

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410089793.5

C07C323/63

C07C309/73

C07C 49/493

C07D211/54

A61K 31/215

A61K 31/445

A61P 31/04

[43] 公开日 2005 年 7 月 13 日

[11] 公开号 CN 1636976A

[22] 申请日 2000. 7. 28

[21] 申请号 200410089793.5

分案原申请号 00810838.2

[30] 优先权

[32] 1999. 7. 30 [33] GB [31] 9918037.4

[71] 申请人 生物化学有限公司

地址 奥地利昆德尔

[72] 发明人 G·阿舍尔 H·博纳

J·希尔德布兰特

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 李华英

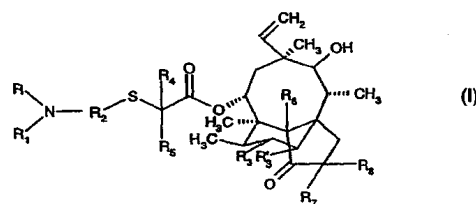
A61P 31/00

权利要求书 8 页 说明书 31 页

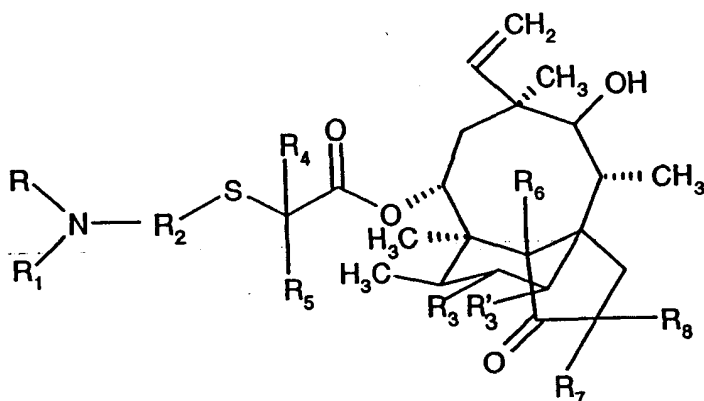
[54] 发明名称 姆替林衍生物及其作为抗菌剂的用途

[57] 摘要

式(I)化合物, 其中 R_2 是亚芳基或亚杂环基;
或者 R 和 R_2 与它们所连接的氮原子一起形成非芳族
亚杂环基; 而其他残基具有各种含义, 该化合物可
用作药物, 例如抗微生物剂。



1、式 I 化合物



其中：

R 是氢或烷基；

R₁ 是氢或式 $\begin{array}{c} \text{X} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{R}_9 \end{array}$ 表示的基团，

其中：

X 是硫、氧、NR₁₀，其中 R₁₀ 是氢或烷基，或在适宜阴离子的存在下是 N⁺(R'₁₀)₂ 其中 R'₁₀ 是烷基；

R₉ 是氨基、烷基、芳基、杂环基或巯基；且若 X 是氧，则 R₉ 另外是氢；

R₂ 是亚芳基或亚杂环基；

R₄ 是氢或烷基；

R₅ 是氢或烷基；

R₃、R_{3'}、R₆、R₇ 和 R₈ 彼此独立地为氢或氘；或者

R 和 R₂ 与它们所连接的氮原子一起形成非芳族亚杂环基，而 R₁

是式 $\begin{array}{c} \text{X} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{R}_9 \end{array}$ 表示的基团，其中 X 和 R₉ 如上定义。

2、如权利要求 1 中定义的式 I 化合物，其中

R 是氢；

R_1 是氢或式 $-\overset{\overset{X}{\parallel}}{C}-R_9$ 表示的基团, 其中 X 是硫, 氧, NR_{10} , 其中 R_{10} 是氢或烷基, 或者在适宜阴离子的存在下是 $N^+(R'_{10})_2$ 其中 R'_{10} 是烷基;

R_9 是氨基、烷基、杂环基或巯基; 且若 X 是氧, 则 R_9 另外是氢;

R_2 是亚苯基;

R_4 是氢或烷基;

R_5 是氢;

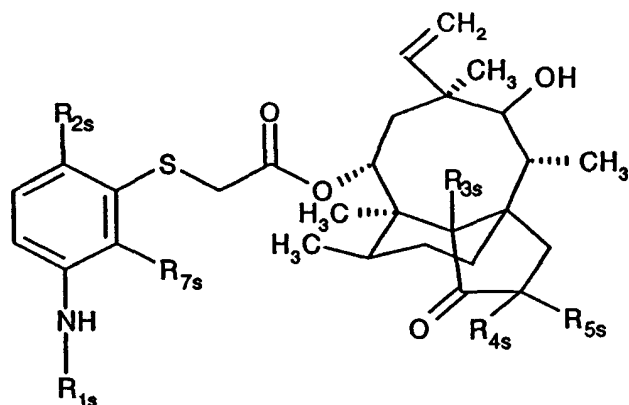
R_3 和 R_3' 是氢;

R_6 、 R_7 和 R_8 是氢或氘; 或者

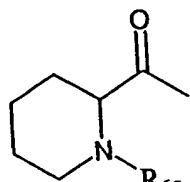
R 和 R_2 与它们所连接的氮原子一起形成非芳族亚杂环基, 且 R_1

是式 $-\overset{\overset{X}{\parallel}}{C}-R_9$ 表示的基团, 其中 X 是氧, R_9 是烷基。

3、式 Is 化合物



Is

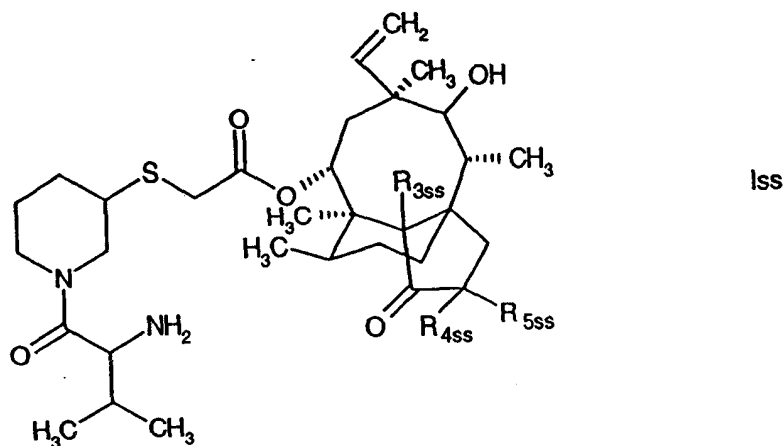


其中 R_{1s} 是氢或式 $-\overset{\overset{X}{\parallel}}{C}-R_9$ 表示的基团, 其中 R_{6s} 是氢或氘;

R_{2s} 是氢、甲基或叔丁基;

R_{7s} 是氢或甲基; 和

R_{3s} 、 R_{4s} 和 R_{5s} 是氢或氘。

4、式 I_{ss} 化合物

其中 R_{3ss}、R_{4ss} 和 R_{5ss} 是氢或氘。

5、化合物，它们是

14-0-(3-氨基)苯基-硫烷基乙酰基)-姆替林;

14-0-(3-氨基)苯基-硫烷基乙酰基)-2,2,4-三氘-姆替林;

14-0-(3-(哌啶-2-基-羧基氨基)-苯基-硫烷基乙酰基)姆替林;

14-0-(3-(哌啶-2-基-羧基氨基)-苯基-硫烷基乙酰基)-2,2,4-三氘-姆替林;

14-0-(3-(哌啶-2-基-羧基氨基)-2,5-二甲基-苯硫基-甲基羧基)姆替林;

14-0-(3-(哌啶-2-基-羧基氨基)-2,5-二甲基-苯硫基-甲基羧基)-2,2,4-三氘-姆替林;

14-0-(3-(哌啶-2-基-羧基氨基)-5-叔丁基-苯基-硫烷基乙酰基)姆替林;

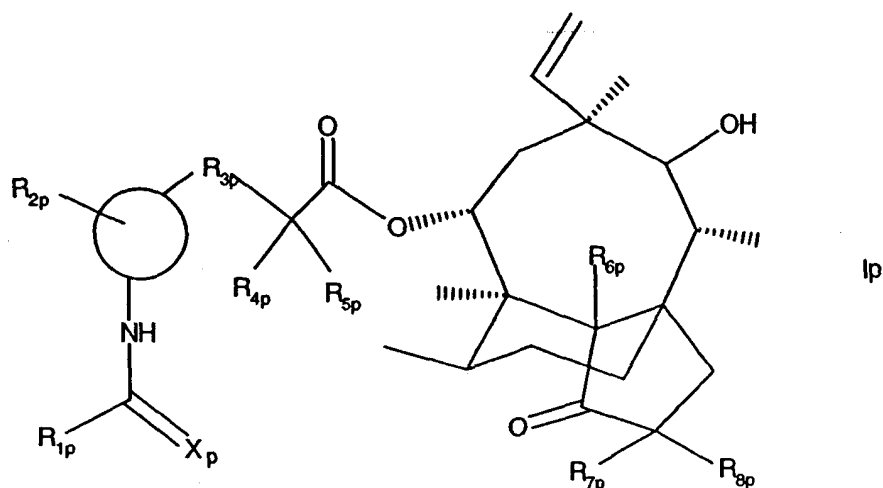
14-0-(3-(哌啶-2-基-羧基氨基)-5-叔丁基-苯基-硫烷基乙酰基)-2,2,4-三氘-姆替林;

14-0-(1-(2-氨基-异丁基羧基)-哌啶-3-基-硫烷基乙酰基)姆替林; 或

14-0-(1-(2-氨基-异丁基羧基)-哌啶-3-基-硫烷基乙酰基)-2,2,4-三氘-姆替林。

6、盐形式、或者盐和溶剂化物形式、或者溶剂化物形式的按照权利要求 1-4 任一项所述的化合物。

7、式 Ip 化合物



其中:

R_{1p} 是氢、氨基、烷基、氨基烷基或任选地氨基-和/或羟基-和/或硝基取代的含有 1-3 个氮原子的 5-或 6-元杂芳族或杂脂环族的环;

R_{2p} 代表任选地烷基-、氟-或三氟甲基取代的含有 1-3 个氮原子的 5-或 6-元杂芳族环、嘌呤或喹啉;

R_{3p} 代表 S 或 O;

R_{4p} 代表氢或甲基;

R_{5p} 代表氢、甲基或 CH_2OH ;

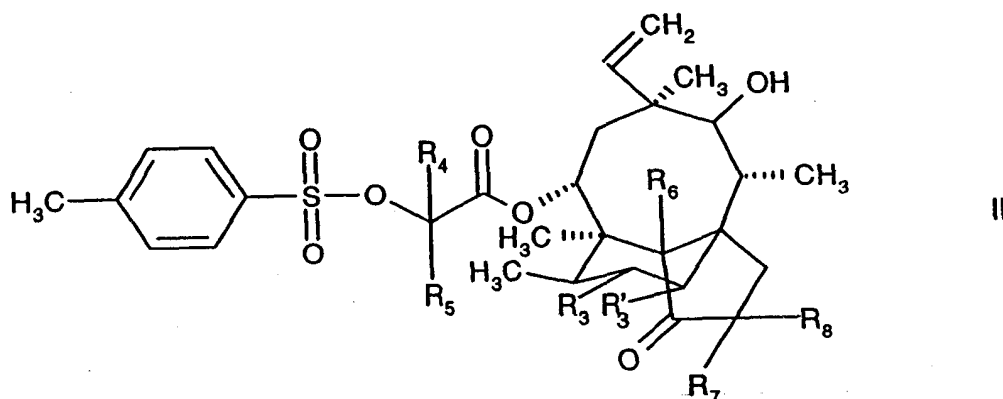
X_p 代表 NH 或 O; 和

R_{6p} 、 R_{7p} 和 R_{8p} 相同或不同, 代表氢或氘, 为游离形式或酸加成盐

或季盐形式。

8、如权利要求1中定义的式I化合物的生产方法，包括以下步骤：

a1、使式II化合物



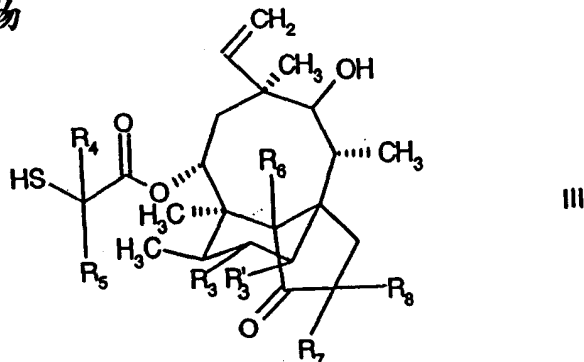
其中 R_3 、 R'_3 、 R_4 和 R_5 如权利要求1中定义而 R_6 、 R_7 和 R_8 是氢，与式 $N(R)(R_1)-R_2-SH$ 化合物反应，其中 R 、 R_1 和 R_2 如权利要求1中定义，得到式I化合物，其中 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R'_3 、 R_4 和 R_5 如权利要求1中定义而 R_6 、 R_7 和 R_8 是氢；

和如果需要，

b1、将氘加入到在步骤a1中得到的式I化合物中以得到这样的式I化合物：其中 R_6 、 R_7 和 R_8 为氘而 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R'_3 、 R_4 和 R_5 如权利要求1中定义；

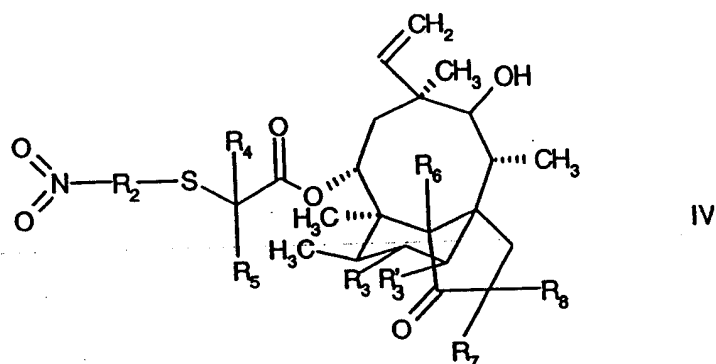
或者

a2、使步骤a1中定义的式II化合物与硫脲反应并随后还原得到式III化合物



其中 R_3 、 R'_3 、 R_4 和 R_5 如权利要求1中定义而 R_6 、 R_7 和 R_8 是氢，

b2、使步骤 a2 中定义的式 III 化合物与式 $R_2(NO_2)_2$ 化合物反应，其中 R_2 如式 I 中定义；或者与活性衍生物形式的带有式 $-C(=X)R_9$ 基团的非芳族杂环反应，其中 X 和 R_9 如权利要求 1 中定义；得到式 IV 化合物



其中 R_2 、 R_3 、 R'_3 、 R_4 和 R_5 如权利要求 1 中定义而 R_6 、 R_7 和 R_8 是氢，

c2、将步骤 b2 中定义的式 IV 化合物中的硝基还原得到这样的式 I 化合物：其中 R_2 、 R_3 、 R'_3 、 R_4 和 R_5 如权利要求 1 中定义而 R_1 、 R_6 、 R_7 和 R_8 是氢；和如果需要，

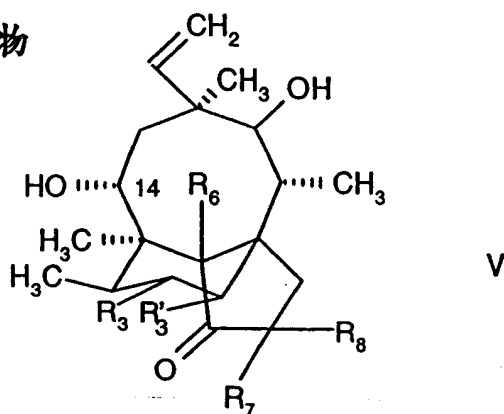
d2、使如步骤 c2 中定义的式 I 化合物中的氨基反应得到这样的

式 I 化合物：其中 R_1 是式 $\begin{array}{c} X \\ || \\ -C-R_9 \end{array}$ 表示的基团，且 R 、 R_2 、 R_3 、 R'_3 、 R_4 、 R_5 、 R_9 和 X 如权利要求 1 中定义而 R_6 、 R_7 和 R_8 是氢；和如果需要，

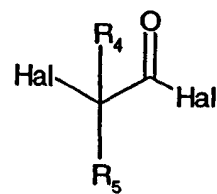
e2、将氘加入步骤 d2 中定义的式 I 化合物中，得到其中 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R'_3 、 R_4 、 R_5 、 R_9 和 X 如权利要求 1 中定义而 R_6 、 R_7 和 R_8 是氘的式 I 化合物；

或者

a3、使式 V 化合物

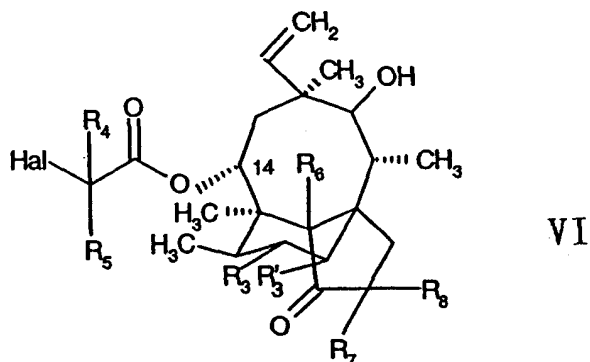


其中 R_6 、 R_7 和 R_8 是氢而 R_3 和 R'_3 是氢或氘，与式



化合

物反应，其中 R_4 和 R_5 如权利要求 1 中定义而 Hal 是卤素，得到式 VI 化合物：



VI

其中 R_4 、 R_5 、Hal、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_3 和 R'_3 如上述步骤 a3 中定义；

b3、使步骤 a3 中定义的式 VI 化合物与式 $HS-R_2(NO_2)_2$ 化合物反应，其中 R_2 如权利要求 1 中定义，得到如步骤 b2 中定义的式 IV 化合物，并进一步使式 IV 化合物按照如上定义的步骤 c2，和如果需要，按照步骤 d2 或 e2 任何一项进行反应，得到如权利要求 1 中定义的式 I 化合物。

9、用作药物的权利要求 1-7 任一项中定义的化合物。

10、权利要求 10 的化合物，用作抗微生物剂。

11、

12、式 I 化合物，用于制备用于治疗微生物性疾病的药物。

13、式 I 化合物，用于制备用于治疗由细菌引起的微生物性疾病的药物，所述细菌包括青霉素或多种药物抗性株、万古霉素抗性株、甲氧西林抗性株。

14、治疗微生物性疾病的方法，包括对需要这种治疗的患者给药有效量的式 I 化合物。

15、一种药物组合物，它包含游离形式或可药用盐形式的式 I 化合物和至少一种药物载体或稀释剂。

16、用作兽用药剂的式 I 化合物。

17、用于制备可用作兽用药剂的兽药组合物的式 I 化合物。

姆替林衍生物及其作为抗菌剂的用途

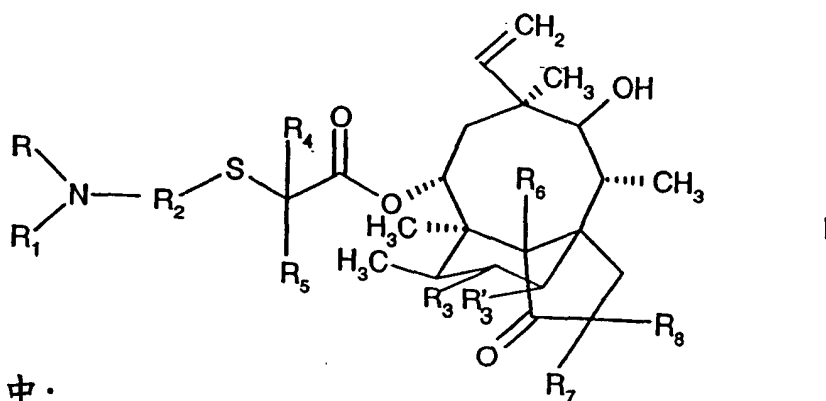
本申请是2000年7月28日递交的申请号为00810838.2、发明名称为“姆替林衍生物及其作为抗菌剂的用途”的中国专利申请的方案申请。

技术领域

本发明涉及具有例如抗微生物活性如抗细菌活性的化合物；更具体地说，本发明涉及姆替林类化合物(mutilins)。

发明内容

本发明的一个方面提供了式I化合物



其中：

R 是氢或烷基；

R₁ 是氢或式 $\begin{array}{c} \text{X} \\ || \\ -\text{C}-\text{R}_9 \end{array}$ 表示的基团，

其中：

X 是硫、氧、NR₁₀，其中 R₁₀ 是氢或烷基，或在适宜阴离子的存在下是 N⁺(R'₁₀)₂ 其中 R'₁₀ 是烷基；

R₉ 是氨基、烷基、芳基、杂环基或巯基；且若 X 是氧，则 R₉ 另外还是氢；

R₂ 是亚芳基或亚杂环基；

R₄ 是氢或烷基；

R₅ 是氢或烷基；

R_3 和 R_3' 是氢或氘;

R_6 、 R_7 和 R_8 是氢或氘; 或者

R 和 R_2 与它们所连接的氮原子一起形成非芳族亚杂环基, 而 R_1

是式 $\begin{array}{c} \text{X} \\ || \\ -\text{C}-\text{R}_9 \end{array}$ 表示的基团, 其中 X 和 R_9 如上定义。

R 是氢或烷基, 例如 (C_{1-4}) 烷基; 优选为氢。

R_1 是氢或式 $-\text{C}(=\text{X})\text{R}_9$ 基团, 例如式 $-\text{C}(=\text{X})\text{R}_9$ 基团。

X 是硫, 氧, NR_{10} 其中 R_{10} 是氢或烷基, 例如 (C_{1-4}) 烷基, 或在适宜阴离子的存在下是 $\text{N}^+(\text{R}'_{10})_2$ 其中 R'_{10} 是烷基, 例如 (C_{1-4}) 烷基; 优选是氧。

R_9 是氨基, 烷基, 烷氧基, 例如 (C_{1-4}) 烷氧基; 芳基, 杂环基或巯基; 例如式 $-\text{S}-\text{R}_{12}$ 基团, 其中 R_{12} 是烷基, 如 (C_{1-4}) 烷基; 且若 X 是氧, 则 R_9 是氢、氨基、烷基、烷氧基、芳基、杂环基或巯基。

R_9 优选是烷基, 例如 (C_{1-8}) 烷基, 如 (C_{1-4}) 烷基, 例如未取代或取代的烷基, 例如被截短侧耳素化学中的常规基团取代, 例如一个或多个氨基、卤素如氟, 例如三氟烷基, 如三氟甲基; 胍基, 羟基, 杂环基, 例如包括含有 1 或 2 个氮原子的 5 或 6 元环的杂环基; 例如咪唑基。若 R_9 是被氨基取代的烷基, 则 R_9 优选是氨基酸、例如包括缬氨酸、组氨酸、精氨酸、2-哌啶酸的氨基酸的残基, 例如, 如果羧基分离, 所述残基包括剩下的那部分氨基酸。或者 R_9 优选是杂环基, 例如 5 或 6 元杂环基, 例如含有一个或两个杂原子的; 例如选自氮的杂原子; 例如与其他环(系统)缩合的, 例如包括苯基的其他环系统; 优选是哌啶基、吡咯烷基、吡咯基、吡啶基、苯并咪唑基、喹啉基、三唑基; 例如未取代的杂环基或取代的杂环基, 例如被一个或多个烷基如甲基取代; 羟基, 氨基, 硝基, COOR_{13} 基团, 其中 R_{13} 是烷基, 如 (C_{1-4}) 烷基, 诸如叔丁基; 例如优选被一个或多个烷基、羟基、氨基、硝基取代。

如果 R_9 是杂环基如哌啶基, 则该杂环基环中的氢原子如哌啶基中的氢原子; 与环系统的氮原子连接的氢原子可以被氘置换。

R_9 含义中的氨基包括游离胺基、烷基胺和二烷基胺和被 $-\text{COOR}_{11}$ 取代的胺, 其中 R_{11} 是烷基, 优选 (C_{1-4}) 烷基。

R_2 是亚芳基如亚苯基, 例如未取代的亚芳基或取代的亚芳基, 例如被截短侧耳素化学中的常规基团取代; 例如一个或多个羟基, 烷基如 (C_{1-4}) 烷基; 卤素如氟; 三氟烷基; 硝基; 或亚杂环基。本文中所用的“亚杂环基”是一个杂环, 其中有两个键是与式 I 化合物中的连位的氮和硫基连接的键。优选 R_2 是亚芳基, 例如未取代的亚芳基或被一个或多个截短侧耳素化学中的常规基团取代的亚芳基, 所述常规基团是例如烷基如 (C_{1-4}) 烷基, 如甲基; 卤素, 如氟; 三氟烷基, 如三氟甲基。 R_2 含义中的亚芳基和亚杂环基与式 I 化合物中的硫原子和 $-N(R)(R_1)$ 结合。这两个键在相应的环系统中可以是连位的或者在另外的位置上, 例如在邻位、对位或间位。亚杂环基优选经由亚杂环的碳原子与式 I 化合物中的硫原子和 $-N(R)(R_1)$ 结合。

R_4 是氢或烷基; 优选氢或 (C_{1-4}) 烷基, 例如甲基。

R_5 是氢或烷基, 优选氢或 (C_{1-4}) 烷基如甲基; 例如未取代的烷基或取代的烷基, 如被羟基取代; 更优选 R_5 是氢。

R_3 和 R'_3 是氢或氘, 优选氢。 R_6 、 R_7 和 R_8 是氢或氘。

如果 R_1 是式 $-C(=X)-R_9$ 基团, 则 R 和 R_2 与它们所连接的氮原子一起形成非芳族亚杂环基, 例如具有 5-6 个环原子和一个杂原子如氮; 优选包括哌啶基, 吡咯烷基, 优选哌啶。优选所述亚杂环基经由亚杂环的碳原子与式 I 化合物中的硫基和 $-N(R_1)$ 基结合。如果不是, 则本文中定义的杂环基或亚杂环基包括含有 1-4 个选自 S、O 和 N 的杂原子的 5 或 6 元环; 例如杂原子选自 N; 任选地与其他环(系统)缩合, 例如与苯环缩合; 例如或者与杂环基的环缩合, 例如包括喹啉, 嘌呤。(亚)杂环包括未取代的或取代的(亚)杂环, 例如被截短侧耳素化学中的常规基团所取代; 所述常规基团例如包括烷基; 羟基, 氨基, 硝基, $COOR_{13}$ 基团, 其中 R_{13} 是烷基。烷基包括 (C_{1-8}) 烷基, 如 (C_{1-4}) 烷基。芳基包括苯基。

本发明的另一个方面提供了式 I 化合物, 其中

R 是氢;

R_1 是氢或式 $\begin{array}{c} \text{X} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{R}_9 \end{array}$ 表示的基团, 其中 X 是硫, 氧, NR_{10} , 其中 R_{10} 是氢或烷基, 或者在适宜阴离子如 Cl^- 的存在下是 $\text{N}^+(\text{R}'_{10})_2$ 其中 R'_{10} 是烷基;

R_9 是氨基、烷基、杂环基或巯基; 且若 X 是氧, 则 R_9 还是氢;

R_2 是亚苯基;

R_4 是氢或烷基;

R_5 是氢;

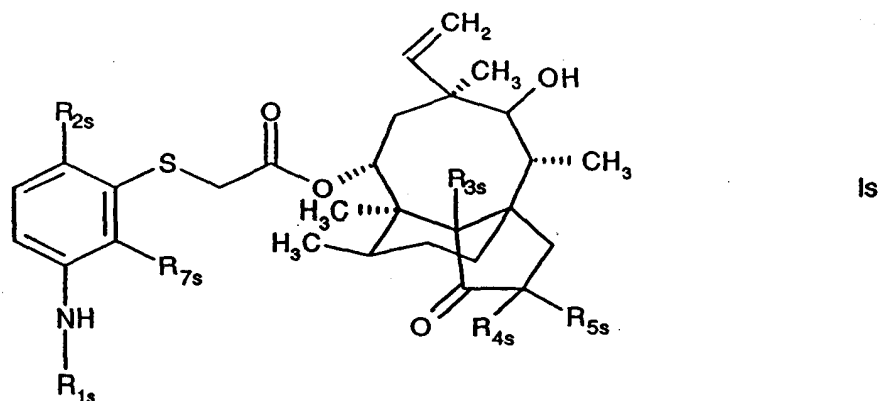
R_3 和 R_3' 是氢;

R_6 、 R_7 和 R_8 是氢或氘; 或者

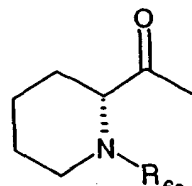
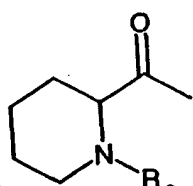
R 和 R_2 与它们所连接的氮原子一起形成非芳族亚杂环基, 且 R_1

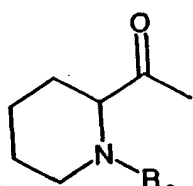
是 $\begin{array}{c} \text{X} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{R}_9 \end{array}$ 表示的基团, 其中 X 是氧, R_9 是烷基。

在另一个方面, 本发明提供了式 Is 化合物



Is

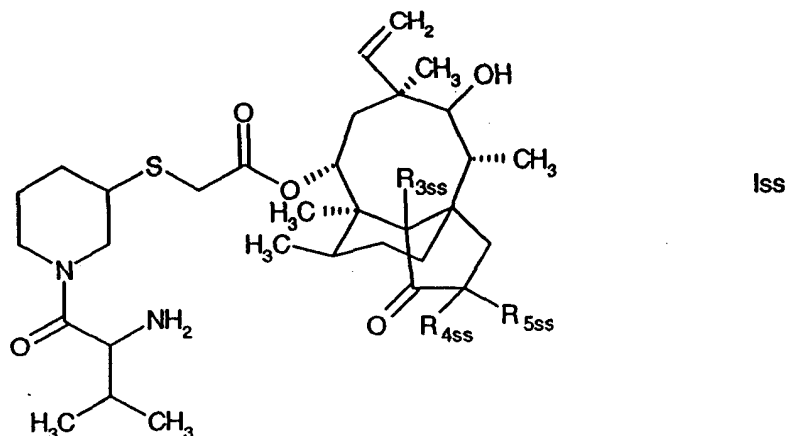


其中 R_{1s} 是氢或式 $\begin{array}{c} \text{X} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{R}_9 \end{array}$ 表示的基团, 例如式  表示的基团, 其中 R_{6s} 是氢或氘;

R_{2s} 是氢、甲基或叔丁基;

R_{7s} 是氢或甲基; 和

R_{3s} 、 R_{4s} 和 R_{5s} 是氢或氘; 和式 Iss 化合物



其中 R_{3ss} 、 R_{4ss} 和 R_{5ss} 是氢或氘。

式 I 化合物包括式 Is 和 Iss 化合物。

在另一个方面, 本发明提供了盐形式的、或者盐形式和溶剂化物形式的、或者溶剂化物形式的例如包括式 Is 和 Iss 化合物的式 I 化合物。

在另一个方面, 本发明提供了:

14-0-(3-氨基)苯基-硫烷基(sulfanyl)乙酰基)-姆替林, 例如游离形式或盐形式的, 如与盐酸形成盐;

14-0-(3-氨基)苯基-硫烷基乙酰基)-2, 2, 4-三氘-姆替林, 例如游离形式或盐形式的, 如与盐酸或氘代盐酸形成盐;

14-0-(3-(哌啶-2-基-羰基氨基)-苯基-硫烷基乙酰基)姆替林, 例如游离形式或盐形式的, 如与盐酸形成盐;

14-0-(3-(哌啶-2-基-羰基氨基)-苯基-硫烷基乙酰基)-2, 2, 4-三氘-姆替林, 例如游离形式或盐形式的, 如与盐酸或氘代盐酸形成盐;

14-0-(3-(哌啶-2-基-羰基氨基)-2, 5-二甲基-苯硫基-甲基羰基)姆替林, 例如游离形式或盐形式的, 如与盐酸形成盐;

14-0-(3-(哌啶-2-基-羰基氨基)-2, 5-二甲基-苯硫基-甲基羰基)-2, 2, 4-三氘-姆替林, 例如游离形式或盐形式的, 如与盐酸或氘

代盐酸形成盐；

14-0-(3-(哌啶-2-基-羧基氨基)-5-叔丁基-苯基-硫烷基乙酰基)姆替林，例如游离形式或盐形式的，如与盐酸形成盐；

14-0-(3-(哌啶-2-基-羧基氨基)-5-叔丁基-苯基-硫烷基乙酰基)-2,2,4-三氘-姆替林，例如游离形式或盐形式的，如与盐酸或氘代盐酸形成盐；

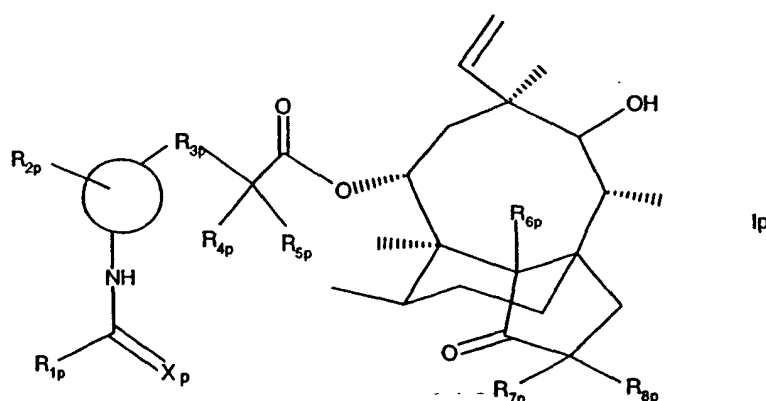
14-0-(1-(2-氨基-异丁基羧基)-哌啶-3-基-硫烷基乙酰基)姆替林，例如游离形式或盐形式的，如与盐酸形成盐；和

14-0-(1-(2-氨基-异丁基羧基)-哌啶-3-基-硫烷基乙酰基)-2,2,4-三氘-姆替林，例如游离形式或盐形式的，如与盐酸或氘代盐酸形成盐。

式 I 化合物的盐包括可药用盐，例如包括金属盐或酸加成盐。金属盐包括例如碱金属或碱土金属盐；酸加成盐包括式 I 化合物与酸形成的盐，例如富马酸氢盐、富马酸盐、萘-1,5-磺酸盐、盐酸盐、氘代盐酸盐；优选与盐酸或氘代盐酸形成的盐。

游离形式的式 I 化合物可以转化为相应的盐形式的化合物，反之亦然。游离形式或盐和溶剂化物形式的式 I 化合物可以转化为相应的游离形式或非溶剂化形式的盐形式的化合物；反之亦然。

在另一个方面，本发明提供了式 Ip 化合物



其中：

R_{1p} 是氢、氨基、烷基、氨基烷基或任选地氨基-和/或羟基-和/

或硝基取代的含有 1-3 个氮原子的 5-或 6-元杂芳族或杂脂环族的环;

R_{2p} 代表任选地烷基-、氟-或三氟甲基取代的含有 1-3 个氮原子的 5-或 6-元杂芳族环、嘌呤或喹啉;

R_{3p} 代表 S 或 O; 优选 S;

R_{4p} 代表氢或甲基;

R_{5p} 代表氢、甲基或 CH_2OH ;

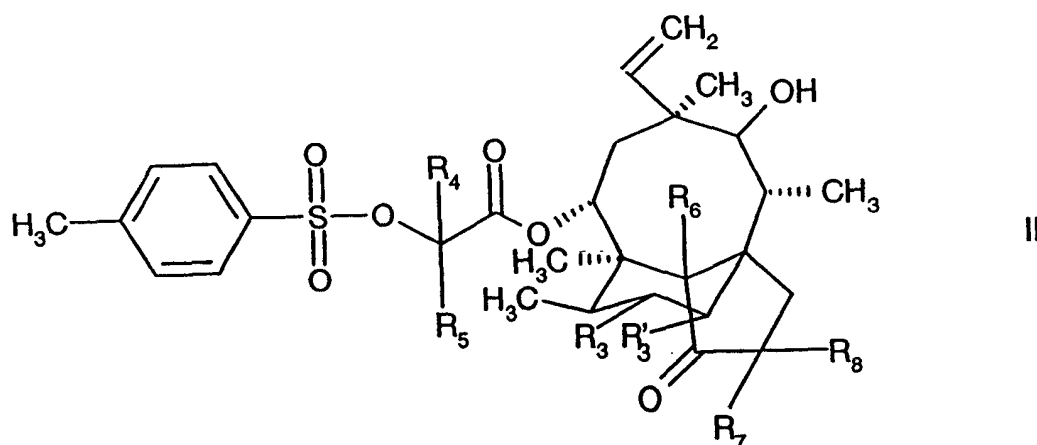
X_p 代表 NH 或 O; 和

R_{6p} 、 R_{7p} 和 R_{8p} 相同或不同, 代表氢或氘, 为游离形式或酸加成盐或季盐形式。

式 I 化合物, 包括式 Is、Iss 和 Ip 化合物, 可以异构体及其混合物的形式存在; 例如式 I 化合物可含有不对称碳原子, 因此可以非对映异构体及其混合物的形式存在。异构体或非对映异构体混合物可以适当地分离, 例如按照常规方法, 从而分别得到纯异构体或非对映异构体。本发明包括任何异构体和非对映异构体形式以及任何异构体和非对映异构体混合物形式的式 I 化合物。优选式 I 化合物中姆替林环的构型与天然产的姆替林相同。

在另一个方面, 本发明提供了如上定义的式 I 化合物的生产方法, 包括以下步骤:

a1、使式 II 化合物



其中 R_3 、 R'_3 、 R_4 和 R_5 如式 I 中定义而 R_6 、 R_7 和 R_8 是氢, 与式

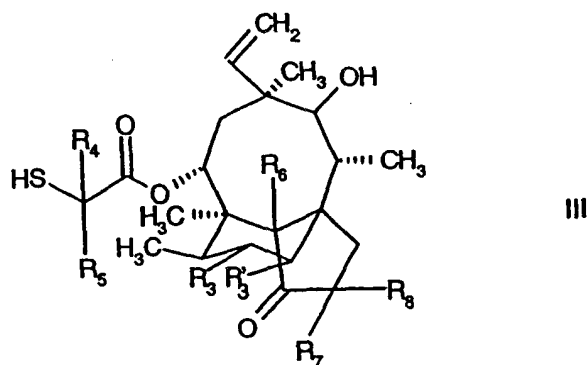
$N(R)(R_1)-R_2-SH$ 化合物反应, 其中 R 、 R_1 和 R_2 如式 I 中定义, 得到式 I 化合物, 其中 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R'_3 、 R_4 和 R_5 如式 I 中定义而 R_6 、 R_7 和 R_8 是氢;

和如果需要,

b1、将氘加入到在步骤 a1 中得到的式 I 化合物中以得到这样的式 I 化合物: 其中 R_6 、 R_7 和 R_8 为氘而 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R'_3 、 R_4 和 R_5 如式 I 中定义;

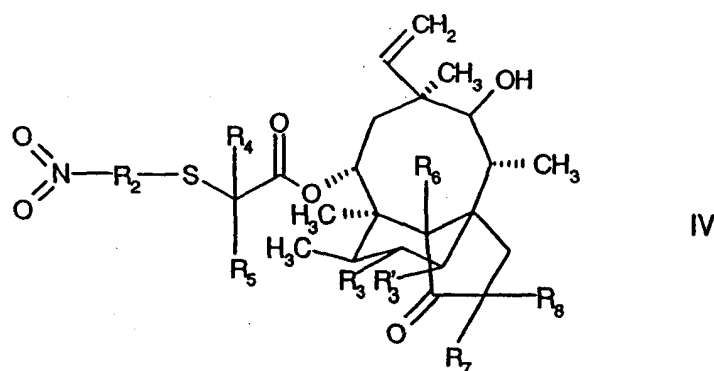
或者

a2、使步骤 a1 中定义的式 II 化合物与硫脲反应并随后还原得到式 III 化合物



其中 R_3 、 R'_3 、 R_4 和 R_5 如式 I 中定义而 R_6 、 R_7 和 R_8 是氢,

b2、使步骤 a2 中定义的式 III 化合物与式 $R_2(NO_2)_2$ 化合物反应, 其中 R_2 如式 I 中定义; 或者与活性衍生物形式如甲磺酸酯或甲苯磺酸酯形式的带有式 $-C(=X)R_9$ 基团的非芳族杂环反应, 其中 X 和 R_9 如权利要求 1 中定义; 得到式 IV 化合物



其中 R_2 、 R_3 、 R'_3 、 R_4 和 R_5 如式 I 中定义而 R_6 、 R_7 和 R_8 是氢，

c2、将步骤 b2 中定义的式 IV 化合物中的硝基还原得到这样的式 I 化合物：其中 R_2 、 R_3 、 R'_3 、 R_4 和 R_5 如式 I 中定义而 R 、 R_1 、 R_6 、 R_7 和 R_8 是氢；和如果需要，

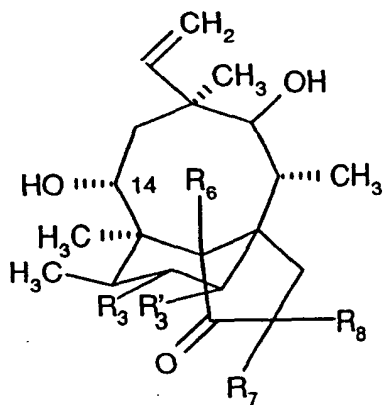
d2、使如步骤 c2 中定义的式 I 化合物中的氨基反应得到这样的

式 I 化合物：其中 R_1 是式 $\begin{array}{c} \text{X} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{R}_9 \end{array}$ 表示的基团，其中 R 、 R_2 、 R_3 、 R'_3 、 R_4 、 R_5 、 R_9 和 X 如式 I 中定义而 R_6 、 R_7 和 R_8 是氢；和如果需要，

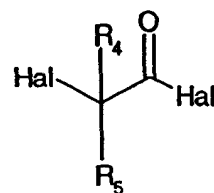
e2、将氘加入步骤 d2 中定义的式 I 化合物中，得到其中 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R'_3 、 R_4 、 R_5 、 R_9 和 X 如式 I 中定义而 R_6 、 R_7 和 R_8 是氘的式 I 化合物；

或者

a3、使式 V 化合物

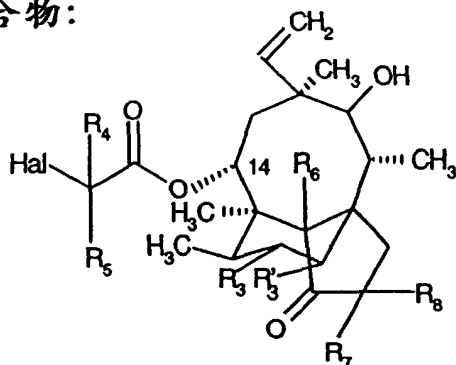


V



化合

其中 R_6 、 R_7 和 R_8 是氢而 R_3 和 R'_3 是氢或氘，与式 化合物反应，其中 R_4 和 R_5 如式 I 中定义而 Hal 是卤素，例如氯、溴、碘；得到式 VI 化合物：



VI

其中 R_4 、 R_5 、 $Ha1$ 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_3 和 R'_3 如步骤 a3 中定义；

b3、使步骤 a3 中定义的式 VI 化合物与式 $HS-R_2(NO_2)_2$ 化合物反应，其中 R_2 如式 I 中定义，得到如步骤 b2 中定义的式 IV 化合物，并进一步使式 IV 化合物按照如上定义的步骤 c2，和如果需要，按照上述步骤 d2 和 e2 任何一项进行反应，得到如式 I 中定义的式 I 化合物。

任何一种式 I 化合物，例如包括式 Is、Iss 和 Ip 化合物，都可以适当地例如按照常规方法制备，例如或者按照本文中说明的方法制备。任何一种式 Is、Iss 和 Ip 化合物都可以例如类似地按照制备式 I 化合物的方法制备。

式 II 和式 V 化合物是已知的，或者可以按照常规方法得到。

式 I 化合物如盐形式的式 I 化合物中氢原子被氘原子的置换可以适当地例如按照常规方法进行，例如或者按照本文中描述的方法进行，例如通过在适宜的溶剂(系统)中用氘代盐酸(DCl)处理式 I 化合物如包括式 Is、Iss 和 Ip 化合物的式 I 化合物，并分离式 I 化合物，如盐形式的，其中氢原子，如 R_6 、 R_7 和 R_8 含义中的氢原子已被氘原子取代。

其中 R_3 和 R'_3 是氘的式 I 化合物的生产可以适当地例如按照常规方法进行，例如通过用氘处理其中碳原子带有都是氢、一起形成双键的 R_3 和 R'_3 的和是已知化合物的式 V 化合物，得到其中 R_3 和 R'_3 是氘的式 V 化合物；并进一步使其中 R_3 和 R'_3 是氘的式 V 化合物适当地例如按照常规方法如按照如上所述的步骤 a3-b3 的方法反应得到式 I 化合物。

式 I 化合物，例如包括式 Is、Iss 和 Ip 化合物，在下文中称之为“本发明的活性化合物”，它们显示出药理学活性并因此可用作药物。例如，在按照国家临床实验室标准委员会(NCCLS)1997, M7-A4 文件第 17 卷第 2 号：“对于需氧生长的细菌的稀释抗菌剂敏感性试

验方法 - 第四版, 许可标准”进行的体外琼脂稀释试验或微量稀释试验中和在例如小鼠全身性感染模型的体内试验中显示, 本发明的活性化合物显示出抗微生物如抗菌活性, 它们能对抗革兰氏阴性菌, 如大肠杆菌; 和能对抗革兰氏阳性菌, 如金黄色葡萄球菌、酿脓链球菌、肺炎链球菌、支原体(Mycoplasmas)、衣原体(Chlamydia)和专性厌氧菌如脆弱拟杆菌。

本发明的活性化合物在体外(MIC($\mu\text{g}/\text{ml}$))在琼脂稀释试验或在微量稀释试验中显示出从约 $\leq 0.01\mu\text{g}/\text{ml}$ 至 $25\mu\text{g}/\text{ml}$ 的例如对抗上面所提及的细菌种的抗菌活性; 并且具有对抗支原体和衣原体的活性。MIC = 最小抑菌浓度。

本发明的活性化合物在小鼠的全身性感染中显示出例如对抗金黄色葡萄球菌(例如 ATCC 49951 菌株)的活性, 例如当胃肠外或口服给药时, 如以约 8-150 mg/kg 体重的剂量给药; 例如, 实施例 23 化合物皮下给药后的 ED_{50} 值为 7.55 mg/kg 体重; 口服给药后为 7.72 mg/kg 体重。

ED_{50} = 每次给药使 50% 的受治疗动物被保护免于死亡的以 mg/kg 体重计的有效剂量; 利用机率度分析计算($n=8$ 只动物/组)。例如, 据测定, 实施例 1 和 52 化合物对抗例如金黄色葡萄球菌如菌株 ATCC 10390、ATCC 29213、ATCC 29506、ATCC 49951 或 ATCC 9144 的 MIC 90%($\mu\text{g}/\text{ml}$)是约 $\leq 0.0125\mu\text{g}/\text{ml}$; 而例如可从商业上获得的红霉素 A 的 MIC 90%($\mu\text{g}/\text{ml}$)是约 0.2-0.4。

本发明的活性化合物显示出令人惊奇的总活性谱。例如, 据测定, 本发明的活性化合物显示出令人惊奇的体外抗屎肠球菌包括万古霉素抗性株的活性; 抗金黄色葡萄球菌包括甲氧西林敏感(MSSA)株和甲氧西林抗性(MRSA)株的活性; 和抗肺炎链球菌包括青霉素抗性株的活性; 例如在按照国家临床实验室标准(NCCLS), M7-A4 文件有关需氧菌的经批准的标准参照方法在琼脂稀释试验或在微量稀释试验中在有或没有补充物的 Mueller-Hinton 琼脂或 Mueller-Hinton 肉汤中测定。例如, 据测定, 实施例 1 和 52 化合物(均以

盐酸盐形式进行测试) 抗例如金黄色葡萄球菌 MSSA 的 MIC($\mu\text{g}/\text{ml}$) 是约 0.025; 而从商业上获得的阿齐霉素的 MIC($\mu\text{g}/\text{ml}$) 是约 1.6; 实施例 1 化合物抗例如金黄色葡萄球菌 MRSA 的 MIC($\mu\text{g}/\text{ml}$) 是约 ≤ 0.0125 ; 而从商业上获得的阿齐霉素的 MIC($\mu\text{g}/\text{ml}$) 是约 > 25.6 ; 实施例 1 和 52 化合物抗例如青霉素抗性的肺炎链球菌的 MIC($\mu\text{g}/\text{ml}$) 是约 ≤ 0.0125 ; 而从商业上获得的阿齐霉素的 MIC($\mu\text{g}/\text{ml}$) 是约 > 2.56 ; 实施例 1 和 52 化合物抗例如万古霉素抗性的屎肠球菌的 MIC 是约 ≤ 0.0125 至 0.025。

在另一个方面, 本发明提供了用作药物的式 I 化合物, 优选用作抗微生物剂, 诸如抗生素和抗厌氧菌剂。

在又一个方面, 本发明提供了式 I 化合物在制备用于治疗由微生物引起的疾病例如由细菌引起的疾病的药物中的用途, 所述细菌例如选自金黄色葡萄球菌、酿脓链球菌、肺炎链球菌、支原体、衣原体和专性厌氧菌, 例如包括青霉素或多种药物抗性株, 如肺炎链球菌的青霉素或多种药物抗性株; 例如包括万古霉素抗性株, 如屎肠球菌的万古霉素抗性株; 和例如包括甲氧西林抗性株, 如金黄色酿脓葡萄球菌的甲氧西林抗性株。

在另一个方面, 本发明提供了治疗由微生物引起的疾病的方法, 包括对需要这种治疗的患者给药有效量的式 I 化合物, 例如以药物组合物的形式。

至于抗微生物剂治疗, 适宜的剂量当然将根据具体因素而变化, 例如根据所用的本发明的活性化合物、宿主、给药方式和所治疗疾病的性质和严重程度。不过, 一般说来, 对于较大型哺乳动物例如人的令人满意的结果来说, 指示每日剂量在从约 0.5-3g 本发明活性化合物的范围内, 合宜地例如以每天最多四次分剂给药。本发明的活性化合物可以通过任何常规途径给药, 例如以片剂或胶囊剂的形式口服给药, 或者例如以可注射溶液或悬浮液的形式胃肠外给药, 例如用和红霉素类如阿齐霉素类似的方式。

实施例 1、12、21、23、35 和 52 化合物是优选的用作抗微生物

剂的本发明化合物。

例如，根据测定，实施例 1 和 52 化合物（均以盐酸盐的形式进行测试）抗例如屎肠球菌菌株 ATCC 29212 的 MIC($\mu\text{g}/\text{ml}$) 是约 0.8-6.4；而例如可从商业上获得的红霉素 A 显示出约为 1.6 的 MIC($\mu\text{g}/\text{ml}$)。因此据显示，对于由微生物引起的疾病、细菌性疾病的的治疗来说，优选的本发明化合物可以通过与常规所用的红霉素类如红霉素 A 或阿齐霉素类似的给药方式以类似的剂量对较大型哺乳动物如人给药。

本发明的活性化合物可以可药用盐的形式给药，例如酸加成盐或金属盐；或以游离形式给药；任选地以溶剂化物的形式给药。盐形式的本发明的活性化合物显示出与游离形式的本发明的活性化合物相同数量级的活性。

本发明还提供了包含游离形式或可药用盐形式、例如和/或溶剂化物形式的式 I 化合物和至少一种药物载体或稀释剂的药物组合物。

这类组合物可以按照常规方法制备。单位剂型可包括例如约 100mg 至约 1g。

本发明的活性化合物还适合作为兽用药剂，例如兽用活性化合物，例如用于预防和治疗动物如鸟、猪和小牛的由微生物如细菌引起的疾病；和例如用于稀释人工授精和卵浸渍技术用的液体。

在另一个方面，本发明提供了用作兽用药剂的式 I 化合物。

在又一个方面，本发明提供了用于制备用作兽用药剂的兽药组合物的式 I 化合物。

本发明还提供了一种预防和治疗由微生物如细菌引起的疾病的兽医学方法，包括对需要这种治疗的受治疗者给药有效量的式 I 化合物，例如以兽药组合物的形式。

对于本发明的活性化合物作为兽用药剂的应用，剂量当然将根据动物的大小和年龄以及所需的作用而变化；例如对于预防性治疗，可经过较长的时期如 1-3 周给药相对低的剂量。优选的在饮用水中

的剂量是 0.0125-0.05w/v; 特别是 0.0125-0.025; 在食品中的剂量是 20-400g/公吨, 优选 20-200g/公吨。优选将作为兽用药剂的本发明的活性化合物加在饮用水中对母鸡给药, 加在食品中对猪给药和例如以口服或胃肠外制剂的形式对小牛口服或胃肠外给药。

在阐明本发明的下列实施例中, 所提及的温度是摄氏温度。

使用下列缩写词:

DCCI 二环己基碳二亚胺

DIEA 二异丙基乙胺

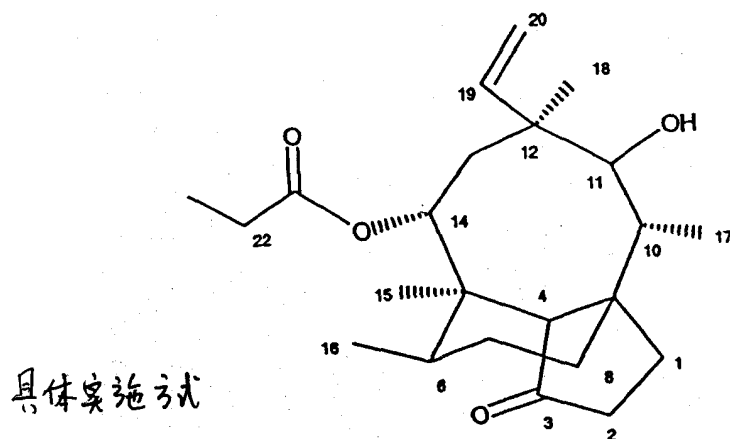
BOC 叔丁氧羰基

PyBOP (苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基磷六氟磷酸盐

HMPT 六甲基磷三酰胺

DCI 氘代盐酸(deuterochloric acid)

实施例中提到的姆替林环的编号方式在以下结构式中给出:



实施例 1

盐酸盐形式的 14-O-[(3-(哌啶-2(R)-羧基)氨基)苯基硫烷基)乙酰基]姆替林

在室温下将 206mg DCCI 加入到 229mg N-BOC-(R)-2-哌啶酸和 485mg 14-O-[(3-氨基-苯基硫烷基)乙酰基]姆替林的 20ml 二氯甲烷溶液中, 所得混合物在室温下搅拌约 12 小时。将脬沉淀物滤除, 所得滤液减压浓缩。得到的浓缩液进行层析(硅胶; 环己烷/乙酸乙酯 = 1/1)。得到 14-O-[(3-(N-BOC-(R)-哌啶-2(R)-羧基)氨基)苯基硫烷基)乙酰基]姆替林, 其在室温下用盐酸的醚溶液处理约 1 小

时。从所得混合物中减压除去溶剂，将得到的残余物从乙酸乙酯/己烷中结晶。得到盐酸盐形式的 14-0-[(3-(哌啶-2(R)-羧基)氨基)苯基硫烷基)-乙酰基]姆替林。

实施例 2

盐酸盐形式的 14-0-[(2,6-二甲基-3(哌啶-2(R)-羧基氨基)苯基硫烷基)-乙酰基]姆替林

将 200mg 盐酸盐形式的 14-0-[(2,6-二甲基-5-氨基-苯基)硫烷基-乙酰基]姆替林、84mg N-BOC-(R)-哌可酸、190.1mg PyBOP 和 143mg DIEA 的 20ml 二噁烷溶液在约 40℃ 下保持约 24 小时。所得混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。有机相用 0.1N 氢氧化钠、0.1N 盐酸和盐水反萃取。将所得有机相浓缩，浓缩液进行层析(硅胶；甲苯/乙酸乙酯 = 1.5/1)。得到 14-0-[(2,6-二甲基-3(N-BOC-(R)-哌啶-2(R)-羧基氨基)-苯基硫烷基)-乙酰基]姆替林。使 BOC 在 10ml 二噁烷和 10ml 盐酸的醚溶液的混合物中分解，得到盐酸盐形式的 14-0-[(2,6-二甲基-3(哌啶-2(R)-羧基氨基)苯基硫烷基)-乙酰基]姆替林。

实施例 3

盐酸盐形式的 14-0-[(3-(哌啶-2(R)-羧基)氨基)苯基硫烷基)-2(R*)-丙酰]姆替林

将 206mg DCCI 在室温下加入到 229mg N-BOC-(R)-哌可酸和 499mg 盐酸盐形式的 14-0-[(3-氨基-苯基硫烷基)-2-丙酰]姆替林的 20ml 二氯甲烷溶液中，所得混合物在室温下搅拌约 12 小时。将脲沉淀物滤除，所得滤液减压浓缩。得到的浓缩液进行层析(硅胶；环己烷/乙酸乙酯 = 1/1)。得到 14-0-[(3-(N-BOC-(R)-哌啶-2(R)-羧基)氨基)苯基硫烷基)-2(R*)-丙酰]姆替林，其在室温下用盐酸的醚溶液处理约 1 小时。从所得混合物中除去溶剂，将得到的残余物从乙酸乙酯/己烷中结晶。得到盐酸盐形式的 14-0-[(3-(哌啶-2(R)-羧基)氨基)苯基硫烷基)-2(R*)-丙酰]姆替林。

按照实施例 1-3 中所述的方法，但使用相应的原料，得到这样

一些式 I 化合物：其中

$R = R_3 = R'_3 = R_5 = \text{氢}$ ；

R_4 在实施例 37 和 38 中是甲基，在所有其他实施例中是氢；

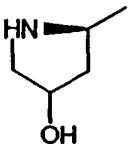
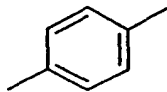
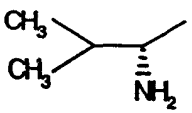
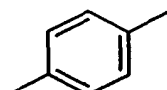
R_1 在实施例 1-35、43-49 中是式 $-C(=X)R_9$ 基团，在实施例 36-42 中是氢；

X 在实施例 1-45 中是 O，在实施例 46 和 47 中是 S，在实施例 48 中是 $N-CH_3$ ，在实施例 49 中是 $N^+(CH_3)_2Cl^-$ ；

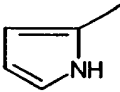
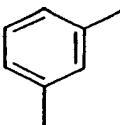
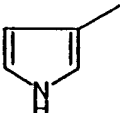
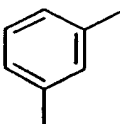
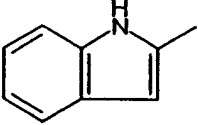
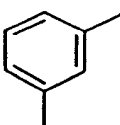
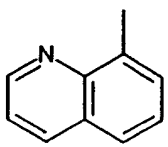
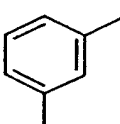
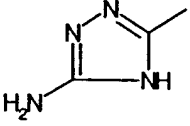
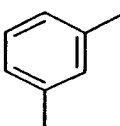
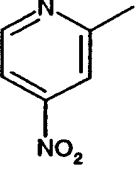
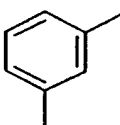
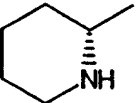
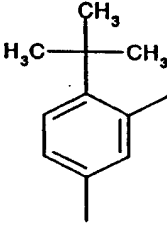
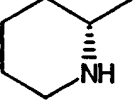
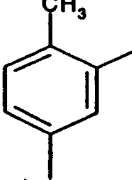
$R_6 = R_7 = R_8$ 在实施例 1-11、13-24、26-28、30、32-39、41-49 中是氢，在实施例 12、25、29、31、40 中是氘；

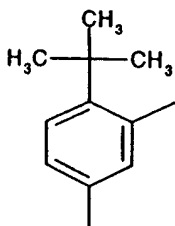
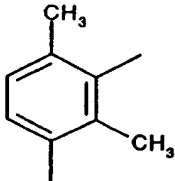
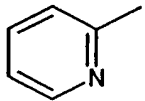
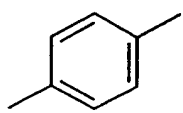
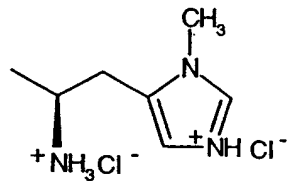
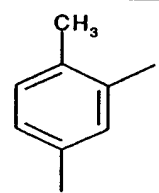
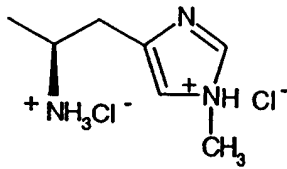
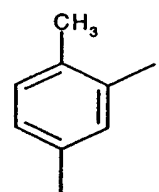
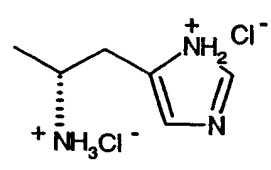
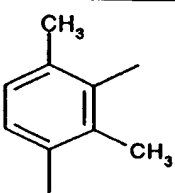
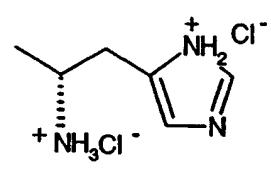
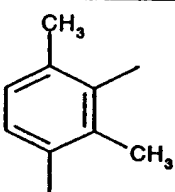
而 R_2 和 R_9 如下表 1 中定义：

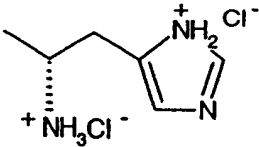
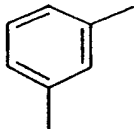
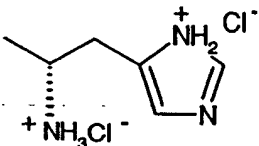
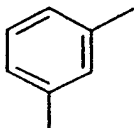
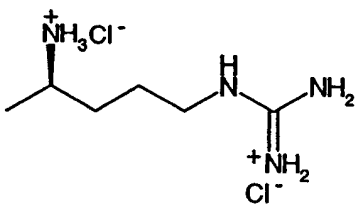
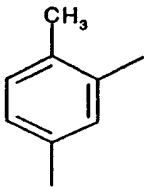
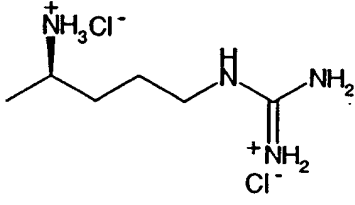
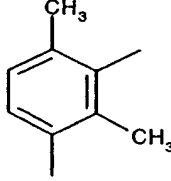
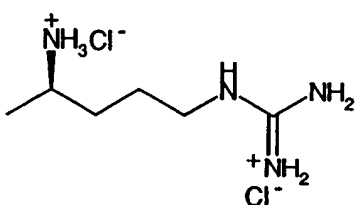
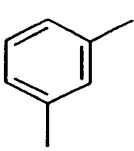
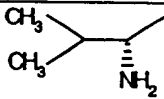
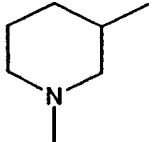
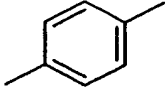
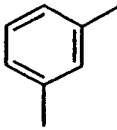
表 1

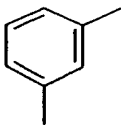
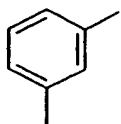
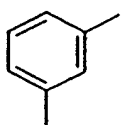
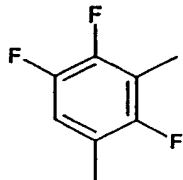
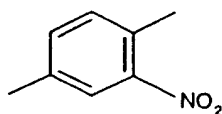
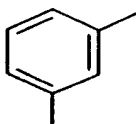
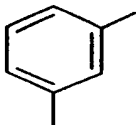
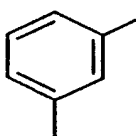
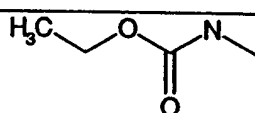
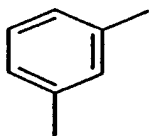
实施例	R_9	R_2
4		
5		

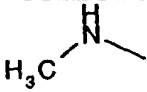
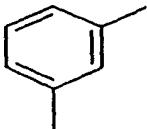
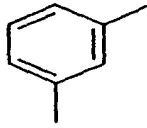
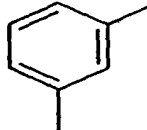
实施例	R ₉	R ₂
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		

实施例	R ₉	R ₂
15		
16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		

实施例	R ₉	R ₂
23	H	
24	H	
25		
26		
27		
28		
29		

实施例	R ₉	R ₂
30		
31		
32		
33		
34		
35		与 N 和 R 一起形成 
36	-	
37	-	

实施例	R ₉	R ₂
38	-	
39	-	
40	-	
41	-	
42	-	
43	CH ₃	
44	CF ₃	
45	H	
46		

实施例	R ₉	R ₂
47		
48	-S-CH ₃	
49	H	

实施例 50

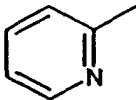
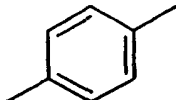
式 I 化合物中氢原子被氘原子的置换(replacement)

将 300mg 14-0-[(3-(吡啶-2(R)-羰基)氨基)苯基硫烷基)乙酰基]姆替林-盐酸盐在 30ml 二噁烷和 5ml DCI(在 D₂O 中的 20%溶液)中的溶液在室温下保持 6 天, 将所得混合物减压浓缩并冷冻干燥得到氘代盐酸盐形式的 14-0-[(3-(吡啶-2(R)-羰基氨基)苯基-硫烷基)乙酰基]-2, 2, 4-三氘-姆替林。

NMR(CDCl₃): 与实施例 1 化合物的 NMR 数据比较, 缺少三环部分的 2-、2'-和 4-质子的信号。

按照实施例 50 中所述的方法, 得到氘代盐酸盐形式的式 I 化合物, 其中 R = R₃ = R'₃ = R₄ = R₅ = 氢; R₁是式-C(=X)R₉基团, 其中 X = O; R₆ = R₇ = R₈是氘; 而 R₂和 R₉如下表 2 中定义:

表 2

实施例	R ₉	R ₂
51		

实施例 52

14-0-[(3-氨基-苯基硫烷基)乙酰基]姆替林

在室温下在控制温度条件下将 0.92g 钠和 5g 3-氨基-苯硫酚的 100ml 无水乙醇溶液加入到 21.3g 22-0-甲苯磺酰基-截短侧耳素的 250ml 乙基甲基酮的溶液中。所得反应混合物在室温下保持约 15 小时、过滤并减压浓缩至干。残余物进行层析(硅胶; 环己烷/乙酸乙酯=1/1)。得到 14-0-[(3-氨基-苯基硫烷基)乙酰基]姆替林。

原料的生产

A. 14-0-[(3-氨基-苯基硫烷基)乙酰基]姆替林参见实施例 52

B. 盐酸盐形式的 14-0-[(2, 6-二甲基-5-氨基-苯基)硫烷基-乙酰基]姆替林

B. a 14-0-[(亚氨基氨基甲酰基硫烷基)乙酰基]姆替林-甲苯磺

酸盐

将 15.2g 硫脲和 106.4g 截短侧耳素-22-O-甲苯磺酸盐的 250ml 丙酮溶液在回流下加热 1.5 小时,减压除去溶剂并加入 100ml 己烷。有沉淀形成,将其滤出并干燥。得到 14-O-[(亚氨基氨基甲酰基(carbamimidoyl)硫烷基)乙酰基]姆替林-甲苯磺酸盐。

B. b 14-巯基-乙酰基-姆替林

将 4.7g 焦亚硫酸钠($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$)的 25ml H_2O 溶液加入到 12.2g 14-O-[(亚氨基氨基甲酰基硫烷基)乙酰基]姆替林-甲苯磺酸盐在 20ml 乙醇和 35ml H_2O 的混合物(加热至约 90°C)中的溶液中。向得到的反应混合物中加入 100ml CCl_4 并将该混合物在回流下加热约 2 小时。将得到的两相系统分离,将有机相干燥并蒸除溶剂。得到 14-巯基-乙酰基-姆替林。

B. c 14-O-[(2,6-二甲基-5-硝基苯基)硫烷基-乙酰基]姆替林

将 0.98g 2,4-二硝基二甲苯的 30ml HMPT 溶液加入到 3.94g 14-巯基-乙酰基-姆替林和 115mg 钠的 15ml 甲醇溶液中。所得反应混合物加热至约 120°C 持续约 1 小时,在室温下再维持约 12 小时,然后倒在冰上。所得混合物用甲苯萃取,将得到的有机相干燥,并蒸除溶剂。将得到的残余物进行层析(硅胶(甲苯/乙酸乙酯 = 2/1)。得到 14-O-[(2,6-二甲基-5-硝基苯基)硫烷基-乙酰基]姆替林。

B. d 盐酸盐形式的 14-O-[(2,6-二甲基-5-氨基-苯基)硫烷基-乙酰基]姆替林

将 2.5g 锡粉加入到 202mg 14-O-[(2,6-二甲基-5-硝基苯基)硫烷基-乙酰基]姆替林在 10ml 二噁烷、1.5ml 甲酸和 0.1ml H_2O 中的溶液中,所得反应混合物在回流下加热约 5 小时。将所得混合物过滤并将所得滤液的溶剂蒸除。将 5ml 二噁烷和 10ml 盐酸的醚溶液的混合物加入到所得残余物中并将得到的混合物的溶剂蒸除。残余物在乙酸乙酯/己烷中结晶,得到盐酸盐形式的晶状 14-O-[(2,6-二甲基-5-氨基-苯基)硫烷基-乙酰基]姆替林。

C. 盐酸盐形式的 14-O-[(3-氨基-苯基硫烷基)-2-丙酰]姆替林

C. a 14-0-(2(R/S)-溴-丙酰)姆替林

将 3.2g 姆替林、2g N-甲基吗啉和 4.3g 2-溴代丙酰溴的 50ml 四氢呋喃溶液在室温下保持约 24 小时。将所得混合物减压浓缩，所得残余物倒入水和乙酸乙酯的混合物中。得到两相系统并进行相分离。所得有机相用 1N HCl 和盐水萃取并进行层析(环己烷/二噁烷 = 6/1)，得到 14-0-(2(R/S)-溴丙酰)姆替林。

C. b 盐酸盐形式的 14-0-(3-氨基-苯基硫烷基)-2(R*)-丙酰]姆替林；和

盐酸盐形式的 14-0-[(3-氨基-苯基硫烷基)-2(S*)-丙酰]姆替林

将 45mg 14-0-(2(R/S)-溴-丙酰)姆替林、125mg 3-氨基苯硫酚和 24mg 钠在 10ml 乙醇和 5ml 乙基甲基酮中的溶液在室温下保持约 12 小时。将所得混合物的溶剂蒸除并向所得残余物中加入 50ml 乙酸乙酯。所得有机相用盐水萃取并进行层析(硅胶；环己烷/二噁烷 = 6/1)，得到 14-0-[(3-氨基-苯基硫烷基)-2(R/S)-丙酰]姆替林的非对映异构混合物。将该非对映异构体利用制备 HPLC 色谱法分离(环己烷/二噁烷 = 8/1)并用盐酸处理，得到盐酸盐形式的 14-0-[(3-氨基-苯基硫烷基)-2(R*)-丙酰]姆替林和盐酸盐形式的 14-0-[(3-氨基-苯基硫烷基)-2(S*)-丙酰]姆替林。

¹H-NMR-光谱(除非另有说明，否则是 CDCl₃)

实施例

- 1 3.1, 3.5 (2xm, 2H, ϵ, ϵ' -H- 哌啶), AB-系统 ($\nu_A=3.57$, $\nu_B=3.62$, 2H, H_{22} , $J=15.2\text{Hz}$), 4.42 (b, 1H, α -H- 哌啶), 7.03 (d, 1H, 芳族 H_6 , $J=7.7\text{Hz}$), 7.13 (t, 1H, 芳族 H_5 , $J=5.9\text{Hz}$), 7.49 (d, 1H, 芳族 H_4 , $J=7.7\text{Hz}$), 7.85 (s, 1H, 芳族 H_2), 10.7 (s, 1H, NH).
- 2 2.48, 2.52 (2xs, 6H, 2x 芳族 CH_3), AB-系统 ($\nu_A=3.3$, $\nu_B=3.38$, 2H, H_{22} , $J=15.8\text{Hz}$), 4.5 (b, 1H, α -H- 哌啶), 3.1, 3.3 (2xb, 2H, ϵ, ϵ' -H- 哌啶), 7.0, 7.4 (2xm, 2H, 芳族 H_4, H_5), 8.45, 9.6 (2xb, 2H, NH_2), 9.9 (b, 1H, NH).
- 3 (d_6 -DMSO): 1.48 (d, 3H, $\text{C}_{22}\text{-CH}_3$, $J=7.2\text{Hz}$), 2.75, 3.05 (2xb, 2H, ϵ, ϵ' -H- 哌啶), 3.38 (d, 1H, H_{11} , $J=6.35\text{Hz}$), 3.82 (q, 1H, H_{22} , $J=7.2\text{Hz}$), 7.2 (t, 1H, 芳族 H_5 , $J=7.8\text{Hz}$), 7.15 (ddd, 1H, 芳族 H_6 , $J=7.8\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$, $J=2.8\text{Hz}$), 7.55 (ddd, 1H, 芳族 H_4 , $J=7.8\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$, $J=2\text{Hz}$), 7.6 (t, 1H, 芳族 H_2 , $J=1.8\text{Hz}$), 8.9 (s, 1H, NH).
- 4 3.5 (s, 2H, H_{22}), 2.7, 3.4, 3.7, 4.6, (4xm, 5H, 哌啶 -H), 8.1, 9.7, 10.3 (3xb, 2xNH, OH), 7.45 (d, 2H, 芳族 H, $J=6.2\text{Hz}$), 7.52 (d, 2H, 芳族 H, $J=6.2\text{Hz}$).
- 5 1.08 (d, 6H, $\text{CH}(\text{Me})_2$, $J=6.2\text{Hz}$), AB-系统 ($\nu_A=3.5$, $\nu_B=3.58$, 2H, H_{22} , $J=15.1\text{Hz}$), 3.92 (d, 1H, α -H, $J=5.7\text{Hz}$), 7.7 (d, 2H, 芳族 H, $J=6.2\text{Hz}$), 7.51 (d, 2H, 芳族 H, $J=6.2\text{Hz}$).
- 6 3.5 (s, 2H, H_{22}), 2.7, 3.4, 3.7, 4.6, (4xm, 5H, 哌啶 -H), 8.1, 9.7, 10.3 (3xb, 2xNH, OH), 7.01 (dd, 1H, 芳族 H_6 , $J=1.5\text{Hz}$, $J=6.2\text{Hz}$), 7.18 (t, 1H, 芳族 H_5 , $J=6.2\text{Hz}$), 7.4 (dd, 1H, 芳族 H_4 , $J=1.5\text{Hz}$, $J=6.2\text{Hz}$), 7.6 (d, NH, $J=6\text{Hz}$).
- 7 3.6 (s, 2H, H_{22}), 5.01 (m, 1H, α -H), 7.1 (d, 1H, 芳族 H_4 , $J=8.2\text{Hz}$), 7.3 (t, 1H, 芳族 H_5 , $J=8.2\text{Hz}$), 7.49 (d, 1H, 芳族 H_6 , $J=8.2\text{Hz}$), 7.82 (s, 1H, 芳族 H_2), 7.6, 10.8 (2xb, 2xNH).
- 8 1.1 (d, 6H, $(\text{CH}(\text{Me})_2)$, $J=6.5\text{Hz}$), AB-系统 ($\nu_A=3.6$, $\nu_B=3.65$, 2H, H_{22} , $J=15.2\text{Hz}$), 3.92 (d, 1H, α -H, $J=6.2\text{Hz}$), 7.12 (dd, 1H, 芳族 H_6 , $J=7.9\text{Hz}$, $J=2.1\text{Hz}$), 7.25 (t, 1H, 芳族 H_5 , $J=7.9\text{Hz}$), 7.42 (dd, 1H, 芳族 H_4 , $J=7.9$, $J=2.1\text{Hz}$), 7.75 (d, 1H, 芳族 H_2 , $J=2.1\text{Hz}$).
- 9 1.08 (d, 6H, $(\text{CH}(\text{Me})_2)$, $J=7\text{Hz}$), AB-系统 ($\nu_A=3.42$, $\nu_B=3.5$, 2H, H_{22} , $J=15.2\text{Hz}$), 3.45 (d, 1H, α -H, $J=4.1\text{Hz}$), 7.0, 7.35, (2xm, 芳族 H_3, H_4), 7.51 (d, 1H, 芳族 H_2 , $J=7.5\text{Hz}$), 8.48 (d, 1H, 芳族 H_6 , $J=7.5\text{Hz}$), 10.55 (s, 1H, NH).
- 10 AB-系统 ($\nu_A=3.58$, $\nu_B=3.6$, 2H, H_{22} , $J=15.8\text{Hz}$), AB-系统 ($\nu_A=3.58$, $\nu_B=3.59$, $\text{CH}_2\text{-OH}$, $J=14.2\text{Hz}$), 3.67 (d, b, α -H, 4.9Hz), 7.08 (dd, 1H, 芳族 H_6 , $J=7.9\text{Hz}$, $J=2.1\text{Hz}$),

7.22 (t, 1H, 芳族 H₅, J=7.9Hz), 7.45 (dd, 1H, 芳族 H₄, J=7.9, J=2.1Hz), 7.65 (d, 1H, 芳族 H₂, J=2.1Hz), 9.54 (b, 1H, NH).

11 3.62 (s, 2H, H₂₂), 6.75 (d, 1H, 吡咯 -H, J=4.5Hz), 7.12 (d, 1H, 吡咯 -H, J=4.5Hz), 7.18 (dd, 1H, 芳族 H₆, J=6.3Hz, J=1.5Hz), 7.28 (t, 1H, 芳族 H₅, J=6.3Hz), 7.5 (dd, 1H, 芳族 H₄, J=6.3Hz, J=1.5Hz), 7.62 (d, 1H, 芳族 H₂, J=1.5Hz), 7.95 (s, 1H, NH).

12. 与实施例 2 的 NMR 数据比较, 缺少三环部分的 2.2'-和 4-质子的信号。MS m/e 626 (MH)⁺.

13 3.65 (s, 2H, H₂₂), 7.3, 7.4, 7.8 (3xm, 芳族 H), 8.15 (s, 1H, 芳族 H₂), 8.05, 8.8, 9.2, 10.4 (4xb, 吡啶 -H), 10.9 (b, 1H, NH).

14 3.65 (s, 2H, H₂₂), 7.18 (dd, 1H, 芳族 H₄, J=1Hz, J=7.7Hz), 7.3 (t, 1H, 芳族 H₅, J=7.98Hz), 7.73 (dd, 1H, 芳族 H₆, J=1Hz, J=7.7Hz), 8.03 (d, 1H, 芳族 H₂, J=2Hz), 7.82, 8.3 (2xm, 吡啶 -H₄, H₅), 8.6 (d, 1H, 吡啶 -H₆, J=7.75Hz), 8.73 (d, 1H, 吡啶 -H₃, J=4.5Hz), 11.95 (s, 1H, NH).

15 3.6 (s, 2H, H₂₂), 7.10 (dd, 1H, 芳族 H₄, J=7.3Hz, J=1.5Hz), 7.24 (t, 1H, 芳族 H₅, J=8Hz), 7.48 (dd, 1H, 芳族 H₆, J=7.3Hz, J=1.5Hz), 7.65 (d, 1H, 芳族 H₂, J=1.5Hz), 6.3, 6.71, 7.0 (3xm, 3H, 吡咯 -H), 7.62 (s, 1H, NH), 9.65 (s, 1H, NH).

16 AB-系统 (v_A=3.6, v_B=3.68, 2H, H₂₂, J=15.2Hz), 6.52, 6.83, 7.48 (3xm, 3H, 吡咯 -H), 7.08 (dd, 1H, 芳族 H₄, J=1.5Hz, J=7.7Hz), 7.23 (t, 1H, 芳族 H₅, J=7.9Hz), 7.52 (dd, 1H, 芳族 H₆, J=1.5Hz, J=7.7Hz), 7.65 (d, 1H, 芳族 H₂, J=1.5Hz), 7.42 (s, 1H, NH), 8.55 (b, 1H, NH).

17 3.62 (s, 2H, H₂₂), 7.15 (dd, 1H, 芳族 H₆, J=2Hz, J=7.8Hz), 7.34 (t, 1H, 芳族 H₅, J=8.2Hz), 7.54 (dd, 1H, 芳族 H₄, J=2Hz, J=7.8Hz), 7.01, 7.18, 7.3, 7.45, 7.7 (5xm, 吡啶 -H), 7.88 (s, 1H, NH), 9.43 (s, 1H, NH).

18 AB-系统 (v_A=3.52, v_B=3.58, 2H, H₂₂, J=14.9Hz), 6.8, 7.2, 7.4, 7.82, 7.9 (5xm, 6H, 芳族 H + 喹啉 -H), 7.83 (t, 1H, 芳族 H₅, J=7.7Hz), 8.5 (d, 1H, 喹啉 -H₁), 8.75 (d, 1H, 喹啉 -H₇).

19 3.55 (sb, 2H, H₂₂), 7.03, 7.2, 7.55 (3xm, 3H, 芳族 H₄, H₅, H₆), 7.75 (s, 1H, 芳族 H₂), 7.7-8.1 (b, NH₂, NH), 9.6(b, 1H, NH).

20 3.65 (s, 2H, H₂₂), 7.15 (dd, 1H, 芳族 H₆, J=1.5Hz, J=7.3Hz), 7.32 (t, 1H, 芳族 H₅, J=7.9Hz), 7.65 (dd, 1H, 芳族 H₄, J=1.5Hz, J=7.7Hz), 7.8 (d, 1H, 芳族 H₂, J=1.5Hz), 8.22 (dd, 1H, 吡啶 -H₅, J=2.2Hz, J=5.3Hz), 8.95 (dd, 1H, 吡啶 H₆, J=0.8Hz, J=5.3Hz), 8.99 (d, 1H, 吡啶 -H₃, J=2.2Hz), 9.82 (s, 1H, NH).

- 21 1.45, (s, 9H, 芳族 叔丁基), AB-系统 ($\nu_A=3.65$, $\nu_B=3.75$, 2H, H_{22} , $J=14.8\text{Hz}$), 4.4 (b, 1H, α -H, 哌啶), 3.1, 3.5 (2xb, 2H, ϵ -H, 哌啶), 7.18, 7.28 (2xm, 2H, 芳族 H_4, H_3), 7.7 (b, 1H, 芳族 H_6), 10.4 (b, 1H, NH).
- 22 2.48, (s, 3H, 芳族 CH_3), AB-系统 ($\nu_A=3.2$, $\nu_B=3.36$, 2H, H_{22} , $J=15.8\text{Hz}$), 4.4 (b, 1H, α -H, 哌啶), 3.1, 3.5 (2xb, 2H, ϵ -H, 哌啶), 7.0, 7.4 (2xm, 2H, 芳族 H_4, H_3), 7.8 (b, 1H, 芳族 H_6) 8.45, 9.6 (2xb, 2H, NH_2), 10.4 (b, 1H, NH).
- 23 旋转异构体: 1.48 (s, 9H, 叔丁基), AB-系统 ($\nu_A=3.61$, $\nu_B=3.68$, 1.2H, $J=15\text{Hz}$, $\nu_A=3.64$, $\nu_B=3.66$, 0.8H, $J=14.5\text{Hz}$), 7.1-7.5 (m, 2H, 芳族 H_3, H_4), 8.35 (d, 1H, 芳族 H_6 , $J=2\text{Hz}$), 8.65 (d, 0.8H, 甲酰基-H, $J=11\text{Hz}$), 8.67 (sb, 0.2H).
- 24 旋转异构体: 2.5, 2.55 (2xs, 6H, 芳族 CH_3), AB-系统 ($\nu_A=3.30$, $\nu_B=3.4$, 1.2H, $J=15\text{Hz}$, $\nu_A=3.34$, $\nu_B=3.4$, 0.8H, $J=14.5\text{Hz}$), 7.05 (d, 0.5H, 芳族 H_4 , $J=8\text{Hz}$), 7.78 (d, 0.5H, 芳族 H_4 , $J=8\text{Hz}$), 7.1 (d, 1H, 芳族 H_5 , $J=8\text{Hz}$), 8.42 (d, 0.8H, 甲酰基-H, $J=11\text{Hz}$), 8.67 (sb, 0.2H), 6.9 (b, 1H, NH).
- 26 (二盐酸盐形式) 7.52(s, 1H, 咪唑-H), 9.03(s, 1H, 咪唑-H), 8.65(b, 2H, NH_2), 7.16(dd, 1H, 芳族 H_6 , $J=1.5\text{Hz}$, $J=8.3\text{Hz}$), 7.42(dd, 1H, 芳族 H_4 , $J=1.5\text{Hz}$, $J=8.3\text{Hz}$), 7.73(d, 1H, 芳族 H_2 , $J=1.5\text{Hz}$), 11.4(s, 1H, NH), 4.45(m, 1H, α -H, 氨基酸), 3.8(s, 3H, N-CH_3) AB-系统 ($\nu_A=4.4$, $\nu_B=3.48$, 2H, CH_2CH , $J=15.2$, 7.8Hz, AB-系统 ($\nu_A=3.75$, $\nu_B=3.65$, 2H, H_{22} , $J=15.2\text{Hz}$), 2.25(s, 3H, 芳族 CH_3).
- 27 (二盐酸盐形式) (d6-DMSO, 350K): 11.8(s, 1H, 咪唑-H), 9.03(s, 1H, 咪唑-H), 8.65(b, 2H, NH_2), 7.16(dd, 1H, 芳族 H_6 , $J=1.5\text{Hz}$, $J=8.3\text{Hz}$), 7.38(dd, 1H, 芳族 H_4 , $J=1.5\text{Hz}$, $J=8.3\text{Hz}$), 7.73(d, 1H, 芳族 H_2 , $J=1.5\text{Hz}$), 7.54(s, 1H, NH), 4.45(m, 1H, α -H, 氨基酸), 3.3(s, 3H, N-CH_3) AB-系统 ($\nu_A=3.25$, $\nu_B=3.4$, 2H, CH_2CH , $J=15.2$, 7.8Hz, AB-系统 ($\nu_A=3.78$, $\nu_B=3.68$, 2H, H_{22} , $J=15.2\text{Hz}$), 2.25(s, 3H, 芳族 CH_3).
- 28 (二盐酸盐形式) 9.7(s, 1H, NH), 8.82(s, 1H, 咪唑-H), 7.48(s, 1H, 咪唑-H), 8.45(b, 3H, NH_2), 6.83(d, 1H, 芳族 H_4 , $J=8.4\text{Hz}$), 7.25(d, 1H, 芳族 H_5 , $J=8.4\text{Hz}$), 4.85(m, 1H, α -H, 氨基酸), 3.38-3.5(m, 2H, CH_2CH , 氨基酸), 2.3, 2.38(2x CH_3 , 芳族 CH_3), AB-系统 ($\nu_A=3.08$, $\nu_B=3.18$, 2H, H_{22} , $J=15.2\text{Hz}$), MS $m/e651(\text{MH})^+$.
29. 与实施例 28 的 NMR 数据比较, 缺少三环部分的 2.2'-和 4-质子的信号. MS $m/e684(\text{MH})^+$.
- 30 (二盐酸盐形式) (d6-DMSO): 11.8(s, 1H, 咪唑-H), 9.03(s, 1H, 咪唑-H), 8.6(b, 2H, NH_2), 7.09(dd, 1H, 芳族 H_6 , $J=1.5\text{Hz}$, $J=7.3\text{Hz}$),

7.27(t, 1H, 芳族 H₅, J=7.9Hz), 7.43(dd, 1H, 芳族 H₄, J=1.5Hz, J=7.3Hz), 7.64(d, 1H, 芳族 H₂, J=1.5Hz), 7.54(s, 1H, NH), 4.43(m, 1H, α -H, 氨基酸), 3.2-3.4(m, 2H, CH₂CH, 氨基酸).

31. (二氘代盐酸盐形式). 与实施例 30 的 NMR 数据比较, 缺少三环部分的 2.2'-和 4-质子的信号. MS m/e 625 (MH)⁺.

32 (二盐酸盐形式) (d₆-DMSO): 7.52(s, 1H, 咪唑 -H), 9.03(s, 1H, 咪唑 -H), 7.8(m, 1H, NH₂), 10.95(s, 1H, NH), 8.45(s, 3H, NH₃), 7.16(dd, 1H, 芳族 H₆, J=1.5Hz, J=8.3Hz), 7.42(dd, 1H, 芳族 H₄, J=1.5Hz, J=8.3Hz), 7.73(d, 1H, 芳族 H₂, J=1.5Hz), 4.05(m, 1H, α -H, 氨基酸), 3.8(s, 3H, N-CH₃), AB-系统 (v_A =4.4, v_B =3.48, 2H, CH₂CH, J=15.2, 7.8Hz, AB-系统 (v_A =3.78, v_B =3.68, 2H, H₂₂, J=15.2Hz, 2.25(s, 3H, 芳族 CH₃).

33 (二盐酸盐形式) (d₆-DMSO): 10.2(b, 1H, NH), 8.5(b, 3H, NH₃), 7.15(d, 1H, 芳族 H₄, J=8.2Hz), 7.25(d, 1H, 芳族 H₅, J=8.2Hz), 4.13(t, 1H, α -H, 氨基酸, J=6.6Hz), 3.4(m, 2H, δ -H, 氨基酸), AB-系统 (v_A =3.5, v_B =3.36, 2H, H₂₂, J=15.2Hz), 2.41, 2.44(2xs, 6H, 2xCH₃).

34 NMR (d₆-DMSO, 350K): 10.9(b, 1H, NH), 8.6(b, 4H, NH), 7.10(dd, 1H, 芳族 H₆, J=1.5Hz, J=7.3Hz), 7.27(t, 1H, 芳族 H₅, J=7.9Hz), 7.50(dd, 1H, 芳族 H₄, J=1.5Hz, J=7.3Hz), 7.74(d, 1H, 芳族 H₂, J=1.5Hz), 4.13(t, 1H, α -H, 氨基酸, J=6.6Hz), 3.4(m, 2H, δ -H, 氨基酸), AB-系统 (v_A =3.6, v_B =3.68, 2H, H₂₂, J=15.2Hz).

35 (二盐酸盐形式) (d₆-DMSO, 350K): 8.03(b, 3H, NH₃), 4.25(d, 1H, α -H, 氨基酸, J=4.6Hz), AB-系统 (v_A =3.45, v_B =3.32, 2H, H₂₂, J=15.2Hz), 0.85, 0.95(2xd, CH(CH₃)₂, J=5.9Hz), 4.0(m, 2H, NCH₂CH₂). MS m/e 577 (MH)⁺.

36 7.26(d, 2H, 芳族 H, J=8.6Hz), 6.58(d, 2H, 芳族 H, J=8.6Hz) AB-系统 (v_A =3.42, v_B =3.38, 2H, H₂₂, J=14.4Hz), MS m/e: 621 (M⁺ + Na).

37 化合物 (22-R⁺): (d₆-DMSO/ CDCl₃ 1:3): 7.37(dd, 1H, 芳族 H₆, J=1.5Hz, J=7.3Hz), 7.27(t, 1H, 芳族 H₅, J=7.9Hz), 7.34(dd, 1H, 芳族 H₄, J=1.5Hz, J=7.3Hz), 7.48(d, 1H, 芳族 H₂, J=1.5Hz), 3.82(q, 1H, CHCH₃, J=7.2Hz), 1.49(d, 3H, CHCH₃, J=7.2Hz).

38 化合物 (22-S⁺): (d₆-DMSO/ CDCl₃ 1:3): 7.37(dd, 1H, 芳族 H₆, J=1.5Hz, J=7.3Hz), 7.27(t, 1H, 芳族 H₅, J=7.9Hz), 7.34(dd, 1H, 芳族 H₄, J=1.5Hz, J=7.3Hz), 7.48(d, 1H, 芳族 H₂, J=1.5Hz), 3.76(q, 1H, CHCH₃, J=7.2Hz), 1.52(d, 3H, CHCH₃, J=7.2Hz).

39. 参见下面实施例 A 的数据

40. 与实施例 39(盐酸盐形式)的 NMR 数据比较, 缺少三环部分的 2.2'-和 4-质子的信号。MS m/e 489 ($M+1$)⁺.

- 41 7.45(m, 1H, 芳族 H), AB-系统 ($v_A=3.57$, $v_B=3.63$, 2H, H_{22} , $J=14.8\text{Hz}$).
- 42 6.88(dd, 1H, 芳族 H_6 , $J=1.5\text{Hz}$, $J=6.2\text{Hz}$), 7.32(dd, 1H, 芳族 H_5 , $J=1.5\text{Hz}$, $J=6.2\text{Hz}$), 7.4(m, 1H, 芳族 H_3), 3.59(s, 2H, H_{22}).
- 43 7.38(dd, 1H, 芳族 H_6 , $J=1.5\text{Hz}$, $J=6.2\text{Hz}$), 7.2 (t, 1H, 芳族 H_5 , $J=6.2\text{Hz}$), 7.05(dd, 1H, 芳族 H_4 , $J=1.5\text{Hz}$, $J=6.2\text{Hz}$), 7.5(m, 1H, 芳族 H_2), 3.4(s, 2H, H_{22}), 2.18(s, 3H, COCH_3).
- 44 7.9(b, 1H, NH), 7.22(dd, 1H, 芳族 H_6 , $J=1.5\text{Hz}$, $J=6.2\text{Hz}$), 7.3(t, 1H, 芳族 H_5 , $J=6.2\text{Hz}$), 7.43(dd, 1H, 芳族 H_4 , $J=1.5\text{Hz}$, $J=6.2\text{Hz}$), 7.56(m, 1H, 芳族 H_2), 3.62(s, 2H, H_{22}).
- 45 7.48(s, 1H, $\text{CH}=\text{O}$), 6.80(dd, 1H, 芳族 H_6 , $J=1.5\text{Hz}$, $J=6.2\text{Hz}$), 7.14 (t, 1H, 芳族 H_5 , $J=6.2\text{Hz}$), 6.98(dd, 1H, 芳族 H_4 , $J=1.5\text{Hz}$, $J=6.2\text{Hz}$), 6.94(m, 1H, 芳族 H_2), 3.58(s, 2H, H_{22}).
- 46 3.62(s, 2H, H_{22}), 7.23(dd, 1H, 芳族 H_6 , $J=1.5\text{Hz}$, $J=6.2\text{Hz}$), 7.3 (t, 1H, 芳族 H_5 , $J=6.2\text{Hz}$), 7.48(dd, 1H, 芳族 H_4 , $J=1.5\text{Hz}$, $J=6.2\text{Hz}$), 7.75(m, 1H, 芳族 H_2), 11.48, 8.05(2xb, NH), 4.3(q, 2H, OCH_2CH_3 , $J=7.2\text{Hz}$), 1.38(t, 3H, OCH_2CH_3 , $J=7.2\text{Hz}$).
- 47 7.72(s, 1H, NH), 6.45(q, 1H, NH, $J=3.2\text{Hz}$), AB-系统 ($v_A=3.52$, $v_B=3.6$, 2H, H_{22} , $J=14.8\text{Hz}$), 6.99(dd, 1H, 芳族 H_6 , $J=1.5\text{Hz}$, $J=6.2\text{Hz}$), 7.3 (t, 1H, 芳族 H_5 , $J=6.2\text{Hz}$), 7.3(m, 2H, 芳族 H_4, H_2), 3.28(d, 3H, NCH_3 , $J=3.2\text{Hz}$).
- 48 7.72(s, 1H, NH), 6.45(q, 1H, NH, $J=3.2\text{Hz}$), AB-系统 ($v_A=3.62$, $v_B=3.66$, 2H, H_{22} , $J=14.9\text{Hz}$), 7.75(m, 1H, 芳族 H_2), 7.32(m, 3H, 芳族 H_6, H_5, H_4), 3.18(b, 3H, $\text{C}=\text{NCH}_3$), 2.78(s, 3H, SCH_3).
- 49 7.48(s, 1H, $\text{NHCH}=\text{N}$), 6.8(dd, 1H, 芳族 H_6 , $J=1.5\text{Hz}$, $J=6.2\text{Hz}$), 7.15 (t, 1H, 芳族 H_5 , $J=6.2\text{Hz}$), 6.99(dd, 1H, 芳族 H_4 , $J=1.5\text{Hz}$, $J=6.2\text{Hz}$), 6.95(m, 1H, 芳族 H_2), 3.4(s, 2H, H_{22}), 3.01(s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$).
- A 0.58 (d, 3H, H_{16} , $J=7.2\text{Hz}$), 0.81 (d, 3H, H_{17} , $J=7.3\text{Hz}$), 1.02 (s, 3H, H_{18}), 1.32 (s, 3H, H_{15}), ABX-系统 ($v_A=1.2$, $v_B=1.88$, H_{13a}, H_{13b} , $J=16.1\text{Hz}$, $J=9.1\text{Hz}$), 2.08 (d, 1H, H_4 , $J=2.1\text{Hz}$), ABXY-系统 ($v_A=2.23$, $v_B=2.19$, H_{2a}, H_{2b} , $J=16.2\text{Hz}$, $J=9.1\text{Hz}$, $J=1.8\text{Hz}$), 2.3 (m, 1H, H_{10}), 3.4 (d, 1H, H_{11} , $J=5.98\text{Hz}$), AB-系统 ($v_A=3.81$, $v_B=3.89$, 2H, H_{22} , $J=14.1\text{Hz}$), 5.18 (dd, 1H, H_{20a} , $J=17.5\text{Hz}$, $J=1.6\text{Hz}$), 5.29 (dd, 1H, H_{20b} , $J=11\text{Hz}$, $J=1.6\text{Hz}$), 5.51 (d, 1H, H_{14} , $J=8.3\text{Hz}$), 6.05 (dd, 1H, H_{19} , $J=11\text{Hz}$, $J=17.5\text{Hz}$), 7.0 (m, 1H, 芳族 H), 7.18 (m, 2H, 芳族 H), 7.3 (t, 1H, 芳族 H_5 , $J=8\text{Hz}$).

- B.a AB-系统 ($\nu_A=3.7$, $\nu_B=3.82$, 2H, H_{22} , $J=15.8\text{Hz}$), 7.2 (d, 2H, 芳族 H, $J=8\text{Hz}$), 7.75 (d, 2H, 芳族 H, $J=8\text{Hz}$), 8.4, 9.8 (2xb, 4H, $2\times\text{NH}_2$).
- B.b ABX-系统 ($\nu_A=3.15$, $\nu_B=3.22$, $\nu_X=1.92$, 2H, H_{22} , $J=15.8\text{Hz}$, $J=8.2\text{Hz}$).
- B.c 2.43, 2.48 (2xs, 6H, 2x 芳族 CH_3), AB-系统 ($\nu_A=3.22$, $\nu_B=3.4$, 2H, H_{22} , $J=13.8\text{Hz}$), 6.7, 6.95 (2xd, 2H, 芳族 H_4, H_5).
- B.d 2.61, 2.74 (2xs, 6H, 2x 芳族 CH_3), AB-系统 ($\nu_A=3.31$, $\nu_B=3.43$, 2H, H_{22} , $J=15.8\text{Hz}$), 7.2, 7.7 (2xd, 2H, 芳族 H_4, H_5).
- C.b (R) (d_6 -DMSO): 1.35 (d, 3H, $\text{C}_{22}\text{-CH}_3$, $J=7.2\text{Hz}$), 3.25 (d, 1H, H_{11} , $J=6.35\text{Hz}$), 3.75 (q, 1H, H_{22} , $J=7.2\text{Hz}$), 7.18 (t, 1H, 芳族 H_5 , $J=7.8\text{Hz}$), 7.24 (ddd, 1H, 芳族 H_6 , $J=7.8\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$, $J=2.8\text{Hz}$), 7.28 (ddd, 1H, 芳族 H_4 , $J=7.8\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$, $J=2\text{Hz}$), 7.43 (t, 1H, 芳族 H_2 , $J=1.8\text{Hz}$).
- C.b (S) (d_6 -DMSO): 1.48 (d, 3H, $\text{C}_{22}\text{-CH}_3$, $J=7.2\text{Hz}$), 2.4-3.2 (b, 2H, NH_2) 3.38 (d, 1H, H_{11} , $J=6.35\text{Hz}$), 3.82 (q, 1H, H_{22} , $J=7.2\text{Hz}$), 7.28 (t, 1H, 芳族 H_5 , $J=7.8\text{Hz}$), 7.34 (ddd, 1H, 芳族 H_6 , $J=7.8\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$, $J=2.8\text{Hz}$), 7.36 (ddd, 1H, 芳族 H_4 , $J=7.8\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$, $J=2\text{Hz}$), 7.49 (t, 1H, 芳族 H_2 , $J=1.8\text{Hz}$).