



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101715455 A

(43) 申请公布日 2010. 05. 26

(21) 申请号 200880018276. 5

代理人 王达佐 洪欣

(22) 申请日 2008. 04. 10

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

60/910, 909 2007. 04. 10 US

C07H 15/232 (2006. 01)

A61K 31/7036 (2006. 01)

A61P 31/04 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 11. 30

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/059904 2008. 04. 10

(87) PCT申请的公布数据

W02008/124821 EN 2008. 10. 16

(71) 申请人 尔察祯有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 马丁·里恩塞尔

亚当·亚伦·罗德伯鲁姆

詹姆士·阿根 海因兹·摩泽尔

斯蒂芬·哈尼斯恩

坎达萨米·帕查姆图

埃伦·克莱格拉夫

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

有限责任公司 11204

权利要求书 12 页 说明书 47 页

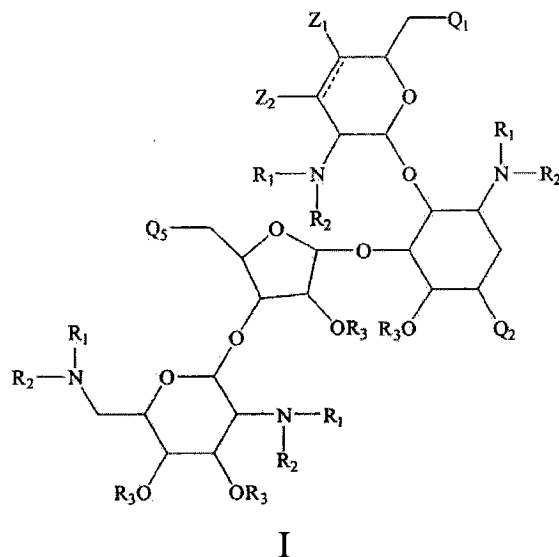
(54) 发明名称

抗菌的 1, 4, 5- 取代的氨基糖苷类似物

(57) 摘要

本发明涉及氨基糖苷化合物的类似物及其制备和作为抗微生物感染的预防剂或治疗剂的用途。

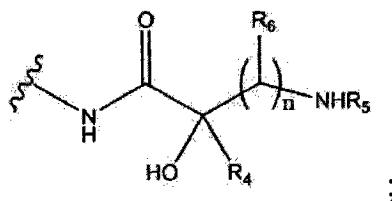
1. 具有以下通式 I 的化合物,或其立体异构体、前药或药物可接受的盐:



其中:

Q_1 为 -OH、受保护的羟基、氨基或受保护的氨基;

Q_2 为



Q_5 为 -OH、受保护的羟基、氨基或受保护的氨基;

每一 R_1 和 R_2 独立地为 H 或氨基保护基团;

每一 R_3 独立地为 H 或羟基保护基团;

每一 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地为 H 或 C_1 - C_6 烷基,或者 R_4 和 R_5 与和它们相连的原子一起能够形成含有 4 至 6 个环原子的碳环或杂环,或者 R_5 和 R_6 与和它们相连的原子一起能够形成含有 4 至 6 个环原子的碳环或杂环,或者 R_4 和 R_6 与和它们相连的原子一起能够形成含有 4 至 6 个环原子的碳环;

n 为 1 至 3 的整数;并且

每一 Z_1 和 Z_2 独立地为 H、-OH 或受保护的羟基,并且

其中 (i) Z_1 和 Z_2 中的至少一个为 H, (ii) 当 Q_1 为 -OH 或受保护的羟基时,则 Z_1 为 H, (iii) 与 Z_1 和 Z_2 相连的两个相邻 -CH- 基团可以任选地形成双键,以及 (iv) 当 Z_1 和 Z_2 均为 H 并且与 Z_1 和 Z_2 相连的两个相邻 -CH- 基团不形成双键时,则 R_4 和 R_5 与和它们相连的原子一起形成含有 4 至 6 个环原子的碳环或杂环,或者 R_5 和 R_6 与和它们相连的原子一起形成含有 4 至 6 个环原子的碳环或杂环,或者 R_4 和 R_6 与和它们相连的原子一起形成含有 4 至 6 个环原子的碳环。

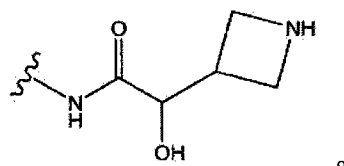
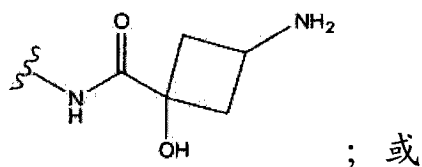
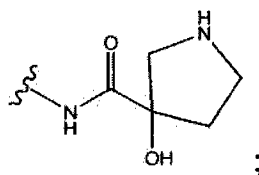
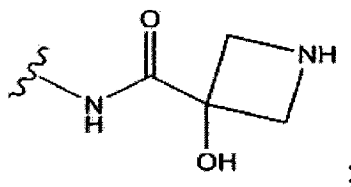
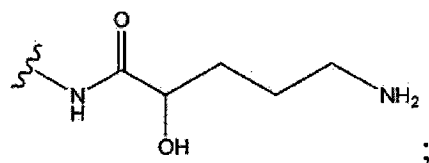
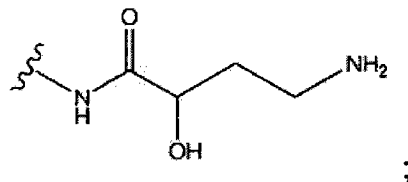
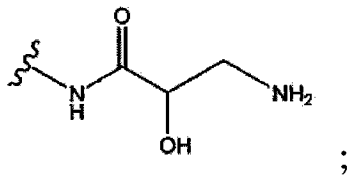
2. 如权利要求 1 所述的化合物,其中与 Z_1 和 Z_2 相连的两个相邻 -CH- 基团形成双键。

3. 如权利要求 2 所述的化合物,其中每一 R_1 、 R_2 和 R_3 为 H。

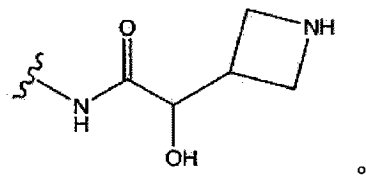
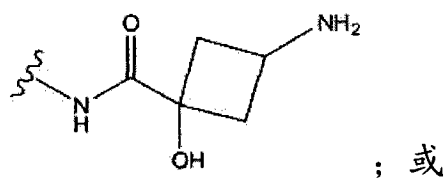
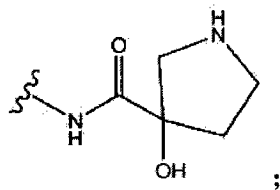
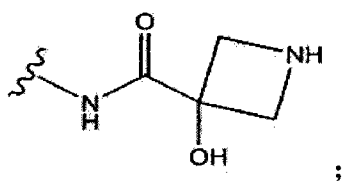
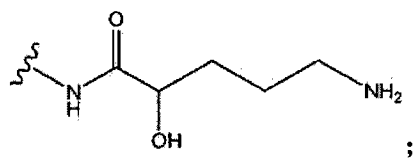
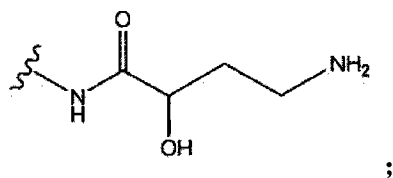
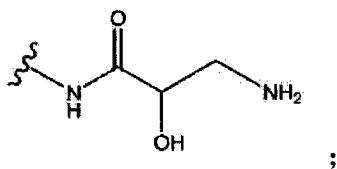
4. 如权利要求 3 所述的化合物,其中 Q_5 为氨基。

5. 如权利要求 4 所述的化合物,其中 Q_1 为氨基。

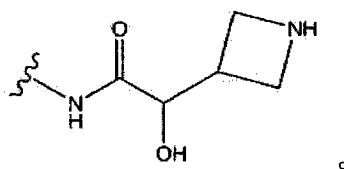
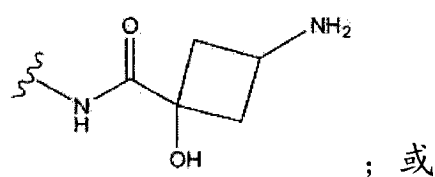
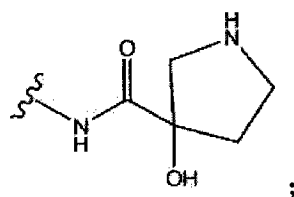
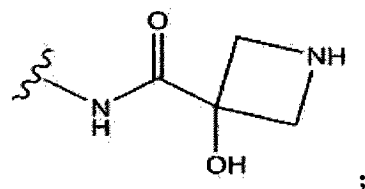
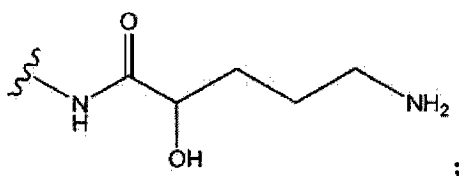
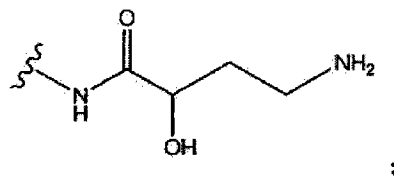
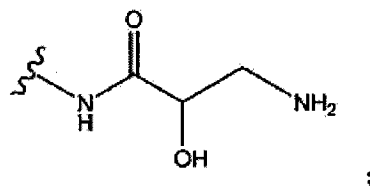
6. 如权利要求 5 所述的化合物, 其中 Q_2 为:



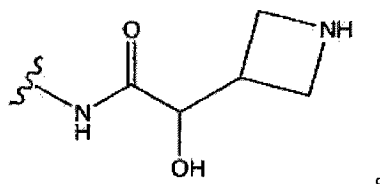
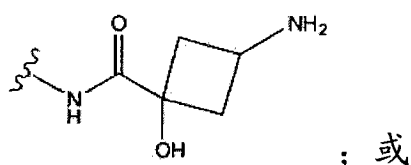
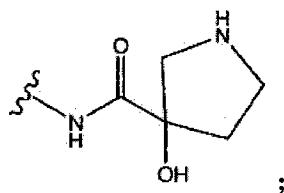
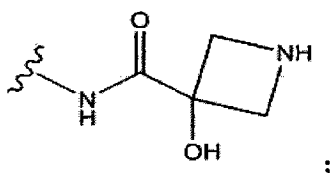
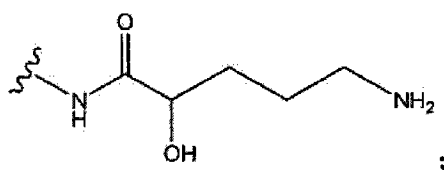
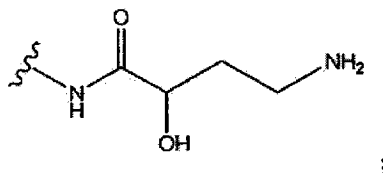
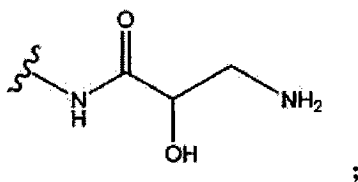
7. 如权利要求 6 所述的化合物, 其中 Z_1 和 Z_2 为 H。
8. 如权利要求 6 所述的化合物, 其中 Z_1 为 H 并且 Z_2 为 -OH。
9. 如权利要求 6 所述的化合物, 其中 Z_1 为 -OH 并且 Z_2 为 H。
10. 如权利要求 4 所述的化合物, 其中 Q_1 为 -OH。
11. 如权利要求 10 所述的化合物, 其中 Q_2 为:



12. 如权利要求 11 所述的化合物, 其中 Z_1 和 Z_2 为 H。
13. 如权利要求 11 所述的化合物, 其中 Z_1 为 H 并且 Z_2 为 -OH。
14. 如权利要求 3 所述的化合物, 其中 Q_5 为 -OH。
15. 如权利要求 14 所述的化合物, 其中 Q_1 为氨基。
16. 如权利要求 15 所述的化合物, 其中 Q_2 为：



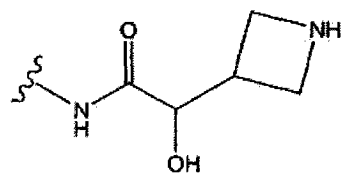
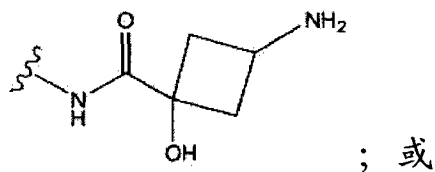
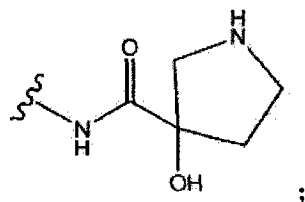
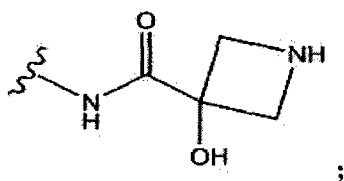
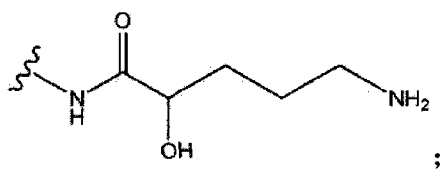
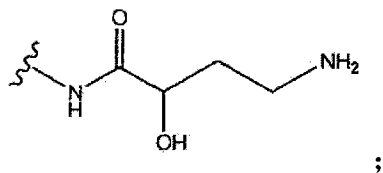
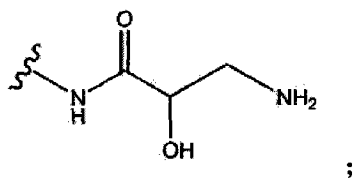
17. 如权利要求 16 所述的化合物, 其中 Z_1 和 Z_2 为 H。
18. 如权利要求 16 所述的化合物, 其中 Z_1 为 H 并且 Z_2 为 -OH。
19. 如权利要求 16 所述的化合物, 其中 Z_1 为 -OH 并且 Z_2 为 H。
20. 如权利要求 14 所述的化合物, 其中 Q_1 为 -OH。
21. 如权利要求 20 所述的化合物, 其中 Q_2 为：



22. 如权利要求 21 所述的化合物, 其中 Z_1 和 Z_2 为 H。
23. 如权利要求 21 所述的化合物, 其中 Z_1 为 H 并且 Z_2 为 -OH。
24. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中与 Z_1 和 Z_2 相连的两个相邻 -CH- 基团不形成双键。
25. 如权利要求 24 所述的化合物, 其中 Z_1 和 Z_2 之一为 H。
26. 如权利要求 25 所述的化合物, 其中每一 R_1 、 R_2 和 R_3 为 H。
27. 如权利要求 26 所述的化合物, 其中 Q_5 为氨基。

28. 如权利要求 27 所述的化合物, 其中 Q_1 为氨基。

29. 如权利要求 28 所述的化合物, 其中 Q_2 为:

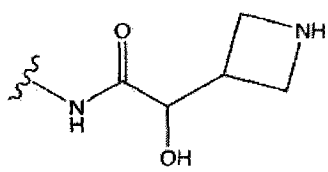
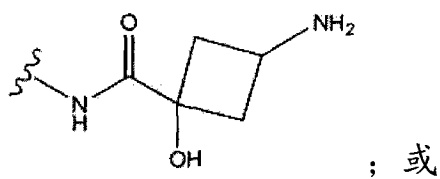
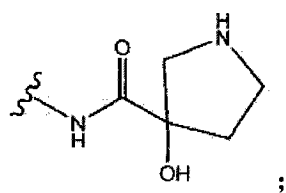
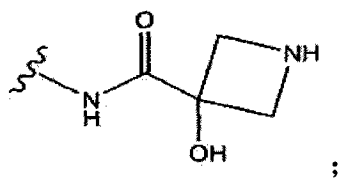
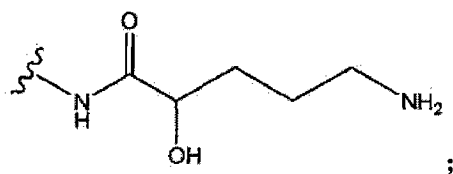
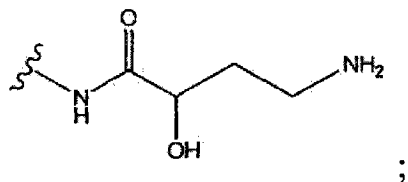
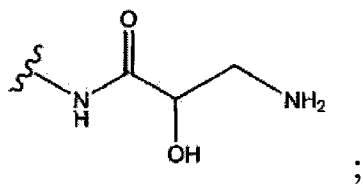


30. 如权利要求 29 所述的化合物, 其中 Z_1 为 H 并且 Z_2 为 -OH。

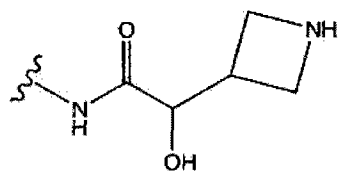
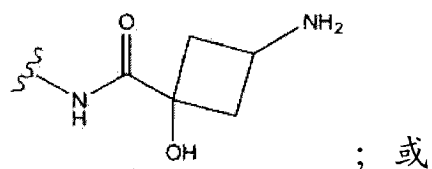
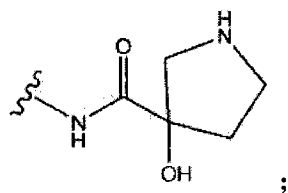
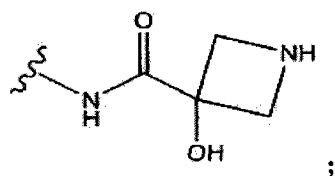
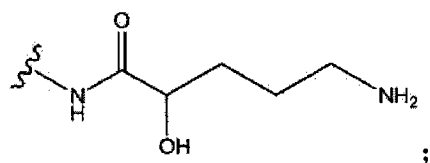
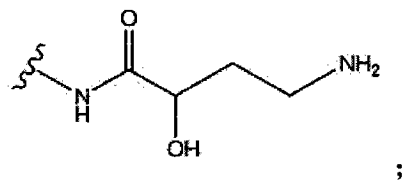
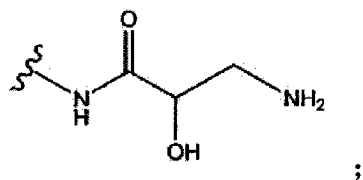
31. 如权利要求 29 所述的化合物, 其中 Z_1 为 -OH 并且 Z_2 为 H。

32. 如权利要求 29 所述的化合物, 其中 Q_1 为 -OH。

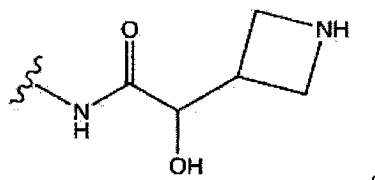
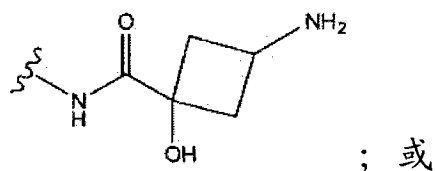
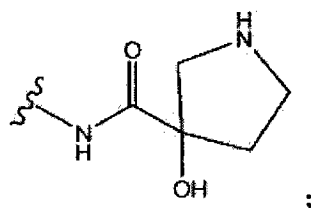
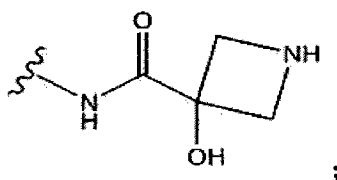
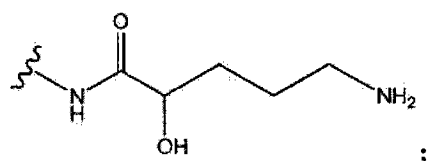
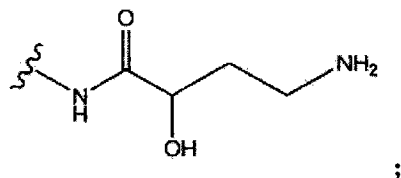
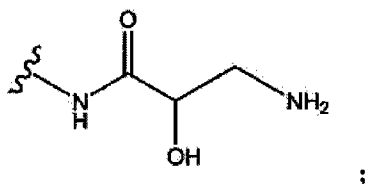
33. 如权利要求 32 所述的化合物, 其中 Q_2 为:



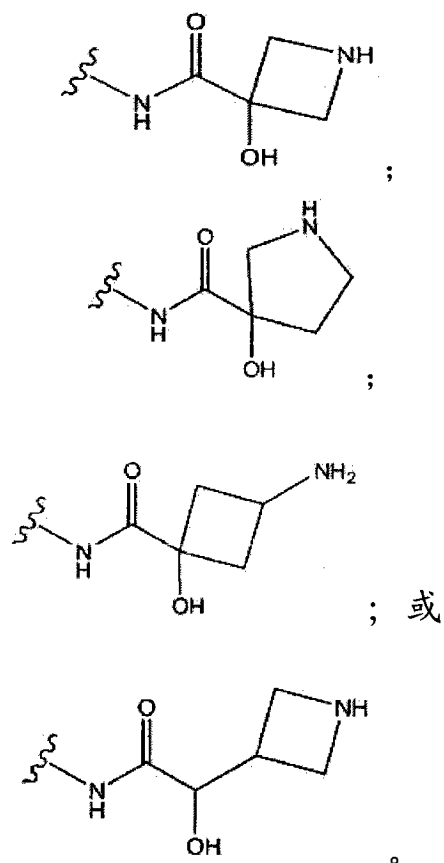
34. 如权利要求 33 所述的化合物, 其中 Z_1 为 H 并且 Z_2 为 -OH。
 35. 如权利要求 26 所述的化合物, 其中 Q_5 为 -OH。
 36. 如权利要求 35 所述的化合物, 其中 Q_1 为氨基。
 37. 如权利要求 36 所述的化合物, 其中 Q_2 为：



38. 如权利要求 37 所述的化合物, 其中 Z_1 为 H 并且 Z_2 为 -OH。
 39. 如权利要求 37 所述的化合物, 其中 Z_1 为 -OH 并且 Z_2 为 H。
 40. 如权利要求 35 所述的化合物, 其中 Q_1 为 -OH。
 41. 如权利要求 40 所述的化合物, 其中 Q_2 为 :

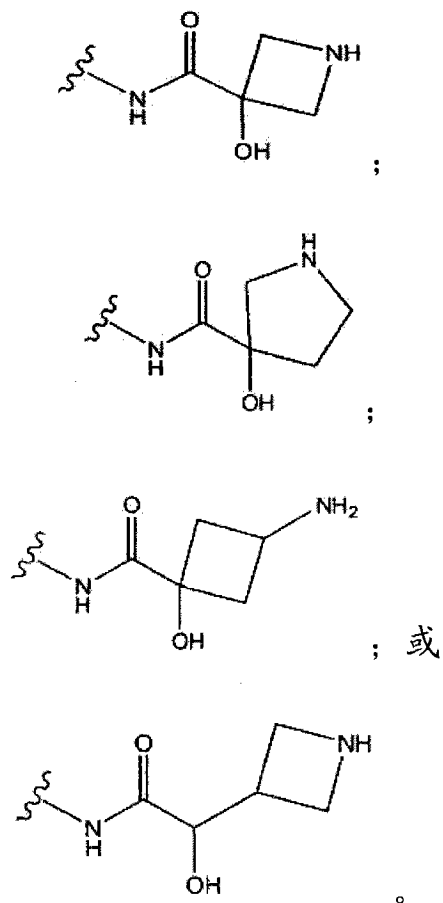


42. 如权利要求 41 所述的化合物, 其中 Z_1 为 H 并且 Z_2 为 -OH。
43. 如权利要求 24 所述的化合物, 其中 Z_1 和 Z_2 均为 H。
44. 如权利要求 43 所述的化合物, 其中每一 R_1 、 R_2 和 R_3 为 H。
45. 如权利要求 44 所述的化合物, 其中 Q_5 为氨基。
46. 如权利要求 45 所述的化合物, 其中 Q_1 为氨基。
47. 如权利要求 46 所述的化合物, 其中 Q_2 为：



48. 如权利要求 45 所述的化合物, 其中 Q_1 为 $-OH$ 。

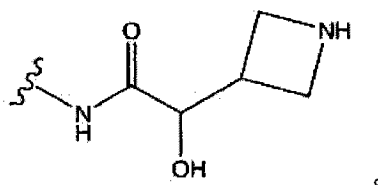
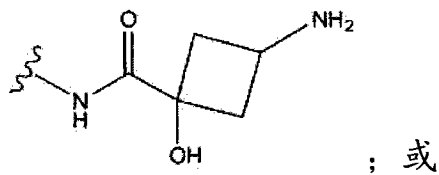
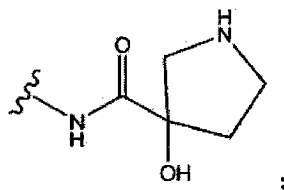
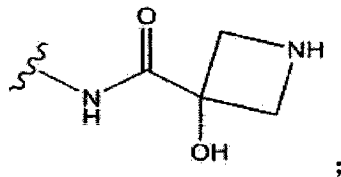
49. 如权利要求 48 所述的化合物, 其中 Q_2 为 :



50. 如权利要求 44 所述的化合物, 其中 Q_5 为 $-OH$ 。

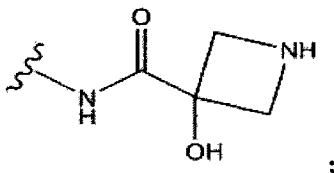
51. 如权利要求 50 所述的化合物, 其中 Q_1 为氨基。

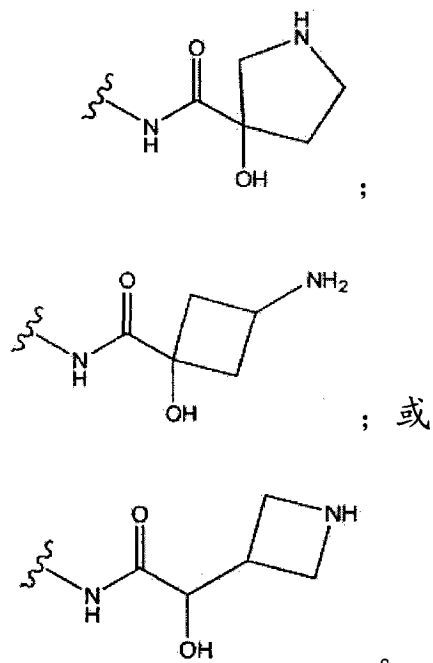
52. 如权利要求 51 所述的化合物, 其中 Q_2 为 :



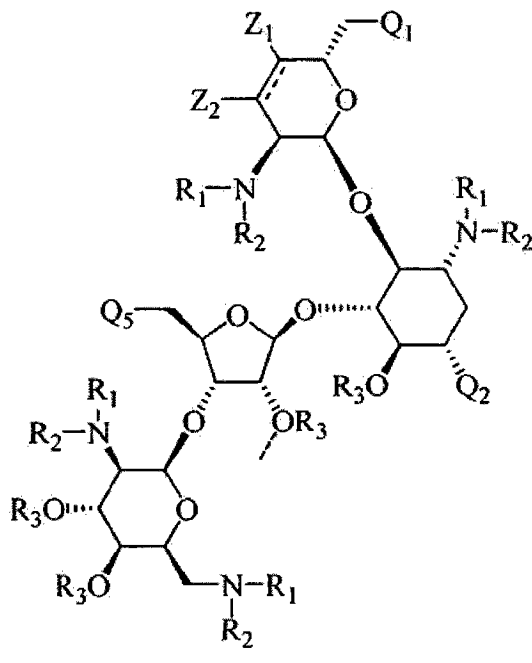
53. 如权利要求 50 所述的化合物, 其中 Q_1 为 $-OH$ 。

54. 如权利要求 53 所述的化合物, 其中 Q_2 为 :





55. 如权利要求 1 至 54 中任一权利要求所述的化合物,其具有如下构型:



56. 药物组合物,其包含权利要求 1 至 55 中任一权利要求所述的化合物,或其立体异构体、药物可接受的盐或前药,以及药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

57. 治疗哺乳动物的细菌感染的方法,其包括向所述哺乳动物给予有效量的权利要求 1 至 55 中任一权利要求所述的化合物或权利要求 56 所述的组合物。

抗菌的 1,4,5- 取代的氨基糖苷类似物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于 2007 年 4 月 10 日提交的第 60/910,909 号美国临时专利申请的优先权,该临时申请被整体地并入本文作为参考。

[0003] 发明背景

发明领域

[0004] 本发明涉及新颖的氨基糖苷化合物和其制备合成方法以及作为治疗剂或预防剂的用途。

[0005] 相关领域描述

[0006] 现代药物开发特别关注通过与 RNA 结合而起效的新颖、低分子量、口服生物可利用的药物的开发。作为 DNA 与蛋白之间的信使的 RNA 被认为是不具备显著结构复杂性的完全灵活的分子。最近的研究揭示了 RNA 结构上令人吃惊的复杂。RNA 具有与蛋白相当的结构复杂性,而非类似于 DNA 的简单基序。基因组测序揭示了蛋白的序列及编码它们的 mRNA 的序列。由于蛋白是用 RNA 模板合成的,能够首先通过干扰 mRNA 的翻译从而阻止这样的蛋白的产生来抑制它们。由于蛋白和 RNA 都是潜在的药物靶点,由基因组测序成就揭示的靶标数目有效地加倍了。这些观察为制药工业开启了用小分子靶向 RNA 的机会的新世界。

[0007] 传统的药物开发集中于以蛋白作为调节的靶标。在药物筛选试验中,蛋白能够非常难以被分离并纯化为适当的形式待用。许多蛋白要求仅在特定的条件下发生于特定的细胞类型的翻译后修饰。蛋白折叠成具有疏水核并在其表面具有亲水性带电基团的球形结构域。多个亚基通常形成可被要求用于有效药物筛选的配合物。通常需要将膜蛋白埋入膜中,以保持其合适的形状。能够用于药物筛选的蛋白的最小实用单元是球形结构域。移除单独的 α 螺旋或 β 折叠的转角并将其用于药物筛选的想法是不实际的,因为只有完整的蛋白可以具有适当的用于药物结合的三维形状。制备用于筛选的生物活性蛋白是传统高通量筛选的主要局限。高通量筛选尝试中的限制性试剂通常是蛋白的生物活性形式,这种活性形式还能够非常昂贵。

[0008] 为了筛选以发现与 RNA 靶结合的化合物,能够用新方法取代用于蛋白的传统方法。所有 RNA 的溶解性、合成的难易和分析中的用途基本上是相当的。RNA 的物理属性与其编码的蛋白无关。容易通过化学或酶催化合成大量制备 RNA,并且其在体内不被大量地修饰。通过 RNA,供药物结合的最小实用单位为功能亚结构域。RNA 的功能亚结构域是一种片段,当其从更大的 RNA 中被移除并独立进行研究时,其保持其生物学相应形状和蛋白或 RNA 结合属性。RNA 功能亚结构域的大小和组成使得它们可通过酶催化或化学合成得到。结构生物学团体已经具有鉴定功能性 RNA 亚结构域以通过诸如 NMR 波谱学的技术推动结构学研究的重要经验。例如,16S rRNA(A-位点)编码区的小类似物已经被鉴定为仅含有基本区域,并已显示能够以与完整核糖体相同的方式与抗生素结合。

[0009] RNA 上的结合位点是疏水性的,并且与蛋白相比是相对打开的。RNA 的变形性增强了基于形状的供小分子识别的潜力。能够通过相对刚性的支架结构的整体构型和带电

基团、芳香基团和氢键键合基团的分布确定分子对特定 RNA 靶的结合。合适位置的正电荷被相信是重要的,因为长程静电相互作用能够被用于操控分子以适当的方向进入结合袋(binding pocket)。在核碱基被暴露的结构中,与芳基官能团的堆垛相互作用可有助于结合相互作用。RNA 的大沟为与配体的特异性氢键键合提供了许多位点。其包括腺苷与鸟苷的芳香 N7 氮原子、尿苷与鸟苷的 O4 与 O6 氧原子和腺苷与胞嘧啶的胺。RNA 丰富的结构和序列的多样性对我们表明能够创造对其靶具有高度亲合力和特异性的配体。

[0010] 虽然我们对 RNA 结构与折叠以及其它配体识别 RNA 的方式的理解还远未达到充分,但在过去的十年中已经取得了重大进展(Chow, C. S. ;Bogdan, F. M. , Chem. Rev. ,1997, 97,1489, Wallis, M. G. ;Schroeder, R. , Prog. Biophys. Molec. Biol. 1997,67,141)。尽管 RNA 在细菌复制中起到了主要的作用,但是以这些病原体的关键 RNA 位点为靶的药物是稀有的。越来越多的对抗生素的细菌抗性问题使得探索新颖的 RNA 连接基(binder)至关重要。

[0011] 某些小分子能够与 RNA 结合并阻断其基本功能。这样的小分子的实例包括氨基糖苷抗生素和诸如与细菌 rRNA 结合并释放肽基-tRNA 和 mRNA 的红霉素的药物。早就了解氨基糖苷抗生素能够与 RNA 结合。氨基糖苷抗生素通过与细菌核糖体上的特异性靶点结合发挥其抗菌效果。对于结构上相关的抗生素新霉素、核糖霉素、新霉素 B 和巴龙霉素,结合位点已经被定位于原核 16S 核糖体编码区 RNA 的 A- 位点(Moazed, D. ;Noller, H. F. , Nature, 1987, 327, 389)。氨基糖苷与该 RNA 靶的结合干扰了 mRNA 翻译的忠实性,从而产生错编和平截,并最终导致细菌细胞的死亡(Alper, P. B. ;Hendrix, M. ;Sears, P. ;Wong, C, J. Am. Chem. Soc. , 1998, 120, 1965)。

[0012] 本领域亟需具有广谱抗菌活性的新化学实体。也许,发现与 RNA 结合的抗菌药物的最大挑战在于鉴定细菌所共有的重要结构,该结构能够通过小分子药物的结合而丧失能力。用小分子靶向 RNA 的挑战在于开发识别 RNA 特定形状的化学策略。三套数据提供了如何做到这一点的线索:天然蛋白与 RNA 的相互作用、与 RNA 结合的天然产物抗生素以及与蛋白和其它分子结合的人造 RNA(适配子)。然而,每套数据提供了对问题的不同领悟。

[0013] 从天然来源获得的几类药物已被证明通过与 RNA 或 RNA/ 蛋白复合体结合而起作用。这些药物包括三种不同结构类型的抗生素:硫链丝菌素、氨基糖苷家族和大环内酯类抗生素家族。这些实例为如何选择小分子和靶提供了有力的线索。自然已经在核糖体内选择了 RNA 靶,其为细菌中最古老和保守的靶之一。由于期望抗菌药物是有效的并且具有广谱活性,这些对所有细菌生命都十分重要的古老过程呈现出吸引人的靶。我们离古老的保守功能越近,我们越有可能发现广泛保守的 RNA 形状。考虑人内相当的结构也是重要的,因为进化 RNA 的时候,细菌不太可能顾及其 RNA 的治疗指数。

[0014] 存在大量的天然抗生素,其包括氨基糖苷、黄色霉素、新霉素、巴龙霉素、硫链丝菌肽和许多其它抗生素。这些抗生素是非常有效的与小核糖体亚基的 RNA 相结合的杀菌化合物。通过以导致遗传编码误读的方式与细菌 RNA 结合以调节杀菌作用。完整膜蛋白的翻译期间的编码误读被认为产生危及细菌膜屏障属性的异常蛋白。

[0015] 抗生素是多种微生物(细菌、真菌、放线菌)产生的化学物质,该化学物质抑制其它微生物生长并可以最终将其破坏。然而,通常的使用经常将术语抗生素扩展至包括诸如磺胺和喹啉的不是微生物产物的合成抗菌剂。目前已经鉴定的抗生素的数量扩充至上百,

并且其中许多已经被开发至在传染病治疗上具有价值的阶段。抗生素的物理、化学与药理学属性、抗菌谱以及作用机制大不相同。近些年,细菌、真菌和病毒复制的分子机制的知识已经极大地推动了能够妨碍这些微生物的生命循环的化合物的理性开发。

[0016] 现在所有就医患者中至少 30% 接受一种或多种使用抗生素的疗程,并且已经治愈了数百万潜在的致命感染。同时,这些药剂已经成为从业医师可获得的药剂中最被滥用的之一。抗微生物剂的普遍使用的结果之一是抗生素抗性病原体的出现,这又产生了不断增长的对新药的需求。许多这些药剂还明显促成了医疗处理费用的提高。

[0017] 当首先测定新药剂的抗微生物活性时,通常定义敏感性和抵抗力。不幸的是,这种活性谱随后能够发生显著程度的改变,因为微生物已经进化出如上文所讨论的一系列独有的改变,以使其在抗生素的存在下存活。耐药性的机制从微生物至微生物并从药物到药物变化。

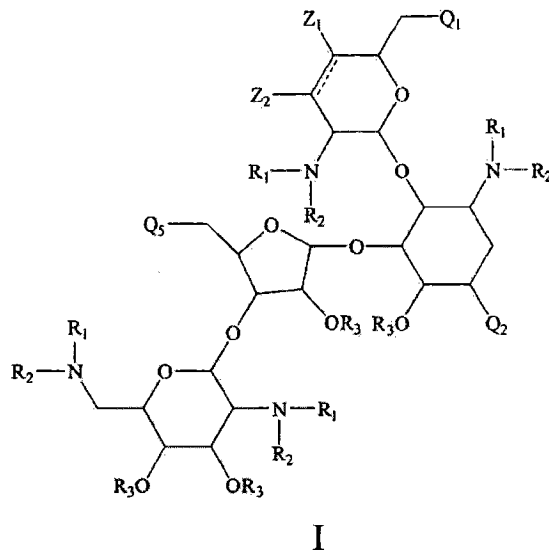
[0018] 对抗生素的抵抗力的发展通常包括可一代一代遗传的稳定的基因改变。导致细菌遗传组成的变化的任何机制都能够起作用。虽然突变通常是起因,但是可以通过遗传物质经转导、转化或结合在细菌之间的传递获得对抗微生物剂的抵抗力。

[0019] 由于前述原因,亟需具有抗微生物活性的新化学实体。而且,为了加速药物开发过程,需要合成氨基糖苷抗生素的新方法以提供大量用于治疗微生物感染的为潜在新药的化合物。

[0020] 发明概述

[0021] 在一实施方案中,本发明提供了具有如下通式 I 的化合物,或其立体异构体、前药或药物可接受的盐:

[0022]

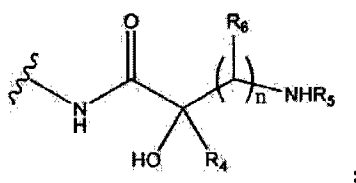


[0023] 其中:

[0024] Q_1 为 -OH、受保护的羟基、氨基或受保护的氨基;

[0025] Q_2 为

[0026]



[0027] Q_5 为 -OH、受保护的羟基、氨基或受保护的氨基；

[0028] 每一 R_1 和 R_2 独立地为 H 或氨基保护基团；

[0029] 每一 R_3 独立地为 H 或羟基保护基团；

[0030] 每一 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地为 H 或 C_1 - C_6 烷基, 或者 R_4 和 R_5 与和它们相连的原子能够一起形成含有 4 至 6 个环原子的碳环或杂环, 或者 R_5 和 R_6 与和它们相连的原子能够一起形成含有 4 至 6 个环原子的碳环或杂环, 或者 R_4 和 R_6 与和它们相连的原子能够一起形成含有 4 至 6 个环原子的碳环；

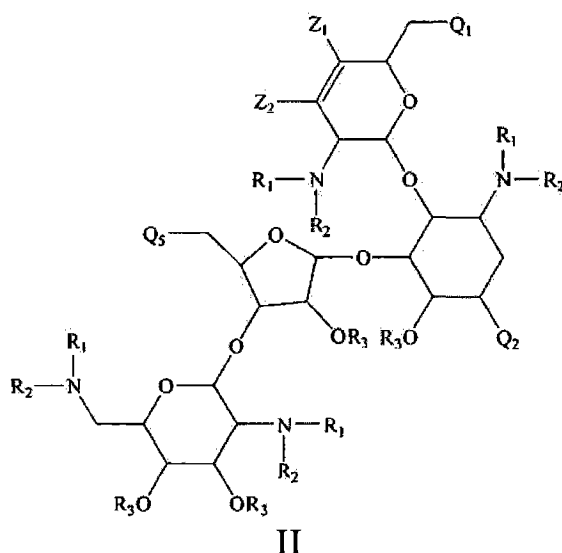
[0031] n 为 1 至 3 的整数；并且

[0032] 每一 Z_1 和 Z_2 独立地为 H、-OH 或受保护的羟基, 并且

[0033] 其中 (i) Z_1 和 Z_2 中的至少一个为 H, (ii) 当 Q_1 为 -OH 或受保护的羟基时, 则 Z_1 为 H, (iii) 与 Z_1 和 Z_2 相连的两个相邻 -CH- 基团可以任选地形成双键, 以及 (iv) 当 Z_1 和 Z_2 均为 H 并且与 Z_1 和 Z_2 相连的两个相邻 -CH- 基团不形成双键时, 则 R_4 和 R_5 与和它们相连的原子一起形成含有 4 至 6 个环原子的碳环或杂环, 或者 R_5 和 R_6 与和它们相连的原子一起形成含有 4 至 6 个环原子的碳环或杂环, 或者 R_4 和 R_6 与和它们相连的原子一起形成含有 4 至 6 个环原子的碳环。

[0034] 在另一实施方案中, 本发明提供了具有如下通式 II 的化合物, 或其立体异构体、前药或药物可接受的盐：

[0035]

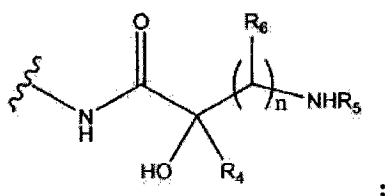


[0036] 其中：

[0037] Q_1 为 -OH、受保护的羟基、氨基或受保护的氨基；

[0038] Q_2 为

[0039]



[0040] Q_5 为 $-OH$ 、受保护的羟基、氨基或受保护的氨基；

[0041] 每一 R_1 和 R_2 独立地为 H 或氨基保护基团；

[0042] 每一 R_3 独立地为 H 或羟基保护基团；

[0043] 每一 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地为 H 或 C_1-C_6 烷基，或者 R_4 和 R_5 与和它们相连的原子一起能够形成含有 4 至 6 个环原子的碳环或杂环，或者 R_5 和 R_6 与和它们相连的原子一起能够形成含有 4 至 6 个环原子的碳环或杂环，或者 R_4 和 R_6 与和它们相连的原子一起能够形成含有 4 至 6 个环原子的碳环；

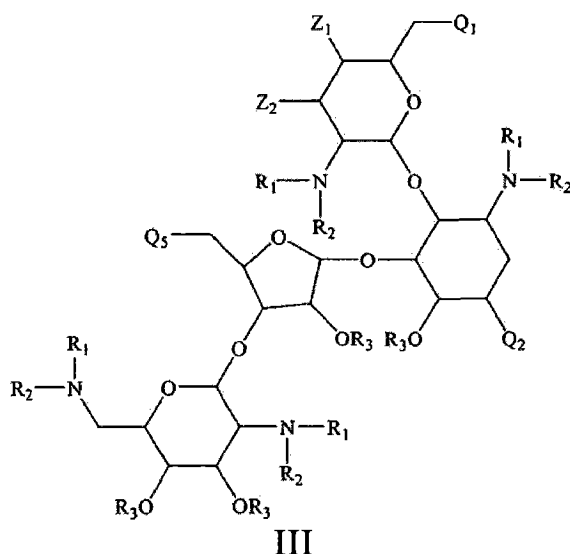
[0044] n 为 1 至 3 的整数；并且

[0045] 每一 Z_1 和 Z_2 独立地为 H 、 $-OH$ 或受保护的羟基，并且

[0046] 其中 (i) Z_1 和 Z_2 中的至少一个为 H ，以及 (ii) 当 Q_1 为 $-OH$ 或受保护的羟基时， Z_1 为 H 。

[0047] 在另一实施方案中，本发明提供了具有如下通式 III 的化合物，或其立体异构体、前药或药物可接受的盐：

[0048]

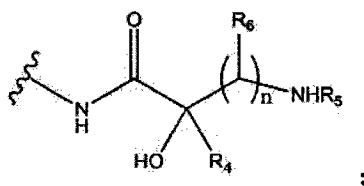


[0049] 其中：

[0050] Q_1 为 $-OH$ 、受保护的羟基、氨基或受保护的氨基；

[0051] Q_2 为

[0052]



[0053] Q_5 为 $-OH$ 、受保护的羟基、氨基或受保护的氨基；

[0054] 每一 R_1 和 R_2 独立地为 H 或氨基保护基团；

[0055] 每一 R_3 独立地为 H 或羟基保护基团；

[0056] 每一 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地为 H 或 C_1 - C_6 烷基, 或者 R_4 和 R_5 与和它们相连的原子一起能够形成含有 4 至 6 个环原子的碳环或杂环, 或者 R_5 和 R_6 与和它们相连的原子一起能够形成含有 4 至 6 个环原子的碳环或杂环, 或者 R_4 和 R_6 与和它们相连的原子一起能够形成含有 4 至 6 个环原子的碳环；

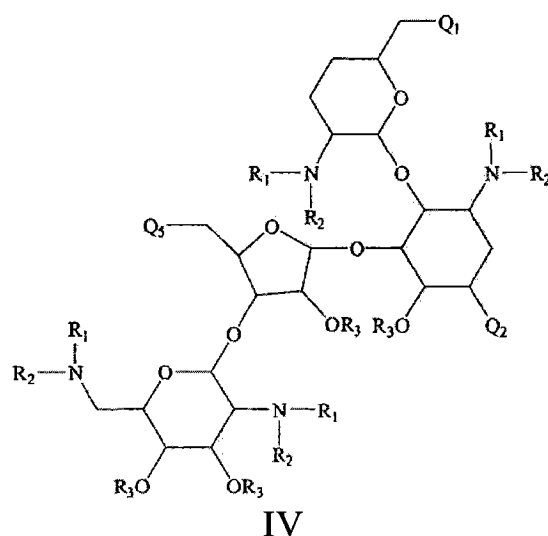
[0057] n 为 1 至 3 的整数；并且

[0058] 每一 Z_1 和 Z_2 独立地为 H、-OH 或受保护的羟基, 并且

[0059] 其中 (i) Z_1 和 Z_2 之一为 H, 以及 (ii) 当 Q_1 为 -OH 或受保护的羟基时, Z_1 为 H。

[0060] 在另一实施方案中, 本发明提供了具有如下通式 IV 的化合物, 或其立体异构体、前药或药物可接受的盐：

[0061]

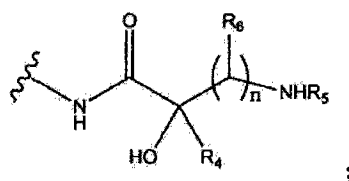


[0062] 其中：

[0063] Q_1 为 -OH、受保护的羟基、氨基或受保护的氨基；

[0064] Q_2 为

[0065]



[0066] Q_5 为 -OH、受保护的羟基、氨基或受保护的氨基；

[0067] 每一 R_1 和 R_2 独立地为 H 或氨基保护基团；

[0068] 每一 R_3 独立地为 H 或羟基保护基团；

[0069] 每一 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地为 H 或 C_1 - C_6 烷基, 并且 R_4 和 R_5 与和它们相连的原子一起形成含有 4 至 6 个环原子的碳环或杂环, 或者 R_5 和 R_6 与和它们相连的原子一起形成含有 4 至 6 个环原子的碳环或杂环, 或者 R_4 和 R_6 与和它们相连的原子一起形成含有 4 至 6 个环原子的碳环；

[0070] n 为 1 至 3 的整数。

[0071] 在另一实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含具有通式 I、II、III 或 IV 的化合物,或其立体异构体、药物可接受的盐或前药以及药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0072] 在另一实施方案中,本发明提供了在治疗中使用具有通式 I、II、III 或 IV 的化合物的方法。具体地,本发明提供了治疗哺乳动物细菌感染的方法,其包括给予哺乳动物有效量的具有通式 I、II、III 或 IV 的化合物,或其立体异构体、前药或药物可接受的盐。

[0073] 发明详述

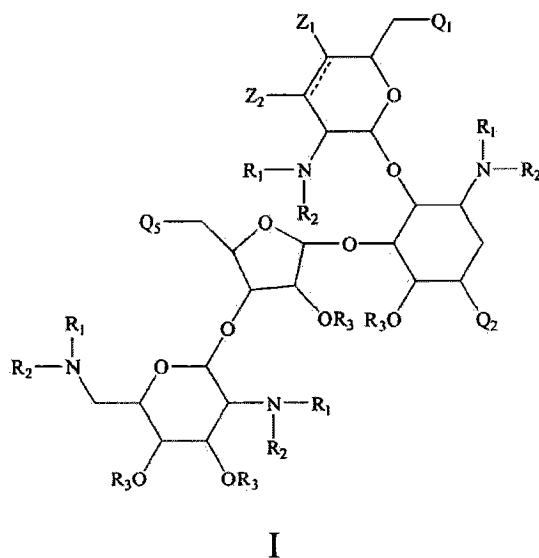
[0074] 在以下的描述中,阐明了某些具体的细节以提供对本发明的多种实施方案完全的理解。然而,本领域的技术人员应当理解,没有这些细节也可以实践本发明。

[0075] 除非上下文另有要求,否则在本说明书和权利要求书中,词语“包括 (comprise)”及其诸如“包括 (comprises)”和“包括 (comprising)”的变体应当理解为开放的包括的意思,即“包括,但不限于”。

[0076] 本说明书中涉及的“一实施方案 (one embodiment)”或“一实施方案 (an embodiment)”意味着与该实施方案相关的具体的特征、结构或特性被包括在本发明的至少一实施方案中。因此,短语“在一实施方案中 (in one embodiment)”或“在一实施方案中 (in an embodiment)”在本说明书中不同位置的出现不一定涉及相同的实施方案。此外,具体的特征、结构或特性可以任何合适的方式在一个或多个实施方案中相结合。

[0077] 如上文所指出的那样,在一实施方案中,本发明提供了具有如下通式 I 的化合物,或其立体异构体、前药或药物可接受的盐:

[0078]

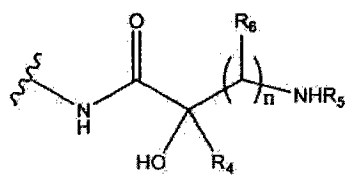


[0079] 其中:

[0080] Q_1 为 -OH、受保护的羟基、氨基或受保护的氨基;

[0081] Q_2 为

[0082]



[0083] Q_5 为 $-OH$ 、受保护的羟基、氨基或受保护的氨基；

[0084] 每一 R_1 和 R_2 独立地为 H 或氨基保护基团；

[0085] 每一 R_3 独立地为 H 或羟基保护基团；

[0086] 每一 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地为 H 或 C_1-C_6 烷基，或者 R_4 和 R_5 与和它们相连的原子一起能够形成含有 4 至 6 个环原子的碳环或杂环，或者 R_5 和 R_6 与和它们相连的原子一起能够形成含有 4 至 6 个环原子的碳环或杂环，或者 R_4 和 R_6 与和它们相连的原子一起能够形成含有 4 至 6 个环原子的碳环；

[0087] n 为 1 至 3 的整数；并且

[0088] 每一 Z_1 和 Z_2 独立地为 H 、 $-OH$ 或受保护的羟基，并且

[0089] 其中 (i) Z_1 和 Z_2 中的至少一个为 H ，(ii) 当 Q_1 为 $-OH$ 或受保护的羟基时，则 Z_1 为 H ，(iii) 与 Z_1 和 Z_2 相连的两个相邻 $-CH-$ 基团可以任选地形成双键，以及 (iv) 当 Z_1 和 Z_2 均为 H 并且与 Z_1 和 Z_2 相连的两个相邻 $-CH-$ 基团不形成双键时，则 R_4 和 R_5 与和它们相连的原子一起形成含有 4 至 6 个环原子的碳环或杂环，或者 R_5 和 R_6 与和它们相连的原子一起形成含有 4 至 6 个环原子的碳环或杂环，或者 R_4 和 R_6 与和它们相连的原子一起形成含有 4 至 6 个环原子的碳环。

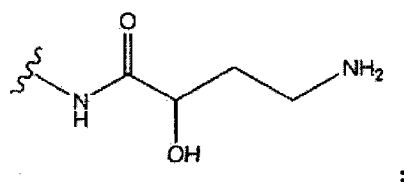
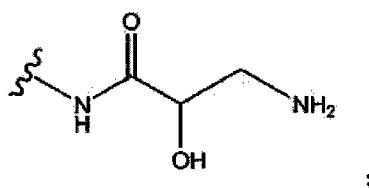
[0090] 在通式 I 化合物的另外的实施方案中，与 Z_1 和 Z_2 相连的两个相邻 $-CH-$ 基团形成双键，并且化合物具有如上文指出的通式 II。

[0091] 在前述实施方案的另外的实施方案中，每一 R_1 、 R_2 和 R_3 为 H 。

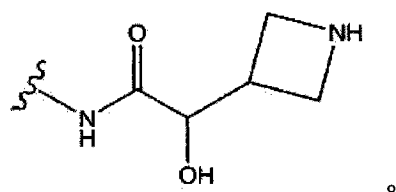
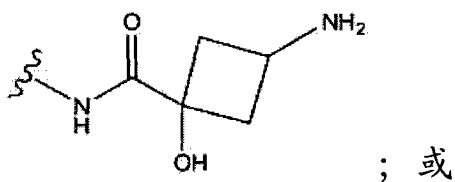
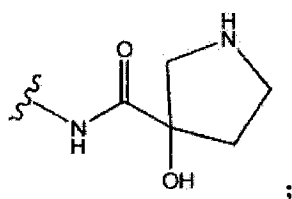
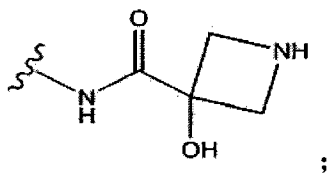
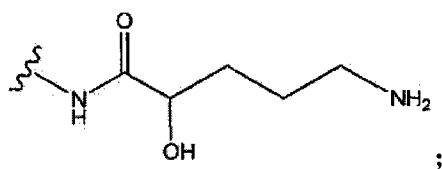
[0092] 在前述实施方案的另外的实施方案中， Q_5 为氨基。

[0093] 在前述实施方案的更具体的实施方案中， Q_1 为氨基。在前述实施方案的另外更具体的实施方案中， Q_2 为：

[0094]



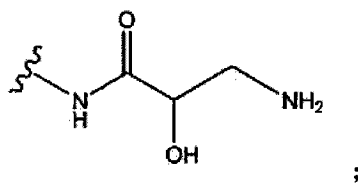
[0095]



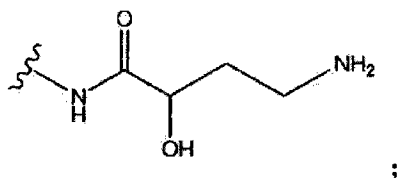
[0096] 在另外的更具体的实施方案中, Z_1 和 Z_2 为 H, Z_1 为 H 并且 Z_2 为 -OH, 或者 Z_1 为 -OH 并且 Z_2 为 H。

[0097] 在前述实施方案的其它更具体的实施方案中, Q_1 为 -OH。在前述实施方案的另外更具体的实施方案中, Q_2 为：

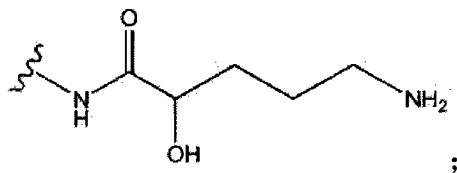
[0098]



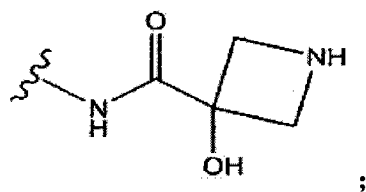
[0099]



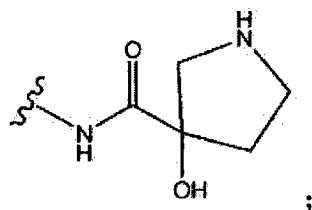
;



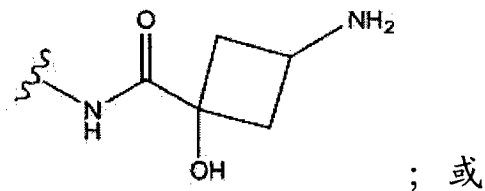
;



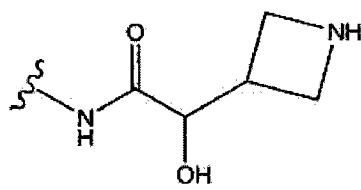
;



;



; 或



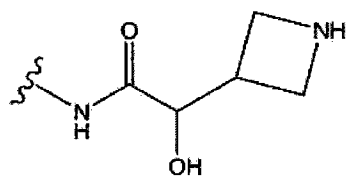
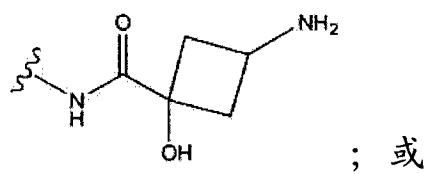
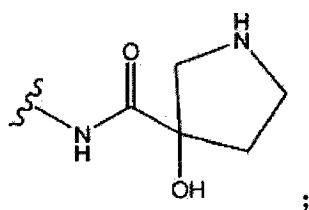
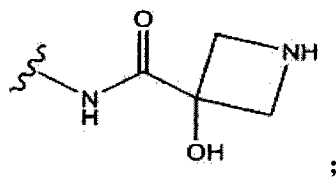
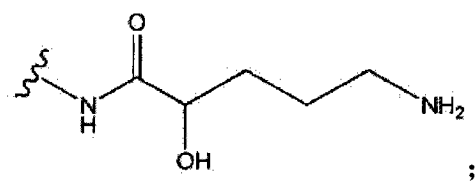
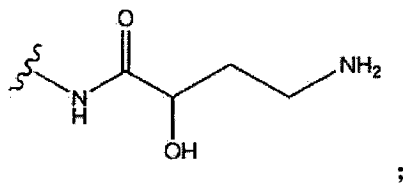
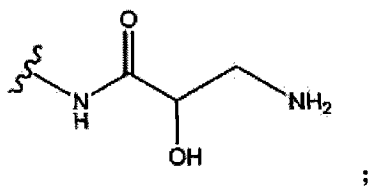
。

[0100] 在另外的更具体的实施方案中, Z_1 和 Z_2 为 H, 或者 Z_1 为 H 并且 Z_2 为 -OH。

[0101] 在前述实施方案的其它另外的实施方案中, Q_5 为 -OH。

[0102] 在前述实施方案的更具体的实施方案中, Q_1 为氨基。在前述实施方案的另外更具体的实施方案中, Q_2 为:

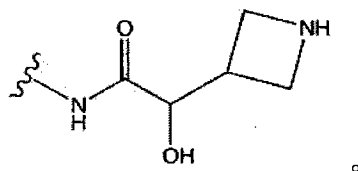
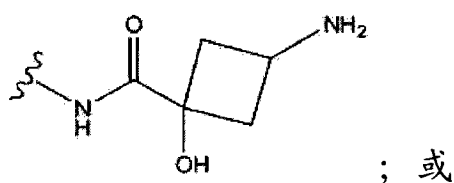
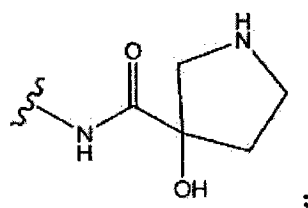
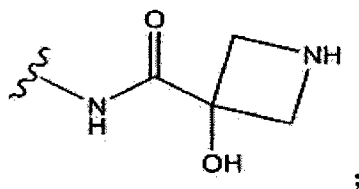
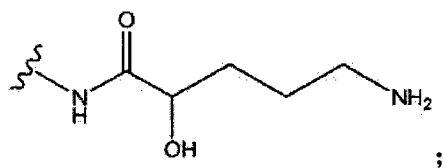
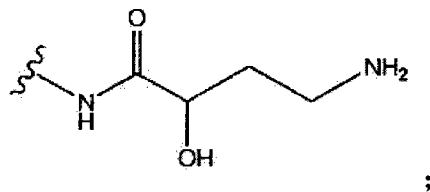
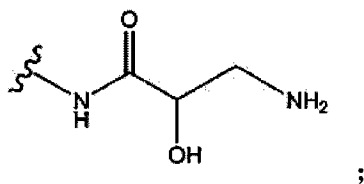
[0103]



[0104] 在另外的更具体的实施方案中, Z_1 和 Z_2 为 H, Z_1 为 H 并且 Z_2 为 -OH, 或者 Z_1 为 -OH 并且 Z_2 为 H。

[0105] 在前述实施方案的其它更具体的实施方案中, Q_1 为 -OH。在前述实施方案的另外更具体的实施方案中, Q_2 为：

[0106]



[0107] 在另外更具体的实施方案中, Z_1 和 Z_2 为 H, 或者 Z_1 为 H 并且 Z_2 为 -OH。

[0108] 在通式 I 化合物的其它另外的实施方案中, 与 Z_1 和 Z_2 相连的两个相邻 -CH- 基团不形成双键。

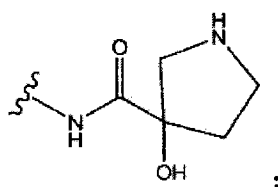
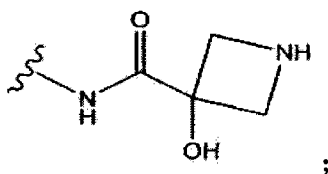
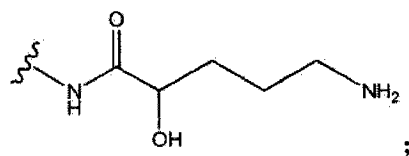
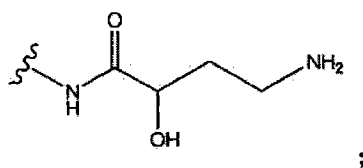
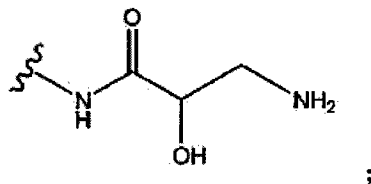
[0109] 在前述实施方案的另外的实施方案中, Z_1 和 Z_2 之一为 H, 并且化合物具有如上文指出的通式 III。

[0110] 在前述实施方案的另外的实施方案中,每一 R_1 、 R_2 和 R_3 为 H。

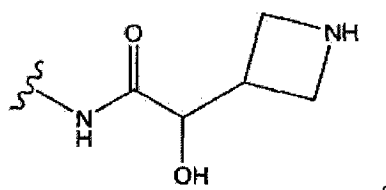
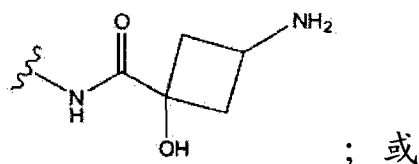
[0111] 在前述实施方案的另外的实施方案中, Q_5 为氨基。

[0112] 在前述实施方案的更具体的实施方案中, Q_1 为氨基。在前述实施方案的另外更具体的实施方案中, Q_2 为:

[0113]



[0114]

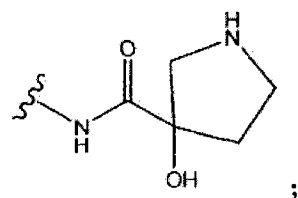
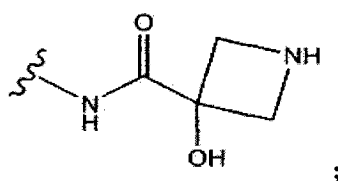
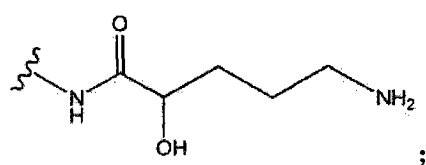
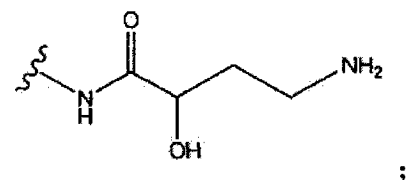
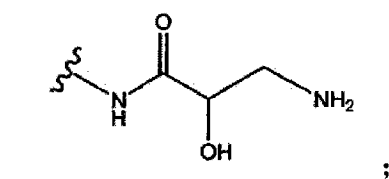


[0115] 在另外更具体的实施方案中, Z_1 为 H 并且 Z_2 为 -OH, 或者 Z_1 为 -OH 并且 Z_2 为 H。

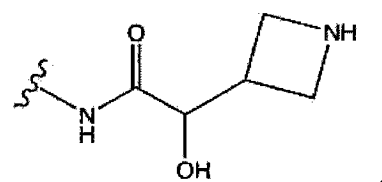
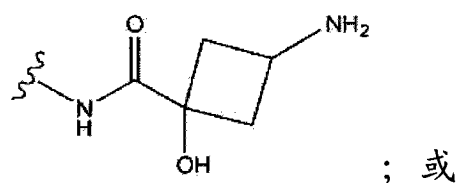
[0116] 在前述实施方案的其它更具体的实施方案中, Q_1 为 -OH。在前述实施方案的另外

更具体的实施方案中, Q_2 为:

[0117]



[0118]

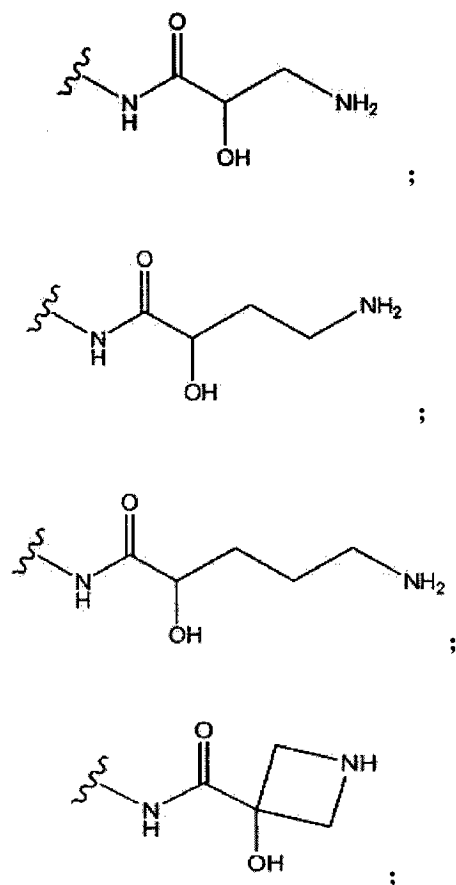


[0119] 在另外更具体的实施方案中, Z_1 为 H 并且 Z_2 为 -OH。

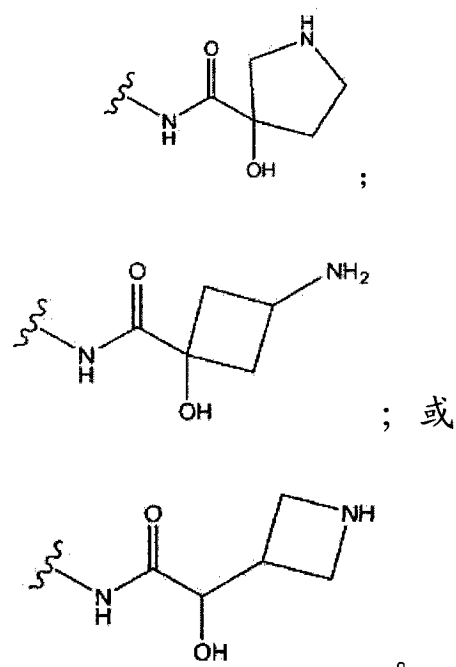
[0120] 在前述实施方案的其它另外的实施方案中, Q_5 为 -OH。

[0121] 在前述实施方案的更具体的实施方案中, Q_1 为氨基。在前述实施方案的另外更具体的实施方案中, Q_2 为:

[0122]



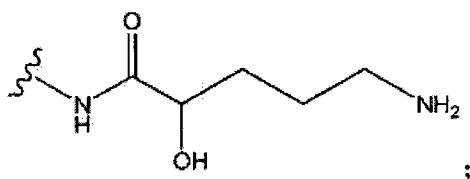
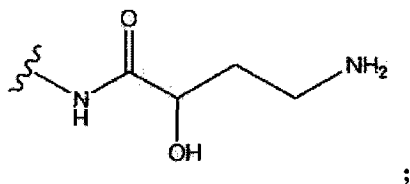
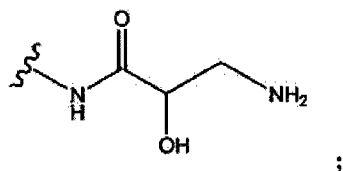
[0123]



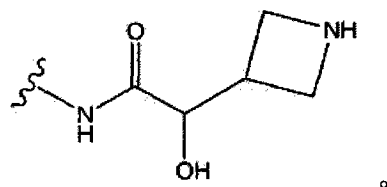
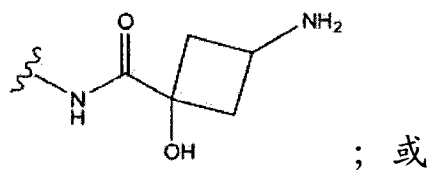
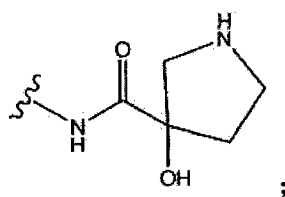
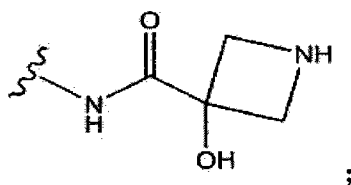
[0124] 在另外更具体的实施方案中, Z_1 为 H 并且 Z_2 为 -OH, 或者 Z_1 为 -OH 并且 Z_2 为 H。

[0125] 在前述实施方案的其它更具体的实施方案中, Q_1 为 -OH。在前述实施方案的另外更具体的实施方案中, Q_2 为 :

[0126]



[0127]



[0128] 在另外更具体的实施方案中， Z_1 为 H 并且 Z_2 为 -OH。

[0129] 在前述实施方案的其它另外的实施方案中， Z_1 和 Z_2 均为 H，并且化合物具有如上文指出的通式 IV。

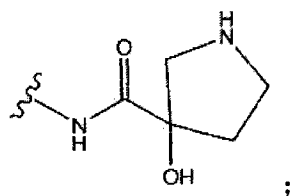
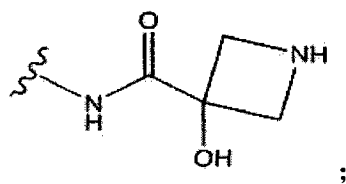
[0130] 在前述实施方案的另外的实施方案中，每一 R_1 、 R_2 和 R_3 为 H。

[0131] 在前述实施方案的另外的实施方案中， Q_5 为氨基。

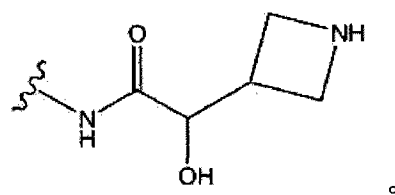
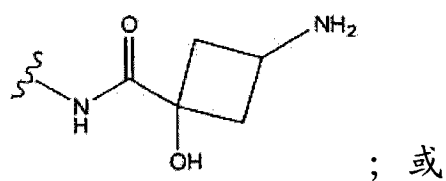
[0132] 在前述实施方案的更具体的实施方案中， Q_1 为氨基。在前述实施方案的另外更具

体的实施方案中, Q_2 为:

[0133]

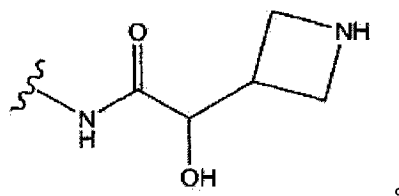
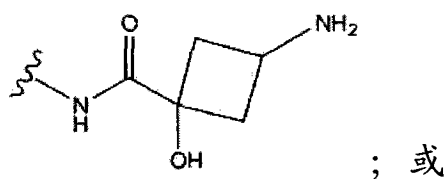
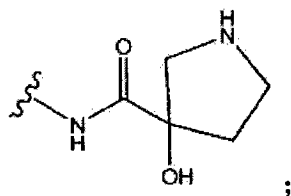
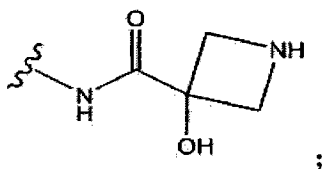


[0134]



[0135] 在前述实施方案的其它更具体的实施方案中, Q_1 为 -OH。在前述实施方案的另外更具体的实施方案中, Q_2 为:

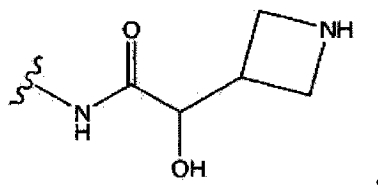
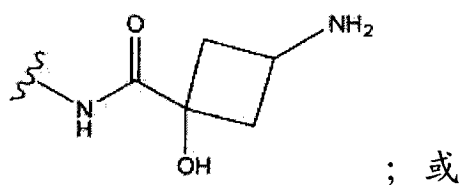
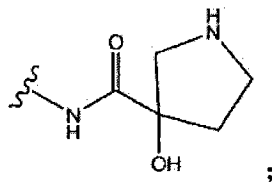
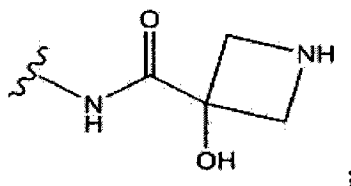
[0136]



[0137] 在前述实施方案的其它另外的实施方案中， Q_5 为 $-OH$ 。

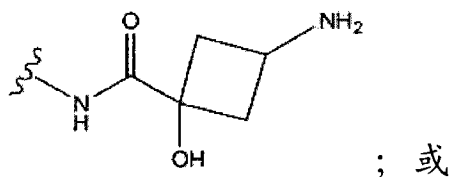
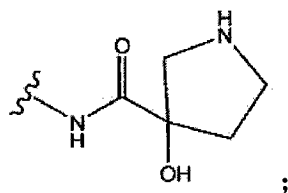
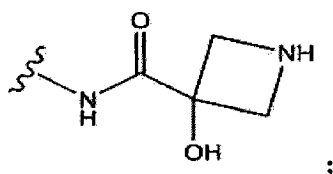
[0138] 在前述实施方案的更具体的实施方案中， Q_1 为氨基。在前述实施方案的另外更具体的实施方案中， Q_2 为：

[0139]

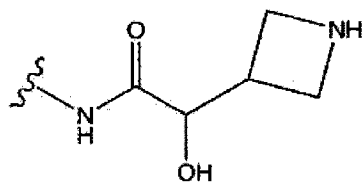


[0140] 在前述实施方案的其它更具体的实施方案中, Q_1 为 $-OH$ 。在前述实施方案的另外更具体的实施方案中, Q_2 为 :

[0141]

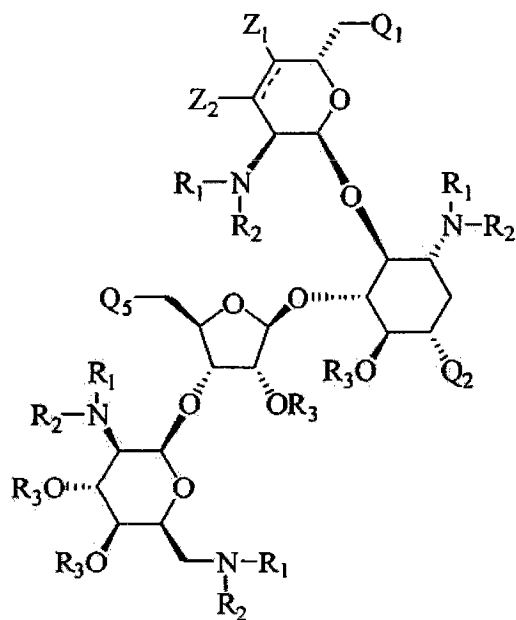


[0142]



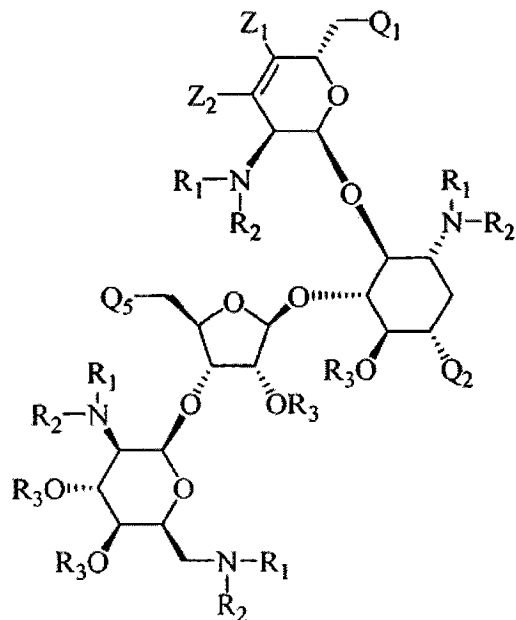
[0143] 在其它另外的实施方案中,前述通式 I 化合物具有如下构型:

[0144]



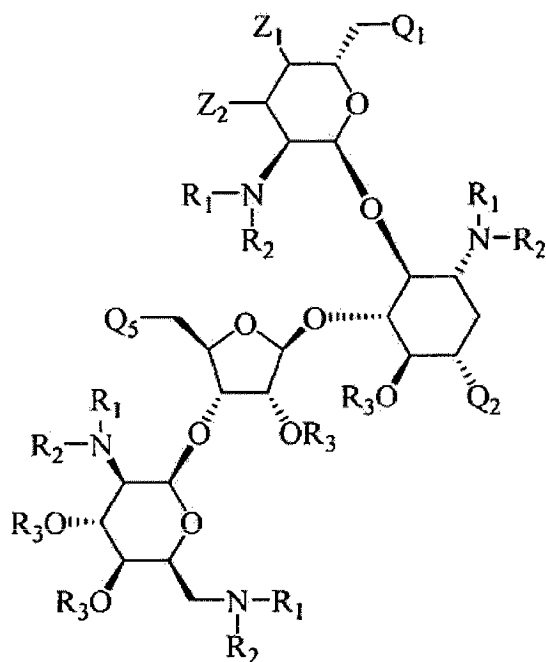
[0145] 在其它另外的实施方案中,前述通式 II 化合物具有如下构型:

[0146]



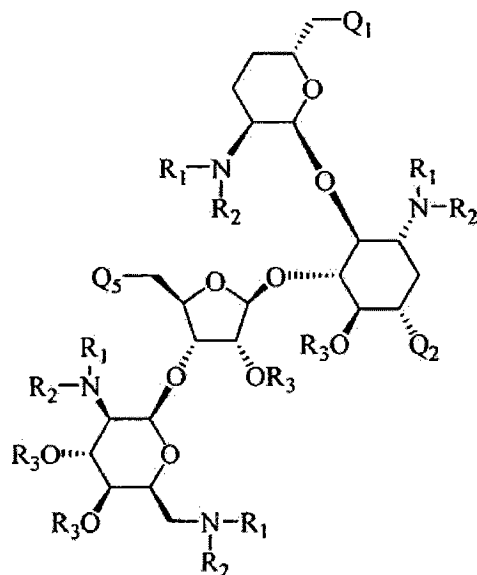
[0147] 在其它另外的实施方案中,前述通式 III 化合物具有如下构型:

[0148]



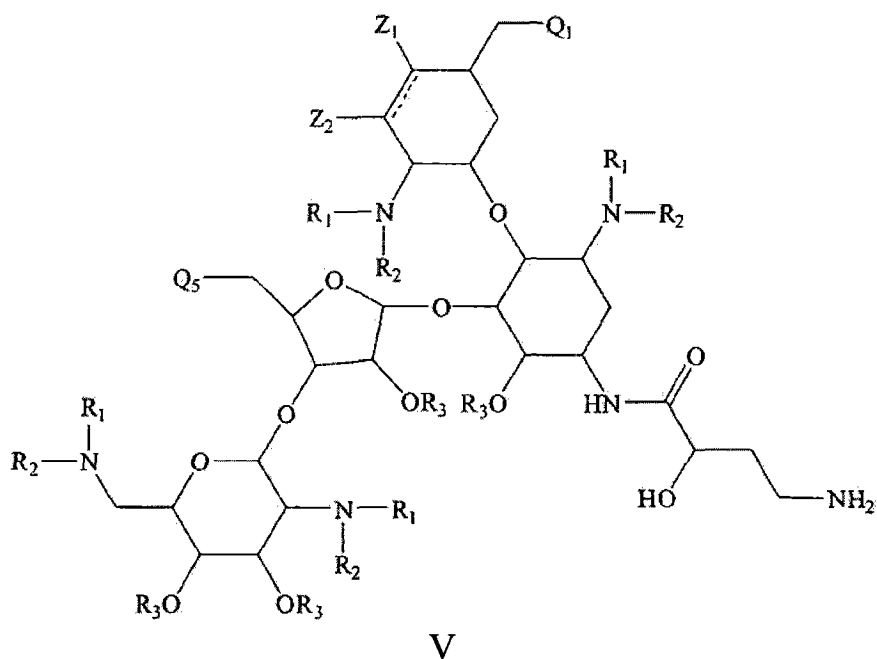
[0149] 在其它另外的实施方案中,前述通式 IV 化合物具有如下构型:

[0150]



[0151] 在另一实施方案中,本发明提供了具有如下通式 V 的氨基糖苷化合物,或其立体异构体、前药或药物可接受的盐:

[0152]



[0153] 其中：

[0154] Q_1 为 $-OH$ 、受保护的羟基、氨基或受保护的氨基；

[0155] Q_5 为 $-OH$ 、受保护的羟基、氨基或受保护的氨基；

[0156] 每一 R_1 和 R_2 独立地为 H 或氨基保护基团；

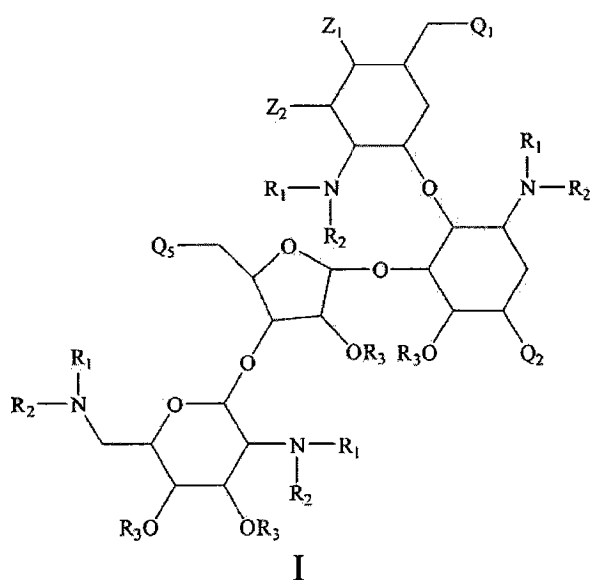
[0157] 每一 R_3 独立地为 H 或羟基保护基团；并且

[0158] 每一 Z_1 和 Z_2 独立地为 H 、 $-OH$ 或受保护的羟基，并且

[0159] 其中 (i) Z_1 和 Z_2 中的至少一个为 H ，(ii) 当 Q_1 为 $-OH$ 或受保护的羟基时，则 Z_1 为 H ，(iii) 与 Z_1 和 Z_2 相连的两个相邻 $-CH-$ 基团可以任选地形成双键，以及 (iv) 当 Z_1 和 Z_2 均为 H 并且与 Z_1 和 Z_2 相连的两个相邻 $-CH-$ 基团不形成双键时，则 R_4 和 R_5 与和它们相连的原子一起形成含有 4 至 6 个环原子的碳环或杂环，或者 R_5 和 R_6 与和它们相连的原子一起形成含有 4 至 6 个环原子的碳环或杂环，或者 R_4 和 R_6 与和它们相连的原子一起形成含有 4 至 6 个环原子的碳环。

[0160] 在具有如下通式 I 的化合物的另外的实施方案中：

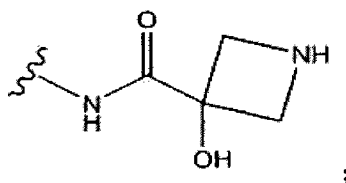
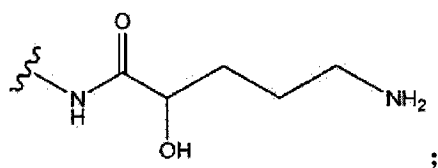
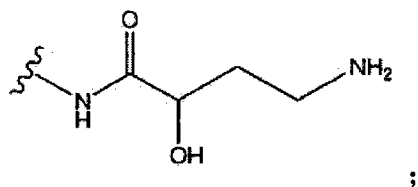
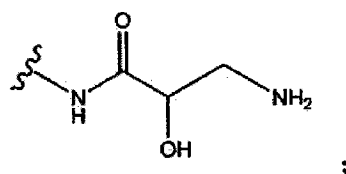
[0161]



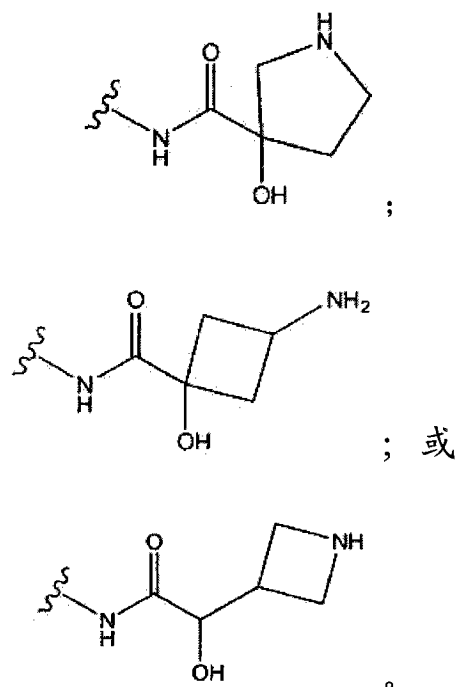
[0162] 其中, 每一 R_1 、 R_2 和 R_3 为 H。

[0163] 在前述实施方案的另外的实施方案中, Q_5 为氨基。在更具体的实施方案中, Q_1 可以为氨基或 $-OH$ 。在前述实施方案的另外更具体的实施方案中, Q_2 为:

[0164]



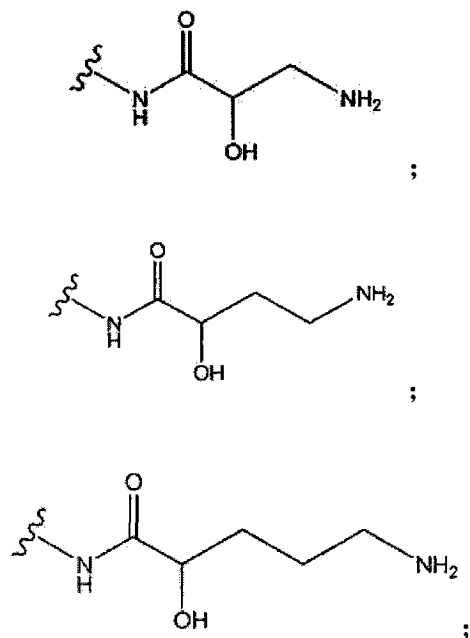
[0165]



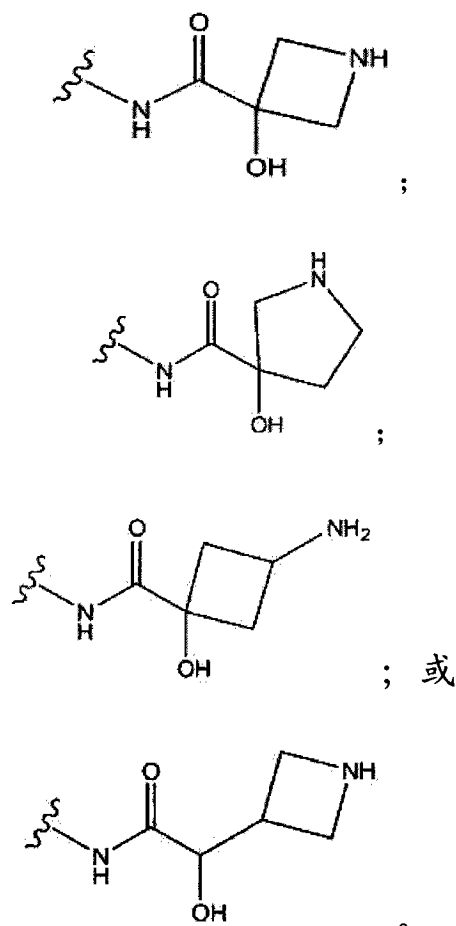
[0166] 在前述实施方案的另外更具体的实施方案中, Z_1 和 Z_2 为 H, Z_1 为 H 并且 Z_2 为 -OH, 或者 Z_1 为 -OH 并且 Z_2 为 H (其条件是当 Q_1 为 -OH 时, 则 Z_1 为 H)。在前述实施方案的另外更具体的实施方案中, 与 Z_1 和 Z_2 相连的两个相邻 -CH- 基团形成双键。

[0167] 在前述实施方案的其它另外的实施方案中, Q_5 为 -OH。在更具体的实施方案中, Q_1 可以为氨基或 -OH。在前述实施方案的另外更具体的实施方案中, Q_2 为:

[0168]



[0169]



[0170] 在前述实施方案的另外更具体的实施方案中, Z_1 和 Z_2 为 H, Z_1 为 H 并且 Z_2 为 -OH, 或者 Z_1 为 -OH 并且 Z_2 为 H (其条件是当 Q_1 为 -OH 时, 则 Z_1 为 H)。在前述实施方案的另外更具体的实施方案中, 与 Z_1 和 Z_2 相连的两个相邻 -CH- 基团形成双键。

[0171] 应当理解, 如上所述的通式 I、II、III、IV 或 V 化合物的任何实施方案以及如上文所述的通式 I、II、III、IV 或 V 化合物的取代基的本文所述的任何具体取代基可以独立地与其它实施方案和 / 或通式 I、II、III、IV 或 V 化合物的取代基相结合, 以形成上文未具体指出的本发明的实施方案。另外, 在具体实施方案和 / 或权利要求中列出任何具体取代基的一系列取代基的情况下, 应当理解, 可从具体的实施方案和 / 或权利要求中删除每一单独的取代基, 取代基的剩余列表应被认为在本发明的范围之内。

[0172] 本文使用的术语“烷基”是指饱和的包含高达 24 个碳原子的直链或支链烃基。烷基基团的实施例包括但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、正己基、辛基、癸基、十二烷基等。含有 1 至 6 个碳原子的烷基被称为 C_1 - C_6 烷基。

[0173] 本文使用的术语“碳环 (carbocycle)”或“碳环 (carbocyclic ring)”是指仅由碳和氢原子构成的非芳香饱和或不饱和单环或多环烃基。单环基团包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。多环基团包括例如金刚烷、降冰片烷、萘烷基 (decalinyl)、7,7-二甲基-双环 [2.2.1] 庚烷基等。

[0174] 本文使用的术语“杂环 (heterocycle)”或“杂环 (heterocyclic ring)”是指包含至少一个选自氮、氧和硫的杂原子的非芳香单环或多环基团。杂环 (heterocycle) 或杂环 (heterocyclic ring) 可以是单环、双环、三环或四环体系, 其可包含稠环或桥环体系; 杂环 (heterocycle) 或杂环 (heterocyclic ring) 中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化; 氮原子

可任选地被季铵化；杂环 (heterocycle) 或杂环 (heterocyclic ring) 可以是部分或全部饱和的。杂环 (heterocycle) 或杂环 (heterocyclic ring) 包括例如二氧戊环基、噻吩基 [1,3] 二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2- 氧代哌嗪基、2- 氧代哌啶基、2- 氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4- 哌啶基、吡咯烷基、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫杂吗啉基、1- 氧代硫代吗啉基、1,1- 二氧化 - 硫代吗啉基等。

[0175] 本文使用的术语“保护基团”是指本领域中已知的用于在合成步骤中避免活性基团发生不期望反应的不稳定的化学部分，所述活性基团包括但不限于羟基和氨基。用保护基团保护的羟基和氨基在本文中分别被称为“受保护的羟基”和“受保护的氨基”。通常选择性地和 / 或互不相关地使用保护基团以在其它反应位点处的反应期间保护位点，并且后来能够将它们移除以留下未受保护的基团或者用于进一步的反应。Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (有机合成中的保护基团), 3rd edition, John Wiley&Sons, New York (1999) 一般地描述了本领域中已知的保护基团。

[0176] 能够选择性地将基团作为前体引入本发明的氨基糖苷中。例如，能够将氨基作为叠氮基引入本发明的化合物中，所述叠氮基能够在合成中的期望点被化学转化成氨基。基团通常受保护或作为对修饰母体分子其它区域的反应呈惰性的前体存在，所述前体在合适的时间转化成其最终基团。Agrawal, et al., *Protocols for Oligonucleotide Conjugates* (用于寡核苷酸缀合物的方法), Eds, Humana Press; New Jersey, 1994; Vol. 26pp. 1-72 中讨论了另外的代表性保护基团或前体基团。

[0177] “羟基保护基团”的实例包括但不限于叔丁基、叔丁氧基甲基、甲氧基甲基、四氢吡喃基、1- 乙氧基乙基、1- (2- 氯乙氧基) 乙基、2- 三甲基甲硅烷基乙基、对氯苯基、2,4- 二硝基苯基、苄基、2,6- 二氯苄基、二苯基甲基、对硝基苄基、三苯基甲基、三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、苯甲酰甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、特戊酸酯 (pivaloate)、苯甲酸酯、对苯基苯甲酸酯、9- 苄基甲基碳酸酯、甲磺酸酯和甲苯磺酸酯。

[0178] “氨基保护基团”的实例包括但不限于诸如 2- 三甲基甲硅烷基乙氧基羰基 (Teoc)、1- 甲基 -1- (4- 联苯基) 乙氧基羰基 (Bpoc)、叔丁氧基羰基 (BOC)、烯丙氧基羰基 (Alloc)、9- 苄基甲氧基羰基 (Fmoc) 和苄氧基羰基 (Cbz) 的氨基甲酸酯保护基团；诸如甲酰基、乙酰基、三卤代乙酰基、苯甲酰基和硝基苯基乙酰基的酰胺保护基团；诸如 2- 硝基苯磺酰基的磺酰胺保护基团；以及诸如苯二甲酰亚氨基和二噻琥珀酰基 (dithiasuccinoyl) 的亚胺与环状酰亚胺保护基团。

[0179] 在本发明的一方面中，通过与改变化合物的一种或多种属性的一个或多个共轭基团共价结合来修饰具有通式 I 的氨基糖苷化合物，所述属性包括但不限于药效学、药物代谢动力学、结合、吸收、细胞分布、细胞摄入、电荷和清除率。化学领域中常规使用的共轭基团的优选列表包括但不限于嵌入剂、报道分子、多胺、聚酰胺、聚乙二醇、硫醚、聚醚、胆固醇、巯基胆固醇、胆酸部分、叶酸、脂质、磷脂、生物素、吩嗪、菲啶、蒽醌、金刚烷、吡啶、荧光素、若丹明、香豆素和染料。适合作为共轭基团的信息基团包括任何能够被诸如分光镜方法检测到的部分。信息基团的实例包括染料、荧光团、荧光粉、放射性同位素追踪剂等。在某些实施方案中，信息基团为生物素、荧光素、若丹明、香豆素或相关化合物。还能够将信息基

团与其它共轭部分相连。能够直接或通过连接基团或双官能团连接部分(连接基(linker)或系绳(tether))将共轭部分与本发明化合物相连。

[0180] 可根据确定的有机合成方法制备本发明的氨基糖苷化合物。在具体的方法中,如下文的实施例所述,选择地保护巴龙霉素(或可从诸如 Sigma-Aldrich Co. 的多种来源购得的巴龙霉素的盐),使得能够选择性地将 1 位官能团化。

[0181] 能够从反应混合物中分离本发明的合成的氨基糖苷化合物,并进一步通过包括但不限于柱层析、高压液相和重结晶的方法纯化。合成具有本文所述通式的化合物的另外方法对本领域技术人员是显而易见的。而且,可以交替次序进行多种合成步骤,以得到期望化合物。可用于合成本文所述化合物的合成化学转化和保护基团方法学(保护和去保护)是本领域已知的,并包括例如 R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (全面有机转化), VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis* (用于有机合成的 Fieser 和 Fieser 试剂), John Wiley and Sons (1994); 和 L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (有机合成试剂百科全书), John Wiley and Sons (1995) 及其后续版本所述的那些。

[0182] 本文描述的化合物含有一个或多个不对称中心从而产生对映异构体、非对映异构体和其它立体异构形式,对于例如对氨基酸等,其可根据绝对立体化学被定义为 (R)- 或 (S)-、 α 或 β 或定义为 (D)- 或 (L)-。本发明旨在包括所有这些可能的异构体及其外消旋和光学纯的形式。可通过上述方法或者通过拆分外消旋化合物由其各自的光学活性前体制备光学异构体。能够通过色谱法或反复结晶或本领域技术人员已知的这些技术的某种结合在拆分试剂的存在下进行拆分。关于拆分的更多的细节能够在 Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates, and Resolutions* (对映异构体、外消旋体和拆分) (John Wiley & Sons, 1981) 中找到。当本文描述的化合物包含烯双键、其它不饱和现象或其它几何不对称中心时,除非另外明确说明,意指化合物包括 E 和 Z 几何异构体或顺式和反式异构体。同样地,也旨在包括所有的互变异构形式。仅因为方便而选择本文出现的任何碳-碳双键的构型,其并不旨在指定具体的构型,除非正文如此声明;因此本文随意描述为反式的碳-碳双键或碳-杂原子双键可为顺式、反式或这两者任何比例的混合物。

[0183] 已经发现本发明的化合物具有针对大范围的革兰氏阳性菌与革兰氏阴性菌及肠道菌与厌氧菌的抗菌活性。由于其体外活性的原因,该化合物可用作细菌生长表面抑制的洗涤液,例如玻璃器具的灭菌或作为织物洗熨组合物的添加剂。代表性的易感生物一般包括那些生长能够被本发明化合物抑制的革兰氏阳性和革兰氏阴性、好氧与厌氧微生物,例如葡萄球菌属 (*Staphylococcus*)、乳酸杆菌属 (*Lactobacillus*)、链球菌属 (*Streptococcus*)、八叠球菌属 (*Sarcina*)、埃希氏菌属 (*Escherichia*)、肠杆菌属 (*Enterobacter*)、克雷伯氏菌属 (*Klebsiella*)、假单胞菌属 (*Pseudomonas*)、不动杆菌属 (*Acinetobacter*)、变形杆菌属 (*Proteus*)、弯曲杆菌属 (*Campylobacter*)、柠檬酸杆菌属 (*Citrobacter*)、奈瑟球菌属 (*Nisseria*)、杆菌属 (*Bacillus*)、拟杆菌属 (*Bacteroides*)、消化球菌属 (*Peptococcus*)、梭状芽孢杆菌属 (*Clostridium*)、沙门氏菌属 (*Salmonella*)、志贺氏菌属 (*Shigella*)、沙雷氏菌属 (*Serratia*)、嗜血杆菌属 (*Haemophilus*)、布鲁氏菌属 (*Brucella*) 和其它生物。

[0184] 另外,如本文的实施例 21 所述,对某些氨基糖苷抗性的绿脓杆菌 (*Pseudomonas*

aeruginosa), 尤其是那些单独或与氨基糖苷修饰酶 (AME) 联合表达基于外排的抗性的菌株的出人意料的改进活性与通式 II 化合物 (具体地, Z_1 和 Z_2 均为 H 的那些化合物) 相关。

[0185] 因此, 提供了治疗哺乳动物细菌感染的方法, 其包括向诸如人的哺乳动物给予有效量的本发明化合物。“有效量”意指所给予的化合物的量能够减少或阻止细菌的增殖或者减少或预防与细菌感染相关的症状。所给予化合物的实际量和给药途径取决于具体的疾病或细菌以及诸如大小、年龄、性别和被治疗的个体的种族本源的其它因素, 并通过常规分析确定。还可将本发明化合物与用于肠胃外注射、用于以固体或液体形式口服给药、用于直肠给药等的药物可接受载体配制成组合物。在本发明的方法中, 可通过口服 (包括颊、舌下、吸入)、鼻腔、直肠、阴道、静脉内、皮内、皮下和局部给予化合物。将化合物与例如制剂领域常规使用的合适的载体、稀释剂、增稠剂、佐剂等配制成适合于给药的组合物。本发明组合物还可包含另外的活性成分。剂型包括溶液、散剂、片剂、胶囊剂、凝胶胶囊剂、栓剂、局部软膏和乳膏以及吸入喷射剂。

[0186] 用于非肠胃外给药的制剂可包含无菌水溶液, 其还可包含缓冲液、稀释剂和其它合适的添加剂。能够使用不有害地与本发明化合物反应的、适合于非肠胃外给药的、药物可接受的有机或无机载体物质。合适的药物可接受的载体包括但不限于水、盐溶液、醇、聚乙二醇、明胶、乳糖、直链淀粉、硬脂酸镁、滑石粉、硅酸、粘性石蜡、羟甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮等。若需要, 能够将制剂灭菌并与诸如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲液、着色剂、调味剂和 / 或香料等不有害地与本发明化合物反应的助剂混合。水性悬浮液可含有增加悬浮液粘性的物质, 其包括例如羧甲基纤维素钠、山梨醇和 / 或葡聚糖。悬浮液还可任选地含有稳定剂。

[0187] 在优选实施方案中, 通过口服递送给予本发明化合物。用于口服给药的组合物包括散剂或颗粒剂、水性或非水性介质中的悬浮液或溶液、胶囊、袋剂 (sachet)、锭剂、片剂或 SEC (软弹性胶囊或囊片)。可根据期望将增稠剂、芳香剂、稀释剂、乳化剂、分散助剂、粘合剂的载体物质添加至这样的制剂中。使用这样的制剂有将核酸递送至消化道以暴露于其粘膜的效果。因此, 该制剂能够由有效保护化合物免受胃部的极端 pH 值或随时间释放化合物的材料构成, 以优化其至特定粘膜位置的递送。用于耐酸片剂、胶囊剂和囊片的肠溶衣在本领域是已知的并通常包括邻苯二甲酸乙酯、丙二醇和去水山梨糖醇单油酸酯。

[0188] 制备用于食物递送的制剂的各种方法是本领域熟知的。通常参见 Nairn, Chapter 83; Block, Chapter 87; Rudnic et. al., Chapter 89; 和 Longer et. al., Chapter 91 In: Remington's Pharmaceutical Sciences (雷明顿制药学), 18th Ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990。通过使用惰性、无毒、药物适合的赋形剂和溶剂, 能够以已知的方式将本发明的制剂转变成诸如片剂、包衣片剂、丸剂、颗粒剂、喷射剂、糖浆剂、乳剂、悬浮液和溶液的常用制剂。每种情形下的治疗活性化合物的浓度应为全部混合物重量的约 0.5% 至约 95%, 即足够达到期望剂量范围的量。例如如下制备制剂: 用溶剂和 / 或赋形剂扩充活性化合物, 如果合适的话使用乳化剂和 / 或分散剂, 并且例如在将水用作稀释剂的情形下, 能够适当地将有机溶剂用作辅助溶剂。

[0189] 可以适当地使用额外的药物可接受的载体或赋形剂以常规方式配制组合物。因此, 可通过常规方法使用额外的载体或赋形剂制备组合物, 所述载体或赋形剂例如粘合剂 (例如预胶化玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素)、填充剂 (例如乳糖、微晶纤

纤维素或磷酸氢钙)、润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石粉或硅胶)、崩解剂(例如淀粉或羟乙酸淀粉钠)或润湿剂(例如十二烷基硫酸钠)。可通过本领域已知的方法将片剂包衣。制剂还可以包含合适的调味剂、着色剂和/或甜味剂。

[0190] 可以根据制药工业中众所周知的常规技术制备可方便地以单位剂型呈现的药物制剂。这样的技术包括使活性成分与药物载体或赋形剂结合的步骤。通常如下制备制剂:使活性成分与液体载体或微细固体载体或这两者均匀紧密地结合,然后,必要的话,使产品成形。

[0191] 适合口服给药的本发明制剂可表现为诸如每一单位包含预定量活性成分的胶囊剂、扁囊剂或片剂的离散单位、散剂或颗粒剂、水性液体或非水性液体的溶液或悬浮液、或水包油乳剂或油包水液体乳剂。任选地,用一种或多种附加成分,可通过压片或模塑(molding)制备片剂。可通过在合适的机器中压缩活性成分来制备压缩片剂,所述活性成分为诸如粉末或颗粒的自由流动形式并任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂混合。可通过在合适的机器中模塑用惰性液体稀释剂润湿的粉末化合物的混合物制备模塑片剂。可任选地将片剂包衣或刻痕并可配制片剂以缓慢或受控地释放其中的活性成分。

[0192] 前述化合物的药物可接受的盐被包括在本发明的范围之内。本文使用的术语“药物可接受的盐”是指本发明化合物的无毒的酸性加成盐和碱土金属盐。能够在最终分离和纯化本发明化合物的过程中就地制备该盐,或通过使游离的碱性或酸性官能团与合适的有机酸或有机碱反应单独制备。代表性的酸加成盐包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、重硫酸盐、醋酸盐、草酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、硼酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、葡庚糖酸盐、乳糖酸盐、月桂基硫酸盐等。代表性的碱或碱土金属盐包括钠、钙、钾和镁盐。

[0193] 前述化合物的前药被包括在本发明的范围之内。本文使用术语“前药”是指在生理条件下或通过溶剂分解作用能够转变为本发明的生物学活性化合物的化合物。因此,术语“前药”是指本发明化合物的药物可接受的代谢前体。当向有需要的个体给予前药时,前药可以是无活性的,但是其在体内被转化成活性化合物。前药通常很快地在体内通过例如在血液中的水解被转化以产生活性化合物。前药化合物通常提供溶解性、组织相容性或在哺乳动物机体中延时释放的优势(参见例如 Bundgard, H., Design of Prodrugs(前药的设计)(1985), pp. 7-9, 21-24(Elsevier, Amsterdam)). Higuchi, T., et al, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems(作为新颖递送体系的前药),” A. C. S. Symposium Series, Vol. 14, and Bioreversible Carriers in Drug Design(药物设计中的生物可逆载体), Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 也提供了前药的讨论,这两者都被整体地并入本文作为参考。

[0194] 术语“前药”还旨在包括任何共价键合的载体,当向哺乳动物个体给予这样的前药时,该载体在体内释放本发明的活性化合物。通常通过以通过常规操作或在体内使修饰裂解以产生母体化合物的方式修饰官能团来制备前药。前药包括例如本发明的化合物,其中羟基、氨基或巯基基团与给予哺乳动物个体时裂解形成羟基、氨基或巯基基团的任何基团键合。因此,前药的代表性实例包括(但不限于)本发明化合物的醇的胺官能团的乙酸酯盐、甲酸酯盐和苯甲酸酯盐衍生物。另外,在羧酸($-COOH$)的情况下,可使用诸如甲酯、乙酯

等的酯。

[0195] 本文公开的发明还旨在包括所公开化合物的体内代谢产物。这样的产物可来自所给予化合物的主要由于酶促过程的诸如氧化、还原、水解、酰胺化、酯化等作用。因此，本发明包括通过包括使本发明化合物与哺乳动物接触足够长的时间以产生其代谢产物的方法产生的化合物。这样的产物通常如下鉴定：向诸如大鼠、小鼠、豚鼠、猴或人的哺乳动物给予可检测剂量的放射性同位素标记的本发明化合物，并经过足够长的时间进行代谢，并从尿、血液或其它生物学样品中分离其转化产物。

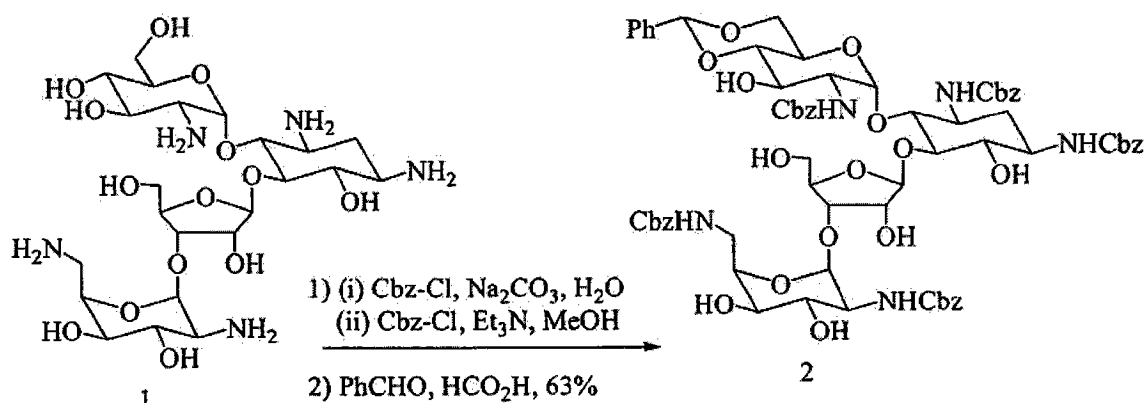
[0196] 提供以下实施例的目的在于示例而不是限制。

实施例

[0197] 实施例 1

[0198] 化合物 2 (4',6'-O-苯亚甲基-五-N-苄氧基羰基巴龙霉素) 的合成

[0199]



[0200] 向含硫酸巴龙霉素 (30.00g, 0.0271mol) 的水 (500mL) 中, 添加碳酸钠 (55.0g, 0.523mol) 和 Cbz-Cl (20.00mL, 0.139mol)。剧烈搅拌 35 小时后, 轻轻倒出水, 用水洗涤白色沉淀物两次。添加三乙胺 (97.00mL, 0.697mol) 的甲醇 (600mL) 溶液, 然后添加 Cbz-Cl (25.00mL, 0.174mol)。24 小时后, 添加二甲胺 (100mL 40% 水溶液) 以猝灭剩余的 Cbz-Cl。将溶剂蒸发, 将油用含 3% 甲醇的醚洗涤两次, 并用水洗涤。将所得粘性固体与吡啶 (200mL) 共馏三次, 在第三次共馏的二分之一体积时, 添加甲苯 (200mL) 并将溶剂蒸干。与甲苯 (300mL) 再次共馏, 然后于 60°C、10mm Hg 的真空下加热烧瓶 12 小时。向所得白色固体中添加新鲜蒸馏的苯甲醛 (400mL) 并进行超声处理以形成溶液。向搅拌的混合物中添加 4 埃分子筛 (15g) 和甲酸 (20.00mL, 0.530mol)。在室温下搅拌 12 小时后, 向混合物中逐滴添加搅拌的饱和 Na₂CO₃ 的冰冷水溶液, 用乙酸乙酯萃取 (3 次), 将有机层用水、盐水洗涤并用 Na₂SO₄ 干燥。将溶剂蒸干, 并在真空下除去过量的苯甲醛以得到粗固体。通过硅胶 (3% MeOH/CH₂Cl₂) 上的快速柱色谱纯化该固体以获得纯净的化合物 2 (23.89g, 63%)。

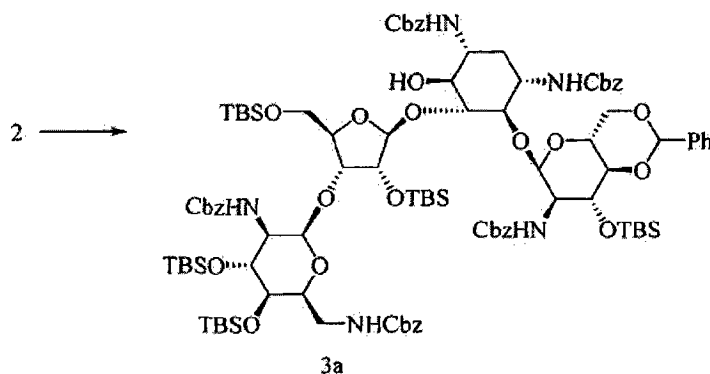
[0201] 所得物质的光谱分析与文献中报道的关于相同物质的数据一致 (Hanessian S., Takamoto T., Massé R., Patil G.; Aminoglycoside antibiotics: Chemical conversion of neomycin B, paromomycin, and lividomycin B into bioactive pseudosaccharides (氨基糖苷抗生素: 新霉素 B、巴龙霉素和利维霉素 B 向拟似糖的化学转化); Can. J. Chem., 1978, 56, 1482)。

[0202] 实施例 2

[0203] 化合物 3 的合成

[0204] 化合物 3a 的合成

[0205]

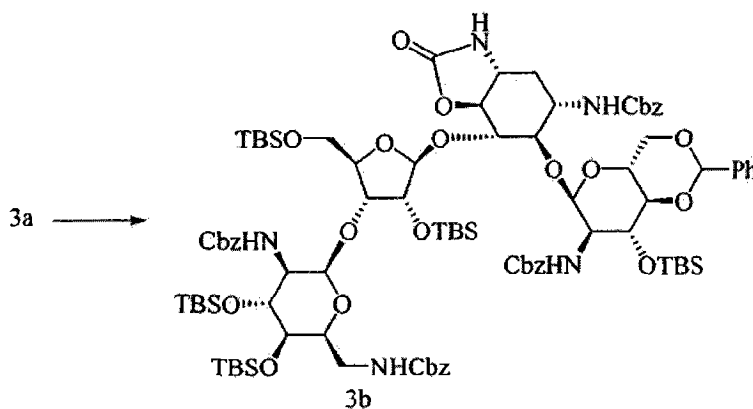


[0206] 于 0℃向搅拌的化合物 2 (1.35g, 0.98mmol) 的无水二氯甲烷 (20mL) 溶液中添加 2,4,6-可力丁 (1.07g, 8.82mmol) 和 TBSOTf (1.811g, 6.86mmol)。将反应混合物缓慢地升至室温并搅拌 12 小时。添加几滴水以猝灭过量的 TBSOTf, 然后用二氯甲烷萃取。将有机层用盐水洗涤并用无水 Na_2SO_4 干燥, 然后将溶剂浓缩以得到相应的粗产物。通过快速柱色谱纯化该粗产物以得到化合物 3a (1.048g, 55%)。

[0207] $[\alpha]_D = +16^\circ$ (c 0.6, CHCl_3)。ESI/MS 对于 $\text{C}_{100}\text{H}_{149}\text{N}_5\text{O}_{24}\text{Si}_5(\text{M}+\text{H}^+)$ 的计算值 1944.94; 实测值 1946。

[0208] 化合物 3b 的合成

[0209]

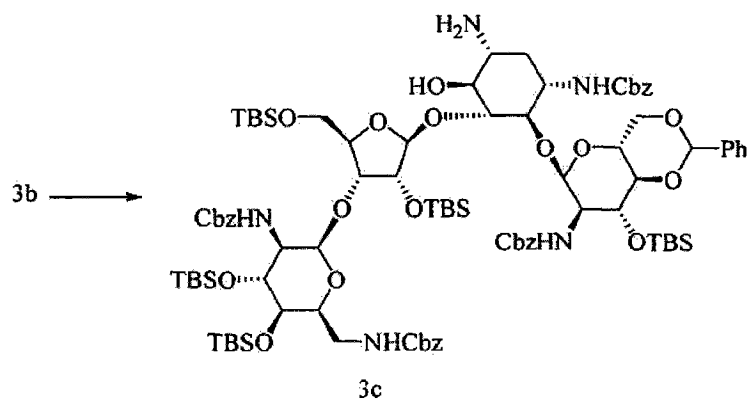


[0210] 于 0℃下向搅拌的化合物 3a (330mg, 0.17mmol) 的无水 DMF (6mL) 溶液中添加含 60% NaH 的矿物油 (8mg), 并于 0℃继续搅拌额外的 6 小时。添加几滴饱和氯化铵溶液, 然后用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤并用无水 Na_2SO_4 干燥, 然后将溶剂浓缩以得到相应的粗产物。通过快速柱色谱纯化该粗产物以得到化合物 3b (180mg, 58%)。

[0211] $[\alpha]_D = +18^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)。ESI/MS 对于 $\text{C}_{93}\text{H}_{141}\text{N}_5\text{O}_{23}\text{Si}_5(\text{M}+\text{H}^+)$ 的计算值 1836.89; 实测值 1837.6。

[0212] 化合物 3c 的合成

[0213]

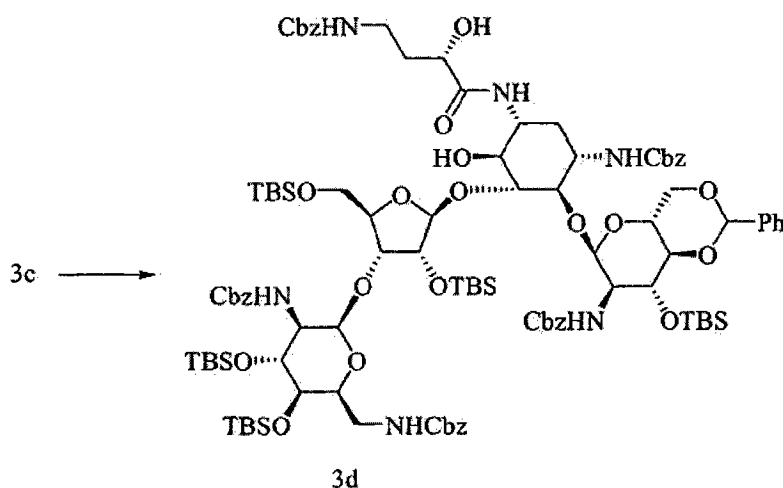


[0214] 向搅拌的化合物 3b(190mg, 0.1mmol) 的 DMF(7mL) 溶液中添加 0.7mL 水合 LiOH(9mg, 0.21mmol), 并在室温下继续搅拌额外的 3 小时。添加几滴饱和氯化铵溶液, 然后用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤并用无水 Na_2SO_4 干燥, 然后将溶剂浓缩以得到相应的粗产物。通过快速柱色谱纯化该粗产物以得到化合物 3c(100mg, 53%)。

[0215] $[\alpha]_D = +13^\circ$ (c 0.3, CHCl_3)。ESI/MS 对于 $\text{C}_{92}\text{H}_{143}\text{N}_5\text{O}_{22}\text{Si}_5$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 的计算值 1810.91; 实测值 1811.3。

[0216] 化合物 3d 的合成

[0217]

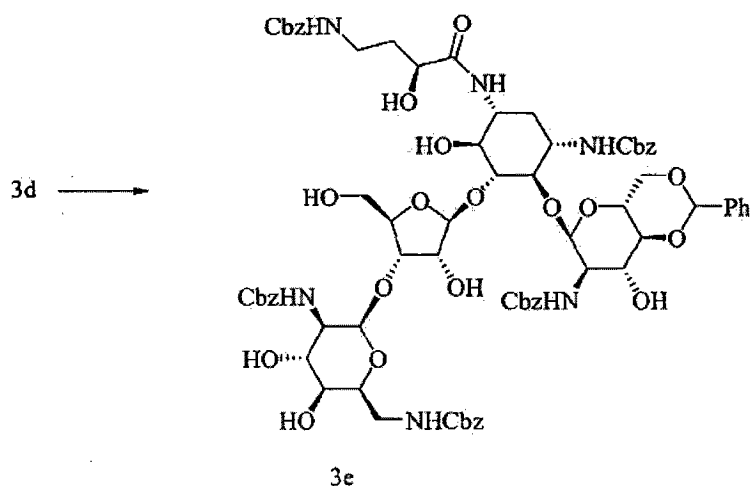


[0218] 向搅拌的苄氧基 4-羟基氨基丁酸(27mg, 0.11mmol) 和 N-羟基琥珀酰亚胺(12mg, 0.11mmol) 的无水 THF(2mL) 溶液中添加 DCC(22mg, 0.11mmol), 并在室温下继续搅拌额外的 1 小时。向该反应混合物中添加游离胺、化合物 3c(95mg, 0.053mmol) 的无水 THF(2mL) 溶液和三乙胺(15 μL , 0.11mmol) 并在室温下搅拌 12 小时。将溶剂蒸发后, 通过快速柱色谱纯化, 得到化合物 3d(80mg, 74%)。

[0219] $[\alpha]_D = +19^\circ$ (c 0.4, CHCl_3)。

[0220] 化合物 3e 的合成

[0221]

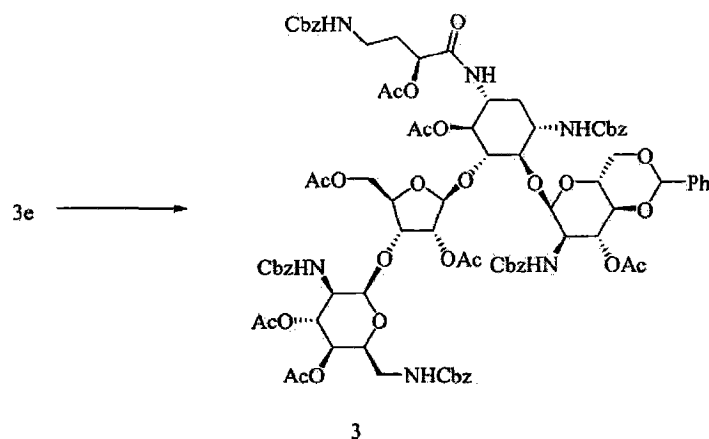


[0222] 将化合物 3d (90mg, 0.044mmol) 溶于无水吡啶 (2mL) 中, 在 0 °C 下添加 HF-Py (2mL), 将反应缓慢地升至室温并搅拌两天。添加水并用乙酸乙酯萃取反应混合物, 然后用盐水洗涤。将有机层用 Na₂SO₄ 干燥并蒸发以得到粗产物。通过柱色谱纯化该粗产物以得到化合物 3e (50mg, 77%)。

[0223] $[\alpha]_D = +20^\circ$ (c 0.6, CHCl₃)。ESI/MS 对于 C₇₄H₈₆N₆O₂₆ (M+H⁺) 的计算值 1475.56 ; 实测值 1475.7。

[0224] 化合物 3 的合成

[0225]



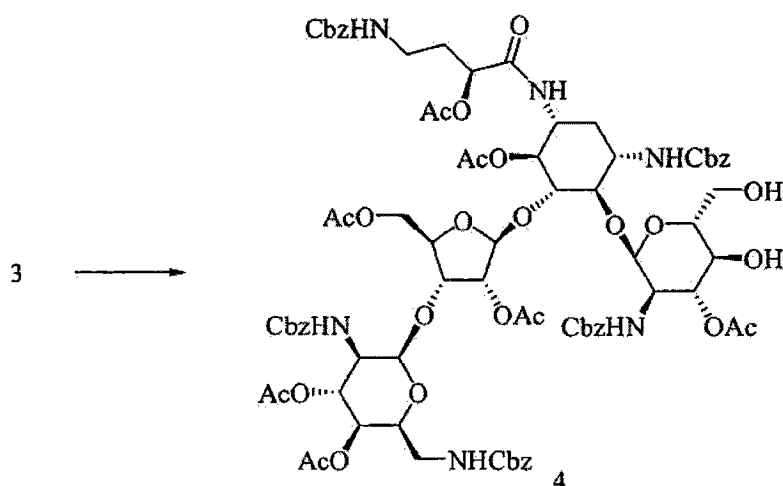
[0226] 向化合物 3e (270mg, 0.183mmol) 的吡啶 (2mL) 溶液中添加乙酸酐 (1mL) 并在室温下保持搅拌 24 小时。添加水 (10mL) 并过滤沉淀产物。将水层用乙酸乙酯萃取, 并用饱和 CuSO₄ 和盐水洗涤, 将有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥。有机层与沉淀产物结合在一起, 将其蒸发以得到粗物质, 该粗物质通过柱色谱后得到化合物 3 (300mg, 93%)。

[0227] $[\alpha]_D = +7.5^\circ$ (c 0.2, CHCl₃)。ESI/MS 对于 C₈₈H₁₀₀N₆O₃₃ (M+H⁺) 的计算值 1768.63 ; 实测值 1769.8。

[0228] 实施例 3

[0229] 化合物 4 的合成

[0230]



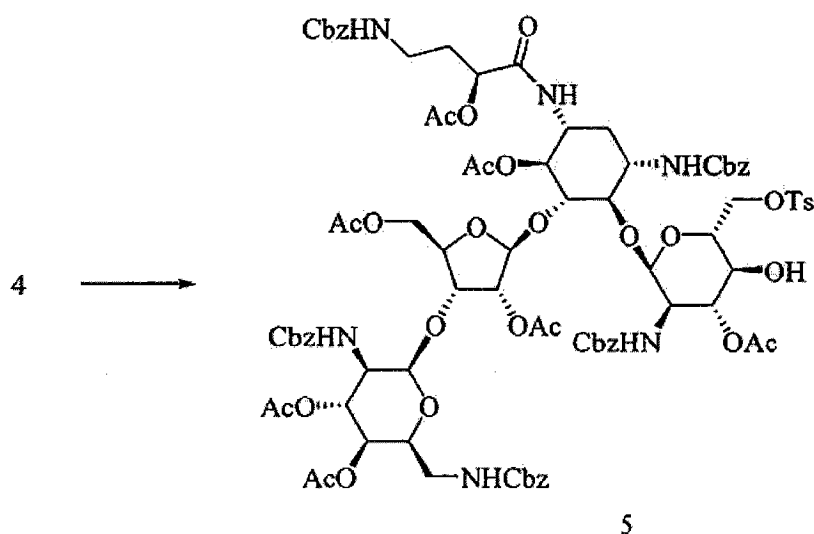
[0231] 在室温下,将化合物 3(300mg,0.17mmol) 在 20mL 乙酸/水混合物(4:1)中搅拌 4 天。添加水并过滤沉淀产物。将水层用乙酸乙酯萃取并用水、盐水洗涤,将有机层用无水 Na_2SO_4 干燥。有机层与沉淀产物结合在一起,将其蒸发以得到粗物质,该粗物质通过柱色谱后得到化合物 4(280mg,98%)。

[0232] $[\alpha]_D = +10.7^\circ$ (c 0.3, CHCl_3)。HRMS 对于 $\text{C}_{81}\text{H}_{97}\text{N}_6\text{O}_{33}(\text{M}+\text{H}^+)$ 的计算值 1681.60911;实测值 1681.60830。

[0233] 实施例 4

[0234] 化合物 5 的合成

[0235]



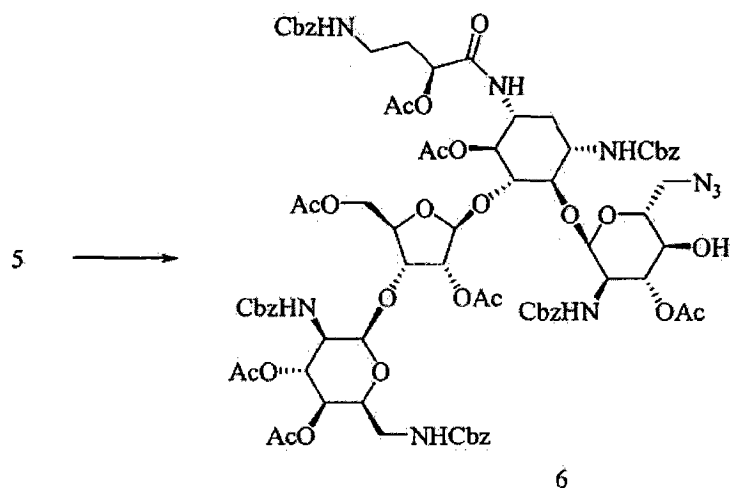
[0236] 向化合物 4(290mg,0.17mmol) 的吡啶(2mL)溶液中添加 TsCl (36mg,0.19mmol) 和 DMAP(5mg,0.041mmol),并在室温下保持搅拌 12 小时。添加额外的 1.1 当量的 TsCl (36mg,0.19mmol),并在室温下将反应搅拌额外的 8 小时。添加水并过滤沉淀产物。将水层用乙酸乙酯萃取,用水、盐水洗涤,将有机层用无水 Na_2SO_4 干燥。有机层与沉淀产物结合在一起,将其蒸发以得到粗物质。通过柱色谱后得到化合物 5(300mg,96%)。

[0237] $[\alpha]_D = +14.8^\circ$ (c 0.25, CHCl_3)。HRMS 对于 $\text{C}_{88}\text{H}_{102}\text{N}_6\text{O}_{35}\text{S}(\text{M}+\text{H}^+)$ 的计算值 1835.61796;实测值 1835.61976。

[0238] 实施例 5

[0239] 化合物 6 的合成

[0240]



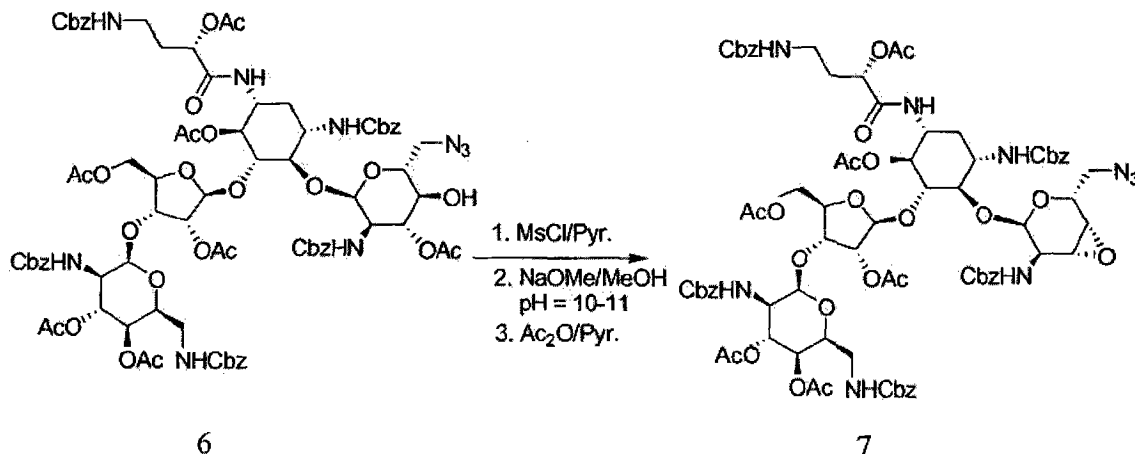
[0241] 向化合物 5 (320mg, 0.175mmol) 的无水 DMF (3mL) 溶液中添加 NaN_3 (113mg, 1.74mmol), 并于 70°C 保持搅拌 24 小时。添加水并将所得混合物用乙酸乙酯萃取, 然后用水, 再用盐水洗涤。将有机层用无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压蒸发。通过柱色谱后得到化合物 6 (252mg, 84%)。

[0242] $[\alpha]_D = +11.3^\circ$ (c 0.3, CHCl_3)。ESI/MS 对于 $\text{C}_{81}\text{H}_{95}\text{N}_9\text{O}_{32}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 的计算值 1705.61; 实测值 1707.0。

[0243] 实施例 6

[0244] 化合物 7 的合成

[0245]



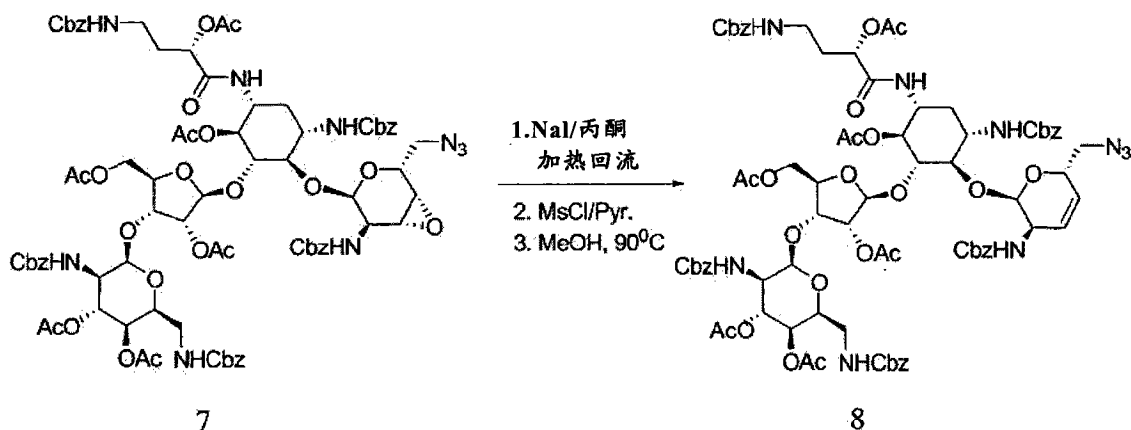
[0246] 在 0°C 下向搅拌的化合物 6 (115mg, 0.067mmol) 的吡啶 (2mL) 溶液中添加 10 μL MsCl (0.13mmol), 并将反应混合物缓慢升至室温并搅拌 3 小时。添加几滴水以猝灭反应, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和 CuSO_4 、水、盐水洗涤, 并用无水 Na_2SO_4 干燥, 然后将溶剂浓缩以得到相应的粗产物。将粗产物溶于预先制备的含 NaOMe 的甲醇 ($\text{pH} = 10-11$), 并在室温下搅拌 12 小时。添加干冰以猝灭反应, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 然后将溶剂浓缩得到相应的粗产物。将该物质溶于吡啶 (2mL) 和乙酸酐 (2mL) 中, 并在室温下搅拌 12 小时。将反应混合物用乙酸乙酯萃取, 然后用饱和 NaHCO_3 、水和盐水洗涤。将溶剂蒸发得到粗物质, 通过快速柱色谱纯化该粗物质以得到化合物 7 (5mg, 77%)。 $[\alpha]_D = +30.5^\circ$ (c 0.8, CHCl_3)。ESI/MS 对于 $\text{C}_{79}\text{H}_{91}\text{N}_9\text{O}_{30}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 的计算值 1646.61;

实测值 1647.5。

[0247] 实施例 7

[0248] 化合物 8 的合成

[0249]

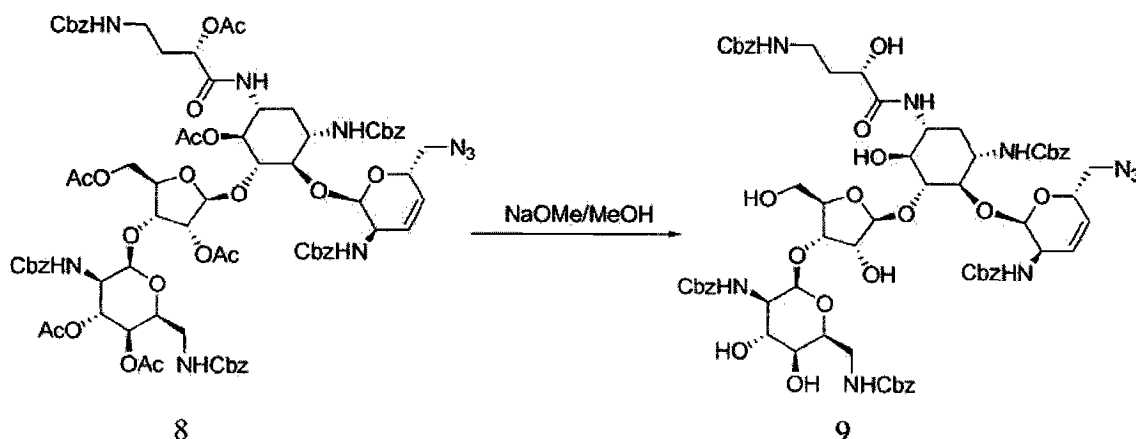


[0250] 向搅拌的化合物 7 (80mg, 0.049mmol) 的丙酮 (5mL) 溶液中添加 NaI (36mg, 0.24mmol)、NaOAc (2mg, 0.024mmol) 和 0.1mL AcOH, 并于 75℃ 下回流 24 小时。将溶剂蒸发后用乙酸乙酯萃取, 并用水、饱和 NaHCO₃、盐水洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥。将溶剂浓缩得到粗产物。将其溶于吡啶中, 并于 0℃ 添加 7 μ L MsCl。在室温下搅拌反应混合物 3 小时。然后添加一滴甲醇并于 70℃ 下加热 24 小时。通常工作后, 通过快速柱色谱得到纯净的化合物 8 (56mg, 76%)。[α]_D = +15.2° (c 0.5, CHCl₃)。ESI/MS 对于 C₇₉H₉₁N₉O₂₉ (M+H⁺) 的计算值 1630.61; 实测值 1631.5。

[0251] 实施例 8

[0252] 化合物 9 的合成

[0253]

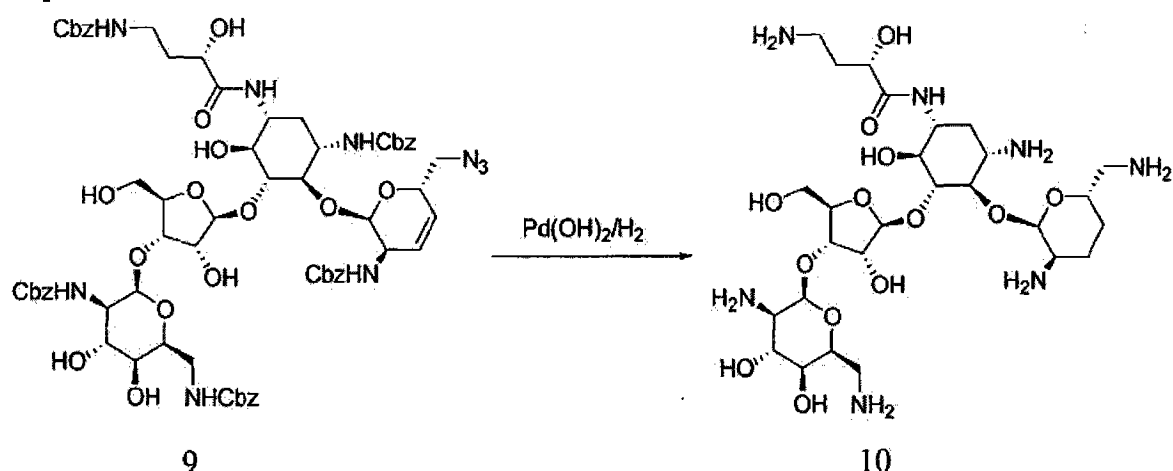


[0254] 将化合物 8 (56mg, 0.034mmol) 溶于 10mL 预先制备的含 NaOMe 的甲醇中 (pH = 10-11), 并在室温下搅拌 12 小时。添加干冰以猝灭反应并用乙酸乙酯萃取。将有机层水、盐水洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 然后将溶剂浓缩得到相应的粗产物。通过快速柱色谱纯化该物质以得到纯净的化合物 9 (31mg, 66%)。[α]_D = +30.3° (c 1, CHCl₃)。ESI/MS 对于 C₆₇H₇₉N₉O₂₃ (M+H⁺) 的计算值 1378.39; 实测值 1379.1。

[0255] 实施例 9

[0256] 化合物 10 (3',4'-二-脱氧-N-lhaba 新霉素) 的合成

[0257]



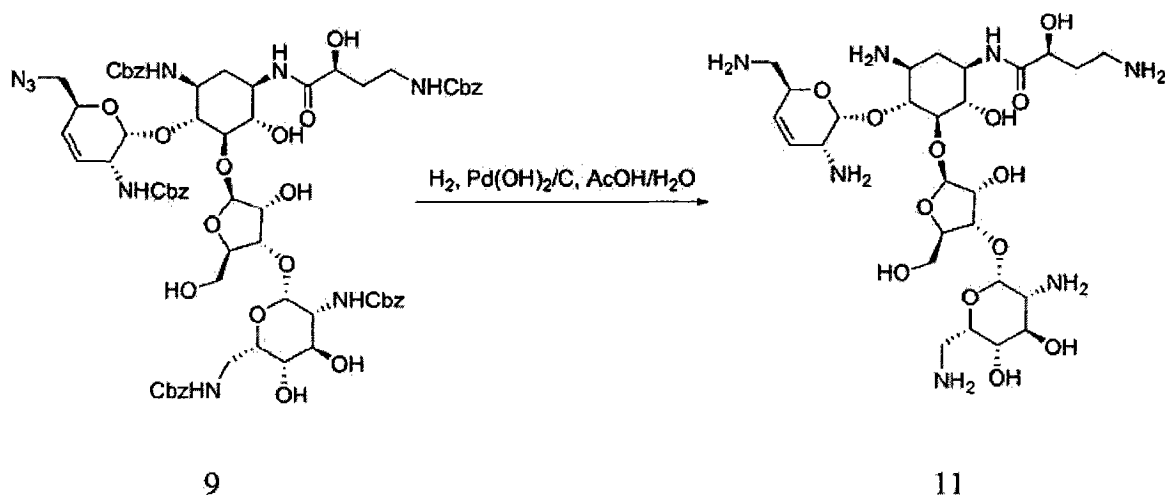
[0258] 向搅拌的化合物 9 (30mg, 0.022mmol) 的 2mL AcOH/水 (4 : 1) 混合物溶液中添加 20% Pd(OH)₂ (30mg), 并在使用氢气球的氢气气氛下搅拌 3 小时。在硅藻土上过滤后冷冻干燥得到化合物 10 (20mg, 93%)。[α]_D = +10.1° (c 0.3, H₂O)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 5.7 (br s, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.11 (br s, 1H), 4.33 (t, J = 5.8Hz, 1H), 4.25-4.2 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.9-2.8 (m, 17H), 2.1-1.9 (m, 4H), 1.82-1.6 (m, 4H); ¹³C NMR (125MHz, D₂O) δ 176.4, 111.1, 96.1, 95.2, 86.5, 82.0, 76.0, 74.4, 74.3, 74.1, 70.9, 70.3, 68.4, 68.1, 66.7, 61.1, 51.6, 49.8, 49.4, 43.3, 41.1, 37.4, 37.2, 31.6, 30.6, 26.2, 21.

[0259] ESI/MS 对于 C₂₇H₅₃N₇O₁₃ (M+H⁺) 的计算值 683.75 (M+H⁺); 实测值 684.6。

[0260] 实施例 10

[0261] 化合物 11 的合成

[0262]



[0263] 将化合物 9 (50mg) 溶于 2mL 80% AcOH/水 (v/v) 中并添加 10mg 氢氧化钯碳 (20% Pd)。将反应在室温、1atm 氢气下搅拌, 使用 LC/MS 严密地监测反应。在等待 LC/MS 数据时, 周期性地停止搅拌。当大部分氨基甲酸苄酯已经被去保护时, 判断反应完成, 但是双键并没有全部被还原。此时, 有约 1 : 1 (通过质谱仪) 比率的被还原和未被还原的双键。

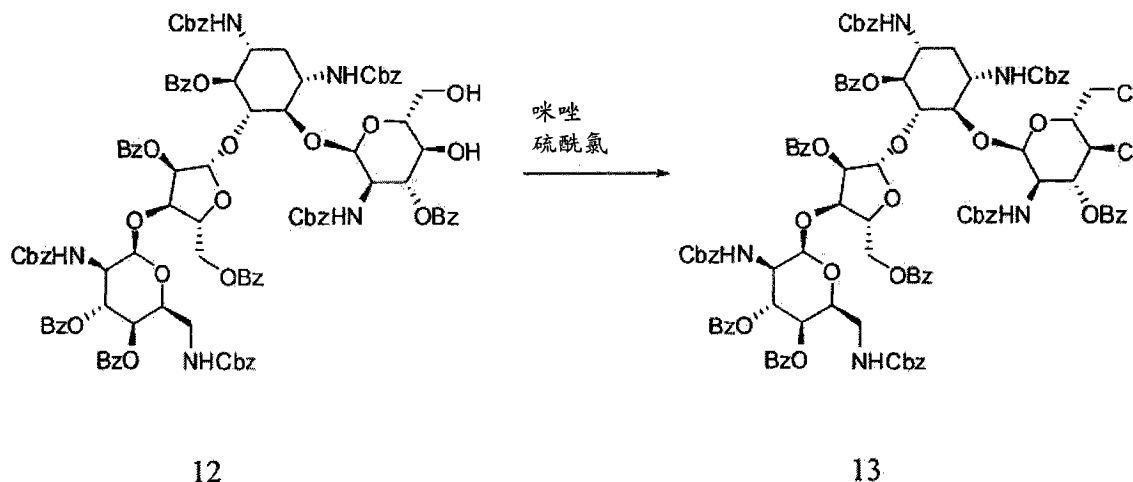
[0264] 通过过滤除去催化剂并用水洗涤, 并将结合的洗涤物在冷冻干燥机上干燥。将所

得固体用水导出,用氨水碱化并用反相 HPLC 纯化。获得了 2mg 化合物 11。ESI/MS 对于 $C_{27}H_{51}N_7O_{13}(M+H^+)$ 的计算值 682.4;实测值 682.2。

[0265] 实施例 11

[0266] 化合物 13(4',6'-二氯-六-O-苯甲酰基五-N-苄氧基羰基巴龙霉素)的合成

[0267]

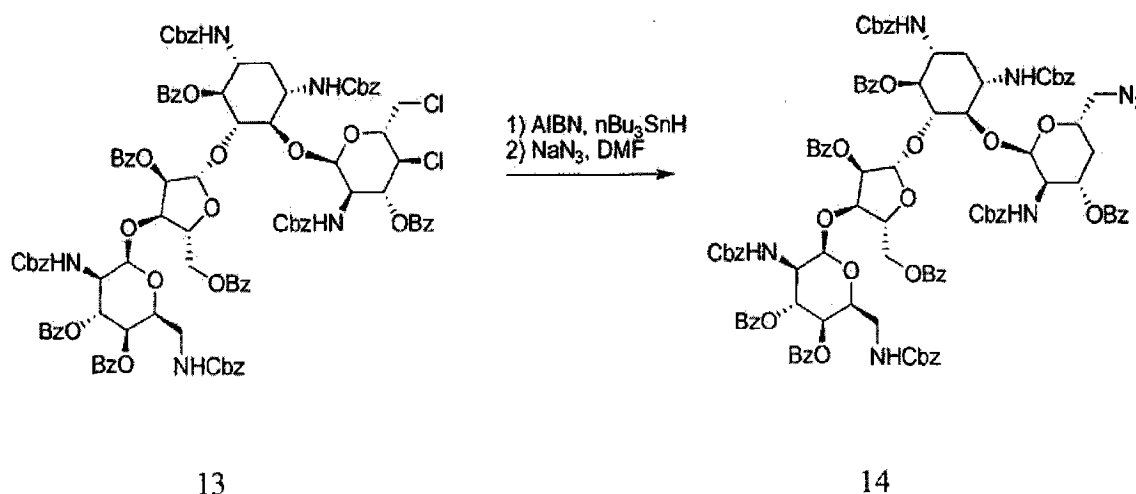


[0268] 根据 Hanessian, S.; Vatele, J. M., J. Antibiotics, 1980, 33(6), 675-8 中公开的方法制备化合物 12。在 -40°C 下向搅拌的化合物 12(2.55g, 1.34mmol) 与 5.17g(75mmol, 56eq.) 咪唑的 26ml 无水 DMF 溶液中逐滴添加 2.57ml(30.82mmol, 23eq.) 硫酰氯。将反应混合物搅拌 1 小时,并在将其倒入饱和 NaHCO_3 溶液中之前在室温下再搅拌 2 天。将层分开并在真空中将有机层浓缩。通过快速柱色谱纯化粗物质以得到纯净的化合物 13(2.4g, 1.23mmol, 92%)。 $[\alpha]_D^{25}$: 76.06 ($c = 3.4$, CHCl_3)。MS(ESI): $m/z = 1947.0[M+H^+]$; 对于 $C_{105}H_{97}Cl_2N_5O_{28}$ 的计算值 1947.58。

[0269] 实施例 12

[0270] 化合物 14(6'-叠氮基-4'-脱氧-六-O-苯甲酰基五-N-苄氧基羰基巴龙霉素)的合成

[0271]



[0272] 向搅拌的化合物 13(1.8g, 0.923mmol) 和 35mg AIBN 的 37ml 无水甲苯溶液中添加 0.94ml(3.5mmol, 3.79eq.) 氢化三丁基锡。将反应混合物回流 2 小时。溶剂蒸发和快速柱色谱后,得到纯净的 6'-氯-4'-脱氧-六-O-苯甲酰基五-N-苄氧基羰基巴龙霉素。 $[\alpha]$

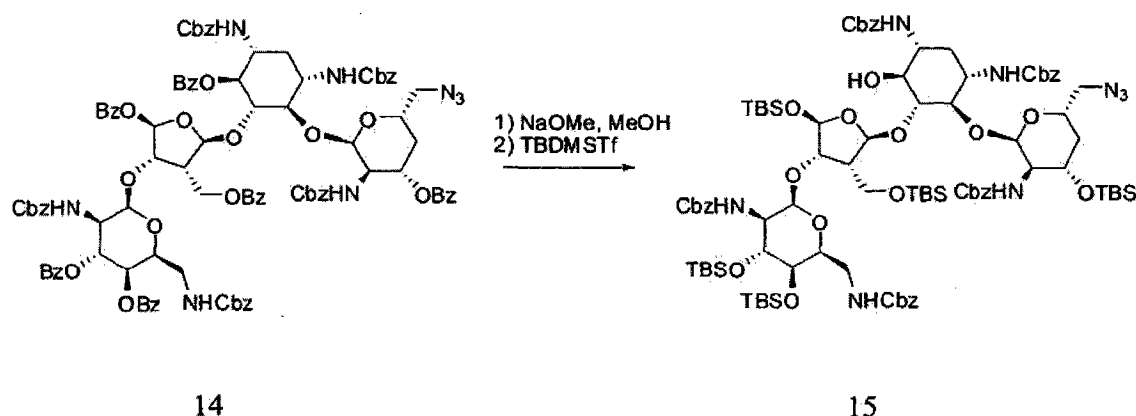
$_{\text{D}}^{25}$:57.65($c = 2.0$, CHCl_3)。LCMS 对于 $\text{C}_{105}\text{H}_{99}\text{ClN}_5\text{O}_{28}(\text{M}+\text{H}^+)$ 的计算值 1912.62、1914.62, 实测值 1912.3、1914.4。

[0273] 将获得的 6'-氯-4'-脱氧-六-O-苄甲酰基五-N-苄氧基羰基巴龙霉素 (1.6g, 0.837mmol) 和叠氮化钠 (113mg, 1.67mmol, 2eq.) 溶于 40ml 无水 DMF 中, 并于 90℃ 下搅拌两天。在真空中将反应混合物浓缩并通过快速柱色谱得到纯净的化合物 14 (1.2g, 0.626mmol, 75%)。 $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$:68.3($c = 2.0$, CHCl_3)。IR(CHCl_3 , NaCl):2200 cm^{-1} 。

[0274] 实施例 13

[0275] 化合物 15 (6'-叠氮基-4'-脱氧-3',2'',5'',3'',4''-五-O-叔丁基二甲基甲硅烷氧基五-N-苄氧基羰基巴龙霉素) 的合成

[0276]



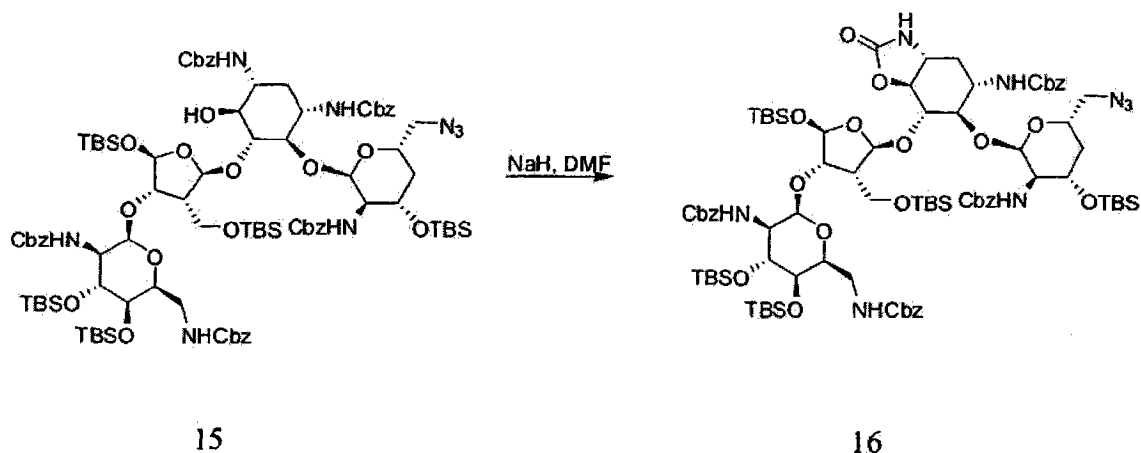
[0277] 将化合物 14 (1.2g, 0.625mmol) 溶于 40ml 甲醇钠甲醇盐溶液 ($\text{pH} = 9$) 中, 并在室温下搅拌。5 天后, 在真空中将反应混合物浓缩然后通过快速柱色谱得到纯净的 6'-叠氮基-4'-脱氧-五-N-苄氧基羰基巴龙霉素 (0.548g, 0.422mmol, 67%)。 $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$:46.7($c = 2.0$, CHCl_3)。MS(ESI): $m/z = 1667.3[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{93}\text{H}_{145}\text{N}_8\text{O}_{22}\text{Si}_5$ 计算值 1867.5。

[0278] 在 0℃ 下, 向搅拌的获得的 6'-叠氮基-4'-脱氧-五-N-苄氧基羰基巴龙霉素 (400mg, 0.308mmol) 的无水二氯甲烷 (10ml) 溶液中添加 2,4,6-可力丁 (0.407ml, 3.08mmol, 10eq.) 和 TBSOTf (0.64ml, 2.77mmol, 9eq.)。然后将反应混合物缓慢升至室温, 并搅拌 12 小时。添加几滴水以猝灭过量的 TBSOTf, 然后用二氯甲烷萃取。将有机层用盐水洗涤并用 Na_2SO_4 干燥, 然后将溶剂浓缩。通过快速柱色谱纯化该粗产物以得到纯净的化合物 15 (0.315g, 0.169mmol, 55%)。 $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$:21.15($c = 2.7$, CHCl_3)。MS(ESI): $m/z = 1868.1[\text{M}+4\text{H}]^+$; 对于 $\text{C}_{93}\text{H}_{144}\text{N}_8\text{O}_{22}\text{Si}_5(\text{M}+4\text{H}^+)$ 的计算值 1868.93。

[0279] 实施例 14

[0280] 化合物 16 的合成

[0281]

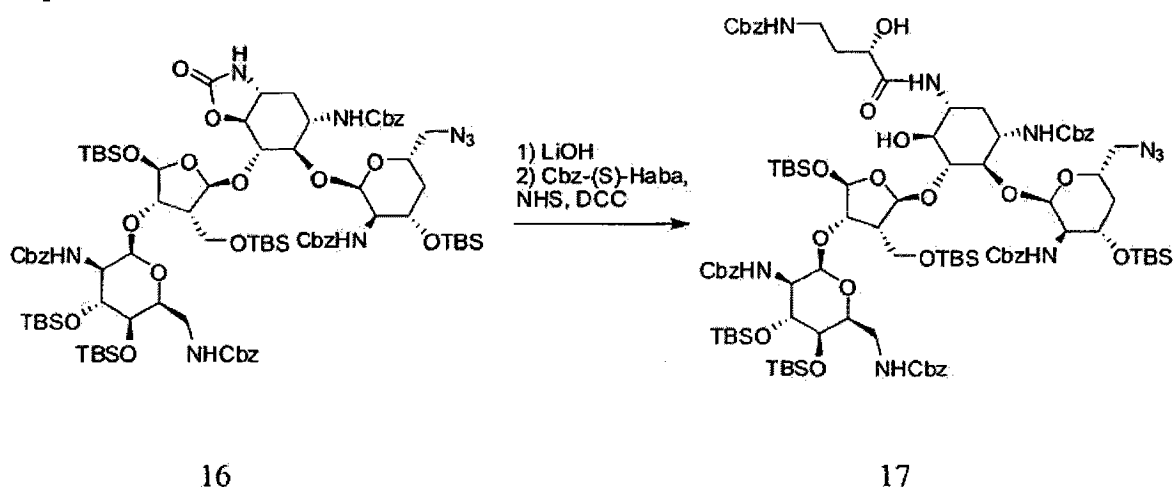


[0282] 在 0℃ 下向搅拌的化合物 15 (315mg, 0.169mmol) 的无水 DMF (4ml) 溶液中添加含 60% NaH 的矿物油 (7.7mg, 0.169mmol), 并继续搅拌额外的 6 小时。添加几滴饱和氯化铵溶液, 然后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤并用无水 Na_2SO_4 干燥, 然后在真空中将溶剂浓缩。通过快速柱色谱纯化粗物质得到化合物 16 (141mg, 0.0802mmol, 47%)。[α]_D²⁵: 33.64 ($c = 1.1$, CHCl_3)。MS (ESI): $m/z = 1760.1$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺; 对于 $\text{C}_{86}\text{H}_{138}\text{N}_8\text{O}_{21}\text{Si}_5$ 的计算值 1759.89。

[0283] 实施例 15

[0284] 化合物 17 (6'-叠氨基-4'-脱氧-3',2'',5'',3'',4''-五-O-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-4-N-苄氧基羰基-N-1 haba 巴龙霉素) 的合成

[0285]



[0286] 向搅拌的化合物 16 (141mg, 0.0802mmol) 的 3ml DMF 溶液中添加 0.5ml LiOH 水溶液 (6mg, 0.160mmol, 2eq.), 并在室温下继续搅拌额外的 3 小时。添加几滴饱和氯化铵溶液, 然后用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤并用 Na_2SO_4 干燥, 然后在真空中将溶剂浓缩。粗产物用作下一步骤, 不需要进一步纯化。

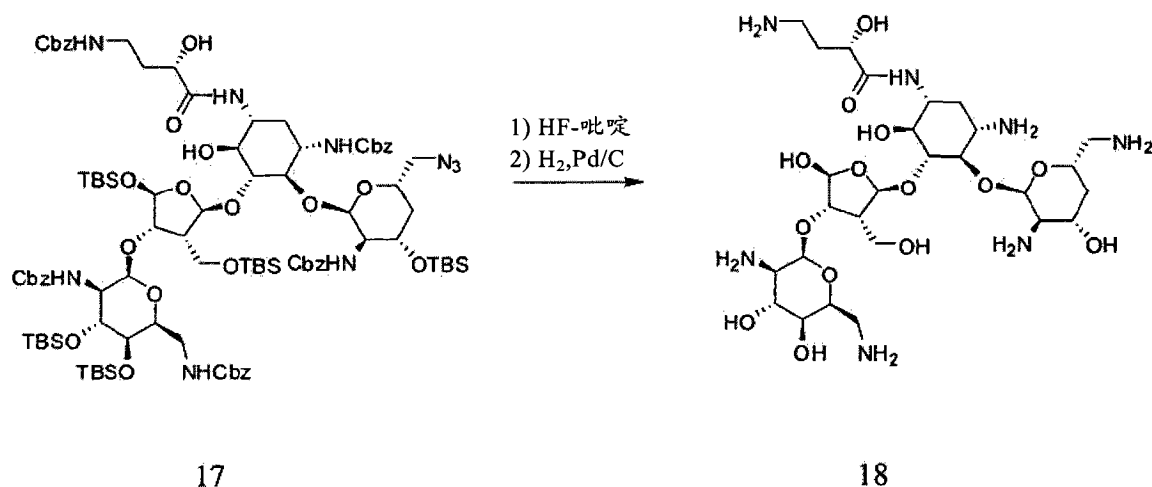
[0287] 向搅拌的苄氧基 4-羟基氨基丁酸 (98mg, 0.4mmol, 5eq.) 与 N-羟基琥珀酰亚胺 (43mg, 0.4mmol, 5eq.) 的无水 THF (7ml) 溶液中添加 DCC (80mg, 0.4mmol, 5eq.), 并在室温下继续搅拌额外的 1 小时。向该反应混合物中添加含以上合成的粗产物 (0.0802mmol) 的无水 THF (7ml) 和三乙胺 (54 μl , 0.4mmol, 5eq.), 并在室温下搅拌 12 小时。将溶剂蒸发, 然后通过快速柱色谱得到化合物 17 (116mg, 0.059mmol, 74%)。[α]_D²⁵: 10.14 ($c = 0.7$, CHCl_3)。

MS(ESI) : $m/z = 1969.1 [M+3H]^+$; 对于 $C_{97}H_{154}N_9O_{24}Si_5$ 的计算值 1968.99。

[0288] 实施例 16

[0289] 化合物 18 (4'-脱氧-N-1haba 新霉素) 的合成

[0290]



[0291] 将化合物 17 (55mg, 0.028mmol) 溶于无水吡啶 (1.3ml) 中, 并冷却至 0℃。然后逐滴添加 HF-吡啶 (1.3ml), 将反应缓慢升至室温, 并搅拌 2 天。向反应混合物中小心地添加重碳酸钠, 然后用乙酸乙酯萃取。将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 并在真空中浓缩。通过快速色谱得到纯净的 6'-叠氨基-4'-脱氧-四-N-苄氧基羰基 N-1 haba 巴龙霉素 (12mg, 0.0086mmol, 31%)。 $[\alpha]_D^{25}$: 16.7 ($c = 0.6$, MeOH)。LCMS 对于 $C_{67}H_{82}N_9O_{24} (M+H)^+$ 的计算值 1396.54; 实测值 1397.2。

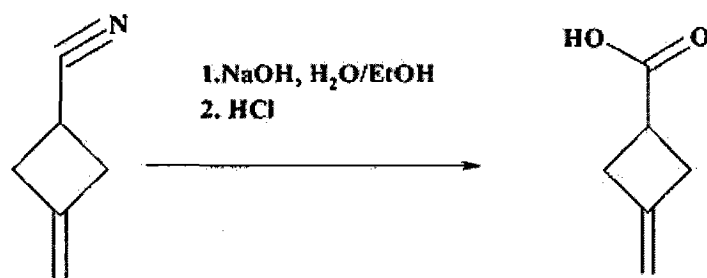
[0292] 将获得的 6'-叠氨基-4'-脱氧-四-N-苄氧基羰基 N-1 haba 巴龙霉素 (8mg, 0.0057mmol) 溶于 1ml 80% 乙酸溶液中。添加 4mg 氢氧化钡碳 (10%), 并在氢气气氛 (气球) 下搅拌反应混合物 2 小时, 然后在硅藻土上过滤并冷冻干燥得到纯净的化合物 18 (4mg, 0.0057mmol, quant.)。 $[\alpha]_D^{25}$: 38.75 ($c = 0.4$, H_2O)。MS(ESI) : $m/z = 700.6 [M+H]^+$ $C_{27}H_{54}N_7O_{14}$ 计算值 700.37。ESI-HRMS : 700.37233; 实测值 700.37219。

[0293] 1H NMR (400MHz, D_2O) δ 5.90 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.09 (m, 5H); 3.86-3.62 (m, 6H), 3.51-3.44 (m, 2H), 3.33-3.14 (m, 5H), 3.01 (m, 3H), 2.08-1.98 (m, 3H), 1.82 (s, 18H), 1.66-1.33 (m, 3H), 1.10 (m, 1H)。

[0294] 实施例 17

[0295] 叔丁基-3-氧代环丁基氨基甲酸酯的制备

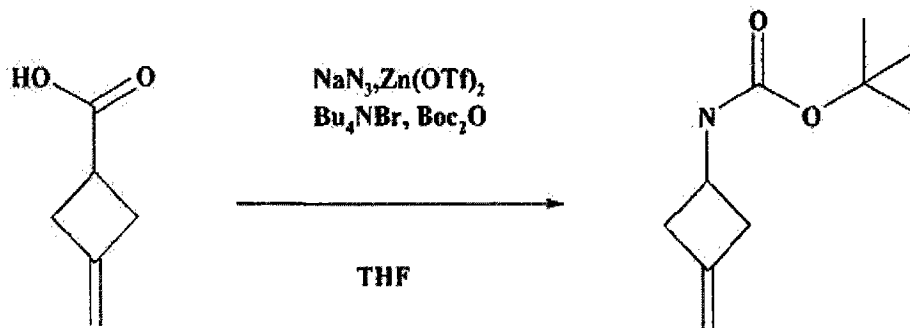
[0296]



[0297] 向装有磁力搅拌子和冷凝管的 2L 圆底烧瓶中添加 70g KOH 的 500ml EtOH/ H_2O (1/1, v/v) 混合物的溶液, 然后再添加 3-亚甲基环丁腈 (Maybrige) (25g, 0.26mol)。在

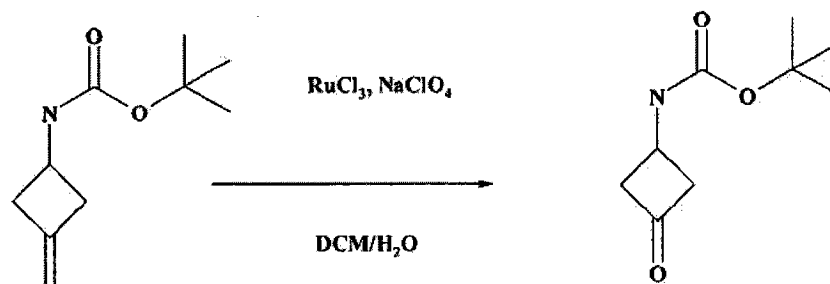
油浴中、搅拌下将反应混合物回流 5-6 小时。使用 TLC 监测反应的完成。反应一完成,即将混合物冷却并用 HCl 酸化至 pH 为 3-4。将乙醇蒸发,用 200mL Et₂O 萃取剩余的水层。将结合的有机物用水 (2×20mL) 然后用盐水 (30ml 一次) 洗涤。将有机物用 Na₂SO₄ 干燥,过滤并蒸发。将所得产物 3-亚甲基环丁烷羧酸 (如上所示) 用于下一步骤,不需要进一步纯化。

[0298]



[0299] 向 250mL 圆底烧瓶中添加 1.0g (8.9mmol) 3-亚甲基环丁烷羧酸、2.0g (31.1mmol) 叠氮化钠、0.48g (1.5mmol) 四丁基溴化铵、0.1g (0.3mmol) Zn(OTf)₂ 和 90mL 无水 THF 并加热至 40℃。当反应混合物达到该温度时,立即添加 2.1g (9.8mmol) Boc₂O, 并让其于 45℃ 反应过夜。然后将反应混合物在冰浴中冷却。添加 180mL 10% NaNO₂ 溶液并将 THF 蒸发。用 180mL EtOAc 进行萃取,将有机层用 5% NaHCO₃ (2×20mL) 然后用盐水 (30ml 一次) 洗涤。将有机层用 Na₂SO₄ 干燥并将溶剂蒸发以得到黄色固体。在 40 克硅柱上,用己烷/乙酸乙酯作为洗脱液,0% -90% 的梯度 1 小时,纯化该产物以得到 0.57g 1-(N-Boc 氨基)-3-亚甲基环丁烷。

[0300]

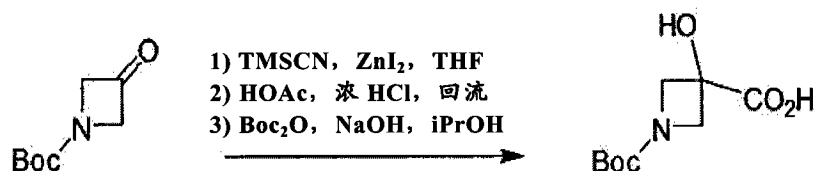


[0301] 向装有磁力搅拌子的 1L 圆底烧瓶中添加 9.8g、53.5mmol 1-(N-Boc 氨基)-3-亚甲基环丁烷、160mL DCM 和 160mL 水。将该混合物剧烈搅拌至烯烃已经溶解。然后向搅拌中的混合物添加 3g、21.7mmol K₂CO₃, 再添加 35g、163.5mmol NaClO₄, 0.2g、0.72mmol 四丁基氯化铵和 0.6g、7.6mmol RuCl₃。将反应容器封闭并在环境温度下剧烈搅拌。使用 TLC、70/30 (v/v) 的己烷/乙酸乙酯监测反应。反应一完成,即通过硅藻土过滤反应混合物以除去固体。将滤液转移至分液漏斗,将水层用 50mL DCM 萃取两次,用 5% NaHCO₃ (2×30mL), 然后用盐水 (30ml 一次) 洗涤,并用 Na₂SO₄ 干燥。然后将有机物过滤并蒸发以获得叔丁基-3-氧代环丁基氨基甲酸酯。通过硅胶快速色谱,使用 120 克柱和大筒 (cartridge) 纯化终产物。所用溶剂体系为乙酸乙酯/己烷、0% -60% 乙酸乙酯在 1 小时内的梯度。

[0302] 实施例 18

[0303] 合成 α-羟基羧酸的一般方法

[0304]



[0305] 步骤 1. 0-(三甲基甲硅烷基) 氰醇

[0306] 向装有磁力搅拌子和干燥管的 50mL 单颈烧瓶中加入酮或醛 (例如 N-Boc-3-吡咯烷酮、N-Boc-3-氮杂环丁酮、N-Boc-4-哌啶酮、N-Boc-3-氮杂环丁烷羧醛 (azetidincarbox aldehyde) 或叔丁基-3-氧代环丁基氨基甲酸酯), 1.39g、14mmol 三甲基氰硅烷 (Aldrich)、90mg (0.28mmol) 无水碘化锌和 50mL 无水 THF。将溶液在室温下搅拌 24 小时。用旋转蒸发仪除去溶剂; 向残留物加入 60ml EtAc。将有机相按次序用 5% NaHCO₃ (2×30mL)、H₂O (1×30mL)、盐水 (1×30mL) 洗涤并用无水 Na₂SO₄ 干燥。将溶剂蒸干, 残留物用于下一步骤, 不需要纯化。

[0307] 步骤 2. 加酸水解成 α-羟基羧酸

[0308] 向得自步骤 1 的未纯化的原料中添加 AcOH (25ml) 和浓 HCl (25ml) 并将反应混合物回流 2-3 小时。将反应混合物浓缩干燥以得到白色固体。该固体用于下一步骤, 不需要纯化。

[0309] 步骤 3. Boc 保护

[0310] 向得自步骤 2 的固体中添加 20ml 2M NaOH 溶液和 20ml i-PrOH。将烧瓶置于冰浴中并分批添加 Boc₂O (6.6g, 3mmol)。然后将反应混合物于室温下搅拌 4 小时。室温搅拌后, 将 i-PrOH 蒸发, 添加 50ml H₂O 并用 Et₂O (2×30ml) 萃取碱性水相。用乙醚萃取后, 将水相用稀 H₃PO₄ 酸化 (pH = 3) 并用 EtOAc (2×60ml) 萃取。将有机相按次序用 H₂O (2×30mL)、盐水 (1×30mL) 洗涤并用无水 Na₂SO₄ 干燥。浓缩有机相以得到纯净的 N-Boc-α-羟基羧酸。收率为 56% 至 72%。

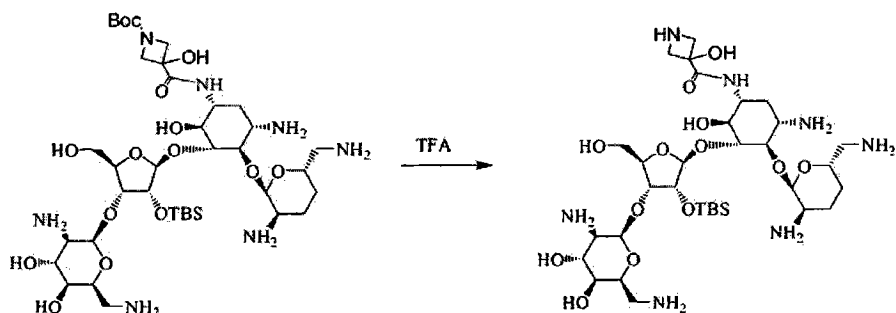
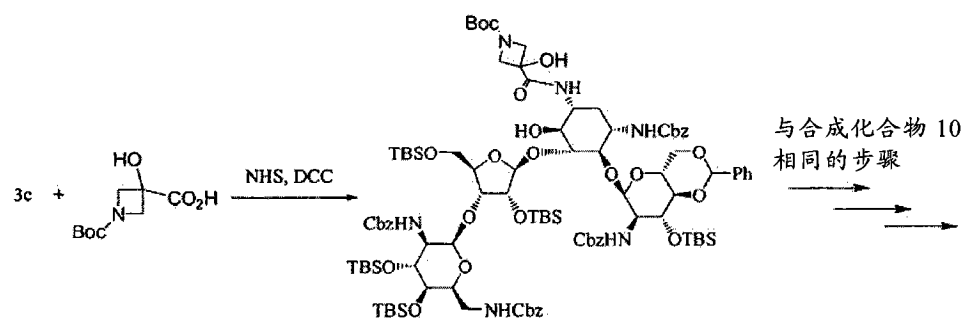
[0311] 实施例 19

[0312] 合成代表性氨基糖苷化合物的一般方法

[0313] 可以使用多种 α-羟基羧酸 (例如根据实施例 18 的一般方法制备的 N-Boc-α-羟基羧酸) 按下文制备具有通式 I 的代表性氨基糖苷化合物:

[0314] 方法 1

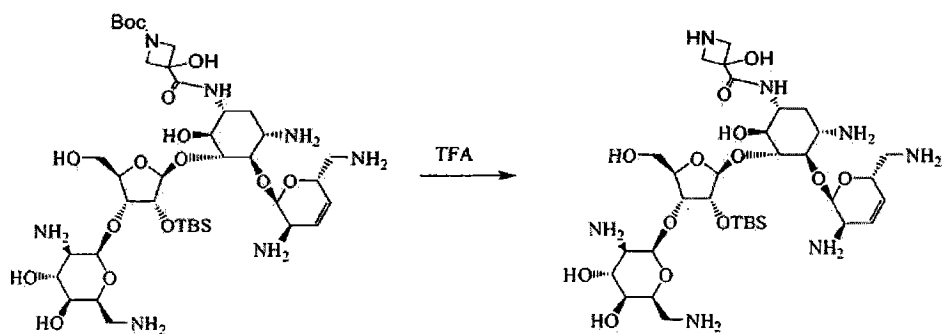
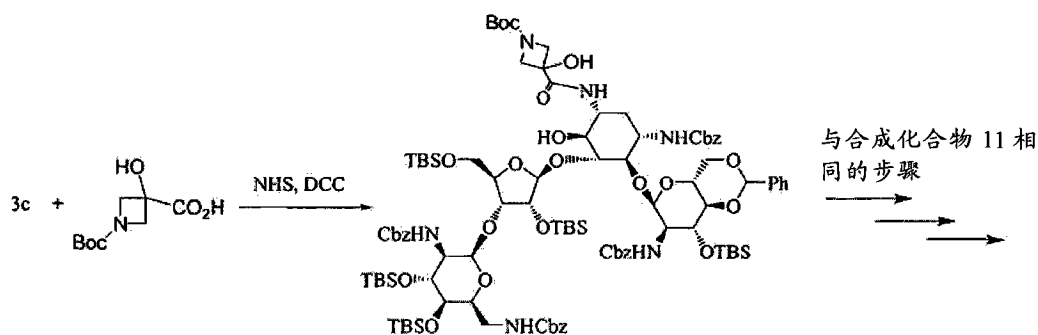
[0315]



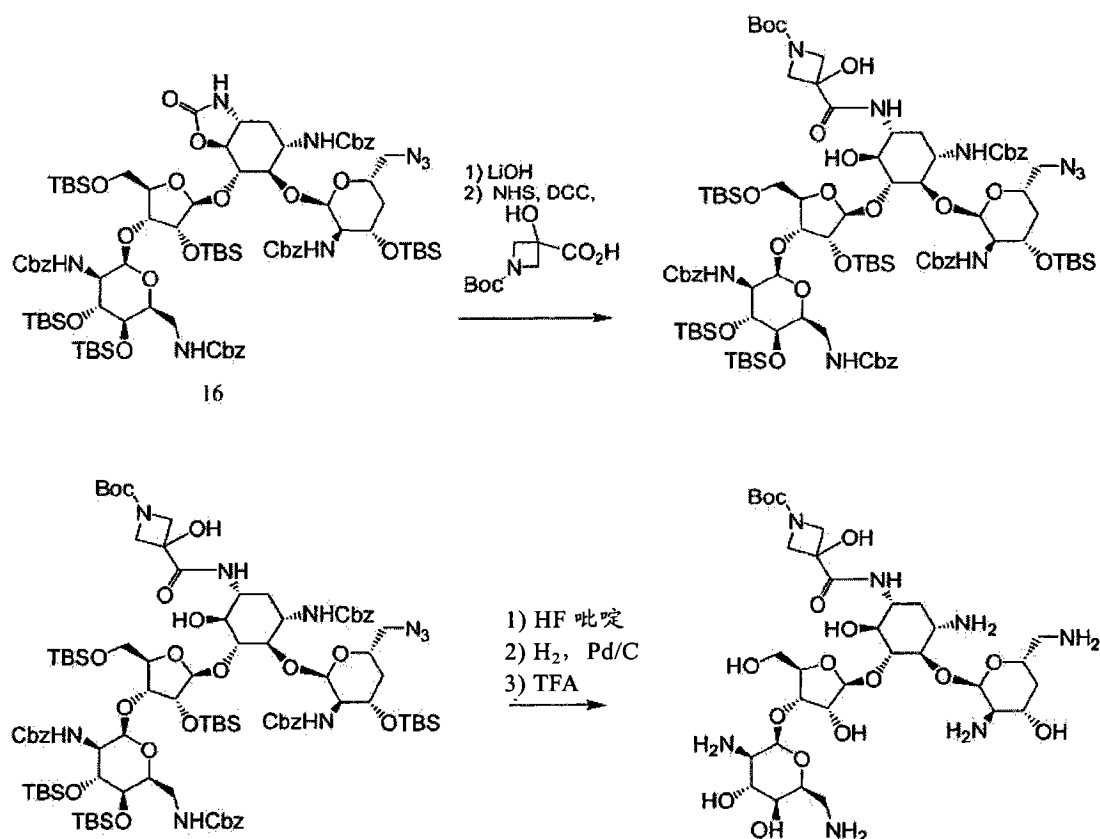
15

[0316] 方法 2

[0317]

[0318] 方法 3

[0319]



[0320] 实施例 20

[0321] 体外抗菌活性最小抑制浓度 (MIC) 的测定

[0322] 在 96 孔透明平底板中进行两份 150 μ L 体积的 MIC 分析。向测试化合物的 4% DMSO 水溶液中添加在适当培养基中过夜培养生长的细菌悬浮液。最终细菌接种物约为 10^5 – 10^6 CFU/孔。通过测量 24 小时后在 595nm 下的吸收 (A_{595}) 测定相对于不含化合物的孔的测试孔细菌生长百分比。MIC 被测定为单一化合物的范围, 其中在较高浓度下观察到生长被完全抑制而在较低浓度下细胞能够存活。在大肠杆菌 (*E. coli*)、金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*) 和肺炎克雷伯菌 (*K. pneumoniae*) 的每一筛选分析中, 都使用氨苄西林和四环素作为抗生素阳性对照。在绿脓杆菌 (*P. aeruginosa*) 的每一筛选分析中, 使用环丙沙星作为抗生素阳性对照。在鲍氏不动杆菌 (*A. baumannii*) 的每一筛选分析中, 使用阿米卡星作为抗生素阳性对照。下表 1 示出某些代表性化合物的数据。可得自 ATCC (www.atcc.org) 的每一细菌培养物用其 ATCC 编号进行表示。

[0323] 表 1

[0324]

化合物号	MIC ($\mu\text{g/mL}$)				
	大肠杆菌	金黄色葡萄球菌	绿脓杆菌	肺炎克雷伯菌	鲍氏不动杆菌
	ATCC 25922	ATCC 29213	ATCC 27853	ATCC 10031	ATCC 19606
环丙沙星	A		A		
阿米卡星	B	B	B	A	C
10	A	A	A	A	B
11	B	A	B	A	B
18	B	B	A	A	B

[0325] *MIC 标准：

[0326] MIC 为 $1.0 \mu\text{g/mL}$ 或更少 = A[0327] MIC 大于 $1.0 \mu\text{g/mL}$ 至 $8.0 \mu\text{g/mL}$ = B[0328] MIC 大于 $8.0 \mu\text{g/mL}$ = C

[0329] 实施例 21

[0330] 对氨基糖苷抗性绿脓杆菌的体外抗菌活性最小抑制浓度 (MIC) 的测定

[0331] 按照上文的实施例 20 所述进行对某些氨基糖苷抗性绿脓杆菌菌株的 MIC 分析。下表 2 示出某些代表性化合物的数据。如指出的那样,与化合物 10 和对照化合物 A 和 B 相比,化合物 11 对某些氨基糖苷抗性绿脓杆菌菌株表现出较高的活性,尤其是那些单独或与氨基糖苷修饰酶 (AME) 联合表达基于外排的抗性的菌株。

[0332] 表 2

[0333]

化合物号	MIC($\mu\text{g/mL}$)				
	APAE040	APAE042	APAE1009	APAE1058	APAE1068
10	2	1	4	32	8
11	1	0.5	2	16	2
对照化合物 A	4	4	>8	>8	8
对照化合物 B	1	2	>8	>8	4

[0334] *标准：

[0335] 对照化合物 A 是 3',4' - 二 - 脱氧 - 3',4' - 二 - 脱氢 - 新霉素 -B

[0336] 对照化合物 B 是 3',4' - 二 - 脱氧 - 新霉素 -B

[0337]

菌株	ACH 编码	来源	表现型
绿脓杆菌	APAE040	SPRI	AAC(3)-I
绿脓杆菌	APAE042	SPRI	AAC(6')-II
绿脓杆菌	APAE1009	RJ-Greece	AAC(6')-I+外排
绿脓杆菌	APAE1058	CF-USA	高水平外排
绿脓杆菌	APAE1068	Focus-France	AAC(6')-I+外排

[0338] 本说明书涉及的所有美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、外国专利、外国专利申请以及非专利出版物都被以与本说明书一致的程度整体并入本文作为参考。

[0339] 从前文所述应当理解, 尽管本文为了说明的目的描述了本发明的具体实施方案, 但是可以进行多种修饰而不偏离本发明的精神和范围。因此, 除了所附的权利要求书之外, 本发明不应受限制。