用于本文的术语“取代的杂环烷基”是指如上定义的杂环烷基，其中的一个、两个或三个氢原子被如下的取代基独立地取代，取代基为氟、氯、溴、碘、OH、NO_2、CN、C(O)-C_1-C_6-烷基、C(O)-芳基、C(O)-杂芳基、CO_2-烷基、CO_2-芳基、CO_2-杂芳基、$CONH_2$、CONH-C_1-C_6-烷基、CONH-芳基、CONH-杂芳基、OC(O)-C_1-C_6-烷基、OC(O)-芳基、OC(O)-杂芳基、OCO_2-烷基、OCO_2-芳基、OCO_2-杂芳基、$OCONH_2$、OCONH-C_1-C_6-烷基、OCONH-芳基、OCONH-杂芳基、NHC(O)-C_1-C_6-烷基、NHC(O)-芳基、NHC(O)-杂芳基、$NHCO_2$-烷基、$NHCO_2$-芳基、$NHCO_2$-杂芳基、$NHCONH_2$、NHCONH-C_1-C_6-烷基、NHCONH-芳基、NHCONH-杂芳基、SO_2-C_1-C_6-烷基、SO_2-芳基、SO_2-杂芳基、SO_2NH_2、SO_2NH-C_1-C_6-烷基、SO_2NH-芳基、SO_2NH-杂芳基、C_1-C_6-烷基、C_3-C_6-环烷基、CF_3、CH_2CF_3、$CHCl_2$、CH_2OH、CH_2CH_2OH、CH_2NH_2、$CH_2SO_2CH_3$、芳基、杂芳基、苄基、苄氧基、芳氧基、杂芳氧基、C_1-C_6-烷氧基、甲氧基甲氧基、甲氧基乙氧基、氨基、苄氨基、芳氨基、杂芳氨基、C_1-C_3-烷基氨基、硫基、芳硫基、杂芳硫基、苄硫基、C_1-C_6-烷硫基、或甲硫基甲基。

本发明的化合物可存在许多不对称中心，除非另有说明，本发明包括

了各种立体异构体和它们的混合物，因此，无论键是否用波纹线表示，显然可存在指定或未指定方向的立体定向混合物或单个异构体。

用于本文的术语“可药用的盐”是指在完善的医学判断中适合于与人和比人低级的动物的组织接触使用而不引起毒性、刺激、过敏响应等的盐，与合理的效果/风险比率相应。可药用的盐在本领域中是已知的，例如 S. M. Berge 等在 J. pharmaceutical Sciences, 66:1-19(1977)详细描述，该文献列为本文参考文献。盐在本发明的化合物的最终分离和纯化过程中可就地制备或通过使游离碱官能团与合适的有机酸反应单独制备。可药用的无毒酸加成盐的实例是与无机酸，例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、高氯酸或与有机酸，例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸或通过使用其它现有技术中使用的方法形成的氨基的盐。其它可药用的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗环血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑氨酸、樟脑磺酸、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、戊二酸氢盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡萄庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、 2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。碱金属或碱土金属盐的实例包括钠、锂、钾、钙、镁等。其它可药用的盐包括，合适的无毒铵、季铵、和使用抗衡离子例如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐形成的胺阳离子。

用于本文中的术语“可药用的酯”是指体内水解的酯，其包括在人体内容易断裂，留下母体化合物或其盐。合适的酯包括，例如，由可药用的脂族羧酸，尤其是链烷酸、链烯酸、环烷酸和链烯二酸得到的盐，其中每个烷基或烯基有利地含有不超过 6 个碳原子。具体酯的实例包括甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯和乙基琥珀酸酸酯。

本发明的药物组合物含有与一种或多种可药用的载体一起配制的治疗有效量的本发明的化合物。用于本文的术语“可药用的载体”是指无毒、惰性固体、半固体或液体填料、稀释剂、包胶囊材料或任何类型的配制助剂。可用作可药用的载体的物质的实例包括糖，例如乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉，例如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素和它的衍生物，例如羧基纤维

素钠、乙基纤维素和纤维素乙酸酯、粉末西黄蓍胶、麦芽、明胶、滑石、赋形剂，例如可可脂和栓剂蜡；油例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油；二醇，例如丙二醇；酯，例如油酸乙酯和月桂酸乙酯；琼脂、缓冲剂，例如氢氧化镁和氢氧化铝；藻酸、无热原水；等渗盐水； Ringer 溶液；乙醇和磷酸缓冲溶液，以及无毒可相容的润滑剂，例如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁，并且着色剂、释放剂、涂覆剂、增甜剂、香料和香料剂、防腐剂和抗氧化剂也可根据配制者的判断存在于组合物。本发明的药物组合物可通过口腔、直肠、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(作为粉末、软膏或滴剂)、面颊向人体和其它动物给药或作为口腔或鼻腔喷雾剂。

用于口服给药的液体剂量形式包括可药用的乳剂、微乳剂、溶液、悬浮剂、糖浆和酏剂。除了活性化合物，液体剂量形式可含有现有技术中通常使用的惰性稀释剂，例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂，例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、 1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(尤其是棉籽油、花生、玉米、芽胞、橄榄、芝麻和红花油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和山梨糖醇的脂肪酸酯和它们的混合物。除了惰性稀释剂之外，口服组合物还可含有辅料，例如增湿剂、乳化剂和悬浮剂、增甜剂、香料和香料剂。

可注射的制剂，例如无菌可注射含水或含油悬浮剂可根据已知技术使用合适的分散剂或增湿剂和悬浮剂配制。无菌可注射的制剂还可以是在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射的溶液、悬浮液或乳化液，例如作为在 1,3-丁二醇中的溶液。在可接受的载体和溶剂中可采用的是水、 Ringer 溶液、 U.S.P.和等渗氯化钠溶液。此外，无菌固定的油通常用作溶剂或悬浮介质。为此，可采用任何混合的固定油，包括合成单-或二甘油酯。此外，脂肪酸，例如油酸可用于可注射制剂中。

可注射的制剂可消毒，例如通过用细菌滞留过滤器过滤或通过以无菌固体组合物的形式加入消毒剂，它们在使用前可溶解或分散在无菌水或其它无菌可注射介质。

为延长药物的效果，通常需要减慢从皮下或肌内注射吸收药物，这可以通过使用具有较低水溶性的结晶或无定形物质的液体悬浮液完成，因而药物的吸收速率取决于它的溶解速率，因此，取决于结晶大小和结晶形式。此外，肠胃外给药的药物形式的延迟吸收可通过在油质载体中溶解或悬浮

药物完成。可注射的储存形式通过在可生物降解的聚合物，例如聚环二酯-聚乙交酯中形成微胶囊基体制备。根据药物与聚合物的比率和所采用的特定聚合物的性质，可控制药物释放的速率。其它可生物降解的聚合物的实例包括聚(原酯)和聚(酐)。储存可注射配方还通过在与身体或组织相容的脂质体或微乳液中夹带药物制备。

用于直肠或阴道给药的组合物优选是栓剂，它可通过混合本发明的组合物与合适的非刺激性赋形剂或载体，例如可可脂、聚乙二醇或在室温下是固体但在体温下是液体的栓剂蜡制备，栓剂蜡在直肠或阴道腔内熔化并释放活性化合物。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和粒剂。在该固体剂量形式中，活性化合物与至少一种惰性的可药用的赋形剂或载体，例如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或 a)填料，例如乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸， b)粘合剂，例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶， c)润湿剂，例如甘油， d)崩解剂，例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸和碳酸钠， e)溶液保持剂，例如石蜡， f)吸收加速剂，例如季铵化合物， g)增湿剂，例如十六烷基醇和甘油单硬脂酸酯， h)吸收剂，例如高岭土和膨润土，和 i)润滑剂，例如滑石，硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠和它们的混合物混合。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，剂量形式还包括缓冲剂。

类似类型的固体组合物还可用作在软和硬填充的明胶胶囊中的填料，使用乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等作为赋形剂。

片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和粒剂的固体剂量形式可用涂层和包壳，例如肠溶衣和其它药物配制技术中已知的涂层制备。它们可任选地含有不透明剂，还可以是仅释放活性组分或优选在肠道的某一部分并任选地以延迟的方式释放活性组分的组合物。可使用的植入组合物的实例包括聚合物质和蜡。

类似类型的固体组合物还可用作在软和硬填充的明胶胶囊中的填料，使用乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等作为赋形剂。

活性化合物还可以是与一种或多种赋形剂的微包胶囊形式，片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和粒剂的固体剂量形式可用涂层和包壳，例如肠溶衣、释放控制涂层和其它药物配制技术中已知的涂层制备。在该固体剂量形式中，活性可与至少一种惰性稀释剂，例如蔗糖、乳糖或淀粉混合，在实际

应用中，该剂量形式还可含有除惰性稀释剂之外的其它物质，例如制片润滑剂和其它制片助剂，例如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，剂量形式还可含有缓冲剂。它们可任选地含有不透明剂，还可以是仅释放活性组分或优选在肠道的某一部分并任选地以延迟的方式释放活性组分的组合物。可使用的植入组合物的实例包括聚合物质和蜡。

用于局部或经皮给药的本发明的化合物的剂量形式包括软膏、膏状物、乳剂、洗剂、凝胶、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或补片。活性组分在无菌条件下与可药用的载体和任何所需的防腐剂或缓冲剂混合。眼制剂、耳滴剂、眼软膏、粉剂和溶液也包括在本发明的范围内。

软膏、膏状物、乳剂和凝胶除了含有本发明的活性化合物之外，还含有赋形剂，例如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、西黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、聚硅氧烷、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌或它们的混合物。

除了本发明的活性组分之外，粉剂和喷雾剂可含有赋形剂，例如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物。喷雾剂可附加地含有常规推进剂，例如氯氟烃。

经皮的补片具有向身体控制化合物的提供的优点。该剂量形式可通过在合适的介质中溶解或分散化合物制备。还可以使用吸收增效剂以增加化合物通过皮肤的通量。速率可通过提供速率控制膜或通过在聚合物基质或凝胶中分散化合物控制。

根据本发明的治疗方法，通过以需要获得所需结果的数量和时间，向患者给药治疗有效量的本发明的化合物治疗或预防患者，例如人或低级哺乳动物的细菌感染。本发明化合物的“治疗有效量”是指化合物以应用于任何医学治疗以合理的效果/风险比率足以治疗细菌感染的数量。然而，可以理解，本发明的化合物和组合物的总日剂量将由随访医生在合理医疗判断决定。对于任何特定患者的具体治疗有效剂量水平将取决于各种因素，包括治疗的疾病和疾病的严重程度、所用的具体化合物的活性、所采用的具体组合物、患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食、给药时间、给药途径和所采用的特定化合物的排泄速率、治疗持续时间所与所用的特定化合物结合或一起使用的药物和医疗领域中已知的其它因素。

以单一或分开的剂量向人或其它哺乳动物给药的本发明的总日剂量是例如 0.01-50mg/kg 体重或更常用的是 0.1-25mg/kg 体重。单一剂量组合物可

含有该数量或其约数以构成日剂量。通常本发明的治疗体制包括每天以单一的或多次的剂量向需要该治疗的患者给药约 10mg-约 1000mg 本发明的化合物。

缩写

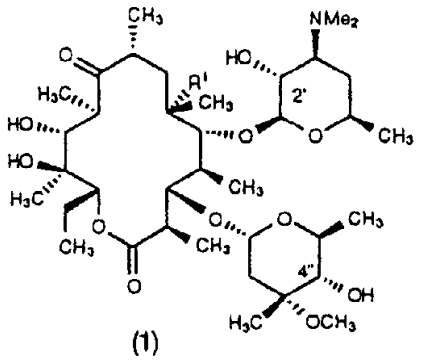
用于方案和实施例描述中的缩写如下：AIBN 代表偶氮双异丁腈；Bu_3SnH 代表氢化三丁基锡；CDI 代表羰基二咪唑；DBU 代表 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯；DEAD 代表二乙基偶氮二羧酸酯；DMF 代表二甲基甲酰胺；DPPA 代表二苯基磷酰基叠氮化物；EtOAc 代表乙酸乙酯；MeOH 代表甲醇；$NaN(TMS)_2$ 代表双(三甲基甲硅烷基)氨化钠；NMMO 代表 N-甲基吗啉 N-氧化物；TEA 代表三乙胺；THF 代表四氢呋喃；TPP 代表三苯基膦。

合成方法

结合如下合成方案将更好地理解本发明的化合物和方法，合成方案说明制备本发明化合物的方法。基团 A、B、D、E、R^1 和 R^2 是如上定义，除非另有说明。

方案 1

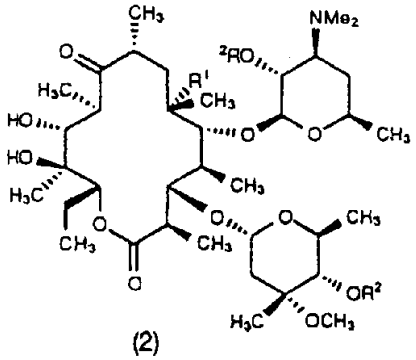
式(I)化合物的起始物料，12-咪唑基羰基氧基大环内酯(3)的制备



(1)

R^1如式 I 中所述

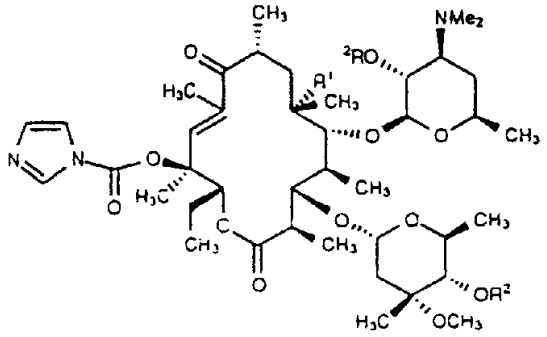
保护



(2)

R^2是羟基保护基团

NaH-CDI



(3)

R^1如式 I 中所述

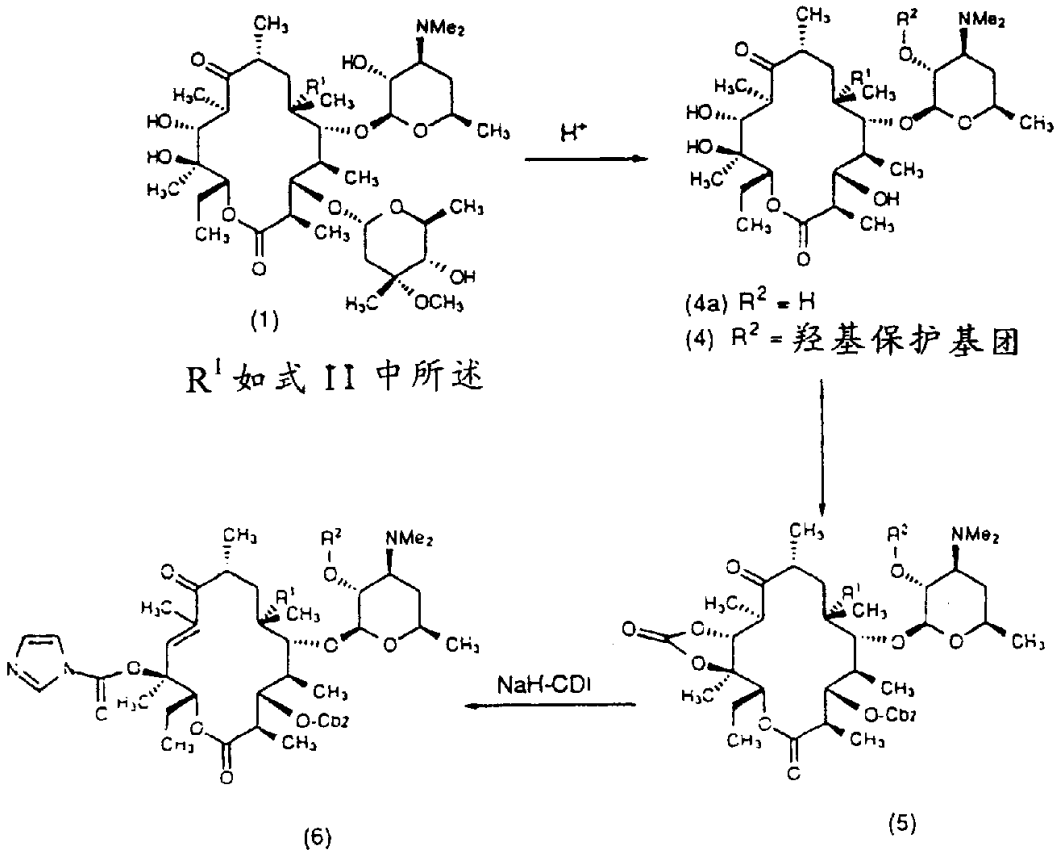
R^2是羟基保护基团

方案 1 说明了制备式(I)化合物的起始物料咪唑基羰基氧基大环内酯(3)的一般方法。化合物(1)的 2'-和 4"-羟基通过使(1)与合适的羟基保护试剂(参见 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts，有机合成中的保护基团，第 2 版，John Wiley & Inc., 1991)，例如乙酐、苯甲酸酐、苄基氯甲酸酯或三烷基甲硅烷基氯在对反应没有不利影响的如上定义的非质子传递溶剂，优选二氯甲烷、氯仿、DMF、四氢呋喃(THF)、N-甲基吡咯烷酮

或它们的混合物中反应被保护。保护的大环内酯(2)在无水条件下与碱，例如氢化钠、氢化锂、碳酸钾反应，随后与羰基二咪唑在对反应没有不利影响的如上定义的非质子传递溶剂，优选二氯甲烷、氯仿、DMF、四氢呋喃(THF)、N-甲基吡咯烷酮或它们的混合物中反应形成化合物(3)。根据所使用的条件，反应需要冷却或加热，反应温度可从-20℃-70℃，优选从0℃-室温。反应需要0.5小时-10天，优选1-5天完成。

方案2

式(II)化合物的起始物料，12-咪唑基羰基氧基大环内酯(6)的制备



(1)

R¹如式II中所述

(4a) R² = H

(4) R² = 羟基保护基团

(6)

R¹如式II中所述

R²是羟基保护基团

(5)

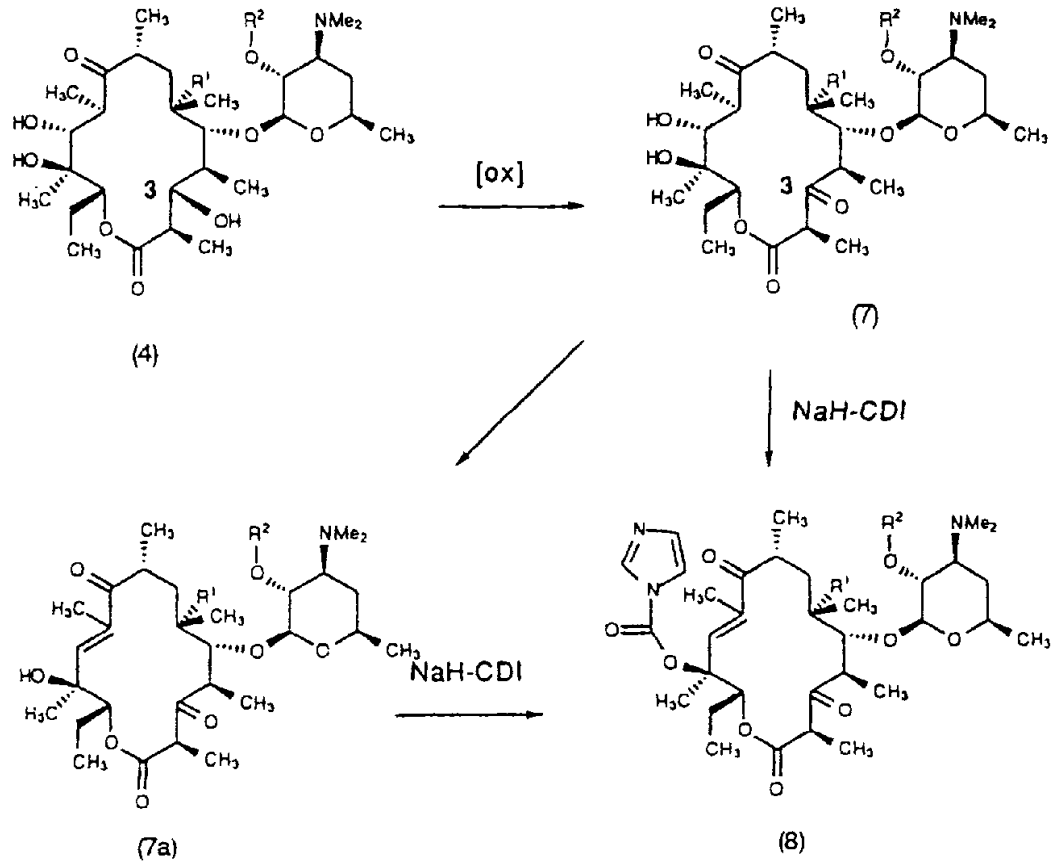
R²是羟基保护基团

方案2说明了制备式(II)化合物的起始物料12-咪唑基羰基氧基大环内酯(6)的一般方法。式(1)大环内酯的克拉定糖部分通过弱的含水酸水解或酶催化水解除去。根据方案2,在给质子有机溶剂(例如甲醇、乙醇、异丙醇或丁醇)和水的溶液中的(1)的悬浮液用稀盐酸、氯乙酸、二

氯乙酸或三氟乙酸处理 0.5-24 小时。反应温度优选-10 ℃-35 ℃，得到脱克拉定糖的化合物(4a)。(4a)的 2'-羟基通过用合适的羟基保护试剂(参见 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts，有机合成中的保护基团，第 2 版， John Wiley & Inc., 1991)，例如乙酐、苯甲酸酐、苄基氯甲酸酯或三烷基甲硅烷基氯在对反应没有不利影响的如上定义的非质子传递溶剂，优选二氯甲烷、氯仿、 DMF 、四氢呋喃(THF)、 N-甲基吡咯烷酮或它们的混合物中处理，被保护和转化为(4a)。保护的大环内酯(4)在无水条件下与碱，例如氢化钠、氢化锂、碳酸钾或二甲基氨基吡啶反应，随后与光气、二光气、三光气或苄基氯甲酸酯在如上定义的非质子传递溶剂中反应，反应中间体随后用苄醇捕获得到化合物(5)。化合物(5)在无水条件下与氢化钠和 CDI 在非质子传递溶剂，优选 THF 、 DMF 或其混合物中反应。根据所使用的条件，反应需要冷却或加热，反应温度可从-20 ℃-70 ℃，优选从 0 ℃-室温。反应需要 0.5 小时-10 天，优选 1-5 天完成。

方案 3

式(III)化合物的起始物料， 12-咪唑基羰基氧基大环内酯的制备



(4)　(7)　(7a)　(8)

R^1 如式 III 中所述

R^2 是羟基保护基团

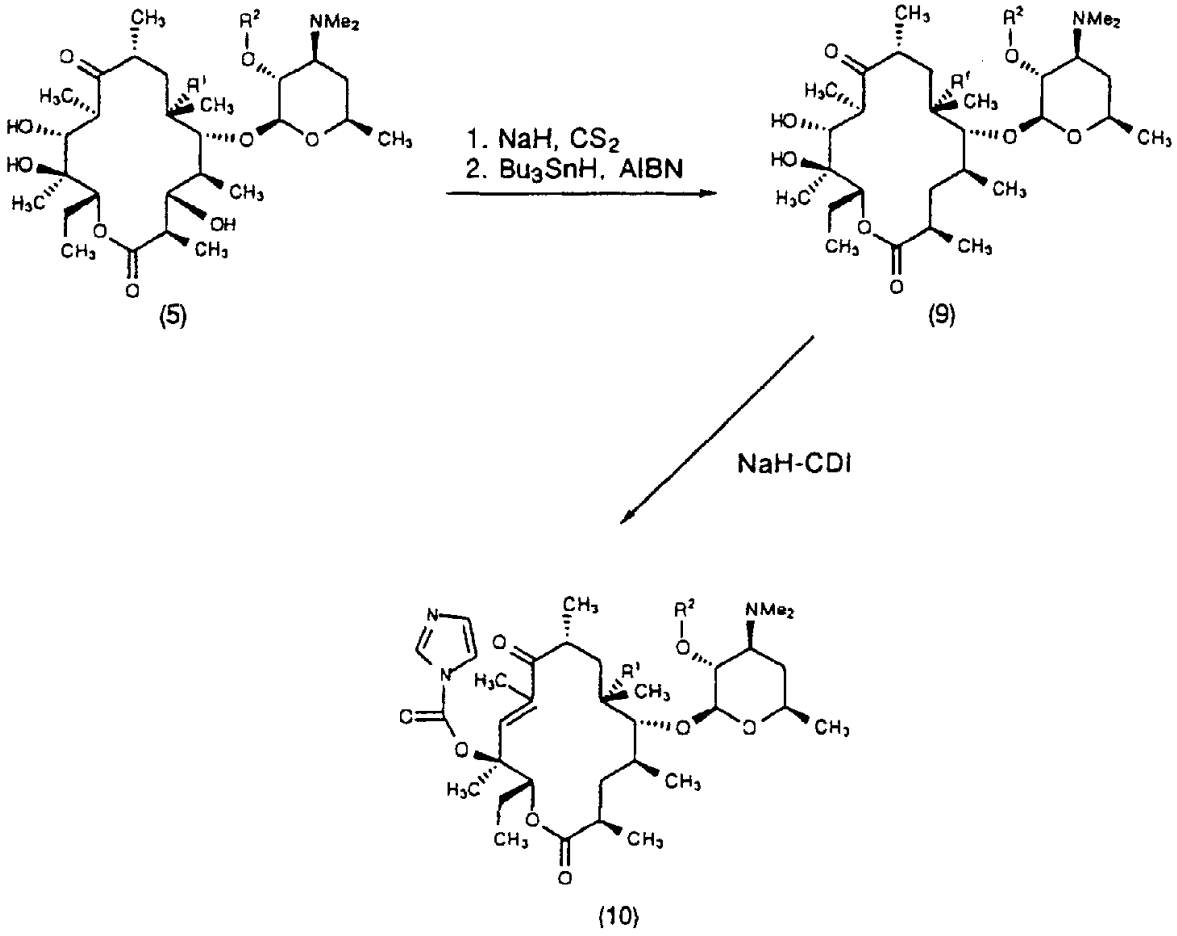
方案 3 说明了制备式(III)化合物的起始物料 12-咪唑基羰基氧基大环内酯(8)的一般方法。根据方案 3, 2'-保护的脱克拉定糖大环内酯(4)的 3 －羟基用改性的 Swern 氧化方法氧化成相应的 3-氧代化合物(7)。在方案 3 中，合适的氧化剂是 N-氯琥珀酰亚胺-二甲基亚砜或碳化二亚胺-二甲基亚砜。在典型的实施例中，将(4)在-10-25 ℃下加入在氯代溶剂，例如二氯甲烷中的预形成的 N-氯琥珀酰亚胺和二甲基亚砜配合物中。在搅拌 0.5-4 小时后，加入叔胺，例如三乙胺或 Hunig 碱以生成氧化的化合物(7)。

在方案 3 的第一种方法中，(7)在无水条件下在对反应没有不利影响的如上定义的非质子传递溶剂，优选二氯甲烷、氯仿、 DMF 、四氢呋喃(THF)、N-甲基吡咯烷酮或它们的混合物中与氢化钠或氢化锂和 CDI 反应。得到的醇盐随后在相同的反应混合物中与过量碳化二亚胺反应 0.5 小时-10 天生成(8)，优选的温度是-10 ℃至室温。

在方案 3 的第二种方法中，(7)与氢化钠或氢化锂和光气、二光气或三光气在无水条件下反应，随后通过含水加工转化为(7a)。另外，(7)通过使(7)与甲磺酸酐在吡啶中反应转化为相应的 11-甲磺酸酯， 11-甲磺酸酯随后在丙酮或乙腈中与氨基碱，例如 DBU 或二甲基氨基吡啶反应转化为(7a)。(7a)随后在无水条件下在对反应没有不利影响的如上定义的非质子传递溶剂，优选二氯甲烷、氯仿、 DMF 、四氢呋喃(THF)、N-甲基吡咯烷酮或它们的混合物中与氢化钠或氢化锂反应。得到的醇盐随后在相同的反应混合物中与过量碳化二亚胺反应 0.5 小时-10 天生成(8)。优选的温度是-10 ℃至室温。

方案 4

式(IV)化合物的起始物料， 12-咪唑基羰基氧基大环内酯(10)的制备



(5)　(9)　(10)

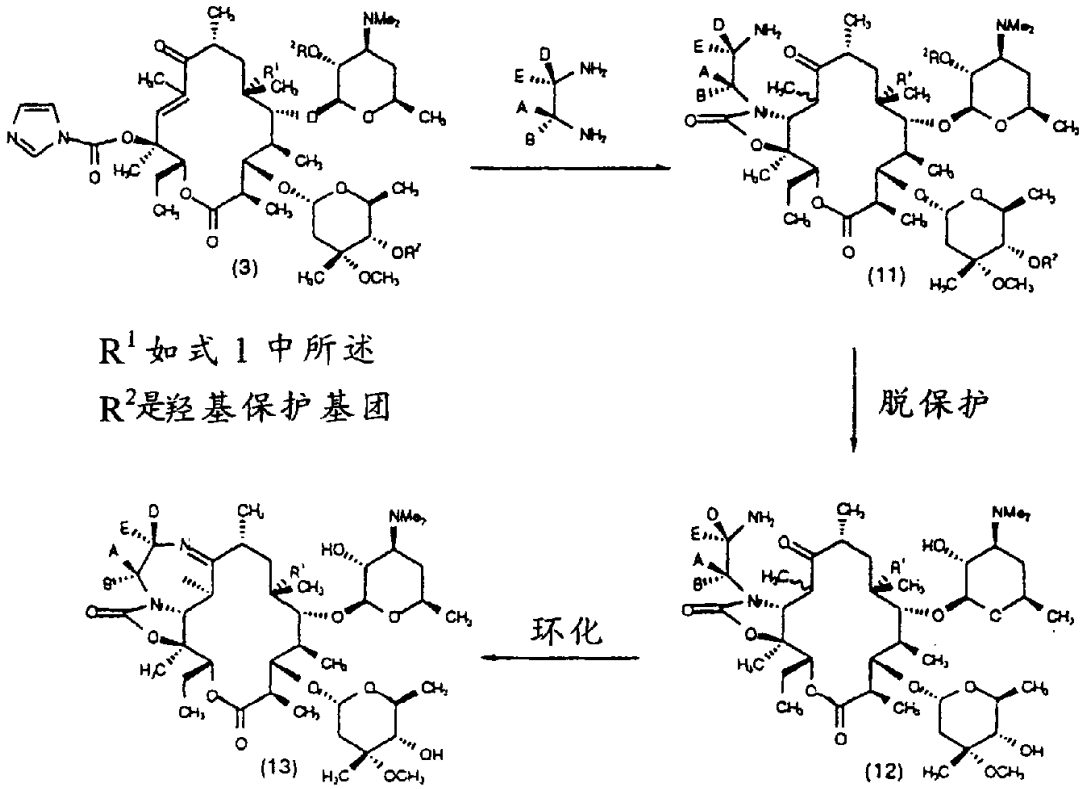
R^1 如式 III 中所述

R^2 是羟基保护基团

根据方案 4,将式(5)的保护的脱克拉定糖化合物溶解在非质子传递溶剂，例如 THF 中，然后在 0 ℃至-30 ℃下在惰性气氛下与过量氢化钠反应，然后在-5 ℃-10 ℃使中间体阴离子与 CS_2,然后与 CH_3I 反应形成 3-O- 呫吨基化合物。黄原酸酯中间体随后与 1.1-1.3 当量的 Bu_3SnH 在惰性气氛下在催化量的 AIBN 存在下在适合于游离基反应的溶剂中，例如苯或甲苯中在回流条件下反应得到所需的化合物(9)。化合物(9)随后在无水条件下在对反应没有不利影响的如上定义的非质子传递溶剂，优选二氯甲烷、氯仿、 DMF 、四氢呋喃(THF)、 N-甲基吡咯烷酮或它们的混合物中在 0 ℃-室温的温度下与羰基二咪唑和氢化钠反应 0.5 小时至 10 天以得到式(10)化合物。

方案 5

式(I)化合物的制备



R^1 如式 1 中所述

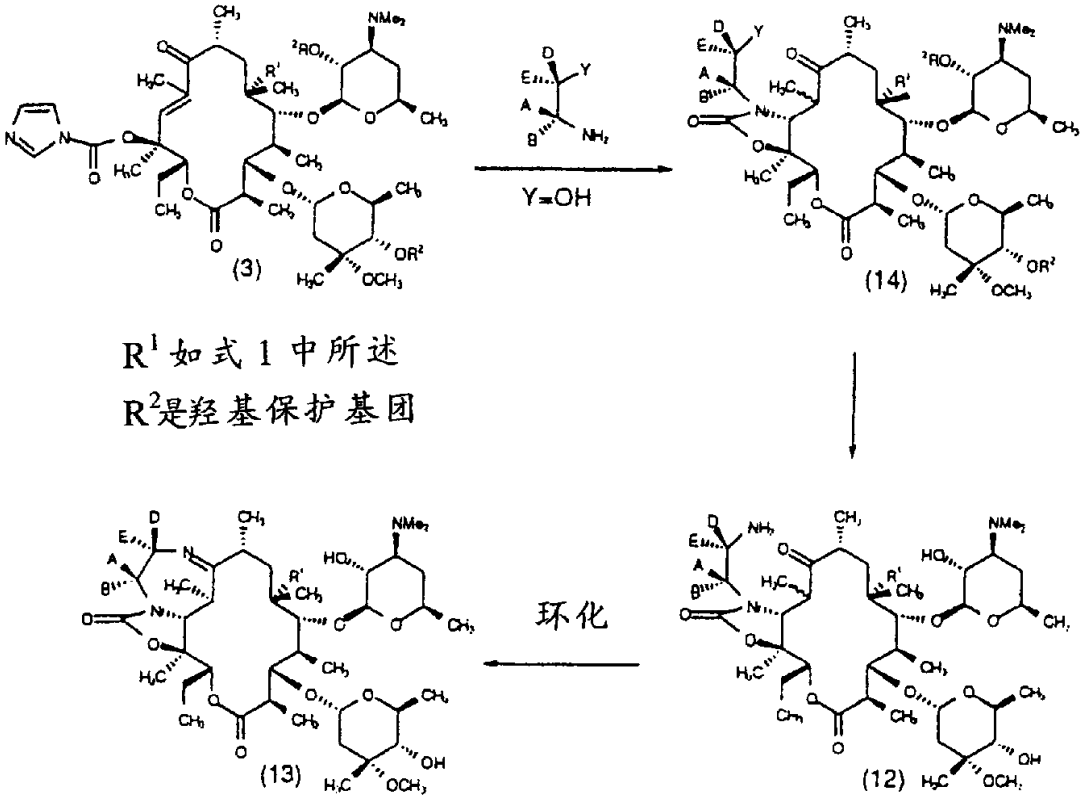
R^2是羟基保护基团

式(I)化合物

根据方案 5，起始物料式(3)化合物与具有如上定义的取代基 A、B、D 和 E 但 C2 或 Cs 对称或 A=B=H 的二胺化合物在合适的溶剂，例如含水乙腈、DMF 或含水 DMF 中反应得到式(11)的二环化合物。式(11)的 2'和 4" 羟基保护基团随后通过标准方法(参见 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts，有机合成中的保护基团，第 2 版，John Wiley & Inc., 1991)除去得到(12)。当 OR^2 是酯，例如乙酸酯或苯甲酸酯时，化合物可通过用甲醇或乙醇处理脱保护。当 R^2 是三烷基甲硅烷基时，化合物可以通过用在 THF 或乙腈中的氟化物处理脱保护。化合物(12)随后通过用稀酸，例如乙酸或盐酸在合适的有机溶剂，例如甲醇、乙醇或丙醇中在室温至回流下处理 4 小时-10 天环化制备式(13)的化合物。

方案 6

式(I)化合物的另一种制备方法



R^1 如式 1 中所述

R^2是羟基保护基团

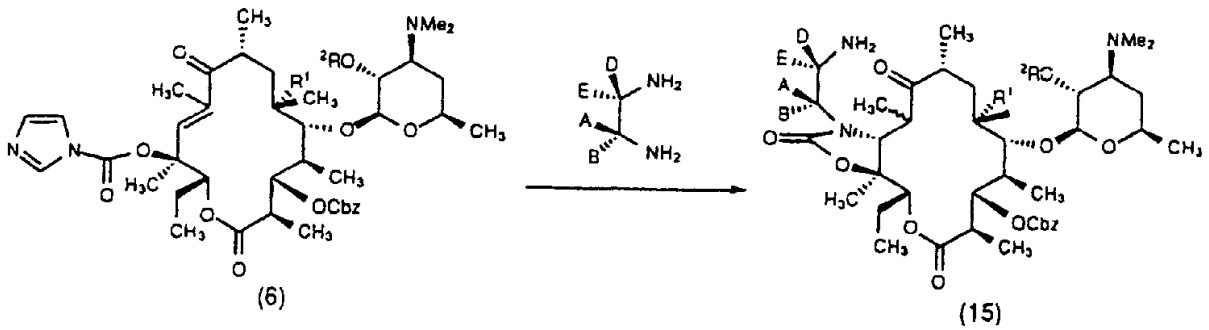
式(I)化合物

方案 6 说明式(I)化合物的另一种制备方法。起始物料(3)与具有如上定义的取代基 A、B、D 和 E 的β-氨基醇(Y=OH)在合适的溶剂体系，例如乙腈、DMF 或含水 DMF 在 0-70 ℃反应得到其中 Y=OH 的化合物(14)。叠氮基中间体，$Y=N_3$ 的化合物(14)通过使 Y=OH 的化合物(14)与三苯基膦和二苯基磷酰基叠氮化物-DEAD 在四氢呋喃中的 Mitsunobu 反应制备。化合物(14)随后通过标准方法(参见 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts，有机合成中的保护基团，第 2 版，John Wiley & Inc., 1991)脱保护。当 OR^2 是酯，例如乙酸酯或苯甲酸酯时，化合物可通过用甲醇或乙醇处理脱保护。当 R^2 是三烷基甲硅烷基时，化合物可以通过用在 THF 或乙腈中的氟化物处理脱保护。$Y=N_3$ 的化合物(14)随后还原成氨基化合物(12)，合适的还原剂是三苯基膦-水、氢气与催化剂硼氢化钠或二烷基氢化铝。化合物(12)随后通过用稀酸，例如乙酸或盐酸在合适的有机溶剂，例如甲醇、乙醇或丙醇中在室温至回流下处理 4 小时-10 天环化制备式(13)的化合物。

此外，在方案 6 中，在(14)中的羟基(Y=OH)通过在非质子传递溶剂(例如乙醚、二氯甲烷、四氢呋喃、氯仿、吡啶或它们的混合物)中用磺酰基氯、烷基或芳基磺酸酐或三氟甲磺酸酐处理活化，根据所使用的条件，反应需要冷却或加热，反应温度优选是-100 ℃-10 ℃，反应需要 20 分钟-24 小时完成。在(14)中的活化的羟基(例如 Y=$-OSO_2CF_3$)随后通过与叠氮化锂或叠氮化钠在上述相同的溶剂中反应转化为相应的叠氮化物(Y=N_3,14)。反应温度优选 0-100 ℃，叠氮基化合物随后根据上述方法转化为(13)。

方案 7

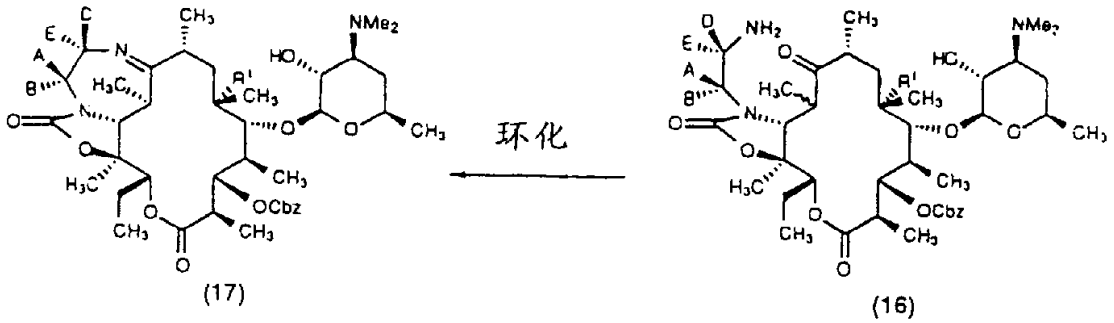
式(II)化合物的制备方法



R^1 如式 1 中所述

R^2是羟基保护基团

脱保护



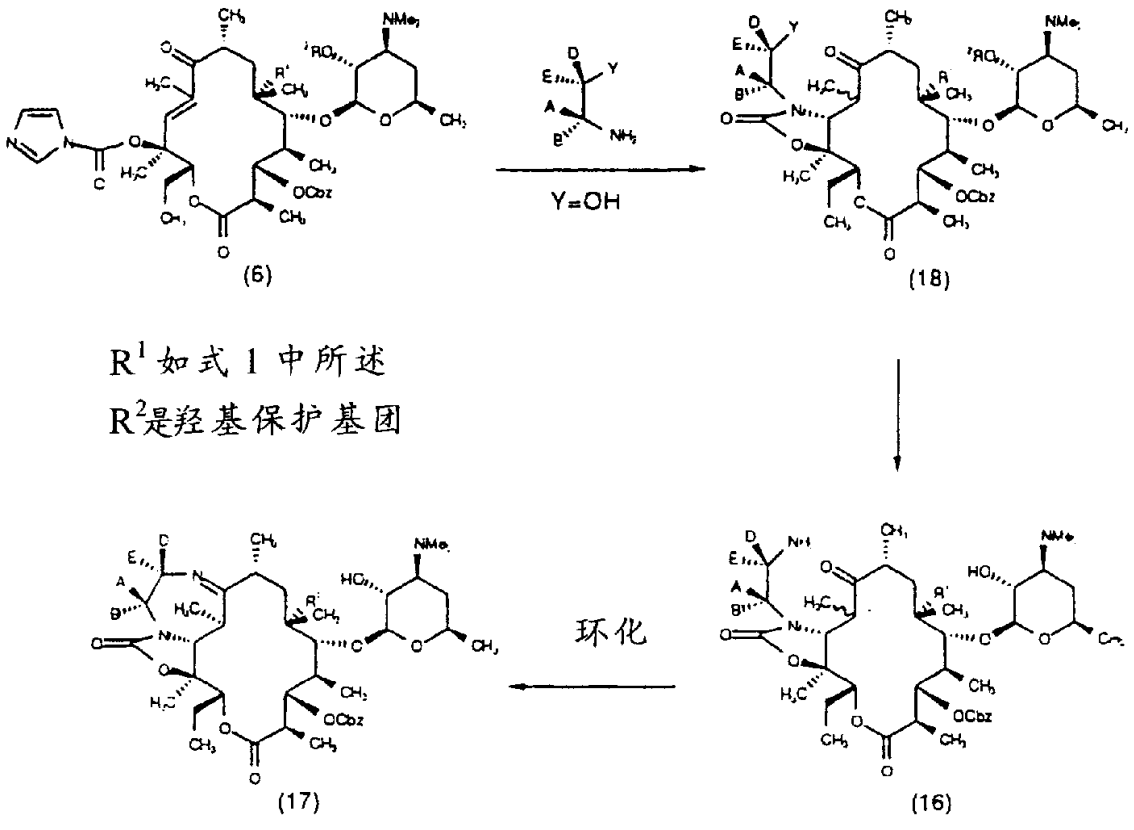
式(II)化合物

根据方案 7，起始物料化合物(6)与具有如上定义的取代基 A、B、D 和 E 但 C2 或 Cs 对称或 A=B=H 的二胺化合物在合适的溶剂，例如含水乙腈、DMF 或含水 DMF 中反应得到式(15)的二环化合物。化合物(15)随后脱保护制备式(16)化合物。脱保护通过标准方法(参见 T.W. Greene 和 P.G.M.

Wuts，有机合成中的保护基团，第 2 版， John Wiley & Inc., 1991)完成。当 OR^2 是酯，例如乙酸酯或苯甲酸酯时，化合物可通过用甲醇或乙醇处理脱保护。当 R^2 是三烷基甲硅烷基时，化合物可以通过用在 THF 或乙腈中的氟化物处理脱保护。化合物(16)随后通过用稀酸，例如乙酸或盐酸在合适的有机溶剂，例如乙醇或丙醇中在室温至回流下处理 4 小时-10 天环化制备式(17)的化合物。

方案 8

式(II)化合物的另一种制备方法



R^1 如式 1 中所述

R^2 是羟基保护基团

式(II)化合物

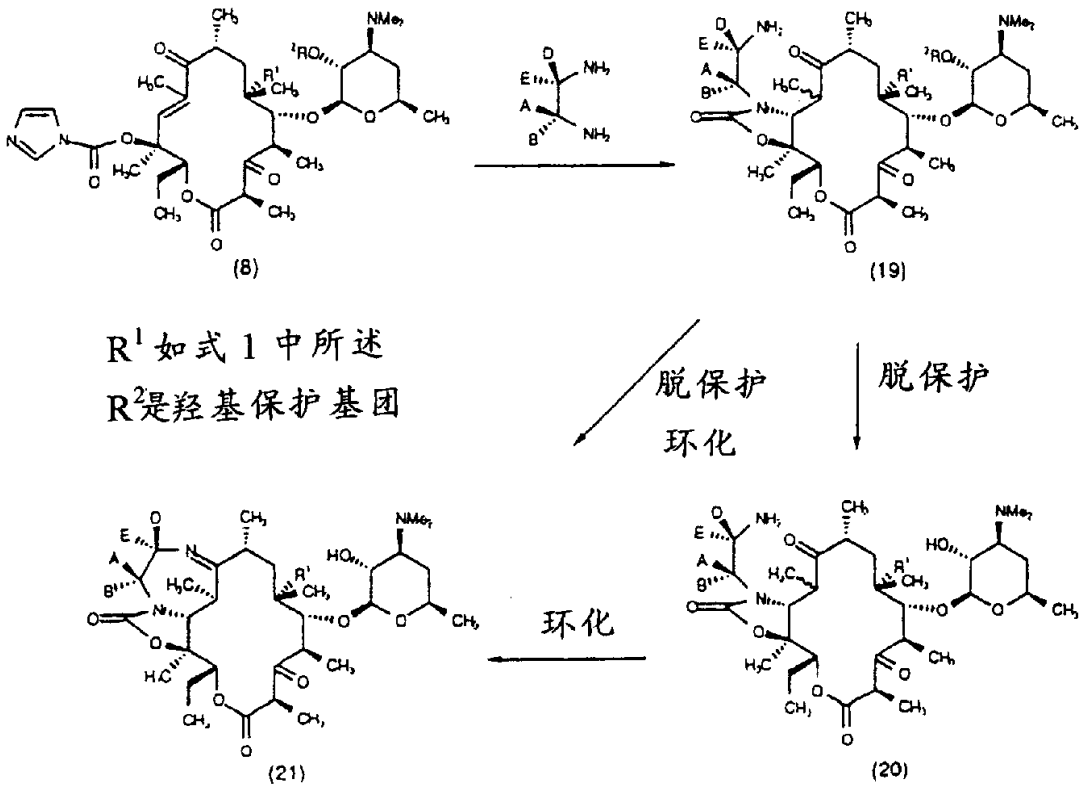
方案 8 说明式(II)化合物的另一种制备方法。起始物料(6)与具有如上定义的取代基 A 、 B 、 D 和 E 的β-氨基醇(Y=OH)在合适的溶剂体系，例如含

水乙腈、 DMF 或含水 DMF 在 0-70 ℃反应得到其中 Y=OH 的化合物(18)。叠氮基中间体， $Y=N_3$ 的化合物(18)通过使 Y=OH 的化合物(18)与三苯基膦和二苯基磷酰基叠氮化物-DEAD 在四氢呋喃中进行 Mitsunobu 反应制备。化合物(18)随后脱保护制备其中 $R^2=H$ 的式(16)化合物。脱保护过程通过标准方法(参见 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts，有机合成中的保护基团，第 2 版，John Wiley & Inc., 1991)完成。当 OR^2 是酯，例如乙酸酯或苯甲酸酯时，化合物可通过用甲醇或乙醇处理脱保护。当 R^2 是三烷基甲硅烷基时，化合物可以通过用在 THF 或乙腈中的氟化物处理脱保护。 $Y=N_3$ 的化合物(18)随后还原成氨基化合物(16)，合适的还原剂是三苯基膦-水、氢气与催化剂硼氢化钠或二烷基氢化铝。化合物(12)随后通过用稀酸，例如乙酸或盐酸在合适的有机溶剂，例如甲醇、乙醇或丙醇中在室温至回流下处理 4 小时-10 天环化制备式(17)的化合物。

此外，在方案 8 中，在(18)中的羟基(Y=OH)通过在非质子传递溶剂(例如乙醚、二氯甲烷、四氢呋喃、氯仿、吡啶或它们的混合物)中用磺酰基氯、烷基或芳基磺酸酐或三氟甲磺酸酐处理活化，根据所使用的条件，反应需要冷却或加热，反应温度优选是-100 ℃-10 ℃，反应需要 20 分钟-24 小时完成。在(18)中的活化的羟基(例如 $Y=-OSO_2CF_3$)随后通过与叠氮化锂或叠氮化钠在上述相同的溶剂中反应转化为相应的叠氮化物($Y=N_3$, 18)。反应温度优选 0-100 ℃，叠氮基化合物随后根据上述方法转化为(13)。

方案 9

式(III)化合物的制备方法

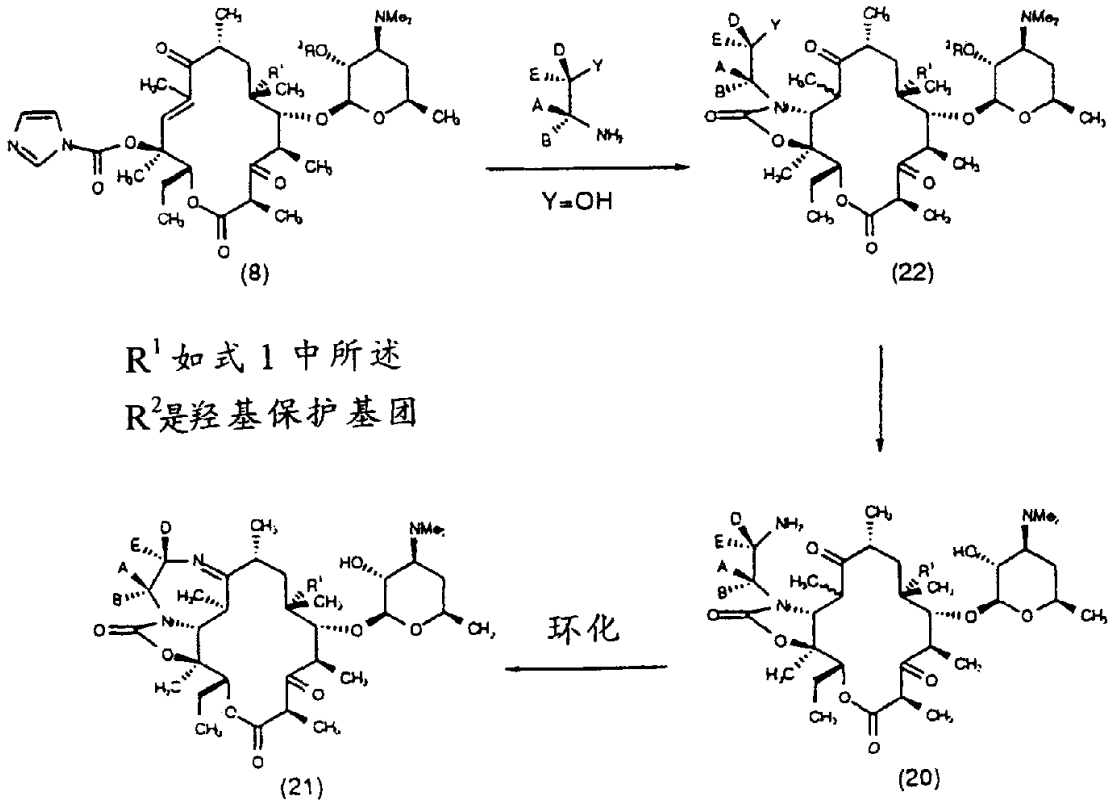


式(III)化合物

根据方案 9，起始物料化合物(8)与具有如上定义的取代基 A、B、D 和 E 但 C2 或 Cs 对称或 A=B=H 的二胺化合物在合适的溶剂，例如含水乙腈、DMF 或含水 DMF 中反应得到式(19)的二环化合物。化合物(19)随后脱保护制备式(20)化合物。脱保护通过标准方法(参见 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts，有机合成中的保护基团，第 2 版， John Wiley & Inc., 1991)完成。当 OR^2 是酯，例如乙酸酯或苯甲酸酯时，化合物可通过用甲醇或乙醇处理脱保护。当 R^2 是三烷基甲硅烷基时，化合物可以通过用在 THF 或乙腈中的氟化物处理脱保护。化合物(20)随后通过用稀酸，例如乙酸或盐酸在合适的有机溶剂，例如乙醇或丙醇中在室温至回流下处理 4 小时-10 天环化制备式(21)的化合物。此外，本领域技术人员可以理解，可以首先环化化合物(19)，随后脱保护得到化合物(21)。

方案 10

式(III)化合物的另一种制备方法



R^1 如式 1 中所述

R^2是羟基保护基团

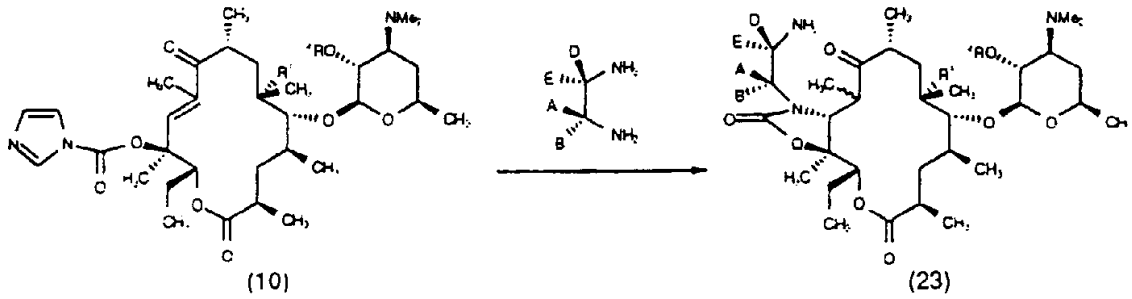
式(III)化合物

方案 10 说明式(III)化合物的另一种制备方法。起始物料(8)与具有如上定义的取代基 A 、 B 、 D 和 E 的β-氨基醇(Y=OH)在合适的溶剂体系，例如含水乙腈、 DMF 或含水 DMF 在 0-70 ℃反应得到其中 Y=OH 的化合物(22)。叠氮基中间体， $Y=N_3$ 的化合物(22)通过使 Y=OH 的化合物(22)与三苯基膦和二苯基磷酰基叠氮化物-DEAD 在四氢呋喃中进行 Mitsunobu 反应制备。化合物(22)随后通过标准方法(参见 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts，有机合成中的保护基团，第 2 版， John Wiley & Inc., 1991)脱保护。当 OR^2 是酯，例如乙酸酯或苯甲酸酯时，化合物可通过用甲醇或乙醇处理脱保护。当 R^2 是三烷基甲硅烷基时，化合物可以通过用在 THF 或乙腈中的氟化物处理脱保护。 $Y=N_3$ 的化合物(22)随后还原成氨基化合物(20)，合适的还原剂是三苯基膦-水、氢气与催化剂硼氢化钠或二烷基氢化铝。化合物(20)随后通过用稀酸，例如乙酸或盐酸在合适的有机溶剂，例如甲醇、乙醇或丙醇中在室温至回流下处理 4 小时-10 天环化制备式(21)的化合物。

此外，在方案 10 中，在(22)中的羟基(Y=OH)通过在非质子传递溶剂(例如乙醚、二氯甲烷、四氢呋喃、氯仿、吡啶或它们的混合物)中用磺酰基氯、烷基或芳基磺酸酐或三氟甲磺酸酐处理活化，根据所使用的条件，反应需要冷却或加热，反应温度优选是-100 ℃-10 ℃，反应需要 20 分钟-24 小时完成。在(22)中的活化的羟基(例如 Y=-OSO_2CF_3)随后通过与叠氮化锂或叠氮化钠在上述相同的溶剂中反应转化为相应的叠氮化物(Y=N_3,14)。反应温度优选 0-100 ℃，叠氮基化合物随后根据上述方法转化为(13)。

方案 11

式(IV)化合物的制备方法



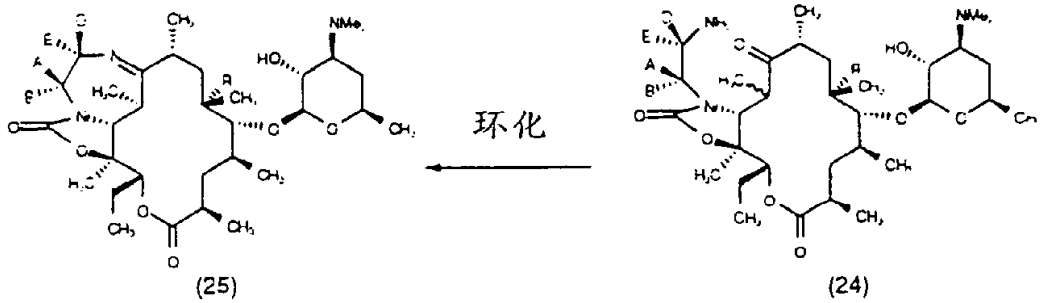
(10)

(23)

R^1如式 1 中所述

R^2是羟基保护基团

脱保护



(25)

环化

(24)

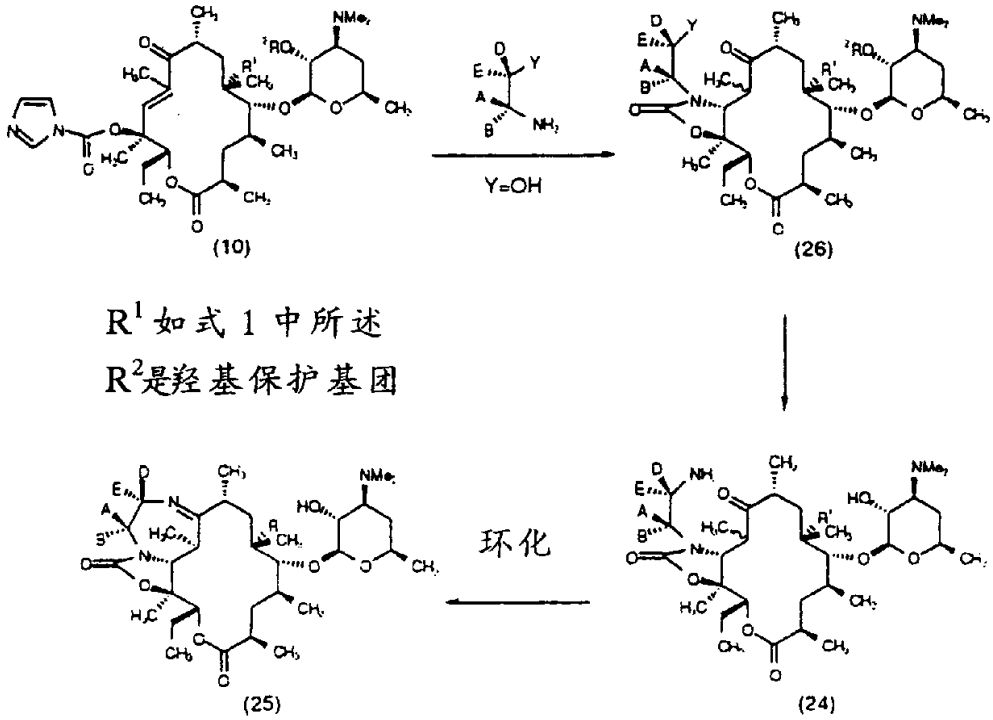
式(IV)化合物

根据方案 11,起始物料化合物(10)与具有如上定义的取代基 A、B、D 和 E 但 C2 或 Cs 对称或 A=B=H 的二胺化合物在合适的溶剂，例如含水乙腈、DMF 或含水 DMF 中反应得到式(23)的二环化合物。化合物(23)随后通过标准方法(参见 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts，有机合成中的保护基团，第 2 版， John Wiley & Inc., 1991)脱保护制备式(24)化合物。当 OR^2 是酯，例如

乙酸酯或苯甲酸酯时，化合物可通过用甲醇或乙醇处理脱保护。当 R^2 是三烷基甲硅烷基时，化合物可以通过用在 THF 或乙腈中的氟化物处理脱保护。化合物(24)随后通过用稀酸，例如乙酸或盐酸在合适的有机溶剂，例如乙醇或丙醇中在室温至回流下处理 4 小时-10 天环化制备式(25)的化合物。

方案 12

式(IV)化合物的另一种制备方法



R^1 如式 1 中所述

R^2 是羟基保护基团

式(IV)化合物

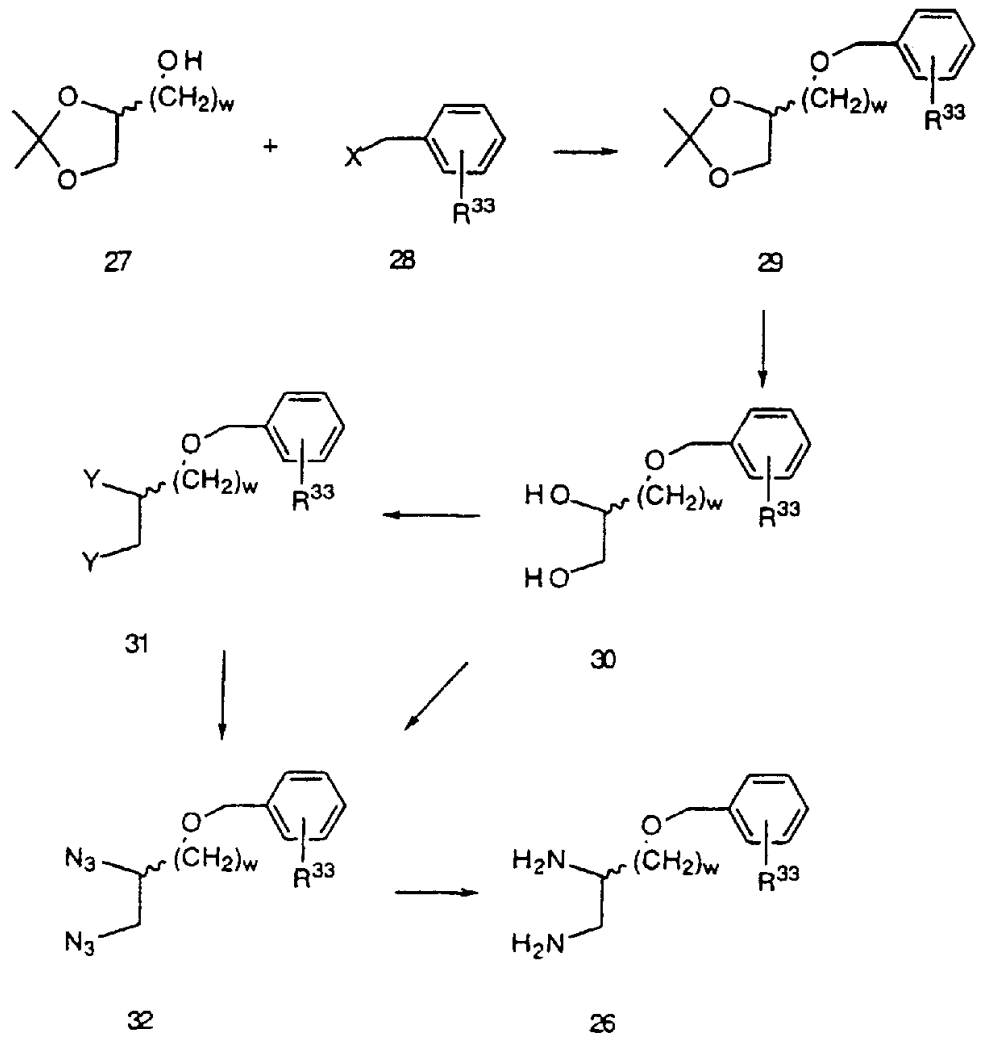
方案 12 说明式(IV)化合物的另一种制备方法。起始物料(10)与具有如上定义的取代基 A、B、D 和 E 的β-氨基醇(Y=OH)在合适的溶剂体系，例如含水乙腈、DMF 或含水 DMF 在 0-70 ℃反应得到其中 Y=OH 的化合物(26)。叠氮基中间体，$Y=N_3$ 的化合物(26)通过使 Y=OH 的化合物(26)与二苯基磷酰基叠氮化物-DEAD 在四氢呋喃中进行 Mitsunobu 反应制备。化合物(26)随后通过标准方法(参见 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts，有机合成中的保护基团，第 2 版，John Wiley & Inc., 1991)脱保护。当 OR^2 是酯，例如乙酸酯或苯甲酸酯时，化合物可通过用甲醇或乙醇处理脱保护。当 R^2 是三烷基甲硅烷基时，化合物可以通过用在 THF 或乙腈中的氟化物处理脱保护。脱保护的叠氮基中间体，$Y=N_3$ 的化合物(26)随后还原成氨基化合物(24)，合

适的还原剂是三苯基膦-水、氢气与催化剂硼氢化钠或二烷基氢化铝。化合物(24)随后通过用稀酸，例如乙酸或盐酸在合适的有机溶剂，例如甲醇、乙醇或丙醇中在室温至回流下处理 4 小时-10 天环化制备式(25)的化合物。

此外，在方案 12 中，在(26)中的羟基(Y=OH)通过在非质子传递溶剂(例如乙醚、二氯甲烷、四氢呋喃、氯仿、吡啶或它们的混合物)中用磺酰基氯、烷基或芳基磺酸酐或三氟甲磺酸酐处理活化，根据所使用的条件，反应需要冷却或加热，反应温度优选是-100 ℃-10 ℃，反应可能需要 20 分钟-24 小时完成。在(26)中的活化的羟基(例如 Y=-OSO_2CF_3)随后通过与叠氮化锂在上述相同的溶剂中反应转化为相应的叠氮化物(Y=N_3,26)。反应温度优选 0-70 ℃，叠氮基化合物随后可根据上述方法转化为(25)。

方案 13

试剂二胺化合物的制备



在方案 13 中，描述了二胺化合物(26)的制备方法，其中 D 或 E 是取代的苄氧基甲基，它可以用作上述方案 5 、 7 、 9 和 11 的试剂。这些化合物可根据起始物料(27)的手性在位置 D 或 E 上含有取代基。其中 m 是 1 或 2 的化合物(27)与化合物(28)反应，化合物(28)中 X 是卤素， R^{33} 表示一种或多种取代基，例如氟、氯、溴、碘、 OH 、 NO_2 、 CN 、 C(O)-C_1-C_6-烷基、C(O)-芳基、 C(O)-杂芳基、 CO_2-烷基、 CO_2-芳基、 CO_2-杂芳基、$CONH_2$、CONH-C_1-C_6-烷基、CONH-芳基、CONH-杂芳基、OC(O)-C_1-C_6-烷基、OC(O)-芳基、OC(O)-杂芳基、OCO_2-烷基、OCO_2-芳基、OCO_2-杂芳基、 $OCONH_2$ 、 OCONH-C_1-C_6-烷基、 OCONH-芳基、 OCONH-杂芳基、 NHC(O)-C_1-C_6-烷基、 NHC(O)-芳基、 NHC(O)-杂芳基、 $NHCO_2$-烷基、$NHCO_2$-芳基、$NHCO_2$-杂芳基、$NHCONH_2$、NHCONH-C_1-C_6-烷基、NHCONH-芳基、NHCONH-杂芳基、SO_2-C_1-C_6-烷基、SO_2-芳基、SO_2-杂芳基、 SO_2NH_2 、 SO_2NH-C_1-C_6-烷基、 SO_2NH-芳基、 SO_2NH-杂芳基、C_1-C_6-烷基、 C_3-C_6-环烷基、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 $CHCl_2$ 、 CH_2OH 、CH_2CH_2OH 、 CH_2NH_2 、 $CH_2SO_2CH_3$ 、芳基、杂芳基、苄基、苄氧基、芳氧基、杂芳氧基、 C_1-C_6-烷氧基、甲氧基甲氧基、甲氧基乙氧基、氨基、苄氨基、芳氨基、杂芳氨基、 C_1-C_3-烷基氨基、硫基、芳硫基、杂芳硫基、苄硫基、 C_1-C_6-烷硫基、或甲硫基甲基等，得到化合物(29)。其中 m=1 的化合物(27)在商业上可作为纯手性化合物得到，其中 m=2 的化合物(27)可通过 Saito 等 Trtragedron, 48:4067(1992)的方法作为纯手性化合物制备。化合物(29)在室温下在 2/1(v/v)THF-10 % HCl 中水解约 1 小时-约 4 小时得到化合物(30)。化合物(30)用磺化剂，例如甲磺酰基氯或对甲苯磺酰基氯等处理得到其中 Y 是取代的磺酰基的化合物(31)。化合物(31)随后用叠氮化钠或叠氮化钾处理得到化合物(32)。此外，叠氮基化合物(32)可通过使化合物(30)与三苯基膦和二苯基磷酰基叠氮化物-DEAD 在四氢呋喃中进行 Mitsunobu 反应制备。化合物(32)随后还原成二氨基化合物(26)，合适的还原剂是三苯基膦-水，氢气与催化剂硼氢化钠或二烷基氢化铝。

结合如下实施例将更好地理解本发明的化合物和方法，实施例用于举例说明，不是限制本发明的范围。

实施例 1

式(IV)化合物： R^1=甲氧基； R^2=H； A=B=D=E=H；

1a. 5-O-德糖氨基-6-O-甲基红诺霉素 A

将甲红霉素(3-O-克拉定糖基-5-O-德糖氨基-6-O-甲基-红诺霉素 A，Abbott Labs, 142.38g, 190.35mmol)悬浮在乙醇-水溶液(1700/600ml)中，加入 341ml1N 盐酸。将反应混合物搅拌 24 小时，在剧烈搅拌下加入 2M 氢氧化钠(170ml)和附加的 250ml 水，通过过滤收集沉淀物，用水洗涤，干燥得到标题化合物(95.00g， 84 %)。 MS m/z:590 $(M+H)^+$。

1b. 3-O- 呫吨基-5-O-德糖氨基-6-O-甲基红诺霉素 A

在-20 ℃和惰气氛下在 5-O-德糖氨基-6-O-甲基红诺霉素 A(11.79g, 20mmol，上述步骤 1a 得到) 在 THF(100ml) 中的溶液中在 5 分钟内缓慢加入氢化钠 (1.80g, 60mmol， 60 %分散液)，在几分钟后加入 CS_2 (1.2ml, 20mmol)。在搅拌 5 分钟后，加入碘甲烷(1.24ml, 20mmol)，将反应混合物逐渐温热至-5-0 ℃，混合物搅拌 1 小时。用乙酸乙酯(400ml)稀释反应混合物，混合物用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，干燥(硫酸镁)，浓缩得到粗产物，残余物通过硅胶柱色谱法纯化，用氯仿和氯仿-甲醇(95 : 5)洗脱得到标题化合物(7.68g; 56 %)。 MS m/z:680$(M+H)^+$.元素分析，计算值 $C_{32}H_{57}NO_{10}S_2$： C, 56.52; H, 8.45; N, 2.06; 实测值： C, 56.95; H, 8.65; N, 1.92.

1c. 3-脱氧-5-O-德糖氨基-6-O-甲基红诺霉素 A

将 3-O- 呫吨基-5-O-德糖氨基-6-O-甲基红诺霉素 A(20.00g; 29.41 mmol，由上述步骤 1b 得到)和 Bu_3SnH(9.49ml, 35.29mmol) 和 AIBN (~ 50mg， 催化量) 在苯(200ml) 中的溶液回流加热(定期加入 25mg 一份的 AIBN) 8 小时。分离有机层，用 10 % KF 水溶液和盐水洗涤，用硫酸镁干燥，浓缩得到粗产物油状物。残余物通过硅胶柱色谱法纯化，用氯仿和氯仿-甲醇(97.5: 2.5)洗脱，物质从己烷中重结晶得到标题化合物(5.48g； 32 %)。 MS m/z : 574 $(M+H)^+$. 元素分析，计算值 $C_{30}H_{55}NO_9$： C, 62.80; H, 9.66; N, 2.44; 实测值： C, 63.02; H, 9.74; N, 2.30.

1d. 2'-O-乙酰基-3-脱氧-5-O-德糖氨基-6-O-甲基红诺霉素 A

将 3-脱氧-5-O-德糖氨基-6-O-甲基红诺霉素 A 样品(573mg,1.0mmol,由上述步骤 1c 得到)、乙酐(0.188ml)和 TEA(0.278ml)溶解在 10ml 二氯甲烷中，反应混合物在室温下搅拌 20 小时，反应混合物用 40ml 二氯甲烷稀释，有机溶液用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，干燥和浓缩得到标题化合物

(600mg)。 MS m/z:616 $(M+H)^+$。

1e. 方案 4 的化合物(10): R^1=甲氧基; R^2=乙酰基

将 2'-O-乙酰基-3-脱氧-5-O-德糖氨基-6-O-甲基红诺霉素 A(0.63g , 1.023 mmol , 由上述步骤 1d 得到)溶解在 10ml THF 中，将溶液冷却至-60 ℃。在搅拌溶液中加入双(三甲基甲硅烷基)氨化钠(1.22ml , 1.0MTHF 溶液), 4 小时后加入 1,1-羰基二咪唑(0.66g , 4.09mmol)在 6ml 2 : 3DMF : THF 中的溶液，将反应混合物缓慢温热至室温，搅拌 16 小时。通过加入 5 %磷酸二氢钠水溶液中止反应，得到的混合物用氯仿提取。有机层用水洗涤，用硫酸镁干燥，浓缩得到标题化合物。 MS m/z : 692 $(M+H)^+$。

1f. 方案 11 的化合物(23): R^1=甲氧基; R^2=乙酰基; A=B=D=E=H ;

将上述步骤 1e 的化合物样品(0.25g , 0.36mmol)溶解在 3ml 乙腈中，加入乙二胺(0.24ml , 3.6mmol)，反应混合物在室温下搅拌 3 小时。真空除去溶剂，将残余物溶解在乙酸乙酯中，用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤溶液，用硫酸钠干燥并浓缩。残余物用快速硅胶色谱法纯化两次，用在氯仿中的含有 0.5-2 %氨水的 2-20 %乙醇洗脱得到标题化合物。 MS m/z : 684 $(M+H)^+$。

1g. 方案 11 的化合物(24): R^1=甲氧基; A=B=D=E=H ;

将上述步骤 1f 的化合物样品溶解在甲醇中，在室温下搅拌 64 小时。在过滤和除去溶剂后得到标题化合物(170mg)。

1h. 化合物(IV): R^1=甲氧基; R^2=H ; A=B=D=E=H ;

将步骤 6b 的化合物样品(170mg , 0.265mmol)溶解在 2ml 乙醇中，向其中加入 0.03ml 乙酸，反应混合物在室温下搅拌 16 小时。除去溶剂，残余物悬浮在水中。用 2M 氢氧化钠调节溶液至 pH 约 10-11,混合物用乙酸乙酯提取。有机提取物用盐水洗涤，用硫酸钠干燥并浓缩。残余物用快速硅胶色谱法纯化，用在含有 0.1 %的氨水的氯仿中的 10 %乙醇洗脱。将产物再次色谱法纯化，用氯仿中的 0-15 %乙醇洗脱，得到标题化合物(55mg)。 MS m/z: 624 (M+H)+. 646 (M+NH4)+. 元素分析，计算值 $C_{33}H_{57}N_3O_8$: C, 63.53; H, 9.20; N, 6.73; 实测值: C, 64.68; H, 9.27; N, 7.01. ^{13}CNMR: C=O (16) 156.3, NCH_2 (17) 42.4, NCH_2 (18) 49.1

实施例 2

中间体起始物料的制备：方案 3 的化合物(8)： R^1=甲氧基； R^2=苯甲酰基

2a. 5-O-德糖氨基-6-O-甲基红诺霉素 A

将甲红霉素(3-O-克拉定糖基-5-O-德糖氨基-6-O-甲基-红诺霉素 A，Abbott Labs, 900mg, 1.2mol)悬浮在水(10.8L)和乙醇(4.0L)中，得到的浆状物在室温下搅拌直至均匀(约 20 分钟)。在约 15 分钟内加入盐酸(1.00M, 2.16L)，将反应混合物搅拌 20 小时，在 30 分钟内加入氢氧化钠溶液(2.00M,1.20L)直至 pH 达到 10.5-11.0，反应混合物搅拌 2 小时。通过过滤收集沉淀物，用水洗涤，在 50 ℃真空干燥得到 601g 标题化合物。 MS m/z $(M+H)^+$:590 。

2b. 2'-O-苯甲酰基-5-O-德糖氨基-6-O-甲基红诺霉素 A

向 5-O-德糖氨基-6-O-甲基红诺霉素 A(600g， 1.01mol，由上述步骤 2a 得到)在二氯甲烷(2.0L)中的溶液中加入 90 %技术级苯甲酐(380g ，1.59mol)。在 10 分钟内加入三乙胺(222ml ， 1.59mol)，将该浓稠的溶液搅拌 48 小时。加入碳酸氢钠溶液(10 %， 1.5L)，混合物搅拌 30 分钟。分层，有机馏分用水(3x600ml)和盐水(600ml)洗涤，用旋转蒸发器除去挥发物质得到浆状物。用己烷(2.0L)和乙酸乙酯(100ml)的温溶液研磨将产物转化为白色结晶。过滤产物，用己烷洗涤并在室温下真空干燥过夜得到标题化合物(691g)。 MS m/z $(M+H)^+$:694 。

2c. 2'-O-苯甲酰基-5-O-德糖氨基-3-脱氧-3-氧代-6-O-甲基红诺霉素 A

将 N-氯琥珀酰亚胺样品(57.0g,0.42mol)在无水二氯甲烷(600ml)中成浆，在 30 分钟内滴加二甲基亚砜(36.0ml,0.49mol)。将步骤 2b 的样品(200.0g, 0.29mol)溶解在二氯甲烷(1.20L)中，将该溶解在 45 分钟内加入反应混合物中，在搅拌 30 分钟后，在 0 ℃在氮气下在 30 分钟内滴加三乙胺(40.0ml)在二氯甲烷(200ml)中的溶液。得到的溶液用碳酸氢钠(10 %， 3x600ml)和盐水(600ml)洗涤，有机馏分用硫酸钠干燥并过滤，用旋转蒸发器除去挥发物质得到稠浆状物，其在静置过程中变为固体。将固体粉碎，在室温下真空干燥过夜得到标题化合物(196g)。 MS m/z$(M+H)^+$:692 。

2d. 2'-O-苯甲酰基-5-O-德糖氨基-3-脱氧-3-氧代-6-O-甲基-11-O-甲磺酰基-6-O-甲基红诺霉素 A

在冷却至 0 ℃并保持在氮气中的上述步骤 2c 得到的 2'-O-苯甲酰基-5-O-德糖氨基-3-脱氧-3-氧代-6-O-甲基红诺霉素 A(20.00g,28.9mmol)在吡啶

(40ml)中的溶液中加入甲磺酸酐(14.6g,83.81mmol)，使反应混合物在室温下静置 17 小时。真空除去吡啶，残余物溶解在乙酸乙酯(400ml)中，该溶液用饱和碳酸氢钠水溶液、水和盐水洗涤，用硫酸镁干燥，用活性碳脱色，通过硅藻土过滤剂过滤，真空除去溶剂得到粗产物(24.46g)。该物质无需进一步纯化，直接用于下一步骤。

2e. 10,11-脱水-2'-O-苯甲酰基-5-O-德糖氨基-3-脱氧-3-氧代-6-O-甲基红诺霉素 A

将上述步骤 2d 得到的甲磺酸酯溶液溶解在丙酮(70ml)中，加入 DBU (5.22ml, 34.9mmol)。在室温下搅拌 22 小时后，真空除去丙酮，加入乙酸乙酯(250ml)，有机层用 100ml 一份的碳酸氢钠饱和水溶液(2x)、水(1x)和盐水(1x)洗涤。干燥溶液(硫酸镁)，用活性碳脱色并通过硅藻土过滤助剂过滤。真空除去溶剂得到粗产物(18.54g)。该物质用硅胶色谱法纯化，用含有 0.25 % 浓氨水的 40 % 乙酸乙酯/己烷洗脱。合并合适的馏分，浓缩得到产物。MS m/z$(M+H)^+$: 674 。

2f. 方案 3 的化合物(8): R^1=甲氧基; R^2=苯甲酰基;

在 500ml 烧瓶中加入 60 % 氢化钠(1.05g,26.3mmol)，氢化钠用 3 份己烷漂洗 3 次，在氮气气流中干燥。加入新鲜蒸馏的 THF(90ml)，溶液在氮气中冷却至 0 ℃。在 1 分钟内加入上述步骤 2d 的 10 ， 11-脱水化合物(8.40g, 12.5mmol)。在搅拌 15 分钟后，在反应混合物中经套管在 15 分钟内加入在 60mlTHF 中的羰基二咪唑(5.98g,36.9mmol)溶液。在搅拌 5 小时后，用 5 % 磷酸二氢钾骤冷反应混合物，混合物在 0 ℃搅拌 20 分钟，用乙酸乙酯提取混合物。合并的有机提取物用盐水洗涤，用硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物用硅胶色谱法纯化，用 25 %-40 % 丙酮/己烷洗脱。合并合适的馏分，浓缩得到产物。 MS m/z $(M+H)^+$: 768. ^1H NMR ($CDCl_3$): 0.90(t, 3H), 0.95(d, 3H), 1.21(d, 3H), 1.27(d, 3H), 1.32(s, 3H), 2.25(s, 6H), 2.78(s, 3H), 2.97(m, 1H), 3.58(m, 1H), 2.63(q, 1H), 4.14(d, 1H), 4.50(d, 1H), 5.00(dd, 1H), 5.65(dd, 1H), 6.75(s, 1H), 7.05(m, 1H), 7.35(m, 1H), 7.43(dd, 2H), 7.54(t, 1H), 8.02(d, 2H), 8.07(s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 204.8, 168.8, 165.0, 145.9, 138.4, 138.1, 137.0, 132.7, 130.8, 130.5, 129.7, 128.2, 117.0, 102.1, 84.5, 81.0, 78.5, 76.9, 72.0, 69.2, 63.7, 50.9, 50.2, 47.2, 40.7, 40.3, 38.8, 31.1, 30.8, 22.5, 20.9, 20.7, 20.0, 18.8, 14.8, 14.2, 13.2, 10.4.

实施例 3

式(III)化合物： A 、 B 和 E=H， D=苄基、 R^1=甲氧基； R^2=H；

3a. 2-(R)-(BOC-氨基)-3-苯基-1-丙醇

在保持在 0 ℃的在 20ml 二氯甲烷中的 5.2g(23.8mmol)二叔丁基二碳酸酯中加入(R)-2-氨基-3-苯基-1-丙醇(3.0g, 19.8mmol,Aldrich)，反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时，除去溶剂，高真空下干燥残余物，直接用于下一步骤。

3b. 2-(R)-(BOC-氨基)-1-O-甲磺酰基氧基-3-苯基丙烷

将步骤 3a 的物质溶解在 20ml 二氯甲烷和 5mlTHF 中，将溶液冷却至 0 ℃。加入三乙胺(4.1ml,29.4mmol)，然后缓慢加入甲磺酰氯(1.9ml,24.5 mmol)。将混合物在室温下搅拌 45 分钟，然后真空除去溶剂。将残余物溶解在乙酸乙酯中，溶液用水和盐水洗涤，用硫酸钠干燥和过滤。真空除去溶剂得到 6.38g 标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$:330， MS m/z$(M+NH_4)^+$:347 。

3c. 1-叠氮基-2-(R)-(BOC-氨基)-3-苯基丙烷

将上述步骤 3b 得到的化合物(6.36g,193mmol)溶解在 25mlDMF 中，加入 2.5g(38mmol)NaN_3 。反应混合物在 62 ℃下搅拌 24 小时，将溶液冷却至室温，用乙酸乙酯提取。有机提取物用水和盐水洗涤，用硫酸钠干燥并过滤。真空除去溶剂得到 4.34g 标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$:277, MS m/z $(M+NH_4)^+$:294 。

3d. 1-叠氮基-2-(R)-氨基-3-苯基丙烷

将步骤 3c 的化合物(4.3g,15.6mmol)溶解在 30ml 在乙醇中的 4N 盐酸中，反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时。汽提溶剂，用乙醚雕镂。残余物溶解在水中，加入氯化钠，混合物用乙酸乙酯提取将其放弃。水层用碳酸钾调节至 pH12,用氯化钠饱和，随后用氯仿提取。有机提取物用盐水洗涤，用硫酸钠干燥并过滤。真空除去溶剂得到 2.17g 标题化合物。 MS m/z $(M+H)^+$: 177, MS m/z$(M+NH_4)^+$:194 。

3e. 1,2-(R)-二氨基-3-苯基丙烷

步骤 3d 的化合物样品(1.2g,6.8mmol)在 1.2gPd/C 存在下在室温下氢化(4atm) 21.5 小时，过滤混合物除去催化剂，除去溶剂得到标题化合物(1.055g)。 MS m/z$(M+H)^+$:151, MS m/z$(M+NH_4)^+$:168 。

3f. 方案 9 的化合物(19)， A=B=E=H， D=苄基， R^1=甲氧基， R^2=苯甲酰基

式(8)化合物(方案 3： R^1=甲氧基； R^2=苯甲酰基；由实施例 2 得到，

750mg, 0.98mmol)和 1,2-(R)-二氨基-3-苯基丙烷(由上述步骤 3e 得到，1.04g,6.92mmol)溶解在 4ml 乙腈和 0.5ml 水中。混合物在室温下搅拌 24 小时，除去溶剂，残余物溶解在乙酸乙酯中。溶液用水和盐水洗涤，用硫酸钠干燥，过滤和除去溶剂。残余物用硅胶色谱法纯化，用己烷-在己烷中的 30 %丙酮洗脱得到 236mg 标题化合物。 MS m/z(M+H)$^+$:850 。

3g. 方案 9 的化合物(20)， A=B=E=H， D=苄基， R^1=甲氧基， R^2=H

将在 6ml 甲醇中的上述步骤 3f 的化合物样品(217mg,0.26mmol)回流 4 小时，除去溶剂，残余物用硅胶色谱法纯化，用含有 1 %氨水的在氯仿中的 1.5 %甲醇洗脱，得到 176mg 标题化合物。 MS m/z(M+H)$^+$:746 。

3h. 式(III)化合物： A=B=E=H， D=苄基， R^1=甲氧基， R^2=H

将步骤 3g 的化合物样品(148mg,0.20mmol)溶解在 2.6ml 乙醇中，加入乙酸(0.026ml,0.45mmol)。反应混合物在回流下搅拌 24 小时，然后除去溶剂。将残余物溶解在乙酸乙酯中，用碳酸钾水溶液、水和盐水洗涤。将溶液干燥(硫酸钠)、过滤和真空除去溶剂得到 150mg 产物。该物质用硅胶色谱法纯化，用含有 0.5 %氨水的氯仿中的 0.5-0.6 %甲醇洗脱得到 134mg 标题化合物。

MS m/z (M+H)$^+$: 728. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 0.82(t, 3H), 1.02(d, 3H), 1.18(d, 3H), 1.32(s, 3H), 1.35(d, 3H), 1.43(s, 3H), 1.50(m, 1H), 1.87(m, 1H), 2.27(s, 6H), 2.32(s, 3H), 2.56(dd, 1H), 2.66(m, 2H), 3.03(m, 1H), 3.19(dd, 1H), 3.63(s, 1H), 3.75(q, 1H), 3.94(dd, 1H), 4.04(m, 1H), 4.13(d, 1H), 4.28(d, 1H), 4.85(dd, 1H), 7.10-7.35(m, 5H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 204.0, 177.8, 169.4, 156.0, 138.3, 130.1, 127.9, 126.1, 103.9, 81.4, 79.4, 78.5, 76.4, 70.3, 69.5, 65.9, 59.5, 57.9, 51.2, 48.7, 48.3, 46.5, 42.8, 40.2, 38.5, 36.0, 31.6, 28.2, 22.0, 21.2, 19.6, 19.0, 16.7, 14.4, 14.1, 12.7, 11.0, 10.4.

实施例 4

式(III)化合物： A=B=D=H， E=苄基、 R^1=甲氧基； R^2=H；

4a. 1-叠氮基-2-(S)-氨基-3-苯基丙烷

根据实施例 3a 的方法，只是用(S)-2-氨基-3-苯基-1-丙醇(Aldrich)代替(R)-2-氨基-3-苯基-1-丙醇，如实施例 3 步骤 a-d 中加工产物，制备标题化合物(1.74g)。 MS m/z(M+H)$^+$:177, MS m/z(M+NH_4)$^+$:194 。

4b. 1,2-(S)-二氨基-3-苯基丙烷

步骤 4a 的化合物样品(790mg,4.48mmol)溶解在 30ml 在 THF 和 6ml 水中，加入三苯膦(5.0g,19.1mmol)，反应混合物在回流下搅拌 24 小时。除去溶剂，残余物溶解在 2N 盐酸中，加入氯化钠，溶液用乙醚提取。水层用碳酸钾调节至 pH12,用氯化钠饱和，随后用氯仿和含有 15 %异丙醇的氯仿提取。真空除去溶剂得到 439mg 标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$:151, MS m/z $(M+NH_4)^+$:168 。

4c. 方案 9 的化合物(19)， A=B=D=H， E=苄基， R^1=甲氧基， R^2=苯甲酰基

式(8)化合物(方案 3： R^1=甲氧基； R^2=苯甲酰基；由实施例 2 得到，450mg, 0.59mmol)和 1,2-(S)-二氨基-3-苯基丙烷(由上述步骤 4b 得到，435mg, 2.90mmol)溶解在 2ml 乙腈和 0.25ml 水中。混合物在室温下搅拌 24 小时，除去溶剂，残余物溶解在乙酸乙酯中。溶液用盐水洗涤，用硫酸钠干燥，过滤和除去溶剂。残余物用硅胶色谱法纯化，用己烷-在己烷中的 25 %丙酮洗脱得到 405mg 标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$:850 。

4d. 化合物(20)， A=B=D=H， E=苄基， R^1=甲氧基， R^2=H

将在 7ml 甲醇中的上述步骤 4c 的化合物样品(386mg,0.45mmol)回流 4 小时，除去溶剂，残余物用硅胶色谱法纯化，用含有 1 %氨水的在氯仿中的 1.5 %甲醇洗脱，得到 315mg 标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$:746 。

4e. 式(III)化合物： A=B=D=H， E=苯基， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 3h 的方法，只是用步骤 4d 的(S)-化合物(150mg,0.20mmol)代替 3h 的(R)-异构体,制备标题化合物(136mg)。

MS m/z $(M+H)^+$: 728. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 0.86(t, 3H), 1.08(d, 3H), 1.19(d, 3H), 1.33(s, 3H), 1.39(d, 3H), 1.47(s, 3H), 1.54(m, 1H), 1.92(m, 1H), 2.28(s, 6H), 2.58(s, 3H), 3.19(dd, 1H), 3.52(m, 1H), 3.67(s, 1H), 3.77(q, 1H), 4.12(d, 1H), 4.27(d, 1H), 4.92(dd, 1H), 7.10-7.40(m, 5H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 203.7, 176.0, 169.4, 156.5, 139.2, 130.0, 129.7, 128.3, 127.9, 126.3, 126.1, 104.1, 80.9, 80.5, 78.6, 78.1, 70.3, 69.5, 65.9, 62.0, 61.1, 51.2, 49.5, 48.8, 48.6, 45.9, 43.3, 42.9, 41.4, 40.2, 40.0, 35.2, 28.2, 22.2, 21.1, 19.7, 19.4, 17.1, 16.8, 15.3, 14.5, 14.1, 10.4;

实施例 5

式(III)化合物： A=苄基； B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H

5a. 化合物(22)(方案 10)， A=苄基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=苯甲酰

基； Y=OH

将化合物(8)(方案 3； R^1=甲氧基； R^2=苯甲酰基；由实施例 2 得到，450mg, 0.59mmol)和(S)-2-氨基-3-苯基-1-丙醇(1.97g,13.0mmol,Aldrich)溶解在 4.5ml 乙腈和 0.5ml 水中。反应混合物在室温下搅拌 7 天，除去溶剂，残余物溶解在乙酸乙酯中。用 20 %磷酸二氢钠水溶液、水和盐水洗涤溶液，然后用硫酸钠干燥并过滤。除去溶剂，残余物在高真空下干燥，得到 1.09g 产物。该物质通过硅胶色谱法纯化，用己烷-在己烷中的 20 %丙酮洗脱，得到 644mg 标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$:851 。

5b. 化合物(22)(方案 10)， A=苄基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=苯甲酰基； Y=叠氮基

将上述步骤 5a 的化合物的样品(617mg,0.72mmol)溶解在 12mlTHF 中，加入三苯膦(610mg,2.33mmol)。将溶液冷却至 0 ℃，在 3 分钟内滴加 EDAD (0.375ml, 2.38mmol)，将混合物搅拌 10 分钟。随后在 3 分钟内滴加 DPPA (0.515ml,2.37mmol)，混合物在 0 ℃搅拌 2 小时，在室温下搅拌 48 小时。真空除去挥发物得到油状残余物。残余物用硅胶色谱法纯化，用己烷-在己烷中的 30 %乙酸乙酯，然后用在己烷中的 20 %丙酮洗脱，得到 321mg 标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$:876 。

5c. 化合物(22)(方案 10)， A=苄基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H； Y=叠氮基

将上述步骤 5b 的化合物样品(317mg, 0.36mmol)溶解在 5ml 甲醇中，混合物回流搅拌 4.5 小时。除去溶剂，残余物用硅胶色谱法纯化，用 1： 1 丙酮/己烷洗脱，残余物用高真空干燥得到 218mg 标题化合物。 MS m/z $(M+H)^+$:772 。

5d. 化合物(20)(方案 10)， A=苄基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H

将上述步骤 5c 的化合物样品(208mg, 0.27mmol)溶解在 3mlTHF 和 0.5ml 水中，加入三苯基膦(425mg, 1.62mmol)，反应混合物在回流下搅拌 24 小时。真空除去溶剂，用甲苯雕镂，残余物在高真空下干燥。残余物用硅胶色谱法纯化，用含有 1.5 %甲醇和 1 %氨水的氯仿洗脱，得到 196mg 标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$:746 。

5e. 式(III)化合物： A=苄基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H

将上述步骤 5d 的化合物样品(128mg, 0.17mmol)溶解在 2.3ml 乙醇中，加入 0.023ml (0.40mmol)乙酸。反应混合物在回流下搅拌 48 小时，除去溶

剂。将残余物溶解在乙酸乙酯中，溶液用含水碳酸钾、水和盐水洗涤。用硫酸钠干燥溶液，过滤和真空除去溶剂，得到 100mg 黄褐色化合物。残余物用硅胶色谱法纯化，用从含有 0.6 % 甲醇和 0.5 % 氨水的氯仿递增至含有 0.7 % 甲醇和 0.5 % 氨水氯仿洗脱，得到 52mg 标题化合物。

MS m/z $(M+H)^+$: 728. ^1H NMR ($CDCl_3$): 0.86(t, 3H), 1.08(d, 3H), 1.34(d, 3H), 1.37(d, 3H), 1.44(s, 3H), 1.52(s, 3H), 1.93(m, 1H), 2.29(s, 6H), 2.48(m, 1H), 2.67(dd, 1H), 2.86(s, 3H), 3.06(dd, 1H), 3.57(m, 1H), 3.74(q, 1H), 3.86(s, 1H), 4.33(d, 1H), 4.39(d, 1H), 4.95(dd, 1H), 7.18-7.40(m, 5H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 204.4, 169.6, 155.8, 138.0, 129.5, 129.3, 128.6, 128.5, 126.5, 103.8, 81.4, 78.8, 77.3, 70.3, 69.6, 65.9, 57.3, 53.7, 51.2, 50.8, 49.8, 47.4, 42.7, 40.3, 38.5, 35.6, 31.6, 28.2, 22.6, 22.2, 21.2, 20.6, 20.3, 15.4, 14.9, 14.1, 13.4, 11.1, 10.4.

实施例 6

式(III)化合物： B=苄基； A=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 5 的方法，用(R)-2-氨基-3-苯基-1-丙醇(1.97g,13.0mmol, Aldrich)代替(S)-2-氨基-3-苯基-1-丙醇，如步骤 5b-e 的方法制备产物，得到标题化合物(83mg)。

MS m/z $(M+H)^+$: 728. ^1H NMR ($CDCl_3$): 0.73(t, 3H), 1.05(d, 3H), 1.24(d, 3H), 1.29(d, 3H), 1.33(s, 3H), 1.37(d, 3H), 1.41(s, 3H), 2.26(s, 6H), 2.44(m, 1H), 2.68(m, 1H), 2.79(s, 3H), 3.18(dd, 1H), 3.46(m, 1H), 3.60(s, 1H), 3.71(dd, 1H), 3.81(q, 1H), 3.94(dd, 1H), 4.30(dd, 1H), 4.72(dd, 1H), 7.10-7.38(m, 5H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 204.4, 180.7, 169.3, 154.5, 138.4, 128.9, 128.8, 128.6, 128.3, 126.8, 126.2, 125.1, 104.2, 103.7, 81.1, 78.5, 78.3, 78.1, 77.2, 76.2, 70.3, 69.5, 65.8, 65.7, 62.4, 58.1, 53.6, 51.2, 51.0, 49.4, 47.6, 42.9, 40.2, 38.5, 36.7, 36.0, 31.5, 28.2, 25.2, 22.6, 21.6, 21.1, 19.7, 19.3, 16.2, 15.6, 14.6, 14.3, 14.0, 12.6, 11.1, 10.4, 10.2;

实施例 7

式(III)化合物： A=E=苯基； B=D=H， R^1=甲氧基， R^2=H

7a. 方案 9 的化合物(19)： A=E=苯基， B=D=H， R^1=甲氧基， R^2=苯甲酰基

将化合物(8)(方案 3； R^1=甲氧基； R^2=苯甲酰基；由实施例 2 得到，400mg, 0.52mmol)和(1S,2S)-1,2-二苯基-1,2-乙二胺(500mg,2.36mmol,Aldrich)

溶解在 2ml 乙腈和 0.25ml 水中。反应混合物在室温下搅拌 10 天，混合物用二氯甲烷稀释，溶解用氯化钠和硫酸钠干燥，过滤和除去溶剂，残余物(958mg)直接用于下一步骤。 MS m/z:666 $(M+H)^+$。

7b. 方案 9 的化合物(19): A=E=苯基， B=D=H， R^1=甲氧基， R^2=H

将上述步骤 7a 的化合物(958mg)溶解在 15ml 甲醇中，将溶液回流加热 24 小时。除去溶剂，残余物用硅胶色谱法纯化，用在二氯甲烷中的 0-5 % 甲醇洗脱，得到 340mg 标题化合物，为 C10-差向异构体。 MS(m/z): 808 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : d 6.90-7.20 (m, 10H), 5.48 (dd, 1H), 5.04 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 4.23 (d, 2H), 3.93 (q, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.62 (d, 1H, H11), 3.52 (m, 2H)3.12-3.22 (m, 4H), 3.07 (s, 3H, OMe), 2.75 (dd, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.2-2.5 (m), 2.24 (s, 6H, NMe_2), 1.94 (dq, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.46 (d, 3H), 1.29 (d, 3H), 1.22 (d, 3H), 0.90 (t, 3H), 0.84 (d, 3H), 0.73 (d, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) : d 214.2, 205.5, 171.0, 156.3, 143.5, 140.5, 128.0, 128.0, 127.9, 127.2, 126.9, 126.8, 104.1, 83.5, 78.8, 78.7, 78.2, 77.4, 77.0, 76.6, 70.2, 69.9, 69.3, 67.6, 65.6, 57.9, 51.7, 50.7, 49.0,48.5, 41.1, 41.0, 40.1, 28.2, 21.2, 21.1, 21.0, 19.3, 18.0, 16.0, 14.4, 10.5, 9.9.

7c. 式(III)化合物: A=E=苯基， B=D=H， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 5e 的方法，只是用化合物 7b 代替化合物 5d，制备标题化合物。 MS(m/z):790(M+H)+。 ^{13}C NMR(125 MHz， $CDCl_3$): 选择的信号: d203.3, 175.7, 169.5, 156.5, 104.1 。

实施例 8

式(III)化合物: A=甲基； B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H

8a. 方案 10 的化合物(22): A=甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=苯甲酰基， Y=OH

将化合物(8)(方案 3； R^1=甲氧基； R^2=苯甲酰基；由实施例 2 得到，400mg, 0.52mmol)和(S)-2-氨基-1-丙醇(0.200ml,2.6mmol,Aldrich)溶解在 0.9ml 乙腈中，加入 0.1ml 水，反应混合物在室温下搅拌 40 小时。除去溶剂，残余物溶解在乙酸乙酯中，溶液用水和盐水洗涤，用硫酸钠干燥，过滤和除去溶剂。残余物用硅胶色谱法纯化，用在己烷中的 20 %-30 % 丙酮洗脱，得到 135mg 标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$:775 。

8b. 方案 10 的化合物(22): A=甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=苯甲酰基； Y=叠氮基

将上述步骤 8a 的化合物的样品(277mg, 0.362mmol)溶解在 6ml THF

中，加入三苯膦(302mg， 1.15mmol)。将溶液冷却至 0 ℃，在 3 分钟内滴加 DEAD (0.190ml, 1.21mmol)，将混合物搅拌 10 分钟。随后在 3 分钟内滴加 DPPA (0.260ml， 1.21mmol)，混合物在 0 ℃搅拌 3 小时，在室温下搅拌 24 小时。真空除去挥发物，残余物用硅胶色谱法纯化，用在己烷中的 15 %-20 %丙酮洗脱，然后再次色谱法纯化，用在己烷中 40 %乙酸乙酯至在己烷中的 25 %丙酮洗脱，得到 140mg 标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$:838 。

8c. 方案 10 的化合物(22): A=甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H；Y=叠氮基

将上述步骤 8b 的化合物样品(133mg,0.17mmol)溶解在 2ml 甲醇中，将溶液回流搅拌 4 小时。真空除去溶剂，残余物用高真空干燥得到玻璃状残余物，残余物用硅胶色谱法纯化，用 1： 1 丙酮/己烷至 100 %丙酮洗脱，得到标题化合物(98mg)。 MS m/z$(M+H)^+$:696 。

8d. 方案 10 的化合物(20): A=甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H

将上述步骤 8c 的化合物样品(185mg, 0.27mmol)溶解在 4mlTHF 和 2ml 水中，加入三苯基膦(425mg, 1.62mmol)，反应混合物在室温下搅拌 40 小时，在回流下搅拌 24 小时。真空除去挥发物，残余物用硅胶色谱法纯化，用含有 3 %甲醇和 1 %氨水的氯仿洗脱，得到标题化合物(128mg)。 MS m/z $(M+H)^+$:670 。

8e. 式(III)化合物: A=甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H

将上述步骤 8d 的化合物样品(123mg,0.18mmol)溶解在 2.6ml 乙醇中，加入 0.24ml 乙酸，反应混合物在回流加热 24 小时，在室温下搅拌 48 小时。真空除去溶剂，将残余物溶解在乙酸乙酯中，溶液用 10 %含水碳酸钾、水和盐水洗涤。用硫酸钠干燥并过滤。除去溶剂，残余物在高真空下干燥。残余物用硅胶色谱法纯化，用含有 0.5 %氨水和 2 %-3 %甲醇的氯仿洗脱，得到标题化合物(38mg)。 MS m/z $(M+H)^+$: 652. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 0.86 (t, 3H), 1.04 (d, 3H), 1.21 (d, 3H), 1.24 (d, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.87-1.98 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.41-2.50 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 3.11-3.23 (m, 3H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.76 (dd, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.85 (q, 1H), 3.92 (dd, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.90 (dd, 1H): ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 204.3, 181.5, 169.6, 155.6, 103.7, 81.3, 78.6, 77.9, 76.6, 70.3, 69.5, 65.8, 56.5, 53.4, 51.1, 50.6, 47.4, 47.2, 42.6, 40.2, 38.4, 35.5, 28.1, 22.0, 21.2, 20.5, 20.1, 15.8, 15.2, 14.8, 13.2, 10.6, 10.3: 高分辨质谱：计算值 $(M+H)^+$ *m/z*， $C_{34}H_{58}N_3O_9$=652.4173: 实测值 $(M+H)^+$ *m/z*=652.4175.

实施例 9

式(III)化合物： B=甲基； A=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 8 的方法，只是使用大量的实施例 2 的起始化合物(1.23g, 1.6mmol)和用适当大量的(R)-2-氨基-1-丙醇(1.23ml,16.2mmol,Aldrich)代替(S)-2-氨基-1-丙醇，如步骤 8b-8e 的方法制备产物，得到标题化合物(71mg)。^{1}H NMR ($CDCl_3$): 0.87 (t, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.82-2.01 (dd, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.37-2.51 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 3.07 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 3.22-3.36 (m, 1H), 3.47-3.59 (m, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.77-3.91 (m, 2H), 4.25 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 5.01 (dd, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 204.1, 180.7, 169.7, 154.7, 103.8, 80.6, 78.9, 78.5, 76.4, 70.3, 69.6, 65.9, 62.3, 56.6, 53.1, 51.1, 49.3, 47.8, 42.8, 40.2, 38.6, 36.5, 34.6, 31.5, 28.2, 25.3, 22.6, 21.9, 21.2, 20.7, 19.6, 19.3, 17.1, 15.8, 14.4, 14.1, 12.9, 11.0, 10.3; MS $(M+H)^+$ *m/z*=652. 高分辨质谱：计算值 $(M+H)^+$ *m/z*， $C_{34}H_{58}N_3O_9$=652.4173; 实测值 $(M+H)^+$ *m/z*=652.4188.

实施例 10

式(III)化合物： A=D=甲基； B=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H

10a. 内消旋-2,3-双(甲磺酰氧基)丁烷

将内消旋-2,3-丁二醇(10g,111mmol,Aldrich)和三乙胺(92.8ml,666mmol)溶解在二氯甲烷中，将溶液冷却至-78 ℃，滴加甲磺酰氯(25.8ml,333mmol)。形成沉淀，混合物用附加的二氯甲烷稀释，混合物在-78 ℃搅拌 20 分钟，在 0 ℃搅拌 2 小时。将反应混合物温热至室温，用附加的溶剂稀释，用水、含水碳酸氢钠和含水氯化钠洗涤。有机溶液用硫酸镁干燥，除去溶剂得到标题化合物(25.01g)。^{1}H NMR(300MHz, $CDCl_3$): d4.91(q, 2H), 3.10(s, 6H), 1.45 (d, 6H)。

10b. 内消旋-2,3-二叠氮基丁烷

将步骤 10a 的化合物样品(25g)溶解在 250ml DMF 中，加入 NaN_3(40g)。反应混合物在 85 ℃下剧烈搅拌 24 小时，将溶液冷却至室温，用 800ml 乙醚稀释混合物，用水、含有碳酸氢钠和含水氯化钠洗涤并硫酸镁干燥。过滤溶液并浓缩得到标题化合物(13.00g)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$): d3.50 (m,2H), 1.30(d,6H)。

10c. 内消旋-2,3-丁二胺

步骤 10b 的化合物样品(13.0g,125mmol)溶解在乙醇中，在 10 % Pd/C 存在下在室温下氢化(4atm)20 小时，过滤除去催化剂，真空除去溶剂得到标题化合物。 ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): d 2.70(m,2H), 1.45(br,4H), 1.05 (d,6H)。 MS m/z:89$(M+H)^+$。

10d. 方案 9 的化合物(19)， A=D=甲基， B=E=H， R^1=甲氧基,R^2=苯甲酰基

10,11-脱水-2'-O-苯甲酰基-5-O-德糖氨基-6-O-甲基-3-氧代-红诺霉素 A 12-O-咪唑基氨基甲酸酯(由实施例 2 得到， 500mg， 0.651mmol)和内消旋-2,3-丁二胺(由上述步骤 10d 得到， 500mg)溶解在 3ml 乙腈和 0.3ml 水中。混合物在室温下搅拌 72 小时，回流 17 小时。溶液用二氯甲烷稀释，用氯化钠和硫酸镁干燥并过滤。除去溶剂。残余物直接用于下一步骤。

10e. 方案 9 的化合物(20)， A=D=甲基； B=E=H， R^1=甲氧基

将上述步骤 10d 的化合物溶解在甲醇中，回流加热 12 小时。除去溶剂，残余物直接用于下一步骤。 MS m/z:684$(M+H)^+$。

10f. 式(III)化合物： A=D=甲基， B=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H

在溶解于甲醇中的上述步骤得到的物质中加入乙酸，反应混合物在回流下加热 24 小时，加入在甲醇中的氨溶液，浓缩溶液。将残余物溶解在乙酸乙酯中，用 1N 氢氧化钠、水和盐水洗涤并干燥(硫酸钠)。除去溶剂，残余物用硅胶色谱法纯化，用含有 10 %甲醇的二氯甲烷至含有 10 %甲醇的二氯甲烷(含有氨)洗脱得到标题化合物。在 pH8 用硅胶色谱法纯化，用 4：1 乙酸乙酯：己烷至 100 %乙酸乙酯洗脱，得到 116mg 标题化合物。 NMR 分析证实产物是 A=D=甲基异构体的化合物。 MS (m/z)：666 $(M+H)^+$. HRMS 计算值$C_{35}H_{60}N_3O_9$: 666.4330; 实测值：666.4326. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)： d 4.81 (dd, 1H), 4.27 (d, 1H), 4.22 (d, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.78 (q, 1H), 3.65 (s, 1H, H11), 3.48 (m, 1H), 3.10 (dd, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.75 (q, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.85, 1.49 (m, 2H), 1.59, 1.15 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.27 (d, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.25 (d, 2H), 1.24 (d, 3H), 1.17 (d, 3H), 1.16 (d, 3H), 1.04 (d, 3H), 0.96 (d, 3H), 0.78 (t, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)： d 204.2, 179.0, 169.5, 155.6, 118.8, 103.7, 81.3, 78.6, 77.7, 76.8, 70.2, 69.4, 65.8, 56.1, 55.5, 51.9, 51.0, 50.4, 47.0, 42.5, 40.1, 38.4, 35.2, 28.1, 22.3, 22.0, 21.1, 20.7, 20.1, 15.0, 14.8, 13.1, 11.5, 10.6, 12.2. IR (膜)：3460 (w), 2972, 1750, 1718 (w), 1647, 1456, 1423, 1372, 1305, 1246, 1163, 1107, 1051, 989, 757 cm^{-1}.

实施例 11

式(III)化合物： A=E=甲基； B=D=H， R^1=甲氧基， R^2=H

11a. 2S,3S-丁二胺

根据实施例 10 步骤 a-c 的方法，只是用(R， R)-2,3-丁二醇(1g,11.1mmol Aldrich)代替步骤 10a 的内消旋异构体，如步骤 10b 和 10c 的方法制备产物，得到标题化合物(494mg)。 MS (m/z): 89 $(M+H)^+$, ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): d 2.62 (m, 2H), 1.45 (br s, 4H), 1.08 (d, 6H).

11b. 方案 9 的化合物(19)， A=E=甲基， B=D=H， R^1=甲氧基,R^2=苯甲酰基

10,11-脱水-2'-O-苯甲酰基-5-O-德糖氨基-6-O-甲基-3-氧代-红诺霉素 A 12-O-咪唑基氨基甲酸酯(由实施例 2 得到， 1.56g,2.03mmol)和 2S,3S-丁二胺(由上述步骤 11a 得到， 400mg,4.54mmol)溶解在 16ml 的 20 % 含水乙腈中，反应混合物在室温下搅拌 7 天。溶液用二氯甲烷稀释，用氯化钠和硫酸镁干燥并过滤。除去溶剂，残余物直接用于下一步骤。

11c. 方案 9 的化合物(20)， A=E=甲基； B=D=H， R^1=甲氧基

将上述步骤 11b 的化合物溶解在甲醇中，将溶液回流加热 12 小时。除去溶剂，残余物直接用于下一步骤。

11d. 式(III)化合物： A=E=甲基， B=D=H， R^1=甲氧基， R^2=H

将上述步骤得到的物质溶解于 20ml 乙醇中，加入乙酸(0.80ml)，反应混合物在回流下加热 3 天，加入氨/甲醇，除去溶剂。将残余物溶解在乙酸乙酯中，用 1N 氢氧化钠、水和盐水洗涤并干燥(硫酸钠)。除去溶剂，残余物用中性硅胶纯化，用 4:1 乙酸乙酯:己烷至在乙酸乙酯中的 5 % 甲醇洗脱，得到 682mg 标题化合物。

MS (m/z)： 666 $(M+H)^+$. HRMS 计算值 $C_{35}H_{60}N_3O_9$: 666.4330;
实测值： 666.4333. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): d 4.85 (dd, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.65 (s to d, 1H, J= 1.2 Hz), 3.56 (m, 1H), 3.46 (br s, 1H), 3.21 (dd, 1H), 3.13 (t, 1H), 2.86 (q, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.68 (m, 2H), 2.46 (dt, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.95 (m, 1H), 1.68 (m, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.38 (d, 3H), 1.36 (d, 3H0, 1.33 (s, 3H), 1.32 (d, 3H), 1.31 (d, 3H), 1.26 (d, 3H), 1.21 (d, 3H), 1.05 (d, 3H), 0.87 (t, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)： d 203.9, 177.9, 169.5, 156.4, 103.8, 81.1, 78.5, 78.4, 77.6, 70.3, 69.5, 65.8, 60.4, 56.9, 52.3, 50.9, 50.6, 47.6, 43.9, 40.2, 39.5, 35.0, 28.1, 21.7, 21.1, 20.8, 20.2, 19.9, 18.3, 16.3, 15.6, 14.7, 14.1, 13.6, 10.1.
IR (KBr)： 3441, 2972, 2938, 1755, 1117 (w), 1653, 1457, 1425, 1376, 1306, 1248, 1167, 1109, 1053 cm^{-1}.

实施例 12

式(III)化合物： B=D=H； A 和 E 一起构成-$CH_2CH_2CH_2$-， R^1=甲氧基,R^2=H

12a. 外消旋-反式-1,2-环戊二胺

根据实施例 10 步骤 a-c 的方法，只是用(DL)-1,2-环戊二醇(5.0g, 49.0 mmol Aldrich)代替步骤 10a 的二醇，如步骤 10b 和 10c 的方法制备产物，得到标题化合物(2.76g)。 MS (m/z): 101 $(M+H)^+$, ^1H NMR (300 MHz,$CDCl_3$): d 2.75 (m, 2H), 2.00 (m, 2H). 1.65 (m, 2H), 1.50 (s, 4H), 1.30 (m, 2H).

12b. 方案 9 的化合物(19)， B=D=H， A 和 E 一起构成-$CH_2CH_2CH_2$-， R^1=甲氧基， R^2=苯甲酰基

10,11-脱水-2'-O-苯甲酰基-5-O-德糖氨基-6-O-甲基-3-氧代-红诺霉素 A 12-O-咪唑基氨基甲酸酯(由实施例 2 得到， 200mg,0.26mmol)和外消旋-反式-1,2-环戊二胺(由上述步骤 12a 得到， 104mg,1.04mmol)溶解在 20 %含水乙腈中，反应混合物在室温下搅拌 4 天，在回流下搅拌 8 小时。溶液用 100ml 乙酸乙酯稀释，用氯化钠和硫酸镁干燥并过滤。除去溶剂，残余物用硅胶色谱法纯化，用在二氯甲烷中的 5 %-10 %甲醇洗脱得到标题化合物(88mg)。 MS(m/z):800$(M+H)^+$。

12c. 方案 9 的化合物(20):B=D=H； A 和 E 一起构成-$CH_2CH_2CH_2$-,R^1=甲氧基

将上述步骤 12b 的化合物(88mg)溶解在甲醇中，将溶液回流加热 10 小时。除去溶剂，残余物用硅胶色谱法纯化，用在二氯甲烷中的 5 %甲醇洗脱得到标题化合物。 MS(m/z):696$(M+H)^+$。

12d. 式(III)化合物:B=D=H； A 和 E 一起构成-$CH_2CH_2CH_2$-,R^1=甲氧基,R^2=H

根据实施例 11d 的方法制备标题化合物， MS(m/z):678$(M+H)^+$。

实施例 13

式(III)化合物： B=E=H;A 和 D 一起构成-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-,R^1=甲氧基,R^2=H

13a. 方案 9 的化合物(19): B=E=H， A 和 D 一起构成-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-， R^1=甲氧基， R^2=苯甲酰基

根据实施例 11 步骤 11b 的方法，只是用顺式-1,2-环戊二胺(800mg, 1.04 mmol , Aldrich)代替二胺，制备标题化合物。

13b. 式(III)化合物:B=E=H； A 和 D 一起构成-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 11 步骤 c 和 d 的方法，用步骤 13a 的化合物代替 11b 的化合物，制备标题化合物。产物是化合物(B=E=H 和 A=D=H)的混合物，通过用硅胶色谱法，用 2-5 % 甲醇/二氯甲烷洗脱得到标题化合物。 ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)： d 4.87 (dd, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.10 (br s, 1H), 4.07 (br m, 1H), 3.84 (q, 1H), 3.70 (s, 1H, H11), 3.56 (m, 1H), 3.22 (dd, 1H), 3.14 (pent, 1H), 2.78 (s, 3H, OMe), 2.49 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 1.30-2.00 (m), 1.49 (s, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.37 (d, 3H), 1.32 (d, 3H), 1.26 (d, 3H), 1.22 (d, 3H), 1.06 (d, 3H), 0.85 (t, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)： d 203.8, 178.1, 169.3, 155.6, 103.7, 81.1, 78.6, 78.1, 76.64, 70.2, 69.3, 65.7, 56.3, 55.9, 55.8, 51.0, 50.4, 47.4, 42.6, 40.1, 38.2, 35.4, 34.4, 28.1, 25.2, 25.1, 25.0, 21.9, 21.0, 20.2, 20.1, 19.2, 15.6, 14.7, 12.9, 10.6, 10.2. MS (m/z)： 692 $(M+H)^+$.

实施例 14

式(III)化合物： A=B=D=E=H， R^1=H， R^2=H

14a. 2'-O-乙酰基-6-脱氧-红霉素 A

将 6-脱氧红霉素 A 的样品(4.34g， 6.04mmol, Abbott Labs)溶解在 250ml 二氯甲烷中，加入乙酐(1.54g,15mmol)和三乙胺(1.22g,12mmol)。反应混合物在室温下搅拌 16 小时，然后倾入 5 % 含水碳酸氢钠中。混合物用二氯甲烷提取，将有机层干燥、过滤和浓缩。残余物用甲苯、二氯乙烷、氯仿和二氯甲烷雕镂。残余物在高真空下干燥得到 4.46g 标题化合物，它无需进一步提取直接用于下一步骤。 MS m/z$(M+H)^+$:760 。

14b. 2'-O-乙酰基-6-脱氧-4"-三乙基甲硅烷基-红霉素 A

将步骤 14a 的化合物样品(4.44g,5.84mmol)溶解在 100ml 无水二氯甲烷中，加入咪唑(1.59g,23.3mmol)。将混合物冷却至 0 ℃，滴加在 25ml 二氯甲烷中的三乙基甲硅烷基氯(1.76g,117mmol)溶液。反应混合物在 0 ℃下搅拌 1 小时，在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物倾入 5 % 含水碳酸氢钠中，混合物用氯仿提取。有机提取物用饱和盐水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤和浓缩。残余物在高真空中干燥 48 小时得到 5.38g 标题化合物，它无需进一步纯化，用于下一步骤。 MS m/z$(M+H)^+$:874 。

14c. 2'-O-乙酰基-10， 11-脱水-6-脱氧-4"-三乙基甲硅烷基-红霉素 A 12-O-咪唑基氨基甲酸酯(方案 5 的化合物(3)， R^1=H， 2'-R^2=乙酰基; 4"-R^2=三乙基甲硅烷基)

将步骤 14b 的化合物样品(5.36g,6.13mmol)溶解在 45ml 无水 DMF 中，

加入羰基二咪唑(4.98g,30mmol)。在试剂溶解后，溶液用 15mlTHF 稀释，将溶液冷却至 0 ℃。在溶液中加入氢化钠(807mg,60 %分散液， 20.2mmol)，将反应混合物搅拌 30 分钟，加入 10ml 水。将反应混合物倾入饱和盐水中，用乙酸乙酯提取得到的混合物。乙酸乙酯溶液用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并过滤和浓缩。残余物与二氯甲烷、氯仿和二氯甲烷共蒸馏，残余物在高真空下干燥 16 小时得到 6.95g 标题化合物，其无需进一步纯化用于下一步骤。 MS m/z$(M+H)^+$:986 。

14d. 方案 5 的化合物(11):A=B=D=E=H； R^1=H， 2'-R^2=乙酰基； 4"-R^2=三乙基甲硅烷基

将步骤 14c 的化合物样品(6.93g,6.13mmol)溶解在 50ml 乙腈中，加入乙二胺(4.31g,7.19mmol)，溶液在室温下搅拌 17 小时。将反应混合物倾入含有氨水的饱和盐水中，混合物用氯仿提取，合并有机提取物，过滤并浓缩。残余物与二氯甲烷、氯仿和二氯甲烷共蒸馏，残余物在高真空下干燥 72 小时得到 5.77g 标题化合物，其无需进一步纯化用于下一步骤。 MS m/z $(M+H)^+$: 924 。

14e. 方案 5 的化合物(12):A=B=D=E=H； R^1=H， 2'-R^2=4"-R^2=H

将步骤 14d 的化合物样品(5.75g)溶解在 THF(120ml)中一次加入 14.3ml 氟化四丁基铵(1M，在 THF 中)。将反应混合物在室温下搅拌 4 小时，用 400ml 甲醇稀释，在室温下搅拌 64 小时。浓缩溶液，倾入含有 0.5 %氨水的 5 %碳酸氢钠中。混合物用氯仿提取，提取物用盐水洗涤，用硫酸镁干燥。除去溶剂，残余物二氯甲烷和氯仿共蒸馏，残余物在真空下再干燥 16 小时得到标题化合物(5.59g)。

14f. 式(I)化合物： A=B=D=E=H； R^1=H， R^2=H

将步骤 14e 的化合物样品(5.56g,7.07mmol)溶解在 60ml 乙醇中加入乙酸(637mg,106mmol)。回流加热溶液 3.5 小时，冷却至室温，倾入 5 %碳酸氢钠中。混合物用氯仿提取，合并有机提取物，用硫酸镁干燥，过滤和浓缩。残余物与二氯乙烷、氯仿和二氯甲烷共蒸馏，在高真空下干燥 72 小时得到 4.12g 产物。该物质用硅胶色谱法纯化，用 1： 6TEA： 乙酸乙酯洗脱，得到标题化合物(1.29g)。 MS m/z$(M+H)^+$:768 。 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) d : 0.88 (m), 2.28 (s), 3.28 (s), 4.23 (m), 4.85 (m), 4.92 (m). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) d : 40.3 ($N(CH_3)_2$), 42.8 (NCH_2), 49.4 (OCH_3), 49.9 (NCH_2), 155.8 (O-CO-N), IR ($CDCl_3$): 1755 cm-1.

实施例 15

式(III)化合物： $R^1=OCH_3$, $R^2=H$； A=B=D=H； $E=-CH_2NH_2$

15a. 1,2-二叠氮基-3-(BOC-氨基)丙烷

将 3-(BOC-氨基)丙烷的样品(Aldrich,15.72g,0.1mol)、三乙酸镁(80.43g, 0.3mol)和 NaN_3(65.01g,1.0mmol)悬浮在 400ml 乙酸中，混合物在 100 ℃加热 10 分钟。将混合物在冰浴中冷却，用 400ml1N 氢氧化钠稀释。混合物用乙酸乙酯提取，用 1N 冷氢氧化钠、水、碳酸氢钠、盐水洗涤，用硫酸钠干燥。除去溶剂，残余物用硅胶色谱法纯化，用 4： 1 的己烷: 乙醚洗脱，得到 7.18g 标题化合物。 MS m/z$(M+NH_4)^+$: 259 。

15b. 1,2-二氨基-3-(BOC-氨基)丙烷

将上述步骤的化合物溶解在乙醇中，在 Pd/C 存在下在室温下氢化 (4atmH_2)22 小时。除去溶剂，产物用于下一步骤。 MS m/z$(M+NH_4)^+$:190 。

15c. 式(III)化合物： $R^1=OCH_3$, $R^2=H$； A=B=D=H； $E=-CH_2NH_2$

根据实施例 3 步骤 f-h 的方法，将式(8)化合物的样品(方案 3： R^1=甲氧基； R^2=苯甲酰基；由实施例 2 得到， 400mg,0.52mmol)和步骤 15b 的化合物(1.478mg,7.81mmol)反应，得到标题化合物。色谱分离 N-BOC 化合物的异构体，然后用在乙醇中的盐酸在室温下脱保护，得到标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$:889 。

实施例 16

式(III)化合物： $R^1=OCH_3$, $R^2=H$； A=B=E=H； $D=-CH_2NH_2$

色谱分离实施例 15c 得到的混合物得到化合物。 MS m/z:889$(M+H)^+$。

实施例 17

式(III)化合物： $R^1=OCH_3$, $R^2=H$; B=E=H； A 和 D 一起构成-$CH_2CH_2CH_2$-

17a. 环戊烷-顺式-1,2-二胺

根据实施例 10 步骤 a-c 的方法，只是用顺-1,2-环戊二胺代替步骤 10a 的二醇，如步骤 10b 和 10c 的方法制备产物，得到标题化合物。

17b. 式(III)化合物:$R^1=OCH_3$ $R^2=H$； B=E=H； A 和 D 一起构成-$CH_2CH_2CH_2$-

根据实施例 10 步骤 d-f 的方法，用上述步骤的顺式-1,2-环戊二胺代替

内消旋-2,3-丁二胺，制备标题化合物。产物是化合物(B=E=H 和 A=D=H)的混合物，通过用硅胶色谱法，用 2-5 % 甲醇/二氯甲烷洗脱得到标题化合物。MS m/z:678$(M+H)^+$。

实施例 18

式(III)化合物： R^1=OCH_3,R^2=H;B=E=H； A 和 D 一起构成-CH_2OCH_2-

18a. 四氢呋喃-顺式-3,4-二胺

根据实施例 10 步骤 a-c 的方法，只是用 1,4-脱水季戊四醇代替步骤 10a 的二醇，如步骤 10b 和 10c 的方法制备产物，得到标题化合物。

18b. 式(III)化合物:R^1=OCH_3,R^2=H； B=E=H； A 和 D 一起构成-CH_2OCH_2-

根据实施例 10 步骤 d-f 的方法，用上述步骤的四氢呋喃-顺式-3,4-二胺代替步骤 10d 内消旋-2,3-丁二胺，制备标题化合物。产物是化合物(B=E=H 和 A=D=H)的混合物，通过用硅胶色谱法，用 2-5 % 甲醇/二氯甲烷洗脱得到标题化合物。 MS m/z:680$(M+H)^+$。

实施例 19

式(III)化合物： R^1=OCH_3,R^2=H;B=E=H； A 和 D 一起构成-CH_2-NH-CH_2-

19a. 顺式-3,4-二氨基-1-BOC-吡咯烷

吡咯烷(Aldrich)通过用在二氯甲烷中的二叔丁基二碳酸酯和三乙胺在室温下处理被 N-保护，根据 Tetrahedron Lett., **1976**: 1973 的方法， N-BOC-吡咯啉用在 THF 和正丁醇中的催化 OsO_4 和过量 N-甲基吗啉 N-氧化物(NNMO)氧化得到 N-BOC-吡咯啉-3,4-二醇。根据实施例 10 步骤 a-c 的方法，只是用 N-BOC-吡咯啉-3,4-二醇代替步骤 10a 的二醇，如步骤 10b 和 10c 的方法制备产物，得到标题化合物。

19b. 式(III)化合物:R^1=OCH_3,R^2=H ； B=E=H;A 和 D 一起构成-CH_2-N-(BOC)-CH_2-

根据实施例 10 步骤 d-f 的方法，用上述步骤的顺式-3,4-二氨基-(1-BOC-吡咯烷)代替步骤 10d 内消旋-2,3-丁二胺，制备标题化合物。

19c. 式(III)化合物:R^1=OCH_3,R^2=H； B=E=H;A 和 D 一起构成-CH_2-NH-CH_2-

在室温下用在二氯甲烷中的 4N 盐酸/二 噁烷处理化合物 19b 得到标题化合物。产物是化合物(B=E=H 和 A=D=H)的混合物，通过用硅胶色谱法，用 2-5 % 甲醇/二氯甲烷洗脱得到标题化合物。 MS m/z:679$(M+H)^+$。

实施例 20

式(III)化合物： R^1=OCH_3,R^2=H;B=E=H； A 和 D 一起构成-CH_2-N(Cbz)-CH_2-

从上述实施例 19 的式(III)化合物:R^1=OCH_3,R^2=H； B=E=H； A 和 D 一起构成-CH_2-NH-CH_2-开始，通过在室温下用在乙酸乙酯中的苄氧基羰基处理加入 Cbz 基团，制备标题化合物。 MS m/z:813$(M+H)^+$。

实施例 21

式(III)化合物： R^1=OCH_3,R^2=H;B=E=H;A 和 D 一起构成-CH_2-N(苄基)-CH_2-

从上述实施例 19 的式(III)化合物:R^1=OCH_3,R^2=H； B=E=H； A 和 D 一起构成-CH_2-NH-CH_2-开始，在室温下用在二氯甲烷中在三乙胺存在下使-CH_2-NH-CH_2-的胺与苄基溴反应，制备标题化合物。 MS m/z:769$(M+H)^+$。

实施例 22

式(III)化合物： R^1=OCH_3, R^2=H;B=E=H； A 和 D 一起构成-CH_2-N(苯甲酰基)-CH_2-

从上述实施例 19 的式(III)化合物:R^1=OCH_3,R^2=H； B=E=H； A 和 D 一起构成-CH_2-NH-CH_2-开始，在三乙胺存在下使-CH_2-NH-CH_2-的胺与苄酰氯反应，制备标题化合物。

实施例 23

式(III)化合物： R^1=OCH_3,R^2=H;B=E=H； A 和 D 一起构成-CH_2-N(苯基-CH_2-CH_2)-CH_2-

从上述实施例 19 的式(III)化合物:R^1=OCH_3,R^2=H； B=E=H； A 和 D 一起构成-CH_2-NH-CH_2-开始，在三乙胺存在下使-CH_2-NH-CH_2-的胺与 2-苯基乙基溴反应，制备标题化合物。 MS m/z:783$(M+H)^+$。

实施例 24

式(III)化合物： R^1=OCH_3,R^2=H;B=E=H； A 和 D 一起构成-CH_2-N(4-氯-苯基-CH_2)-CH_2-

从上述实施例 19 的式(III)化合物:R^1=OCH_3,R^2=H； B=E=H； A 和 D 一起构成-CH_2-NH-CH_2-开始，在室温下在二氯甲烷中在二异丙基乙胺存在

下使-CH_2-NH-CH_2-的胺与 4-氯苄基氯反应，制备标题化合物。 MS m/z: 803 $(M+H)^+$。

实施例 25

式(III)化合物： R^1=OCH_3, R^2=H； B=E=H； A 和 D 一起构成-CH_2-N(4-吡啶基-CH_2)-CH_2-

从上述实施例 19 的式(III)化合物:R^1=OCH_3,R^2=H； B=E=H； A 和 D 一起构成-CH_2-NH-CH_2-开始，在室温下在 THF 中在二异丙基乙胺存在下使-CH_2-NH-CH_2-的胺与 4-吡啶甲基氯反应，制备标题化合物。 MS m/z:770 $(M+H)^+$。

实施例 26

式(III)化合物： R^1=OCH_3, R^2=H； B=E=H； A 和 D 一起构成-CH_2-N(2-吡啶基-CH_2)-CH_2-

从上述实施例 19 的式(III)化合物:R^1=OCH_3,R^2=H； B=E=H； A 和 D 一起构成-CH_2-NH-CH_2-开始，在三乙胺存在下使-CH_2-NH-CH_2-的胺与 2-吡啶甲基氯反应，制备标题化合物。

实施例 27

式(III)化合物： R^1=OCH_3, R^2=H； B=E=H； A 和 D 一起构成-CH_2-NH(3-吡啶基-CH_2)-CH_2-

从上述实施例 19 的式(III)化合物:R^1=OCH_3,R^2=H； B=E=H； A 和 D 一起构成-CH_2-NH-CH_2-开始，在三乙胺存在下使-CH_2-NH-CH_2-的胺与 3-吡啶甲基氯反应，制备标题化合物。

实施例 28

式(III)化合物： R^1=OCH_3,R^2=H;B=E=H； A 和 D 一起构成-CH_2-N(4-喹啉基-CH_2)-CH_2-

从上述实施例 19 的式(III)化合物:R^1=OCH_3,R^2=H； B=E=H； A 和 D 一起构成-CH_2-NH-CH_2-开始，在三乙胺存在下使-CH_2-NH-CH_2-的胺与 4-氯甲基喹啉反应，制备标题化合物。

实施例 29

式(III)化合物： R^1=OCH_3,R^2=H;B=E=H； A=D=-CH_2-O-CH_2-苯基

29a. $PhCH_2OCH_2CH(NH_2)CH(NH_2)CH_2OCH_2Ph$

内消旋季戊四醇(Aldrich)根据 El Amin,等在 J. Org. Chem. 44:3442,(1979)中的方法在 DMF 中与氢化钠和苄基溴反应被 1,4-二苄基化。根据实施例 10 步骤 a-c 的方法，只是用 1,4-二苄基-内消旋季戊四醇代替步骤 10a 的二醇，如步骤 10b 和 10c 的方法制备产物，得到标题化合物。

29b. 式(III)化合物:R^1=OCH_3,R^2=H； B=E=H； A=D=-CH_2-O-CH_2-苯基

根据实施例 10 步骤 d-f 的方法，用上述步骤的 $PhCH_2OCH_2CH(NH_2)CH(NH_2)CH_2OCH_2Ph$ 代替步骤 10d 内消旋-2,3-丁二胺，制备标题化合物。

实施例 30

式(III)化合物： R^1=OCH_3,R^2=H;B=E=H； A=D=-CH_2-OH

从上述实施例 29 的式(III)化合物:R^1=OCH_3,R^2=H； B=E=H； A=D=-CH_2-O-CH_2-苯基开始，在 Pd/C 存在下氢化除去苄基，制备标题化合物。

实施例 31

式(III)化合物： R^1=OCH_3,R^2=H;B=E=H； A=D=-CH_2-O-苯基

从上述实施例 30 的式(III)化合物:R^1=OCH_3,R^2=H； B=E=H； A=D=-CH_2-OH 开始，在 Mitsunobu 条件下使(取代基 A 和 D)的-CH_2-OH 与苯酚、三苯基膦和 DEAD 反应，制备标题化合物。

实施例 32

式(III)化合物： R^1=OCH_3,R^2=H;A=B=H； D 和 E 一起构成-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-

根据实施例 3 的方法，只是用 1-氨基-1-环戊基甲醇(Aldrich)代替 2-(R)-氨基-3-苯基-1-丙醇，得到标题化合物。

实施例 33

式(III)化合物： R^1=OCH_3,R^2=H;A 和 B 一起构成-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-， D=E=H

根据实施例 5 的方法，只是用 1-氨基-1-环戊基甲醇(Aldrich)代替步骤 5a 的(S)-2-氨基-3-苯基-1-丙醇，得到标题化合物。

实施例 34

式(III)化合物： R^1=OCH_3,R^2=H;A=B=H； D 和 E 一起构成-CH_2-O-CH_2-

34a. 3-氨基-3-氨基甲基氧杂环丁烷

三(羟基甲基)甲胺(Aldrich)与二叔丁基二碳酸酯和三乙胺反应得到 N-BOC-三(羟基甲基)甲胺。该化合物与 1 当量甲磺酰基氯和三乙胺反应得到 3-(BOC-氨基)-3-氨基甲基氧杂环丁烷。该化合物根据实施例 3 步骤 b-e 的方法转化成标题化合物。

34b. 式(III)化合物： R^1=OCH_3,R^2=H;A=B=H； D 和 E 一起构成-CH_2-O-CH_2-

根据实施例 3 步骤 f-h 的方法，只是用步骤 34a 的化合物代替(R)-3-苯基-1,2-丙二胺，得到标题化合物。

实施例 35

式(III)化合物： R^1=OCH_3,R^2=H;A=D=E=H， B=-CH_2CH_2-苯基

根据实施例 5 的方法，只是用(S)-高苯基丙氨醇(通过用 $LiAlH_4$ 还原由 Aldrich 得到的(S)-高苯基丙氨酸制备)代替步骤 5a 的(S)-2-氨基-3-苯基-1-丙醇，得到标题化合物。 MS m/z:742$(M+H)^+$。

实施例 36

式(III)化合物： R^1=OCH_3,R^2=H;A=D=E=H， B=-$CH_2CH_2CH_2$-苯基

36a. 2-(R)-氨基-5-苯基戊酸

将(±)-2-氨基-5-苯基戊酸(35g,由实施例 40a 得到)悬浮在水(3L)中，通过用 7N 氢氧化钠溶液调节 pH 至 12 溶解。用 1M 磷酸重新调节至 pH 8，同时在 45 ℃下搅拌。将溶液冷却至 40 ℃，加入 L-氨基酸氧化酶(Sigma, 0.7 单位/mg)。反应混合物在良好通气下搅拌 2 周，在真空下将反应混合物浓缩至 500ml，调节 pH 至 5，收集沉淀。该物质在乙醇-水中重结晶得到 17.32g 标题化合物。

36b. 2-(R)-氨基-5-苯基戊醇

在标准条件下用 $LiAlH_4$ 还原步骤 36a 的化合物得到标题化合物。

36c. 式(III)化合物： R^1=OCH_3,R^2=H;A=D=E=H， B=-$CH_2CH_2CH_2$-苯基

根据实施例 5 的方法，只是用步骤 36b 的 2-(R)-氨基-5-苯基戊醇代替步骤 5a 的(S)-2-氨基-3-苯基-1-丙醇，得到标题化合物。 MS m/z:756$(M+H)^+$。

实施例 37

式(III)化合物： R^1=OCH_3,R^2=H;A=D=E=H； B=-CH_2-O-CH_2-苯基

37a. 1-N-(CBZ)-2-(S)-二氨基-3-O-苄基丙烷

在 Kotokos,Synthesis, 299-301 描述的反应条件下还原 N-BOC-O-苄基-D-丝氨酸(Bachem)得到 N-BOC-O-苄基-D-丝氨醇，该化合物根据实施例 10a-c 的方法处理得到相应的胺。胺转化成苄氧羰基(CBZ)衍生物，除去 BOC 基团得到标题化合物。

37b. 式(III)化合物:R^1=OCH_3,R^2=H； A=D=E=H； B=-CH_2-O-CH_2-苯基

根据实施例 10 步骤 d-f 的方法，用上述步骤的物质代替步骤 10d 内消旋-2,3-丁二胺，制备标题化合物。 MS m/z:758$(M+H)^+$。

实施例 38

式(III)化合物： R^1=OCH_3,R^2=H;A=D=E=H； B=-CH_2-CH_2-(4-OCH_3-苯基)-

38a. (S)-高-O-甲基酪氨醇

在标准条件下用 $LiAlH_4$ 还原 D-高-O-甲基酪氨酸(根据 Melillo 等的 J. Org. Chem., 52:5149-5150(1987)的方法制备)得到标题化合物。

38b. 式(III)化合物:R^1=OCH_3,R^2=H； A=D=E=H;B=-CH_2-CH_2-(4-OCH_3-苯基)-

根据实施例 5 的方法，用步骤 38a 的物质代替步骤 5a 的(S)-2-氨基-3-苯基-1-丙醇，得到标题化合物。

实施例 39

式(III)化合物： R^1=OCH_3,R^2=H;A=-CH_2CH_2-苯基； B=D=E=H

根据实施例 5 的方法，只是用(R)-高苯基丙氨醇(通过用 $LiAlH_4$ 还原由 Aldrich 得到的(R)-高苯基丙氨酸制备)代替步骤 5a 的(S)-2-氨基-3-苯基-1-丙醇，得到标题化合物。 MS m/z:742$(M+H)^+$。

实施例 40

式(III)化合物： R^1=OCH_3,R^2=H;A=-$CH_2CH_2CH_2$-苯基， B=D=E=H

40a. (±)-2-氨基-5-苯基戊酸

将在 1L 无水乙醇中的乙酰氨基丙二酸二乙酯(220g)在氮气下加入搅拌

的通过将钠(24g)溶解在无水乙醇(500ml)中制备的在乙醇中的乙醇钠。反应混合物在氮气下回流 30 分钟，随后加入 1-溴-3-苯基丙烷。将反应混合物回流过夜，冷却至室温，过滤和真空除去溶剂。在残余物中加入浓盐酸，将反应混合物回流 14 小时。冷却的含水溶液用乙醚洗涤，在水相中残留的乙醚通过溶液吹入氮气除去。通过加入氨水将水相的 pH 调节至 pH7-8 。通过过滤、空气干燥和从乙醇-水中重结晶收集标题化合物(150g)。 m.p.255-257℃， MS m/z:194$(M+H)^+$。

40b. (±)-2-氨基-5-苯基戊醇

在标准条件下用 $LiAlH_4$ 还原步骤 40a 的化合物得到标题化合物。

40c. 式(III)化合物： $R^1=OCH_3, R^2=H$; A=-$CH_2CH_2CH_2$-苯基， B=D=E=H

根据实施例 5 的方法，只是用步骤 40b 的(±)-2-氨基-5-苯基戊醇代替步骤 5a 的(S)-2-氨基-3-苯基-1-丙醇，通过色谱法分离异构体得到标题化合物。MS m/z:756$(M+H)^+$。

实施例 41

式(III)化合物： $R^1=OCH_3, R^2=H$; A=-CH_2-O-CH_2-苯基； B=D=E=H

根据实施例 37 的方法，只是用 N-BOC-O-苄基-L-丝氨酸(Sigma)代替 N-BOC-O-苄基-D-丝氨酸，制备标题化合物。 MS m/z:758$(M+H)^+$。

实施例 42

式(III)化合物： $R^1=OCH_3, R^2=H$; B=D=E=H ； A=-CH_2-CH_2-(4-OCH_3-苯基)

42a. (R)- 高 -O-甲基酪氨醇

在标准条件下用 $LiAlH_4$ 还原(R)- 高 -O-甲基酪氨酸(根据 Melillo 等的 J. Org. Chem., 52:5149-5150(1987)的方法制备)得到标题化合物。

42b. 式(III)化合物： $R^1=OCH_3, R^2=H$ ； B=D=E=H;A=-CH_2-CH_2-(4-OCH_3-苯基)

根据实施例 5 的方法，用步骤 42a 的物质代替步骤 5a 的(S)-2-氨基-3-苯基-1-丙醇，得到标题化合物。

实施例 43

式(III)化合物： $R^1=OCH_3, R^2=H$; A=B=D=H ； E=-CH_2CH_2-苯基

根据实施例 3 的方法，只是用(R)-高-苯基丙氨醇(通过在标准条件下用

$LiAlH_4$还原由 Aldrich 得到的(R)-高-苯基丙氨酸化合物制备)代替步骤 3a 的 2-(R)-氨基-3-苯基-1-丙醇，得到标题化合物。

实施例 44

式(III)化合物： R^1=OCH_3,R^2=H;A=B=E=H； D=-CH_2CH_2苯基

根据实施例 3 的方法，只是用(S)-高-苯基丙氨醇(通过在标准条件下用$LiAlH_4$还原由 Aldrich 得到的(S)-高-苯基丙氨酸化合物制备)代替步骤 3a 的 2-(R)-氨基-3-苯基-1-丙醇，得到标题化合物。

实施例 45

式(III)化合物： R^1=OCH_3,R^2=H;A=B=D=H； E=-$CH_2CH_2CH_2$苯基

根据实施例 3 的方法，只是用(±)-2-氨基-5-苯基戊醇(在实施例 40b 中制备)代替步骤 3a 的 2-(R)-氨基-3-苯基-1-丙醇，用色谱法分离所需的异构体，得到标题化合物。

实施例 46

式(III)化合物： R^1=OCH_3,R^2=H;A=B=E=H； D=-$CH_2CH_2CH_2$苯基

根据实施例 3 的方法，只是用 2-(R)-氨基-5-苯基戊醇(在实施例 36b 中制备)代替步骤 3a 的 2-(R)-氨基-3-苯基-1-丙醇，制备标题化合物。

实施例 47

式(III)化合物： R^1=OCH_3,R^2=H;A=-CH_2CH_2O苯基； B=D=E=H

47a. N-a-Boc-L-高-丝氨酸苄酯

根据 Kokotos, Synthesis,(1990):299-301 中描述的方法由在四氢呋喃中的 N-a-Boc-L-天冬氨酸 a-苄酯、氯甲酸乙酯、 N-甲基吗啉和硼氢化钠制备标题化合物。

47b. 4-苯氧基-2-(S)-Boc-氨基丁酸苄酯

在 0 ℃用二乙基偶氮二羧酸酯(DEAD)处理在 THF 中的 N-a-Boc-L-高-丝氨酸苄酯、苯酚和三苯基膦溶液，在室温下搅拌 2 小时后，加工反应混合物，用硅胶色谱法纯化产物。(参见 Organic Reactions, 42 卷， John Wiley & Son, Inc, 1992)。

47c. 4-苯氧基-2-(S)-Boc-氨基丁-1-醇

在 0 ℃将氢化锂铝加入在 THF 中的由步骤 47b 得到的 4-苯氧基-2-(S)-Boc-氨基丁酸苄酯的搅拌溶液中，将反应混合物回流加热 0.5 小时，冷却至冰冷的温度。加入与所用的氢化锂铝相同重量的水，在室温下搅拌过夜。反应混合物用乙酸乙酯稀释，用硫酸钠干燥。在过滤后，真空除去溶剂，用硅胶色谱法纯化产物。

47d. 4-苯氧基-2-(S)-氨基丁-1-醇

通过用在二 噁烷中的氯化氢处理保护的化合物除去由步骤 47c 得到的 4-苯氧基-2-(S)-Boc-氨基丁-1-醇的氨基保护基团。(参见 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts，有机合成中的保护基团，第 2 版，John Wiley & Inc., 1991)

47e. 方案 10 的化合物(22): R^1=OCH_3, R^2=Bz ; A=-CH_2CH_2O 苯基; B=D=E=H ; Y=OH

根据实施例 5 中描述的方法由在含水乙腈中的 4-苯氧基-2-(S)-氨基丁-1-醇和化合物(8)制备标题化合物。

47f. 方案 10 的化合物(20): R^1=OCH_3, A=-CH_2CH_2O 苯基; B=D=E=H

根据实施例 5 中描述的方法由 47d 的化合物制备标题化合物。

47g. 式(III)化合物: R^1=OCH_3, R^2=H ; A=-CH_2CH_2O 苯基; B=D=E=H

根据实施例 5 描述的方法由 47f 化合物制备实施例 47 的标题化合物。

实施例 48

式(III)化合物: R^1=OCH_3, R^2=H;A=-CH_2CH_2NHCbz ; B=D=E=H

48a. N-a-(S)-Boc-N-g-Cbz-2,4-二氨基丁酸苄酯

将二苯基磷酰基叠氮化物加入在 THF 中的 N-a-(S)-Boc-L-天冬氨酸 a-苄酯溶液中，将得到的溶液回流 2 小时。加入苄醇，将反应混合物回流 1 小时。用硅胶色谱法纯化产物。

48b. N-a-(S)-Boc-N-g-Cbz-2,4-二氨基-丁-1-醇

在 0 ℃将氢化锂铝加入在 THF 中的由步骤 48a 得到的 N-a-(S)-Boc-N-g-Cbz-二氨基丁酸苄酯的搅拌溶液中，将反应混合物回流加热 0.5 小时，冷却至冰冷的温度。加入与所用的氢化锂铝相同重量的水，在室温下搅拌过夜。反应混合物用乙酸乙酯稀释，用硫酸钠干燥。在过滤后，真空除去溶剂，用硅胶色谱法纯化产物。

48c. 2-(S)-4-N-Cbz-二氨基丁-1-醇

通过用在二 噁烷中的氯化氢处理保护的化合物除去由步骤 48b 得到的

N-a-(S)-Boc-N-g-Cbz-2,4-二氨基-丁-1-醇的氨基保护基团。(参见 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts，有机合成中的保护基团，第 2 版， John Wiley & Inc., 1991)

48d. 方案 10 的化合物(22): R^1=OCH_3，R^2=bz； A=-CH_2CH_2NHCbz； B=D=E=H； Y=OH

根据实施例 5 中描述的方法由在含水乙腈中的 2-(S)-氨基-4-N-g-Cbz-二氨基丁-1-醇和方案 3 的化合物(8)制备标题化合物。

48e. 方案 10 的化合物(20): R^1=OCH_3 A=-CH_2CH_2NHCbz； B=D=E=H

根据实施例 5 中描述的方法由步骤 48d 的化合物制备标题化合物。

48f. 式(III)化合物: R^1=OCH_3, R^2=H； A=-CH_2CH_2NH-Cbz； B=D=E=H

根据实施例 5 中描述的方法由步骤 48e 的化合物制备标题化合物。

实施例 48-A

式(III)化合物: R^1=OCH_3, R^2=H； A=-$CH_2CH_2NH_2$； B=D=E=H

在乙醇中的 Pd-C 存在下，由实施例 48 和氢气制备标题化合物。

实施例 49

式(III)化合物: R^1=OCH_3, R^2=H;A=-CH_2CO_2Bzl； B=D=E=H

49a. 4-羟基-3-N-(S)-Boc-氨基丁酸苄酯

根据 Kokotos, Synthesis,(1990):299-301 中描述的方法由在四氢呋喃和甲醇中的 N-a-Boc-L-天冬氨酸 g-苄酯、氯甲酸乙酯、 N-甲基吗啉和硼氢化钠制备标题化合物。

49b. 4-羟基-3-(S)-氨基丁酸苄酯

通过用在二 噁烷中的氯化氢处理保护的化合物除去由步骤 49a 得到的 4-羟基-3-N-(S)-Boc-氨基丁酸苄酯的氨基保护基团。(参见 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts，有机合成中的保护基团，第 2 版， John Wiley & Inc., 1991)

49c. 方案 10 的化合物(22): R^1=OCH_3，R^2=bz； A=-CH_2CO_2Bzl； B=D=E=H； Y=OH

根据实施例 5 中描述的方法由在含水乙腈中的 4-羟基-3-(S)-氨基丁酸苄酯和方案 3 的化合物(8)制备标题化合物。

49d. 方案 10 的化合物(20): R^1=OCH_3 A=-CH_2CO_2Bzl； B=D=E=H

根据实施例 5 中描述的方法由步骤 49d 的化合物制备标题化合物。

49e. 式(III)化合物: R^1=OCH_3 R^2=H； A=-CH_2CO_2Bzl； B=D=E=H

根据实施例 5 中描述的方法由步骤 49d 的化合物制备标题化合物。

实施例 49-A

式(III)化合物： R^1=OCH_3, R^2=H； A=-CH_2COOH； B=D=E=H

在乙醇中的 Pd-C 存在下，由实施例 49 和氢气制备标题化合物。

实施例 49-B

式(III)化合物： R^1=OCH_3, R^2=H； A=-CH_2CH_2OH； B=D=E=H

根据 Kokotos, Synthesis,(1990):299-301 中描述的方法由在四氢呋喃和甲醇中的实施例 49-A 的化合物、氯甲酸乙酯、 N-甲基吗啉和硼氢化钠制备标题化合物。

实施例 50

式(III)化合物： R^1=OCH_3, R^2=H； A=-CH_2CH_2NH(4'-吡啶基)； B=D=E=H

由实施例 48-A 、 4-氯吡啶和 CuO 或 CuBr-K_2CO_3 在 70-90 ℃加热过夜制备标题化合物。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配，有机相用稀盐酸洗涤一次，随后用饱和碳酸氢钠洗涤。用硅胶色谱法纯化产物。

实施例 51

式(III)化合物： R^1=OCH_3,R^2=H； A=B=D=H； E=-CH_2OH

51a. 1,2-二氨基-3-丙醇

将烯丙基乙酸酯(Aldrich)与三乙酸镁、叠氮化钠和乙酸反应，得到的化合物用碳酸氢钠和甲醇处理，随后氢化得到标题化合物。

51b. 式(III)化合物： R^1=OCH_3,R^2=H； A=B=D=H； E=-CH_2OH

根据实施例 3 步骤 f-h 的方法，用上述步骤的 1,2-二氨基-3-丙醇代替 1,2-(R)-二氨基-3-苯基丙烷，制备标题化合物，用色谱法分离非对映体。

实施例 52

式(III)化合物： R^1=OCH_3,R^2=H； A=B=E=H； D=-CH_2OH

用色谱法从实施例 51b 的非对映体混合物中分离化合物。 MS m/z: xxx $(M+H)^+$。

实施例 53

式(III)化合物： $R^1=OCH_3$, $R^2=H$； A=B=E=H； D=-CH_2NH 苯甲酰基

用苯甲酰基氯和 TEA 处理实施例 16 的化合物制备化合物。

实施例 54

式(III)化合物： $R^1=OCH_3$, $R^2=H$； A=B=E=H； D=-CH_2NH 苄基

用在甲醇中的苯甲醛、 $NaCNBH_3$ 和乙酸在室温下处理实施例 16 的化合物制备化合物。

实施例 55

式(III)化合物： $R^1=OCH_3$, $R^2=H$； A=B=D=H； E=-CH_2NH 苯甲酰基

用苯甲酰基氯和 TEA 处理实施例 15 的化合物制备化合物。

实施例 56

式(III)化合物： $R^1=OCH_3$, $R^2=H$； A=B=D=H； E=-CH_2NH 苄基

用在甲醇中的苯甲醛、 $NaCNBH_3$ 和乙酸在室温下处理实施例 15 的化合物制备化合物。

实施例 57

式(III)化合物： $R^1=OCH_3$, $R^2=H$;B=D=H； A=E=(4-氯)苄氧甲基

57a. (R,R)-(+)-1,4-双-O-(4-氯苄基)-2,3-丁二胺

根据实施例 10 步骤 a-c 的方法，只是用(R,R)-(+)-1,4-双-O-(4-氯苄基) -D-苏氨醇(Aldrich)代替内消旋-2,3-丁二醇，得到标题化合物。

57b. 式(III)化合物:$R^1=OCH_3$, $R^2=H$； B=D=H； A=E=(4-氯)苄氧甲基

根据实施例 10 步骤 d-f 的方法，用步骤 57a 的二胺代替步骤 d 内消旋-2,3-丁二胺，制备标题化合物。 MS m/z:946$(M+H)^+$。

实施例 58

式(III)化合物： $R^1=OCH_3$, $R^2=H$； A=B=E=H； D=-CH_2N(CH_3)-苄基

用在甲醇中的甲醛、 $NaCNBH_3$ 和乙酸在室温下处理实施例 54 的化合物制备标题化合物。 MS m/z:771$(M+H)^+$。

实施例 59

式(III)化合物： R^1=OCH_3,R^2=H； A=B=D=H； E=-$CH_2N(CH_3)$-苄基

用在甲醇中的甲醛、 $NaCNBH_3$ 和乙酸在室温下处理实施例 56 的化合物制备标题化合物。

实施例 60

式(III)化合物： R^1=OCH_3,R^2=H； A=B=D=H； E=-CH_2NH-苯基

在 Mitsunobu 条件下用三苯基膦、 DEAD 和苯胺处理实施例 51 的化合物制备标题化合物。

实施例 61

式(III)化合物： R^1=OCH_3,R^2=H； A=B=E=H； D=-CH_2NH-苯基

在 Mitsunobu 条件下用三苯基膦、 DEAD 和苯胺处理实施例 52 的化合物制备标题化合物。

实施例 62

式(III)化合物： A=4-甲氧基苄氧甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 5 的方法，用(R)-2-氨基-3-(4-甲氧基苄氧基)-1-丙醇代替步骤 5a 的(S)-2-氨基-3-苯基-1-丙醇，如步骤 5b-5e 的方法制备产物，得到标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$:788 。

(R)-2-氨基-3-(4-甲氧基苄氧基)-1-丙醇制备如下：

步骤 62a. 4-(4-甲氧基苄氧基)甲基-2,2-二甲基[1.3]二氧杂环戊烷

在冰浴温度下和氮气中，以移液管在 10 分钟内将商业上得到的(R)-(-)-1,2-O-亚异丙基甘油(也称为(R)-4-羟基甲基-2,2-二甲基[1,3]二氧杂环戊烷， 4.0ml, 31mmol, Lancaster)加入氢化钠(作为 60 %矿物油悬浮液， 1.3g, 32.05 mmol)在 DMF(30ml)中的悬浮液中。将混合物搅拌 15 分钟，温热至室温，用 THF(50ml)稀释。将混合物再次冷却至 0 ℃，加入 4-甲氧基苄基溴(31 mmol)。混合物在室温下搅拌 16 小时，然后通过加入水中止反应。反应混合物用乙酸乙酯提取，合并的有机层用水和盐水洗涤，用硫酸钠干燥和真空浓缩，得到标题化合物(5.8g)。 MS m/z$(M+NH_4)^+$:270 。

步骤 62b. 3-(4-甲氧基苄氧基)丙-1,2-二醇

向在甲醇(100ml)中的步骤 62a 的产物(5.72g， 22.7mmol)中加入对甲苯

磺酸(500mg， 2.63mmol)，混合物在室温下搅拌 22 小时，在加入水(5ml)后，混合物再搅拌 24 小时。除去溶剂，残余物在 1： 1 饱和碳酸氢钠: 盐水和氯仿之间分配，有机相用硫酸钠干燥，真空浓缩得到产物油状物((4.82g)MS m/z $(M+NH_4)^+$:230)，将其直接用于下一步骤。

步骤 62c. 1-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-3-(4-甲氧基苄氧基)-2-丙醇

在 0 ℃下向步骤 62b 的产物(4.63g,21.8mmol)和咪唑(1.65g,24.2mmol)中加入叔丁基二甲基甲硅烷基氯，混合物搅拌 20 分钟。混合物在室温下搅拌 24 小时，随后用乙酸乙酯提取。合并的有机层用水和盐水洗涤，用硫酸钠干燥和真空浓缩得到粗标题化合物(7.03g)，其直接用于下一步骤。 MS m/z $(M+NH_4)^+$:344 。

62d. 1-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-2-甲磺酰氧基-3-(4-甲氧基苄氧基)丙烷

在-10 ℃下向在二氯甲烷中的步骤 62c(7.0g,21mmol)的产物和三乙胺(52mmol)中加入甲磺酰基氯(43mmol)，将冷混合物搅拌 1 小时，然后在室温下搅拌 10 分钟。真空除去溶剂，残余物在乙酸乙酯和水之间分配，有机提取物用水和盐水洗涤，用硫酸钠干燥和真空浓缩，得到标题化合物(8.0g)。MS m/z$(M+NH_4)^+$:422 。

步骤 62e. (R)-2-叠氮基-3-(4-甲氧基苄氧基)-1-丙醇

在 50 ℃下将步骤 62d 的化合物(7.98g)与叠氮化钠在 DMF(60ml)中搅拌，随后将温度上升至 85 ℃，混合物搅拌 24 小时。用水中止反应，混合物用乙酸乙酯提取。合并的有机层用水和盐水洗涤，用硫酸钠干燥和真空浓缩。残余物在室温下用在 THF(20ml)中的氟化四丁基铵(20mmol)处理 16 小时。真空除去溶剂，残余物在乙酸乙酯和水之间分配。有机提取物用水和盐水洗涤，用硫酸钠干燥和真空浓缩。残余物用硅胶色谱法纯化，用含有增加量的乙酸乙酯的己烷洗脱，得到纯标题化合物(3.03g)。 MS m/z $(M+NH_4)^+$:255 。

步骤 62f. (R)-2-氨基-3-(4-甲氧基苄氧基)-1-丙醇

将步骤 62e 的化合物(2.98g,12.6mmol)溶解在水/THF1： 9 中，与三苯基膦(19.8g,75.5mmol)一起回流搅拌 24 小时。除去溶剂，残余物溶解在 10 %含水磷酸二氢钾中。溶液用乙酯洗涤，随后用碳酸钾仔细碱化至 pH10 ，在溶液中加入氯化钠，用氯仿提取。有机相用水和盐水洗涤，用硫酸钠干燥和真空浓缩，得到标题化合物(2.295g). MS m/z $(M+H)^+$: 212. 元素分析，计算值： $C_{11}H_{17}NO_3$： C, 62.54: H, 8.11; N, 6.63; 实测值： C, 62.66; H, 7.95;

N, 6.47.

实施例 63

式(III)化合物： A=4-羟基甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H

在室温下用在二氯甲烷中的三氟乙酸处理实施例 62 的化合物 20 分钟，随后用硅胶色谱法纯化，制备标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$:688 。

实施例 64

式(III)化合物： A=4-苄氧基苄基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 5 的方法，只是用(S)-2-氨基-3-(4-苄氧基苯基)-1-丙醇代替步骤 5a 的(S)-2-氨基-3-苯基-1-丙醇，和用 19:5:4:5 的乙腈:水:DMF:THF 代替乙腈/水溶剂，根据步骤 5b-5e 的方法制备产物，得到标题化合物。 MS m/z $(M+H)^+$:834 。

步骤 64a. (S)-2-氨基-3-(4-苄氧基苯基)-1-丙醇

在-10 ℃下用在 THF(50ml)中的乙氧基羰基氯(13.60mmol)和 N-甲基吗啉(13.64mmol)处理 BOC-O-苄基-L-酪氨酸(5.0g, 13.46mmol, Bachem)10 分钟。过滤混合物，将滤液在 0 ℃加入 $NaBH_4$(2.1g,55.5mmol)的水溶液中。混合物在 0 ℃搅拌 0.5 小时，在室温下搅拌 15 分钟，随后用浓盐酸仔细地酸化至约 pH2 。混合物用乙酸乙酯提取，其用水洗涤并浓缩。残余物溶解在甲醇中，加入盐酸/吗啉(4M， 30ml)，混合物搅拌 45 分钟。混合物用水稀释，随后用碳酸钠碱化。真空除去溶剂，含水溶液用氯仿提取。有机相用盐水洗涤，用硫酸钠干燥，浓缩、过滤和真空除去溶剂得到标题化合物。元素分析，计算值 $C_{16}H_{19}NO_2$： C, 74.16; H, 7.47; N, 5.41;实测值： C, 74.13; H, 7.74; N, 5.25. MS m/z $(M+H)^+$; 258.

实施例 65

式(III)化合物： A=4-羟基苄基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H

在常压下用在 10 % Pd/C 催化剂存在下在乙醇中用氢气处理实施例 62 的化合物，随后用硅胶色谱法纯化，制备标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$:744 。

实施例 66

式(III)化合物： A=S-苄硫基甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 5 的方法，只是用(S)-苄基-L-半胱氨醇(Aldrich)代替步骤 5a 的(S)-2-氨基-3-苯基-1-丙醇，根据步骤 5b-5e 的方法制备产物，得到标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$:774 。

实施例 67

式(III)化合物： A=3-吲哚基甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 5 的方法，只是用(R)-色氨醇(TCI)代替步骤 5a 的(S)-2-氨基-3-苯基-1-丙醇，根据步骤 5b-5e 的方法制备产物，得到标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$:767 。

实施例 68

式(III)化合物： A=4-(苄氧基羰基氨基)苄基， B=D=E=H， R^1=甲氧基,R^2=H

根据实施例 5 的方法，只是用(S)-2-氨基-3-(4-(苄氧基羰基氨基)苯基)-1-丙醇代替步骤 5a 的(S)-2-氨基-3-苯基-1-丙醇，和用 9:3:3:5 的乙腈:水:DMF:THF 代替乙腈/水溶剂，根据步骤 5b-5e 的方法制备产物，得到标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$:877 。(S)-2-氨基-3-(4-(苄氧基羰基氨基)苯基)-1-丙醇起始物料通过在实施例 64 中描述的方法制备，只是用 N-BOC-p-CBZ-氨基-L-苯基丙氨酸(Bachem)代替 BOC-O-苄基-L-酪氨酸。元素分析，计算值 $C_{17}H_{20}N_2O_3$: C, 67.18; H, 6.76; N, 9.22; 实测值： C, 67.37; H, 6.80; N, 9.05. MS m/z $(M+H)^+$: 301.

实施例 69

式(III)化合物： A=4-噻唑基甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 5 的方法，只是用(S)-2-氨基-3-(4-噻唑基)-1-丙醇(采用标准方法，通过还原根据 Hsiao 等在 Synthetic Commun., 20:3507(1990)的方法制备的 BOC-(4-噻唑基)-L-丙氨酸，随后除去 BOC 基团制备)代替步骤 5a 的(S)-2-氨基-3-苯基-1-丙醇，根据步骤 5b-5e 的方法制备产物，得到标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$:735 。

实施例 70

式(III)化合物： A=4-碘苄基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 5 的方法，只是用(R)-2-氨基-3-(4-碘苯基)-1-丙醇(采用标准方法，通过还原 BOC-4-碘-L-苯基丙氨酸(Bachem)，随后除去 BOC 基团制备)代替步骤 5a 的(S)-2-氨基-3-苯基-1-丙醇，和用 4.5:1:5 的乙腈:水:DMF 代替乙腈/水溶剂，根据步骤 5b-5e 的方法制备产物，得到标题化合物。 MS m/z $(M+H)^+$: 854 。

实施例 71

式(III)化合物： A=4-氟苄氧基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 5 的方法，只是用(R)-2-氨基-3-(4-氟苯基)-1-丙醇代替步骤 5a 的(S)-2-氨基-3-苯基-1-丙醇，根据步骤 5b-5e 的方法制备产物，得到标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$:776 。

步骤 71a. (R)-2-氨基-3-(4-氟苯基)-1-丙醇

在 0 ℃向溶解于 DMF(50ml)中的 N-BOC-L-丝氨酸(10.25g,50mmol)中加入氢化钠(4.1g,110mmol)。在气体逸出停止后，加入 4-氟苄基溴(55mmol)，反应混合物在 0 ℃搅拌 5 小时。用水(10ml)中止反应，在 50 ℃下真空除去溶剂。残余物溶解在水(200ml)中，用乙醚洗涤。水相用盐酸酸化至 PH2,用乙酸乙酯提取溶液。合并的有机溶液用水和盐水洗涤，用硫酸钠干燥并除去溶剂。残余物根据实施例 64a 的方法处理得到标题化合物。 MS m/z $(M+H)^+$: 200 。

实施例 72

式(III)化合物： A=3-氟苄氧基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 5 的方法，只是用(R)-2-氨基-3-(3-氟苯基)-1-丙醇代替步骤 5a 的(S)-2-氨基-3-苯基-1-丙醇，根据步骤 5b-5e 的方法制备产物，得到标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$:776 。(R)-2-氨基-3-(3-氟苯基)-1-丙醇根据实施例 71 的方法制备，只是用 3-氟苄基溴代替 4-氟苄基溴。 MS m/z$(M+H)^+$:200 。

实施例 73

式(III)化合物： A=2-氟苄氧基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 5 的方法，只是用(R)-2-氨基-3-(2-氟苯基)-1-丙醇代替步骤

5a 的(S)-2-氨基-3-苯基-1-丙醇，根据步骤 5b-5e 的方法制备产物，得到标题化合物。 MS m/z(M+H)$^+$:776 。(R)-2-氨基-3-(2-氟苯基)-1-丙醇根据实施例 71 的方法制备，只是用 2-氟苄基溴代替 4-氟苄基溴。 MS m/z(M+H)$^+$:200 。

实施例 74

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(4-氰基苄氧基)甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 3f-3h 的方法，只是用(S)-3-(4-氰基苄氧基)丙-1,2-二胺代替步骤 3f 的 1,2-(R)-二氨基-3-苯基丙烷，制备标题化合物。 MS m/z (M+H)$^+$: 783 。

(S)-3-(4-氰基苄氧基)丙烷-1,2-二胺制备如下:

步骤 74a. (S)-4-(4-氰基苄氧基)甲基-2,2-二甲基[1,3]二氧杂环戊烷

在冰浴温度下和氮气中，以移液管在几分钟内将商业上得到的(S)-α,β-亚异丙基甘油(2ml, 16.12mmol, Fluka)(也称为 4-羟基甲基-2,2-二甲基[1,3]二氧杂环戊烷，)加入氢化钠(作为 60 %矿物油悬浮液， 0.73g,18.29mmol)在 DMF (30ml)中的悬浮液中。将混合物搅拌 15 分钟，在此期间再加入 DMF (5ml)。在 5 分钟内向混合物中滴加在 DMF(10ml)中的商业上得到的 4-氰基苄基溴(2.98g,15.2mmol)，随后将反应混合物温热至室温。 2 小时后，反应混合物在氯化铵溶液和乙酸乙酯之间分配，水相用乙酸乙酯提取三次，合并的有机层用硫酸镁干燥和真空浓缩，得到黄色油状物。通过用快速硅胶色谱法(乙酸乙酯-己烷)分离纯标题化合物，透明油状物(3.27g,87 %)。 MS DCI， $(M+H)^+$/$(M+NH_4)^+$m/z:248， 265 。

步骤 74b. (S)-3-(4-氰基苄氧基)丙-1,2-二醇

步骤 74a 的产物(3.27g,13.22mmol)中在 2/1(v/v)THF-10 %盐酸(30ml)中在室温下搅拌约 2 小时，反应混合物在盐水和乙酸乙酯之间分配，有机相用硫酸镁干燥，真空浓缩得到粗产物透明油状物，将其直接用于下一步骤。 MS DCI， $(M+NH_4)^+$m/z:225 。

步骤 74c. (S)-3-(4-氰基苄氧基)-1,2-双(甲磺酰氧基)丙烷

将步骤 74b 的产物(13.2mmol)溶解在吡啶(16ml)中，将溶液在冰浴中冷却。向冷溶液中用移液管滴加甲磺酰基氯(2.4ml,29mmol)， 1 小时后混合物在 10 %盐酸和乙酸乙酯之间分配。水相用乙酸乙酯提取(2x)，合并的有机层用硫酸钠干燥和真空浓缩得到产物油状物(4.58g， 95 %)，其直接用于下一步骤。 MS DCI， $(M+NH_4)^+$m/z:381 。

步骤 74d. (S)-3-(4-氰基苄氧基)-1,2-双(叠氮基)丙烷

将步骤 3 的产物(4.58g,12.6mmol)溶解在 DMF(50ml)中，加入叠氮化钠(3.6g,55mmol)。在氮气和搅拌下将得到的悬浮液在油浴(70-85 ℃)中加热过夜，反应混合物随后在 5 %碳酸氢钠和乙醚之间分配。在加入氯化钠后，水相用乙醚提取(3x)，合并的有机物用硫酸钠干燥，并浓缩至较少体积。用乙醇(75ml)稀释，然后进一步浓缩以除去乙醚。溶液直接用于下一步骤。

步骤 74e. (S)-3-(4-氰基苄氧基)丙-1,2-二胺

在步骤 74d 的溶液中加入 5 % Pd/C(0.373g),将混合物真空脱气(3x)，随后在室温下鼓入氢气。在 2 小时后加入 0.211g 催化剂，重新鼓入氢气。在总共 3.5 小时后，过滤除去催化剂，真空浓缩滤液得到标题化合物(2.3g，89 %)。 MS DCI，$(M+H)^+$m/z:232 。

实施例 75

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(4-(叔丁氧基羰基)氨基苄氧基)甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 74 的方法，只是用(S)-3-(4-(叔丁氧基羰基)氨基苄氧基)丙-1,2-二胺代替(S)-3-(4-氰基苄氧基)丙-1,2-二胺，制备标题化合物。 MS m/z $(M+H)^+$:887 。

(S)-3-(4-(叔丁氧羰基)氨基苄氧基)丙-1,2-二胺制备如下:

步骤 75a. (S)-4-(4-氨基苄氧基)甲基-2,2-二甲基[1.3]二氧杂环戊烷

在氨甲醇中用阮内镍还原(D)-4-(4-氰基苄氧基)甲基-2,2-二甲基[1.3]二氧杂环戊烷(15.2mmol,由上述步骤 74a 得到)，产物用快速硅胶色谱法(氯仿-甲醇-氨水)纯化得到标题化合物。 MS DCI m/z:252/269$(M+H)^+$/$(M+NH_4)^+$。

步骤 75b. (S)-4-(4-(叔丁氧羰基氨基)苄氧基)甲基-2,2-二甲基[1.3]二氧杂环戊烷

在室温下用二叔丁基二碳酸酯(1.42g,6.52mmol)处理在二 噁烷(25ml)中的步骤 75a 的化合物(1.49g,5.9mmol)，在 45 分钟后得到标题化合物。产物用硅胶色谱法(乙酸乙酯-己烷)纯化得到标题化合物透明油状物(0.94g,45 %)。 MS DCI m/z:369$(M+NH_4)^+$。

步骤 75c. (S)-3-(4-(叔丁氧羰基)氨基苄氧基)丙-1,2-二胺

根据实施例 74b 的方法，只是用步骤 75b 的化合物代替步骤 74a 的化合物，如步骤 74c-74e 制备产物，得到标题化合物。

实施例 76

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(4-(二甲氨基)苄氧基)甲基,R^1=甲氧基,R^2=H

在氨甲醇中用阮内镍还原实施例 74 的化合物(0.46g,0.58mmol)将氰基转化为游离氨基，产物用快速硅胶色谱法(氯仿-甲醇-氨水)纯化得到标题化合物。 MS ESI m/z:787$(M+H)^+$。胺用甲酸(16ml)和 37 % 甲醛溶液(8ml)处理，随后在蒸汽浴中加热。在 6 小时后，再加入甲醛溶液(8ml)。随后用水(50ml)稀释反应混合物，在冰浴中冷却，通过滴加在水(100ml)中的氢氧化钠(15.5g,0.39mmol)调成碱性，然后将混合物温热至室温，搅拌过夜。粗产物通过用氯仿提取分离，合并的提取物用硫酸钠干燥和真空浓缩。粗产物是 2'-OH 和 2'-OCH_2OH 的混合物，将其溶解在甲醇中，随后回流加热几小时将所有物质转化为 2'-OH 。用快速硅胶色谱法(如上所述)纯化得到标题化合物(0.0753,16 %)。 MS APCI m/z:815$(M+H)^+$。

实施例 77

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(4-吡啶基)甲氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 74 的方法，只是用(S)-3-(4-吡啶基甲氧基)丙-1,2-二胺代替(S)-3-(4-氰基苄氧基)丙-1,2-二胺，制备标题化合物。(S)-3-(4-吡啶基甲氧基)丙-1,2-二胺根据步骤 74a-74e 的方法制备，只是用 4-吡啶基甲基氯代替步骤 74a 的 4-氰基苄基溴。 MS APCI m/z:759$(M+H)^+$。

实施例 78

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(2-氯)苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 74 的方法，只是用(S)-3-(2-氯苄氧基)丙-1,2-二胺代替(S)-3-(4-氰基苄氧基)丙-1,2-二胺，制备标题化合物。(S)-3-(2-氯苄氧基)丙-1,2-二胺根据步骤 74a-74e 的方法制备，只是用 2-氯苄基氯代替步骤 74a 的 4-氰基苄基溴。 MS APCI m/z:792$(M+H)^+$。

实施例 79

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(4-氯)苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 74 的方法，只是用(S)-3-(4-氯苄氧基)丙-1,2-二胺代替(S)-3-(4-氰基苄氧基)丙-1,2-二胺，制备标题化合物。(S)-3-(4-氯苄氧基)丙-1,2-

二胺根据步骤 74a-74e 的方法制备，只是用 4-氯苄基氯代替步骤 74a 的 4-氰基苄基溴。 MS APCI m/z:792$(M+H)^+$。

实施例 80

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(3-氯)苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 74 的方法，只是用(S)-3-(3-氯苄氧基)丙-1,2-二胺代替(S)-3-(4-氰基苄氧基)丙-1,2-二胺，制备标题化合物。(S)-3-(3-氯苄氧基)丙-1,2-二胺根据步骤 74a-74e 的方法制备，只是用 3-氯苄基氯代替步骤 74a 的 4-氰基苄基溴。 mp. 78-79 ℃。 MS APCI m/z:792$(M+H)^+$。

实施例 81

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(2-吡啶基)甲氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 74 的方法，只是用(S)-3-(2-吡啶基甲氧基)丙-1,2-二胺代替(S)-3-(4-氰基苄氧基)丙-1,2-二胺，制备标题化合物。(S)-3-(2-吡啶基甲氧基)丙-1,2-二胺根据步骤 74a-74e 的方法制备，只是用 2-吡啶基甲基氯代替步骤 74a 的 4-氰基苄基溴。 MS APCI m/z:759$(M+H)^+$。

实施例 82

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(3-吡啶基)甲氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 74 的方法，只是用(S)-3-(3-吡啶基甲氧基)丙-1,2-二胺代替(S)-3-(4-氰基苄氧基)丙-1,2-二胺，制备标题化合物。(S)-3-(3-吡啶基甲氧基)丙-1,2-二胺根据步骤 74a-74e 的方法制备，只是用 3-吡啶基甲基氯代替步骤 74a 的 4-氰基苄基溴。 MS APCI m/z:759$(M+H)^+$。

实施例 83

式(III)化合物:A=B=E=H,D=(4-甲基-2-喹啉基)甲氧基甲基,R^1=甲氧基,R^2=H

根据实施例 74 的方法，只是用(S)-3-((4-甲基-2-喹啉基)甲氧基)丙-1,2-二胺代替(S)-3-(4-氰基苄氧基)丙-1,2-二胺，制备标题化合物。(S)-3-((4-甲基-2-喹啉基)甲氧基)丙-1,2-二胺根据步骤 74a-74e 的方法制备,只是用 4-甲基-2-喹啉基甲基氯代替步骤 74a 的 4-氰基苄基溴。 MS APCI m/z:823 $(M+H)^+$。

实施例 84

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(4-(甲氧基羰基)苄基)氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 74 的方法，只是用(S)-3-(4-(甲氧基羰基)苄氧基)丙-1,2-二胺代替(S)-3-(4-氰基苄氧基)丙-1,2-二胺，制备标题化合物。(S)-3-(4-(甲氧基羰基)苄氧基)丙-1,2-二胺根据步骤 74a-74e 的方法制备，只是用 4-(甲氧基羰基)苄基溴代替步骤 74a 的 4-氰基苄基氯。 MS APCI m/z:816$(M+H)^+$。

实施例 85

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(4-喹啉基)甲氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 74 的方法，只是用(S)-3-(4-喹啉基)甲氧基)丙-1,2-二胺代替(S)-3-(4-氰基苄氧基)丙-1,2-二胺，制备标题化合物。(S)-3-(4-喹啉基)甲氧基)丙-1,2-二胺根据步骤 74a-74e 的方法制备，只是用 4-喹啉基甲基氯代替步骤 74a 的 4-氰基苄基溴。 MS APCI m/z:809$(M+H)^+$。

实施例 86

式(III)化合物： A=B=D=H， E=(4-吡啶基)甲氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 74 的方法，只是用(S)-3-(4-吡啶基甲氧基)丙-1,2-二胺代替(S)-3-(4-氰基苄氧基)丙-1,2-二胺，制备标题化合物。(R)-3-(4-吡啶基甲氧基)丙-1,2-二胺根据步骤 74a-74e 的方法制备，只是用 4-吡啶基甲基氯代替步骤 74a 的 4-氰基苄基溴和用(R)-α,β-亚异丙基甘油代替(S)-α,β-亚异丙基甘油。MS APCI m/z:759$(M+H)^+$。

实施例 87

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(2-(N-吗啉基)乙氧基)甲基， R^2=H

根据实施例 74 的方法，只是用(S)-3-(2-(N-吗啉基)乙氧基)甲氧基)丙-1,2-二胺代替(S)-3-(4-氰基苄氧基)丙-1,2-二胺，制备标题化合物。(S)-3-(2-(N-吗啉基)乙氧基)甲氧基)丙-1,2-二胺根据步骤 74a-74e 的方法制备，只是用 4-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐代替步骤 74a 的 4-氰基苄基溴。 MS APCI m/z: 781 $(M+H)^+$。

实施例 88

式(III)化合物： A=B=E=H， D=苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 74 的方法，只是用(S)-3-苄氧基丙-1,2-二胺代替(S)-3-(4-氰基苄氧基)丙-1,2-二胺，制备标题化合物。(S)-3-苄氧基丙-1,2-二胺根据步骤 37a 的改进方法制备， boc 基团通过用在冰醋酸中的 1.5N 盐酸在室温下处理 30 分钟除去。粗产物用乙醚沉淀，在含水氢氧化钠和二氯甲烷之间分配，有机相用硫酸镁干燥，真空浓缩得到标题化合物油状物。 MS APCI m/z: 758 $(M+H)^+$。

实施例 89

式(III)化合物： A=B=D=H， E=苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 74 的方法，只是用(R)-3-苄氧基丙-1,2-二胺代替(S)-3-(4-氰基苄氧基)丙-1,2-二胺，制备标题化合物。(R)-3-苄氧基丙-1,2-二胺根据步骤 37a 的改进方法制备，只是用 N-Boc-O-苄基-L-丝氨酸替代。 MS APCI m/z: 758 $(M+H)^+$。

实施例 90

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(4-甲氧基)苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 74 的方法，只是用(S)-3-(4-甲氧基)苄氧基)丙-1,2-二胺代替(S)-3-(4-氰基苄氧基)丙-1,2-二胺，制备标题化合物。(S)-3-(4-甲氧基)苄氧基)丙-1,2-二胺根据步骤 74a-74e 的方法制备，只是用 4-甲氧基苄基氯代替步骤 74a 的 4-氰基苄基溴。 MS APCI m/z:788$(M+H)^+$。

实施例 91

式(III)化合物： A=B=E=H， D=2-苯氧基乙基， R^2=H

根据实施例 74 的方法，只是用(S)-3-苯氧基丁-1,2-二胺代替(S)-3-(4-氰基苄氧基)丙-1,2-二胺，制备标题化合物。(S)-3-苯氧基丁-1,2-二胺根据步骤 74b-74e 的方法制备，只是用 4-苯氧基乙基-2,2-二甲基[1,3]二氧杂环戊烷代替步骤 74b 的 4-羟基甲基-2,2-二甲基[1,3]二氧杂环戊烷。 MS APCI m/z: 758 $(M+H)^+$。

步骤 91a. 4-苯氧基乙基-2,2-二甲基[1,3]二氧杂环戊烷

向在二氯甲烷(25ml)中的 4-羟基乙基-2,2-二甲基[1,3]二氧杂环戊烷

(2.88g, 19.75 mmol,根据 Saito 等在 Tetrahedron, 48 : 4067(1992)中的方法制备)样品中加入三乙胺(3.2ml,22.7mmol)，将混合物在冰浴中冷却，滴加在二氯甲烷(25ml)中的甲苯磺酰基氯(4.14g,21.7mmol)。完成后，使反应混合物在氮气气氛下缓慢温热至室温。 5 天后，反应混合物在氯仿和 5 %碳酸氢钠之间分配。水相用氯仿提取，合并的有机层用硫酸钠干 ，真空浓缩。粗甲苯磺酸酯用快速硅胶色谱法(乙酸乙酯-己烷)纯化，得到透明油状物(1.52g,26 %)， MS DCI m/z:301/318$(M+H)^+$/$(M+NH_4)^+$。在 DMF(6ml)中的甲苯磺酸酯随后滴加到苯酚钠(通过将在 DMF(3ml)中的苯酚(0.59g,6.3mmol)加入在 DMF(10ml)中的氢化钠(60 %矿物油悬浮液， 0.28g, 7.06mmol)悬浮液中制备)冰冷溶液中。在几小时后，反应混合物在 5 %碳酸氢钠和乙酸乙酯之间分配，水相用乙酸乙酯(2x)提取，合并的有机层用硫酸镁干燥和真空浓缩，MS DCI m/z:223/240$(M+H)^+$/$(M+NH_4)^+$。

实施例 92

式(III)化合物： A=B=E=H， D=2-(苄氧基)乙基， R^2=H

根据实施例 3f-3h 的方法，只是用(S)-3-苄氧基丁-1,2-二胺代替步骤 3f 的 1,2-(R)-二氨基-3-苯基丙烷，制备标题化合物。 MS APCI m/z : 772 $(M+H)^+$。

(R)-4-苄氧基丁-1,2-二胺根据步骤 74a 的方法制备，只是用(S)-4-羟基乙基-2,2-二甲基[1,3]二氧杂环戊烷代替(S)-α,β-亚异丙基甘油，用苄基溴代替 4-氰基苄基溴，根据步骤 74b-74e 的方法制备产物。

实施例 93

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(4-甲基-1-哌嗪基)甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

步骤 93a. 式(III)化合物： A=B=E=H， D=羟甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

在室温和氮气气氛中向实施例 90 的化合物(1.88g,2.39mmol)在二氯甲烷(75ml)中的溶液中在 11 分钟内滴加三氟乙酸(2.21ml,28.7mmol)在二氯甲烷(10ml)中的溶液。 4 小时后，通过滴加 5 %碳酸氢钠(250ml)中止反应。分相，有机层用硫酸钠干燥，真空浓缩得到粗产物，其用快速硅胶色谱法(氯仿-甲醇-氨水)纯化得到标题化合物(1.04g, 65 %)。 MS DCI m/z $(M+H)^+$: 668 。

步骤 93b. 式(III)化合物： A=B=E=H, D=甲磺酰氧基甲基, R^1=甲氧基，

R^2=H

在冰浴和氮气气氛中向步骤 93a 化合物 (0.93g,1.40mmol)在吡啶(6ml)中的溶液中用移液管滴加甲磺酰基氯(0.39ml,5.04mmol)。 45 分钟后，反应混合物在氯仿和 5 %碳酸氢钠之间分配。水相用氯仿提取(4x)，合并的有机层用水(2x)洗涤，用硫酸钠干燥和真空浓缩。残余物溶解在甲苯中，真空浓缩 (3x)，得到标题化合物，其直接用于下一步骤。 MS APCI $(M+H)^+$m/z:746 。

步骤 93c. 式(III)化合物： A=B=E=H， D=(4-甲基-1-哌嗪基)甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

在步骤 93b 的化合物(0.075g,0.10mmol)在乙腈(3ml)中的溶液中，加入 N-甲基哌嗪(0.110ml,1.0mmol,Aldrich)，混合物在氮气中回流加热过夜。随后真空浓缩，用快速硅胶色谱法(用氯仿-甲醇-氨水洗脱)，得到标题化合物 (0.0197g， 26 %)， MS APCI $(M+H)^+$m/z750 。

实施例 94

式(III)化合物： A=B=E=H， D=N-甲基-N-苄基氨基甲基,R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 93c 的方法，只是用 N-苄基甲胺代替 N-甲基哌嗪，制备标题化合物。 MS APCI $(M+H)^+$m/z771 。

实施例 95

式(III)化合物： A=B=E=H， D=N-吗啉基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 93c 的方法，只是用吗啉代替 N-甲基哌嗪，制备标题化合物。 MS APCI $(M+H)^+$m/z737 。

实施例 96

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(1-哌啶基)甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 93c 的方法，只是用哌啶代替 N-甲基哌嗪，制备标题化合物。 MS APCI $(M+H)^+$m/z737 。

实施例 97

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(N,N-二甲基)氨基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 93c 的方法，只是用二甲胺代替 N-甲基哌嗪，制备标题化

合物。 MS APCI $(M+H)^+$m/z723 。

实施例 98

式(III)化合物： A=B=E=H， D=羟甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

在室温和氮气气氛中向实施例 90 的化合物(1.88g,2.39mmol)在二氯甲烷(75ml)中的溶液中在 11 分钟内滴加三氟乙酸(2.21ml,28.7mmol)在二氯甲烷(10ml)中的溶液。 4 小时后，通过滴加 5 %碳酸氢钠(250ml)中止反应。分相，有机层用硫酸钠干燥，真空浓缩得到粗产物，其用快速硅胶色谱法(氯仿-甲醇-氨水)纯化得到标题化合物(1.04g, 65 %)。 MS DCI m/z $(M+H)^+$: 668 。

实施例 99

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(4-甲硫基)甲氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 74 的方法，只是用(S)-3-((甲硫基)甲氧基)丙-1,2-二胺代替(S)-3-(4-氰基苄氧基)丙-1,2-二胺，制备标题化合物。(S)-3-((甲硫基)甲氧基)丙-1,2-二胺根据步骤 74a-74e 的方法制备，只是用氯甲基甲基亚砜代替步骤 74a 的 4-氰基苄基溴。 MS m/z$(M+H)^+$:758 。

实施例 100

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(3,5-二甲氧基苄氧基)甲基,R^1=甲氧基,R^2=H

根据实施例 74 的方法，只是用(S)-3-(3,5-二甲氧基苄氧基)丙-1,2-二胺代替(S)-3-(4-氰基苄氧基)丙-1,2-二胺，制备标题化合物。(S)-3-(3,5-二甲氧基苄氧基)丙-1,2-二胺根据步骤 74a-74e 的方法制备，只是用 3,5-二甲氧基苄基溴代替步骤 74a 的 4-氰基苄基溴。 m.p. 64-65 ℃。 MS m/z$(M+H)^+$:758 。

实施例 101

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(4-氟苄氧基)甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 74 的方法，只是用(S)-3-(4-氟苄氧基)丙-1,2-二胺代替(S)-3-(4-氰基苄氧基)丙-1,2-二胺，制备标题化合物。(S)-3-(4-氟苄氧基)丙-1,2-二胺根据步骤 74a-74e 的方法制备，只是用 4-氟苄基溴代替步骤 74a 的 4-氰基苄基溴。 mp 107.2-108.5 ℃。 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) d 0.88 (t, 3H), 1.06 (d, 3H), 1.21 (d, 3H), 1.26 (d, 3H), 1.29 (d, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.41 (d, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.50 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.73 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.95 (d, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.34 (m, 2H).

实施例 102

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(2-氟苄氧基)甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 74 的方法，只是用(S)-3-(2-氟苄氧基)丙-1,2-二胺代替(S)-3-(4-氰基苄氧基)丙-1,2-二胺，制备标题化合物。(S)-3-(2-氟苄氧基)丙-1,2-二胺根据步骤 74a-74e 的方法制备，只是用 2-氟苄基溴代替步骤 74a 的 4-氰基苄基溴。 mp 106.9-108.8 ℃。

实施例 103

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(4-溴苄氧基)甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 74 的方法，只是用(S)-3-(4-溴苄氧基)丙-1,2-二胺代替(S)-3-(4-氰基苄氧基)丙-1,2-二胺，制备标题化合物。(S)-3-(4-溴苄氧基)丙-1,2-二胺根据步骤 74a-74e 的方法制备，只是用 4-溴苄基溴代替步骤 74a 的 4-氰基苄基溴。 mp 111.5-112.3 ℃。

实施例 104

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(2-溴苄氧基)甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 74 的方法，只是用(S)-3-(2-溴苄氧基)丙-1,2-二胺代替(S)-3-(4-氰基苄氧基)丙-1,2-二胺，制备标题化合物。(S)-3-(2-溴苄氧基)丙-1,2-二胺根据步骤 74a-74e 的方法制备，只是用 2-溴苄基溴代替步骤 74a 的 4-氰基苄基溴。 mp 87.0-88.0 ℃。

实施例 105

式(III)化合物： A=B=E=H， D=(3-溴苄氧基)甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 74 的方法，只是用(S)-3-(3-溴苄氧基)丙-1,2-二胺代替(S)-3-(4-氰基苄氧基)丙-1,2-二胺，制备标题化合物。(S)-3-(3-溴苄氧基)丙-1,2-二胺根据步骤 74a-74e 的方法制备，只是用 3-溴苄基溴代替步骤 74a 的 4-氰基苄基溴。 mp 104.0-105.0 ℃。

实施例 106

式(III)化合物:A=D=H； B 和 E 一起构成-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-,R^1=甲氧基,R^2=H

由实施例 13 得到标题化合物，该实施例的产物是化合物(B=E=H 和

A=D=H)的混合物，通过用硅胶色谱法，用 2-5 % 甲醇/二氯甲烷洗脱得到本发明的标题化合物。 MS m/z(M+H)$^+$： 692 。

实施例 107

式(III)化合物:A=D=H； B 和 E 一起构成-$CH_2CH_2CH_2$-， R^1=甲氧基， R^2=H

由实施例 17 得到标题化合物，该实施例的产物是化合物(B=E=H 和 A=D=H)的混合物，通过用硅胶色谱法，用 2-5 % 甲醇/二氯甲烷洗脱得到本发明的标题化合物。 MS m/z(M+H)$^+$： 678 。

实施例 108

式(III)化合物:A=D=H； B 和 E 一起构成-CH_2OCH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H

由实施例 18 得到标题化合物，该实施例的产物是化合物(B=E=H 和 A=D=H)的混合物，通过用硅胶色谱法，用 2-5 % 甲醇/二氯甲烷洗脱得到本发明的标题化合物。 MS m/z(M+H)$^+$： 680 。

实施例 109

式(III)化合物:A=D=H； B 和 E 一起构成-CH_2NHCH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H

由实施例 19 得到标题化合物，该实施例的产物是化合物(B=E=H 和 A=D=H)的混合物，通过用硅胶色谱法，用 2-5 % 甲醇/二氯甲烷洗脱得到本发明的标题化合物。 MS m/z(M+H)$^+$： 679 。

实施例 110

式(III)化合物:A=D=H； B 和 E 一起构成-CH_2N(苄基)CH_2-,R^1=甲氧基,R^2=H

根据实施例 21 的方法用苄基溴处理实施例 109 的化合物得到标题化合物。 MS m/z(M+H)$^+$： 769 。

实施例 111

式(III)化合物:A=D=H； B 和 E 一起构成-CH_2N(苯基-$CH_2CH_2CH_2$)CH_2-，R^1=甲氧基， R^2=H

在室温下在二异丙基乙基胺存在下在 THF 中用 3-苯基丙基溴处理实施例 109 的化合物得到标题化合物。 MS m/z(M+H)$^+$： 797 。

实施例 112

式(III)化合物:B=E=H； A 和 D 一起构成-CH_2N(苯基-$CH_2CH_2CH_2$)CH_2-，R^1=甲氧基， R^2=H

在室温下在 THF 中用 3-苯基丙基溴处理实施例 19 的化合物得到标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$： 797 。

实施例 113

式(III)化合物:B=E=H； A 和 D 一起构成-CH_2N(苯基-$CH(CH_3)$-)-CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H

在室温下在 THF 中用 1-苯基乙基溴处理实施例 19 的化合物得到标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$： 783 。

实施例 114

式(III)化合物:B=E=H； A 和 D 一起构成-$CH_2N(CH_3)-CH_2$-,R^1=甲氧基,R^2=H

在室温下在 THF 中用甲基溴处理实施例 19 的化合物得到标题化合物，得到的季铵盐混合物在回流丙酮中用苯硫酚和碳酸钠处理得到标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$： 693 。

实施例 115

式(III)化合物:B=E=H； A 和 D 一起构成-$CH_2N(CH_3CH_2)-CH_2$-， R^1=甲氧基， R^2=H

在 4atm 氢气和 10 % Pd/C 存在下在乙醇中用乙醛和乙酸处理实施例 19 的化合物得到标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$： 707 。

实施例 116

式(III)化合物:B=E=H； A 和 D 一起构成-CH_2N(烯丙基)-CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 112 的方法用烯丙基溴处理实施例 19 的化合物得到标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$： 719 。

实施例 117

式(III)化合物:B=E=H； A 和 D 一起构成-CH_2N(炔丙基)-CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 112 的方法用炔丙基溴处理实施例 19 的化合物得到标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$： 717 。

实施例 118

式(III)化合物： B=E=H； A 和 D 一起构成-CH_2N(4-硝基苯基-CH_2CH_2)-CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H

在室温下在二异丙基乙基胺存在下在二氯甲烷中用 2-(4-硝基苯基)乙基溴处理实施例 19 的化合物得到标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$： 828 。

实施例 119

式(III)化合物： B=E=H； A 和 D 一起构成-CH_2N(2-硝基苯基-CH_2CH_2)-CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H

在室温下在二异丙基乙基胺存在下在二氯甲烷中用 2-(2-硝基苯基)乙基溴处理实施例 19 的化合物得到标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$： 828 。

实施例 120

式(III)化合物： B=E=H； A 和 D 一起构成-CH_2N(3-硝基苯基-CH_2CH_2)-CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H

在室温下在二异丙基乙基胺存在下在二氯甲烷中用 2-(3-硝基苯基)乙基溴处理实施例 19 的化合物得到标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$： 828 。

实施例 121

式(III)化合物： B=E=H； A 和 D 一起构成-CH_2N(4-NH_2-苯基-CH_2CH_2)-CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H

在 10 % Pd/C 存在下在甲醇中用 1atm 氢气还原实施例 118 的化合物得到标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$： 798 。

实施例 122

式(III)化合物： B=E=H； A 和 D 一起构成-CH_2N(4-NH(乙酰基)-苯基-CH_2CH_2)-CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H

用在二氯甲烷中的乙酐处理实施例 121 的化合物，随后在甲醇中回流得到标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$： 840 。

实施例 123

式(III)化合物： B=E=H； A 和 D 一起构成-CH_2N(2-硝基苄基-SO_2)-CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 118 的方法用 2-硝基苄基磺酰基氯处理实施例 19 的化合物得到标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$： 878 。

实施例 124

式(III)化合物： B=E=H;A 和 D 一起构成-CH_2N(CHO)-CH_2-,R^1=甲氧基,R^2=H

在 10 % Pd/C 存在下在室温下在甲醇中用 5 % 甲酸处理实施例 21 的化合物得到标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$： 707 。

实施例 125

式(III)化合物： B=E=H； A 和 D 一起构成-CH_2N(乙酰基)-CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H

在室温下用乙酸乙酯处理实施例 19 的化合物得到标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$： 721 。

实施例 126

式(III)化合物： B=E=H； A 和 D 一起构成-CH_2N(2-甲氧基乙基)-CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 111 的方法用 2-甲氧基乙基溴处理实施例 19 的化合物得到标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$： 737 。

实施例 127

式(III)化合物： B=E=H； A 和 D 一起构成-CH_2N(2,2-二甲氧基乙基)-CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 111 的方法用 2,2-二乙氧基乙基溴处理实施例 19 的化合物得到标题化合物。 MS m/z(M+H)$^+$： 767 。

实施例 128

式(III)化合物： B=E=H； A 和 D 一起构成-CH_2N(2-苯氧基乙基)-CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 118 的方法用 2-苯氧基乙基溴处理实施例 19 的化合物得到标题化合物。 MS m/z(M+H)$^+$： 799 。

实施例 129

式(III)化合物： B=E=H； A 和 D 一起构成-CH_2N(2-(二甲氨基)乙基)-CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 111 的方法用 1,2-二溴乙烷处理实施例 19 的化合物，随后在室温下用二甲胺处理得到标题化合物。 MS m/z(M+H)$^+$： 750 。

实施例 130

式(III)化合物： B=E=H； A 和 D 一起构成-CH_2N(2-(乙氧基羰基)乙基)-CH_2-， R^1=甲氧基， R^2=H

在室温下用在 THF 中的丙烯酸甲酯处理实施例 19 的化合物，得到标题化合物。 MS m/z(M+H)$^+$： 799 。

实施例 131

式(III)化合物： B=D=E=H； A=N-苄基氨基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

在 0 ℃用在二氯甲烷中的甲磺酰基氯(2 当量)和三乙胺处理实施例 63 的化合物，随后在 140 ℃用在乙腈中的苄胺处理得到标题化合物。 MS m/z(M+H)$^+$： 757 。

实施例 132

式(III)化合物： B=D=E=H;A=N-苄基-N-甲基氨基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

在 140 ℃用在乙腈中的 N-苄基-N-甲胺处理实施例 131 的中间体甲磺酰基化合物得到标题化合物。 MS m/z(M+H)$^+$： 771 。

实施例 133

式(III)化合物： D=E=H； A=N-苄基-N-甲基氨基甲基， B=苯硫基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

在室温下用在 THF 中的甲基溴(3 当量)处理实施例 21 的化合物，随后在回流的丙酮中用苯硫酚和碳酸钠处理得到标题化合物。产物的混合物用硅胶色谱法分离。 MS m/z$(M+H)^+$： 893 。

实施例 134

式(III)化合物： D=E=H； A=N-苄基-N-甲基氨基甲基， B=甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

在室温下用在乙醇中的过量阮内镍处理实施例 133 的化合物 24 小时，得到标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$： 785 。

实施例 135

式(III)化合物： D=E=H； A=二甲基氨基甲基， B=苯硫基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

用甲基溴(2 当量)处理实施例 19 的化合物，随后在回流的丙酮中用苯硫酚和碳酸钠处理得到标题化合物。产物的混合物用硅胶色谱法分离。 MS m/z $(M+H)^+$： 817 。

实施例 136

式(III)化合物： D=E=H； A=二甲基氨基甲基， B=甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

在室温下用在乙醇中的过量阮内镍处理实施例 135 的化合物 30 分钟，得到标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$： 709 。

实施例 137

式(III)化合物： B=D=E=H； A=(4-喹啉基)羧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

由实施例 63 的化合物(式(III)化合物:A=羟基甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H)开始，通过在室温下在二氯甲烷中用喹啉-4-羧酸在二环己基碳化二亚胺和二甲氨基吡啶酯化，随后分离和用回流的甲醇处理中间体 24 小时制备标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$:823 。

实施例 138

式(III)化合物： B=D=E=H； A=(4-吡啶基)羧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

由实施例 63 的化合物(式(III)化合物:A=羟基甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H)开始，通过在室温下在二氯甲烷中用吡啶甲酸在二环己基碳化二亚胺和二甲氨基吡啶酯化，随后分离和用回流的甲醇处理中间体 24 小时制备标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$:773 。

实施例 139

式(III)化合物： B=D=E=H； A=苯甲酰基氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

由实施例 63 的化合物(式(III)化合物:A=羟基甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H)开始，通过在室温下在二氯甲烷中用苯甲酸在二环己基碳化二亚胺和二甲氨基吡啶酯化，随后分离和用回流的甲醇处理中间体 24 小时制备标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$:772 。

实施例 140

式(III)化合物： B=D=E=H;A=4-硝基苯甲酰基氧基甲基,R^1=甲氧基， R^2=H

由实施例 63 的化合物(式(III)化合物:A=羟基甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H)开始，通过在室温下在二氯甲烷中用 4-硝基苯甲酸在二环己基碳化二亚胺和二甲氨基吡啶酯化，随后分离和用回流的甲醇处理中间体 24 小时制备标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$:817 。

实施例 141

式(III)化合物： B=D=E=H;A=4-氯苯甲酰基氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

由实施例 63 的化合物(式(III)化合物:A=羟基甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H)开始，通过在室温下在二氯甲烷中用 4-氯苯甲酸在二环己基碳化二亚胺和二甲氨基吡啶酯化，随后分离和用回流的甲醇处理中间体 24 小时制备标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$:806 。

实施例 142

式(III)化合物： B=D=E=H； A=(2-喹啉基)羧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

由实施例 63 的化合物(式(III)化合物:A=羟基甲基， B=D=E=H， R^1=甲

氧基， R^2=H)开始，通过在室温下在二氯甲烷中用喹啉-2-羧酸在二环己基碳化二亚胺和二甲氨基吡啶酯化，随后分离和用回流的甲醇处理中间体 24 小时制备标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$:823 。

实施例 143

式(III)化合物： B=D=E=H;A=(1-甲基-2-吲哚基)羧基甲基,R^1=甲氧基,R^2=H

由实施例 63 的化合物(式(III)化合物:A=羟基甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H)开始，通过在室温下在二氯甲烷中用 1-甲基-2-吲哚羧酸在二环己基碳化二亚胺和二甲氨基吡啶酯化，随后分离和用回流的甲醇处理中间体 24 小时制备标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$:825 。

实施例 144

式(III)化合物： B=D=E=H； A=(4-吲哚基)羧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

由实施例 63 的化合物(式(III)化合物:A=羟基甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H)开始,通过在室温下在二氯甲烷中用 4-吲哚羧酸在二环己基碳化二亚胺和二甲氨基吡啶酯化，随后分离和用回流的甲醇处理中间体 24 小时制备标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$:811 。

实施例 145

式(III)化合物： B=D=E=H； A=(2-吲哚基)羧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

由实施例 63 的化合物(式(III)化合物:A=羟基甲基， B=D=E=H， R^1=甲氧基， R^2=H)开始,通过在室温下在二氯甲烷中用 2-吲哚羧酸在二环己基碳化二亚胺和二甲氨基吡啶酯化，随后分离和用回流的甲醇处理中间体 24 小时制备标题化合物。

实施例 146

式(III)化合物： B=D=H； A=E=苯甲酰基氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

在室温下在乙醇中在碳酸氢钠存在下在 10 % Pd/C 存在下用氢气处理实施例 57 的化合物得到标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$： 878 。

实施例 147

式(III)化合物： A=E=H； B=D=(4-氯)苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

147a. (S,S)-(+)-1,4-双-O-(4-氯苄基)-2,3-丁二胺

根据实施例 10 步骤 a-c 的方法，只是用(S,S)-(+)-1,4-双-O-(4-氯苄基)-苏氨醇(Aldrich)代替内消旋-2,3-丁二醇，得到标题化合物。

147b. 式(III)化合物:A=E=H； B=D=(4-氯)苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 10 步骤 d-f 的方法，用步骤 147a 的二胺代替步骤 10d 的内消旋-2,3-丁二胺，制备标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$:946 。

实施例 148

式(III)化合物： B=E=H； A=D=(4-氯)苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

148a. (S,R)-(+)-1,4-双-O-(4-氯苄基)-2,3-丁二胺

根据实施例 10 步骤 a-c 的方法，只是用内消旋-1,4-双-O-(4-氯苄基)-苏氨醇(Aldrich)代替内消旋-2,3-丁二醇，得到标题化合物。

148b. 式(III)化合物:B=E=H； A=D=(4-氯)苄氧基甲基， R^1=甲氧基， R^2=H

根据实施例 10 步骤 d-f 的方法，用步骤 148a 的二胺代替步骤 10d 的内消旋-2,3-丁二胺，制备标题化合物。 MS m/z$(M+H)^+$:946 。

实施例 149

抗菌活性的体外试验

本发明的代表性化合物如下进行体外抗菌试验：制备含有与 10ml 无菌 Brain Heart Infusion(BHI)琼脂(Difco 0418-01-5)混合的试验化合物的连续稀释液的 12 陪替氏培养皿，每个板用Steer replicator block 以多达 32 种不种微生物的 1： 100(或者对于缓慢生长的菌株，例如微球菌和链球菌为 1： 10)稀释液培养接种，培养板在 35-37 ℃培养 20-24 小时。此外，制备使用不含有试验化合物的 BHI 琼脂的对照板，在每次试验开始和结束时培养。

还制备含有对于所试验的生物有已知敏感性类型的与试验化合物属于相同抗菌种类的化合物的附加板，作为进一步的对照组培养，并且以提供试验-试验的可比性。红霉素 A 用于该用途。

在培养后，用肉眼检查每个板。最小抑制浓度(MIC)定义为与生长对照组相比较在接种点导致没有生长、轻微糊涂或稀疏分离菌落的药物的最低浓度。示于表 1 的试验结果说明了本发明的化合物的抗菌活性。

在另外的试验中，根据上述方案测试了本发明的代表性化合物对流感嗜血杆菌(H. Influenza)Dill AMP R 菌株的体外抗菌活性。示于如下表 2 的试验结果说明了本发明的化合物对流感嗜血杆菌 Dill AMP R 菌株的抗菌活性。

表 1

选择的化合物的抗菌活性(MIC)

微生物	红霉素 A（参考标准）	实施例 1 化合物	实施例 3 化合物	实施例 4 化合物	实施例 5 化合物	实施例 6 化合物	实施例 7 化合物
金黄色葡萄球菌 ATCC 6538P	0.2	6.2	0.39	0.2	0.2	0.1	3.1
金黄色葡萄球菌 A5177	6.2	6.2	0.39	0.2	na	0.05	na
金黄色葡萄球菌 A-5278	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100
金黄色葡萄球菌 CMX 642A	0.39	6.2	0.39	0.78	0.2	0.1	3.1
金黄色葡萄球菌 NCTC10649M	0.2	6.2	0.39	0.78	0.2	0.1	3.1
金黄色葡萄球菌 CMX553	0.2	6.2	0.39	0.78	0.2	0.2	3.1
金黄色葡萄球菌 1775	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100
表皮葡萄球菌 3519	0.39	12.5	0.39	0.78	0.2	0.1	1.56
尿肠球菌 ATCC8043	0.05	0.78	0.05	0.1	0.05	0.1	0.39
牛链球菌 A-5169	0.05	0.39	0.02	0.02	0.01	0.01	0.2
无乳链球菌 CMX508	0.05	0.39	0.01	0.005	0.02	0.02	0.2
化脓链球菌 EES61	0.05	0.39	0.01	0.05	0.02	0.02	0.2
化脓链球菌 930	>100	>100	100	>100	>100	>100	50
化脓链球菌 PIU2548	6.2	0.78	na	na	0.39	0.39	1.56
藤黄微球菌 ATCC9341	0.02	0.39	0.1	0.1	0.05	0.02	0.39
藤黄微球菌 ATCC4698	0.2	0.39	0.39	0.39	0.2	0.1	1.56
大肠埃希氏菌 JUHL	100	na	>100	>100	12.5	12.5	>100
大肠埃希氏菌 SS	0.2	na	na	na	0.39	0.02	3.1
大肠埃希氏菌 DC-2	>100	0.78	>100	100	12.5	12.5	>100
大肠埃希氏菌 H560	25	50	>100	25	3.1	3.1	>100
大肠埃希氏菌 KNK437	50	25	>100	>100	6.2	6.2	>100
产气肠杆菌 ATCC13048	100	>100	>100	100	50	12.5	>100
肺炎克雷伯氏菌 ATCC8045	100	>100	>100	>100	50	12.5	>100
斯氏普罗威登斯菌 CMX640	>100	100	>100	>100	>100	100	>100
铜绿假单胞菌 BMH10	>100	>100	>100	>100	50	50	>100
铜绿假单胞菌 5007	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100
铜绿假单胞菌 K799/WT	50	>100	>100	>100	50	25	>100
铜绿假单胞菌 K799/61	0.78	>100	3.1	1.56	0.78	0.39	6.2
洋葱假单胞菌 2961	>100	12.5	>100	>100	25	50	>100
乙酸钙不动杆菌 CMX669	6.2	>100	>100	25	12.5	12.5	50
铜绿假单胞菌 DPHD-5263	>100	50	>100	>100	>100	12.5	>100
铜绿假单胞菌 DPHD-2862	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH442	>100	>100	>100	100	>100	>100	>100
耻垢分支杆菌 ATCC114	0.02	3.1	>100	na	0.2	na	1.56

表 1

选择的化合物的抗菌活性(MIC)

微生物	实施例 8 化合物	实施例 9 化合物	实施例 10 化合物	实施例 11 化合物	实施例 13 化合物	实施例 14 化合物	实施例 16 化合物
金黄色葡萄球菌 ATCC 6538P	0.78	0.39	0.39	0.39	0.78	0.1	0.2
金黄色葡萄球菌 A5177	0.78	0.39	na	0.39	0.78	6.2	0.39
金黄色葡萄球菌 A-5278	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
金黄色葡萄球菌 CMX 642A	0.78	0.39	0.39	0.39	0.78	0.2	0.2
金黄色葡萄球菌 NCTC10649M	0.78	0.2	0.39	0.39	0.78	0.2	0.2
金黄色葡萄球菌 CMX553	0.78	0.39	0.39	0.39	0.78	0.1	0.39
金黄色葡萄球菌 1775	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
表皮葡萄球菌 3519	0.78	0.39	0.39	0.39	0.78	0.2	0.2
尿肠球菌 ATCC8043	0.78	0.05	na	0.1	0.1	0.05	0.2
牛链球菌 A-5169	0.1	na	0.05	0.01	-	<-0.005	0.02
无乳链球菌 CMX508	0.1	0.01	na	0.05	0.02	0.01	0.05
化脓链球菌 EES61	0.1	0.01	na	0.005	0.02	<-0.005	0.01
化脓链球菌 930	>100	>100	>100	>100	>100	-	>100
化脓链球菌 PIU2548	0.78	0.39	0.39	0.39	0.2	1.56	-
藤黄微球菌 ATCC9341	1.56	0.1	0.1	0.2	0.2	0.78	0.02
藤黄微球菌 ATCC4698	1.56	0.39	0.2	0.39	0.78	0.78	0.2
大肠埃希氏菌 JUHL	100	na	25	25	50	50	12.5
大肠埃希氏菌 SS	0.78	na	0.2	0.39	0.39	0.39	0.1
大肠埃希氏菌 DC-2	50	25	25	25	100	50	12.5
大肠埃希氏菌 H560	25	25	25	6.2	50	50	6.2
大肠埃希氏菌 KNK437	100	100	na	25	100	100	12.5
产气肠杆菌 ATCC13048	100	25	50	25	100	100	12.5
肺炎克雷伯氏菌 ATCC8045	100	25	na	12.5	100	25	12.5
斯氏普罗威登斯菌 CMX640	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 BMH10	100	100	>100	>100	>100	100	50
铜绿假单胞菌 5007	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 K799/WT	100	100	na	>100	>100	100	100
铜绿假单胞菌 K799/61	na	6.2	na	na	3.1	3.1	0.39
洋葱假单胞菌 2961	>100	>100	100	>100	>100	-	>100
乙酸钙不动杆菌 CMX669	25	12.5	25	6.2	>100	12.5	12.5
铜绿假单胞菌 DPHD-5263	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 DPHD-2862	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH442	>100	>100	>100	>100	3.1	>100	>100
耻垢分支杆菌 ATCC114	6.2	3.1	6.2	6.2	0.39	3.1	1.56

表 1

选择的化合物的抗菌活性(MIC)

微生物	实施例 17 化合物	实施例 18 化合物	实施例 19 化合物	实施例 20 化合物	实施例 21 化合物	实施例 23 化合物	实施例 24 化合物
金黄色葡萄球菌 ATCC 6538P	0.78	0.39	0.39	1.56	0.78	0.2	0.78
金黄色葡萄球菌 A5177	0.78	0.78	0.39	0.78	0.78	0.2	0.78
金黄色葡萄球菌 A-5278	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
金黄色葡萄球菌 CMX 642A	0.78	0.78	0.39	1.56	6.2	0.2	0.78
金黄色葡萄球菌 NCTC10649M	0.78	0.78	0.39	1.56	0.78	0.2	0.78
金黄色葡萄球菌 CMX553	0.78	0.78	0.39	1.56	0.78	0.2	0.78
金黄色葡萄球菌 1775	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
表皮葡萄球菌 3519	0.78	0.78	0.39	0.78	0.78	0.78	0.78
尿肠球菌 ATCC8043	0.2	0.1	0.05	0.39	0.2	0.05	0.2
牛链球菌 A-5169	0.02	0.05	0.005	0.1	0.05	<=0.005	0.05
无乳链球菌 CMX508	0.05	0.05	0.05	0.1	0.05	<=0.005	0.2
化脓链球菌 EES61	0.05	0.05	0.05	0.005	0.01	<=0.005	0.05
化脓链球菌 930	>100	>100	>100	>100	100	>100	100
化脓链球菌 PIU2548	0.39	0.39	0.78	0.78	0.39	0.78	0.78
藤黄微球菌 ATCC9341	0.1	0.05	0.1	0.39	0.78	0.05	0.2
藤黄微球菌 ATCC4698	0.78	0.78	0.2	0.78	3.1	0.2	0.78
大肠埃希氏菌 JUHL	>100	-	12.5	>100	>100	50	>100
大肠埃希氏菌 SS	0.78	0.78	0.2	3.1	1.56	0.05	6.2
大肠埃希氏菌 DC-2	>100	>100	6.2	>100	100	12.5	>100
大肠埃希氏菌 H560	100	>100	3.1	100	50	6.2	>100
大肠埃希氏菌 KNK437	>100	>100	6.2	>100	>100	25	>100
产气肠杆菌 ATCC13048	>100	>100	12.5	>100	>100	100	>100
肺炎克雷伯氏菌 ATCC8045	>100	>100	12.5	>100	>100	100	>100
斯氏普罗威登斯菌 CMX640	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 BMH10	>100	>100	50	>100	100	>100	>100
铜绿假单胞菌 5007	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 K799/WT	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100
铜绿假单胞菌 K799/61	12.5	6.2	0.39	6.2	3.1	0.2	6.2
洋葱假单胞菌 2961	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100
乙酸钙不动杆菌 CMX669	100	>100	6.2	100	50	6.2	>100
铜绿假单胞菌 DPHD-5263	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 DPHD-2862	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH442	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
耻垢分支杆菌 ATCC114	12.5	3.1	3.1	3.1	-	0.39	1.56

表 1

选择的化合物的抗菌活性(MIC)

微生物	实施例 25 化合物	实施例 35 化合物	实施例 36 化合物	实施例 37 化合物	实施例 39 化合物	实施例 40 化合物	实施例 41 化合物
金黄色葡萄球菌 ATCC 6538P	0.78	0.39	0.2	0.1	0.78	0.78	0.05
金黄色葡萄球菌 A5177	0.78	-	-	0.1	0.39	0.78	0.05
金黄色葡萄球菌 A-5278	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
金黄色葡萄球菌 CMX 642A	0.78	0.78	0.2	0.1	0.78	0.78	0.05
金黄色葡萄球菌 NCTC10649M	0.39	0.78	0.2	0.1	0.39	0.78	0.05
金黄色葡萄球菌 CMX553	0.78	-	-	0.1	0.39	0.78	0.05
金黄色葡萄球菌 1775	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
表皮葡萄球菌 3519	0.78	0.39	0.2	0.1	0.78	0.39	-
尿肠球菌 ATCC8043	0.1	0.2	0.2	0.05	0.1	0.05	0.02
牛链球菌 A-5169	0.1	0.01	0.01	<=0.005	0.01	0.02	<=0.005
无乳链球菌 CMX508	0.1	0.02	0.05	0.02	0.05	0.05	0.02
化脓链球菌 EES61	0.05	-	-	<=0.005	0.01	0.02	0.01
化脓链球菌 930	>100	50	50	100	100	100	>100
化脓链球菌 PIU2548	0.78	0.39	0.39	0.39	0.2	0.2	0.2
膝黄微球菌 ATCC9341	0.1	0.2	0.05	0.01	0.1	0.05	0.01
膝黄微球菌 ATCC4698	0.39	-	-	0.2	0.2	0.39	0.1
大肠埃希氏菌 JUHL	>100	>100	50	50	100	>100	6.2
大肠埃希氏菌 SS	0.78	-	-	0.39	0.39	0.78	0.2
大肠埃希氏菌 DC-2	>100	-	-	25	100	100	3.1
大肠埃希氏菌 H560	100	50	25	25	25	25	1.56
大肠埃希氏菌 KNK437	>100	100	12.5	25	100	>100	6.2
产气肠杆菌 ATCC13048	>100	100	25	50	>100	>100	12.5
肺炎克雷伯氏菌 ATCC8045	>100	>100	50	50	>100	>100	25
斯氏普罗威登斯菌 CMX640	>100	>100	100	>100	>100	>100	50
铜绿假单胞菌 BMH10	>100	>100	50	50	50	>100	50
铜绿假单胞菌 5007	>100	>100	100	>100	>100	>100	50
铜绿假单胞菌 K799/WT	100	>100	50	>100	100	>100	12.5
铜绿假单胞菌 K799/61	0.78	3.1	1.56	0.78	1.56	0.78	0.2
洋葱假单胞菌 2961	>100	100	50	100	100	>100	12.5
乙酸钙不动杆菌 CMX669	100	50	50	25	50	50	6.2
铜绿假单胞菌 DPHD-5263	>100	>100	50	>100	>100	>100	12.5
铜绿假单胞菌 DPHD-2862	>100	>100	50	>100	>100	>100	50
CANDIDA ALBICANS CCH442	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100
耻垢分支杆菌 ATCC114	3.1	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.2

表 1

选择的化合物的抗菌活性(MIC)

微生物	实施例 52 化合物	实施例 58 化合物	实施例 62 化合物	实施例 63 化合物	实施例 64 化合物	实施例 65 化合物	实施例 66 化合物
金黄色葡萄球菌 ATCC 6538P	0.78	0.78	0.2	0.78	0.39	0.39	0.1
金黄色葡萄球菌 A5177	0.78	0.78	0.2	0.78	0.2	0.39	0.1
金黄色葡萄球菌 A-5278	>100	>100	>100	>100	50	>100	>100
金黄色葡萄球菌 CMX 642A	0.78	0.78	0.2	1.56	0.39	0.39	0.2
金黄色葡萄球菌 NCTC10649M	0.78	0.78	0.2	0.78	0.2	0.39	0.1
金黄色葡萄球菌 CMX553	0.78	0.78	0.2	1.56	0.2	0.39	0.2
金黄色葡萄球菌 1775	>100	>100	>100	>100	50	>100	>100
表皮葡萄球菌 3519	0.78	0.78	0.2	0.78	0.39	0.39	0.2
尿肠球菌 ATCC8043	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2	0.1	0.02
牛链球菌 A-5169	0.05	0.01	0.1	0.05	0.1	0.01	0.01
无乳链球菌 CMX508	0.05	0.02	0.1	0.2	0.1	0.02	0.01
化脓链球菌 EES61	0.05	0.01	0.1	0.1	0.05	0.02	0.01
化脓链球菌 930	>100	>100	>100	>100	25	>100	>100
化脓链球菌 PIU2548	1.56	0.39	0.2	-	0.78	1.56	0.39
藤黄微球菌 ATCC9341	0.1	0.1	0.01	0.2	0.1	0.05	0.02
藤黄微球菌 ATCC4698	0.39	0.39	0.02	0.78	0.78	0.39	0.2
大肠埃希氏菌 JUHL	100	>100	12.5	-	-	50	25
大肠埃希氏菌 SS	0.39	0.39	0.2	0.78	6.2	0.39	0.39
大肠埃希氏菌 DC-2	100	>100	50	>100	>100	50	12.5
大肠埃希氏菌 H560	50	50	100	50	>100	50	12.5
大肠埃希氏菌 KNK437	100	>100	100	>100	>100	100	25
产气肠杆菌 ATCC13048	>100	>100	25	>100	>100	>100	>100
肺炎克雷伯氏菌 ATCC8045	>100	>100	25	>100	>100	>100	>100
斯氏普罗威登斯菌 CMX640	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 BMH10	>100	>100	100	>100	>100	>100	100
铜绿假单胞菌 5007	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 K799/WT	>100	>100	25	>100	>100	>100	100
铜绿假单胞菌 K799/61	1.56	3.1	0.2	1.56	12.5	0.78	0.39
洋葱假单胞菌 2961	>100	>100	12.5	>100	>100	100	100
乙酸钙不动杆菌 CMX669	50	>100	12.5	100	>100	100	25
铜绿假单胞菌 DPHD-5263	>100	>100	50	>100	>100	>100	100
铜绿假单胞菌 DPHD-2862	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH442	>100	>100	>100	>100	50	>100	>100
耻垢分支杆菌 ATCC114	12.5	3.1	0.1	6.2	1.56	6.2	0.39

表 1

选择的化合物的抗菌活性(MIC)

微生物	实施例 68 化合物	实施例 69 化合物	实施例 70 化合物	实施例 71 化合物	实施例 72 化合物	实施例 73 化合物
金黄色葡萄球菌 ATCC 6538P	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1
金黄色葡萄球菌 A5177	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1
金黄色葡萄球菌 A-5278	>100	>100	100	>100	>100	>100
金黄色葡萄球菌 CMX 642A	0.2	0.39	0.2	0.1	0.1	0.1
金黄色葡萄球菌 NCTC10649M	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1
金黄色葡萄球菌 CMX553	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1
金黄色葡萄球菌 1775	>100	>100	100	>100	>100	>100
表皮葡萄球菌 3519	0.39	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1
尿肠球菌 ATCC8043	0.2	0.1	0.1	0.05	0.05	0.05
牛链球菌 A-5169	0.05	0.01	0.01	0.02	<=0.005	0.01
无乳链球菌 CMX508	0.05	0.02	0.05	0.01	0.01	<=0.005
化脓链球菌 EES61	0.1	0.02	0.02	0.01	0.01	<=0.005
化脓链球菌 930	50	>100	50	25	50	100
化脓链球菌 PIU2548	0.78	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39
藤黄微球菌 ATCC9341	0.1	0.05	0.1	0.01	<=0.005	0.01
藤黄微球菌 ATCC4698	0.39	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1
大肠埃希氏菌 JUHL	-	100	100	25	50	50
大肠埃希氏菌 SS	1.56	0.39	1.56	0.39	0.39	0.2
大肠埃希氏菌 DC-2	100	50	50	12.5	25	25
大肠埃希氏菌 H560	50	50	50	12.5	12.5	12.5
大肠埃希氏菌 KNK437	>100	>100	>100	25	50	50
产气肠杆菌 ATCC13048	>100	>100	100	50	50	100
肺炎克雷伯氏菌 ATCC8045	>100	>100	100	50	50	100
斯氏普罗威登斯菌 CMX640	>100	>100	>100	100	>100	>100
铜绿假单胞菌 BMH10	>100	>100	100	50	50	100
铜绿假单胞菌 5007	>100	>100	100	100	100	>100
铜绿假单胞菌 K799/WT	>100	>100	>100	100	50	>100
铜绿假单胞菌 K799/61	3.1	0.78	0.78	0.78	0.39	0.39
洋葱假单胞菌 2961	>100	>100	50	25	50	25
乙酸钙不动杆菌 CMX669	100	25	50	12.5	25	50
铜绿假单胞菌 DPHD-5263	>100	>100	100	>100	>100	100
铜绿假单胞菌 DPHD-2862	>100	>100	100	100	>100	100
CANDIDA ALBICANS CCH442	>100	>100	100	>100	>100	>100
耻垢分支杆菌 ATCC114	3.1	3.1	0.2	0.2	0.39	0.39

表 1

选择的化合物的抗菌活性(MIC)

微生物	实施例 74 化合物	实施例 75 化合物	实施例 76 化合物	实施例 77 化合物	实施例 78 化合物	实施例 79 化合物	实施例 80 化合物
金黄色葡萄球菌 ATCC 6538P	0.2	0.78	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39
金黄色葡萄球菌 A5177	0.1	0.78	0.39	0.2	-	-	-
金黄色葡萄球菌 A-5278	>100	>100	>100	>100	100	100	100
金黄色葡萄球菌 CMX 642A	0.2	0.78	0.39	0.39	0.78	0.39	0.39
金黄色葡萄球菌 NCTC10649M	0.1	0.78	0.2	0.39	0.39	0.39	
金黄色葡萄球菌 CMX553	0.1	0.78	0.39	0.39	0.78	0.39	0.39
金黄色葡萄球菌 1775	>100	>100	>100	>100	100	100	100
表皮葡萄球菌 3519	0.2	0.78	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39
尿肠球菌 ATCC8043	0.02	0.39	0.1	0.05	0.05	0.1	0.05
牛链球菌 A-5169	<=0.005	0.05	0.01	<=0.005	<=0.005	0.01	<=0.005
无乳链球菌 CMX508	0.02	0.39	0.1	0.01	<=0.005	<=0.005	<=0.005
化脓链球菌 EES61	<=0.005	0.1	0.1	<0.005	<=0.005	0.01	0.01
化脓链球菌 930	>100	>100	>100	>100	25	50	50
化脓链球菌 P1U2548	-	1.56	0.39	-	0.2	0.39	0.2
藤黄微球菌 ATCC9341	0.02	0.39	0.2	0.05	0.02	0.05	0.05
藤黄微球菌 ATCC4698	0.39	3.1	0.39	0.39	0.39	0.39	0.2
大肠埃希氏菌 JUHL	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
大肠埃希氏菌 SS	0.39	12.5	0.39	0.39	1.56	1.56	1.56
大肠埃希氏菌 DC-2	100	>100	>100	100	>100	>100	>100
大肠埃希氏菌 H560	100	>100	50	50	>100	>100	>100
大肠埃希氏菌 KNK437	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
产气肠杆菌 ATCC13048	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
肺炎克雷伯氏菌 ATCC8045	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
斯氏普罗威登斯菌 CMX640	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 BMH10	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 5007	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 K799/WT	100	>100	>100	100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 K799/61	3.1	6.2	1.56	1.56	3.1	3.1	3.1
洋葱假单胞菌 2961	50	>100	>100	>100	>100	100	100
乙酸钙不动杆菌 CMX669	50	>100	25	25	100	100	100
铜绿假单胞菌 DPHD-5263	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 DPHD-2862	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH442	>100	>100	>100	>100	100	100	100
耻垢分支杆菌 ATCC114	0.39	3.1	6.2	0.78	0.78	0.78	1.56

表 1

选择的化合物的抗菌活性(MIC)

微生物	实施例 81 化合物	实施例 82 化合物	实施例 83 化合物	实施例 84 化合物	实施例 85 化合物	实施例 86 化合物	实施例 87 化合物
金黄色葡萄球菌 ATCC 6538P	0.39	0.39	0.2	0.2	0.2	0.39	1.56
金黄色葡萄球菌 A5177	0.39	0.39	0.2	0.2	0.2	0.2	1.56
金黄色葡萄球菌 A-5278	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
金黄色葡萄球菌 CMX 642A	0.39	0.39	0.2	0.2	0.2	0.39	1.56
金黄色葡萄球菌 NCTC10649M	0.39	0.39	0.2	0.2	0.39	0.39	1.56
金黄色葡萄球菌 CMX553	0.39	0.39	0.2	0.2	0.2	0.39	1.56
金黄色葡萄球菌 1775	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
表皮葡萄球菌 3519	0.39	0.39	0.39	0.39	0.2	0.39	1.56
尿肠球菌 ATCC8043	0.05	0.05	0.05	0.05	0.02	0.05	0.39
牛链球菌 A-5169	0.05	0.05	0.02	<=0.005	0.01	<=0.005	0.05
无乳链球菌 CMX508	0.05	0.05	0.01	0.02	0.02	0.01	0.2
化脓链球菌 EES61	0.05	0.05	0.01	0.02	<=0.005	<0.005	0.2
化脓链球菌 930	>100	>100	100	100	100	>100	>100
化脓链球菌 PIU2548	0.39	0.39	0.39	0.2	0.1	-	3.1
藤黄微球菌 ATCC9341	0.05	0.05	0.05	0.1	0.02	0.05	0.1
藤黄微球菌 ATCC4698	0.39	0.39	0.39	0.39	0.78	0.39	1.56
大肠埃希氏菌 JUHL	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
大肠埃希氏菌 SS	1.56	0.78	1.56	1.56	0.78	0.39	1.56
大肠埃希氏菌 DC-2	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100
大肠埃希氏菌 H560	50	>100	>100	>100	>100	50	>100
大肠埃希氏菌 KNK437	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
产气肠杆菌 ATCC13048	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
肺炎克雷伯氏菌 ATCC8045	-	-	>100	>100	>100	>100	>100
斯氏普罗威登斯菌 CMX640	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 BMH10	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 5007	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 K799/WT	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100
铜绿假单胞菌 K799/61	3.1	3.1	6.2	3.1	3.1	1.56	3.1
洋葱假单胞菌 2961	>100	>100	50	>100	100	>100	>100
乙酸钙不动杆菌 CMX669	100	>100	100	>100	100	25	>100
铜绿假单胞菌 DPHD-5263	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 DPHD-2862	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH442	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
耻垢分支杆菌 ATCC114	3.1	3.1	0.39	0.78	3.1	0.78	12.5

表 1

选择的化合物的抗菌活性(MIC)

微生物	实施例 88 化合物	实施例 89 化合物	实施例 90 化合物	实施例 91 化合物	实施例 92 化合物	实施例 93 化合物	实施例 94 化合物
金黄色葡萄球菌 ATCC 6538P	0.39	0.39	0.39	0.78	0.39	0.78	0.78
金黄色葡萄球菌 A5177	0.2	0.39	0.39	0.78	0.2	0.78	0.78
金黄色葡萄球菌 A-5278	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
金黄色葡萄球菌 CMX 642A	0.39	0.39	0.39	0.78	0.39	0.78	0.78
金黄色葡萄球菌 NCTC10649M	0.2	0.39	0.78	0.78	0.39	0.78	0.78
金黄色葡萄球菌 CMX553	0.2	0.39	0.39	0.78	0.39	0.78	0.78
金黄色葡萄球菌 1775	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
表皮葡萄球菌 3519	0.39	0.39	0.39	0.78	0.39	0.78	0.78
尿肠球菌 ATCC8043	0.2	0.1	0.02	0.1	0.1	0.39	0.2
牛链球菌 A-5169	0.02	0.01	-	0.01	0.05	0.02	0.01
无乳链球菌 CMX508	0.05	0.01	0.02	0.05	0.05	0.1	0.02
化脓链球菌 EES61	<=.005	0.02	<=0.005	0.05	0.05	0.02	0.01
化脓链球菌 930	-	100	-	100	100	>100	>100
化脓链球菌 PIU2548	-	0.2	0.78	0.39	0.39	3.1	0.39
藤黄微球菌 ATCC9341	0.1	0.05	0.1	0.1	0.05	0.1	0.1
藤黄微球菌 ATCC4698	0.2	0.39	0.78	0.39	0.39	0.78	0.39
大肠埃希氏菌 JUHL	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100
大肠埃希氏菌 SS	1.56	0.39	0.78	3.1	1.56	0.78	0.39
大肠埃希氏菌 DC-2	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100
大肠埃希氏菌 H560	100	25	50	>100	>100	100	50
大肠埃希氏菌 KNK437	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100
产气肠杆菌 ATCC13048	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
肺炎克雷伯氏菌 ATCC8045	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
斯氏普罗威登斯菌 CMX640	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 BMH10	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 5007	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 K799/WT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 K799/61	6.2	1.56	6.2	12.5	6.2	3.1	3.1
洋葱假单胞菌 2961	100	25	>100	>100	>100	>100	>100
乙酸钙不动杆菌 CMX669	100	25	100	>100	>100	50	>100
铜绿假单胞菌 DPHD-5263	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 DPHD-2862	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH442	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
耻垢分支杆菌 ATCC114	0.39	0.78	0.78	1.56	1.56	12.5	3.1

表 1

选择的化合物的抗菌活性(MIC)

微生物	实施例 95 化合物	实施例 96 化合物	实施例 97 化合物	实施例 98 化合物	实施例 99 化合物	实施例 100 化合物	实施例 101 化合物
金黄色葡萄球菌 ATCC 6538P	0.39	0.2	0.2	0.78	0.39	0.1	0.05
金黄色葡萄球菌 A5177	0.39	0.2	0.2	0.78	0.39	0.1	0.05
金黄色葡萄球菌 A-5278	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
金黄色葡萄球菌 CMX 642A	0.39	0.39	0.2	0.78	0.39	0.2	0.1
金黄色葡萄球菌 NCTC10649M	0.39	0.39	0.78	0.78	0.39	0.05	0.05
金黄色葡萄球菌 CMX553	0.39	0.39	0.39	0.78	0.39	0.1	0.05
金黄色葡萄球菌 1775	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
表皮葡萄球菌 3519	0.39	0.39	0.39	0.78	0.39	0.2	0.1
尿肠球菌 ATCC8043	0.2	0.1	0.1	0.2	0.1	0.01	<=0.005
牛链球菌 A-5169	0.02	0.01	0.01	0.05	0.05	0.01	<=0.005
无乳链球菌 CMX508	0.1	0.05	0.02	0.05	0.05	0.01	<=0.005
化脓链球菌 EES61	0.05	0.02	0.02	0.05	0.05	0.01	<=0.005
化脓链球菌 930	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100
化脓链球菌 PIU2548	0.39	0.39	0.2	1.56	0.39	0.2	0.05
藤黄微球菌 ATCC9341	0.1	0.02	0.05	0.1	0.1	<0.005	<=0.005
藤黄微球菌 ATCC4698	0.39	0.39	0.78	0.39	0.39	0.1	0.02
大肠埃希氏菌 JUHL	100	25	50	100	>100	>100	>100
大肠埃希氏菌 SS	0.39	0.39	0.39	0.39	0.78	1.56	0.2
大肠埃希氏菌 DC-2	>100	25	50	100	>100	>100	>100
大肠埃希氏菌 H560	50	12.5	25	50	>100	50	100
大肠埃希氏菌 KNK437	>100	50	50	100	>100	>100	>100
产气肠杆菌 ATCC13048	>100	100	100	>100	>100	>100	>100
肺炎克雷伯氏菌 ATCC8045	>100	100	100	>100	>100	>100	>100
斯氏普罗威登斯菌 CMX640	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 BMH10	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 5007	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 K799/WT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 K799/61	1.56	0.78	0.78	1.56	6.2	1.56	1.56
洋葱假单胞菌 2961	>100	>100	>100	>100	>100	100	100
乙酸钙不动杆菌 CMX669	25	12.5	25	50	100	100	100
铜绿假单胞菌 DPHD-5263	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 DPHD-2862	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH442	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
耻垢分支杆菌 ATCC114	3.1	3.1	12.5	12.5	3.1	0.78	0.39

表 1

选择的化合物的抗菌活性(MIC)

微生物	实施例 102 化合物	实施例 103 化合物	实施例 104 化合物	实施例 105 化合物
金黄色葡萄球菌 ATCC 6538P	0.2	0.05	0.05	0.05
金黄色葡萄球菌 A5177	0.1	0.05	0.05	0.05
金黄色葡萄球菌 A-5278	>100	100	100	100
金黄色葡萄球菌 CMX 642A	0.2	0.05	0.05	0.05
金黄色葡萄球菌 NCTC10649M	0.1	0.05	0.05	0.02
金黄色葡萄球菌 CMX553	0.1	0.05	0.05	0.05
金黄色葡萄球菌 1775	>100	100	100	100
表皮葡萄球菌 3519	0.2	0.05	0.05	0.05
尿肠球菌 ATCC8043	0.01	<=0.005	0.01	<=0.005
牛链球菌 A-5169	0.01	<=0.005	0.01	<=0.005
无乳链球菌 CMX508	0.01	<=0.005	0.01	<=0.005
化脓链球菌 EES61	0.01	<=0.005	0.01	<=0.005
化脓链球菌 930	>100	25	25	25
化脓链球菌 PIU2548	0.2	0.05	0.05	0.05
藤黄微球菌 ATCC9341	<=0.005	<=0.005	0.02	<=0.005
藤黄微球菌 ATCC4698	0.02	<=0.005	0.1	0.01
大肠埃希氏菌 JUHL	100	100	100	100
大肠埃希氏菌 SS	0.39	0.39	0.78	0.39
大肠埃希氏菌 DC-2	>100	100	100	100
大肠埃希氏菌 H560	50	100	50	50
大肠埃希氏菌 KNK437	>100	>100	>100	>100
产气肠杆菌 ATCC13048	>100	>100	>100	>100
肺炎克雷伯氏菌 ATCC8045	>100	>100	>100	>100
斯氏普罗威登斯菌 CMX640	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 BMH10	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 5007	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 K799/WT	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 K799/61	3.1	0.78	3.1	1.56
洋葱假单胞菌 2961	50	50	100	100
乙酸钙不动杆菌 CMX669	50	50	100	100
铜绿假单胞菌 DPHD-5263	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 DPHD-2862	>100	>100	>100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH442	>100	50	100	100
耻垢分支杆菌 ATCC114	0.01	0.2	0.39	0.78

表 1

选择的化合物的抗菌活性(MIC)

微生物	实施例 106 化合物	实施例 107 化合物	实施例 108 化合物	实施例 109 化合物	实施例 110 化合物	实施例 111 化合物	实施例 112 化合物
金黄色葡萄球菌 ATCC 6538P	0.2	0.78	0.39	0.39		0.2	0.39
金黄色葡萄球菌 A5177	0.2	0.78	0.39	0.39	0.2	0.2	0.39
金黄色葡萄球菌 A-5278	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
金黄色葡萄球菌 CMX 642A	0.39	0.78	0.78	0.39	0.39	0.39	0.78
金黄色葡萄球菌 NCTC10649M	0.2	0.78	0.78	0.39		0.2	0.78
金黄色葡萄球菌 CMX553	0.2	0.78	0.78	0.78	0.2	0.2	0.78
金黄色葡萄球菌 1775	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
表皮葡萄球菌 3519	0.2	0.78	1.56	0.39	0.2	-	0.78
尿肠球菌 ATCC8043	0.05	0.1	0.2	0.1	0.05	0.1	0.1
牛链球菌 A-5169	<=.005	0.01	0.02	0.05	0.02	0.01	<=0.005
无乳链球菌 CMX508	0.02	0.02	0.1	0.1	0.02	0.05	0.02
化脓链球菌 EES61	<=.005	0.02	0.1	0.05	0.005	0.02	0.02
化脓链球菌 930	>100	>100	>100	>100	50	50	>100
化脓链球菌 PIU2548	-	0.39	0.39	0.78	0.2	0.39	0.2
藤黄微球菌 ATCC9341	0.05	0.05	0.1	0.05	0.05	0.05	0.1
藤黄微球菌 ATCC4698	0.39	0.39	0.78	0.2	0.78	0.39	0.2
大肠埃希氏菌 JUHL	25	>100	-	25	50	100	100
大肠埃希氏菌 SS	0.39	0.39	0.78	0.2	0.2	0.39	0.39
大肠埃希氏菌 DC-2	25	>100	>100	12.5	25	100	>100
大肠埃希氏菌 H560	12.5	50	>100	6.2	12.5	50	50
大肠埃希氏菌 KNK437	25	>100	>100	25	50	>100	100
产气肠杆菌 ATCC13048	50	>100	>100	25		>100	100
肺炎克雷伯氏菌 ATCC8045	100	>100	>100	25	>100	>100	100
斯氏普罗威登斯菌 CMX640	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 BMH10	100	>100	>100	50	50	>100	100
铜绿假单胞菌 5007	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100
铜绿假单胞菌 K799/WT	100	>100	>100	>100	>100	1.56	>100
铜绿假单胞菌 K799/61	0.78	6.2	6.2	0.39	1.56	50	0.78
洋葱假单胞菌 2961	100	>100	>100	>100	50	25	100
乙酸钙不动杆菌 CMX669	12.5	50	100	25	25	>100	50
铜绿假单胞菌 DPHD-5263	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 DPHD-2862	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH442	>100	>100	>100	>100	>100	0.39	100
耻垢分支杆菌 ATCC114	3.1	1.56	12.5	3.1	-		0.39

表 1

选择的化合物的抗菌活性(MIC)

微生物	实施例 113 化合物	实施例 114 化合物	实施例 115 化合物	实施例 116 化合物	实施例 117 化合物	实施例 118 化合物	实施例 119 化合物
金黄色葡萄球菌 ATCC 6538P	0.78	1.56	1.56	0.78	0.78	0.39	0.39
金黄色葡萄球菌 A5177	0.39	0.78	-	0.78	0.78	0.2	0.39
金黄色葡萄球菌 A-5278	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
金黄色葡萄球菌 CMX 642A	0.78	1.56	1.56	0.78	0.78	0.39	0.39
金黄色葡萄球菌 NCTC10649M	0.78	1.56	0.78	0.39	0.78	0.39	0.2
金黄色葡萄球菌 CMX553	0.78	1.56	1.56	0.78	0.78	0.39	0.2
金黄色葡萄球菌 1775	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
表皮葡萄球菌 3519	1.56	1.56	1.56	0.78	1.56	0.39	0.39
尿肠球菌 ATCC8043	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2	0.2	0.1
牛链球菌 A-5169	0.01	0.02	<=0.005	<=0.005	0.05	<=0.005	0.02
无乳链球菌 CMX508	0.2	0.1	0.05	0.05	0.05	0.02	0.02
化脓链球菌 EES61	0.05	0.05	0.05	-	-	0.05	0.02
化脓链球菌 930	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
化脓链球菌 PIU2548	0.39	1.56	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78
藤黄微球菌 ATCC9341	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.05	0.05
藤黄微球菌 ATCC4698	0.78	1.56	0.39	0.39	0.39	0.2	0.39
大肠埃希氏菌 JUHL	>100	100	>100	50	>100	100	100
大肠埃希氏菌 SS	1.56	0.78	0.39	0.39	1.56	0.78	0.78
大肠埃希氏菌 DC-2	>100	100	50	100	>100	>100	>100
大肠埃希氏菌 H560	50	50	12.5	50	50	100	>100
大肠埃希氏菌 KNK437	>100	100	25	>100	>100	>100	>100
产气肠杆菌 ATCC13048	>100	100	50	>100	>100	>100	>100
肺炎克雷伯氏菌 ATCC8045	>100	>100	50	>100	>100	>100	>100
斯氏普罗威登斯菌 CMX640	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 BMH10	>100	>100	>100	100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 5007	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 K799/WT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 K799/61	3.1	6.2	0.78	3.1	3.1	0.78	0.78
洋葱假单胞菌 2961	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
乙酸钙不动杆菌 CMX669	50	25	25	50	>100	50	100
铜绿假单胞菌 DPHD-5263	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 DPHD-2862	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH442	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
耻垢分支杆菌 ATCC114	1.56	6.2	12.5	1.56	3.1	0.78	0.78

表 1

选择的化合物的抗菌活性(MIC)

微生物	实施例 120 化合物	实施例 121 化合物	实施例 122 化合物	实施例 123 化合物	实施例 124 化合物	实施例 125 化合物	实施例 126 化合物
金黄色葡萄球菌 ATCC 6538P	0.2	0.78	0.39	1.56	0.78	12.5	1.56
金黄色葡萄球菌 A5177	0.2	0.78	0.39	1.56	1.56	6.2	1.56
金黄色葡萄球菌 A-5278	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
金黄色葡萄球菌 CMX 642A	0.2	0.78	0.78	3.1	0.78	12.5	1.56
金黄色葡萄球菌 NCTC10649M	0.2	0.78	0.78	3.1	0.78	6.2	1.56
金黄色葡萄球菌 CMX553	0.2	0.78	0.78	3.1	0.78	6.2	1.56
金黄色葡萄球菌 1775	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
表皮葡萄球菌 3519	0.39	0.78	0.78	3.1	3.1	6.2	1.56
尿肠球菌 ATCC8043	0.05	0.05	0.78	0.39	0.2	1.56	0.2
牛链球菌 A-5169	0.01	0.01	0.02	0.1	0.05	0.2	0.02
无乳链球菌 CMX508	0.01	0.02	0.1	0.1	0.1	0.39	0.05
化脓链球菌 EES61	0.01	0.02	0.02	0.1	0.02	0.1	0.05
化脓链球菌 930	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100
化脓链球菌 PIU2548	0.39	0.78	6.2	3.1	3.1	-	1.56
藤黄微球菌 ATCC9341	0.02	0.05	0.05	0.39	0.1	0.78	0.2
藤黄微球菌 ATCC4698	0.2	0.2	1.56	1.56	0.39	6.2	0.78
大肠埃希氏菌 JUHL	50	50	100	>100	100	>100	>100
大肠埃希氏菌 SS	0.39	0.2	0.78	6.2	0.78	0.78	0.78
大肠埃希氏菌 DC-2	50	50	100	>100	100	>100	>100
大肠埃希氏菌 H560	50	25	50	>100	50	>100	>100
大肠埃希氏菌 KNK437	>100	50	50	>100	100	>100	>100
产气肠杆菌 ATCC13048	>100	100	100	>100	>100	>100	>100
肺炎克雷伯氏菌 ATCC8045	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100
斯氏普罗威登斯菌 CMX640	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 BMH10	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 5007	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 K799/WT	>100	>100	>100	>100	100	>100	>100
铜绿假单胞菌 K799/61	0.78	0.39	0.78	25	0.78	6.2	3.1
洋葱假单胞菌 2961	100	100	>100	>100	>100	>100	>100
乙酸钙不动杆菌 CMX669	50	12.5	25	>100	12.5	100	100
铜绿假单胞菌 DPHD-5263	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 DPHD-2862	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH442	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
耻垢分支杆菌 ATCC114	0.78	6.2	25	12.5	25	50	12.5

表 1

选择的化合物的抗菌活性(MIC)

微生物	实施例 127 化合物	实施例 128 化合物	实施例 129 化合物	实施例 130 化合物	实施例 131 化合物	实施例 132 化合物	实施例 133 化合物
金黄色葡萄球菌 ATCC 6538P	3.1	0.39	1.56	1.56	0.39	0.39	0.78
金黄色葡萄球菌 A5177	1.56	0.39	1.56	0.78	0.39	0.39	0.78
金黄色葡萄球菌 A-5278	>100	>100	>100	>100	>100	100	25
金黄色葡萄球菌 CMX 642A	3.1	0.39	1.56	1.56	0.39	0.39	1.56
金黄色葡萄球菌 NCTC10649M	1.56	0.39	1.56	1.56	0.39	0.39	1.56
金黄色葡萄球菌 CMX553	1.56	0.39	1.56	1.56	0.39	0.39	1.56
金黄色葡萄球菌 1775	>100	>100	>100	>100	>100	100	25
表皮葡萄球菌 3519	1.56	0.39	1.56	3.1	0.39	0.39	1.56
尿肠球菌 ATCC8043	0.39	0.1	0.39	0.2	0.1	0.1	0.1
牛链球菌 A-5169	0.1	<=0.005	0.05	0.1	-	0.01	-
无乳链球菌 CMX508	0.2	-	0.05	0.1	0.05	0.02	-
化脓链球菌 EES61	0.1	<=0.005	0.02	0.1	0.02	0.02	0.02
化脓链球菌 930	>100	>100	>100	>100	>100	50	6.2
化脓链球菌 PIU2548	1.56	0.78	3.1	6.2	0.78	0.78	1.56
藤黄微球菌 ATCC9341	0.39	0.05	0.2	0.2	0.02	0.05	0.2
藤黄微球菌 ATCC4698	1.56	0.39	1.56	0.78	0.2	0.2	1.56
大肠埃希氏菌 JUHL	>100	100	100	>100	50	100	>100
大肠埃希氏菌 SS	1.56	1.56	0.78	0.78	0.2	0.78	12.5
大肠埃希氏菌 DC-2	>100	>100	50	>100	25	100	>100
大肠埃希氏菌 H560	>100	>100	50	>100	12.5	50	>100
大肠埃希氏菌 KNK437	>100	>100	>100	>100	25	>100	>100
产气肠杆菌 ATCC13048	>100	>100	100	>100	50	>100	>100
肺炎克雷伯氏菌 ATCC8045	>100	>100	100	>100	50	>100	>100
斯氏普罗威登斯菌 CMX640	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 BMH10	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 5007	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 K799/WT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 K799/61	3.1	6.2	1.56	3.1	0.78	1.56	12.5
洋葱假单胞菌 2961	>100	>100	>100	>100	25	>100	>100
乙酸钙不动杆菌 CMX669	50	100	12.5	50	25	50	>100
铜绿假单胞菌 DPHD-5263	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 DPHD-2862	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH442	>100	>100	>100	>100	>100	>100	50
耻垢分支杆菌 ATCC114	25	1.56	50	25	1.56	0.78	0.78

表 1

选择的化合物的抗菌活性(MIC)

微生物	实施例 134 化合物	实施例 135 化合物	实施例 136 化合物	实施例 137 化合物	实施例 138 化合物	实施例 139 化合物	实施例 140 化合物
金黄色葡萄球菌 ATCC 6538P	0.78	1.56	1.56	0.02	0.39	0.1	0.1
金黄色葡萄球菌 A5177	0.78	1.56	1.56	0.02	0.39	0.1	0.1
金黄色葡萄球菌 A-5278	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
金黄色葡萄球菌 CMX 642A	0.78	3.1	1.56	0.05	0.39	0.1	0.1
金黄色葡萄球菌 NCTC10649M	0.78	3.1	1.56	0.05	0.39	0.1	0.1
金黄色葡萄球菌 CMX553	0.78	3.1	1.56	0.05	0.39	0.1	0.1
金黄色葡萄球菌 1775	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
表皮葡萄球菌 3519	0.78	3.1	1.56	0.05	0.39	0.1	0.1
尿肠球菌 ATCC8043	0.1	0.39	0.2	0.01	0.1	0.02	0.05
牛链球菌 A-5169	0.01	0.1	0.02	-	0.01	<=0.005	<=0.005
无乳链球菌 CMX508	0.02	0.2	0.1	-	0.1	0.02	0.02
化脓链球菌 EES61	0.02	0.2	0.1	0.01	0.02	0.01	<=0.005
化脓链球菌 930	>100	>100	>100	6.2	>100	25	50
化脓链球菌 PIU2548	0.78	1.56	1.56	0.2	1.56	0.39	0.2
藤黄微球菌 ATCC9341	0.05	0.2	0.1	0.01	0.02	0.05	0.01
藤黄微球菌 ATCC4698	0.78	1.56	0.78	0.2	0.39	0.2	0.1
大肠埃希氏菌 JUHL	100	>100	100	25	50	25	50
大肠埃希氏菌 SS	1.56	1.56	0.78	0.02	0.78	0.39	0.78
大肠埃希氏菌 DC-2	100	>100	>100	12.5	50	25	50
大肠埃希氏菌 H560	50	>100	100	12.5	50	25	25
大肠埃希氏菌 KNK437	>100	>100	>100	25	50	50	50
产气肠杆菌 ATCC13048	>100	>100	>100	100	>100	100	>100
肺炎克雷伯氏菌 ATCC8045	>100	>100	>100	100	>100	100	>100
斯氏普罗威登斯菌 CMX640	>100	>100	>100	100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 BMH10	>100	>100	>100	100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 5007	>100	>100	>100	100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 K799/WT	>100	>100	>100	50	>100	100	>100
铜绿假单胞菌 K799/61	1.56	6.2	1.56	0.2	0.78	0.39	0.39
洋葱假单胞菌 2961	>100	>100	>100	50	100	25	25
乙酸钙不动杆菌 CMX669	50	>100	25	50	50	25	25
铜绿假单胞菌 DPHD-5263	>100	>100	>100	100	>100	>100	>100
铜绿假单胞菌 DPHD-2862	>100	>100	>100	50	>100	100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH442	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
耻垢分支杆菌 ATCC114	0.78	1.56	6.2	0.2	3.1	0.78	0.39

表 1

选择的化合物的抗菌活性(MIC)

微生物	实施例 141 化合物	实施例 142 化合物	实施例 143 化合物	实施例 144 化合物	实施例 146 化合物
金黄色葡萄球菌 ATCC 6538P	0.1	0.2	0.1	0.1	0.39
金黄色葡萄球菌 A5177	0.1	0.2	0.2	0.1	-
金黄色葡萄球菌 A-5278	50	>100	50	>100	50
金黄色葡萄球菌 CMX 642A	0.1	0.2	0.2	0.1	0.39
金黄色葡萄球菌 NCTC10649M	0.1	0.2	0.2	0.1	0.39
金黄色葡萄球菌 CMX553	0.1	0.2	0.2	0.1	0.39
金黄色葡萄球菌 1775	50	>100	50	>100	50
表皮葡萄球菌 3519	0.1	0.2	0.2	0.1	0.39
尿肠球菌 ATCC8043	0.02	0.1	0.02	0.1	0.05
牛链球菌 A-5169	<=0.005	0.01	0.01	<=0.005	0.05
无乳链球菌 CMX508	0.02	0.01	0.02	<=0.005	0.05
化脓链球菌 EES61	<=0.005	0.01	0.02	<=0.005	0.05
化脓链球菌 930	50	>100	50	100	12.5
化脓链球菌 PIU2548	0.2	0.39	0.39	0.39	0.78
藤黄微球菌 ATCC9341	0.01	0.02	0.01	0.01	0.05
藤黄微球菌 ATCC4698	0.1	0.1	0.2	0.1	0.2
大肠埃希氏菌 JUHL	50	50	50	50	50
大肠埃希氏菌 SS	0.78	1.56	0.78	0.78	0.78
大肠埃希氏菌 DC-2	50	25	50	50	100
大肠埃希氏菌 H560	12.5	25	25	50	25
大肠埃希氏菌 KNK437	50	100	50	50	25
产气肠杆菌 ATCC13048	>100	>100	>100	100	>100
肺炎克雷伯氏菌 ATCC8045	100	>100	>100	100	100
斯氏普罗威登斯菌 CMX640	>100	>100	>100	>100	100
铜绿假单胞菌 BMH10	100	>100	>100	>100	100
铜绿假单胞菌 5007	>100	>100	>100	>100	100
铜绿假单胞菌 K799/WT	>100	>100	>100	>100	100
铜绿假单胞菌 K799/61	1.56	1.56	1.56	0.78	0.78
洋葱假单胞菌 2961	25	>100	50	50	25
乙酸钙不动杆菌 CMX669	25	25	50	50	50
铜绿假单胞菌 DPHD-5263	>100	>100	>100	>100	100
铜绿假单胞菌 DPHD-2862	>100	>100	>100	>100	100
CANDIDA ALBICANS CCH442	>100	>100	100	>100	50
耻垢分支杆菌 ATCC114	0.2	1.56	0.2	1.56	0.39

表 1

选择的化合物的抗菌活性(MIC)

微生物	实施例 147 化合物	实施例 148 化合物
金黄色葡萄球菌 ATCC 6538P	1.56	1.56
金黄色葡萄球菌 A5177	1.56	1.56
金黄色葡萄球菌 A-5278	6.2	12.5
金黄色葡萄球菌 CMX 642A	1.56	1.56
金黄色葡萄球菌 NCTC10649M	1.56	1.56
金黄色葡萄球菌 CMX553	1.56	1.56
金黄色葡萄球菌 1775	12.5	12.5
表皮葡萄球菌 3519	1.56	1.56
尿肠球菌 ATCC8043	0.78	0.78
牛链球菌 A-5169	0.39	0.2
无乳链球菌 CMX508	0.78	0.39
化脓链球菌 EES61	0.78	0.2
化脓链球菌 930	3.1	6.2
化脓链球菌 PIU2548	3.1	3.1
藤黄微球菌 ATCC9341	0.39	0.39
藤黄微球菌 ATCC4698	3.1	1.56
大肠埃希氏菌 JUHL	>100	>100
大肠埃希氏菌 SS	>100	25
大肠埃希氏菌 DC-2	>100	>100
大肠埃希氏菌 H560	>100	>100
大肠埃希氏菌 KNK437	>100	>100
产气肠杆菌 ATCC13048	>100	>100
肺炎克雷伯氏菌 ATCC8045	>100	>100
斯氏普罗威登斯菌 CMX640	>100	>100
铜绿假单胞菌 BMH10	>100	>100
铜绿假单胞菌 5007	>100	>100
铜绿假单胞菌 K799/WT	>100	>100
铜绿假单胞菌 K799/61	12.5	25
洋葱假单胞菌 2961	>100	>100
乙酸钙不动杆菌 CMX669	>100	>100
铜绿假单胞菌 DPHD-5263	>100	>100
铜绿假单胞菌 DPHD-2862	>100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH442	50	>100
耻垢分支杆菌 ATCC114	1.56	1.56

表 2

选择的化合物对流感嗜血杆菌

Dill AMP R 的抗菌活性(MIC)

实施例编号	MIC
红霉素 A 标准	4
7	64
18	8
19	16
92	32
99	32
120	4
123	128
125	128
129	64
131	4
135	64
139	2