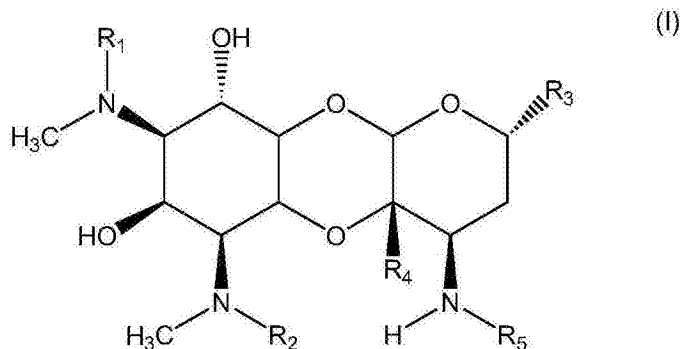


1. 式(I)化合物或其可药用盐:



其中

R₁和R₂是H;

R₃是直链或支链的C₁-C₆烷基;

R₄是羟基、或者直链或支链的C₁-C₆烷氧基;且

R₅是-C(=O)R₆,其中R₆选自(a)或(b):

(a)-CH₂NHC(CH₃)₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH(NH₂)CH(CH₃)CH₂CH₃、-CH(NH₂)CH(CH₃)₂、-CH(CH₂C₆H₅)NHC(=O)CH₂NH₂、-CH₂CH₂NHC(=O)C₆H₅和-CH₂CH₂NHC(=O)CH₂C₆H₅;或

(b)杂芳基、取代的杂芳基、2-卤素取代的苯基、4-卤素取代的苯基、-CH₂R₇和-CH(R₈)₂;

其中R₇选自芳烷基、取代的芳烷基、杂芳基、取代的杂芳基以及取代的苯基,其中所述取代的苯基选自4-氟苯基、4-甲基苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、3,4-亚甲二氧基苯基以及2,3-二氟苯基;

且其中每一个R₈独立地是芳基,其选自苯基或萘基;

其中所述杂芳基、取代的杂芳基、芳烷基、取代的芳烷基中的芳基部分选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噁唑基、呋喃基、三唑基、三嗪基、苯并呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噁唑基和苯并噻唑基;

其中所述芳烷基、取代的芳烷基的烷基部分是C₁-C₆烷基;

其中取代的杂芳基和取代的芳烷基被一个或多个选自以下的基团取代: NH₂、OH、C₁-C₆烷基氨基、苯基氨基、硝基、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、全卤代C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆酰基、苯基和苯氧基,其中苯基氨基、苯基和苯氧基的苯基部分任选被一个或多个选自以下的基团取代: 卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、全卤代C₁-C₆烷氧基和全卤代C₁-C₆烷基。

2. 权利要求1的化合物,其中R₃是甲基或丁基。

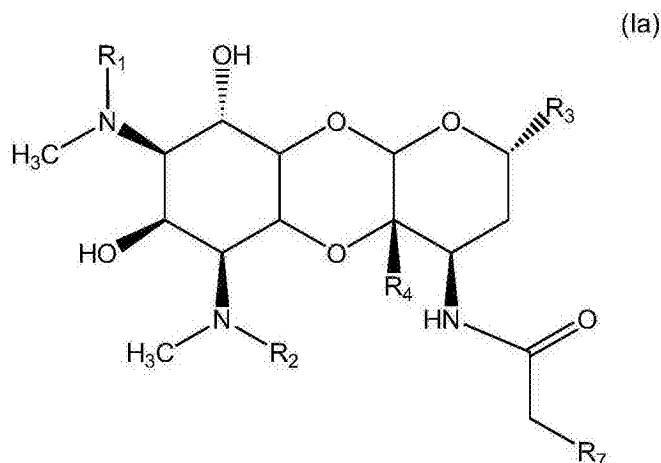
3. 权利要求1的化合物,其中R₄是OH或甲氧基。

4. 权利要求1的化合物,其中R₆是4-氟苯基或2-氟苯基。

5. 权利要求1的化合物,其中R₆是杂芳基,其选自吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、呋喃基、三唑基、三嗪基、苯并呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噁唑基和苯并噻唑基。

6. 权利要求1的化合物,其中R₆是-CH(R₈)₂,其中每一个R₈是苯基。

7. 权利要求1的化合物,其中式(I)化合物是式(Ia)化合物或其可药用盐:



其中：

R₁和R₂是H；

R₃是直链或支链的C₁-C₆烷基；

R₄是羟基、或者直链或支链的C₁-C₆烷氧基；且

R₇选自芳烷基、取代的芳烷基、杂芳基、取代的杂芳基以及取代的苯基，

其中所述取代的苯基选自4-氟苯基、4-甲基苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、3,4-亚甲二氧基苯基以及2,3-二氟苯基；

其中所述杂芳基、取代的杂芳基、芳烷基、取代的芳烷基中的芳基部分选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噁唑基、呋喃基、三唑基、三嗪基、苯并呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噁唑基和苯并噻唑基；

其中所述芳烷基、取代的芳烷基的烷基部分是C₁-C₆烷基；

其中取代的杂芳基和取代的芳烷基被一个或多个选自以下的基团取代：NH₂、OH、C₁-C₆烷基氨基、苯基氨基、硝基、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、全卤代C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆酰基、苯基和苯氧基，其中苯基氨基、苯基和苯氧基的苯基部分任选被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、全卤代C₁-C₆烷氧基和全卤代C₁-C₆烷基。

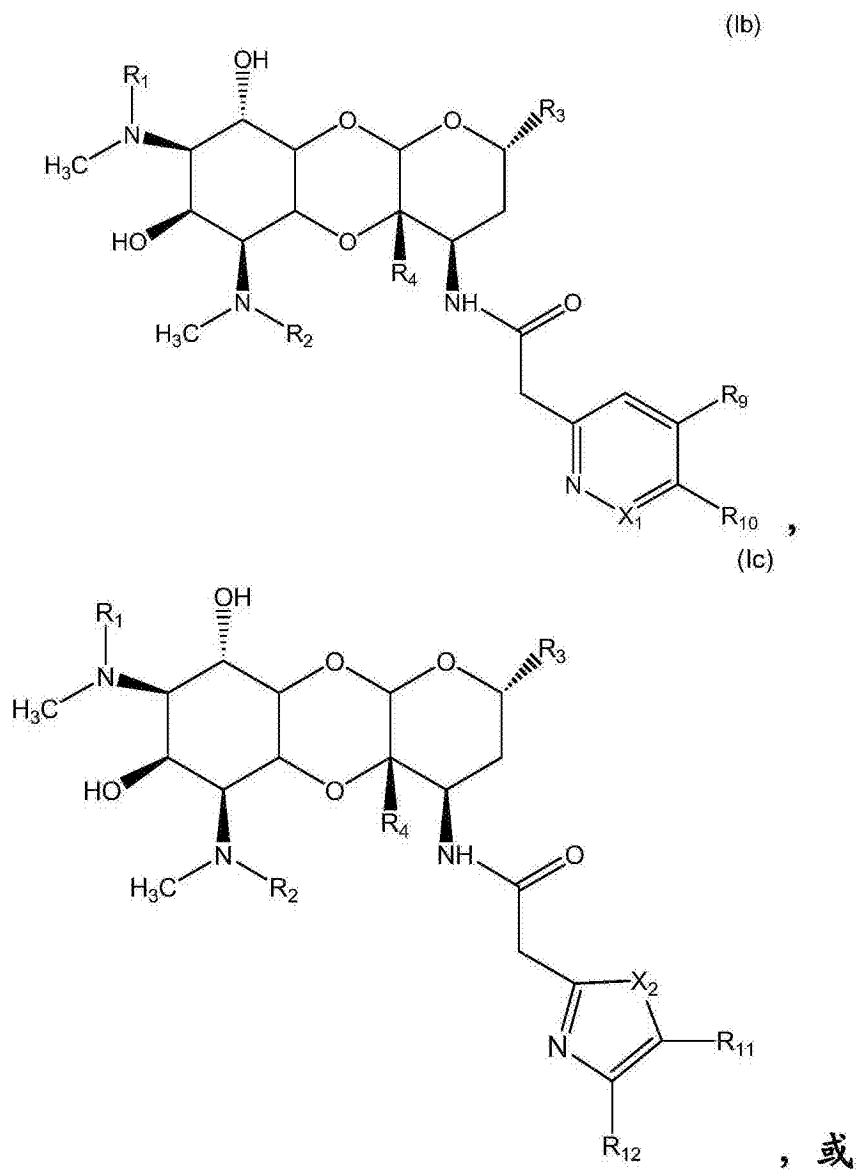
8. 权利要求7的化合物，其中R₇是取代的苯基，其选自4-氟苯基、4-甲基苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、3,4-亚甲二氧基苯基以及2,3-二氟苯基。

9. 权利要求7的化合物，其中R₇是权利要求7中所定义的杂芳基或取代的杂芳基，其包含选自以下的杂芳基：吡啶基、三唑基、三嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噁唑基和苯并噻唑基。

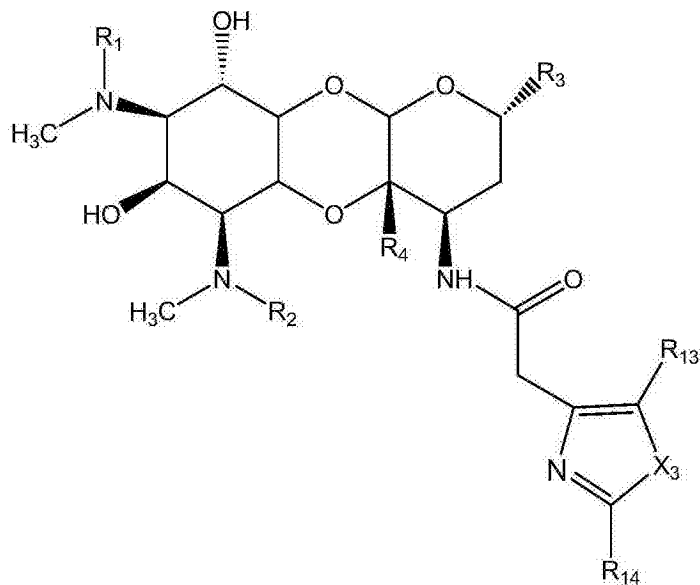
10. 权利要求7的化合物，其中R₇是权利要求7中所定义的取代的杂芳基，其中所述的杂芳基被一个或多个选自以下的取代基取代：NH₂、OH、C₁-C₆烷基氨基、苯基氨基、硝基、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、全卤代C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆酰基、苯基和苯氧基，其中苯基氨基、苯基和苯氧基的苯基部分任选被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、全卤代C₁-C₆烷氧基和全卤代C₁-C₆烷基。

11. 权利要求10的化合物，其中R₇是权利要求10中所定义的取代的杂芳基，其中所述的杂芳基被一个或多个选自下列的取代基取代：氟、氯、溴、甲氧基、甲基、硝基、三氟甲氧基、苯基氨基、苯基和三氟甲基。

12. 具有式(Ib)、(Ic)或(Id)之一的结构的化合物:



(Id)



其中：

R₁和R₂是H；

R₃是直链或支链的C₁-C₆烷基；

R₄是羟基、或者直链或支链的C₁-C₆烷氧基；

X₁是CH或N；

X₂和X₃各自是O、S或NH；

R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃和R₁₄独立地选自H、卤素、羟基、硝基、N(R₁₅)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、全卤代C₁-C₆烷氧基、苯基、苯基氧基、C₁-C₆酰基；且

每一个R₁₅独立地选自H、C₁-C₆烷基、苯基，其中所述苯基任选被一个或多个选自下列的取代基取代：卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、全卤代C₁-C₆烷氧基、全卤代C₁-C₆烷基；

或其可药用盐。

13. 化合物，其中所述化合物选自：

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-吡啶-3-基)丙酰氨基大观霉素；

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-4-氟苯甲酰氨基大观霉素；

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-呋喃-2-甲酰氨基大观霉素；

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氟苯基)乙酰氨基大观霉素；

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-3-基)乙酰氨基大观霉素；

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-吡啶-2-甲酰氨基大观霉素；

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-对甲苯基乙酰氨基大观霉素；

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲氧基-苯基)乙酰氨基大观霉素；

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[3,4-(亚甲二氧基)苯基]乙酰氨基大观霉素；

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-间甲苯基乙酰氨基大观霉素；

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-4-基)乙酰氨基大观霉素；

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(嘧啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；

- 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-氟吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2,3-二氟苯基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-甲氧基苯基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(哒嗪-3-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡嗪-2-基)甲酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(苯并噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(1H-咪唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[3(R)-氨基-3-(4-氟苯基)]丙酰基氨基大观霉素；3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-硝基吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(苯并噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-氟苯-1-基)甲酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2,2-二苯基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-溴吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-苯基噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-2-基)丙酰基氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-苯基吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-(苯基氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氯苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(喹啉-8-基)羰基氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-2-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((3-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲氧基)苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(3-甲氧基苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氯吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(叔丁基氨基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲基)丁酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[(2S,3S)-2-氨基-3-甲基]戊酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[2(S)-氨基-3-甲基]丁酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[2(S)-(2-乙酰氨基)-3-苯基]丙酰基-氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-3-苯甲酰氨基丙酰基氨基大观霉素；以及
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-3-(2-苯基乙酰氨基)丙酰基氨基大观霉素；

或其可药用盐。

14. 权利要求1的式(I)化合物的可药用盐。

15. 权利要求14的可药用盐, 其是盐酸盐或氢溴酸盐。

16. 药物制剂, 其包含:

(a) 权利要求1的化合物; 以及

(b) 可药用载体。

17. 权利要求16的药物制剂, 其中所述可药用载体是在人中可药用的。

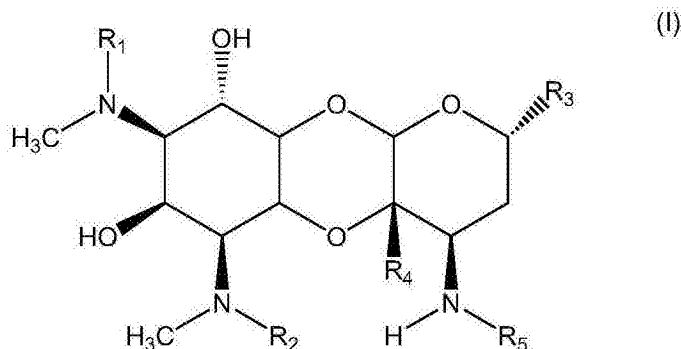
18. 权利要求16的药物制剂, 进一步包含其它的抗菌化合物。

19. 权利要求18的药物制剂, 其中所述其它抗菌化合物是抗结核化合物。

20. 权利要求18的药物制剂, 其中所述其它的抗菌化合物选自异烟肼、乙胺丁醇、利福平、卡那霉素、卷曲霉素、利奈唑胺和链霉素。

21. 权利要求16的药物制剂, 其中所述制剂用于口服或局部施用。

22. 式(I)化合物或其可药用盐在制备用于在受试者中治疗细菌感染的药物中的用途:



其中

R₁和R₂是H;

R₃是直链或支链的C₁-C₆烷基;

R₄是羟基、或者直链或支链的C₁-C₆烷氧基; 且

R₅是-C(=O)R₆, 其中R₆选自(a)或(b):

(a) -CH₂NHC(CH₃)₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH(NH₂)CH(CH₃)CH₂CH₃、-CH(NH₂)CH(CH₃)₂、-CH(CH₂C₆H₅)NHC(=O)CH₂NH₂、-CH₂CH₂NHC(=O)C₆H₅和-CH₂CH₂NHC(=O)CH₂C₆H₅; 或

(b) 杂芳基、取代的杂芳基、2-卤素取代的苯基、4-卤素取代的苯基、-CH₂R₇和-CH(R₈)₂;

其中R₇选自芳烷基、取代的芳烷基、杂芳基、取代的杂芳基以及取代的苯基,

其中所述取代的苯基选自4-氟苯基、4-甲基苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、3,4-亚甲二氧基苯基以及2,3-二氟苯基;

且其中每一个R₈独立地是芳基, 其选自苯基或萘基;

其中所述杂芳基、取代的杂芳基、芳烷基、取代的芳烷基中的芳基部分选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噁唑基、咪唑基、呋喃基、三唑基、三嗪基、苯并呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噁唑基和苯并噻唑基;

其中所述芳烷基、取代的芳烷基的烷基部分是C₁-C₆烷基;

其中取代的杂芳基和取代的芳烷基被一个或多个选自以下的基团取代: NH₂、OH、C₁-C₆烷基氨基、苯基氨基、硝基、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、全卤代C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆酰基、苯

基和苯氧基,其中苯基氨基、苯基和苯氧基的苯基部分任选被一个或多个选自以下的基团取代:卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、全卤代C₁-C₆烷氧基和全卤代C₁-C₆烷基。

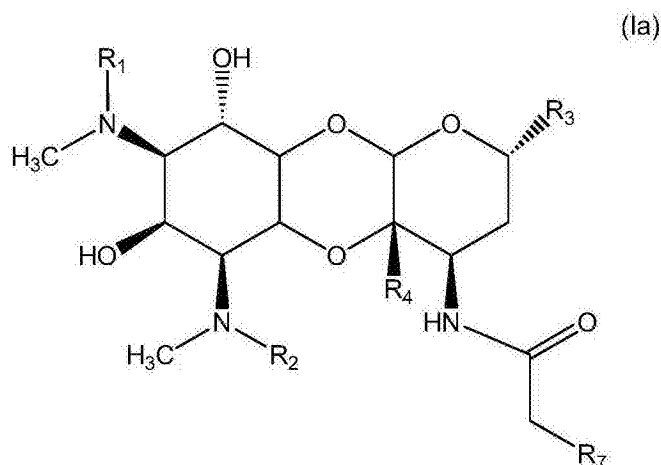
23. 权利要求22的用途,其中R₃是甲基或丁基。

24. 权利要求22的用途,其中R₄是OH或甲氧基。

25. 权利要求22的用途,其中R₆是4-氟苯基。

26. 权利要求22的用途,其中R₆是杂芳基,其选自吡啶基、三唑基、三嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噻唑基和苯并噻唑基。

27. 权利要求22的用途,其中式(I)化合物是式(Ia)化合物或其可药用盐:



其中:

R₁和R₂是H;

R₃是直链或支链的C₁-C₆烷基;

R₄是羟基、或者直链或支链的C₁-C₆烷氧基;且

R₇选自芳烷基、取代的芳烷基、杂芳基、取代的杂芳基以及取代的苯基,

其中所述取代的苯基选自4-氟苯基、4-甲基苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、3,4-亚甲二氧基苯基以及2,3-二氟苯基;

其中所述杂芳基、取代的杂芳基、芳烷基、取代的芳烷基中的芳基部分选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噁唑基、呋喃基、三唑基、三嗪基、苯并呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噻唑基和苯并噻唑基;

其中所述芳烷基、取代的芳烷基的烷基部分是C₁-C₆烷基;

其中取代的杂芳基和取代的芳烷基被一个或多个选自以下的基团取代: NH₂、OH、C₁-C₆烷基氨基、苯基氨基、硝基、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、全卤代C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆酰基、苯基和苯氧基,其中苯基氨基、苯基和苯氧基的苯基部分任选被一个或多个选自以下的基团取代: 卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、全卤代C₁-C₆烷氧基和全卤代C₁-C₆烷基。

28. 权利要求27的用途,其中R₇是取代的苯基,其选自4-氟苯基、4-甲基苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、3,4-亚甲二氧基苯基以及2,3-二氟苯基。

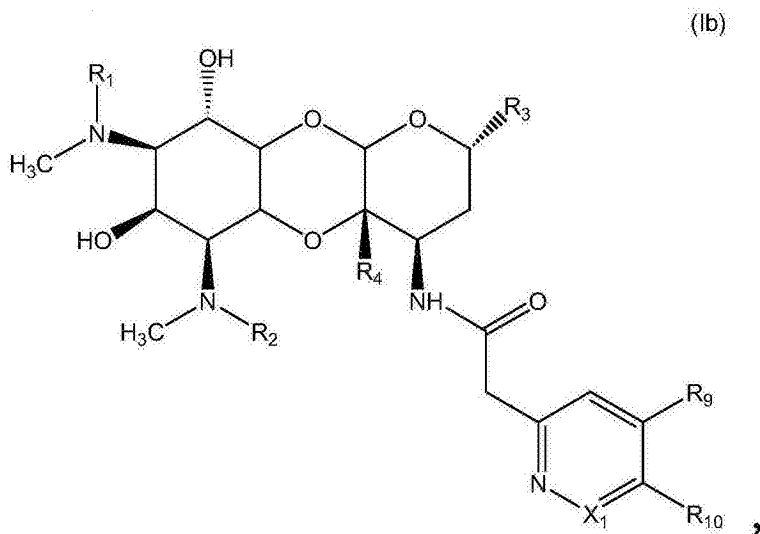
29. 权利要求27的用途,其中R₇是权利要求27中所定义的杂芳基或取代的杂芳基,其包含选自以下的杂芳基: 吡啶基、三唑基、三嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噻唑基和苯并噻唑基。

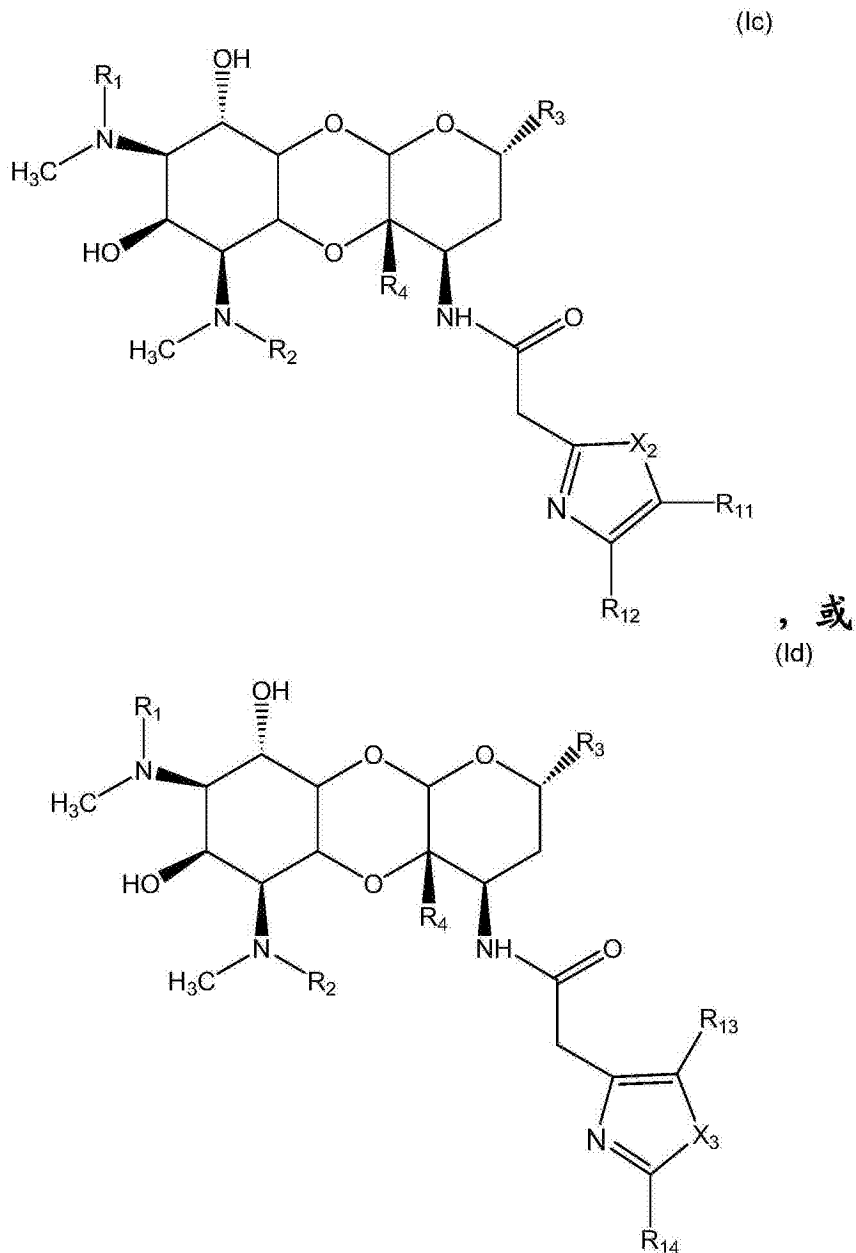
基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噻唑基和苯并噻唑基。

30. 权利要求27的用途, 其中 R_7 是权利要求27中所定义的取代的杂芳基, 其中所述的杂芳基被一个或多个选自以下的取代基取代: NH_2 、 OH 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基氨基、苯基氨基、硝基、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、全卤代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 酰基、苯基和苯氧基, 其中苯基氨基、苯基和苯氧基的苯基部分任选被一个或多个选自以下的基团取代: 卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、全卤代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基和全卤代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

31. 权利要求30的用途, 其中 R_7 是权利要求30中所定义的取代的杂芳基, 其中所述的杂芳基被一个或多个选自下列的取代基取代: 氟、氯、溴、甲氧基、甲基、硝基、三氟甲氧基、苯基氨基、苯基和三氟甲基。

32. 权利要求27的用途, 其中 R_7 包含含氮杂芳基, 并且式(Ia)化合物具有式(Ib)、(Ic)或(Id)之一的结构:





其中:

R_1 和 R_2 是H;

R_3 是直链或支链的 C_1 - C_6 烷基;

R_4 是羟基、或者直链或支链的 C_1 - C_6 烷氧基;

X_1 是CH或N;

X_2 和 X_3 各自是O、S或NH;

R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 独立地选自H、卤素、羟基、硝基、 $N(R_{15})_2$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、全卤代 C_1 - C_6 烷氧基、苯基、苯基氧基、 C_1 - C_6 酰基;且

每一个 R_{15} 独立地选自H、 C_1 - C_6 烷基、苯基,其中所述苯基任选被一个或多个选自下列的取代基取代:卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、全卤代 C_1 - C_6 烷氧基、全卤代 C_1 - C_6 烷基;

或其可药用盐。

33. 权利要求22的用途,其中所述化合物选自:

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-吡啶-3-基)丙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-4-氟苯甲酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-呋喃-2-甲酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氟苯基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-3-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-吡啶-2-甲酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-对甲苯基乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲氧基-苯基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[3,4-(亚甲二氧基)苯基]乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-间甲苯基乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-4-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(嘧啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-氟吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2,3-二氟苯基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-甲氧基苯基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(哒嗪-3-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(苯并噁唑-2-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(1H-咪唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[3(R)-氨基-3-(4-氟苯基)]丙酰基氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-硝基吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(苯并噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-溴吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-苯基噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-2-基)丙酰基氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-苯基吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-(苯基氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氯苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(喹啉-8-基)羰基氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-2-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((3-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲氧基)苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(3-甲氧基苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氯吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(叔丁基氨基)乙酰氨基大观霉素;
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲基)丁酰氨基大观霉素;
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[(2S,3S)-2-氨基-3-甲基]戊酰氨基大观霉素;以及
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[2(S)-氨基-3-甲基]丁酰氨基大观霉素;
或其可药用盐。

34. 权利要求22的用途,其中所述化合物口服施用或局部施用。

35. 权利要求22的用途,其中在施用式(I)化合物之前、之后或期间施用其它治疗化合物。

36. 权利要求22的用途,其中所述感染是革兰氏阳性菌感染。

37. 权利要求22的用途,其中所述感染选自:分枝杆菌感染、炭疽杆菌感染、粪肠球菌感染以及肺炎链球菌感染。

38. 权利要求37的用途,其中所述感染是炭疽杆菌感染,并且式(I)化合物是3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-3-基)乙酰氨基大观霉素、3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素或3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素,或其可药用盐。

39. 权利要求37的用途,其中所述感染是肺炎链球菌感染,并且式(I)化合物选自:

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(苯并噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素;
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(1H-咪唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[3(R)-氨基-3-(4-氟苯基)]丙酰基氨基大观霉素;
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素;
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-硝基吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(苯并噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素;
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(嘧啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-溴吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-苯基噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-2-基)丙酰基氨基大观霉素;
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-苯基吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-(苯基氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-氟吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2,3-二氟苯基)乙酰氨基大观霉素;
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氯苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-2-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((3-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲氧基)苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲基)苯基)-氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(3-甲氧基苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;以及

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氯吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;

或其可药用盐。

40. 权利要求37的用途,其中所述感染是粪肠球菌感染,并且式(I)化合物选自:

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-氟吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(苯并噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素;

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-苯基吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氯苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-2-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰-氨基大观霉素;

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((3-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰-氨基大观霉素;

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲氧基)苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲基)苯基)-氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;以及

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(3-甲氧基苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;

或其可药用盐。

41. 权利要求37的用途,其中所述感染是结核分枝杆菌感染,并且式(I)化合物选自:

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氟苯基)乙酰氨基大观霉素;

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-3-基)乙酰氨基大观霉素;

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-对甲苯基乙酰氨基大观霉素;

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲氧基-苯基)乙酰氨基大观霉素;

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-氟吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(1H-咪唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(苯并噁唑-2-基)乙酰氨基大观霉素;

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素;

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-硝基吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(苯并噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素;

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-溴吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-苯基吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-苯基氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;
 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氯苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;
 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;
 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((3-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;
 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲氧基)苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(3-甲氧基苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氯吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;

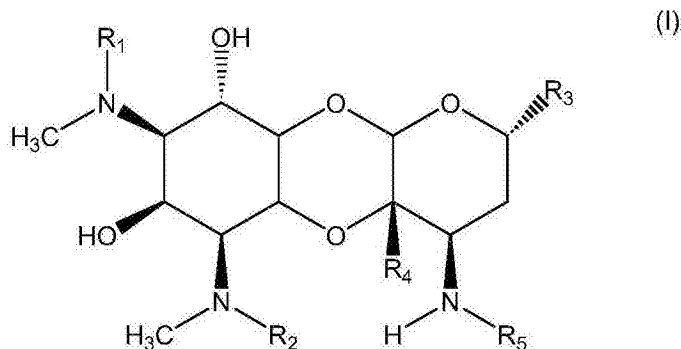
或其可药用盐。

42. 权利要求22的用途,其中预防性地施用式(I)化合物,从而预防或减少以下之一的发生:

- (a) 有感染风险的受试者的细菌感染;
- (b) 细菌感染的复发;以及
- (c) 其组合。

43. 权利要求22的用途,其中施用式(I)化合物以治疗存在的细菌感染。

44. 式(I)化合物或其可药用盐在制备用于在受试者中治疗结核的药物中的用途:



其中

R₁和R₂是H;

R₃是直链或支链的C₁-C₆烷基;

R₄是羟基、或者直链或支链的C₁-C₆烷氧基;且

R₅是-C(=O)R₆,其中R₆选自(a)或(b):

(a) -CH₂NHC(CH₃)₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH(NH₂)CH(CH₃)CH₂CH₃、-CH(NH₂)CH(CH₃)₂、-CH(CH₂C₆H₅)NHC(=O)CH₂NH₂、-CH₂CH₂NHC(=O)C₆H₅和-CH₂CH₂NHC(=O)CH₂C₆H₅;或

(b) 杂芳基、取代的杂芳基、2-卤素取代的苯基、4-卤素取代的苯基、-CH₂R₇和-CH(R₈)₂;

其中R₇选自芳烷基、取代的芳烷基、杂芳基、取代的杂芳基以及取代的苯基,

其中所述取代的苯基选自4-氟苯基、4-甲基苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、3,4-亚甲二氧基苯基以及2,3-二氟苯基;

且其中每一个R₈独立地是芳基,其选自苯基或萘基;

其中所述杂芳基、取代的杂芳基、芳烷基、取代的芳烷基中的芳基部分选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噁唑基、呋喃基、三唑基、三嗪基、苯并呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噁唑基和苯并噻唑基；

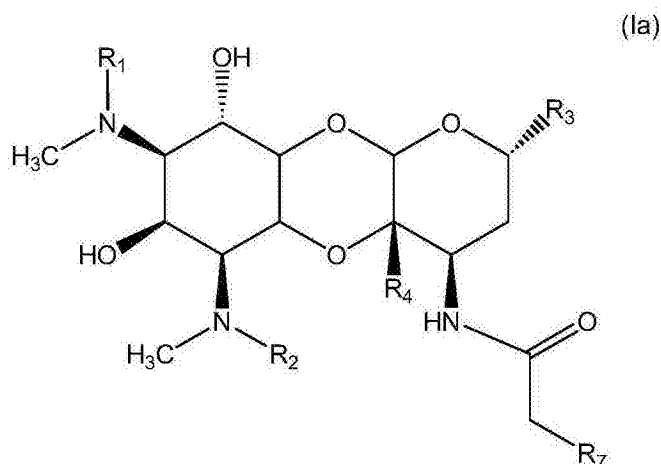
其中所述芳烷基、取代的芳烷基的烷基部分是C₁-C₆烷基；

其中取代的杂芳基和取代的芳烷基被一个或多个选自以下的基团取代：NH₂、OH、C₁-C₆烷基氨基、苯基氨基、硝基、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、全卤代C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆酰基、苯基和苯氧基，其中苯基氨基、苯基和苯氧基的苯基部分任选被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、全卤代C₁-C₆烷氧基和全卤代C₁-C₆烷基。

45. 权利要求44的用途，其中R₃是甲基或丁基。

46. 权利要求44的用途，其中R₄是OH或甲氧基。

47. 权利要求44的用途，其中式(I)化合物是式(Ia)化合物或其可药用盐：



其中：

R₁和R₂是H；

R₃是直链、或者支链的C₁-C₆烷基；

R₄是羟基、或者直链或支链的C₁-C₆烷氧基；且

R₇选自芳烷基、取代的芳烷基、杂芳基、取代的杂芳基以及取代的苯基，其中所述取代的苯基选自4-氟苯基、4-甲基苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、3,4-亚甲二氧基苯基以及2,3-二氟苯基；

其中所述杂芳基、取代的杂芳基、芳烷基、取代的芳烷基中的芳基部分选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噁唑基、呋喃基、三唑基、三嗪基、苯并呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噁唑基和苯并噻唑基；

其中所述芳烷基、取代的芳烷基的烷基部分是C₁-C₆烷基；

其中取代的杂芳基和取代的芳烷基被一个或多个选自以下的基团取代：NH₂、OH、C₁-C₆烷基氨基、苯基氨基、硝基、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、全卤代C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆酰基、苯基和苯氧基，其中苯基氨基、苯基和苯氧基的苯基部分任选被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、全卤代C₁-C₆烷氧基和全卤代C₁-C₆烷基。

48. 权利要求47的用途，其中R₇是取代的苯基，其选自4-氟苯基、4-甲基苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、3,4-亚甲二氧基苯基以及2,3-二氟苯基。

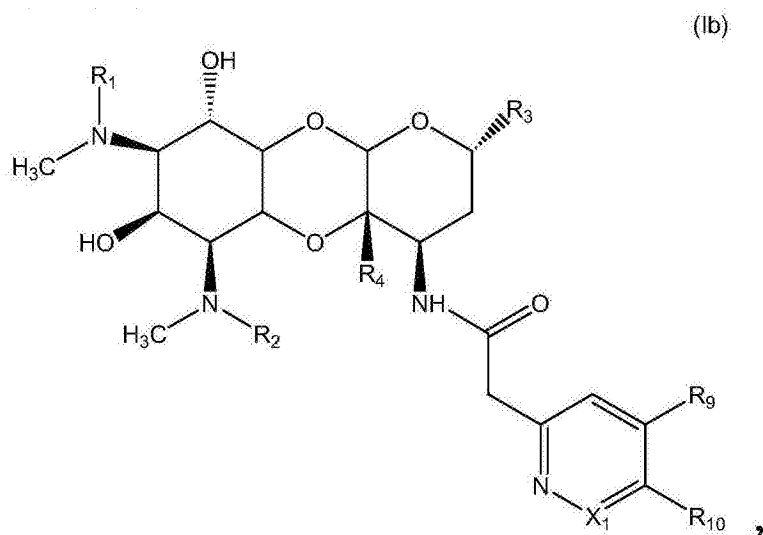
49. 权利要求47的用途, 其中R₇是权利要求47中定义的杂芳基或取代的杂芳基, 其包含选自以下的杂芳基: 吡啶基、三唑基、三嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噁唑基和苯并噻唑基。

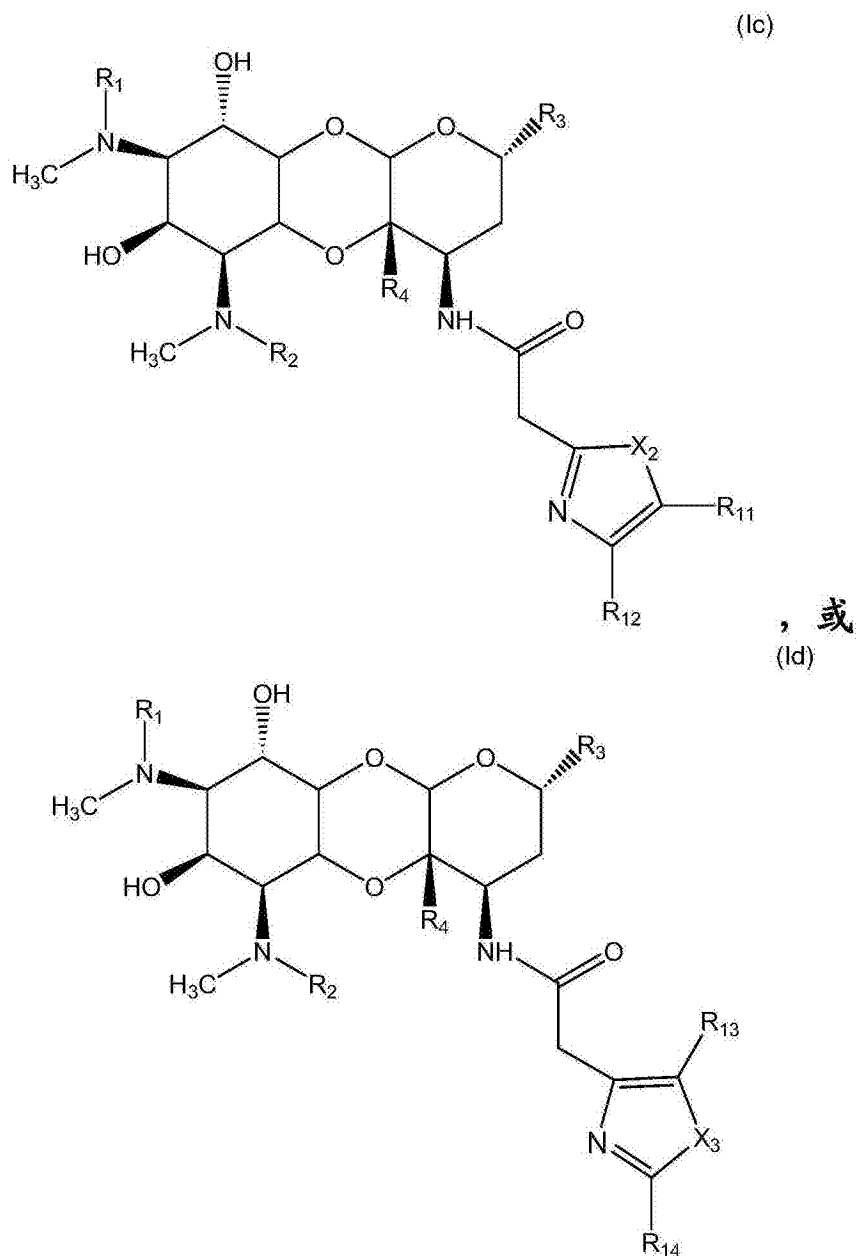
50. 权利要求49的用途, 其中R₇是权利要求49中定义的杂芳基或取代的杂芳基, 其包含选自以下的杂芳基: 吡啶基、噻唑基、苯并噁唑基和苯并噻唑基。

51. 权利要求49的用途, 其中R₇是权利要求49中定义的取代的杂芳基, 其中所述的杂芳基被一个或多个选自以下的取代基取代: NH₂、OH、C₁-C₆烷基氨基、苯基氨基、硝基、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、全卤代C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆酰基、苯基和苯氧基, 其中苯基氨基、苯基和苯氧基的苯基部分任选被一个或多个选自以下的基团取代: 卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、全卤代C₁-C₆烷氧基和全卤代C₁-C₆烷基。

52. 权利要求51的用途, 其中R₇是权利要求51中定义的取代的杂芳基, 其中所述杂芳基被一个或多个选自以下的取代基取代: 氟、氯、溴、甲氧基、甲基、硝基、三氟甲氧基、苯基氨基、苯基和三氟甲基。

53. 权利要求47的用途, 其中R₇包含含氮杂芳基, 并且式(Ia)化合物具有式(Ib)、(Ic)或(Id)之一的结构:





其中:

R₁和R₂是H;

R₃是直链或支链的C₁-C₆烷基;

R₄是羟基、或者直链或支链的C₁-C₆烷氧基;

X₁是CH或N;

X₂和X₃各自是O、S或NH;

R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃和R₁₄独立地选自H、卤素、羟基、硝基、N(R₁₅)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、全卤代C₁-C₆烷氧基、苯基、苯基氧基、C₁-C₆酰基;且

每一个R₁₅独立地选自H、C₁-C₆烷基、苯基,其中所述苯基任选被一个或多个选自下列的取代基取代:卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、全卤代C₁-C₆烷氧基、全卤代C₁-C₆烷基;

或其可药用盐。

54. 权利要求44的用途,其中所述化合物选自:

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-吡啶-3-基)丙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-4-氟苯甲酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-呋喃-2-甲酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氟苯基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-3-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-吡啶-2-甲酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-对甲苯基乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲氧基-苯基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[3,4-(亚甲二氧基)苯基]乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-间甲苯基乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-4-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-氟吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2,3-二氟苯基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-甲氧基苯基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(哒嗪-3-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(苯并噁唑-2-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(1H-咪唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[3(R)-氨基-3-(4-氟苯基)]丙酰基氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-硝基吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(苯并噁唑-2-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[2(S)-氨基-3-苯基]丙酰基氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-溴吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-苯基噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-2-基)丙酰基氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-苯基吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-(苯基氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氯苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(喹啉-8-基)羰基氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-2-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰-氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((3-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰-氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲氧基)苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观
霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉
素；

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(3-甲氧基苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氯吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(叔丁基氨基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲基)丁酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[(2S,3S)-2-氨基-3-甲基]戊酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[2(S)-氨基-3-甲基]丁酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-十二烷基氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-氨基)-丙酰基氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-苯基乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-环丙基甲基氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲基)丁基氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-十二烷基氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-呋喃-2-基-甲基氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲氧基)苄基氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氟)苄基氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-甲基)苄基氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-2-苯基乙基氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-甲氧基苯基)乙酰氨基大观霉素；
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[2(S)-氨基丙酰基氨基大观霉素；以及
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-氨基)乙酰氨基大观霉素；
或其可药用盐。

55. 权利要求44的用途，其中所述化合物是可药用盐。

56. 权利要求55的用途，其中所述化合物是盐酸盐或氢溴酸盐。

57. 权利要求44的用途，其中所述化合物口服施用或通过吸入施用。

58. 权利要求44的用途，其还包括给受试者施用其它的治疗化合物。

59. 权利要求58的用途，其中所述其它的治疗化合物是抗生素。

60. 权利要求58的用途，其中所述其它的治疗化合物是抗结核治疗剂。

61. 权利要求58的用途，其中所述其它的治疗化合物选自异烟肼、乙胺丁醇、利福平、卡那霉素、卷曲霉素、利奈唑胺和链霉素。

62. 权利要求44的用途，其中预防性地施用式(I)化合物，从而预防或减少以下之一的发生：

- (a) 有感染风险的受试者的结核分枝杆菌感染；
- (b) 结核分枝杆菌感染的复发；以及
- (c) 其组合。

63. 权利要求44的用途，其中施用式(I)化合物以治疗存在的结核分枝杆菌感染。

64. 权利要求44的用途，其中施用式(I)化合物以治疗结核分枝杆菌的多药耐药菌株的感染。

65. 权利要求44的用途，其中所述式(I)化合物具有25 μ g/mL或更低的抗结核分枝杆菌

的最小抑制浓度(MIC)。

66.选自以下的化合物:

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-环丙基甲基氨基大观霉素;
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-呋喃-2-基-甲基氨基大观霉素;
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲氧基)苄基氨基大观霉素;
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氟)苄基氨基大观霉素;以及
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-2-苯基乙基氨基大观霉素;
或其可药用盐。

67.选自以下的化合物或其可药用盐:

3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-环丙基甲基氨基大观霉素;
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-呋喃-2-基-甲基氨基大观霉素;
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲氧基)苄基氨基大观霉素;
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氟)苄基氨基大观霉素;和
3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-2-苯基乙基氨基大观霉素;

在制备用于在有治疗需要的受试者中治疗细菌感染的药物中的用途。

68.权利要求67的用途,其中所述细菌感染是粪肠球菌感染,并且其中所述药物包含有效量的3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-呋喃-2-基-甲基氨基大观霉素或其可药用盐。

作为抗结核剂的大观霉素酰胺

[0001] 与相关申请的交叉引用

[0002] 本发明公开的主题要求2009年7月24日提交的美国临时专利申请61/228,266的权益,将其公开内容以全文在此引入作为参考。

[0003] 政府权益

[0004] 本发明公开的主题得到了国家健康研究所(National Institutes of Health)给予的批准号R01AI062415的美国政府支持。因此,美国政府对本发明公开的主题享有某些权利。

技术领域

[0005] 本发明公开的主题提供了一类新的大观霉素类似物,并且描述了大观霉素类似物在治疗结核及其他微生物感染中的用途。

[0006] 简写

[0007] °C=摄氏度

[0008] µg=微克

[0009] µL=微升

[0010] µM=微摩尔的

[0011] ATCC=美国模式培养物保藏所

[0012] CBz=羧基苄基

[0013] cfu=克隆形成单位

[0014] DIPEA=二异丙基乙胺

[0015] DMEM=Dulbecco改良的Eagle培养基

[0016] DMSO=二甲基亚砷

[0017] ESI=电喷射离子化

[0018] EtOH=乙醇

[0019] FBS=胎牛血清

[0020] FIC=分级抑制浓度

[0021] HBTU=O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-脲鎓-六氟磷酸盐

[0022] HIV=人免疫缺陷病毒

[0023] hr =小时

[0024] IS=内标

[0025] IV=静脉内

[0026] kg=千克

[0027] LC=液相色谱法

[0028] MDR=多药耐药

[0029] MeOH=甲醇

[0030] mg=毫克

- [0031] MIC=最小抑制浓度
[0032] min=分钟
[0033] mL=毫升
[0034] mmol=毫摩尔
[0035] MS=质谱法
[0036] MW=分子量
[0037] rpm=每分钟转数
[0038] PCR=聚合酶链式反应
[0039] Pd-C=钯碳
[0040] Spc=大观霉素
[0041] Stp=链霉素
[0042] TB=结核
[0043] XDR=广泛耐药的

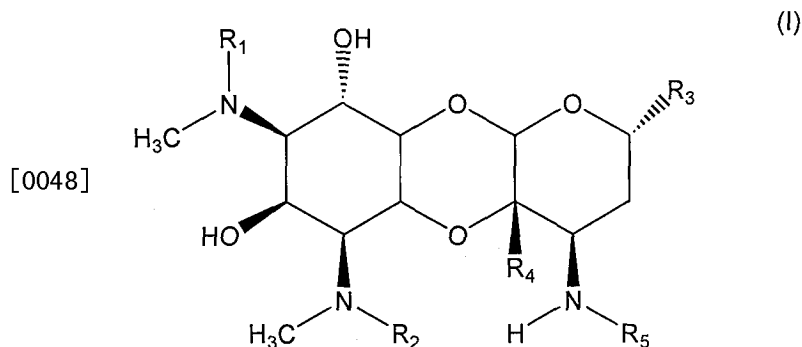
背景技术

[0044] 结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)是结核病的病原体,其仍然为全球最成功和致死的感染性疾病之一。世界卫生组织估计每年发生超过300万的结核病活动病例,导致超过100万死亡。参见世界卫生组织WHO报告2007。HIV感染的个体更倾向于被感染并发展成该疾病的活动形式,并且由于HIV的流行在全球蔓延,因此这显著地导致了全球观察到的结核病病例数量最近的增加。参见疾病控制中心, TB and HIV Coinfection, 2006。当前推荐的结核病治疗是最少6个月的四药物方案,包括利福平、异烟肼、吡嗪酰胺和乙胺丁醇。这一长期且繁琐的方案导致了患者的不服从。这又使得在临床中发现的多药耐药(MDR)和广泛耐药(XDR)菌株的数量增加,对于这些菌株有效的治疗选择极其有限。

[0045] 因此,显然需要开发治疗结核病的新治疗剂。尤其是需要例如具有以下性质的抗结核治疗剂:体内的强抗结核活性;抗耐药结核菌株包括MDR和XDR菌株的活性;极好的安全性/低毒性;与通常用于治疗结核或HIV的其他药物没有药物相互作用或拮抗;抗潜伏的或缓慢生长的细菌的活性,以帮助减少治疗时间;以及长的血清半衰期以减少给药频次。

[0046] 发明概述

[0047] 本发明公开的主题在一些实施方案中提供了式(I)化合物或其可药用盐或前药:



[0049] 其中

[0050] R₁和R₂各自独立地是H、烷氧基羰基或芳烷氧基羰基;

[0051] R₃是烷基;

[0052] R_4 是H、羟基、烷基或烷氧基；以及

[0053] R_5 是 $-C(=O)R_6$ ，其中 R_6 选自(a)或(b)：

[0054] (a) $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ；或

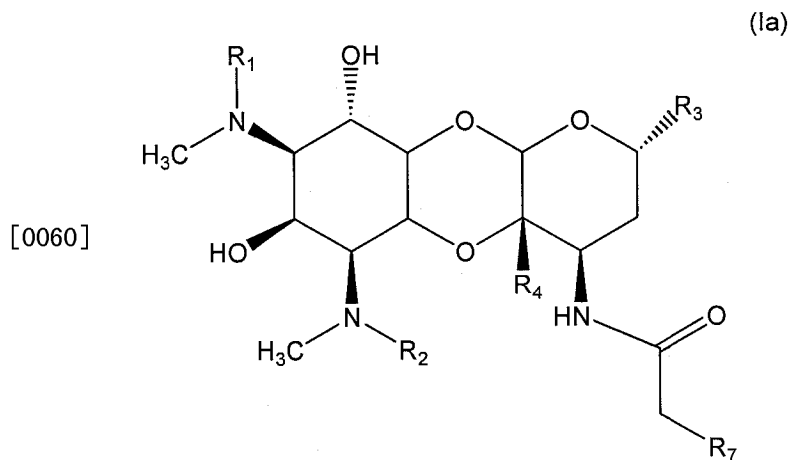
[0055] (b)杂芳基、取代的杂芳基、2-取代的苯基、4-卤素取代的苯基、 $-\text{CH}_2\text{R}_7$ 和 $-\text{C}(\text{R}_8)_2$ ；其中 R_7 选自芳烷基、取代的芳烷基、杂芳基、取代的杂芳基以及取代的苯基，其中所述取代的苯基选自氟取代的苯基、烷基取代的苯基、2-取代的苯基、3-单取代的苯基、2,3-二取代的苯基和其中两个苯基碳一起被亚烷基取代的二取代苯基；且其中 R_8 独立地是芳基或取代的芳基。

[0056] 在一些实施方案中， R_1 和 R_2 各自是H。在一些实施方案中， R_1 和 R_2 各自是选自以下的芳烷氧基羰基：苄氧羰基和被一个或多个卤素、烷氧基和硝基取代的苄氧羰基。在一些实施方案中， R_1 和 R_2 各自是苄氧羰基。

[0057] 在一些实施方案中， R_3 是甲基或丁基。在一些实施方案中， R_4 是H、OH、甲基或甲氧基。

[0058] 在一些实施方案中， R_6 是4-氟苯基或2-氟苯基。在一些实施方案中， R_6 是杂芳基，所述杂芳基选自吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、呋喃基、三唑基、三嗪基、苯并呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噁唑基和苯并噻唑基。在一些实施方案中， R_6 是 $-\text{C}(\text{R}_8)_2$ ，其中每一个 R_8 是苯基或取代的苯基。

[0059] 在一些实施方案中，式(I)化合物是式(Ia)化合物或其可药用盐或前药：



[0061] 其中：

[0062] R_1 和 R_2 各自独立地是H、烷氧基羰基或芳烷氧基羰基；

[0063] R_3 是烷基；

[0064] R_4 是H、羟基、烷基或烷氧基；且

[0065] R_7 选自芳烷基、取代的芳烷基、杂芳基、取代的杂芳基以及取代的苯基，其中所述取代的苯基选自氟取代的苯基、烷基取代的苯基、2-取代的苯基、3-单取代的苯基、2,3-二取代的苯基以及其中两个苯基碳一起被亚烷基取代的二取代苯基。

[0066] 在一些实施方案中， R_7 是取代的苯基，其选自4-氟苯基、4-甲基苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、3,4-亚甲二氧基苯基以及2,3-二氟苯基。

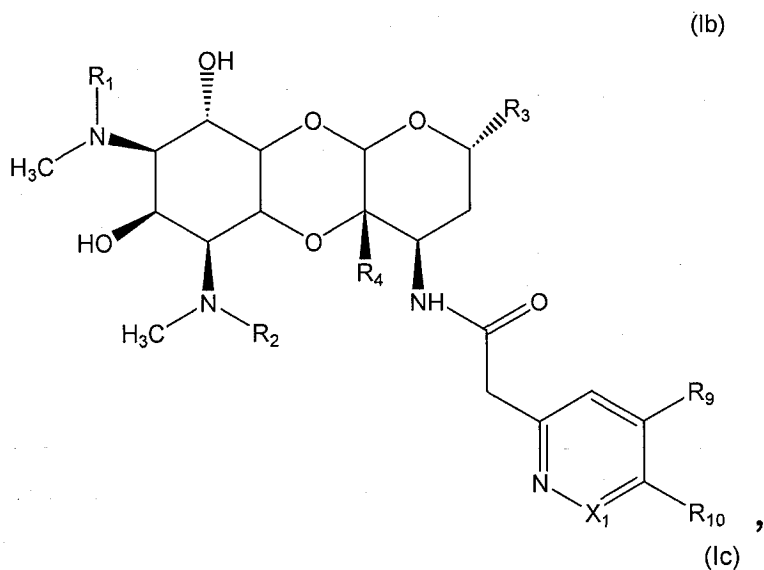
[0067] 在一些实施方案中， R_7 是杂芳基或取代的杂芳基，包含选自以下的杂芳基：吡啶

基、三唑基、三嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噁唑基和苯并噻唑基。

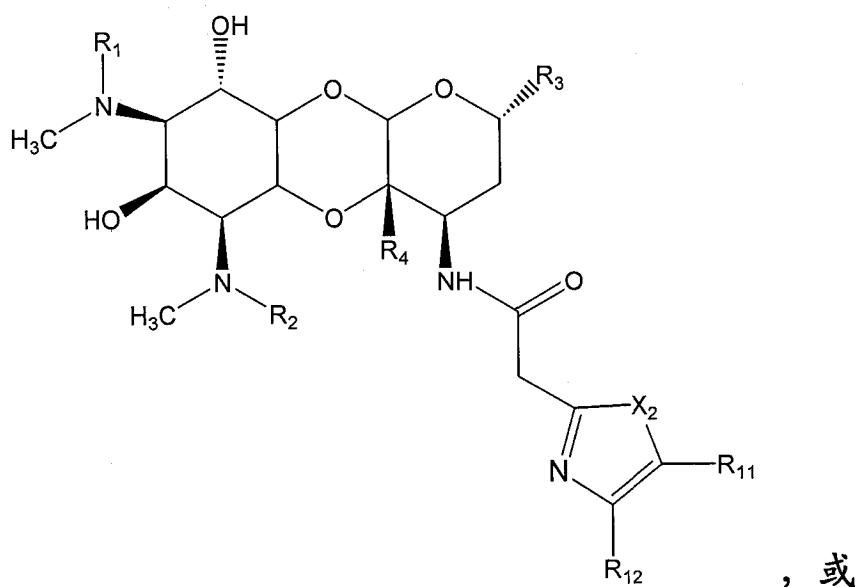
[0068] 在一些实施方案中, R_7 是取代的杂芳基, 其中所述的杂芳基被一个或多个以下基团取代: NH_2 、 OH 、烷基氨基、芳基氨基、硝基、卤素、烷基、取代的烷基、烷氧基、全卤代烷氧基、芳烷基、酰基、芳基、芳氧基以及取代的芳基。在一些实施方案中, R_7 是取代的杂芳基, 其中所述的杂芳基被一个或多个以下基团取代: 氟、氯、溴、甲氧基、甲基、硝基、三氟甲氧基、苯基氨基、苯基和三氟甲基。

[0069] 在一些实施方案中, R_7 是芳烷基或取代的芳烷基, 其中所述芳烷基或取代的芳烷基包含杂芳基或取代的杂芳基基团。

[0070] 在一些实施方案中, R_7 包含含氮杂芳基, 并且式 (Ia) 化合物具有式 (Ib)、(Ic) 或 (Id) 之一的结构:

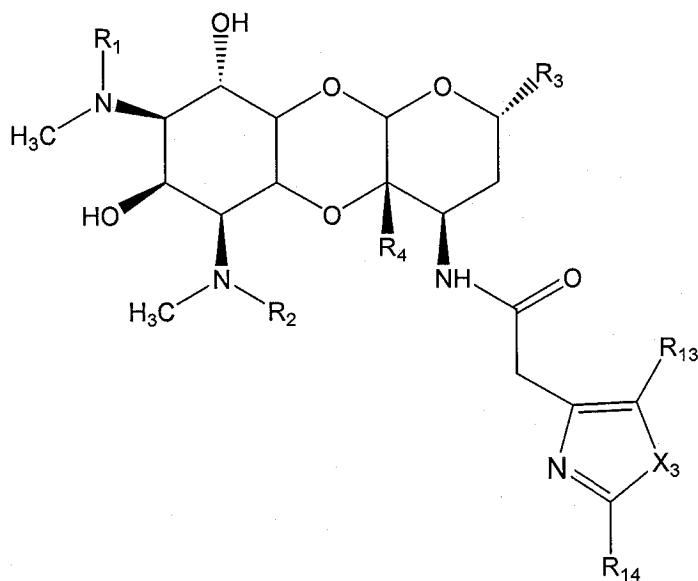


[0071]



(Id)

[0072]



[0073] 其中：

[0074] R₁和R₂各自独立地是H、烷氧基羰基或芳烷氧基羰基；[0075] R₃是烷基；[0076] R₄是H、羟基、烷基或烷氧基；[0077] X₁是CH或N；[0078] X₂和X₃各自是O、S或NH；[0079] R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃和R₁₄独立地选自H、卤素、羟基、硝基、N(R₁₅)₂、烷基、取代的烷基、烷氧基、全卤代烷氧基、芳烷基、取代的芳烷基、芳烷氧基、芳基、芳氧基、酰基和取代的芳基；[0080] 或者其中R₉和R₁₀一起，或R₁₁和R₁₂一起是亚烷基；且[0081] 每一个R₁₅独立地选自H、烷基、取代的烷基、芳烷基、取代的芳烷基、芳基和取代的芳基；

[0082] 或其可药用盐或前药。

[0083] 在一些实施方案中，式(I)化合物选自：

[0084] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-吡啶-3-基)丙酰氨基大观霉素；

[0085] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；

[0086] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-4-氟苯甲酰氨基大观霉素；

[0087] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-呋喃-2-甲酰氨基大观霉素；

[0088] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氟苯基)乙酰氨基大观霉素；

[0089] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-3-基)乙酰氨基大观霉素；

[0090] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-吡啶-2-甲酰氨基大观霉素；

[0091] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-对甲苯基乙酰氨基大观霉素；

[0092] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲氧基-苯基)乙酰氨基大观霉素；

[0093] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[3,4-(亚甲二氧基)苯基]乙酰氨基大观霉素；

[0094] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-间甲苯基乙酰氨基大观霉素；

[0095] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-4-基)乙酰氨基大观霉素；

- [0096] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(嘧啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0097] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0098] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0099] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-氟吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0100] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2,3-二氟苯基)乙酰氨基大观霉素；
- [0101] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-甲氧基苯基)乙酰氨基大观霉素；
- [0102] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(哒嗪-3-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0103] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡嗪-2-基)甲酰氨基大观霉素；
- [0104] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(苯并噁唑-2-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0105] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(1H-咪唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0106] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[3(R)-氨基-3-(4-氟苯基)]丙酰基氨基大观霉素；
- [0107] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0108] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-硝基吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0109] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(苯并噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0110] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-氟苯-1-基)甲酰氨基大观霉素；
- [0111] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2,2-二苯基)乙酰氨基大观霉素；
- [0112] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-溴吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0113] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-苯基噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0114] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-2-基)丙酰基氨基大观霉素；
- [0115] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-苯基吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0116] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-(苯基氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0117] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氯苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0118] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(喹啉-8-基)羰基氨基大观霉素；
- [0119] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-2-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0120] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0121] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((3-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0122] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲氧基)苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0123] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0124] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0125] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(3-甲氧基苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0126] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氯吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0127] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(叔丁基氨基)乙酰氨基大观霉素；
- [0128] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲基)丁酰氨基大观霉素；
- [0129] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[(2S,3S)-2-氨基-3-甲基]戊酰氨基大观霉素；
- [0130] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[2(S)-氨基-3-甲基]丁酰氨基大观霉素；
- [0131] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[2(S)-(2-氨基乙酰氨基)-3-苯基]丙酰基-氨基大观霉素；

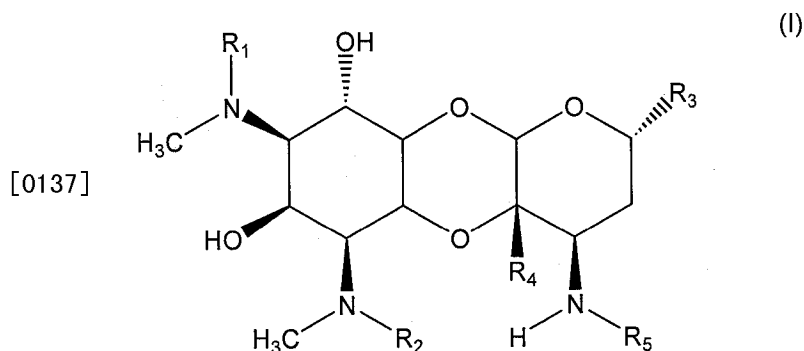
[0132] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-3-苯甲酰氨基丙酰基氨基大观霉素;和

[0133] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-3-(2-苯基乙酰氨基)丙酰基氨基大观霉素;

[0134] 或其可药用盐或前药。

[0135] 在一些实施方案中,所述化合物是可药用盐。在一些实施方案中,所述化合物是盐酸盐或氢溴酸盐。

[0136] 在一些实施方案中,本发明公开的主题提供了药物组合物,其包含:(a)式(I)化合物或其可药用盐或前药:



[0138] 其中

[0139] R₁和R₂各自独立地是H、烷氧基羰基或芳烷氧基羰基;

[0140] R₃是烷基;

[0141] R₄是H、羟基、烷基或烷氧基;且

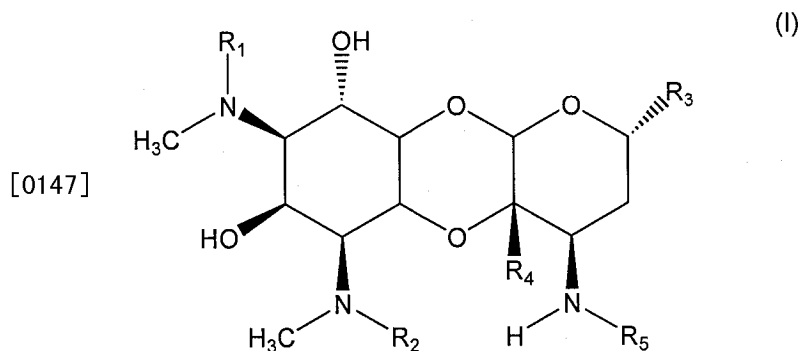
[0142] R₅是-C(=O)R₆,其中R₆选自(i)或(ii):(i)-CH₂NHC(CH₃)₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH(NH₂)CH(CH₃)CH₂CH₃、-CH(NH₂)CH(CH₃)₂、-CH(CH₂C₆H₅)NHC(=O)CH₂NH₂、-CH₂CH₂NHC(=O)C₆H₅和-CH₂CH₂NHC(=O)CH₂C₆H₅;或

[0143] (ii)选自杂芳基、取代的杂芳基、2-取代的苯基、4-卤素取代的苯基、-CH₂R₇和-C(R₈)₂;其中R₇选自芳烷基、取代的芳烷基、杂芳基、取代的杂芳基以及取代的苯基,其中所述取代的苯基选自氟取代的苯基、烷基取代的苯基、2-取代的苯基、3-单取代的苯基、2,3-二取代的苯基和其中两个苯基碳一起被亚烷基取代的二取代苯基;且其中R₈各自独立地是芳基或取代的芳基;

[0144] 以及(b)可药用载体。

[0145] 在一些实施方案中,所述可药用载体是在人中可药用的。在一些实施方案中,所述药物制剂进一步包含其他治疗和/或抗菌化合物。在一些实施方案中,所述其他抗菌化合物是抗结核化合物。在一些实施方案中,所述其他的抗菌化合物选自异烟肼、乙胺丁醇、利福平、卡那霉素、卷曲霉素、利奈唑胺和链霉素。在一些实施方案中,所述药物制剂用于口服或局部施用。

[0146] 在一些实施方案中,本发明公开的主题提供了在有治疗需要的受试者中治疗细菌感染的方法,所述方法包括给所述受试者施用有效量的式(I)化合物或其可药用盐或前药:



[0148] 其中

[0149] R_1 和 R_2 各自独立地是H、烷氧基羰基或芳烷氧基羰基；

[0150] R_3 是烷基；

[0151] R_4 是H、羟基、烷基或烷氧基；且

[0152] R_5 是 $-C(=O)R_6$ ，其中 R_6 选自(a)或(b)：

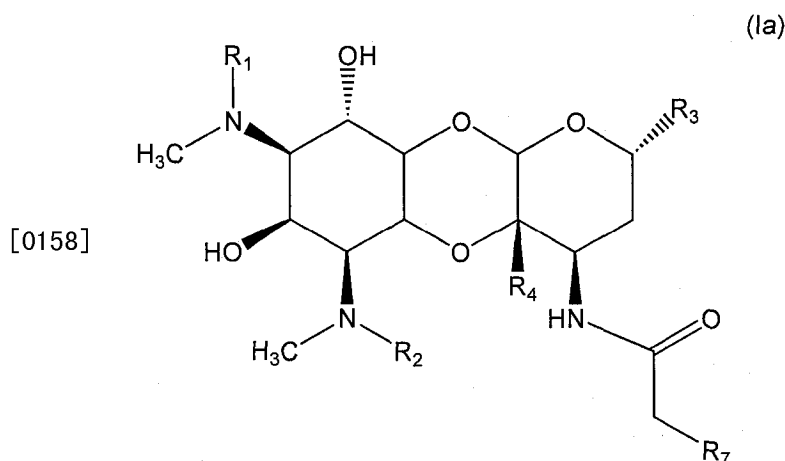
[0153] (a) $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ；或

[0154] (b) 杂芳基、取代的杂芳基、2-取代的苯基、4-卤素取代的苯基、 $-\text{CH}_2\text{R}_7$ 和 $-\text{C}(\text{R}_8)_2$ ；其中 R_7 选自芳烷基、取代的芳烷基、杂芳基、取代的杂芳基以及取代的苯基，其中所述取代的苯基选自氟取代的苯基、烷基取代的苯基、2-取代的苯基、3-单取代的苯基、2,3-二取代的苯基和其中两个苯基碳一起被亚烷基取代的二取代苯基；且其中 R_8 各自独立地是芳基或取代的芳基。

[0155] 在一些实施方案中， R_1 和 R_2 各自是H。在一些实施方案中， R_3 是甲基或丁基。在一些实施方案中， R_4 是H、OH、甲基或甲氧基。

[0156] 在一些实施方案中， R_6 是4-氟苯基。在一些实施方案中， R_6 是杂芳基，其选自吡啶基、三唑基、三嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噁唑基和苯并噻唑基。

[0157] 在一些实施方案中，式(I)化合物是式(Ia)化合物或其可药用盐或前药：



[0159] 其中：

[0160] R_1 和 R_2 各自独立地是H、烷氧基羰基或芳烷氧基羰基；

[0161] R_3 是烷基；

[0162] R_4 是H、羟基、烷基或烷氧基；且

[0163] R_7 选自芳烷基、取代的芳烷基、杂芳基、取代的杂芳基以及取代的苯基，其中所述取代的苯基选自氟取代的苯基、烷基取代的苯基、2-取代的苯基、3-单取代的苯基、2,3-二取代的苯基以及其中两个苯基碳一起被亚烷基取代的二取代苯基。

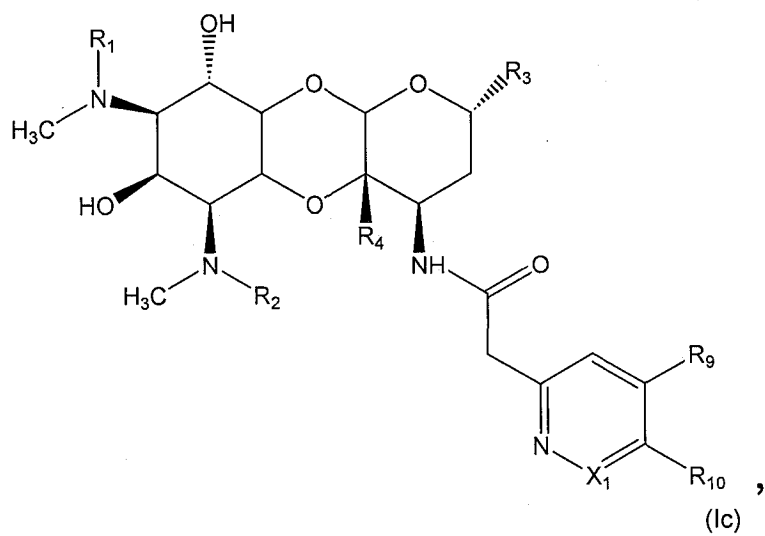
[0164] 在一些实施方案中， R_7 是取代的苯基，其选自4-氟苯基、4-甲基苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、3,4-亚甲二氧基苯基以及2,3-二氟苯基。在一些实施方案中， R_7 是杂芳基或取代的杂芳基，其包含选自以下的杂芳基：吡啶基、三唑基、三嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噁唑基和苯并噻唑基。

[0165] 在一些实施方案中， R_7 是取代的杂芳基，其中所述的杂芳基被一个或多个以下基团取代： NH_2 、OH、烷基氨基、芳基氨基、硝基、卤素、烷基、取代的烷基、烷氧基、全卤代烷氧基、芳烷基、酰基、芳基、芳氧基以及取代的芳基。在一些实施方案中， R_7 是取代的杂芳基，其中所述的杂芳基被一个或多个以下基团取代：氟、氯、溴、甲氧基、甲基、硝基、三氟甲氧基、苯基氨基、苯基和三氟甲基。

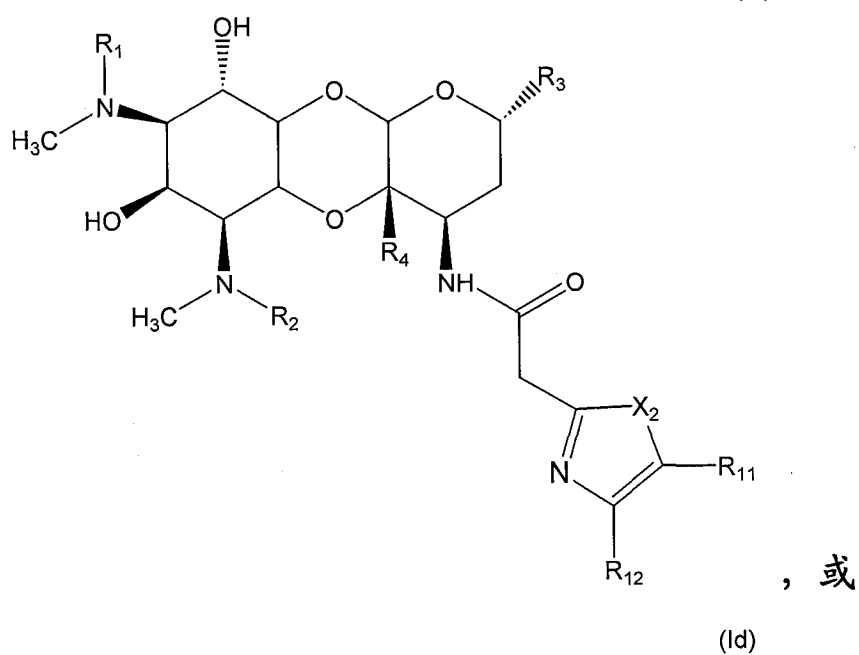
[0166] 在一些实施方案中， R_7 是芳烷基或取代的芳烷基，其中所述芳烷基或取代的芳烷基包含杂芳基或取代的杂芳基基团。

[0167] 在一些实施方案中， R_7 包含含氮杂芳基，并且式(Ia)化合物具有式(Ib)、(Ic)或(Id)之一的结构：

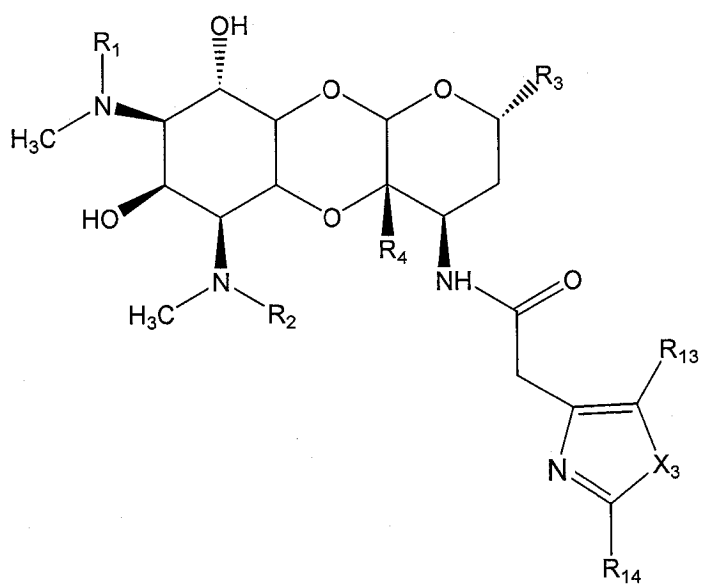
(lb)



[0168]



[0169]



[0170] 其中:

- [0171] R_1 和 R_2 各自独立地是H、烷氧基羰基或芳烷氧基羰基；
- [0172] R_3 是烷基；
- [0173] R_4 是H、羟基、烷基或烷氧基；
- [0174] X_1 是CH或N；
- [0175] X_2 和 X_3 各自是O、S或NH；
- [0176] R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 独立地选自H、卤素、羟基、硝基、 $N(R_{15})_2$ 、烷基、取代的烷基、烷氧基、全卤代烷氧基、芳烷基、取代的芳烷基、芳烷氧基、芳基、芳氧基、酰基和取代的芳基；
- [0177] 或者其中 R_9 和 R_{10} 一起、或 R_{11} 和 R_{12} 一起是亚烷基；且
- [0178] 每一个 R_{15} 独立地选自H、烷基、取代的烷基、芳烷基、取代的芳烷基、芳基和取代的芳基；
- [0179] 或其可药用盐或前药。
- [0180] 在一些实施方案中，所述化合物选自：
- [0181] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-吡啶-3-基)丙酰氨基大观霉素；
- [0182] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0183] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-4-氟苯甲酰氨基大观霉素；
- [0184] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-呋喃-2-甲酰氨基大观霉素；
- [0185] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氟苯基)乙酰氨基大观霉素；
- [0186] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-3-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0187] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-吡啶-2-甲酰氨基大观霉素；
- [0188] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-对甲苯基乙酰氨基大观霉素；
- [0189] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲氧基-苯基)乙酰氨基大观霉素；
- [0190] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[3,4-(亚甲二氧基)苯基]乙酰氨基大观霉素；
- [0191] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-间甲苯基乙酰氨基大观霉素；
- [0192] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-4-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0193] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(嘧啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0194] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0195] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0196] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-氟吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0197] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2,3-二氟苯基)乙酰氨基大观霉素；
- [0198] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-甲氧基苯基)乙酰氨基大观霉素；
- [0199] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(哒嗪-3-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0200] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(苯并噁唑-2-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0201] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(1H-咪唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0202] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[3(R)-氨基-3-(4-氟苯基)]丙酰氨基大观霉素；
- [0203] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0204] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-硝基吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0205] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(苯并噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0206] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-溴吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；

- [0207] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-苯基噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0208] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-2-基)丙酰基氨基大观霉素；
- [0209] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-苯基吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0210] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-(苯基氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0211] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氯苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0212] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(喹啉-8-基)羰基氨基大观霉素；
- [0213] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-2-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0214] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0215] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((3-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0216] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲氧基)苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0217] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0218] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0219] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(3-甲氧基苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0220] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氯吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0221] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(叔丁基氨基)乙酰氨基大观霉素；
- [0222] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲基)丁酰氨基大观霉素；
- [0223] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[(2S,3S)-2-氨基-3-甲基]戊酰氨基大观霉素；以及
- [0224] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[2(S)-氨基-3-甲基]丁酰氨基大观霉素；
- [0225] 或其可药用盐或前药。
- [0226] 在一些实施方案中，所述化合物口服施用或局部施用。在一些实施方案中，在施用式(I)化合物之前、之后或期间向受试者施用其他治疗化合物。
- [0227] 在一些实施方案中，所述感染是革兰氏阳性菌感染。在一些实施方案中，所述感染是选自以下的感染：分枝杆菌感染、炭疽杆菌(*Bacillus anthracis*)感染、粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)感染以及肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)感染。
- [0228] 在一些实施方案中，所述感染是炭疽杆菌感染，并且式(I)化合物是3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-3-基)乙酰氨基大观霉素；3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；或3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；或其可药用盐或前药。
- [0229] 在一些实施方案中，所述感染是肺炎链球菌感染，并且式(I)化合物选自：3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(苯并噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素；3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(1H-咪唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[3(R)-氨基-3-(4-氟苯基)]丙酰基氨基大观霉素；3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素；3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-硝基吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(苯并噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素；3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(嘧啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-溴吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-苯基噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-2-基)丙酰基氨基大观霉素；3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-苯基吡啶-

2-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-(苯基氨基)-噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-氟吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2,3-二氟苯基)-乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-2-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((3-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲氧基)苯基)-氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟-甲基)苯基)-氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(3-甲氧基苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素以及3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氯吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;或其可药用盐或前药。

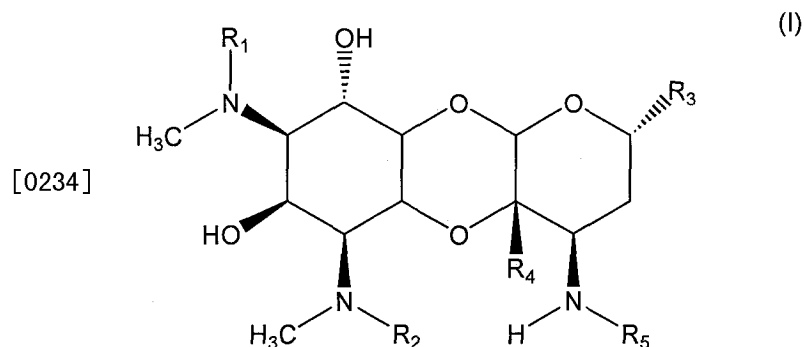
[0230] 在一些实施方案中,所述感染是粪肠球菌感染,并且式(I)化合物选自:3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-氟吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(苯并噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-苯基吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氯苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-2-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((3-氟苯基)-氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲氧基)苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲基)苯基)-氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;和3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(3-甲氧基苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;或其可药用盐或前药。

[0231] 在一些实施方案中,所述感染是结核分枝杆菌感染,并且式(I)化合物选自:3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氟苯基)-乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-3-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-对甲苯基乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲氧基-苯基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-氟吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(1H-咪唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(苯并噁唑-2-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-硝基吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(苯并噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-溴吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-苯基吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-苯基氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氯苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((3-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲氧基)苯基)-氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲基)苯

基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(3-甲氧基苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氯吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素;或其可药用盐或前药。

[0232] 在一些实施方案中,预防性地施用式(I)化合物,从而预防或减少以下之一的发生:(a)有感染风险的受试者的细菌感染;(b)细菌感染的复发;以及(c)其组合。在一些实施方案中,施用式(I)化合物以治疗存在的细菌感染。

[0233] 在一些实施方案中,本发明公开的主题提供了在有治疗需要的受试者中治疗结核的方法,所述方法包括给所述受试者施用有效量的式(I)化合物或其可药用盐或前药:



[0235] 其中

[0236] R₁和R₂各自独立地是H、烷氧基羰基或芳烷氧基羰基;

[0237] R₃是烷基;

[0238] R₄是H、羟基、烷基或烷氧基;且

[0239] R₅选自烷基、取代的烷基、芳烷基、取代的芳烷基、芳基、取代的芳基和酰基。

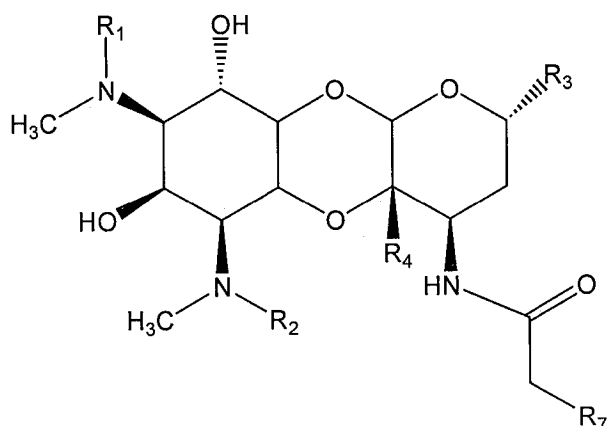
[0240] 在一些实施方案中,R₁和R₂各自是H。在一些实施方案中,R₃是甲基或丁基。在一些实施方案中,R₄是H、OH、甲基或甲氧基。

[0241] 在一些实施方案中,R₅是酰基。在一些实施方案中,R₅具有-C(=O)R₆的结构,其中R₆选自烷基、取代的烷基、芳烷基、取代的芳烷基、芳基以及取代的芳基。在一些实施方案中,R₆选自杂芳基、取代的杂芳基、2-取代的苯基、4-卤素取代的苯基、-CH₂R₇以及-C(R₈)₂;R₇选自芳烷基、取代的芳烷基、杂芳基、取代的杂芳基和取代的苯基,其中所述取代的苯基选自氟取代的苯基、烷基取代的苯基、2-取代的苯基、3-单取代的苯基、2,3-二取代的苯基以及其中两个苯基碳一起被亚烷基取代的二取代苯基;以及每一个R₈独立地是芳基或取代的芳基。在一些实施方案中,R₆选自-CH₂NHC(CH₃)₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH(NH₂)CH(CH₃)CH₂CH₃、-CH(NH₂)CH(CH₃)₂、-CH(CH₂C₆H₅)NHC(=O)CH₂NH₂、-CH₂CH₂NHC(=O)C₆H₅和-CH₂CH₂NHC(=O)CH₂C₆H₅;或其可药用盐或前药。

[0242] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(Ia)化合物:

(Ia)

[0243]



[0244] 其中：

[0245] R₁和R₂各自独立地是H、烷氧基羰基或芳烷氧基羰基；[0246] R₃是烷基；[0247] R₄是H、羟基、烷基或烷氧基；且

[0248] R₇选自芳烷基、取代的芳烷基、杂芳基、取代的杂芳基以及取代的苯基，其中所述取代的苯基选自氟取代的苯基、烷基取代的苯基、2-取代的苯基、3-单取代的苯基、2,3-二取代的苯基以及其中两个苯基碳一起被亚烷基取代的二取代苯基；以及

[0249] 或其可药用盐或前药。

[0250] 在一些实施方案中，R₇是取代的苯基，其选自4-氟苯基、4-甲基苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、3,4-亚甲二氧基苯基以及2,3-二氟苯基。在一些实施方案中，R₇是杂芳基或取代的杂芳基，其包含选自以下的杂芳基：吡啶基、三唑基、三嗪基、噻啶基、哒嗪基、**噁**唑基、呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并**噁**唑基和苯并噻唑基。在一些实施方案中，R₇是杂芳基或取代的杂芳基，其包含选自以下的杂芳基：吡啶基、噻唑基、苯并**噁**唑基和苯并噻唑基。

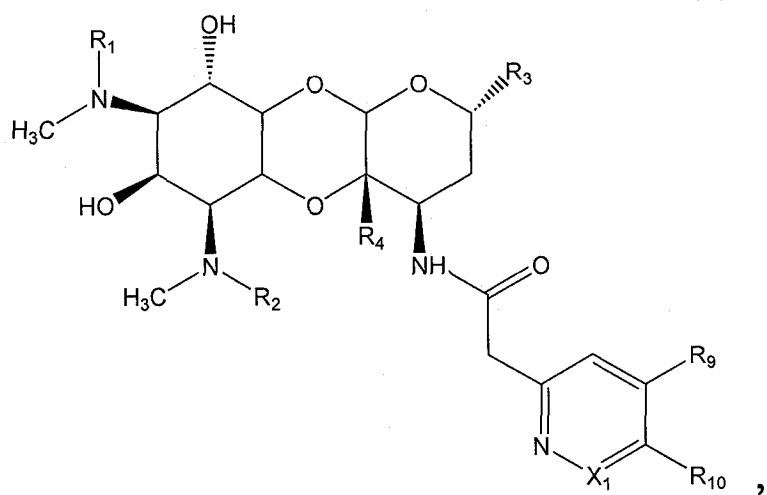
[0251] 在一些实施方案中，R₇是取代的杂芳基，其中所述杂芳基被一个或多个以下基团取代：NH₂、OH、烷基氨基、芳基氨基、硝基、卤素、烷基、取代的烷基、烷氧基、全卤代烷氧基、芳烷基、酰基、芳基、芳氧基以及取代的芳基。在一些实施方案中，R₇是取代的杂芳基，其中所述杂芳基被一个或多个以下基团取代：氟、氯、溴、甲氧基、甲基、硝基、三氟甲氧基、苯基氨基、苯基和三氟甲基。

[0252] 在一些实施方案中，R₇是芳烷基或取代的芳烷基，其中所述芳烷基或取代的芳烷基包含杂芳基或取代的杂芳基基团。

[0253] 在一些实施方案中，R₇包含含氮杂芳基，并且式(Ia)化合物具有式(Ib)、(Ic)或(Id)之一的结构：

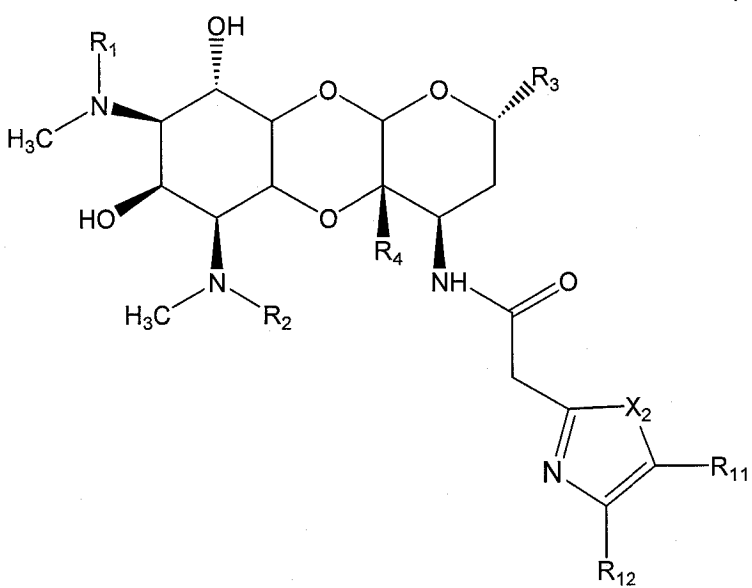
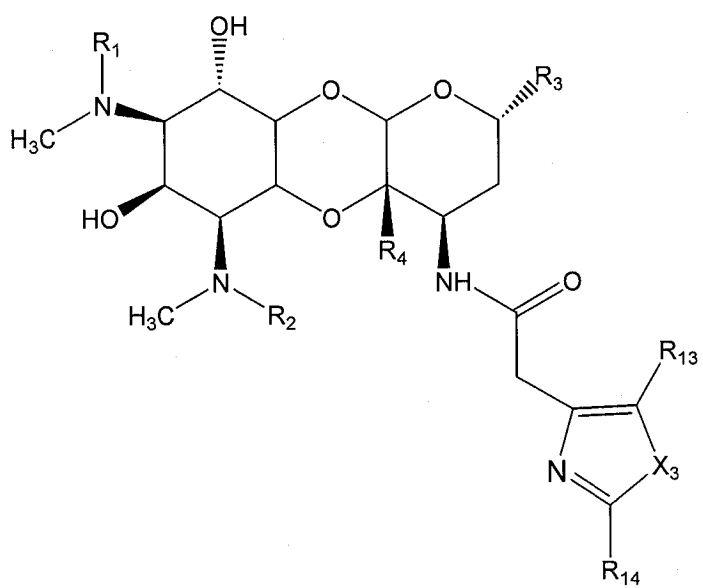
(lb)

[0254]



(lc)

[0255]

, 或
(ld)

[0256] 其中:

- [0257] R_1 和 R_2 各自独立地是H、烷氧基羰基或芳烷氧基羰基；
- [0258] R_3 是烷基；
- [0259] R_4 是H、羟基、烷基或烷氧基；
- [0260] X_1 是CH或N；
- [0261] X_2 和 X_3 各自是O、S或NH；
- [0262] R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 独立地选自H、卤素、羟基、硝基、 $N(R_{15})_2$ 、烷基、取代的烷基、烷氧基、全卤代烷氧基、芳烷基、取代的芳烷基、芳烷氧基、芳基、芳氧基、酰基和取代的芳基；
- [0263] 或者其中 R_9 和 R_{10} 一起、或 R_{11} 和 R_{12} 一起是亚烷基；且
- [0264] 每一个 R_{15} 独立地选自H、烷基、取代的烷基、芳烷基、取代的芳烷基、芳基和取代的芳基；
- [0265] 或其可药用盐或前药。
- [0266] 在一些实施方案中，所述化合物选自：
- [0267] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-吡啶-3-基)丙酰氨基大观霉素；
- [0268] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0269] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-4-氟苯甲酰氨基大观霉素；
- [0270] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-呋喃-2-甲酰氨基大观霉素；
- [0271] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氟苯基)乙酰氨基大观霉素；
- [0272] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-3-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0273] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-吡啶-2-甲酰氨基大观霉素；
- [0274] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-对甲苯基乙酰氨基大观霉素；
- [0275] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲氧基-苯基)乙酰氨基大观霉素；
- [0276] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[3,4-(亚甲二氧基)苯基]乙酰氨基大观霉素；
- [0277] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-间甲苯基乙酰氨基大观霉素；
- [0278] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-4-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0279] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0280] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0281] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-氟吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0282] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2,3-二氟苯基)乙酰氨基大观霉素；
- [0283] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-甲氧基苯基)乙酰氨基大观霉素；
- [0284] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(哒嗪-3-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0285] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(苯并噁唑-2-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0286] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(1H-咪唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0287] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[3(R)-氨基-3-(4-氟苯基)]丙酰基氨基大观霉素；
- [0288] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0289] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-硝基吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0290] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(苯并噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0291] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[2(S)-氨基-3-苯基]丙酰基氨基大观霉素；
- [0292] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-溴吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；

- [0293] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-苯基噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0294] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-2-基)丙酰基氨基大观霉素；
- [0295] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-苯基吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0296] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-(苯基氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0297] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氯苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0298] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(喹啉-8-基)羰基氨基大观霉素；
- [0299] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-2-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0300] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0301] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((3-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0302] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲氧基)苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0303] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0304] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0305] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(3-甲氧基苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0306] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氯吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素；
- [0307] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(叔丁基氨基)乙酰氨基大观霉素；
- [0308] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲基)丁酰氨基大观霉素；
- [0309] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[(2S,3S)-2-氨基-3-甲基]戊酰氨基大观霉素；
- [0310] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[2(S)-氨基-3-甲基]丁酰氨基大观霉素；
- [0311] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-十二烷酰氨基大观霉素；
- [0312] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-氨基)-丙酰基氨基大观霉素；
- [0313] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-苯基乙酰氨基大观霉素；
- [0314] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-环丙基甲基氨基大观霉素；
- [0315] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲基)丁基氨基大观霉素；
- [0316] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-十二烷基氨基大观霉素；
- [0317] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-呋喃-2-基-甲基氨基大观霉素；
- [0318] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲氧基)苄基氨基大观霉素；
- [0319] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氟)苄基氨基大观霉素；
- [0320] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-甲基)苄基氨基大观霉素；
- [0321] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-2-苯基乙基氨基大观霉素；
- [0322] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-甲氧基苯基)乙酰氨基大观霉素；
- [0323] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[2(S)-氨基丙酰基氨基大观霉素；以及
- [0324] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-氨基)乙酰氨基大观霉素；
- [0325] 或其可药用盐或前药。
- [0326] 在一些实施方案中,所述化合物是可药用盐。在一些实施方案中,所述化合物是酸盐或氢溴酸盐。在一些实施方案中,所述化合物口服施用或通过吸入施用。
- [0327] 在一些实施方案中,所述方法还包括给受试者施用其他的治疗化合物。在一些实施方案中,其他的治疗化合物是抗生素。在一些实施方案中,其他的治疗化合物是抗结核治

疗剂。在一些实施方案中,其他的治疗化合物选自异烟肼、乙胺丁醇、利福平、卡那霉素、卷曲霉素、利奈唑胺和链霉素。

[0328] 在一些实施方案中,预防性地施用式(I)化合物,从而预防或减少以下之一的发生:(a)有感染风险的受试者的结核分枝杆菌感染;(b)结核分枝杆菌感染的复发;以及(c)其组合。在一些实施方案中,施用式(I)化合物以治疗存在的结核分枝杆菌感染。在一些实施方案中,施用式(I)化合物以治疗结核分枝杆菌的多药耐药菌株的感染。在一些实施方案中,式(I)化合物具有25 μ g/mL或更低的抗结核分枝杆菌的最小抑制浓度(MIC)。

[0329] 在一些实施方案中,本发明公开的主题提供了选自以下的化合物:

[0330] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-环丙基甲基氨基大观霉素;

[0331] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-呋喃-2-基-甲基氨基大观霉素;

[0332] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲氧基)苄基氨基大观霉素;

[0333] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氟)苄基氨基大观霉素;以及

[0334] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-2-苯基乙基氨基大观霉素;

[0335] 或其可药用盐或前药。

[0336] 在一些实施方案中,本发明公开的主题提供了在有治疗需要的受试者中治疗细菌感染的方法,其中所述方法包括给受试者施用有效量的选自以下的化合物:3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-环丙基甲基氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-呋喃-2-基-甲基氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲氧基)苄基氨基大观霉素;3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氟)苄基氨基大观霉素;以及3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-2-苯基乙基氨基大观霉素,或其可药用盐或前药。在一些实施方案中,所述细菌感染是粪肠球菌感染,并且所述方法包括给受试者施用有效量的3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-呋喃-2-基-甲基氨基大观霉素,或其可药用盐或前药。

[0337] 本发明公开的主题的一个目的是提供新的大观霉素衍生物,诸如但不限于3'-二氢-3'-(R)-酰基氨基大观霉素衍生物,以及用于治疗微生物感染包括结核分枝杆菌复合物的感染的化合物。

[0338] 本发明公开的主题的目的在上文中指出,并且其通过本发明公开的主题而全部或部分地实现,当与在下文最佳描述的附图相联系时,随着描述的进行,其他目的也将是明显的。

[0339] 附图简述

[0340] 图1是合成本发明公开的主题的化合物的示例性方法的示意图。

[0341] 图2是合成本发明公开的主题的化合物的示例性方法的示意图。

[0342] 图3是显示了与化合物温育4小时后,由化合物1329、1445或对照抗生素链霉素引起的全细胞牛分枝杆菌(*M. bovis*)BCG中蛋白质合成抑制的柱图。

[0343] 图4是比较在大肠杆菌(*E. coli*)S30转录/翻译测试法中由化合物1329(圆圈)或大观霉素(三角形)引起的荧光素酶蛋白合成抑制的图。

[0344] 图5是显示了在大肠杆菌转录/翻译测试法中,6.6 μ M(较亮柱)或0.66 μ M(较暗柱)的大观霉素类似物的比较活性的柱图。

[0345] 图6是显示了化合物1329(静脉内,10mg/kg体重)在大鼠中的药物代谢动力学情况的图。每一组数据来自一只动物。组1(圆圈)是指来自动物1的数据。组2(三角形)是指来自

动物2的数据。组3(方形)是指来自动物3的数据。组4(菱形)是指来自动物4的数据。

[0346] 发明详述

[0347] 参考所附实施例将在下文更充分地描述本发明公开的主题,在所述实施例中显示了代表性的实施方案。然而,本发明公开的主题可以以不同的形式来体现,不应当认为限于本文所示实施方案。而是,提供这些实施方案以使得本公开彻底和完全,并且将充分地对本领域技术人员传递实施方案的范围。

[0348] 除非另外定义,本文使用的所有技术和科学术语具有与本文所述主题所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。本文提及的所有公开物、专利申请、专利和其他参考文献均以其全文并入作为参考。

[0349] 在说明书和权利要求书中,给定的化学式或名称将包括所有的光学和立体异构体,以及外消旋混合物,如果此类异构体和混合物存在的话。

[0350] I. 定义

[0351] 按照存在已久的专利法惯例,当用于本申请包括权利要求书中时,术语“一种(a/an)”意指“一种或多种”。因此,“一种化合物”可以指多种(即,两种或更多种)化合物。

[0352] 除非另外指出,在说明书和权利要求书中使用的所有表达组分的量、反应条件等的数字应当理解为在所有情况下均由术语“约”修饰。因此,除非相反地指出,否则在本说明书和所附权利要求书中的数值参数是取决于所公开的主题寻求获得的期望性质而变化的近似值。因此,当涉及值或质量、重量、时间、温度、体积或百分比的量时,本文使用的术语“约”的意思是包括从指定量起的 $\pm 20\%$ 或 $\pm 10\%$ 、更优选 $\pm 5\%$ 、甚至更优选 $\pm 1\%$ 、以及更优选 $\pm 0.1\%$ 的变化,因为此类变化适于实现所公开的方法。

[0353] 当用于描述两个或多个活性、情况或结果时,术语“和/或”是指以下情形:其中所列情况两者均被包括,或其中仅有两个所列情况之一被包括在内。

[0354] 术语“包含”与“包括”、“含有”、或“特征在于”是同义的,其为包含在内的或开放式的,并且不排除其他的、未叙述的元素或方法步骤。

[0355] “包含”是在权利要求语言中使用的本领域术语,其意思是所提及的元素是关键的、但可添加其他元素,并且仍然形成所述权利要求范围内的构建物。

[0356] 如本文所使用的那样,短语“由.....组成”排除了在权利要求未指明的任何元素、步骤或组分。当短语“由.....组成”出现在权利要求的主体的子句中,而非紧接前序部分时,其仅限定所述子句所列元素,其他元素不会排除在作为一个整体的权利要求之外。

[0357] 本文所使用的短语“基本上由.....组成”将权利要求的范围限定至指指明的材料或步骤,加上不会实质性地影响所要求保护的主题的基础和新颖性特征的那些。

[0358] 就术语“包含”、“由.....组成”和“基本上由.....组成”而言,当在本文中使用这三个术语之一时,本发明公开和要求保护的主体可包括使用另两个术语中的任一个。

[0359] 本文所使用的术语“烷基”是指 C_{1-20} (包含端值)的线性(即,“直链”)、支链或环状,饱和或至少部分不饱和并且在某些情况下完全不饱和(即,烯基和炔基)的烃链,包括例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、辛基、乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、辛烯基、丁二烯基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基和丙二烯基。“支链的”是指其中低级烷基(诸如甲基、乙基或丙基)连接在线性烷基链的烷基基团。“低级烷基”是指具有1至约8个碳原子的烷基(即, C_{1-8} 烷基),例如1、2、3、4、5、6、7或8个碳原子。

“高级烷基”是指具有约10至约20个碳原子的烷基,例如10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个碳原子。在某些实施方案中,“烷基”尤其是指C₁₋₈直链烷基。在某些实施方案中,“烷基”尤其是指C₁₋₈支链烷基。

[0360] 烷基可任选地被一个或多个烷基取代基取代(“取代的烷基”),其中所述取代基可以是相同的或不同的。术语“烷基取代基”包括但不限于:烷基、取代的烷基(包括但不限于,全卤代烷基,诸如全氟烷基)、芳烷基、取代的芳烷基、卤素、氨基、烷基氨基、芳基氨基、芳基、取代的芳基、硝基、硫基(thio)、酰基、羟基、芳氧基、烷氧基、全卤代烷氧基、烷硫基、芳硫基、芳烷基氧基、芳烷基硫基、羧基、烷氧基羰基、氧代和环烷基。沿着烷基链可任选地插入一个或多个氧、硫或者取代的或未取代的氮原子,其中氮取代基是氢、低级烷基(本文中也称为“烷基氨基烷基”)或芳基。

[0361] 因此,本文所使用的术语“取代的烷基”包括如本文所定义的烷基,其中所述烷基的一个或多个原子或官能团被另一原子或官能团(包括例如烷基、取代的烷基、芳烷基、取代的芳烷基、卤素、芳基、取代的芳基、烷氧基、羧基、酰基、羟基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硫酸根和巯基)替换。

[0362] 本文使用的术语“芳基”是指芳香族取代基,其可以是单芳香环或稠合在一起的多芳香环。术语“芳基”特别包括杂环芳香化合物。芳香环尤其可包括苯基、萘基、呋喃基、噻吩基和吡啶基。在特别的实施方案中,术语“芳基”意指包含约5至约10个碳原子例如5、6、7、8、9或10个碳原子的芳族环,并且包括5元和6元烃芳环和杂环芳环。

[0363] 芳基可任选地被一个或多个芳基取代基取代(“取代的芳基”),其中所述芳基取代基可以是相同的或不同的。术语“芳基取代基”包括但不限于:烷基、取代的烷基(包括但不限于,全卤代烷基(例如全氟烷基))、芳基、取代的芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、全卤代烷氧基、芳氧基、芳烷基氧基、羧基、酰基、卤素、硝基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷基氧基羰基、酰氧基、酰基氨基(例如,芳酰基氨基)、酰氨基、氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、二烷基氨基甲酰基、芳硫基、烷硫基、亚烷基以及-NR'R'',其中R'和R''各自可独立地是氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基和芳烷基。

[0364] 因此,本文所使用的术语“取代的芳基”包括本文所定义的芳基,其中所述芳基的一个或多个原子或官能团被另一原子或官能团(包括例如烷基、取代的烷基、卤素、芳基、取代的芳基、烷氧基、芳氧基(例如,苯氧基)、羟基、硝基、氨基、烷基氨基(例如,苯基氨基)、二烷基氨基、芳基氨基、羧基、酰基(例如,苯甲酰基)、硫酸根和巯基)替换。因此,取代的芳基包括芳基取代的芳基(即,“联芳基”)。

[0365] 芳基的具体实例包括但不限于:环戊二烯基、苯基、萘基;以及杂芳基,所述杂芳基包括但不限于:呋喃、噻吩、吡咯、**噁唑**、三唑、吡喃、吡啶、咪唑、苯并咪唑、苯并呋喃、苯并**噁唑**、苯并噻唑、异噻唑、异**噁唑**、吡唑、吡嗪、噻唑、三嗪、嘧啶、哒嗪、喹啉、异喹啉、吡啶、**咪唑**等。

[0366] 术语“杂芳基”是指如上定义的芳基,其中芳环的骨架包含至少一个杂原子,诸如但不限于氧、硫、氮或硒。示例性的杂芳基包括但不限于:呋喃、噻吩、吡咯、吡喃、三唑(例如,1,2,3-三唑基或1,2,4-三唑基)、吡啶(例如,2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基)、咪唑、苯并咪唑、**噁唑**、异噻唑、苯并呋喃、苯并**噁唑**、异**噁唑**、吡唑、吡嗪、哒嗪、三嗪、噻唑(例如,4-噻唑基或5-噻唑基)、苯并噻唑、苯并三嗪、嘧啶(例如,4-嘧啶基或2-嘧啶基)、喹啉、异喹

啉、吡啶和呋唑。“含氮杂芳基”是指其中芳环的骨架包含至少一个氮的杂芳基。示例性的含氮杂芳基包括但不限于：吡咯、三唑、吡啶、咪唑、苯并咪唑、噁唑、异噁唑、苯并噁唑、异噁唑、吡唑、吡嗪、哒嗪、三嗪、噻唑、苯并噻唑、苯并三嗪、嘧啶、喹啉、异喹啉、吡啶和呋唑。

[0367] 本文所使用的术语“酰基”是指其中羧基的-OH被另一取代基替换的有机酸基团。因此，酰基可由通式 $RC(=O)-$ 表示，其中R是任选地被一个或多个烷基或芳基取代基取代的如本文所定义的烷基、芳烷基或芳基。因此，术语“酰基”特别包括芳基酰基(在本文也称为“芳酰基”)，其中R为芳基(例如，呋喃基或苯基)或取代的芳基。酰基的具体实例包括乙酰基和苯甲酰基。

[0368] 术语“酰基氨基”是指 $-NHC(=O)R$ 基团，其中R是任选地被一个或多个烷基或芳基取代基取代的烷基、芳烷基或芳基。

[0369] “环的(Cyclic)”和“环烷基”是指约3至约10个碳原子例如3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子的非芳族单环或多环系统。环烷基可任选地是部分不饱和的。环烷基也可任选地被本文所定义的烷基取代基、氧代和/或亚烷基所取代。可沿着环烷基链任选地插入一个或多个氧、硫或者取代的或未取代的氮原子，其中氮取代基是氢、烷基、取代的烷基、芳基或取代的芳基，由此提供杂环基。代表性的单环环烷基环包括环戊基、环己基和环庚基。多环环烷基环包括金刚烷基、八氢萘基、萘烷、樟脑、蒽烷和降金刚烷基。

[0370] “亚烷基”是指具有1至约20个碳原子例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个碳原子的直链或支链的二价脂肪族烃基。亚烷基可以是直链、支链或环状的。亚烷基还可任选地是不饱和的和/或被一个或多个“烷基取代基”取代。可沿着亚烷基任选地插入一个或多个氧、硫或者取代或未取代的氮原子(在本文中也称为“烷基氨基烷基”)，其中氮取代基是如之前描述的烷基。示例性的亚烷基包括亚甲基($-CH_2-$)；亚乙基($-CH_2-CH_2-$)；亚丙基($-(CH_2)_3-$)；亚环己基($-C_6H_{10}-$)； $-CH=CH-CH=CH-$ ； $-CH=CH-CH_2-$ ； $-(CH_2)_q-N(R)-(CH_2)_r-$ ，其中q和r各自独立地是0至约20的整数，例如0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20，并且R是氢或低级烷基；亚甲二氧基($-O-CH_2-O-$)；以及亚乙二氧基($-O-(CH_2)_2-O-$)。亚烷基可具有约2至约3个碳原子，并且可进一步具有6-20个碳。

[0371] “烷氧基”或“烷基氧基”是指烷基-O-基团，其中烷基如之前所述。本文所使用的术语“烷氧基”可能涉及 C_{1-20} (包括端值)线性、分支或环状、饱和或不饱和的氧化烃链，包括例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基和戊氧基。

[0372] “芳氧基”或“芳基氧基”是指芳基-O-基团，其中芳基如之前所述，包括取代的芳基。本文所使用的术语“芳氧基”可指苯氧基或己基氧基，以及烷基、取代的烷基、卤素或烷氧基取代的苯氧基或己基氧基。

[0373] “芳烷基”是指芳基-烷基-，其中芳基和烷基如之前所述，并可包括取代的芳基(以及杂芳基和取代的杂芳基)和取代的烷基。示例性的芳烷基包括但不限于：苄基、苯乙基、呋喃甲基、吡啶甲基、吡啶乙基和萘甲基。

[0374] “取代的芳烷基”是指其中芳烷基的芳基部分、烷基部分或芳基及烷基部分两者被一个或多个烷基或芳基取代基取代的芳烷基。

[0375] “芳烷基氧基”、“芳烷氧基”是指芳烷基-O-，其中芳烷基如之前所述。芳烷基氧基的芳烷基可以是杂芳基。示例性的芳烷氧基是苄氧基。

[0376] “全卤代烷基”是指如上定义的烷基,其中与碳链连接的每一个氢原子均被卤素替代。“全氟烷基”是指全卤代烷基,其中所述卤素是氟(即,-F),诸如但不限于三氟甲基(即,-CF₃)。

[0377] “全卤代烷氧基”是指-O-全卤代烷基。全卤代烷氧基包括但不限于“全氟烷氧基”(即,-O-全氟烷基)。示例性的全卤代烷氧基是三氟甲氧基(即,-OCF₃)和三溴甲氧基(即,-OCBr₃)。

[0378] “烷基氨基”是指-NRR'基团,其中R和R'是氢、之前描述的烷基或取代的烷基,只要R和R'中至少一个不是H。示例性的烷基氨基包括甲基氨基、叔丁基氨基、乙基氨基、异丙基氨基、乙基甲基氨基、二甲基氨基和二乙基氨基。

[0379] “芳基氨基”是指-NRR'基团,其中R和R'是氢、之前描述的芳基或取代的芳基,只要R和R'中至少一个不是H。示例性的芳基氨基包括苯基氨基、对氯苯基氨基、对氟苯基氨基、间氟苯基氨基、对甲氧基苯基氨基、对三氟甲基苯基氨基等。

[0380] “烷氧基羰基”是指烷基-O-C(=O)-基团。示例性的烷氧基羰基包括甲氧基羰基、乙氧基羰基、丁氧基羰基以及叔丁氧基羰基。

[0381] “芳氧基羰基”是指芳基-O-C(=O)-基团。示例性的芳氧基羰基包括苯氧基-和萘氧基-羰基。

[0382] “芳烷氧基羰基”是指芳烷基-O-C(=O)-基团。示例性的芳烷氧基羰基是苄氧羰基。

[0383] 术语“氨基”是指-NH₂基团。

[0384] 术语“羰基”是指-C(=O)-基团。

[0385] 术语“羧基”是指-C(=O)OH或-C(=O)O-基团。

[0386] 术语“酰氨基”是指-C(=O)NR₂基团,其中每一个R独立地是H、烷基、取代的烷基、芳烷基、取代的芳烷基、芳基或取代的芳基。

[0387] 本文所使用的术语“卤素”或“卤代”是指氟、氯、溴和碘基团。

[0388] 术语“羟基”是指-OH基团。

[0389] 术语“硝基”是指-NO₂基团。

[0390] 术语“硫基”是指-SR基团,其中R是H、烷基、取代的烷基、芳烷基、取代的芳烷基、芳基或取代的芳基。

[0391] 当使用术语“独立地选自”时,所提及的取代基(例如R,诸如基团R₁和R₂,或基团X和Y)可以是相同的或不同的。例如,R₁和R₂两者均可以是取代的烷基,或R₁可以是氢并且R₂可以是取代的烷基等。

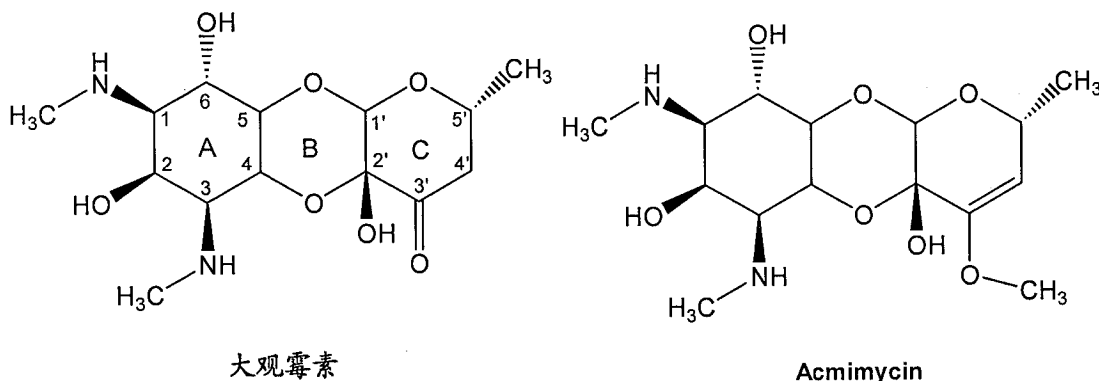
[0392] 除非文中另外指出,命名的“R”、“R'”或“X”基团一般将具有本领域所认可的与具有所述命名的基团相应的结构。为阐释的目的,以下定义了上述某些代表性的“R”和“X”基团。这些定义用于补充和阐释的目的,而不是排除;在本公开的基础上,这些定义对于本领域技术人员而言是显而易见的。

[0393] II. 一般考虑

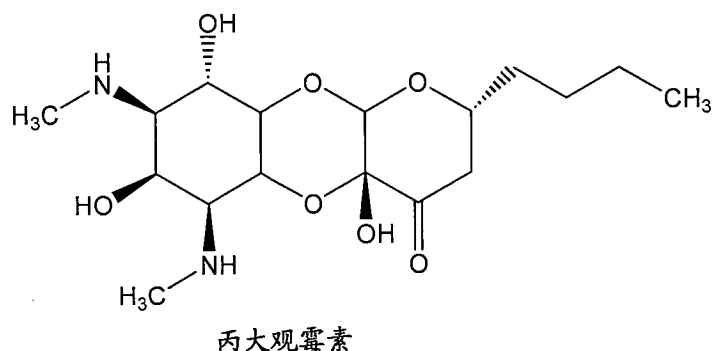
[0394] 大观霉素(MW 332)是氨基糖苷类抗生素的最低分子量成员。其选择性地与细菌核糖体中的独特结合位点(在30S核糖体亚单位的头结构域的RNA螺旋34中)结合,阻断易位并随之阻断蛋白质合成。这是与其他核糖体活性抗结核治疗剂(包括链霉素、卡那霉素、卷曲

霉素和利奈唑胺)的结合位点不同的位置。大观霉素主要用作二线治疗选择,在对临床上更有效的第一线抗奈瑟氏球菌属治疗剂诸如先锋霉素类或氟喹诺酮类不耐受的患者中治疗淋病奈瑟氏球菌(*Neisseria gonorrhoeae*)感染。参见Holloway, *The Medical Clinics of North America*, 66(1), 169-173(1982); 和Novak等人, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 34(12), 2342-2347(1990)。

[0395] 由于大观霉素的发现和发展,临床上评估了结构上类似的化合物丙大观霉素和acmimycin,其中丙大观霉素已进入III期临床试验,用于治疗一般的革兰氏阳性细菌感染。参见Gismondo等, *Drugs Exp. Clin. Res.*, 17(2), 101-104(1991)。大观霉素、丙大观霉素和acmimycin以下显示于图表1中。



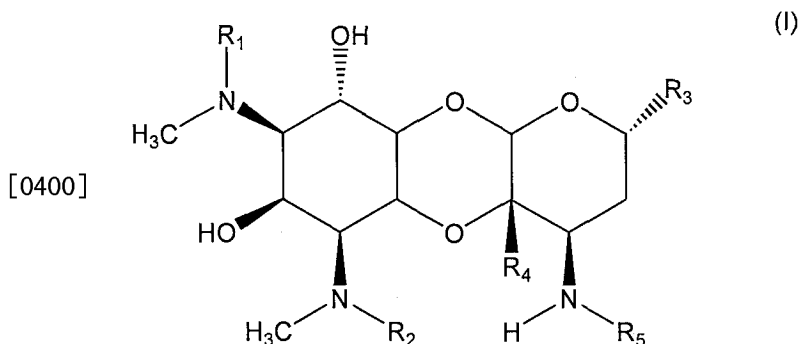
[0396]



[0397] 图表1.大观霉素、丙大观霉素和Acimimycin的结构

[0398] III.3'-酰基氨基和3'-烷基氨基大观霉素衍生物

[0399] 本发明公开的主题部分地涉及3'-脱氧3'-酰基氨基和3'-脱氧3'-烷基氨基大观霉素类似物。在一些实施方案中,本发明公开的主题提供了式(I)化合物或其可药用盐或前药:



[0400]

[0401] 其中

[0402] R_1 和 R_2 各自独立地选自但不限于H、烷氧基羰基和芳烷氧基羰基；

[0403] R_3 是烷基；

[0404] R_4 独立地选自但不限于H、羟基、烷基或烷氧基；且

[0405] R_5 选自但不限于烷基、取代的烷基、芳烷基、取代的芳烷基、芳基、取代的芳基和酰基。

[0406] 在一些实施方案中, R_1 和 R_2 各自是H。在一些实施方案中, R_1 和 R_2 之一或两者为氮保护基团。可根据本发明公开的主题使用的氮保护基团例如描述于Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第三版; New York, John Wiley & Sons, Inc., 1999。在一些实施方案中, R_1 和/或 R_2 是可与大观霉素氮原子形成氨基甲酸酯的烷氧基羰基或芳烷氧基羰基。在一些实施方案中, R_1 和/或 R_2 是可通过催化氢化移除的基团。例如,各种芳烷氧基羰基可用于遮蔽氨基基团,并可通过催化氢化(例如,应用钯催化剂)移除。在一些实施方案中, R_1 和/或 R_2 是芳烷氧基羰基,其选自苄氧羰基和被一个或多个卤素、烷氧基和硝基取代的苄氧羰基。此类基团包括但不限于苄氧羰基(CBz)、对甲氧基苄氧羰基(Moz)、对硝基苄氧羰基(PNZ)、对溴苄氧羰基、对氯苄氧羰基、2,4-二氯苄氧羰基和3,4-二甲氧基-6-硝基苄氧羰基。其他的芳烷氧基羰基保护基团包括但不限于二苯基甲基氧基羰基、5-苯并噁唑基甲基氧基羰基(Bic)和9-蒎基甲基氧基羰基。在一些实施方案中, R_1 和 R_2 两者均为CBz。

[0407] 在一些实施方案中, R_3 是 C_1 - C_8 烷基(例如,甲基、乙基,或支链、直链或环状的丙基、丁基、戊基、己基、庚基或辛基)。在一些实施方案中, R_3 是甲基或丁基(例如,正丁基)。

[0408] 在一些实施方案中, R_4 选自H、OH、甲基和甲氧基。在一些实施方案中, R_4 是羟基。

[0409] 在一些实施方案中, R_5 是烷基、取代的烷基、芳烷基、取代的芳烷基、芳基或取代的芳基。在一些实施方案中, R_5 包括杂芳基或环烷基(例如, $-\text{CH}_2$ -杂芳基或 $-\text{CH}_2$ -环烷基)。在一些实施方案中,式(I)化合物选自:

[0410] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-环丙基甲基氨基大观霉素(1419);

[0411] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-呋喃-2-基-甲基氨基大观霉素(1422);

[0412] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲氧基)苄基氨基大观霉素(1423);

[0413] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氟)苄基氨基大观霉素(1424);和

[0414] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-2-苯基乙基氨基大观霉素(1450);

[0415] 或其可药用盐或前药。

[0416] 在一些实施方案中, R_5 是酰基并且式(I)化合物是3'-酰基氨基大观霉素衍生物,其还可称为“大观霉素酰胺”。因此, R_5 可具有结构 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_6$,其中 R_6 选自烷基、取代的烷基、芳烷基、取代的芳烷基、芳基和取代的芳基。在一些实施方案中, R_6 是或包含杂芳基。

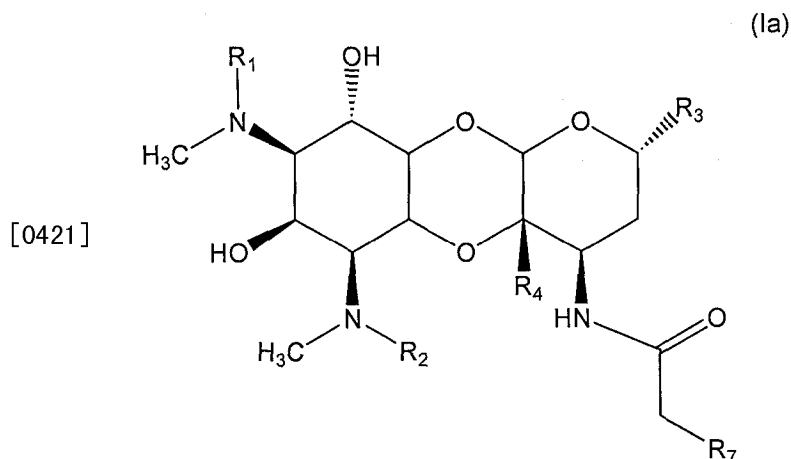
[0417] 在一些实施方案中, R_6 选自杂芳基、取代的杂芳基、2-取代的苯基、4-卤素取代的苯基、 $-\text{CH}_2\text{R}_7$ 和 $-\text{C}(\text{R}_8)_2$;其中 R_7 选自芳烷基、取代的芳烷基、杂芳基、取代的杂芳基和取代的苯基,其中所述取代的苯基是可归类为以下的一种或多种基团的苯基:氟取代的苯基、烷基取代的苯基、2-取代的苯基、3-单取代的苯基、2,3-二取代的苯基和其中两个苯基碳一起被亚烷基取代的二取代苯基;并且其中每一个 R_8 独立地是芳基或取代的芳基。在一些实施方案中, R_6 是烷基、烷基氨基烷基或烷基氨基酰基,其选自 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$

和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 。

[0418] 在一些实施方案中, R_6 是2-氟苯基或4-氟苯基。在一些实施方案中, R_6 是杂芳基或取代的杂芳基, 其中所述杂芳基选自吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、呋喃基、三唑基、三嗪基、苯并呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噁唑基和苯并噻唑基。当 R_6 是取代的杂芳基时, 所述杂芳基环可被选自以下的一个或多个取代基取代: 卤素、硝基、羟基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、烷基、烷氧基、取代的烷基(例如, 全卤代烷基)、全卤代烷氧基、芳烷基、芳烷氧基、芳基、芳氧基、取代的芳基、羧基、酰基和酰氨基。例如, 杂芳基取代基可以是氟、氯、溴、甲基、甲氧基、 NH_2 、 NO_2 、三氟甲氧基、苯基、取代的苯基(例如, 卤素取代的苯基)或三氟甲基等。

[0419] 在一些实施方案中, R_6 是具有 $-\text{C}(\text{R}_8)_2$ 结构的二芳基亚甲基, 其中每一个 R_8 独立地是芳基或取代的芳基。因此, R_8 可以是苯基或杂芳基(诸如上面为 R_6 所描述的杂芳基之一)、取代的苯基或取代的杂芳基。在一些实施方案中, 两个 R_8 都是苯基。

[0420] 在一些实施方案中, R_6 具有 $-\text{CH}_2\text{R}_7$ 结构, 并且式(I)化合物是式(Ia)化合物或其可药用盐或前药:



[0422] 其中:

[0423] R_1 和 R_2 各自独立地是H、烷氧基羰基或芳烷氧基羰基;

[0424] R_3 是烷基;

[0425] R_4 是H、羟基、烷基或烷氧基; 且

[0426] R_7 选自芳烷基、取代的芳烷基、杂芳基、取代的杂芳基以及取代的苯基, 其中所述取代的苯基可归类为以下一种或多种: 氟取代的苯基、烷基取代的苯基、2-取代的苯基、3-单取代的苯基、2,3-二取代的苯基以及其中两个苯基碳一起被亚烷基取代的二取代苯基。

[0427] 在一些实施方案中, R_7 是取代的苯基, 其选自4-氟苯基、4-甲基苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、3,4-亚甲二氧基苯基和2,3-二氟苯基。

[0428] 在一些实施方案中, R_7 是杂芳基或取代的杂芳基, 其包含选自以下的杂芳基: 吡啶基、三唑基、三嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噁唑基和苯并噻唑基。在一些实施方案中, R_7 包含杂芳基, 所述杂芳基选自吡啶基、噻唑基、苯并噁唑基和苯并噻唑基。

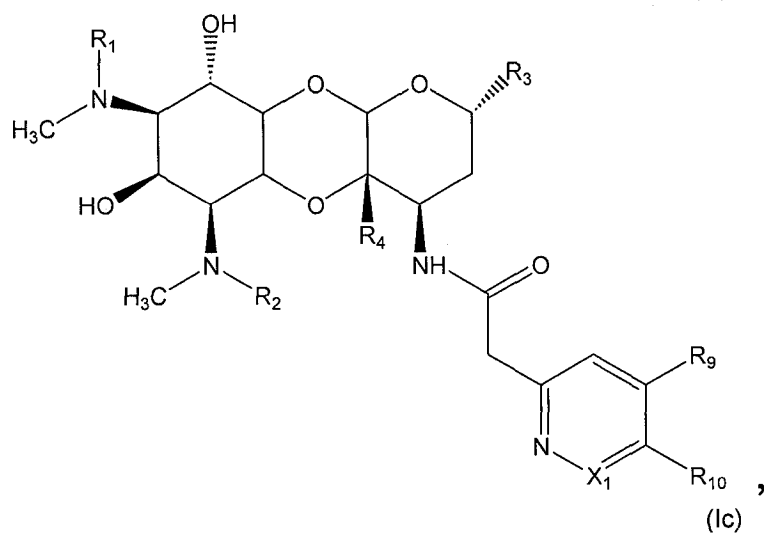
[0429] 在一些实施方案中, R_7 是取代的杂芳基, 其中所述杂芳基被一个或多个以下基团取代: 氨基、烷基氨基、芳基氨基、硝基、卤素、羟基、羧基、酰基、烷基、取代的烷基(例如, 全

卤代烷基)、烷氧基、全卤代烷氧基、芳烷基、芳基、芳氧基和取代的芳基。因此, R_7 杂芳基可被一个或多个氟、氯、溴、甲氧基、甲基、 NO_2 、三氟甲氧基、苯基氨基、苯基或三氟甲基取代。在一些实施方案中, R_7 杂芳基可被芳基或含芳基基团取代, 使得 R_7 作为一个整体是联芳基(即, R_7 杂芳基与另一芳基或取代的芳基直接连接, 或通过连接体与另一芳基或取代的芳基连接, 所述连接体诸如亚烷基(例如, 亚甲基)、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 或 $-\text{NH}-$)。与 R_7 杂芳基连接的含芳基基团可以是例如苯基、苄基、苯氧基、苯甲酰基、卤素取代的苯基(例如, 对氟苯基)、烷氧基取代的苯基(例如, 间甲氧基苯基)等, 或苯基氨基或取代的苯基氨基(例如, 卤素-、烷基-、烷氧基-、全卤代烷基-或全卤代烷氧基-取代的苯基氨基)。

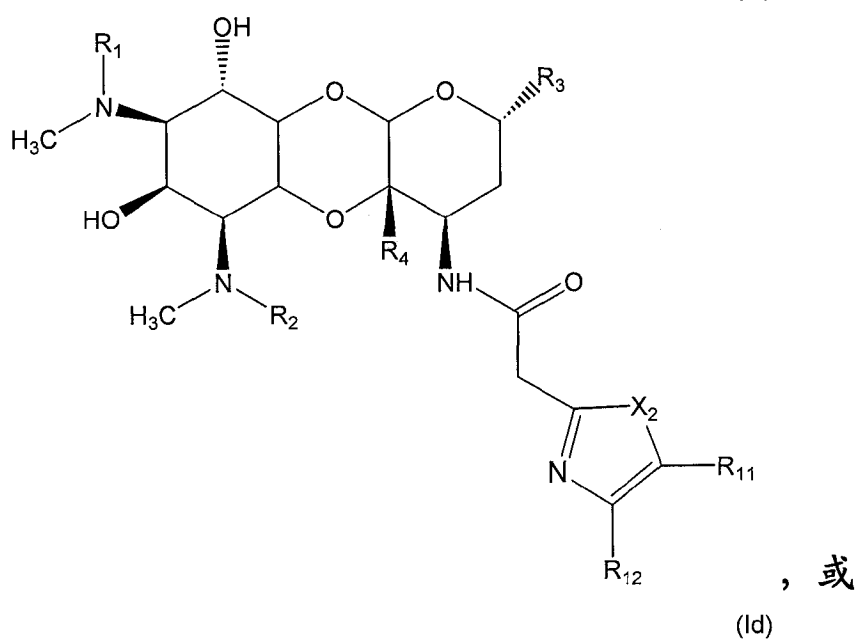
[0430] 在一些实施方案中, R_7 是芳烷基或取代的芳烷基, 其包括杂芳基或取代的杂芳基。在一些实施方案中, 芳烷基或取代的芳烷基可包含选自以下的杂芳基: 吡啶基、三唑基、三嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噁唑基和苯并噻唑基。在一些实施方案中, R_7 是包含吡啶基、噻唑基、苯并噁唑基或苯并噻唑基的芳烷基或取代的芳烷基。芳烷基的杂芳基部分可被一个或多个以下基团取代: 氨基、烷基氨基、芳基氨基、硝基、卤素、羟基羧基、酰基、烷基、取代的烷基(例如, 全卤代烷基)、烷氧基、全卤代烷氧基、芳烷基、芳基、芳氧基和取代的芳基。例如, 杂芳基可被一个或多个氟、氯、溴、甲氧基、甲基、 NO_2 、三氟甲氧基、苯基氨基、苯基或三氟甲基取代。此外, 芳烷基 R_7 的烷基部分还可被例如烷基、酰基、氨基、酰基氨基、卤素、羟基或其他烷基取代基取代。

[0431] 在一些实施方案中, R_7 是含氮杂芳基, 其任选地被一个或多个芳基取代基取代。在一些实施方案中, 含氮杂芳基的至少一个氮原子与直接和式(Ia)结构中的酰基亚甲基基团连接的原子相邻(即, 在2-位)。在一些实施方案中, 式(Ia)化合物是式(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其可药用盐或前药:

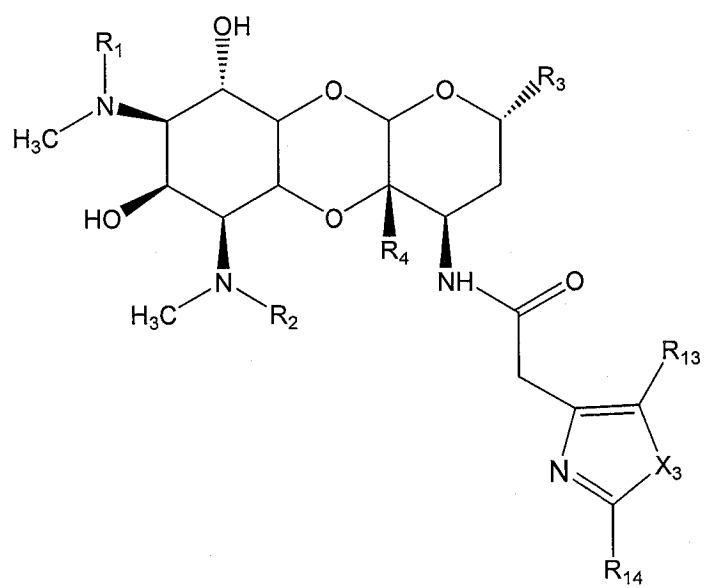
(lb)



[0432]



[0433]



[0434] 其中：

- [0435] R_1 和 R_2 各自独立地是H、烷氧基羰基或芳烷氧基羰基；
- [0436] R_3 是烷基；
- [0437] R_4 是H、羟基、烷基或烷氧基；
- [0438] X_1 是CH或N；
- [0439] X_2 和 X_3 是O、S或NH；
- [0440] R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 独立地选自H、卤素、羟基、硝基、 $N(R_{15})_2$ 、烷基、取代的烷基、烷氧基、全卤代烷氧基、芳烷基、取代的芳烷基、芳烷氧基、芳基(例如,苯基或杂芳基)、芳氧基、酰基(例如,芳酰基)以及取代的芳基(例如,取代的杂芳基或取代的苯基);或其中 R_9 和 R_{10} 一起、或 R_{11} 和 R_{12} 一起是亚烷基(例如, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$);且
- [0441] 其中每一个 R_{15} 独立地选自H、烷基、取代的烷基、芳烷基、取代的芳烷基、芳基(例如,苯基或杂芳基)和取代的芳基(例如,取代的苯基或取代的杂芳基)。
- [0442] 在一些实施方案中, R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 中至少一个是 $N(R_{15})_2$,例如,其中一个 R_{15} 是芳基或取代的芳基。在一些实施方案中, R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 中至少一个是芳基或取代的芳基。
- [0443] 在一些实施方案中,所述化合物是式(Ib)化合物,其中 X_1 是CH,并且其中 R_{10} 不是H(例如,其中 R_{10} 选自芳基、取代的芳基、卤素或硝基)。在一些实施方案中,所述化合物是式(Id)化合物,其中 X_3 是S且 R_{13} 是H。在一些实施方案中, R_{14} 是 $N(R_{15})_2$ 。
- [0444] 在一些实施方案中,式(I)化合物选自:
- [0445] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-吡啶-3-基)丙酰氨基大观霉素(1299);
- [0446] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1329);
- [0447] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-4-氟苯甲酰氨基大观霉素(1364);
- [0448] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-呋喃-2-甲酰氨基大观霉素(1365);
- [0449] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氟苯基)乙酰氨基大观霉素(1367);
- [0450] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-3-基)乙酰氨基大观霉素(1368);
- [0451] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-吡啶-2-甲酰氨基大观霉素(1370);
- [0452] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-对甲苯基乙酰氨基大观霉素(1399);
- [0453] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲氧基-苯基)乙酰氨基大观霉素(1400);
- [0454] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[3,4-(亚甲二氧基)苯基]乙酰氨基大观霉素(1411);
- [0455] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-间甲苯基乙酰氨基大观霉素(1412);
- [0456] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-4-基)乙酰氨基大观霉素(1413);
- [0457] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(嘧啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1439);
- [0458] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1443);
- [0459] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1444);
- [0460] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-氟吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1445);
- [0461] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2,3-二氟苯基)乙酰氨基大观霉素(1447);
- [0462] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-甲氧基苯基)乙酰氨基大观霉素(1448)
- [0463] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(哒嗪-3-基)乙酰氨基大观霉素(1449);
- [0464] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡嗪-2-基)甲酰氨基大观霉素(1453);
- [0465] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(苯并噁唑-2-基)乙酰氨基大观霉素(1465);

- [0466] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(1H-咪唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1466);
- [0467] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[3(R)-氨基-3-(4-氟苯基)]丙酰基氨基大观霉素(1487);
- [0468] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素(1489);
- [0469] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-硝基吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1490);
- [0470] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(苯并噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素(1491);
- [0471] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-氟苯-1-基)甲酰氨基大观霉素(1492);
- [0472] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2,2-二苯基)乙酰氨基大观霉素(1514);
- [0473] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-溴吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1516);
- [0474] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-苯基噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1517);
- [0475] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-2-基)丙酰基氨基大观霉素(1518);
- [0476] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-苯基吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1519);
- [0477] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-(苯基氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1520);
- [0478] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氯苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1535);
- [0479] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(喹啉-8-基)羰基氨基大观霉素(1536);
- [0480] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-2-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1537);
- [0481] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1538);
- [0482] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((3-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1539);
- [0483] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲氧基)苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1540);
- [0484] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1541);
- [0485] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1542);
- [0486] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(3-甲氧基苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1543);
- [0487] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氯吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1544);
- [0488] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(叔丁基氨基)乙酰氨基大观霉素(1351);
- [0489] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲基)丁酰氨基大观霉素(1369);
- [0490] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[(2S,3S)-2-氨基-3-甲基]戊酰氨基大观霉素(1485);
- [0491] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[2(S)-氨基-3-甲基]丁酰氨基大观霉素(1486);
- [0492] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[2(S)-(2-氨基乙酰氨基)-3-苯基]丙酰基-氨基大观霉素(1502);
- [0493] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-3-苯甲酰氨基丙酰基氨基大观霉素(1503);以及
- [0494] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-3-(2-苯基乙酰氨基)丙酰基氨基大观霉素(1504);
- [0495] 或其可药用盐或前药。
- [0496] 在一些实施方案中,与大观霉素相比,式(I)化合物具有升高的进入结核分枝杆

菌、其他细菌或受感染宿主组织的细胞摄入。在一些实施方案中,与大观霉素相比,所述化合物在口服施用后具有更好的生物利用度。在一些实施方案中,与大观霉素相比,所述化合物具有提高的对结核分枝杆菌30S核糖体的亲和力。在一些实施方案中,与大观霉素相比,所述化合物对通过药物排出机制的排出易感性降低。

[0497] IV. 前药

[0498] 在一些代表性的实施方案中,本文公开的化合物是前药。前药意指这样的化合物,在施用至接受者之后,其能够提供(直接或间接地)本发明公开的主题的化合物或其活性代谢物或残基。当此类化合物施用至受试者时前药可增加本发明公开的主题的化合物的生物利用度(例如通过使得口服施用的化合物更易于吸收至血液中),或可提高化合物至特定生物隔室(例如,细胞、组织、生物系统)的递送。

[0499] 本发明的公开的化合物的前药可包括式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)和/或(Id)化合物的羟基之一与酰卤、酸酐或活化酯(例如,五氟苯基酯)反应而形成的酯。前药的酯可通过存在于血浆或组织中的酯酶在体内裂解,或可在生理pH下在水性条件中水解。本发明的公开的化合物的前药还可如下形成:将式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)和/或(Id)化合物的氨基或羟基衍生以形成氨基甲酸酯、碳酸酯、磷酸酯、偶氮基团或酰胺,其可在生理条件(例如,在特定pH或通过酶)下裂解。

[0500] V. 可药用盐

[0501] 本文描述的化合物可作为可药用盐施用。可药用盐例如描述于Berge等,(J.Pharm.Sci.,66(1),1-19(1977)),其在此全文引入作为参考。术语“可药用”可涉及在入中可药用的盐(或载体)。

[0502] 可药用盐包括但不限于葡糖酸盐、乳酸盐、乙酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、磷酸盐、马来酸盐、硼酸盐、硝酸盐、硫酸盐和盐酸盐。本文描述的化合物的盐可例如通过使碱化合物与期望的酸在溶液中反应而制备。反应完成后,通过添加合适量的所述盐不溶解于其中的溶剂,从而从溶液中结晶盐。在一些实施方案中,通过使氯化氢气体通过游离碱的乙醇溶液从而制得盐酸盐。在一些实施方案中,可药用盐是盐酸盐或氢溴酸盐。

[0503] VI. 治疗微生物感染的方法

[0504] 在一些实施方案中,本发明公开的主题涉及在有治疗需要的受试者中治疗微生物感染的方法,其中所述方法包括给受试者施用大观霉素衍生物(例如,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)和/或(Id)化合物,或其前药和/或可药用盐)。

[0505] 可通过本发明公开的主题治疗的感染可由各种微生物引起,包括真菌、藻类、原生动物、细菌和病毒。在一些实施方案中,所述感染是细菌感染。可通过本发明公开的主题的方法治疗的示例性细菌感染包括但不限于由以下引起的感染:金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)、炭疽杆菌(*Bacillus anthracis*)、链球菌属的物种(*Streptococcus species*)(例如,酿脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*)和肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*))、大肠杆菌(*Escherichia coli*)、绿脓杆菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、洋葱伯霍尔德杆菌(*Burkholderia cepacia*)、变形杆菌属的物种(*Proteus species*)(例如,奇异变形杆菌(*Proteus mirabilis*)和普通变形杆菌(*Proteus vulgaris*))、肺炎克雷伯杆菌(*Klebsiella pneumoniae*)、鲍氏不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)、嗜麦芽糖寡养单

胞菌(*Strenotrophomonas maltophillicia*)、结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、牛分枝杆菌(*Mycobacterium bovis*)、结核复合物的其他分枝杆菌、以及非结核分枝杆菌,包括溃疡分枝杆菌(*Mycobacterium ulcerans*)。

[0506] 本发明公开主题的方法可用于治疗这些病症,因为它们抑制病症的发生、发展或扩散,引起病症的消退,治愈病症,或以其他方式改善罹患、有风险患有或感染所述病症的患者的一般健康。因此,根据本发明公开的主题,术语“治疗”及其语法变形、以及短语“治疗方法”意图包括任何期望的治疗干预,包括但不限于治疗受试者中存在的感染的方法,以及预防(即,防止)感染的方法,诸如在已暴露于本文公开的微生物或预期将暴露于本文公开的微生物下的受试者中。

[0507] 在一些实施方案中,在用于口服、静脉内、肌内、鼻或局部施用的药物制剂中提供大观霉素衍生物。因此,在一些实施方案中,所述制剂可制备为剂型,诸如但不限于片剂、胶囊、液体剂(溶液或混悬液)、栓剂、软膏剂、乳膏剂或气雾剂。在一些实施方案中,本发明公开的主题提供了已被冻干的所述化合物和/或制剂,并且其可重构形成可药用制剂,用于例如通过静脉内或肌内注射施用。

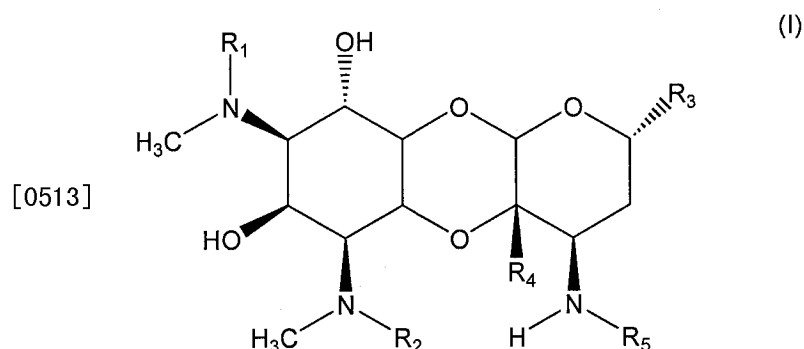
[0508] 在一些实施方案中,大观霉素衍生物在一种或多种其他治疗化合物之前、之后或同时施用至受试者。其他治疗化合物可以是已知的抗微生物化合物或减少疼痛和/或发烧的治疗剂(例如,抗炎化合物)。例如,其他治疗化合物可以是抗生素,诸如青霉素,例如青霉素G、青霉素V、甲氧西林、苯唑西林、羧苄西林、萘夫西林、氨苄西林等;头孢菌素,例如头孢克洛、头孢唑啉、头孢呋辛、拉氧头孢等;碳青霉烯;单环内酰胺抗生素;四环素;大环内酯;林可霉素;多粘菌素;氨基糖苷类;喹诺酮;chloramphenicol;甲硝唑;甲氧苄啶;万古霉素;链霉素等。在一些实施方案中,其他的化合物是已知的抗结核化合物,诸如但不限于异烟肼、乙胺丁醇和利福平(即,Rifampicin)。

[0509] 在一些实施方案中,所述大观霉素衍生物具有抗特定类型细菌感染的选择性活性。例如,在一些实施方案中,所述化合物具有抗以下菌的选择性活性:结核分枝杆菌、炭疽杆菌、粪肠球菌、肺炎链球菌、鲍氏不动杆菌或嗜麦芽糖寡养单胞菌。“选择性活性”意指所述化合物显示出比抗其他类型感染更高的抗特定类型感染的活性。在一些实施方案中,所述化合物抗一种类型感染的活性比其抗另一类型感染的活性高2、5、10、20、50、100或更多倍,如通过最小抑制浓度(MIC)所测得的那样。

[0510] 在一些实施方案中,微生物感染包括由包括生物结核分枝杆菌在内的分枝杆菌引起的感染。在一些实施方案中,所述感染由结核分枝杆菌的多药耐药株引起。感染也可由其他分枝杆菌引起,包括但不限于:牛分枝杆菌(*M. bovis*);结核复合物的其他分枝杆菌(例如,非洲分枝杆菌(*M. africanum*)、*M. canetti*、田鼠分枝杆菌(*M. microti*));或非结核分枝杆菌,诸如但不限于溃疡分枝杆菌(*M. ulcerans*)、鸟胞内分枝杆菌(*M. avium intracellulare*)、堪萨斯分枝杆菌(*M. kansasii*)、偶发分枝杆菌(*M. fortuitum*)、龟分枝杆菌(*M. chelonae*)、麻风分枝杆菌(*M. leprae*)。

[0511] 在一些实施方案中,将大观霉素衍生物施用至已存在微生物感染的受试者。在一些实施方案中,预防性地施用大观霉素衍生物以预防微生物感染或预防微生物感染的复发。因此,在一些实施方案中,预防性地施用大观霉素衍生物以预防或减少以下之一的发生:(a)在有感染风险的受试者中的微生物感染;(b)微生物感染的复发;以及(c)其组合。

[0512] 在一些实施方案中,本发明公开的主题提供了在有治疗需要的受试者中治疗细菌感染的方法,其中所述方法包括给受试者施用式(I)化合物或其可药用盐或前药:



[0514] 其中

[0515] R₁和R₂各自独立地是H、烷氧基羰基或芳烷氧基羰基;

[0516] R₃是烷基;

[0517] R₄是H、羟基、烷基或烷氧基;且

[0518] R₅选自烷基、取代的烷基、芳烷基、取代的芳烷基、芳基、取代的芳基和酰基。

[0519] 在一些实施方案中,R₁和R₂各自是H。在一些实施方案中,R₃是C₁-C₈烷基(例如,甲基、乙基,或者支链、直链或环状的丙基、丁基、戊基、己基、庚基或辛基)。在一些实施方案中,R₃是甲基或丁基(例如,正丁基)。在一些实施方案中,R₄选自H、OH、甲基和甲氧基。在一些实施方案中,R₄是羟基。

[0520] 在一些实施方案中,式(I)化合物是大观霉素酰胺(即,其中R₅是酰基)。在一些实施方案中,R₅是-C(=O)R₆,其中R₆选自烷基、取代的烷基、芳烷基、取代的芳烷基、芳基和取代的芳烷基。在一些实施方案中,R₅是-C(=O)R₆,其中:

[0521] (a) R₆选自-CH₂NHC(CH₃)₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH(NH₂)CH(CH₃)CH₂CH₃、-CH(NH₂)CH(CH₃)₂、-CH(CH₂C₆H₅)NHC(=O)CH₂NH₂、-CH₂CH₂NHC(=O)C₆H₅和-CH₂CH₂NHC(=O)CH₂C₆H₅;或

[0522] (b) R₆选自杂芳基、取代的杂芳基、2-取代的苯基、4-卤素取代的苯基、-CH₂R₇和-C(R₈)₂;其中R₇选自芳烷基、取代的芳烷基、杂芳基、取代的杂芳基以及取代的苯基,其中所述取代的苯基选自氟取代的苯基、烷基取代的苯基、2-取代的苯基、3-单取代的苯基、2,3-二取代的苯基和其中两个苯基碳一起被亚烷基取代的二取代苯基;且其中R₈独立地是芳基或取代的芳基;

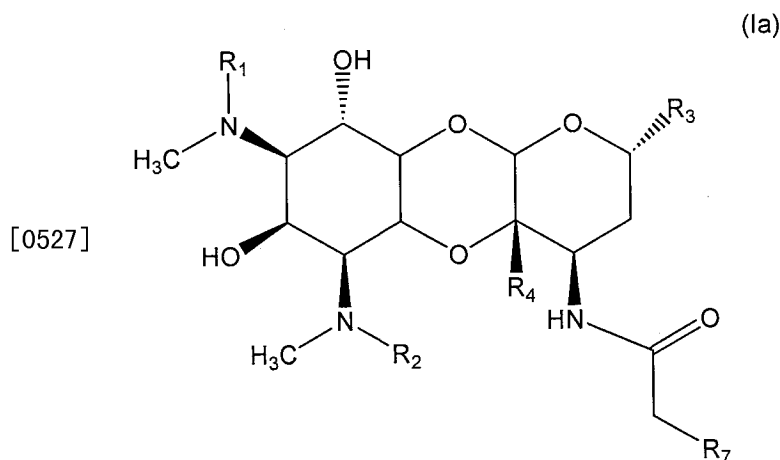
[0523] 或其可药用盐或前药。

[0524] 在一些实施方案中,R₆是2-氟苯基或4-氟苯基。在一些实施方案中,R₆是杂芳基或取代的杂芳基,其中所述杂芳基选自吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、呋喃基、三唑基、三嗪基、苯并呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噁唑基和苯并噻唑基。当R₆是取代的杂芳基时,所述杂芳基环可被选自以下的一个或多个取代基取代:卤素、硝基、羟基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、烷基、烷氧基、取代的烷基(例如,全卤代烷基)、全卤代烷氧基、芳烷基、芳烷氧基、芳基、芳氧基、取代的芳基、羧基、酰基和酰氨基。例如,杂芳基取代基可以是氟、氯、溴、甲基、甲氧基、NH₂、NO₂、三氟甲氧基、苯基、取代的苯基或三氟甲基等。

[0525] 在一些实施方案中,R₆是具有结构-C(R₈)₂的二芳基亚甲基,其中每一个R₈独立地

是芳基或取代的芳基。因此， R_8 可以是苯基或杂芳基(诸如上述为 R_6 所描述的杂芳基之一)、取代的苯基或取代的杂芳基。在一些实施方案中，两个 R_8 都是苯基。

[0526] 在一些实施方案中， R_6 具有结构 $-\text{CH}_2\text{R}_7$ ，并且式(I)化合物是式(Ia)化合物或其可药用盐或前药：



[0528] 其中：

[0529] R_1 和 R_2 各自独立地是H、烷氧基羰基或芳烷氧基羰基；

[0530] R_3 是烷基；

[0531] R_4 是H、羟基、烷基或烷氧基；且

[0532] R_7 选自芳烷基、取代的芳烷基、杂芳基、取代的杂芳基以及取代的苯基，其中所述取代的苯基选自：氟取代的苯基、烷基取代的苯基、2-取代的苯基、3-单取代的苯基、2,3-二取代的苯基以及其中两个苯基碳一起被亚烷基取代的二取代苯基。

[0533] 在一些实施方案中， R_7 是取代的苯基，其选自4-氟苯基、4-甲基苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、3,4-亚甲二氧基苯基和2,3-二氟苯基。

[0534] 在一些实施方案中， R_7 是杂芳基或取代的杂芳基，其包含选自以下的杂芳基：吡啶基、三唑基、三嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噁唑基和苯并噻唑基。在一些实施方案中， R_7 包含选自吡啶基、噁唑基、苯并噁唑基和苯并噻唑基的杂芳基。

[0535] 在一些实施方案中， R_7 是取代的杂芳基，其中所述杂芳基被一个或多个以下基团取代：氨基、烷基氨基、芳基氨基、硝基、卤素、羟基、羧基、酰基、烷基、取代的烷基(例如，全卤代烷基)、烷氧基、全卤代烷氧基、芳烷基、芳基、芳氧基和取代的芳基。因此， R_7 杂芳基可被一个或多个氟、氯、溴、甲氧基、甲基、 NO_2 、三氟甲氧基、苯基氨基、苯基或三氟甲基取代。在一些实施方案中， R_7 杂芳基被芳基或含芳基基团取代，使得 R_7 作为一个整体是联芳基(即， R_7 杂芳基与另一芳基或取代的芳基直接连接，或通过连接体与另一芳基或取代的芳基连接，所述连接体诸如亚烷基(例如，亚甲基)、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 或 $-\text{NH}-$)。与 R_7 杂芳基连接的含芳基基团可以是例如苯基、苄基、苯氧基、苯甲酰基、卤素取代的苯基(例如，对氟苯基)、烷氧基取代的苯基(例如，间甲氧基苯基)等，或苯基氨基或取代的苯基氨基(例如，卤素-、烷基-、烷氧基-、全卤代烷基-或全卤代烷氧基-取代的苯基氨基)。

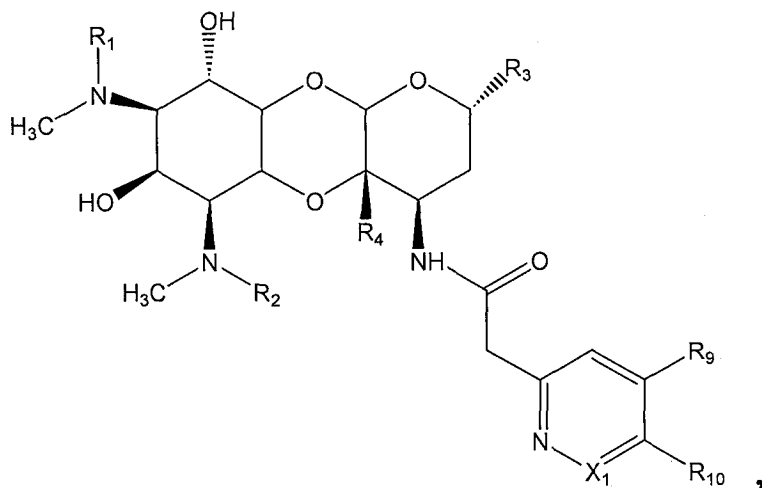
[0536] 在一些实施方案中， R_7 是芳烷基或取代的芳烷基，其包含杂芳基或取代的杂芳基。在一些实施方案中，芳烷基或取代的芳烷基可包含选自以下的杂芳基：吡啶基、三唑基、三

嗟基、嘧啶基、哒嗪基、**噁**唑基、呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并**噁**唑基和苯并噻唑基。在一些实施方案中，R₇是包含吡啶基、噻唑基、苯并**噁**唑基或苯并噻唑基的芳烷基或取代的芳烷基。芳烷基的杂芳基部分可被一个或多个以下基团取代：氨基、烷基氨基、芳基氨基、硝基、卤素、羟基、羧基、酰基、烷基、取代的烷基（例如，全卤代烷基）、烷氧基、全卤代烷氧基、芳烷基、芳基、芳氧基和取代的芳基。例如，杂芳基可被一个或多个氟、氯、溴、甲氧基、甲基、NO₂、三氟甲氧基、苯基氨基、苯基或三氟甲基取代。此外，芳烷基R₇的烷基部分还可被例如烷基、酰基、氨基、酰基氨基、卤素、羟基或其他烷基取代基取代。

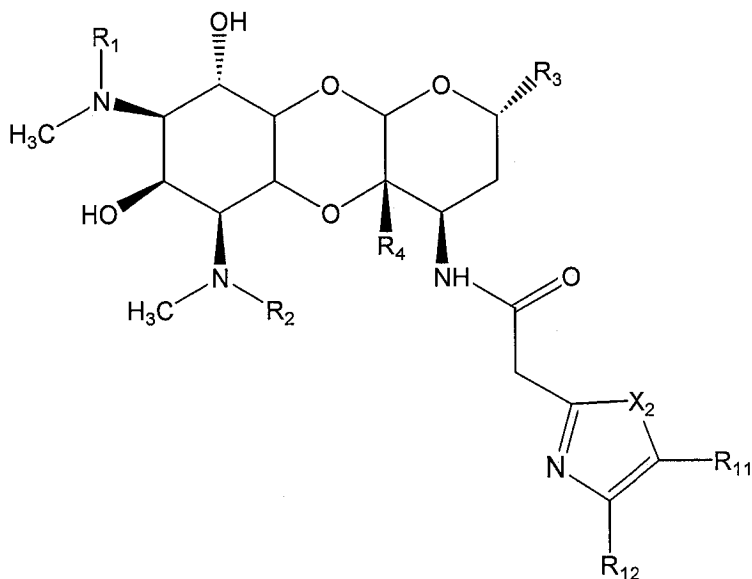
[0537] 在一些实施方案中，R₇是含氮杂芳基，其任选地被一个或多个芳基取代基取代。在一些实施方案中，含氮杂芳基的至少一个氮原子与直接和式(Ia)结构中的酰基亚甲基基团连接的原子相邻（即，在2-位）。在一些实施方案中，式(Ia)化合物是式(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其可药用盐或前药：

(Ib)

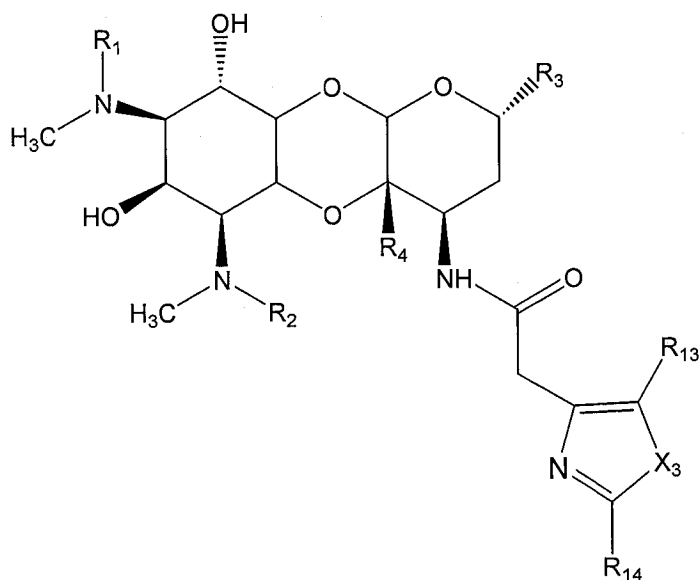
[0538]



(lc)



[0539]

, 或
(ld)

[0540] 其中:

[0541] R_1 和 R_2 各自独立地是H、烷氧基羰基或芳烷氧基羰基;[0542] R_3 是烷基;[0543] R_4 是H、羟基、烷基或烷氧基;[0544] X_1 是CH或N;[0545] X_2 和 X_3 是O、S或NH;

[0546] R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 独立地选自H、卤素、羟基、硝基、 $N(R_{15})_2$ 、烷基、取代的烷基、烷氧基、全卤代烷氧基、芳烷基、取代的芳烷基、芳烷氧基、芳基(例如,苯基或杂芳基)、芳氧基、酰基(例如,芳酰基)以及取代的芳基(例如,取代的苯基或取代的杂芳基);或其中 R_9 和 R_{10} 一起、或 R_{11} 和 R_{12} 一起是亚烷基(例如, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$);且

[0547] 其中每一个 R_{15} 独立地选自H、烷基、取代的烷基、芳烷基、取代的芳烷基、芳基(例如,苯基或杂芳基)和取代的芳基(例如,取代的苯基或取代的杂芳基)。

[0548] 在一些实施方案中, R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 中至少一个是 $N(R_{15})_2$,例如,其中一个

R₁₅是芳基或取代的芳基。在一些实施方案中,R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃和R₁₄中至少一个是芳基或取代的芳基。

[0549] 在一些实施方案中,所述化合物是式(Ib)化合物,其中X₁是CH,并且其中R₁₀不是H(例如,其中R₁₀选自芳基、取代的芳基、卤素或硝基)。在一些实施方案中,所述化合物是式(Id)化合物,其中X₃是S且R₁₃是H。在一些实施方案中,R₁₄是N(R₁₅)₂。

[0550] 在一些实施方案中,式(I)化合物选自:

[0551] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-吡啶-3-基)丙酰氨基大观霉素(1299);

[0552] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1329);

[0553] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-4-氟苯甲酰氨基大观霉素(1364);

[0554] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-呋喃-2-甲酰氨基大观霉素(1365);

[0555] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氟苯基)乙酰氨基大观霉素(1367);

[0556] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-3-基)乙酰氨基大观霉素(1368);

[0557] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-吡啶-2-甲酰氨基大观霉素(1370);

[0558] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-对甲苯基乙酰氨基大观霉素(1399);

[0559] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲氧基-苯基)乙酰氨基大观霉素(1400);

[0560] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[3,4-(亚甲二氧基)苯基]乙酰氨基大观霉素(1411);

[0561] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-间甲苯基乙酰氨基大观霉素(1412);

[0562] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-4-基)乙酰氨基大观霉素(1413);

[0563] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(嘧啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1439);

[0564] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1443);

[0565] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1444);

[0566] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-氟吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1445);

[0567] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2,3-二氟苯基)乙酰氨基大观霉素(1447);

[0568] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-甲氧基苯基)乙酰氨基大观霉素(1448);

[0569] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(哒嗪-3-基)乙酰氨基大观霉素(1449);

[0570] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡嗪-2-基)甲酰氨基大观霉素(1453);

[0571] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(苯并噁唑-2-基)乙酰氨基大观霉素(1465);

[0572] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(1H-咪唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1466);

[0573] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[3(R)-氨基-3-(4-氟苯基)]丙酰基氨基大观霉素(1487);

[0574] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素(1489);

[0575] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-硝基吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1490);

[0576] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(苯并噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素(1491);

[0577] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-溴吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1516);

[0578] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-苯基噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1517);

[0579] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-2-基)丙酰基氨基大观霉素(1518);

[0580] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-苯基吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1519);

[0581] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-(苯基氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1520);

[0582] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氯苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1535);

- [0583] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(喹啉-8-基)羰基氨基大观霉素(1536);
- [0584] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-2-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1537);
- [0585] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1538);
- [0586] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((3-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1539);
- [0587] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲氧基)苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1540);
- [0588] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1541);
- [0589] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1542);
- [0590] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(3-甲氧基苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1543);
- [0591] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氯吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1544);
- [0592] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(叔丁基氨基)乙酰氨基大观霉素(1351);
- [0593] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲基)丁酰氨基大观霉素(1369);
- [0594] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[(2S,3S)-2-氨基-3-甲基]戊酰氨基大观霉素(1485);
- [0595] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[2(S)-氨基-3-甲基]丁酰氨基大观霉素(1486);
- [0596] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-环丙基甲基氨基大观霉素(1419);
- [0597] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-呋喃-2-基-甲基氨基大观霉素(1422);
- [0598] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲氧基)苄基氨基大观霉素(1423);
- [0599] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氟)苄基氨基大观霉素(1424);以及
- [0600] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-2-苯基乙基氨基大观霉素(1450);
- [0601] 或其可药用盐或前药。
- [0602] 在一些实施方案中,口服、局部、静脉内或通过吸入施用所述化合物。在一些实施方案中,在施用式(I)化合物之前、之后或期间向受试者施用其他治疗化合物。
- [0603] 在一些实施方案中,感染是革兰氏阳性细菌的感染,诸如但不限于分枝杆菌感染、炭疽杆菌感染、粪肠球菌和肺炎链球菌感染。
- [0604] 在一些实施方案中,感染是炭疽杆菌感染,并且式(I)化合物选自:3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-3-基)乙酰氨基大观霉素(1368)、3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1443)或3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1444)。
- [0605] 在一些实施方案中,感染是肺炎链球菌感染,并且式(I)化合物选自:
- [0606] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1329);
- [0607] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(苯并噁唑-2-基)乙酰氨基大观霉素(1465);
- [0608] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(1H-咪唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1466);
- [0609] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[3(R)-氨基-3-(4-氟苯基)]丙酰基氨基大观霉素(1487);

- [0610] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素(1489);
- [0611] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-硝基吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1490);
- [0612] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(苯并噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素(1491);
- [0613] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(嘧啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1439);
- [0614] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-溴吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1516);
- [0615] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-苯基噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1517);
- [0616] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-2-基)丙酰基氨基大观霉素(1518);
- [0617] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-苯基吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1519);
- [0618] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-(苯基氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1520);
- [0619] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1443);
- [0620] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-氟吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1445);
- [0621] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2,3-二氟苯基)乙酰氨基大观霉素(1447);
- [0622] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氯苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1535);
- [0623] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-2-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1537);
- [0624] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1538);
- [0625] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((3-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1539);
- [0626] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲氧基)苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1540);
- [0627] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲基)苯基)-氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1541);
- [0628] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1542);
- [0629] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(3-甲氧基苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1543);
- [0630] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氯吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1544);
- [0631] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-甲氧基苯基)乙酰氨基大观霉素(1446);以及
- [0632] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[2(S)-氨基-3-苯基]丙酰基氨基大观霉素(1515)。
- [0633] 在一些实施方案中,感染是粪肠球菌感染,并且式(I)化合物选自:
- [0634] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-呋喃-2-基-甲基氨基大观霉素(1422);
- [0635] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-氟吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1445);
- [0636] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(苯并噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素(1491);
- [0637] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-苯基吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1519);
- [0638] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氯苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1535);
- [0639] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-2-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1537);
- [0640] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1538);

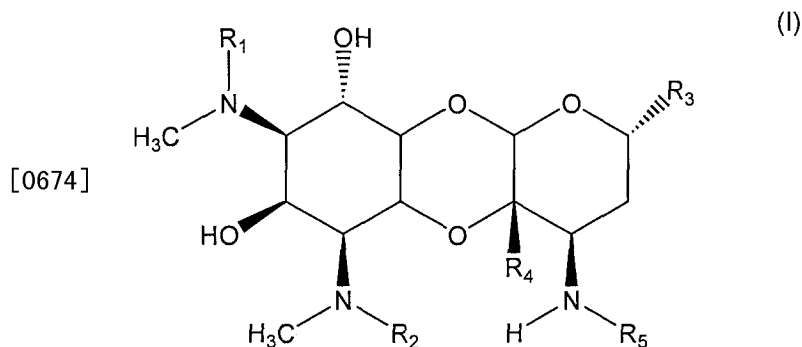
- [0641] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((3-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1539);
- [0642] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲氧基)苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1540);
- [0643] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲基)苯基)-氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1541);
- [0644] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1542);以及
- [0645] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(3-甲氧基苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1543)。
- [0646] 在一些实施方案中,感染是结核分枝杆菌感染,并且式(I)化合物选自:
- [0647] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1329);
- [0648] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氟苯基)乙酰氨基大观霉素(1367);
- [0649] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-3-基)乙酰氨基大观霉素(1368);
- [0650] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-对甲苯基乙酰氨基大观霉素(1399);
- [0651] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲氧基-苯基)乙酰氨基大观霉素(1400);
- [0652] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1443);
- [0653] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1444);
- [0654] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-氟吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1445);
- [0655] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(1H-咪唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1466);
- [0656] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(苯并噁唑-2-基)乙酰氨基大观霉素(1465)
- [0657] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素(1489);
- [0658] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-硝基吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1490);
- [0659] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(苯并噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素(1491);
- [0660] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-溴吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1516);
- [0661] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-苯基吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1519);
- [0662] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-苯基氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1520);
- [0663] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氯苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1535);
- [0664] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1538);
- [0665] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((3-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1539);
- [0666] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲氧基)苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1540);
- [0667] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1541);
- [0668] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1542);
- [0669] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(3-甲氧基苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1543);以及

[0670] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氯吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1544);

[0671] 或其可药用盐或前药。

[0672] VII. 治疗结核的方法

[0673] 据信本公开首次显示3'-氨基大观霉素衍生物和3'-酰基氨基大观霉素衍生物在治疗结核相关感染中有效。因此,在一些实施方案中,本发明公开的主题提供了在有治疗需要的受试者中治疗结核的方法,其中所述方法包括给受试者施用有效量的式(I)化合物或其可药用盐或前药:



[0675] 其中

[0676] R₁和R₂各自独立地是H、烷氧基羰基或芳烷氧基羰基;

[0677] R₃是烷基;

[0678] R₄是H、羟基、烷基或烷氧基;且

[0679] R₅选自烷基、取代的烷基、芳烷基、取代的芳烷基、芳基、取代的芳基和酰基。

[0680] 因此,本发明公开的主题的方法可用于治疗这些结核,因为它们抑制TB感染的发生、发展或扩散,引起TB感染的消退,治愈TB感染,或以其他方式改善罹患、有风险患有或感染结核的受试者的一般健康。

[0681] 在一些实施方案中,R₁和R₂各自是H。在一些实施方案中,R₃是C₁-C₈烷基(例如,甲基、乙基,或支链、直链或环状的丙基、丁基、戊基、己基、庚基或辛基)。在一些实施方案中,R₃是甲基或丁基(例如,正丁基)。在一些实施方案中,R₄选自H、OH、甲基和甲氧基。在一些实施方案中,R₄是羟基。

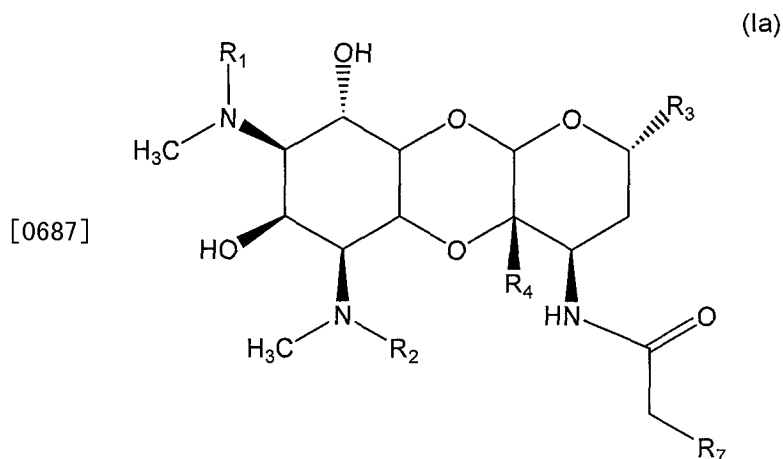
[0682] 在一些实施方案中,R₅是包含杂芳基或环烷基的烷基或芳烷基(例如,-CH₂-杂芳基或-CH₂-环烷基)。在一些实施方案中,R₅是包含取代的苯基的取代的芳烷基。

[0683] 在一些实施方案中,R₅是酰基并且具有结构-C(=O)R₆,其中R₆选自烷基、取代的烷基、芳烷基、取代的芳烷基、芳基和取代的芳基。

[0684] 在一些实施方案中,R₆选自:-CH₂NHC(CH₃)₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH(NH₂)CH(CH₃)CH₂CH₃、-CH(NH₂)CH(CH₃)₂、-CH(CH₂C₆H₅)NHC(=O)CH₂NH₂、-CH₂CH₂NHC(=O)C₆H₅和-CH₂CH₂NHC(=O)CH₂C₆H₅。

[0685] 在一些实施方案中,R₆选自杂芳基、取代的杂芳基、2-取代的苯基、4-卤素取代的苯基、-CH₂R₇和-C(R₈)₂;其中R₇选自芳烷基、取代的芳烷基、杂芳基、取代的杂芳基以及取代的苯基,其中所述取代的苯基可表征为以下的一种或多种:氟取代的苯基、烷基取代的苯基、2-取代的苯基、3-单取代的苯基、2,3-二取代的苯基和其中两个苯基碳一起被亚烷基取代的二取代苯基;且每一个R₈独立地是芳基或取代的芳基。

[0686] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(Ia)化合物或其可药用盐或前药:



[0688] 其中：

[0689] R₁和R₂各自独立地是H、烷氧基羰基或芳烷氧基羰基；

[0690] R₃是烷基；

[0691] R₄是H、羟基、烷基或烷氧基；且

[0692] R₇选自芳烷基、取代的芳烷基、杂芳基、取代的杂芳基以及取代的苯基，其中所述取代的苯基选自：氟取代的苯基、烷基取代的苯基、2-取代的苯基、3-单取代的苯基、2,3-二取代的苯基以及其中两个苯基碳一起被亚烷基取代的二取代苯基。

[0693] 在一些实施方案中，R₇是取代的苯基，其选自4-氟苯基、4-甲基苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、3,4-亚甲二氧基苯基和2,3-二氟苯基。

[0694] 在一些实施方案中，R₇是杂芳基或取代的杂芳基，其包含选自以下的杂芳基：吡啶基、三唑基、三嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噁唑基和苯并噻唑基。在一些实施方案中，R₇包含选自吡啶基、噁唑基、苯并噁唑基和苯并噻唑基的杂芳基。

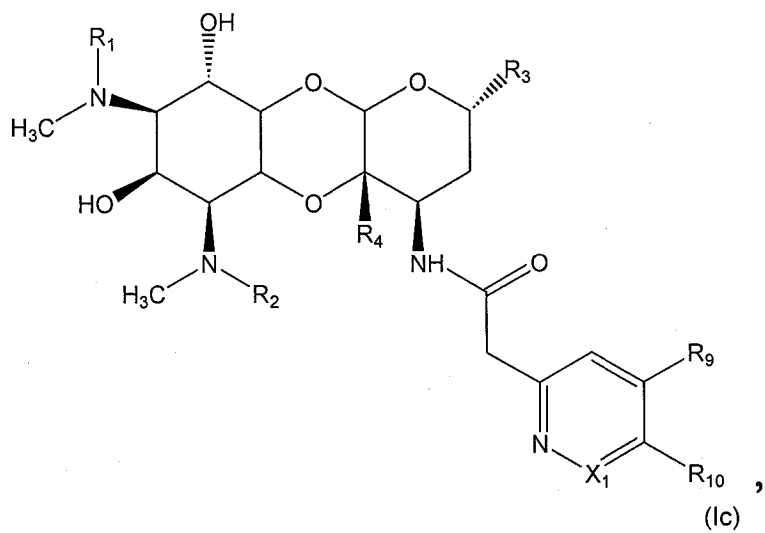
[0695] 在一些实施方案中，R₇是取代的杂芳基，其中所述杂芳基被一个或多个以下基团取代：氨基、烷基氨基、芳基氨基、硝基、卤素、羟基、羧基、酰基、烷基、取代的烷基（例如，全卤代烷基）、烷氧基、全卤代烷氧基、芳烷基、芳基、芳氧基和取代的芳基。例如，R₇杂芳基可被一个或多个氟、氯、溴、甲氧基、甲基、NO₂、三氟甲氧基、苯基氨基、苯基或三氟甲基取代。在一些实施方案中，R₇杂芳基被芳基或含芳基基团取代，使得R₇作为一个整体是联芳基（即，R₇杂芳基与另一芳基或取代的芳基直接连接，或通过连接体与另一芳基或取代的芳基连接，所述连接体诸如亚烷基（例如，亚甲基）、-O-、-C(=O)-或-NH-）。与R₇杂芳基连接的含芳基基团可以是例如苯基、苄基、苯氧基、苯甲酰基、卤素取代的苯基（例如，对氟苯基）、烷氧基取代的苯基（例如，间甲氧基苯基）等或苯基氨基或取代的苯基氨基（例如，卤素-、烷基-、烷氧基-、全卤代烷基-或全卤代烷氧基-取代的苯基氨基）。

[0696] 在一些实施方案中，R₇是芳烷基或取代的芳烷基，其包含杂芳基或取代的杂芳基。在一些实施方案中，芳烷基或取代的芳烷基可包含选自以下的杂芳基：吡啶基、三唑基、三嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噁唑基和苯并噻唑基。在一些实施方案中，R₇是包含吡啶基、噁唑基、苯并噁唑基或苯并噻唑基的芳烷基或取代的芳烷基。芳烷基的杂芳基部分可被一个或多个

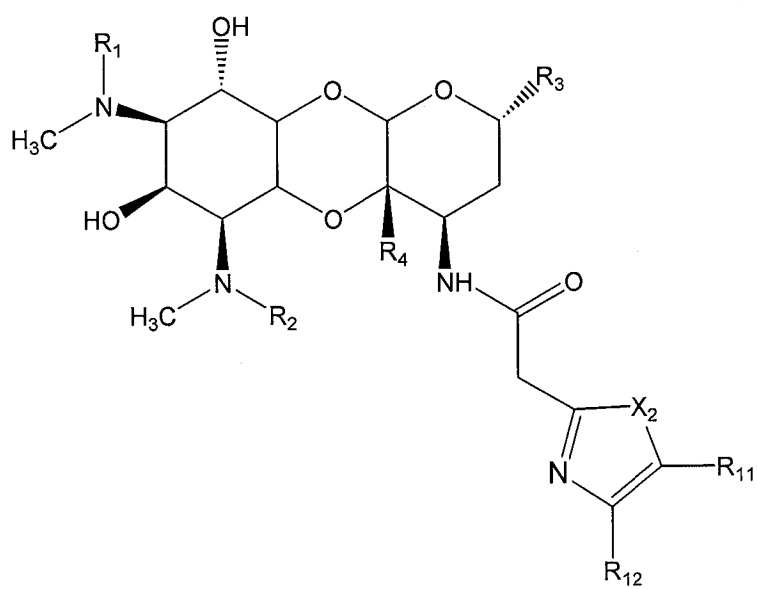
以下基团取代:氨基、烷基氨基、芳基氨基、硝基、卤素、羟基羧基、酰基、烷基、取代的烷基(例如,全卤代烷基)、烷氧基、全卤代烷氧基、芳烷基、芳基、芳氧基和取代的芳基。例如,杂芳基可被一个或多个氟、氯、溴、甲氧基、甲基、NO₂、三氟甲氧基、苯基氨基、苯基或三氟甲基取代。此外,芳烷基R₇的烷基部分还可被例如烷基、酰基、氨基、酰基氨基、卤素、羟基或其他烷基取代基取代。

[0697] 在一些实施方案中,R₇是含氮杂芳基,其任选地被一个或多个芳基取代基取代。在一些实施方案中,含氮杂芳基的至少一个氮原子与直接和式(Ia)结构中的酰基亚甲基基团连接的原子相邻(即,在2-位)。在一些实施方案中,式(Ia)化合物是式(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其可药用盐或前药:

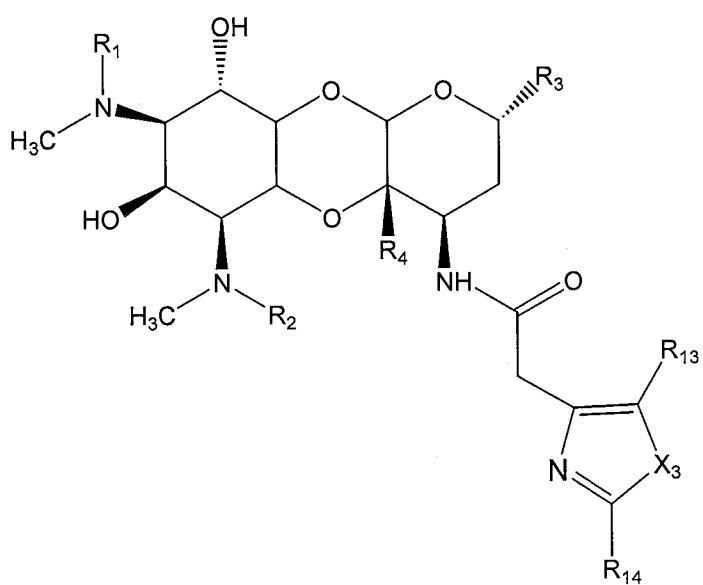
(lb)



(lc)



[0698]

, 或
(ld)

[0699] 其中:

- [0700] R_1 和 R_2 各自独立地是H、烷氧基羰基或芳烷氧基羰基；
- [0701] R_3 是烷基；
- [0702] R_4 是H、羟基、烷基或烷氧基；
- [0703] X_1 是CH或N；
- [0704] X_2 和 X_3 是O、S或NH；
- [0705] R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 独立地选自H、卤素、羟基、硝基、 $N(R_{15})_2$ 、烷基、取代的烷基、烷氧基、全卤代烷氧基、芳烷基、取代的芳烷基、芳烷氧基、芳基(例如,苯基或杂芳基)、芳氧基、酰基(例如,芳酰基)以及取代的芳基(例如,取代的苯基或取代的杂芳基);或其中 R_9 和 R_{10} 一起、或 R_{11} 和 R_{12} 一起是亚烷基(例如, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$);且
- [0706] 其中每一个 R_{15} 独立地选自H、烷基、取代的烷基、芳烷基、取代的芳烷基、芳基(例如,苯基或杂芳基)和取代的芳基(例如,取代的苯基或取代的杂芳基)。
- [0707] 在一些实施方案中, R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 中至少一个是 $N(R_{15})_2$,例如,其中一个 R_{15} 是芳基或取代的芳基。在一些实施方案中, R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 中至少一个是芳基或取代的芳基。
- [0708] 在一些实施方案中,所述化合物是式(Ib)化合物,其中 X_1 是CH,并且其中 R_{10} 不是H(例如,其中 R_{10} 选自芳基、取代的芳基、卤素或硝基)。在一些实施方案中,所述化合物是式(Id)化合物,其中 X_3 是S且 R_{13} 是H。在一些实施方案中, R_{14} 是 $N(R_{15})_2$ 。
- [0709] 在一些实施方案中,所述化合物选自:
- [0710] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-吡啶-3-基)丙酰氨基大观霉素(1299);
- [0711] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1329);
- [0712] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-4-氟苯甲酰氨基大观霉素(1364);
- [0713] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-呋喃-2-甲酰氨基大观霉素(1365);
- [0714] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氟苯基)乙酰氨基大观霉素(1367);
- [0715] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-3-基)乙酰氨基大观霉素(1368);
- [0716] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-吡啶-2-甲酰氨基大观霉素(1370);
- [0717] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-对甲苯基乙酰氨基大观霉素(1399);
- [0718] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲氧基-苯基)乙酰氨基大观霉素(1400);
- [0719] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[3,4-(亚甲二氧基)苯基]乙酰氨基大观霉素(1411);
- [0720] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-间甲苯基乙酰氨基大观霉素(1412);
- [0721] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-4-基)乙酰氨基大观霉素(1413);
- [0722] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1443);
- [0723] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1444);
- [0724] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-氟吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1445);
- [0725] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2,3-二氟苯基)乙酰氨基大观霉素(1447);
- [0726] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-甲氧基苯基)乙酰氨基大观霉素(1448);
- [0727] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(哒嗪-3-基)乙酰氨基大观霉素(1449);
- [0728] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(苯并噁唑-2-基)乙酰氨基大观霉素(1465);
- [0729] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(1H-咪唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1466);
- [0730] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[3(R)-氨基-3-(4-氟苯基)]丙酰基氨基大观霉素

(1487);

[0731] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素(1489);

[0732] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-硝基吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1490);

[0733] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(苯并噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素(1491);

[0734] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[2(S)-氨基-3-苯基]丙酰氨基大观霉素(1515);

[0735] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-溴吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1516);

[0736] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-苯基噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1517);

[0737] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-2-基)丙酰氨基大观霉素(1518);

[0738] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-苯基吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1519);

[0739] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-(苯基氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1520);

[0740] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氯苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1535);

[0741] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(喹啉-8-基)羰基氨基大观霉素(1536);

[0742] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-2-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1537);

[0743] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1538);

[0744] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((3-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1539);

[0745] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲氧基)苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1540);

[0746] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素(1541);

[0747] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1542);

[0748] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(3-甲氧基苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1543);

[0749] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氯吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素(1544);

[0750] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(叔丁基氨基)乙酰氨基大观霉素(1351);

[0751] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲基)丁酰氨基大观霉素(1369);

[0752] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[(2S,3S)-2-氨基-3-甲基]戊酰氨基大观霉素(1485);

[0753] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[2(S)-氨基-3-甲基]丁酰氨基大观霉素(1486);

[0754] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-十二烷酰氨基大观霉素(1366);

[0755] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-氨基)-丙酰氨基大观霉素(1469);

[0756] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-苯基乙酰氨基大观霉素(1398);

[0757] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-环丙基甲基氨基大观霉素(1419);

[0758] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲基)丁基氨基大观霉素(1420);

[0759] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-十二烷基氨基大观霉素(1421);

[0760] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-呋喃-2-基-甲基氨基大观霉素(1422);

[0761] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲氧基)苄基氨基大观霉素(1423);

[0762] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氟)苄基氨基大观霉素(1424);

- [0763] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-甲基)苄基氨基大观霉素(1425);
[0764] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-2-苄基乙基氨基大观霉素(1450);
[0765] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-甲氧基苄基)乙酰氨基大观霉素(1446);
[0766] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[2(S)-氨基丙酰基氨基大观霉素(1467);以及
[0767] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-氨基)乙酰氨基大观霉素(1470);
[0768] 或其可药用盐或前药。

[0769] 所述化合物可通过任何适合的途径施用:口服、局部、静脉内等。在一些实施方案中,口服或通过吸入施用所述化合物。

[0770] 在一些实施方案中,给受试者施用其他的治疗化合物(例如,与式(I)化合物同时,或在式(I)化合物之前或之后)。在一些实施方案中,其他治疗化合物是抗生素或可减少疼痛和/或发烧的治疗化合物(例如,抗炎化合物)。抗生素包括但不限于:青霉素类例如青霉素G、青霉素V、甲氧西林、苯唑西林、羧苄西林、萘夫西林、氨苄西林等;与β内酰胺酶抑制剂联合的青霉素类;头孢菌素,例如头孢克洛、头孢唑啉、头孢呋辛、拉氧头孢等;碳青霉烯;单环内酰胺抗生素;氨基糖苷类;四环素类;大环内酯类;林可霉素类;多粘菌素类;氨基糖苷类;喹诺酮类;cloramphenical;甲硝唑;甲氧苄啶;万古霉素;链霉素等。在一些实施方案中,其他的治疗是抗结核化合物,诸如但不限于异烟肼、乙胺丁醇、利福平、卡那霉素、卷曲霉素、利奈唑胺和链霉素。

[0771] 在一些实施方案中,预防性地施用式(I)化合物,从而预防或减少以下之一的发生:(a)有感染风险的受试者的结核分枝杆菌感染;(b)结核分枝杆菌感染的复发;以及(c)其组合。在一些实施方案中,施用式(I)化合物以治疗存在的结核分枝杆菌感染。在一些实施方案中,施用所述化合物以治疗、预防或减少与结核复合物的其他分枝杆菌(例如,非洲分枝杆菌、M.canetti、田鼠分枝杆菌)或牛分枝杆菌相关的感染的发生。

[0772] 可通过多种技术例如痰涂片、胸部X光、结核菌素皮肤测试(即,芒图氏(Mantoux)试验)和/或其他临床症状的存在(例如,胸痛、咳血、发烧、盗汗、食欲减少、疲劳等)确定罹患结核分枝杆菌或其他结核相关感染的受试者。如需要的话,可从认为罹患TB的受试者分离细菌RNA、DNA或蛋白质,通过本领域公知的方法分析,并与细菌RNA、DNA或蛋白质的已知核酸或氨基酸序列相比较。

[0773] 在一些实施方案中,施用式(I)化合物以治疗结核分枝杆菌的多药耐药菌株(即,对两种或多种之前已知的抗结核药物诸如异烟肼、乙胺丁醇、利福平、卡那霉素、卷曲霉素、利奈唑胺和链霉素耐药的菌株)的感染。

[0774] 在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)和/或(Id)化合物具有25μg/mL或更低的抗结核分枝杆菌的最小抑制浓度(MIC)。MIC可通过本领域公知的方法确定,例如,如Hurdle等,J.Antimicrob.Chemother.,62(5),1037-1045(2008)中所描述的那样。

[0775] VIII. 药物制剂

[0776] 式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)和(Id)化合物、其可药用盐、相应于式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)和(Id)化合物及其可药用盐的前药在本文中均称为“活性化合物”。本文还提供了包含上述活性化合物的药物制剂。这些药物制剂包含在可药用载体中的如本文所述的活性化合物。药物制剂可制备用于口服、静脉内、肌内、局部或气雾剂施用,如在下面将更详细讨论的那样。制剂可制备成剂型,诸如但不限于片剂、胶囊、液体剂(溶液剂或混悬剂)、栓剂、软膏

剂、乳膏剂或气雾剂。而且,本发明公开的主题提供了已被冻干的所述活性化合物,并且其可重构形成可药用制剂,用于例如通过静脉内或肌内注射施用。

[0777] 其用途在本文描述的实施方案范围内的任何特定活性化合物的治疗有效量或剂量将在化合物与化合物之间、以及患者与患者之间有一些区别,并且将取决于患者的病症和递送途径。作为一般建议,约0.1至约50mg/kg的剂量将具有治疗效力,其中所有重量均基于活性化合物的重量计算,包括当使用盐的情况下也如此。更高水平的毒性考虑可将静脉内剂量限制在更低水平,诸如至多约10mg/kg,其中所有重量均基于所述活性的碱的重量计算,包括当使用盐的情况下也如此。约10mg/kg至约50mg/kg的剂量可用于口服施用。一般地,约0.5mg/kg至约5mg/kg的剂量可用于肌内注射。对于静脉内或口服施用,代表性的剂量是1 μ mol/kg至50 μ mol/kg,以及任选的22 μ mol/kg和33 μ mol/kg化合物。

[0778] 治疗的持续时间通常是每天一次或两次,持续两至三周时间,或直到病症基本上受到控制。以更低频率给予的更低剂量可预防性地使用以预防或减少感染复发的发生。

[0779] 对于局部施用,可制备包含约0.05至约5%重量的活性化合物的制剂(例如,溶液剂、糊剂、乳膏剂、油膏、软膏剂等),其可每天施用一次或多次,持续一段时间(例如,一周、两周或三周)或直到病症基本上受到控制。

[0780] 根据本发明方法,本文描述的活性化合物可作为固体或作为液体口服施用,或可作为溶液剂、混悬剂或乳剂肌内或静脉内施用。备选地,所述化合物或盐还可作为脂质体混悬液通过吸入、静脉内或肌内施用。当通过吸入施用时,活性化合物或盐应该为许多固体颗粒或小液滴的形式,所述颗粒或小液滴具有约0.5至约5微米、以及优选约1至约2微米的粒径。

[0781] 适合用于静脉内或肌内注射的药物制剂是本文提供的其他实施方案。所述药物制剂包含在任何可药用载体中的本文描述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)和/或(Id)化合物、本文描述的前药、或其可药用盐。如果需要溶液剂的话,则水是就可水溶化合物或盐而言所选择的载体。就可水溶化合物或盐而言,诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇或其混合物的有机溶媒可能是合适的。在后者的情况下,所述有机溶媒可含有显著量的水。在任何一种情况下,溶液然后均可以用本领域公知的合适方法灭菌,并且一般通过0.22-微米滤器过滤。灭菌后,可将溶液分配至合适的容器中,诸如除热原的玻璃小瓶中。所述分配优选通过无菌方法完成。然后可将无菌封闭件置于小瓶上,并且如果期望的话,可冻干小瓶内容物。

[0782] 除了式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)和/或(Id)化合物或它们的盐或前药之外,所述药物制剂还可含有其他添加剂,诸如pH调节剂。具体地,有用的pH调节剂包括酸,诸如盐酸;碱或缓冲剂,诸如乳酸钠、醋酸钠、磷酸钠、柠檬酸钠、硼酸钠或葡萄糖酸钠。此外,所述制剂还可含有抗微生物防腐剂。有用的抗微生物防腐剂包括羟基苯甲酸甲酯、羟基苯甲酸丙酯以及苯甲醇。当将制剂置于设计为多剂量使用的小瓶中时,一般使用抗微生物防腐剂。本文描述的药物制剂可应用本领域公知的技术冻干。

[0783] 在本文描述的主题的再一实施方案中,提供了可注射、稳定的、无菌制剂,其包含在密封容器中的单位剂型中的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)和/或(Id)化合物或其盐。所述化合物或盐以冻干物的形式提供,所述冻干物能够用合适的可药用载体重构,以形成适于将其注射至受试者的液体制剂。所述单位剂型一般包含约10mg至约10g化合物盐。当所述化合物或盐基本上不溶于水时,可应用其量足以在水性载体中乳化所述化合物或盐的足够量的生

理学可接受的乳化剂。一种此类有用的乳化剂是磷脂酰胆碱。

[0784] 可从本文公开的不溶于水的化合物或其盐制备其他药物制剂,诸如水性碱乳剂。在此种情况下,所述制剂将含有足够量的可药用乳化剂,以乳化期望量的所述化合物或其盐。尤其有用的乳化剂包括磷脂酰胆碱和卵磷脂。

[0785] 本文提供的其他实施方案包括本文公开的活性化合物的脂质体制剂。形成脂质体混悬液的技术是本领域公知的。当化合物是可水溶盐时,应用常规的脂质体技术,可将所述盐掺入脂质囊中。在此种情况下,由于活性化合物的水溶性,所述活性化合物将主要夹带在脂质体的亲水中心或核心中。所使用的脂质层可以具有任何常规组成,并且可含有胆固醇或可以是无胆固醇的。当感兴趣的活性化合物不溶于水时,再次应用常规脂质体形成技术,所述盐可主要夹带在形成所述脂质体结构的疏水脂质双层中。在任何一种情况下,可减小所产生的脂质体的尺寸,如通过使用标准声处理和匀化技术。

[0786] 可冷冻干燥包含本文公开的活性化合物的脂质体制剂,以产生冻干物,其可使用诸如水的可药用载体重构,以重新产生脂质体混悬液。

[0787] 还提供了适于作为气雾剂局部地或通过吸入施用的药物制剂。这些制剂可包含所期望的本文描述的化合物或其盐的溶液或混悬液,或所述化合物或盐的许多的固体颗粒。可将期望的制剂置于小腔室中并雾化。雾化可通过压缩空气或通过超声能来完成,以形成包含所述化合物或盐的许多小液滴或固体颗粒。所述小液滴或固体颗粒应当具有约0.5至约10微米、更优选约0.5至约5微米的粒径。固体颗粒可通过以本领域公知的任何合适方法加工固体化合物或其盐而得到,诸如通过微粉化来得到。最优选地,固体颗粒或小液滴的尺寸将为约1至约2微米。在这一方面,可利用商业雾化器来实现这一目的。所述化合物可以以美国专利5,628,984号的方法通过可吸入颗粒的气雾混悬液施用,所述专利的公开内容在此全文引入作为参考。

[0788] 当适于作为气雾剂施用的药物制剂是液体形式时,所述制剂可包含在含水载体中的可水溶的活性化合物。可存在表面活性剂,其降低了制剂的表面张力,当进行雾化时,其足以导致形成期望尺寸范围内的小液滴。

[0789] 如所指出的那样,提供了可水溶和不溶于水的活性化合物。本文所使用的术语“可水溶”意图定义可以以约50mg/mL或更高的量溶于水中的任何组分。而且,本文所使用的术语“不溶于水”意图定义具有小于约20mg/mL的在水中的溶解度的任何组分。在一些实施方案中,可水溶化合物或盐可能是所期望的,而在其他实施方案中,不溶于水的化合物或盐也可能是所期望的。

[0790] 在本发明公开的主题中治疗的受试者在其许多实施方案中期望是人受试者,但是应当理解本文描述的方法就所有脊椎动物物种而言均是有效的,所有脊椎动物物种均意欲被包括在术语“受试者”中。本文描述的方法尤其可用于治疗和/或预防温血脊椎动物的感染性疾病。因此,所述方法可用作哺乳动物和鸟类的治疗。

[0791] 更具体地,本文提供的是哺乳动物的治疗,诸如人类,以及由于濒临灭绝(诸如西伯利亚虎)、经济重要性(农场中饲养的用于人类消费的动物)和/或社会重要性(作为宠物或在动物园中饲养的动物)而对人类很重要的那些哺乳动物,例如,人之外的食肉动物(诸如猫和狗)、猪(swine)(小猪(pig)、猪(hog)、野猪)、反刍动物(诸如牛(cattle)、牛(oxen)、绵羊、美洲驼羊、长颈鹿、鹿、山羊、野牛以及骆驼)和马。本文还提供了鸟类的治疗,包括治

疗濒临灭绝、动物园中或作为宠物饲养(例如,鸚鵡)的那些鸟类,以及禽类,更尤其是被驯养了的禽类,即家禽,诸如火鸡、鸡、鸭、鹅、珍珠鸡等,因为它们对于人类而言也是经济上重要的。因此,本文描述的方法的实施方案包括家畜包括但不限于驯化的猪(swine)(小猪(pig)、猪(hog))、反刍动物、马、家禽等的治疗。

实施例

[0792] 包含进以下实施例以阐述本文公开的主题的方式。根据本公开和本领域技术人员的一般水平,本领域技术人员将认识到以下实施例的目的仅是示例性的,并且在不背离本发明公开的主题的范围的情况下,可进行许多改变、修饰和修改。

[0793] 实施例1

[0794] 大观霉素类似物的合成

[0795] 一般方法:本发明公开的3'-脱氧3'-酰基氨基和3'-脱氧3'(R)-烷基氨基大观霉素根据与之前描述的那些类似的方法进行合成。参见Woitun等,J. Antibiot(Tokyo),34(1),22-27(1981);以及Maier等,J. Antibiot(Tokyo),34(1),16-21(1981)。1,3-二苄氧羰基-3'(R)-氨基大观霉素从大观霉素二盐酸盐五水合物如图1所示以两个步骤合成。首先,在水中应用氯甲酸苄基酯和NaHCO₃,用羧基苄基(CBz)将A环中的甲基仲胺保护为苄基氨基甲酸酯。然后,用硝酸铵和氰基硼氢化钠在甲醇中对受保护的中间产物还原胺化,获得3'-脱氧-3'-氨基衍生物。

[0796] 然后通过应用HBTU在二氯甲烷中将所述胺与各种酸偶联,从而将其用于合成目标3'-酰基氨基大观霉素衍生物。参见图1。然后通过应用钯碳(Pd/C)催化氢化2小时从而移除CBz基团,以提供目标酰胺。对于对用于移除CBz基团的氢解条件敏感的芳基侧链,应用暴露于HBr 48%水溶液2小时作为替代方法,以提供脱保护的终产物。

[0797] 3'-脱氧-3'-烷基氨基大观霉素衍生物通过两个途径获得:对于简单烷基取代基而言,通过在TFA和二噁烷的存在下应用NaBH₄还原相应的二-CBz保护的酰胺(参见图1);或通过应用PtO₂催化氢化用芳基醛直接还原烷基化1,3-二苄氧羰基3'(R)-氨基大观霉素。参见图2。两种方法随后都应用Pd/C催化氢化两小时进行CBz脱保护,以提供目标3'-脱氧3'(R)-烷基氨基大观霉素。

[0798] 合成3'-脱氧3'-酰基氨基大观霉素的一般方法:向搅拌的所选择的酸(3mmol)的CH₂Cl₂(10mL)和DIPEA(6mmol)溶液中加入HBTU(3mmol),并在室温下搅拌混合物1h。然后加入6,8-二苄氧羰基4(R)-氨基大观霉素(1mmol),并在室温下搅拌过夜。用过量CH₂Cl₂稀释反应溶液,并用水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩。采用石油/乙酸乙酯梯度洗脱系统,通过柱色谱法纯化残留物提供相应的保护的酰胺。通过将保护的酰胺溶解于含10%Pd-C(50%质量)的1.25M HCl的MeOH和EtOH(1:1)溶液中,从而实现氨基保护基团的脱保护。室温下在30Psi/H₂下将混合物氢化2小时,过滤并浓缩。在冷乙醚中研磨得到的固体,过滤并用过量的乙醚洗涤得到的固体,在真空中干燥,得到目标3'-脱氧3'-酰基氨基大观霉素。

[0799] 合成3'-脱氧3'-酰基氨基大观霉素的一般方法,方法2:向搅拌的所选择的酸(3mmol)的CH₂Cl₂(10mL)和DIPEA(6mmol)溶液中加入HBTU(3mmol),并在室温下搅拌混合物1h。然后加入6,8-二苄氧羰基4(R)-氨基大观霉素(1mmol),并在室温下搅拌过夜。用过量CH₂Cl₂稀释反应溶液,并用水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩。应用石油/乙酸乙酯梯度洗脱系

统,通过柱色谱法纯化残留物提供相应的保护的酰胺。通过将保护的酰胺溶解于48% HBr (水溶液)中,从而实现氨基保护基团的脱保护。室温下搅拌混合物2小时,然后将溶液在真空中干燥。通过甲醇溶解残留物,向该溶液中加入乙醚,过滤固体并用乙醚洗涤,得到目标3'-脱氧3'-酰基氨基大观霉素。

[0800] 个体3'-脱氧3'-酰基氨基大观霉素化合物的分析数据:

[0801] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-吡啶-3基)丙酰氨基大观霉素二盐酸盐(1299): ^1H NMR(D_2O , 500MHz): δ 8.74-8.65(2H, m), 8.55-8.50(1H, m), 8.03(1H, dd, $J_1=8.0$, $J_2=5.5\text{Hz}$), 4.89(1H, s), 4.77-4.75(2H, m), 4.36(1H, t, $J=10.5\text{Hz}$), 4.109(1H, t, $J=3.0\text{Hz}$), 4.02-3.92(2H, m), 3.92-3.82(1H, m), 3.51(1H, dd, $J_1=11.5\text{Hz}$, $J_2=2.5\text{Hz}$), 3.26(1H, dd, $J_1=10.0$, $J_2=2.5\text{Hz}$), 2.83(6H, br s), 2.81-2.76(2H, m), 1.90-1.80(1H, m), 1.60-1.52(1H, m), 1.22(3H, d, $J=6.0\text{Hz}$); MS(ESI): m/z 467(M^+H).

[0802] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-2基)乙酰氨基大观霉素二盐酸盐(1329): ^1H NMR(D_2O , 500MHz): δ 8.45(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.57(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 8.00(1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 7.97(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 5.01(1H, s), 4.77-4.75(2H, m), 4.40(1H, t, $J=10.5\text{Hz}$), 4.23(1H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.21(1H, m), 4.13-4.02(1H, m), 4.04(1H, t, $J=10.0\text{Hz}$), 3.97(1H, t, $J=10.0\text{Hz}$), 3.52(1H, dd, $J_1=11.5$, $J_2=2.5\text{Hz}$), 3.27(1H, dd, $J_1=10.5$, $J_2=2.5\text{Hz}$), 2.83(3H, s), 2.82(3H, s), 1.96-1.87(1H, m), 1.81-1.74(1H, m), 1.27(3H, d, $J=6.0\text{Hz}$); ^{13}C NMR(D_2O , 75MHz): δ 146.7141.0, 138.2, 128.0, 125.492.6, 89.7, 69.53, 67.6, 65.6, 65.1, 61.1, 59.6, 58.0, 51.8, 33.7, 30.3, 30.2, 19.4; MS(ESI): m/z 453(M^+H).

[0803] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(叔丁基氨基)-乙酰氨基大观霉素二盐酸盐(1351): ^1H NMR(D_2O , 500MHz): δ 4.96(1H, s), 4.78-4.76(2H, m), 4.40(1H, t, $J=10.0\text{Hz}$), 4.25-4.19(1H, m), 4.09-4.01(2H, m), 4.01-3.94(1H, m), 3.92(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 3.54(1H, dd, $J_1=10.5$, $J_2=2.5\text{Hz}$), 3.27(1H, dd, $J_1=10.5$, $J_2=2.5\text{Hz}$), 2.85(3H, s), 2.84(3H, s), 1.97-1.88(1H, m), 1.82-1.74(1H, m), 1.39(9H, s), 1.27(3H, d, $J=6.0\text{Hz}$); ^{13}C NMR(D_2O , 75MHz): δ 92.6, 89.7, 69.6, 67.6, 65.6, 65.2, 59.7, 58.1, 57.4, 51.6, 42.2, 33.7, 30.4, 30.3, 24.4, 19.4; MS(ESI): m/z 447(M^+H).

[0804] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-4-氟苯甲酰氨基大观霉素二盐酸盐(1364): ^1H NMR(D_2O , 500MHz): δ 7.82-7.76(2H, m), 7.32-7.24(2H, m), 5.13(1H, s), 4.47(1H, t, $J=10.5\text{Hz}$), 4.39(1H, t, $J=3.0\text{Hz}$), 4.20-4.12(1H, m), 4.08(1H, t, $J=10.0\text{Hz}$), 4.01(1H, t, $J=10.0\text{Hz}$), 3.58(1H, dd, $J_1=11.0$, $J_2=2.5\text{Hz}$), 3.31(1H, dd, $J_1=10.5$, $J_2=2.5\text{Hz}$), 2.88(3H, s), 2.87(3H, s), 2.05-1.96(1H, m), 1.96-1.88(1H, m), 1.30(3H, d, $J=6.0\text{Hz}$); ^{13}C NMR(D_2O , 75MHz): δ 129.6(d, $J=9.4\text{Hz}$), 115.3(d, $J=22.1\text{Hz}$), 92.7, 90.1, 69.6, 67.7, 65.6, 65.2, 61.2, 59.7, 58.1, 52.2, 34.0, 30.4, 30.3, 19.5; MS(ESI): m/z 456(M^+H).

[0805] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-呋喃-2-甲酰氨基大观霉素二盐酸盐(1365): ^1H NMR(D_2O , 500MHz): δ 7.70(1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 7.23(1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 6.65(1H, dd, $J_1=3.5$, $J_2=1.5\text{Hz}$), 5.14(1H, s), 4.43(1H, t, $J=10.5\text{Hz}$), 4.38-4.33(1H, m), 4.22-4.13(1H, m), 4.05(1H, t, $J=10.0\text{Hz}$), 3.98(1H, t, $J=10\text{Hz}$), 3.55(1H, dd, $J_1=11.0$, $J_2=2.5\text{Hz}$), 3.28(1H, dd, $J_1=10.5$, $J_2=2.5\text{Hz}$), 2.85(3H, s), 2.84(3H, s), 2.02-1.93(1H, m), 1.90-1.81(1H, m), 1.27(3H, d, $J=6.0\text{Hz}$); MS(ESI): m/z 427(M^+H).

[0806] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-十二烷酰氨基大观霉素二盐酸盐(1366): ^1H NMR(D_2O , 500MHz): δ 4.98(1H, s), 4.40(1H, dd, $J_1=10.5$, $J_2=10.0\text{Hz}$), 4.16(1H, t, $J=3.0\text{Hz}$), 4.09-4.02(1H, m), 4.02(1H, t, $J=10.0\text{Hz}$), 3.97(1H, t, $J=10.0\text{Hz}$), 3.52(1H, dd, $J_1=11.0$, $J_2=3.0\text{Hz}$), 3.26(1H, dd, $J_1=10.5$, $J_2=3.0\text{Hz}$), 2.84(3H, s), 2.83(3H, s), 2.32(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.94-1.85(1H, m), 1.75-1.68(1H, m), 1.66-1.55(2H, m), 1.32-1.24(19H, m), 0.86(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$); MS(ESI): m/z 516(M^+H).

[0807] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氟-苯基)-乙酰氨基大观霉素二盐酸盐(1367): ^1H NMR(D_2O , 500MHz): δ 7.82-7.74(2H, m), 7.30-7.20(2H, m), 5.11(1H, s), 4.45(1H, t, $J=11.0\text{Hz}$), 4.37(1H, t, $J=3.0\text{Hz}$), 4.17-4.10(1H, m), 4.06(1H, t, $J=10.0\text{Hz}$), 3.99(1H, t, $J=10.0\text{Hz}$), 3.52(1H, dd, $J_1=11.0$, $J_2=3.0\text{Hz}$), 3.28(1H, dd, $J_1=10.0$, $J_2=2.5\text{Hz}$), 2.86(3H, s), 2.84(3H, s), 2.04-1.94(2H, m), 1.94-1.86(1H, m), 1.28(3H, d, $J=6.0\text{Hz}$); ^{13}C NMR(D_2O , 75MHz): δ 129.5(d, $J=9.4\text{Hz}$), 115.3(d, $J=22.2\text{Hz}$), 92.7, 90.0, 69.6, 67.7, 65.6, 65.2, 61.1, 59.7, 58.1, 52.2, 33.9, 30.4, 30.3, 19.5; MS(ESI): m/z 470(M^+H).

[0808] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-3基)乙酰氨基大观霉素二盐酸盐(1368): ^1H NMR(D_2O , 500MHz): δ 8.80-8.70(2H, m), 8.56-8.50(1H, m), 8.07(1H, dd, $J_1=7.5$, $J_2=6.0\text{Hz}$), 5.02(1H, s), 4.40(1H, t, $J=10.5\text{Hz}$), 4.19(1H, t, $J=3.5\text{Hz}$), 4.14-3.94(6H, m), 3.52(1H, dd, $J_1=11.0$, $J_2=2.5\text{Hz}$), 3.27(1H, dd, $J_1=10.0$, $J_2=2.5\text{Hz}$), 2.83(3H, s), 2.82(3H, s), 1.96-1.86(1H, m), 1.80-1.70(1H, m), 1.26(3H, d, $J=6.0\text{Hz}$); MS(ESI): m/z 453(M^+H).

[0809] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲基)-丁酰氨基大观霉素二盐酸盐(1369): ^1H NMR(D_2O , 500MHz): δ 5.00(1H, s), 4.40(1H, t, $J=10.5\text{Hz}$), 4.20-4.15(1H, m), 4.10-3.92(3H, m), 3.52(1H, dd, $J_1=11.0$, $J_2=2.5\text{Hz}$), 3.26(1H, dd, $J_1=10.0$, $J_2=2.5\text{Hz}$), 2.84(3H, s), 2.83(3H, s), 2.19(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 2.04-1.96(1H, m), 1.94-1.86(1H, m), 1.76-1.68(1H, m), 1.25(3H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 0.97-0.88(6H, m); ^{13}C NMR(D_2O , 75MHz): δ 92.6, 90.0, 69.6, 67.6, 65.6, 65.1, 61.1, 59.6, 58.1, 51.3, 44.3, 34.00, 30.3, 30.2, 25.8, 21.4, 21.0, 19.4; MS(ESI): m/z 418(M^+H).

[0810] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-吡啶-2-甲酰氨基大观霉素二盐酸盐(1370): ^1H NMR(D_2O , 500MHz): δ 8.66(1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 8.10(2H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 7.74-7.65(1H, m), 5.16(1H, s), 4.45(1H, t, $J=11.0\text{Hz}$), 4.39(1H, t, $J=3.5\text{Hz}$), 4.25-4.15(1H, m), 4.07(1H, t, $J=10.0\text{Hz}$), 4.00(1H, t, $J=10.5\text{Hz}$), 3.56(1H, dd, $J_1=11.0$, $J_2=2.5\text{Hz}$), 3.28(1H, dd, $J_1=10.0$, $J_2=2.5\text{Hz}$), 2.86(3H, s), 2.84(3H, s), 2.02-1.98(1H, m), 1.97-1.91(1H, m), 1.28(3H, d, $J=6.0\text{Hz}$); ^{13}C NMR(D_2O , 75MHz): δ 148.1, 138.8, 127.3, 122.5, 92.5, 69.63, 67.6, 65.6, 65.3, 61.1, 59.7, 58.1, 33.7, 30.4, 30.2, 19.4; MS(ESI): m/z 439(M^+H).

[0811] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-苯基乙酰氨基大观霉素二盐酸盐(1398): ^1H NMR(D_2O , 500MHz): δ 7.41(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.31-7.36(3H, m), 5.45(1H, s), 4.39(1H, t, $J=10.7\text{Hz}$), 4.15(1H, br s), 3.94-4.05(3H, m), 3.64-3.67(2H, m), 3.50-3.58(3H, m), 2.81(6H, s), 1.85-1.91(1H, m), 1.71(1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 1.24(3H, d, $J=5.8\text{Hz}$); ^{13}C NMR(CD_3OD , 125MHz): δ 135.4, 128.7, 126.4, 93.5, 90.6, 70.4, 66.2, 61.7, 58.5, 52.3, 41.9, 37.5, 34.6, 30.0, 19.7; MS(ESI): m/z 452(M^+H).

[0812] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-对甲苯基乙酰氨基大观霉素二盐酸盐(1399): ^1H NMR(D_2O ,

500MHz): δ 7.20(4H,q,J=7.8Hz),4.96(1H,s),4.36(1H,t,J=10.5Hz),4.12(1H,br s),3.92-4.03(2H,m),3.60(2H,s),3.49(2H,d,J=10.7Hz),3.24(2H,d,J=10.2Hz),2.80(6H,s),2.30(3H,s),1.85(1H,t,J=11.4Hz),1.68(1H,d,J=14.1Hz),1.21(3H,d,J=5.86Hz); ^{13}C NMR(CD_3OD ,125MHz): δ 175.7,137.7,133.8,130.3,130.29,95.1,92.2,72.0,68.5,63.2,60.0,43.0,39.0,36.1,31.9;MS(ESI):m/z 466(M^+H).

[0813] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲氧基-苯基)乙酰氨基大观霉素二盐酸盐(1400): ^1H NMR(D_2O ,500MHz): δ 7.33(1H,t,J=8.0Hz),6.93(3H,t,J=9.5Hz),4.97(1H,s),4.73(2H,s),4.36(1H,t,J=10.5Hz),4.13(1H,s),3.92-4.04(3H,m),3.81(3H,s),3.63(3H,s),3.48-3.57(1H,m),3.24(1H,d,J=10.0Hz),2.80(6H,s),1.86(1H,t,J=11.4Hz),1.69(1H,d,J=14.1Hz),1.22(3H,d,J=6.3Hz); ^{13}C NMR(CD_3OD ,125MHz): δ 175.3,161.4,138.3,130.6,122.5,115.8,113.5,95.1,92.2,71.9,67.8,63.2,55.7,43.5,39.0;MS(ESI):m/z 482(M^+H).

[0814] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[3,4-(亚甲二氧基)苯基]乙酰氨基大观霉素二盐酸盐(1411): ^1H NMR(D_2O ,500MHz): δ 6.76-6.86(3H,m),5.95(2H,s),4.96(1H,s),4.36(1H,t,J=10.5Hz),4.12(1H,s),3.92-4.02(4H,m),3.48-3.56(3H,m),3.23(1H,d,J=9.7Hz),2.79(6H,s),1.86(1H,t,J=11.4Hz),1.69(1H,d,J=14.4Hz),1.22(3H,d,J=5.8Hz); ^{13}C NMR(CD_3OD ,125MHz): δ 130.5,123.4,110.5,102.4,95.1,72.0,67.2,63.2,60.0,43.0,39.0,31.8,21.3;MS(ESI):m/z 496(M^+H).

[0815] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-间甲苯基乙酰氨基大观霉素二盐酸盐(1412): ^1H NMR(D_2O ,500MHz): δ 7.28(1H,t,J=7.5Hz),7.09-7.18(3H,m),4.97(1H,s),4.37(1H,t,J=10.7Hz),4.12(1H,s),3.92-4.02(2H,m),3.61(2H,s),3.49(2H,d,J=10.9Hz),3.24(2H,d,J=10.0Hz),2.79(6H,s),2.31(3H,s),1.85(1H,t,J=11.4Hz),1.69(1H,d,J=13.9Hz),1.22(3H,d,J=5.8Hz);MS(ESI):m/z 466(M^+H).

[0816] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-4基)乙酰氨基大观霉素二盐酸盐(1413): ^1H NMR(D_2O ,500MHz): δ 8.71(2H,t,J=6.3Hz),7.97(1H,d,J=5.8Hz),7.89(1H,d,J=6.1Hz),4.99(1H,s),4.36(1H,t,J=10.0Hz),4.17(1H,d,J=10.9Hz),3.92-4.18(3H,m),3.62(1H,q,J=7.0Hz),3.50(1H,d,J=10.9Hz),3.41(1H,d,J=11.9Hz),3.24(1H,d,J=9.7Hz),2.96-3.02(1H,m),2.81(6H,s),1.86-1.89(1H,m),1.64-1.74(1H,m),1.23(3H,d,J=5.3Hz); ^{13}C NMR(CD_3OD ,125MHz): δ 139.4,136.8,130.9,129.5,128.7,127.2,95.1,92.2,72.0,68.6,67.8,63.2,53.9,49.7,43.4,39.0;MS(ESI):m/z 453(M^+H).

[0817] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(嘧啶-2基)乙酰氨基大观霉素二盐酸盐(1439): ^1H NMR(D_2O ,500MHz): δ 8.27(1H,d,J=7.5Hz),7.99(1H,d,J=6.35Hz),7.00(1H,t,J=7.0Hz),5.06(1H,s),4.35-4.43(2H,m),4.00-4.08(2H,m),3.89-3.98(1H,m),3.54(2H,dd,J=10.9Hz),3.43-3.46(1H,m),3.35-3.40(1H,m),3.25(1H,t,J=6.3Hz),2.82(6H,s),2.14-2.15(2H,m),1.25(3H,d,J=5.6Hz);MS(ESI):m/z 454(M^+H).

[0818] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-甲氧基-苯基)乙酰氨基大观霉素二盐酸盐(1446): ^1H NMR(D_2O ,500MHz): δ 7.25(2H,d,J=8.5Hz),6.98(2H,d,J=8.5Hz),4.97(1H,s),4.38(1H,t,J=10.1Hz),4.13(1H,s),3.93-4.04(3H,m),3.82(3H,s),3.49-3.64(3H,m),3.34(1H,s),3.25(1H,d,J=7.57Hz),2.80(6H,s),1.86(1H,t,J=11.4Hz),1.70(1H,d,J=14.8Hz),

1.23(3H,d,J=6.1Hz);MS(ESI):m/z 482(M⁺+H).

[0819] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2,3-二氟-苯基)乙酰氨基大观霉素二盐酸盐(1447):¹H NMR(D₂O,500MHz):δ7.23(1H,q,J=8.8Hz),7.14(1H,q,J=8.0Hz),7.09(1H,t,J=7.5Hz),5.01(1H,s),4.39(1H,t,J=10.5Hz),4.17(1H,s),3.94-4.10(3H,m),3.77(2H,s),3.50-3.58(2H,m),3.34(1H,s),3.25(1H,dd,J=2.6,10.2Hz),2.82(6H,s),1.86-1.89(1H,m),1.75(1H,d,J=14.6Hz),1.25(3H,d,J=6.1Hz);MS(ESI):m/z 488(M⁺+H).

[0820] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-甲氧基-苯基)乙酰氨基大观霉素二盐酸盐(1448):¹H NMR(D₂O,500MHz):δ7.36(1H,t,J=7.32Hz),7.24(1H,d,J=7.3Hz),7.05(1H,d,J=8.3Hz),7.00(1H,t,J=7.5Hz),4.96(1H,s),4.37(1H,t,J=10.7Hz),4.12(1H,s),3.93-4.06(3H,m),3.82(3H,s),3.50-3.63(3H,m),3.33(2H,s),3.25(1H,dd,J=2.4,10.5Hz),2.80(6H,s),1.84-1.90(1H,m),1.72(1H,d,J=14.4Hz),1.25(3H,d,J=6.1Hz);MS(ESI):m/z482(M⁺+H).

[0821] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素三氢溴酸盐(1443):¹H NMR(D₂O,500MHz):δ9.00(1H,s),7.45(1H,s),4.99(1H,s),4.40(1H,t,J=10.0Hz),4.17(1H,m),4.08-3.94(3H,m),3.90(2H,s),3.64(1H,q,J=7.0Hz),3.51(1H,dd,J₁=11.0Hz,J₂=2.5Hz),3.25(1H,dd,J₁=10.0Hz,J₂=2.5Hz),2.82(3H,s),2.81(3H,s),1.88(1H,m),1.78(1H,m),1.25(3H,d,J=6.0Hz).MS(ESI):m/z 459(M⁺+H).

[0822] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素三氢溴酸盐(1444):¹H NMR(D₂O,500MHz):δ6.61(1H,s),4.98(1H,s),4.39(1H,t,J=10.0Hz),4.18(1H,t,J=3.0Hz),4.05-3.94(3H,m),3.77(1H,m),3.71(1H,d,J=6.5Hz),3.63(1H,q,J=7.0Hz),3.51(1H,dd,J₁=11.0Hz,J₂=2.5Hz),3.22(1H,dd,J₁=10.5Hz,J₂=2.5Hz),2.83(3H,s),2.82(3H,s),1.93-1.87(1H,m),1.77-1.74(1H,m),1.25(3H,d,J=6.0Hz).MS(ESI):m/z 474(M⁺+H).

[0823] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-氟吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素三氢溴酸盐(1445):¹H NMR(D₂O,500MHz):δ8.46(1H,br),7.76(1H,br),7.53(1H,br),5.00(1H,s),4.40(1H,t,J=10.5Hz),4.18(1H,t,J=3.0Hz),4.08-3.91(5H,m),3.64(1H,q,J=7.0Hz),3.51(1H,dd,J₁=11.0Hz,J₂=2.5Hz),3.25(1H,dd,J₁=10.0Hz,J₂=2.5Hz),2.82(3H,s),2.81(3H,s),1.92-1.83(1H,m),1.78-1.75(1H,m),1.25(3H,d,J=6.5Hz).MS(ESI):m/z 471(M⁺+H).

[0824] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(哒嗪-3-基)乙酰氨基大观霉素氢溴酸盐(1449):¹H NMR(D₂O,500MHz):δ9.18(1H,br),7.90(2H,m),5.01(1H,s),4.39(1H,t,J=10.5Hz),4.19(1H,m),4.11(2H,m),4.03(1H,t,J=10.0Hz),3.96(1H,t,J=10.0Hz),3.77(1H,t,J=10.0Hz),3.51(1H,dd,J₁=11.3Hz,J₂=2.5Hz),3.41(1H,t,J=9.5Hz),3.25(1H,dd,J₁=10.3Hz,J₂=3.0Hz),3.22(1H,dd,J₁=10.75Hz,J₂=2.5Hz),2.82(3H,s),2.81(3H,s),1.92-1.86(1H,m),1.78-1.75(1H,m),1.25(3H,d,J=5.5Hz).MS(ESI):m/z 454(M⁺+H).

[0825] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡嗪-2-基)甲酰氨基大观霉素四氢溴酸盐(1453):¹H NMR(D₂O,400MHz):δ9.20(1H,d,J=1.4Hz),8.84(1H,d,J=2.5Hz),8.75(1H,dd,J=2.5Hz,1.5Hz),5.16(1H,s),4.90(1H,s),4.51-4.36(2H,m),4.21(1H,d,J=5.8Hz),4.08(1H,t,J=9.8Hz),3.99(1H,t,J=10.1Hz),3.60-3.53(1H,m),3.29(1H,dd,J=10.2Hz,2.8Hz),2.85(6H,d,J=8.5Hz),2.04-1.91(2H,m),1.28(3H,d,J=6.1Hz).MS(ESI):m/z 440(M⁺+H).

H).

[0826] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(苯并噁唑-2-基)乙酰氨基大观霉素三氢溴酸盐(1465): ^1H NMR(D_2O , 400MHz): δ 7.82-7.69(1H, m), 7.67(1H, dd, $J=6.7\text{Hz}$, 2.3Hz), 7.46(2H, pd, $J=7.5\text{Hz}$, 3.8Hz), 5.02(1H, s), 4.48-4.35(1H, m), 4.22(1H, t, $J=3.0\text{Hz}$), 4.15-4.05(2H, m), 4.05-3.93(2H, m), 3.53(1H, dd, $J=11.1\text{Hz}$, 2.6Hz), 3.26(1H, dt, $J=15.6\text{Hz}$, 7.9Hz), 2.83(8H, s), 1.96-1.85(1H, m), 1.82(1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 1.27(3H, d, $J=6.1\text{Hz}$). MS (ESI): m/z 493(M^+H).

[0827] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(1H-咪唑-4-基)乙酰氨基大观霉素四氢溴酸盐(1466): ^1H NMR(D_2O , 400MHz): δ 8.67(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 7.36(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 5.00(1H, s), 4.90(1H, s), 4.40(1H, dd, $J=10.9\text{Hz}$, 10.0Hz), 4.19(1H, t, $J=3.0\text{Hz}$), 4.13-3.90(3H, m), 3.88(2H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 3.54(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 3.3Hz), 3.27(1H, dd, $J=10.2\text{Hz}$, 2.7Hz), 2.83(6H, s), 1.96-1.85(1H, m), 1.76(1H, dd, $J=12.3\text{Hz}$, 2.3Hz), 1.26(3H, d, $J=6.1\text{Hz}$). MS (ESI): m/z 442(M^+H).

[0828] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[2(S)-氨基]丙酰基氨基大观霉素三盐酸盐(1467): ^1H NMR(D_2O , 400MHz): δ 4.23(2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.94-4.06(2H, m), 3.76-3.93(3H, m), 3.38(1H, d, $J=10.3\text{Hz}$), 3.22(1H, s), 3.11(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 2.67(6H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 1.70-1.80(1H, m), 1.59(1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 1.36(3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.09(3H, d, $J=6.0\text{Hz}$); MS (ESI): m/z 405(M^+H).

[0829] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-氨基)丙酰基氨基大观霉素三盐酸盐(1469): ^1H NMR(D_2O , 400MHz): δ 4.31(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 4.10(1H, s), 3.83-4.02(3H, m), 3.44(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 3.14-3.24(3H, m), 2.75(6H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 2.67(2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 1.76-1.86(1H, m), 1.66(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 1.16(3H, d, $J=4.0\text{Hz}$); MS (ESI): m/z 405(M^+H).

[0830] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-氨基)乙酰氨基大观霉素三盐酸盐(1470): ^1H NMR(D_2O , 400MHz): δ 4.26(2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 4.08(1H, s), 3.71-3.96(4H, m), 3.36-3.47(1H, m), 3.24(2H, s), 3.13(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 2.70(6H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 1.73-1.83(1H, m), 1.64(1H, d, $J=12\text{Hz}$), 1.12(3H, d, $J=4.0\text{Hz}$); MS (ESI): m/z 391(M^+H).

[0831] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[(2S, 3S)-2-氨基, 3-甲基]戊酰基氨基大观霉素三盐酸盐(1485): ^1H NMR(D_2O , 400MHz): δ 4.39(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 4.20(1H, s), 3.88-4.06(4H, m), 3.50(1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.23(1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.79(6H, d, $J=8\text{Hz}$), 1.85-2.01(2H, m), 1.70(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 1.40-1.53(1H, m), 1.22(3H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 1.10-1.19(1H, m), 0.98(3H, d, $J=8\text{Hz}$), 0.90(3H, t, $J=8\text{Hz}$); MS (ESI): m/z 447(M^+H).

[0832] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[2(S)-氨基, 3-甲基]丁酰基氨基大观霉素三盐酸盐(1486): ^1H NMR(D_2O , 400MHz): δ 4.30(2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 4.14(1H, s), 3.80-4.00(4H, m), 3.44(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 3.27(1H, s), 3.17(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 2.74(6H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 2.08-2.20(1H, m), 1.79-1.90(1H, m), 1.64(1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 1.15(3H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 0.92(6H, t, $J=8.0\text{Hz}$); MS (ESI): m/z 433(M^+H).

[0833] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[3(R)-氨基, 3-(4-氟苯基)]丙酰基氨基大观霉素三盐酸盐(1487): ^1H NMR(D_2O , 400MHz): δ 7.42(2H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.19(2H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 4.26(2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.97(1H, s), 3.90(2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.68-3.79(2H, m), 3.44(2H, d, $J=$

12.0Hz), 3.19(2H, d, J=8.0Hz), 3.03(2H, d, J=8.0Hz), 2.73(6H, s), 1.74(1H, t, J=12.0Hz), 1.47(1H, d, J=12.0Hz), 1.13(3H, d, J=4.0Hz); MS(ESI): m/z 499(M⁺+H).

[0834] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素四氢溴酸盐(1489): ¹H NMR(D₂O, 400MHz): δ7.88(1H, d, J=3.6Hz), 7.74-7.65(1H, m), 4.98(1H, s), 4.74(1H, t, J=2.7Hz), 4.37(1H, dd, J=11.0Hz, 9.9Hz), 4.17(1H, t, J=3.1Hz), 4.10-3.89(4H, m), 3.52-3.47(1H, m), 3.24(1H, dd, J=10.1Hz, 2.9Hz), 2.81(7H, s), 1.94-1.82(1H, m), 1.79-1.71(1H, m), 1.23(3H, d, J=6.1Hz). MS(ESI): m/z 459(M⁺+H).

[0835] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-硝基吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素三氢溴酸盐(1490): ¹H NMR(D₂O, 400MHz): δ9.34(1H, s), 8.64(1H, d, J=8.6Hz), 7.66(1H, d, J=8.6Hz), 5.02(1H, s), 4.76(1H, t, J=2.8Hz), 4.46-4.31(1H, m), 4.20(1H, t, J=3.1Hz), 4.15-3.92(3H, m), 3.81-3.55(1H, m), 3.53(1H, dd, J=11.2Hz, 2.7Hz), 3.33-3.22(1H, m), 2.83(6H, d, J=1.9Hz), 1.99-1.83(1H, m), 1.78(1H, d, J=14.5Hz), 1.26(3H, d, J=6.1Hz). MS(ESI): m/z 498(M⁺+H).

[0836] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(苯并噻唑-2-基)乙酰氨基大观霉素三氢溴酸盐(1491): ¹H NMR(D₂O, 400MHz): δ8.03(2H, dd, J=17.1Hz, 8.1Hz), 7.65-7.57(1H, m), 7.57-7.48(1H, m), 5.03(1H, s), 4.77(1H, t, J=2.7Hz), 4.44-4.37(1H, m), 4.23(1H, t, J=3.1Hz), 4.16-3.89(4H, m), 3.53(1H, dd, J=8.3Hz, 2.8Hz), 3.27(1H, dd, J=10.1Hz, 2.8Hz), 2.83(6H, d, J=5.2Hz), 2.23(1H, s), 1.97-1.85(1H, m), 1.80(1H, dd, J=12.2Hz, 2.3Hz), 1.26(3H, d, J=6.1Hz). MS(ESI): m/z 509(M⁺+H).

[0837] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-氟苯-1-基)甲酰氨基大观霉素二盐酸盐(1492): ¹H NMR(D₂O, 400MHz): δ7.62(2H, m), 7.38-7.24(2H, m), 5.05(1H, s), 4.77(1H, s), 4.47(1H, dd, J=10.9Hz, 10.0Hz), 4.40(1H, t, J=2.9Hz), 4.18-3.95(3H, m), 3.58(1H, m), 3.30(1H, dd, J=10.2Hz, 2.8Hz), 2.87(6H, d, J=7.8Hz), 2.06-1.87(2H, m), 1.30(3H, d, J=6.1Hz). MS(ESI): m/z 456(M⁺+H).

[0838] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2(S)-4-氨基-2-羟基)丁酰氨基大观霉素三盐酸盐(1493): ¹H NMR(D₂O, 400MHz): δ5.03(1H, s), 4.76(1H, s), 4.45-4.34(2H, m), 4.19(1H, t, J=3.1Hz), 4.14-3.92(3H, m), 3.56-3.50(1H, m), 3.27(1H, dd, J=10.2Hz, 2.8Hz), 3.16(2H, t, J=6.7Hz), 2.84(6H, d, J=3.4Hz), 2.16(1H, m), 2.07-1.89(2H, m), 1.78(1H, dd, J=12.4Hz, 2.2Hz), 1.26(3H, d, J=6.1Hz). MS(ESI): m/z 435(M⁺+H).

[0839] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[2(R)-氨基]丙酰基氨基大观霉素三盐酸盐(1501): ¹H NMR(D₂O, 400MHz): δ4.34(2H, t, J=8.0Hz), 4.15(1H, s), 4.08(1H, d, J=8.0Hz), 3.88-4.04(2H, m), 3.46-3.52(1H, m), 3.31(2H, s), 3.19-3.25(1H, m), 2.79(6H, d, J=4.0Hz), 1.82-1.93(1H, m), 1.71(1H, d, J=16.0Hz), 1.49(3H, d, J=8.0Hz), 1.21(3H, d, J=8.0Hz). MS(ESI): m/z 405(M⁺+H).

[0840] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[2(S)-(2-氨基乙酰氨基)-3-苯基]-丙酰基氨基大观霉素三盐酸盐(1502): ¹H NMR(D₂O, 400MHz): δ7.07-7.25(5H, m), 4.26-4.36(2H, m), 3.85-3.94(2H, m), 3.70-3.83(3H, m), 3.38-3.50(1H, m), 3.31(2H, s), 3.15-3.23(2H, m), 2.96-3.08(2H, m), 2.77(6H, d, J=4.0Hz), 1.78-1.88(1H, m), 1.54-1.69(1H, m), 1.18(3H, d, J=8.0Hz). MS(ESI): m/z 538(M⁺+H).

[0841] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-3-苯甲酰氨基丙酰基氨基大观霉素二盐酸盐(1503): ^1H NMR(D_2O , 400MHz): δ 7.73(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.57-7.63(2H, m), 7.51(2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 4.34(2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 4.11(1H, s), 3.93(2H, p, $J=8.0\text{Hz}$), 3.57-3.83(3H, m), 3.43-3.51(1H, m), 3.32(1H, s), 3.19-3.25(1H, m), 2.79(6H, s), 2.51-2.71(2H, m), 1.71-1.82(1H, m), 1.55(1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 0.97(3H, d, $J=4.0\text{Hz}$). MS(ESI): m/z 509(M^+H).

[0842] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-3-(2-苯基乙酰氨基)丙酰基氨基大观霉素二盐酸盐(1504): ^1H NMR(D_2O , 400MHz): δ 7.23-7.42(5H, m), 4.35(2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 4.07(1H, s), 3.83-4.01(3H, m), 3.39-3.57(3H, m), 3.17-3.36(4H, m), 2.79(6H, s), 2.46(2H, br. s), 1.74-1.86(1H, m), 1.58(1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 1.18(3H, d, $J=4.0\text{Hz}$). MS(ESI): m/z 523(M^+H).

[0843] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2,2-二苯基)乙酰氨基大观霉素二盐酸盐(1514): ^1H NMR(D_2O , 400MHz): δ 7.46-7.31(10H, m), 5.30(1H, s), 4.91(1H, s), 4.76(1H, s), 4.40(1H, dd, $J=11.0\text{Hz}$, 9.7Hz), 4.23(1H, t, $J=3.0\text{Hz}$), 4.05-3.90(3H, m), 3.53(1H, dd, $J=11.1\text{Hz}$, 2.7Hz), 3.27(1H, dd, $J=9.9\text{Hz}$, 2.7Hz), 2.84(6H, s), 1.97-1.86(1H, m), 1.77(1H, dd, $J=12.4\text{Hz}$, 2.2Hz), 1.23(3H, d, $J=6.1\text{Hz}$). MS(ESI): m/z 528(M^+H).

[0844] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-[2(S)-氨基, 3-苯基]丙酰基氨基大观霉素三盐酸盐(1515): ^1H NMR(400MHz, D_2O): δ 7.32-7.42(3H, m), 7.22-7.29(2H, m), 4.29(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 4.00(1H, s), 3.83-3.94(2H, m), 3.39-3.58(2H, m), 3.15-3.34(3H, m), 2.97-3.14(2H, m), 2.77(6H, s), 1.59-1.71(1H, m), 1.09-1.17(1H, m), 1.06(3H, d, $J=4.0\text{Hz}$). MS(ESI): m/z 481(M^+H).

[0845] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-溴吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素三氢溴酸盐(1516): ^1H NMR(D_2O , 400MHz): δ 8.77(1H, s), 8.33(1H, s), 7.58(1H, s), 5.03(1H, s), 4.78(1H, s), 4.42(1H, dd, $J=10.9\text{Hz}$, 9.9Hz), 4.20(1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 4.14-3.95(5H, m), 3.55(1H, dd, $J=11.2\text{Hz}$, 2.5Hz), 3.29(1H, dd, $J=10.1\text{Hz}$, 2.7Hz), 2.85(6H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 1.96-1.88(1H, m), 1.79(1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 1.28(3H, d, $J=6.1\text{Hz}$). MS(ESI): m/z 531, 533(M^+H).

[0846] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-苯基噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素三氢溴酸盐(1517): ^1H NMR(D_2O , 400MHz): δ 7.94(2H, dd, $J=7.8\text{Hz}$, 1.7Hz), 7.67-7.55(3H, m), 7.51(1H, s), 5.03(1H, s), 4.48-4.38(1H, m), 4.21(1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 4.14-3.92(5H, m), 3.55(1H, dd, $J=11.1\text{Hz}$, 2.6), 3.29(1H, dd, $J=10.1\text{Hz}$, 2.8Hz), 2.85(6H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 1.95-1.87(1H, m), 1.81(1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 1.27(3H, d, $J=6.1\text{Hz}$). MS(ESI): m/z 535(M^+H).

[0847] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(吡啶-2-基)丙酰基氨基大观霉素三氢溴酸盐(1518): ^1H NMR(D_2O , 400MHz): δ 8.60-8.56(1H, m), 8.45(1H, td, $J=8.0\text{Hz}$, 1.6Hz), 7.88-7.82(2H, m), 4.84(1H, s), 4.76(1H, s), 4.29(1H, dd, $J=10.9\text{Hz}$, 9.8Hz), 4.03(1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 3.98-3.81(3H, m), 3.44(1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 3.29(2H, dd, $J=11.6\text{Hz}$, 4.5Hz), 3.22-3.15(1H, m), 2.83(2H, dd, $J=10.2\text{Hz}$, 4.4Hz), 2.75(6H, s), 1.83-1.73(1H, m), 1.52(1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 1.14(3H, d, $J=6.1\text{Hz}$). MS(ESI): m/z 467(M^+H).

[0848] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-苯基吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素三氢溴酸盐(1519): ^1H NMR(D_2O , 400MHz): δ 8.91(1H, s), 8.66(1H, m), 7.88(1H, m), 7.67(2H, m), 7.50(3H, m), 4.91(1H, s), 4.65(1H, s), 4.28(1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 4.12(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 4.03-

3.71(3H,m),3.41(1H,s),3.14(1H,s),2.70(6H,d,J=7.8Hz),1.79(1H,m),1.68(1H,d,J=11.0Hz),1.15(3H,d,J=6.1Hz).MS(ESI):m/z 529(M⁺H).

[0849] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-(苯基氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素三氢溴酸盐(1520):¹H NMR(D₂O,400MHz):δ7.60-7.54(2H,m),7.50-7.43(3H,m),6.76(1H,s),5.00(1H,s),4.42(1H,dd,J=10.9Hz,9.9Hz),4.21(1H,t,J=3.1Hz),4.12-3.95(3H,m),3.84-3.74(2H,m),3.57(1H,dd,J=11.1Hz,2.6Hz),3.30(1H,dd,J=10.2Hz,2.7),2.86(6H,d,J=1.4Hz),1.93(1H,ddd,J=15.0Hz,10.3Hz,3.9Hz),1.78(1H,dd,J=12.3Hz,2.2Hz),1.28(3H,d,J=6.1Hz).MS(ESI):m/z 550(M⁺H).

[0850] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氯苯基)吡啶-2基)乙酰氨基大观霉素三氢溴酸盐(1535):¹H NMR(D₂O,400MHz):δ8.92(1H,d,J=2.2Hz),8.66(1H,dd,J=8.4,2.2Hz),7.90(1H,d,J=8.4Hz),7.69-7.62(2H,m),7.56-7.50(2H,m),4.94(1H,s),4.67(1H,m),4.34-4.28(1H,m),4.13(2H,m),4.07-3.85(3H,m),3.56(1H,q,J=7.1Hz),3.45(1H,dd,J=11.1,2.6Hz),3.19(1H,dd,J=10.2,2.7Hz),2.74(6H,d,J=0.9Hz),1.90-1.78(1H,m),1.70(1H,m),1.19(3H,d,J=6.1Hz).MS(ESI):m/z 563(M⁺H).

[0851] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(喹啉-8-基)羰基氨基大观霉素三氢溴酸盐(1536):¹H NMR(D₂O,400MHz):δ9.10-9.05(1H,m),9.02(1H,d,J=8.5Hz),8.42(1H,d,J=7.3Hz),8.39-8.31(1H,m),7.98(1H,dd,J=8.4,5.3Hz),7.89(1H,t,J=7.9Hz),5.07(1H,s),4.45(1H,t,J=3.0Hz),4.42-4.34(1H,m),4.16-4.05(1H,m),4.01(1H,t,J=10.0Hz),3.91(1H,t,J=10.1Hz),3.50(1H,d,J=11.2Hz),3.21(1H,d,J=10.3Hz),2.77(6H,d,J=13.0Hz),2.01-1.91(2H,m),1.21(3H,d,J=6.1Hz).MS(ESI):m/z 489(M⁺H).

[0852] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-2-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙酰氨基大观霉素四溴化物(1537):¹H NMR(D₂O,400MHz):δ7.84(1H,s),7.34(3H,ddd,J=8.1,4.4,1.5Hz),7.28-7.24(2H,m),5.53(2H,s),4.85(1H,s),4.66(1H,t,J=2.5Hz),4.35-4.25(1H,m),4.05(1H,t,J=3.1Hz),3.89(3H,dt,J=24.4,9.8Hz),3.55(2H,q,J=7.1Hz),3.43(1H,d,J=8.7Hz),3.20-3.13(1H,m),2.73(6H,d,J=2.1Hz),1.82-1.73(1H,m),1.63(1H,dd,J=12.3,2.4Hz),1.13(3H,d,J=6.1Hz).MS(ESI):m/z 533(M⁺H).

[0853] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素三溴化物(1538):¹H NMR(D₂O,400MHz):δ7.39-7.34(2H,m),7.20-7.14(2H,m),6.62(1H,s),4.87(1H,s),4.68-4.66(1H,m),4.30(1H,dd,J=10.9,9.9Hz),4.09(1H,t,J=3.0Hz),3.91(3H,m),3.65(1H,d,J=3.8Hz),3.55(1H,q,J=7.1Hz),3.46-3.41(1H,m),3.18(1H,dd,J=10.2,2.7Hz),2.74(s,6H),1.86-1.77(1H,m),1.66(1H,d,J=14.6Hz),1.16(3H,d,J=6.1Hz).MS(ESI):m/z 568(M⁺H).

[0854] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((3-氟苯基)氨基)噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素三溴化物(1539):¹H NMR(D₂O,400MHz):δ7.40(1H,td,J=8.2,6.6Hz),7.22-7.13(2H,m),6.99(1H,td,J=8.6,2.4Hz),6.67(1H,s),4.88(1H,s),4.67(1H,t,J=2.8Hz),4.35-4.21(1H,m),4.09(1H,t,J=3.1Hz),4.01-3.83(3H,m),3.66(1H,d,J=1.8Hz),3.58-3.53(1H,m),3.44(1H,dd,J=7.7,3.4Hz),3.18(1H,dd,J=10.2,2.7Hz),2.74(6H,s),1.86-1.76(1H,m),1.71-1.62(1H,m),1.14(3H,d,J=6.1Hz).MS(ESI):m/z 568(M⁺H).

[0855] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲氧基)苯基)氨基)-噻唑-4-基)乙酰氨基

大观霉素三溴化物(1540): ^1H NMR(D_2O , 400MHz): δ 7.45-7.41(2H, m), 7.35(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.65(1H, s), 4.88(1H, s), 4.67(1H, t, $J=2.8\text{Hz}$), 4.30(1H, dd, $J=10.9, 9.9\text{Hz}$), 4.09(1H, t, $J=3.1\text{Hz}$), 4.00-3.83(3H, m), 3.66(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 3.55(1H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.44(1H, dd, $J=7.7, 3.4\text{Hz}$), 3.18(1H, dd, $J=10.2, 2.8\text{Hz}$), 2.74(6H, s), 1.86-1.75(1H, m), 1.71-1.63(1H, m), 1.15(3H, d, $J=6.1\text{Hz}$). MS(ESI): m/z 634(M^+H).

[0856] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(2-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)-噻唑-4-基)乙酰氨基大观霉素三溴化物(1541): ^1H NMR(D_2O , 400MHz): δ 7.71(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.51(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.71(1H, s), 4.88(1H, s), 4.68-4.66(1H, m), 4.30(1H, dd, $J=11.0, 9.9\text{Hz}$), 4.09(1H, t, $J=3.0\text{Hz}$), 3.98-3.84(3H, m), 3.67(1H, s), 3.55(1H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.43(1H, m), 3.18(1H, dd, $J=10.2, 2.7\text{Hz}$), 2.74(s, 6H), 1.86-1.75(1H, m), 1.67(1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 1.14(3H, d, $J=6.1\text{Hz}$). MS(ESI): m/z 618(M^+H).

[0857] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(4-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素三溴化物(1542): ^1H NMR(D_2O , 400MHz): δ 8.90(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.66(1H, dd, $J=8.4, 2.2\text{Hz}$), 7.91(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.74-7.66(2H, m), 7.29-7.21(2H, m), 4.94(1H, s), 4.69-4.67(1H, m), 4.35-4.27(1H, m), 4.16(1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 4.14-4.11(1H, m), 4.07-3.85(3H, m), 3.56(1H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.49-3.42(1H, m), 3.19(1H, dd, $J=10.2, 2.6\text{Hz}$), 2.75(s, 6H), 1.90-1.77(1H, m), 1.70(1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 1.19(3H, d, $J=6.1\text{Hz}$). MS(ESI): m/z 547(M^+H).

[0858] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(5-(3-甲氧基苯基)吡啶-2-基)乙酰-氨基大观霉素三溴化物(1543): ^1H NMR(D_2O , 400MHz): ^1H NMR(400MHz, D_2O) δ 8.90(1H, s), 8.63(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.87(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.47(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.25(1H, s), 7.10(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 4.94(1H, s), 4.31(1H, t, $J=10.4\text{Hz}$), 4.13(2H, s), 4.06-3.87(3H, m), 3.83(s, 3H), 3.56(1H, dd, $J=14.2, 7.1\text{Hz}$), 3.44(1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 3.18(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 2.74(s, 6H), 1.87-1.81(1H, m), 1.70(1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 1.19(3H, d, $J=6.0\text{Hz}$). MS(ESI): m/z 559(M^+H).

[0859] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-氯吡啶-2-基)乙酰氨基大观霉素三溴化物(1544): ^1H NMR(D_2O , 400MHz): ^1H NMR(400MHz, D_2O) δ 8.57(1H, dd, $J=5.3, 1.8\text{Hz}$), 7.87-7.85(2H, m), 4.93(1H, s), 4.69-4.66(1H, m), 4.34-4.28(1H, m), 4.11(1H, t, $J=3.0\text{Hz}$), 4.09-3.83(m, 5H), 3.45(1H, dd, $J=11.1, 2.6\text{Hz}$), 3.19(1H, dd, $J=10.2, 2.8\text{Hz}$), 2.74(6H, d, $J=0.9\text{Hz}$), 1.87-1.78(1H, m), 1.69(1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 1.18(3H, d, $J=6.1\text{Hz}$). MS(ESI): m/z 487(M^+H).

[0860] 合成3'-脱氧3'-烷基氨基大观霉素(1419、1420和1421)的一般方法: 室温下向搅拌的 NaBH_4 (10mmol)和二Cbz保护的酰胺(1mmol)的无水二噁烷(10mL)混悬液中加入在二噁烷(2mL)中的 CF_3COOH (10mmol)。停止放出气体后, 加热混合物回流2h, 冷却, 倒入水(50mL)中, 并用 CH_2Cl_2 (2x 30mL)萃取, 用水(30mL)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 蒸发, 并通过柱色谱纯化残留物。通过将保护的酰胺溶解于含10%Pd-C(50%质量)的1.25MHC1在MeOH和EtOH(1:1)中的混合物中, 从而实现氨基保护基团的脱保护。室温下在30Psi/ H_2 下氢化混合物2小时, 过滤并浓缩。用冷乙醚研磨得到的固体, 过滤并用过量的乙醚洗涤得到的固体, 在真空中干燥, 得到目标3'-脱氧3'-烷基氨基大观霉素。

[0861] 合成3'-脱氧3'-烷基氨基大观霉素(1422-1425)的一般方法: 室温下将在无水

EtOH(10mL)中的6,8-二苄氧羰基4(R)-氨基大观霉素(1mmol)和相应的芳基醛(1.2mmol)搅拌5h。加入PtO₂(催化剂),并在室温下在30Psi/H₂中将混合物氢化过夜,过滤,浓缩,并通过柱色谱法纯化。通过将保护的酰胺溶解于含10%Pd-C (50%质量)的1.25M HCl在MeOH和EtOH(1:1)中的混合物中,从而实现氨基CBz保护基团的脱保护。室温下在30Psi/H₂下氢化混合物2小时,过滤并浓缩。用冷乙醚研磨得到的固体,过滤并用过量的乙醚洗涤得到的固体,在真空中干燥,得到目标3'-脱氧3'-烷基氨基大观霉素。

[0862] 个体3'-脱氧3'-烷基氨基大观霉素化合物的分析数据:

[0863] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-环丙基甲基氨基大观霉素三盐酸盐(1419):¹HNMR(CD₃OD, 500MHz): δ 5.01(1H,s),4.33(1H,t,J=10.2Hz),3.99(1H,t,J=9.5Hz),3.88(1H,t,J=10.0Hz),3.62-3.67(3H,m),3.42-3.53(1H,m),3.05-3.11(3H,m),2.81(3H,s),2.78(3H,s),1.99-2.08(1H,m),1.62-1.82(1H,m),1.28(3H,d,J=5.6Hz),1.14-1.19(1H,m),0.72(2H,d,J=5.3Hz),0.43(2H,d,J=16.6Hz);MS(ESI):m/z 388(M⁺+H).

[0864] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲基)丁基氨基大观霉素三盐酸盐(1420):¹HNMR(CD₃OD,500MHz): δ 5.04(1H,s),4.39(1H,t,J=10.5Hz),3.84-4.00(3H,m),3.67-3.77(2H,m),3.06-3.23(4H,m),2.89(3H,s),2.85(3H,s),2.12-2.22(2H,m),1.62-1.74(3H,m),1.34(3H,d,J=5.8Hz),1.01(6H,br s);¹³CNMR(CD₃OD,125MHz): δ 93.2,88.9,75.5,70.2,69.0,66.5,66.2,61.7,61.5,60.0,58.4,37.5,34.1,30.5,MS(ESI):m/z 404(M⁺+H).

[0865] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-十二烷基氨基大观霉素三盐酸盐(1421):¹HNMR(D₂O, 500MHz): δ 5.03(1H,s),4.28-4.37(1H,m),4.03(2H,t,J=9.7Hz),3.96(1H,t,J=10.0Hz),3.75(1H,t,J=10.0Hz),3.53(1H,d,J=8.5Hz),3.84-3.42(1H,m),3.09-3.26(3H,m),3.02(1H,d,J=15.6Hz),2.81(8H,s),1.98-2.10(1H,m),1.67-1.72(1H,m),1.28(20H,br s),0.82(3H,d,J=6.5Hz);¹³C NMR(CD₃OD,125MHz): δ 94.8,90.4,71.9,70.3,67.6,63.2,61.0,33.2,30.8,27.8,23.8,21.1;MS(ESI):m/z 502(M⁺+H).

[0866] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-呋喃-2基-甲基氨基大观霉素三盐酸盐(1422):¹HNMR(D₂O,500MHz): δ 7.61(1H,s),6.68(1H,d,J=2.4Hz),6.51(1H,s),5.04(1H,s),4.47(1H,s),4.28-4.36(3H,m),4.01-4.09(2H,m),3.90-3.97(1H,m),3.81-3.90(1H,m),3.46-3.54(1H,m),3.24-3.26(1H,m),2.81(6H,s),1.89-2.17(2H,m),1.28(3H,d,J=5.6Hz);MS(ESI):m/z 414(M⁺+H).

[0867] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(3-甲氧基)苄基氨基大观霉素三盐酸盐(1423):¹HNMR(D₂O,500MHz): δ 7.44(1H,t,J=8.5Hz),7.11(3H,d,J=7.8Hz),5.02(1H,s),4.26-4.54(3H,m),3.92-4.06(3H,m),3.84(3H,s),3.40-3.54(2H,m),3.20-3.26(2H,m),2.80(6H,s),2.06(1H,d,J=15.6Hz),1.92-1.98(1H,m),1.28(3H,d,J=5.8Hz);MS(ESI):m/z 454(M⁺+H).

[0868] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-4-氟苄基氨基大观霉素三盐酸盐(1424):¹HNMR(D₂O, 500MHz): δ 7.52(2H,t,J=7.5Hz),7.22(2H,t,J=8.5Hz),5.02(1H,s),4.41(2H,dd,J=13.4Hz),4.29(1H,t,J=10.5Hz),4.00-4.09(3H,m),3.95(1H,t,J=10.0Hz),3.49(2H,t,J=14.4Hz),3.24(1H,d,J=10.2Hz),2.80(3H,s),2.78(3H,s),2.09(1H,d,J=15.8Hz),1.95-2.00(1H,m),1.27(3H,d,J=5.8Hz);MS(ESI):m/z 442(M⁺+H).

[0869] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-(4-甲基)苄基氨基大观霉素三盐酸盐(1425):¹HNMR(D₂O,

500MHz): δ 7.35(4H,dd, $J=7.5$ Hz),5.01(1H,s),4.38(2H,dd, $J=13.1$ Hz),4.28(1H,t, $J=10.5$ Hz),4.00-4.09(3H,m),3.94(1H,t, $J=10.0$ Hz),3.50(1H,d, $J=10.9$ Hz),3.42(1H,br s),3.25(1H,d, $J=10.0$ Hz),2.80(3H,s),2.77(3H,s),2.35(3H,s),2.06(1H,d, $J=15.8$ Hz),1.95(1H,t, $J=11.7$ Hz),1.27(3H,d, $J=5.8$ Hz);MS(ESI): m/z 438(M^+H).

[0870] 3'-二氢-3'-脱氧-4(R)-2苯基乙基氨基大观霉素三盐酸盐(1450): 1 HNMR(D_2O , 400MHz): δ 7.32-7.42(3H,m),7.22-7.29(2H,m),5.01(1H,s),4.38(2H,dd, $J=13.1$ Hz),4.28(1H,t, $J=10.5$ Hz),4.00-4.09(3H,m),3.94(1H,t, $J=10.0$ Hz),3.50(1H,d, $J=10.9$ Hz),3.42(1H,br s),3.25(1H,d, $J=10.0$ Hz),2.62(2H,m),2.77(3H,s),2.35(3H,s),2.06(1H,d, $J=15.8$ Hz),1.95(1H,t, $J=11.7$ Hz),1.27(3H,d, $J=5.8$ Hz);MS(ESI): m/z 438(M^+H).

[0871] 实施例2

[0872] 一般体外和体内方法

[0873] MIC测定:应用根据临床实验标准研究所(Clinical Laboratory Standards Institute)(CLSI;National,C.F.C.L.S.,Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically-Seventh Edition: Approved Standard M7-A7,CLSI,Wayne,Pennsylvania,美国,2008)的微肉汤稀释方法测定MIC,并通过目视检查读数。首先在96孔圆底微量滴定板(Nalge Nunc International, Rochester,New York,美国)中制备在100 μ L适当肉汤培养基中的2倍系列稀释的抗生素。往每一孔中加入等体积(100 μ L)的含有约 10^5 细菌cfu/mL的细菌肉汤接种物,以得到从200 μ g/mL开始的药物终浓度,并在37 $^{\circ}$ C有氧温育所述板。结核分枝杆菌和牛分枝杆菌BCG微量滴定板温育7天,而其他菌株温育过夜。抗结核分枝杆菌的MIC还通过基于CLSI琼脂比例方法的方法估测。简而言之,在2mL 7H11琼脂中用2倍系列稀释的抗生素配备24孔板,并用约105cfu接种,温育3周。温育后,在所有情况下均将MIC记录为阻止细菌生长的最低药物浓度。

[0874] 方格板协同作用测试:通过在96孔圆底板中的方格板滴定方法,一式三份地评估了与利福平、异烟肼及乙胺丁醇联合的1329的抗结核分枝杆菌H37Rv的活性。评估了与链霉素的类似组合,用作比较。板含有在共200 μ L体积肉汤中的细菌接种物(10^5 cfu/mL)和2倍系列稀释的各抗生素。每一稀释药物的最大和最小浓度是它们MIC的至少 ± 4 倍。37 $^{\circ}$ C温育7天后,通过目视检测读取药物组合的MIC,并如Eliopoulos等描述的那样计算抗结核分枝杆菌H37Rv的分级抑制浓度(FIC)指数。参见Eliopoulos等,Antimicrobial Combinations,在In Antibiotics in Laboratory Medicine中,Williams和Wilkins,Co.,Baltimore,Maryland,美国,2000,第432-449页。FIC指数解释如下: ≤ 0.5 ,协同; >0.5 至4,相加;以及 >4 ,拮抗。参见Odds,F.C.,J.Antimicrob.Chemother.,52,1(2003)。

[0875] 耐药突变体的选择和显型表征:通过将100 μ L饱和培养物铺在含有4、8和16 $\times$ 琼脂MIC的药物的7H11琼脂板上,从而测定抗结核分枝杆菌H37Rv的自发突变频率。在室温下温育板3周,将耐药克隆数除以活细胞总数记录为突变频率。然后从选择板中随机挑取分离的克隆,并接种至含有选择它们的抗生素浓度的7H9肉汤中。然后使能再生长的克隆在不存在由肉汤微稀释确定的药物和抗生素MIC的情况下生长至对数中期。

[0876] 检测大观霉素耐药突变:为确定结核分枝杆菌中耐大观霉素的遗传机制,应用来

自Integrated DNA Technologies(Coralville,Iowa,美国)的各自的寡核苷酸引物PCR扩增16S rRNA和rpsE基因。在降落PCR循环条件下,应用16S-F(5'-CCG TTT GTT TTG TCA GGA TA)(SEQ ID NO:1)和16S-R(TTC TCA AAC ACC ACA CCC CA)(SEQ ID NO:2)扩增16S rRNA,以及用rpsE-F(5'-GGC GTG CCG GGT GAC AAA AAG G)(SEQ ID NO:3)和rpsE-R(5'-GAA TCC TTC GTA AGC CCA)(SEQ ID NO:4)扩增rpsE。应用Qiagen的MINELUTE™ PCR试剂盒(Qiagen,N.V.,Venlo,荷兰)纯化扩增子,并应用ABI Model 3130XL Genetic Analyzer(Applied Biosystems,Foster City,California,美国)由Molecular Resource Center,University of Tennessee Health Science Center (Memphis,Tennessee,United States of America)测序。然后应用软件程序CLC Main Workbench(CLC bio,Aarhus,Denmark)分析序列色谱图。

[0877] 细胞毒性:在补充有10%胎牛血清(FBS)的Dulbecco改良的Eagle培养基(DMEM)中培养Vero上皮细胞(来自非洲绿猴;美国模式培养物保藏所(ATCC)CCL-81;Manassas, Virginia,美国),并保持潮湿温育器中(37℃,5%CO₂)。用细胞刮刀移出细胞,通过离心收集,以~10⁶细胞/mL重悬于新鲜培养基中,分配至96孔微量滴定板中(100μL/孔),并在37℃温育18小时。然后加入在含FBS的DMEM中的2倍系列稀释的测试化合物(800-0.4mg/L),并再温育细胞72小时。从一式三份的研究中,应用MTT细胞增殖测试法(ATCC,Manassas, Virginia,美国)以比色法评估化合物的细胞病变效力。从应用GraphPad prism 5(GraphPad Software,San Diego,California,美国)作图的剂量反应曲线中获得IC₅₀数据。

[0878] 大肠杆菌S30转录/翻译测试:可商购的大肠杆菌S30测试(Promega,Madison, Wisconsin,美国)监控荧光素酶产量,并且如生产商描述的那样进行。反应在由10μL Premix、2.5μL复合氨基酸、7.5μL S30提取物、2.5μL抑制剂或DMSO(2.5%)、1μL pBESTluc质粒(1μg)和1.5μL无核酸酶水组成的25μL体积中进行。将反应物温育30分钟,然后通过置于冰上5分钟终止反应。然后,加入50μL荧光素酶测试试剂(Promega,Madison,Wisconsin,美国),并在BioTek SYNERGY™ HT板读数器(BioTek Instruments,Inc.,Winooski, Vermont,美国)中获得荧光读数。从应用GraphPad prism 5(Graph Pad Software,San Diego,California,美国)作图的剂量反应曲线中获得IC₅₀数据。应用化合物1329的测定的微摩尔IC₅₀值,检查了其他大观霉素衍生物。

[0879] 体外微粒体代谢稳定性:应用收集的兔肝微粒体制备物(Cellzdirect,Austin, Texas,美国)评估化合物的体外微粒体代谢稳定性。通过将25μL微粒体蛋白溶液(10mg/mL)添加至25μL测试化合物(20μM)和200μLNADPH再生溶液(在pH 7.4磷酸盐缓冲溶液中的1.3mM NADP⁺、3.3mM葡萄糖-6-磷酸、3.3mM MgCl₂和1单位/mL葡萄糖-6-磷酸脱氢酶)中从而开始反应。37℃温育反应混合物,并分别在0、5、10、15、30、45、60和90分钟取样。含有上述组分但应用失活微粒体的反应混合物用作对照。所有样品均应用LC-MS/MS测试进行分析。在温育期间监测母体化合物的消失。通过比较温育前和温育后分析物浓度,从而估测保持完整的母体化合物的百分比。

[0880] 蛋白质结合:应用平衡渗析法测定化合物的蛋白质结合。在大鼠血浆中制备生物相关浓度的测试化合物(低和高)。将200μL血浆样品置于中央腔室中,并将350μL空白等渗磷酸盐缓冲液(pH 7.4)加入到渗析装置(MW截断值6000-8000D, **RED®**装置,Pierce Biotechnology Inc,Rockford,Illinois,美国)的周围腔室中。用密封件盖住所述腔室,并

在设置为100rpm的振荡器上37℃温育4小时。温育结束时,测量血浆和接收缓冲液的体积,以确定和解决体积转移(如果有的话)。将等分量的血浆和缓冲液用于应用LC-MS/MS测试法确定药物浓度。作为缓冲液中和血浆中的浓度的比值计算药物的游离部分。

[0881] 药物代谢动力学研究:从Harlan Bioscience(Indianapolis,Indiana,美国)获得重约225g的插管雄性Sprague-Dawley大鼠(对于口服研究,仅插颈静脉,而对于静脉内研究,则插颈静脉和股静脉)。在可任意获得食物和水的情况下,将动物保持在12小时光/暗周期中。使大鼠组(n=4)分别地接受10mg/kg或100mg/kg剂量水平的静脉内(IV)或口服剂量的测试化合物。对于口服施用,使动物空腹过夜并直到施用测试化合物4小时之后。给药前以及在给药后直到48小时的预定时间点收集系列血液样品(约250μL)。立即通过离心(4℃, 10,000rpm,10分钟)分离血浆,并储存在-80℃,直到分析。药物施用后48小时期间收集尿样。所述研究方案得到了田纳西大学健康科学中心的机构动物护理和使用委员会(Memphis,Tennessee,美国)的批准。

[0882] 样品制备和LC-MS/MS测试:通过将测试化合物掺至50μL空白大鼠血浆中,从而构建每一测试化合物的7.81-1000μg/L范围内的校准曲线。将与测试化合物结构上相似的类似物即化合物1369用作所有校准标准品和所有血浆标本的内标(IS)。通过添加4体积含IS的冰冷甲醇沉淀血浆蛋白。涡旋振荡这些样品,并在冰上保持20分钟。之后,在4℃以10,000rpm离心样品10分钟,如果需要的话则稀释上清液,并将其注射至LC-MS/MS中用于分析。应用由两个泵、联机脱气器、系统控制器和CTC Leap自动取样器(Leap Technologies, Carrboro, North Carolina, 美国)组成的Shimadzu液相色谱仪(Shimadzu Corporation, Kyoto, 日本)进行色谱分离。以0.4mL/分钟的流速使用甲醇和10mM醋酸铵(pH 3.5)的梯度。应用用保护柱保护的**Phenomenex®**Luna 3μHILIC、100x 4.6mm柱(Phenomenex, Torrance, California, 美国)用于分离。将10μL样品注射至柱中,并将洗脱物直接导入装备有电喷雾离子源的API 3000三重-四极杆质谱仪(Applied Biosystems ABI/MDS-Sciex, Foster City, California, 美国)中。在阳离子模式下,以7psi的雾化器气体(NEB)、8psi的帘幕气体(CUR)、10psi的碰撞气体(CAD)、+4000V的离子喷射电压(IS)和500℃的温度(TEM)操作所述仪器。得到的多重反应监测色谱图用于通过应用Analyst软件版本1.4.1(Applied Biosystems ABI/MDS-Sciex, Foster City, California, 美国)进行定量。

[0883] 药物代谢动力学数据分析:通过非隔室分析法分析口服剂量的血浆浓度-时间数据。应用具有推注输入和一阶输出的双室开放模型用于分析IV血浆浓度-时间数据。通过梯形规则将时间外推至无穷大来计算从时间0至无穷大的血浆浓度-时间曲线下面积(AUCinf)。应用 $MRT = AUMC_{inf} / AUC_{inf}$ 计算IV剂量的平均停留时间(MRT),即颗粒保持在系统隔室中的时间的平均量,其中AUMCinf是当浓度-时间曲线外推至无穷大时力矩曲线(moment curve)下的面积。应用等式 $CL = Dose_{iv} / AUC_{inf, iv}$ 计算系统清除率(CL),其中Doseiv和AUCinf,iv分别是IV剂量以及从时间0至无穷大血浆浓度-时间曲线下的相应面积。应用 $V_{ss} = MRT * CL$ 从IV数据中获得稳态(Vss)下分布体积的估计值。应用 $F = (AUC_{inf, oral} * Dose_{iv}) / (AUC_{inf, iv} * Dose_{oral})$ 计算口服利用度(F),其中Doseoral、Doseiv、AUCinf,iv和AUCinf,oral分别是口服剂量和IV剂量,以及从时间0至无穷大血浆浓度-时间曲线下的相应面积。将Davies等.(Pharm. Res., 10(7), 1093-1095(1993))获得的大鼠的生理学参数用于计算排泄比和肝脏提取率。

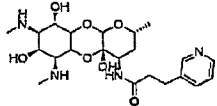
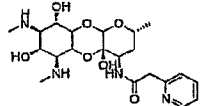
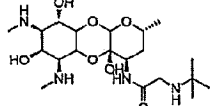
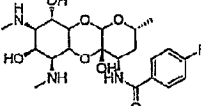
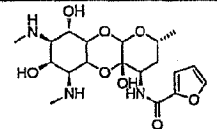
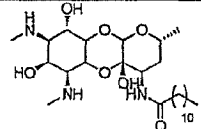
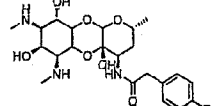
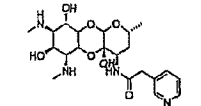
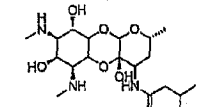
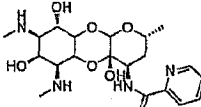
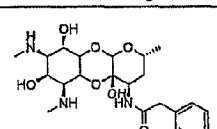
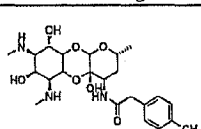
[0884] 实施例3

[0885] 抗结核活性

[0886] 在96孔板中通过药物微肉汤稀释,在补充有10%ADC培养基的Middlebrook 7H9中测定大观霉素类似物抗结核分枝杆菌H37Rv的抗结核活性。将板在37℃温育7天,然后根据之前描述的方法目测读出生长抑制。例如参见Hurdle等, J. Antimicrob. Chemother, 62(5), 1037-1045(2008)。结果显示于表1和表2中。

[0887] 表1. 3'-脱氧3'(R)-酰基氨基大观霉素的抗结核活性

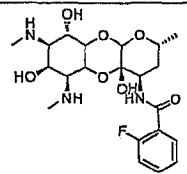
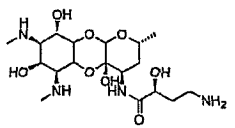
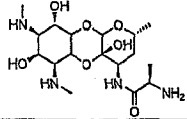
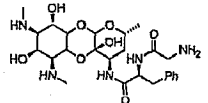
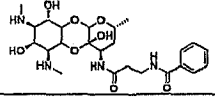
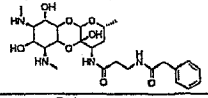
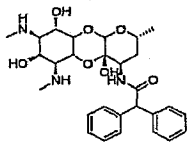
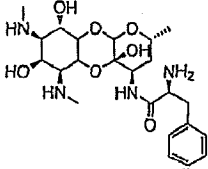
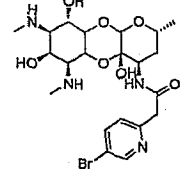
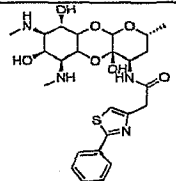
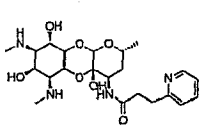
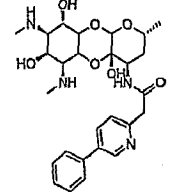
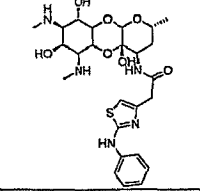
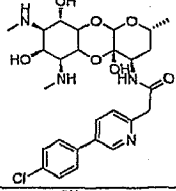
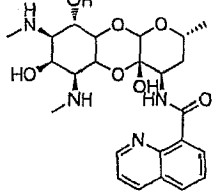
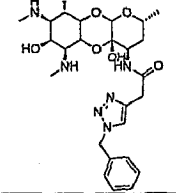
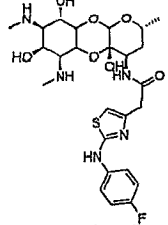
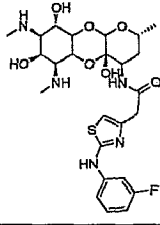
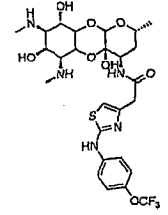
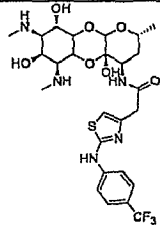
[0888]

化合物 编号	结构	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	化合物 编号	结构	MIC ($\mu\text{g/mL}$)
1299		25	1329		0.8
1351		25	1364		50
1365		100	1366		1.6
1367		3.1	1368		12.5
1369		200	1370		100
1398		6.1	1399		6.1

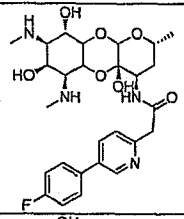
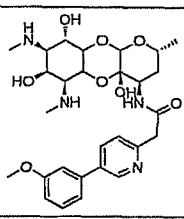
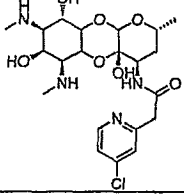
[0889]

1400		12.5	1411		25
1412		25	1413		100
1439		>200	1443		1.6
1444		3.1	1445		0.4
1446		12.5	1447		50
1448		200	1449		25
1453		>200	1465		3.12
1466		6.25	1467		200
1469		200	1470		200
1485		200	1486		200
1487		200	1489		6.25
1490		6.25	1491		1.6

[0890]

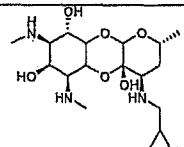
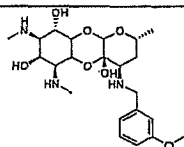
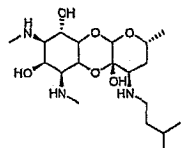
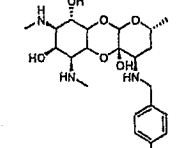
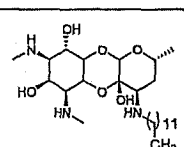
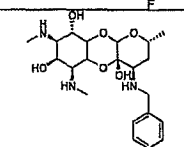
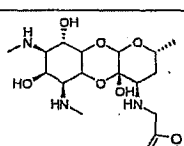
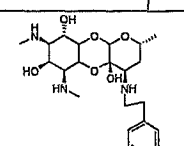
1492		>200	1493		>200
1501		>200	1502		>200
1503		>200	1504		>200
1514		>200	1515		200
1516		1.56	1517		50
1518		50	1519		3.12
1520		6.25	1535		3.12
1536		>200	1537		50
1538		6.25	1539		6.25
1540		6.25	1541		6.25

[0891]

1542		3.12	1543		6.25
1544		0.8		大观霉素	25

[0892] 表2.3'-脱氧3'(R)-烷基氨基大观霉素的抗结核活性

[0893]

化合物 编号	结构	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	化合物 编号	结构	MIC ($\mu\text{g/mL}$)
1419		50	1423		200
1420		200	1424		200
1421		25	1425		1000
1422		200	1450		200

[0894] 多个化合物显示出良好的抗结核MIC值,其中许多具有与大观霉素相比更好的抗结核活性。就结构改变和MIC值而言,这一系列的构效关系非常紧密。不受任何一个理论所束缚,相信这指示了与核糖体受体位点的特异性结合以及摄入抑制剂到结核杆菌的严格规则。

[0895] 实施例4

[0896] 抗细菌活性

[0897] 测定了大观霉素的合成类似物抗多种其他临床上重要的革兰氏阳性和革兰氏阴性病原体的MIC,所述病原体包括金黄色葡萄球菌、粪肠球菌、炭疽杆菌、酿脓链球菌、肺炎链球菌、大肠杆菌、绿脓杆菌、洋葱伯霍尔德杆菌、奇异变形杆菌、普通变形杆菌、肺炎克雷伯杆菌、鲍氏不动杆菌和嗜麦芽糖寡养单胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)。这些结果显示于表3和4中。

[0898] 表3. 抗革兰氏阳性细菌的活性*

化合物#	MIC $\mu\text{g/mL}$				
	金黄色葡萄球菌	酿脓链球菌	肺炎链球菌	粪肠球菌	炭疽杆菌 34F2
1299	200	200	200	>200	200
1329	50	50	6.25	100	50
1351	200	100	200	>200	50
1364	>200	100	>200	>200	200
1365	>200	>200	>200	>200	>200
1366	25	>200	25	25	>200
1367	50	50	50	200	50
1368	50	>200	>200	>200	6.25
1369	>200	>200	>200	>200	200
1370	>200	>200	>200	>200	50
1398	100	50	100	>200	100
1399	50	25	25	200	100
1411	50	50	50	200	100
1412	50	25	25	200	100
1413	50	200	>200	>200	200
1419	100	50	100	200	50
1420	100	200	100	200	50
1421	200	50	200	200	200
1422	25	200	50	12.5	12.5
1423	200	25	200	>200	200
1424	50	50	25	100	100
1425	50	12.5	100	100	100
1439	25	>200	12.5	50	50
1400	>200	>200	100	100	200
1443	50	6.25	12.5	50	1.6

[0899]

[0900]

1444	100	25	25	50	6.25
1445	25	12.5	12.5	25	25
1446	>200	6.25	6.25	200	100
1447	>200	6.25	6.25	100	100
1448	>200	25	25	>200	>200
1449	>200	200	25	>200	>200
1453	>200	25	25	>200	>200
1463	>200	>200	>200	>200	>200
1465	>200	12.5	12.5	100	100
1466	>200	25	12.5	>200	>200
1467	>200	50	50	>200	>200
1469	>200	100	50	50	50
1470	>200	>200	>200	>200	>200
1471	>200	12.5	50	>200	>200
1477	NT	NT	NT	>200	NT
1478	>200	200	>200	>200	>200
1485	>200	25	25	>200	>200
1486	>200	50	>200	>200	>200
1487	>200	50	12.5	>200	>200
1489	100	12.5	12.5	100	>200
1490	100	12.5	12.5	50	>200
1491	100	12.5	6.25	25	>200
1492	>200	50	100	>200	>200
1493	>200	50	50	>200	>200
1501	>200	>200	>200	>200	>200
1502	>200	>200	>200	>200	>200
1503	>200	>200	>200	>200	>200
1504	>200	>200	>200	>200	>200
1514	>200	>200	>200	>200	>200
1515	>200	12.5	6.25	>200	>200
1516	50	6.25	6.25	100	>200
1517	200	6.25	6.25	100	>200
1518	200	6.25	12.5	>200	>200
1519	100	12.5	3.1	25	>200
1520	100	3.1	3.1	100	>200
1535	50	1.6	0.8	3.1	>200
1536	>200	>200	200	>200	>200
1537	100	3.1	3.1	25	>200
1538	100	6.25	3.1	25	>200
1539	100	3.1	3.1	25	>200

[0901]

1540	100	6.25	6.25	25	>200
1541	100	6.25	3.1	25	>200
1542	100	6.25	3.1	25	>200
1543	100	6.25	3.1	12.5	>200
1544	50	12.5	6.25	100	>200
大观霉素 (Spc)	25	25	50	50	25
链霉素(Stp)	0.4	25	12.5	50	0.8

[0902] *表中所列测试生物的全名如下:金黄色葡萄球菌8325或菌株ATCC29213(对于1471-1544);酿脓链球菌ATCC 700294;肺炎链球菌DAW27或菌株R6(对于1443-1544);粪肠球菌ATCC 33186和炭疽杆菌Sterne34F2。NT-未测试。

[0903] 表4. 抗革兰氏阴性细菌的活性*

[0904]

化合物 #	MIC $\mu\text{g/mL}$								
	洋葱伯 霍尔德 杆菌	奇异变 形杆菌	普通变 形杆菌	肺炎克 雷伯杆 菌	鲍氏不 动杆菌	绿脓杆 菌	嗜麦芽 糖寡养 单胞菌	大肠杆菌 K12	大肠杆菌 K12 ΔtolC
1299	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	200
1329	>200	>200	>200	>200	>200	100	200	200	50
1351	>200	>200	>200	200	>200	200	50	>200	50
1364	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	100
1365	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	200
1366	>200	>200	>200	>200	>200	50	25	>200	12.5
1367	>200	>200	>200	>200	>200	100	>200	200	50
1368	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	100	>200
1369	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
1370	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	200	100
1398	>200	>200	>200	>200	>200	100	>200	>200	200
1399	>200	>200	>200	>200	>200	100	>200	>200	100
1411	>200	>200	>200	>200	>200	100	>200	>200	200
1412	>200	>200	>200	>200	>200	100	>200	>200	200
1413	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	200	50
1419	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	100	25
1420	>200	>200	>200	>200	>200	200	200	100	25
1421	50	>200	>200	>200	50	>200	12.5	200	50
1422	>200	>200	>200	>200	>200	25	>200	25	12.5
1423	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	200	100
1424	>200	>200	>200	>200	>200	200	>200	200	50
1425	>200	>200	>200	>200	>200	200	>200	200	100
1439	>200	>200	>200	>200	>200	50	>200	100	12.5
1400	>200	>200	>200	>200	>200	100	>200	>200	>200

[0905]

1443	>200	>200	>200	100	>200	>200	>200	100	200
1444	>200	>200	>200	100	>200	>200	>200	100	200
1445	>200	>200	>200	100	>200	>200	>200	100	200
1446	>200	>200	>200	200	>200	>200	>200	200	>200
1447	>200	>200	>200	200	>200	>200	>200	200	>200
1448	200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
1449	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	100
1453	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	200
1463	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
1465	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	12.5
1466	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	100	50
1467	>200	200	>200	>200	>200	>200	100	200	200
1469	>200	>200	>200	>200	>200	>200	25	>200	100
1470	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
1471	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	200
1477	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	100	100
1478	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
1485	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	NT	>200
1486	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	NT	>200
1487	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	200	200
1489	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	200	50
1490	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	200	12.5
1491	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	200	12.5
1492	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	200
1493	>200	>200	100	>200	>200	>200	>200	100	25
1501	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
1502	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
1503	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
1504	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
1514	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
1515	>200	>200	100	>200	>200	>200	>200	>200	12.5
1516	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	12.5
1517	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	200
1518	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	50
1519	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	12.5
1520	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	25
1535	>200	>200	>200	>200	>200	100	>200	200	<6.25
1536	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
1537	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	12.5
1538	>200	>200	>200	>200	>200	200	>200	>200	25

[0906]	1539	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	12.5
	1540	>200	>200	>200	>200	>200	25	200	>200	12.5
	1541	>200	>200	>200	>200	>200	25	200	>200	12.5
	1542	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	12.5
	1543	>200	>200	>200	>200	>200	>200	200	>200	<6.25
	1544	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	12.5
	Spc	>200	>200	50	50	>200	100	>200	12.5-50	12.5
	Stp	>200	50	1.6	>200	>200	25	3.12	0.8	1.6

[0907] *表中所列测试生物的全名如下:洋葱伯霍尔德杆菌ATCC 25416、奇异变形杆菌ATCC 25933、普通变形杆菌ATCC 33420、肺炎克雷伯杆菌ATCC 33495、鲍氏不动杆菌ATCC 19606、嗜麦芽糖寡养单胞菌ATCC13637、绿脓杆菌PA01、大肠杆菌K12和大肠杆菌K12 Δ tolC。NT-未测试。

[0908] 如表3所示,一些生物对特定衍生物比其它的更敏感。例如,化合物1443、1444和1368分别显示出1.6、6.25和6.25 μ g/mL的抗炭疽杆菌的MIC,其表明比大观霉素提高了4-16倍。类似地,化合物1422、1535和1543显示出在抗粪肠球菌时比大观霉素提高了4-16倍。多种化合物显示出抗肺炎链球菌的显著活性。例如,1329、1446、1447、1491、1515、1516、1517、1519、1520、1535、1537、1538、1539、1540、1541、1542、1543和1544显示出与大观霉素相比提高8-62.5倍的抗肺炎链球菌活性。

[0909] 如表4所示,拥有缺陷的多药排出泵的大肠杆菌K12 tolC敲除菌株比亲本大肠杆菌K12对大观霉素类似物更敏感,而大观霉素的MIC没有受到显著影响。不受任何一种理论限制,这似乎提示药物排出系统和/或细胞渗透性可能对大观霉素抗多数细菌生物的相对无活性负责,并且本发明公开的大观霉素酰胺化合物在摄入和排出细菌细胞方面不同于大观霉素。而且,最近报道大观霉素被结核分枝杆菌排出(参见Ramon-Garcia等, J. Antimicrobial Chemistry, 59(3), 544-547(2007)),这能部分地解释其一般缺乏抗TB细胞活性。因此,认为化合物1329、1443、1444和1445的提高了的抗结核活性以及它们的抗其他生物的相关类似物反映了这些分子升高的渗透进入特定生物的能力。此外,似乎这些抑制剂对通过药物排出机制的排出更不敏感。

[0910] 实施例5

[0911] 交叉耐药性的缺失和作用模式研究

[0912] 为测定大观霉素酰胺抗结核分枝杆菌的作用模式是否与大观霉素的已知信息相一致,在含有其MIC的4、8和16倍的药物的琼脂上选择化合物1329的自发耐药突变株。表现出耐1329的突变株以 $1.9-3.7 \times 10^{-6}$ 的频率发生,其与之前应用相同方法测定的异烟肼耐药的突变频率相当。参见Hurdle等, J. Antimicrob. Chemother, 62(5), 1037-1045(2008)。然而,这比链霉素耐药突变株的突变频率更高,链霉素耐药突变株的突变频率为 $0.7-1.6 \times 10^{-7}$ 。在螺旋体属布氏疏螺旋体(*Borrelia burgdorferi*)中,大观霉素耐药也以 10^{-6} 的频率产生,而链霉素则以 $\geq 10^{-7}$ 的频率产生,而且其产生自与赋予大观霉素耐药性的那些不同基因座上的突变。参见Criswell等, Antimicrob. Agents Chemother., 50(2), 445-452(2006)。不受任何一种理论束缚,由于大观霉素和链霉素均靶向16S rRNA,似乎对1329观察到的升高的突变频率反映了在非靶内位点处发生突变,诸如在控制1329摄入的基因中发生突变。然而,检查了展示出对1329和大观霉素高水平耐药(MIC = $>200 \mu$ g/mL)的两种稳定突变株

对链霉素、卡那霉素和其它抗结核抗生素的交叉耐药性。参见表5。没有突变株对氨基糖苷类链霉素和卡那霉素、卷曲霉素以及23S核糖体抑制剂利奈唑胺是交叉耐药的。类似地,链霉素的自发突变株对1329是高度敏感的,包括由于在核糖体蛋白S12中的突变而对链霉素耐药的参照菌株ATCC 35820。参见Nair等人,Mol.Microbiol.,10(3),521-527(1993)。重要的是,在1329与一线TB药物异烟肼、利福平及乙胺丁醇之间不存在交叉耐药。参见表5。总之,这些结果证实了1329和大观霉素似乎显示出抗结核分枝杆菌的新作用模式,其不太可能被赋予对其他已确定的TB抗生素(包括链霉素和相关氨基糖苷类)耐药性的机制所影响。

[0913] 表5.1329与链霉素相比较的活性

菌株	1329	链霉素
H37RV	0.8-1.6	0.2
ATCC35822-Inh-耐药	0.8	0.8
ATCC -35820 Stp-耐药	0.8	6.25
ATCC35837-Emb-耐药	0.8	0.2
HL-突变株 15*	>200	0.8
HL-突变株 14*	>200	0.4
链霉素-耐药突变株 1	0.8	1.6
链霉素-耐药突变株 2	1.6	>200
链霉素-耐药突变株 6	0.4	>200

[0915] *还对链霉素、卡那霉素、卷曲霉素、利奈唑胺、利福平、乙胺丁醇和异烟肼敏感的菌株。

[0916] 为探究对1329耐药的遗传基础,以及缺乏与氨基糖苷类的交叉耐药的原因,在1329的两个高水平突变株上进行了分子遗传分析。在非结核生物中,螺旋34(大观霉素结合结构域)中的突变通常与对这一抗生素的特异耐药性相关。参见Galimand等,Antimicrob.Agents Chemother.,44(5),1365-1366(2000);以及O'Connor和Dahlberg,Current Microbiology,45(6),429-433(2002)。类似地,与大观霉素结合结构域相互作用的核糖体蛋白S5(由rpsE编码)中的突变也赋予大观霉素耐药性,这是由改变16S rRNA中大观霉素结合结构域的构象变化导致的。为确定1329是否也与螺旋34结合,以及核糖体蛋白S5或16S rRNA中的突变是否在结核分枝杆菌中引起大观霉素耐药,在两种1329耐药突变株即HL-14和15中对这些基因全部测序。当与衍生自它们的野生型祖先H37Rv的rpsE、以及H37Rv基因组中由Rv0721表示的rpsE参考序列相比较时,在两种突变株的rpsE基因中未检测到核苷酸改变。相反,突变株HL-14和15在16S rRNA的基因中含有单位点颠换。涉及C1057A核苷酸改变的点突变赋予HL-14的耐药性,而突变株HL-15在其16S rRNA中含有C1184A突变。应用BLAST序列分析和TB 16S rRNA的同源建模(构建自与大观霉素结合的大肠杆菌核糖体的晶体结构)探查与大观霉素结合结构域相关的这些突变的位置。发现结核和大肠杆菌16S rRNA高度同源,其中序列80%同一。而且,发现这些序列在大观霉素结合位点周围 10Å核心区域内是100%同一的,进一步支持了应用大肠杆菌对我们的与大观霉素酰胺结合相关的结核分枝杆菌16S rRNA的突变的位置进行作图。

[0917] 在螺旋34内的位置C1192或其交叉螺旋配偶体G1064的突变是大肠杆菌和其他生

物体中大观霉素耐药的通常位点。从初级序列比对和结构分析,观察到结核分枝杆菌核糖体中位置C1184与大肠杆菌中位置C1192同源。参见Galimand等,Antimicrob. Agents Chemother., 44(5), 1365-1366(2000);以及O'Connor和Dahlberg, Current Microbiology, 45(6), 429-433(2002)。这些位置均产生等价的与大观霉素的直接H-键接触。因此,结核分枝杆菌中的在位置1184上产生腺嘌呤残基的突变移除了H-键接触,所述H-键接触对于稳定结核分枝杆菌核糖体内的大观霉素是关键。类似地,位置C1057与大肠杆菌C1066也是同源的,其也通过H-键相互作用稳定大观霉素。已报道涉及C1066U的突变赋予肠炎沙门氏菌(*Salmonella enterica*)血清变型Typhimurium和大肠杆菌的大观霉素耐药,这支持了我们的发现,即结核分枝杆菌中等价座位(C1057)赋予了对1329和大观霉素的高水平耐药性。参见O'Connor和Dahlberg, Current Microbiology, 45(6), 429-433(2002)。不受任何一种理论束缚,认为对1329的突变耐药性直接定位在结核分枝杆菌16S rRNA螺旋34中,这与报道的大观霉素作用模式一致,并且解释了为什么缺少与链霉素及抗结核分枝杆菌的其他核糖体抑制剂的靶介导的交叉耐药。实际上,螺旋44(即,氨基糖苷类的结合位点)中的突变是链霉素耐药性所需的。核糖体蛋白S12和/或螺旋44中的突变不会影响大观霉素与螺旋34的结合。

[0918] 为进一步探究大观霉素酰胺对分枝杆菌抑制的大分子基础,应用H³-亮氨酸(GE Healthcare, Life Sciences, Piscataway, New Jersey, 美国)在牛分枝杆菌BCG的对数中期细胞进行了大分子蛋白合成的放射性标记测试。在添加10倍MIC的1329或1445之后4小时内,蛋白质合成被抑制了50%或更多。参见图3。对照抗生素链霉素也抑制蛋白质合成。这似乎表明大观霉素酰胺作用于细菌细胞中它们的核糖体靶点,从而抑制蛋白质合成。

[0919] 除了具有提高的细胞摄入或对排出机制的耐受之外,1329还可能在核糖体水平上比大观霉素更有效。应用可商购的无细胞大肠杆菌S30偶联的转录/翻译系统(Promega, Madison, Wisconsin, 美国)来测试通过大观霉素的蛋白质合成抑制,所述系统测量大肠杆菌核糖体上的荧光素酶产量,并且在之前已用于量化核糖体抑制剂抗生素的抗菌靶点水平活性。参见Murray等,Antimicrob. Agents Chemother., 42(4), 947-950(1998)。发现引起荧光素酶合成减少50%的1329和大观霉素的浓度分别是0.66μM和0.90μM。参见图4。这些结果表明1329在核糖体水平上的效力与大观霉素一样,但1329能更好地渗入分枝杆菌以到达其核糖体靶点。

[0920] 应用1329的IC₅₀作为标准,在0.66和6.6μM(即,1329的IC₅₀的1和10倍)研究了多种其他化合物的相对抑制活性。参见图5。这些结果表明这些化合物以相对于1329的不同水平的活性抑制大肠杆菌核糖体上荧光素酶蛋白的产生。

[0921] 在0.66μM,测试中的多数化合物不如1329有效。化合物1351是第二最有效的。然而,1351具有25μg/mL的MIC值,这提示这一化合物具有相对差的渗透性,并且向结核杆菌中的选择性转运在这一系列的活性中起着主要作用。同样地,3'-氨基烷基系列化合物1420、1422、1423、1424和1425在无细胞测试中全部良好地抑制,但与1329相比具有相对差的抗结核MIC活性,这提示它们也具有差的渗透性。苯甲酰胺化合物(1364、1365、1370)、烷基取代的化合物(1421、1369)和嘧啶取代的化合物(1439)在蛋白合成测试中不如1329有效,这提示它们较低的抗结核活性是由于更差的靶点亲和力。

[0922] 为进一步比较大观霉素酰胺的靶点水平活性,测定了多种化合物在大肠杆菌转

录/翻译测试法中引起荧光素酶合成减少50%的浓度(IC_{50})。如表6所示,这些化合物的 IC_{50} 在0.12-2.63 $\mu\text{g/mL}$ 变化。化合物1329、1443、1444和1445均显示出与大观霉素和链霉素可比的低 IC_{50} ,表明这些分子摄入进细菌细胞伴随着微生物蛋白质合成的强效抑制。化合物1351和1447也展示出相当的低 IC_{50} ,但它们更高的抗TB杆菌MIC可能反映了减少的进入这些细胞的摄入,如上述那样。总之,这些结果表明本发明公开的大观霉素酰胺是细菌蛋白质合成的高效抑制剂。

[0923] 表6. 在S30测试中引起荧光素酶生物合成50%抑制的大观霉素酰胺浓度

化合物 ¹	IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)
1299	0.97
1329	0.29
1351	0.22
1366	15.3
1367	1.05
1368	1.08
1370	0.89
1398	0.78
1413	1.92
1424	0.80
1439	2.63
1443	0.29
1444	0.12
1445	0.25
1446	0.68
1447	0.22
1448	2.41
1453	1.04
1463	6.34
1465	0.50
1466	0.57
1471	0.17
大观霉素	0.32
链霉素	0.27

[0924] ¹具有 $\leq 6.25\mu\text{g/mL}$ 的MIC抗结核活性和 $\leq 0.57\mu\text{g/mL}$ 的荧光素酶生物合成的 IC_{50} 的化合物用粗体显示。

[0925] 从这些结果,似乎大观霉素类抗结核分枝杆菌以及可能的其他生物的构效关系由以下介导的:(i)它们的细胞摄入以到达它们的核糖体药物靶点的程度和(ii)分子与大观霉素结合结构域内关键残基相互作用的能力。1329、1443和1445的高活性似乎来自高靶点亲和力和良好的细胞摄入两者。

[0926] 实施例6

[0927] 与其他抗生素联合

[0928] 在一些实施方案中,联合使用抗结核药物可能是有效的。实施标准方格板测试法

以评估与一线抗结核药物联合的1329、1443或1445是否能展示出提高的抗结核分枝杆菌活性。0.5至4的分级抑制浓度(FIC)指数提示相加效果。参见Odds, F.C., J.Antimicrob.Chemother.52,1(2003)。因此,表7中显示的结果表明异烟肼、乙胺丁醇或利福平与1329的组合展示出相加效果。因此,本发明公开的大观霉素类似乎最可能适于与其他抗结核药物用于联合治疗。

[0929] 表7.联合治疗效果

[0930]

组合	FIC范围
1329+利福平	1-1.25
1329+异烟肼	1-1.5
1329+乙胺丁醇	1-1.5
链霉素+利福平	0.62
链霉素+异烟肼	0.62
链霉素+乙胺丁醇	1

[0931] 实施例7

[0932] 药物代谢动力学数据和体内活性

[0933] 对于所有抗微生物药物候选物,评估先导化合物的毒性以确保它们相对宿主细胞选择性杀伤目标病原体是很重要的。因此,应用得到良好验证的基于细胞增殖的比色MTT针对VERO上皮细胞评估1329的细胞毒性。参见Hurdle等,J.Antimicrob.Chemother,62(5),1037-1045(2008)。大观霉素、1329、链霉素和乙胺丁醇的平均细胞毒性IC₅₀分别是1030、2182.4、1536.1和731.6。通过IC₅₀除以MIC得到的治疗指数分别是41.5、5456、7680.5和913.8,这表明与链霉素和乙胺丁醇类似,1329对于杀死结核分枝杆菌而言是高选择性的。未修饰的大观霉素的差的指数反映出其差的抗TB杆菌活性。为确定细胞毒性的缺乏是否由与哺乳动物核糖体差的结合导致的,在兔网织红细胞(Promega,Madison,Wisconsin,美国)中测试化合物抑制哺乳动物蛋白质合成的能力。化合物1329、1443和1445的IC₅₀比所测试的最高浓度更高(即,>512μg/mL)。这表明这些化合物对细菌核糖体是高选择性的,如表6所示。

[0934] 应用之前描述的方法测定1329(即, Lee 1329)的初步药物代谢动力学曲线。参见Budha等,The AAPS Journal,10(1),157-165(2008);以及Budha等,Curr.Med.Chem.,15(8),809-825(2008)。在大鼠中静脉内施用10mg/kg之后,1329产生了具有不同分布和排出相的双指数浓度/时间曲线。参见图6。所述化合物的血浆蛋白质结合约为30%。1329以4.3L/kg的稳态分布体积广泛地分布。其具有约5.3小时的平均体内停留时间。应用肝微粒体的体外实验提示1329是代谢稳定的,其中95%的母体药物在温育90分钟后保持完整。

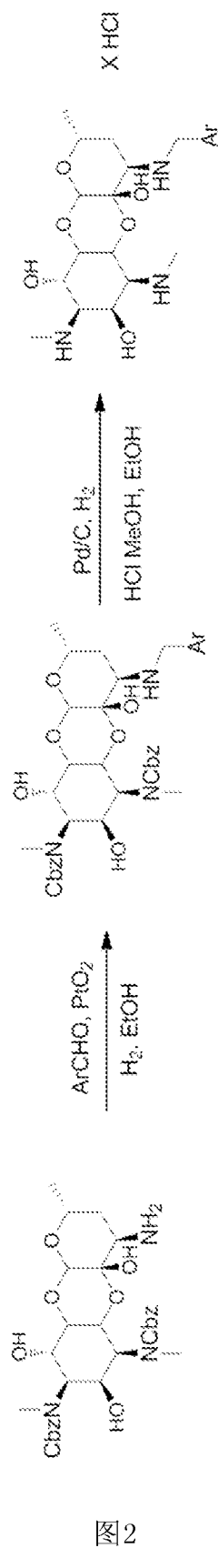
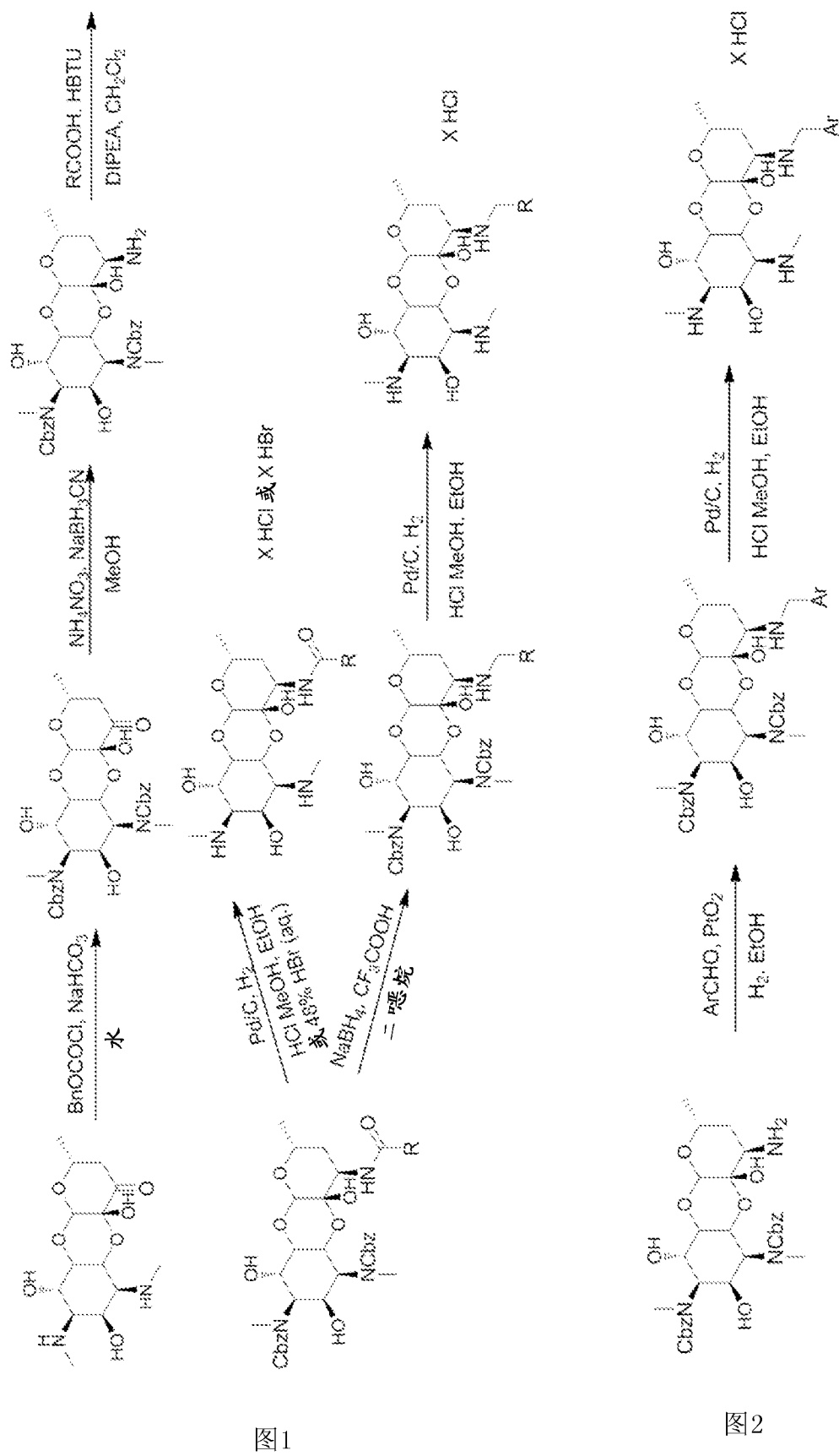
[0935] 在大鼠中静脉内施用后,1329具有0.8L/hr/kg的平均系统清除率。通过肾脏未改变的排泄的剂量份数为0.46,其中约40%的剂量在前6个小时未改变地被消除。1329的排泄比(肾清除率与肾小球滤过率之比)为1.7,表明滤过和主动分泌作为净泌尿排出过程。所述分子的肝提取率为0.13,表明1329可归类为低肝提取药物。

[0936] 应当理解,在不背离本发明公开的主题的范围的情况下,可改变本发明公开的主题的各细节。此外,前述说明仅用于解释的目的,而不适用于限制的目的。

序列表

	<110> 田纳西大学研究基金会	
	<120> 作为抗结核剂的大观霉素酰胺	
	<130> 1306-43-PCT	
	<150> 61/228, 266	
	<151> 2009-07-24	
	<160> 4	
	<170> PatentIn 版本 3.3	
	<210> 1	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
[0001]	<223> 合成的寡核苷酸	
	<400> 1	
	ccgtttgttt tgtcaggata	20
	<210> 2	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的寡核苷酸	
	<400> 2	
	ttctcaaaca ccacaccca	20
	<210> 3	
	<211> 22	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	

	<220>		
	<223>	合成的寡核苷酸	
	<400>	3	
	ggcgtgccgg	gtgacaaaaa gg	22
	<210>	4	
[0002]	<211>	18	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	合成的寡核苷酸	
	<400>	4	
	gaatccttcg	taagccca	18



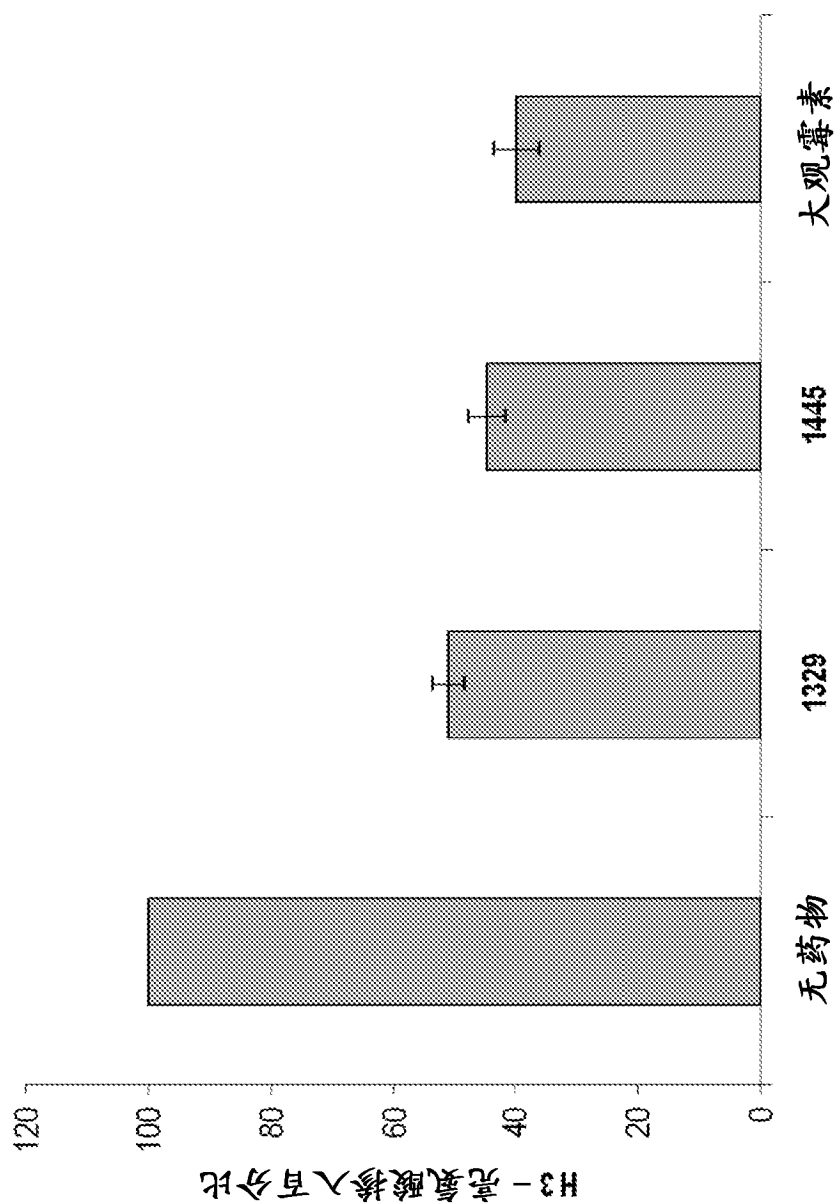


图3

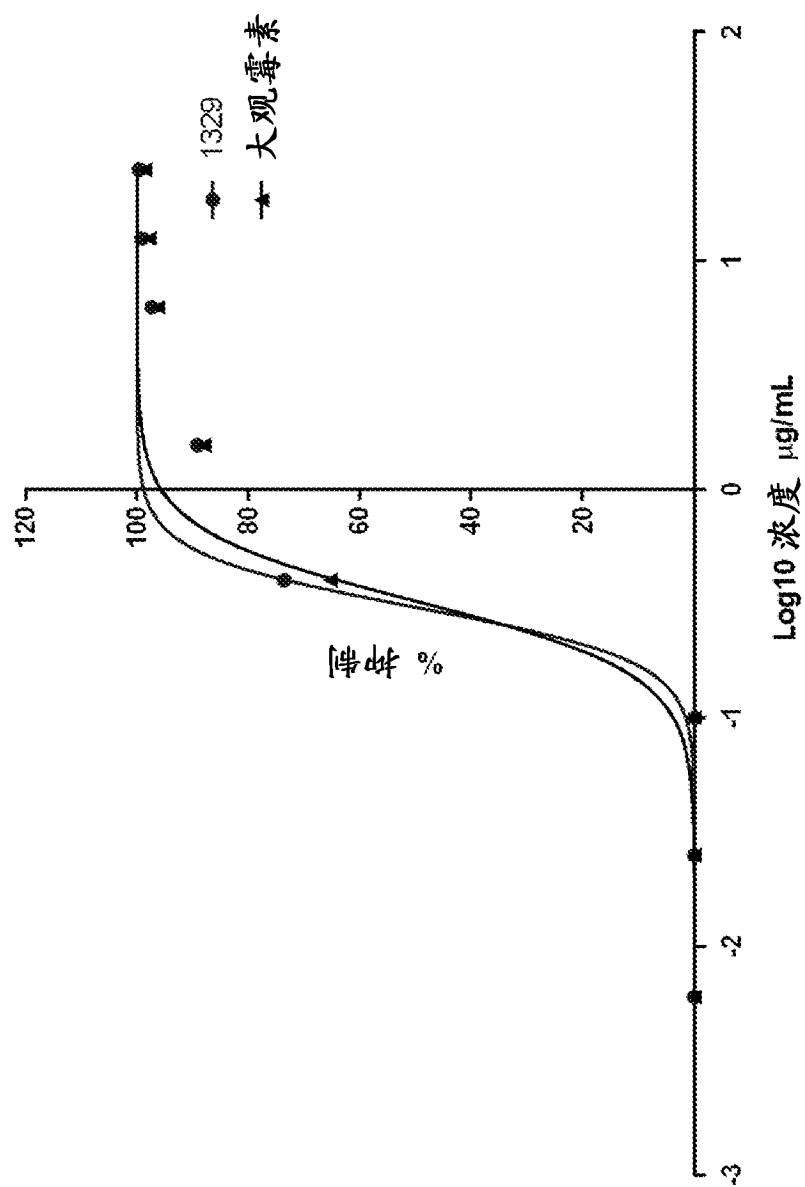


图4

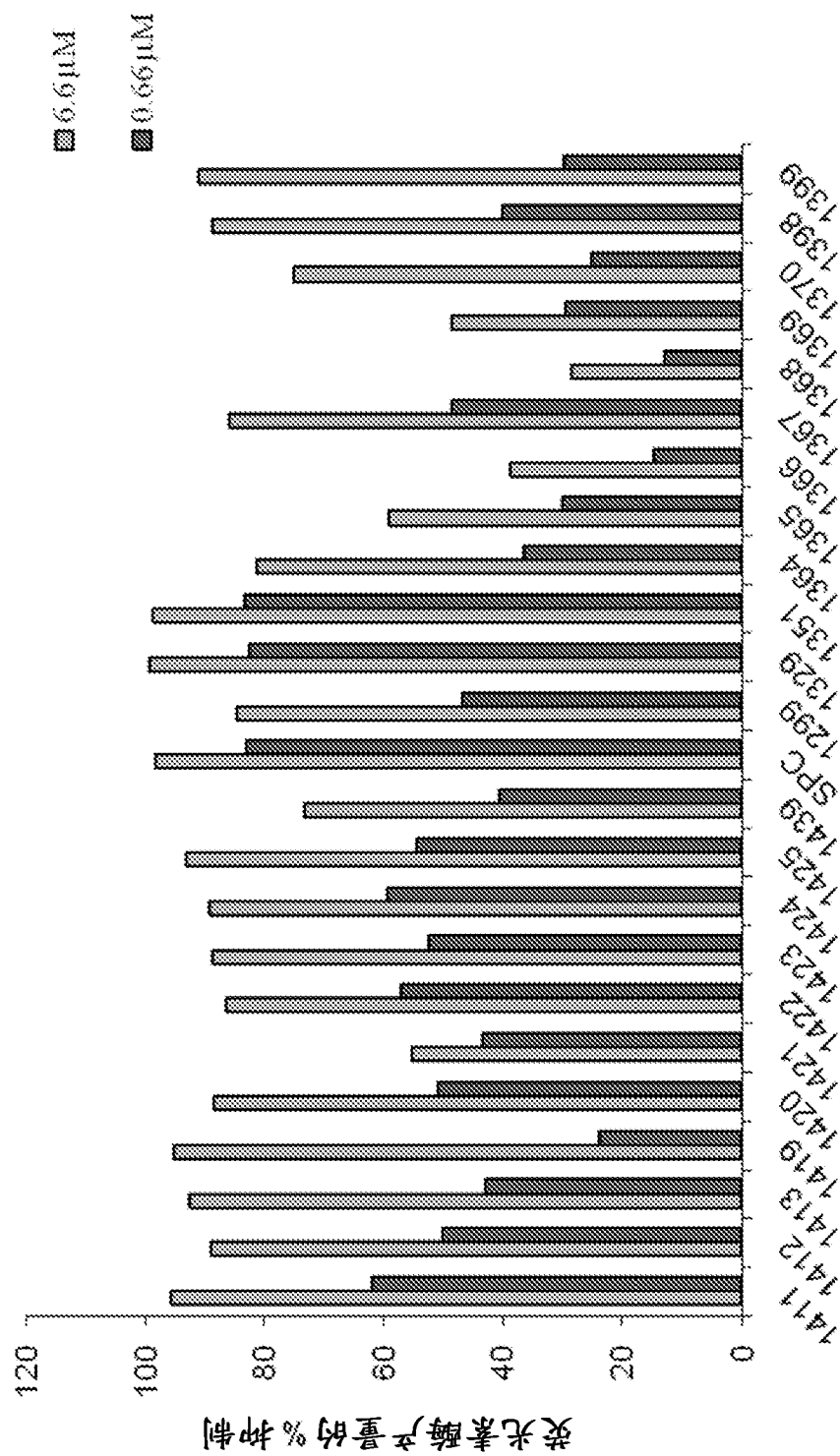


图5

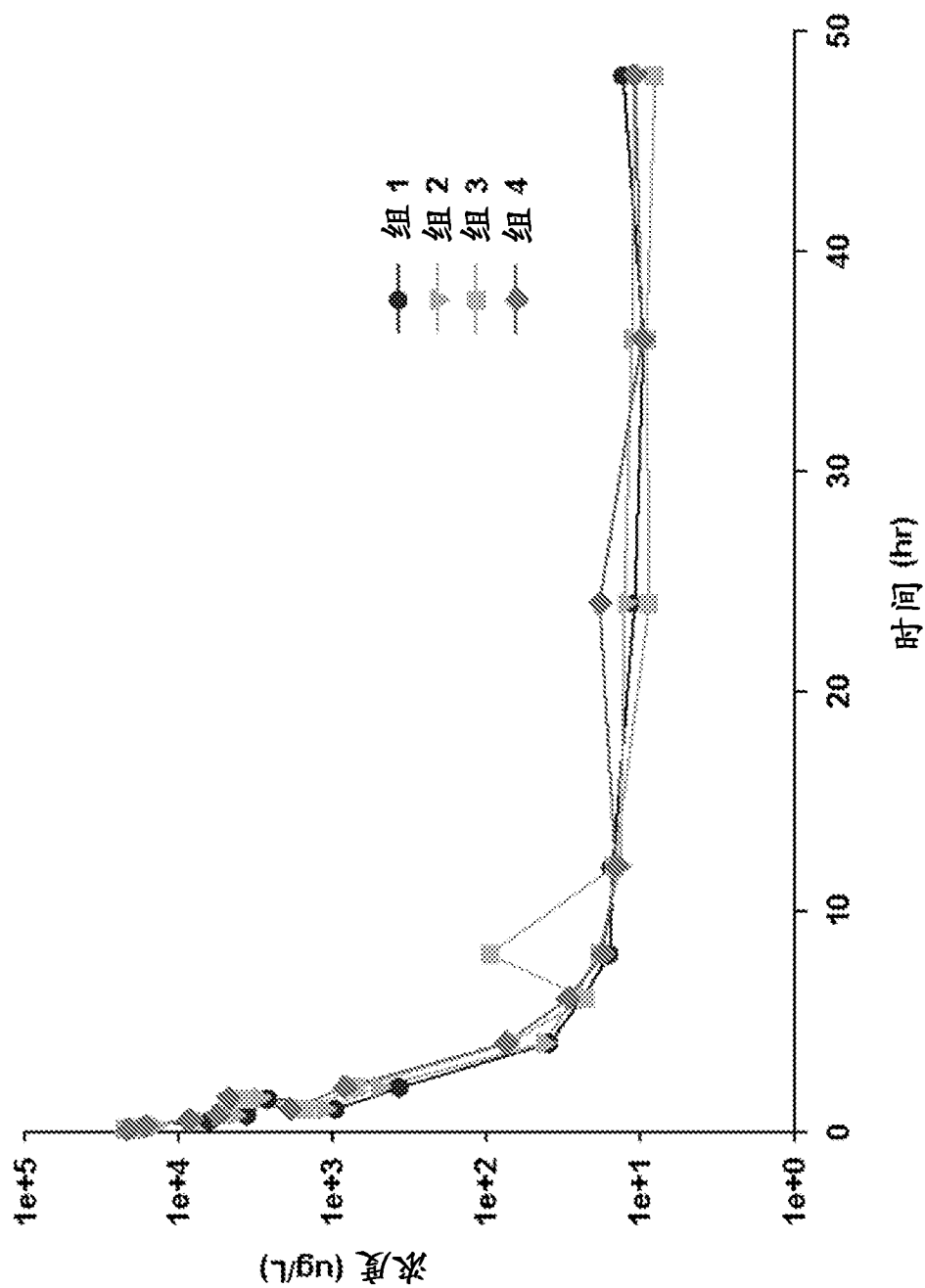


图6