

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07H 17/08

A61K 31/70



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98806049.3

[45] 授权公告日 2004 年 4 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 1145636C

[22] 申请日 1998.5.25 [21] 申请号 98806049.3

[30] 优先权

[32] 1997. 6. 11 [33] US [31] 60/049,980

[86] 国际申请 PCT/IB1998/000799 1998.5.25

[87] 国际公布 WO98/56801 英 1998.12.17

[85] 进入国家阶段日期 1999.12.10

[71] 专利权人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格州

[72] 发明人 布赖恩·S·布朗克 金子卓史

迈克尔·A·莱塔维克 程恒淼

爱德华·A·格莱泽 杨秉薇

审查员 王青华

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

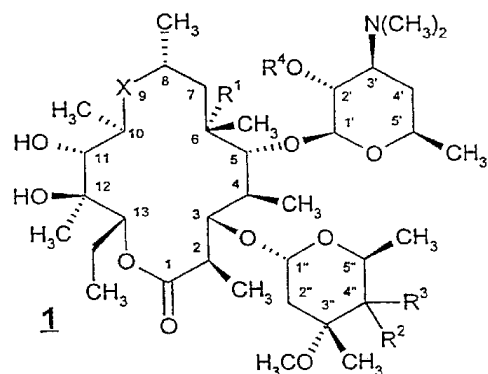
代理人 巫肖南

权利要求书 8 页 说明书 43 页

[54] 发明名称 C-4"-取代的大环内酯衍生物

[57] 摘要

本发明涉及式 1 的化合物及其药物可接受的盐。式 1 的化合物是可用于治疗各种细菌感染以及与这类感染相关的疾病的有效抗菌剂。本发明还涉及含有式 1 的化合物的药物组合物以及给药式 1 的化合物而治疗细菌感染的方法。本发明还涉及制备式 1 的化合物的方法和该制备过程中所用的中间体。



ISSN 1008-4274

R^{16} 任选取代;

每个 R^6 和 R^7 独立地为 H、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 炔基、 $-(CH_2)_m$ -芳基或 $-(CH_2)_m$ -杂芳基, 其中所述的芳基为 C_6 - C_{10} 芳基, 所述的杂芳基为 5-10 节杂芳基, 其中 m 是 0-4 的整数;

5 每个 R^8 独立地为 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 链烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 $-(CH_2)_qCR^{11}R^{12}(CH_2)_rNR^{13}R^{14}$ -, 其中 q 和 r 各自独立地为 0-3 的整数, 但 q 和 r 不能同时为 0, $-(CH_2)_m$ -芳基或 $-(CH_2)_m$ -杂芳基, 其中所述的芳基为 C_6 - C_{10} 芳基, 所述的杂芳基为 5-10 节杂芳基, 其中 m 是 0-4 的整数, 其中前述除 H 之外的 R^8 基团被 1-3 个 R^{16} 任选取代;

10 或其中 R^8 是 $-CH_2NR^8R^{15}$ 的形式, R^{15} 和 R^8 一起形成 4-10 节单环或多环饱和环或 5-10 节杂芳环, 其中所述饱和环和杂芳环任选包括 1 或 2 个选自 O 或 S 的杂原子和 $-NR^8$ -, 除了 R^{15} 和 R^8 所连接的氮原子外, 所述饱和环任选包括 1 或 2 个碳碳双键或碳碳叁键, 所述饱和环和杂芳环被 1-3 个 R^{16} 任选取代;

15 每个 R^9 和 R^{10} 独立地是氢或 C_1 - C_6 烷基;

每个 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 独立地选自 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 $-(CH_2)_m$ -芳基或 $-(CH_2)_m$ -杂芳基, 其中所述的芳基为 C_6 - C_{10} 芳基, 所述的杂芳基为 5-10 节杂芳基, 其中 m 是 0-4 的整数, 其中前述除 H 之外的 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 基团被 1-3 个 R^{16} 任选取代;

20 或 R^{11} 和 R^{13} 一起形成 $-(CH_2)_p$ -, 其中 p 是 0-3 的整数使得所形成的 4-7 节杂芳环任选包括 1 或 2 个碳碳双键或碳碳叁键;

或其中 R^{13} 和 R^{14} 一起形成 4-10 节单环或多环饱和环或 5-10 节杂芳环, 其中所述饱和环和杂芳环任选包括 1 或 2 个选自 O 或 S 的杂原子和 $-NR^8$ -, 除了 R^{15} 和 R^8 所连接的氮原子外, 所述饱和环任选包括 1 或 2 个碳碳双键或
25 碳碳叁键, 所述饱和环和杂芳环被 1-3 个 R^{16} 任选取代;

R^{15} 为 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 链烯基或 C_2 - C_{10} 炔基, 其中前述 R^{15} 基团被 1-3 个选自卤代和 $-OR^9$ 的取代基任选取代;

30 每个 R^{16} 独立地选自卤代、氰基、硝基、三氟甲基、叠氮基、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-OC(O)OR^{17}$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-(CH_2)_m$ -芳基或 $-(CH_2)_m$ -杂芳基, 其中所述的芳基为 C_6 - C_{10} 芳基, 所述的杂芳基为 5-10 节杂芳基, 其中 m 是 0-4 的整数且其中所述芳基

和杂芳基取代基被1或2个独立选自卤代、氰基、硝基、三氟甲基、叠氮基、
-C(O)R¹⁷、-C(O)OR¹⁷、-OC(O)OR¹⁷、-NR⁶C(O)R⁷、-C(O)NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、
羟基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基的取代基任选取代；

5 每个R¹⁷独立地选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀链烯基、C₂-C₁₀炔基、-(CH₂)_m-
芳基或-(CH₂)_m-杂芳基，其中所述的芳基为C₆-C₁₀芳基，所述的杂芳基为5-10
节杂芳基，其中m是0-4的整数；

前提条件是当R³是-CH₂S(O)_nR⁸时，R⁸不是H。

2. 权利要求1的化合物，其中R⁴是H、乙酰基或苯甲酰氧羰基。

3. 权利要求2的化合物，其中R¹是羟基，R²是羟基，R³是-CH₂NR¹⁵R⁸
10 或-CH₂SR⁸。

4. 权利要求3的化合物，其中R³是-CH₂NR¹⁵R⁸，R¹⁵和R⁸独立地选自
H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀链烯基、C₂-C₁₀炔基，其中前述除H之外的R¹⁵和
R⁸基团被1或2个独立选自羟基、卤代和C₁-C₆烷氧基的取代基任选取代。

5. 权利要求4的化合物，其中R¹⁵和R⁸各自独立地选自H、甲基、乙
15 基、烯丙基、正丁基、异丁基、2-甲氧基乙基、环戊基、3-甲氧基丙基、3-
乙氧基丙基、正丙基、异丙基、2-羟基乙基、环丙基、2,2,2-三氟乙基、2-
丙炔基、仲丁基、叔丁基和正己基。

6. 权利要求2的化合物，其中R¹是羟基，R²是羟基，R³是-CH₂NHR⁸，
R⁸是-(CH₂)_m-芳基，其中所述的芳基为C₆-C₁₀芳基，m是0-4的整数。

20 7. 权利要求6的化合物，其中R⁸是苯基或苄基。

8. 权利要求2的化合物，其中R¹是羟基，R²是羟基，R³是-CH₂NR¹⁵R⁸，
R¹⁵和R⁸一起形成4-7节饱和环。

9. 权利要求8的化合物，其中R¹⁵和R⁸基团一起形成哌啶子基、三亚
甲基亚氨基或吗啉代。

25 10. 权利要求2的化合物，其中R¹是羟基，R²是羟基，R³是-CH₂NR¹⁵R⁸，
R¹⁵和R⁸一起形成被1或2个C₁-C₆烷氧基任选取代的5-10节杂芳环。

11. 权利要求10的化合物，其中R¹⁵和R⁸一起形成吡咯烷子基、三唑
基或咪唑基环，其中所述杂环基被1或2个甲基任选取代。

30 12. 权利要求2的化合物，其中R¹是羟基，R²是羟基，R³是-CH₂SR⁸，
其中R⁸选自C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀链烯基、C₂-C₁₀炔基，其中所述R⁸基团被1
或2个独立选自羟基、卤代和C₁-C₆烷氧基的取代基任选取代。

13. 权利要求 12 的化合物, 其中 R^8 是甲基、乙基或 2-羟基乙基。

14. 权利要求 2 的化合物, 其中 R^1 是羟基, R^2 是羟基, R^3 选自 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 链烯基、 C_2 - C_{10} 炔基, 其中所述 R^3 基团被 1 或 2 个独立选自羟基、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-NR^6R^7$ 、卤代、氰基、叠氮基、5-10 节杂芳基和 C_1 - C_6 烷氧基的取代基任选取代。

15. 权利要求 14 的化合物, 其中 R^3 是甲基、烯丙基、乙烯基、乙炔基、1-甲基-1-丙烯基、3-甲氧基-1-丙炔基、3-二甲氨基-1-丙炔基、2-吡啶基乙炔基、1-丙炔基、3-羟基-1-丙炔基、3-羟基-1-丙烯基、3-羟基丙基、3-甲氧基-1-丙烯基、3-甲氧基丙基、1-丙炔基、正丁基、乙基、丙基、2-羟基乙基、叠氮基甲基、甲酰基甲基、6-氰基-1-戊炔基、3-二甲氨基-1-丙烯基或 3-二甲氨基丙基。

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

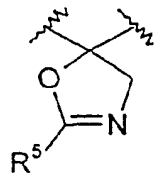
17. 权利要求 16 的化合物, 其中 R^3 是 2-噻吩基、2-吡啶基、1-甲基-2-咪唑基、2-咪唑基或 1-甲基-2-吡咯基。

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

19. 权利要求 18 的化合物, 其中 R^3 是苯基。

20. 权利要求 2 的化合物, 其中 R^2 和 R^3 一起形成如下所示的咪唑基环:

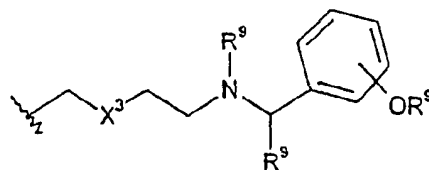
20



R^5 具有权利要求 2 中相同的含义

25

21. 权利要求 2 的化合物, 其中 R^3 选自下列基团:



30

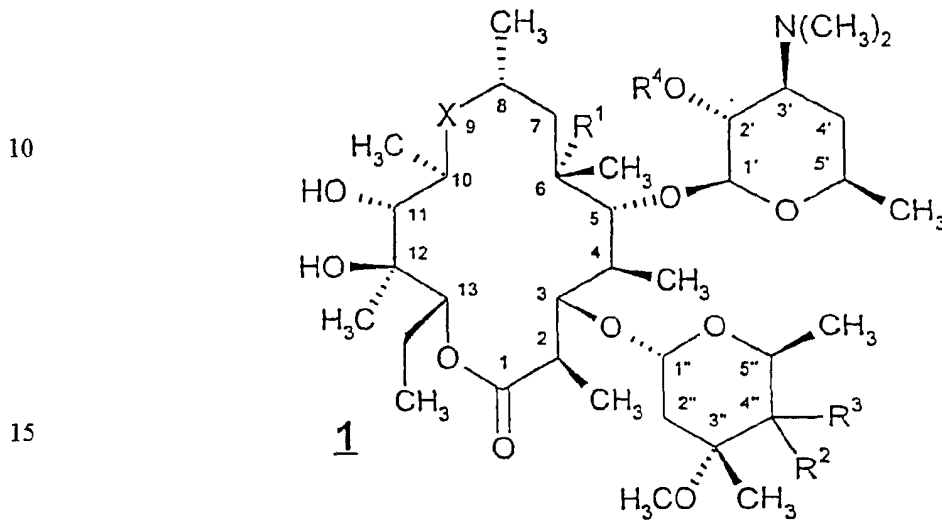
其中 X^3 是 O、S 或 $-N(R^{15})-$, R^9 和 R^{15} 如权利要求 1 所定义, $-OR^9$ 基团

可以连接到苯基上任何可用的碳原子上。

22. 一种用于治疗哺乳动物、鱼或鸟中细菌感染或原生动物的药物组合物，其包括治疗有效量的权利要求1的化合物和药物可接受的载体。

23. 权利要求1的化合物在制备用于治疗哺乳动物、鱼或鸟中细菌感染或原生动物的药物中的应用。

24. 一种制备下式化合物或其药物可接受的盐的方法，



其中：

X 是 $-\text{CH}(\text{NR}^9\text{R}^{10})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^9)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^9-$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{烷基})\text{CH}_2-$ ，其中前述每个 X 基团的第一破折号连接到式 1 化合物的 C-10 碳原子上，每个 X 基团的最后一个破折号连接到式 1 化合物的 C-8 碳原子上；

R^1 是 H、羟基或甲氧基；

R^2 是羟基；

R^3 是 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 链烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 炔基、氰基、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$ ，其中 n 是 0-2 的整数、 $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{OR}^9)\text{R}^8$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^8\text{R}^{15}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-芳基}$ 或 $-(\text{CH}_2)_m\text{-杂芳基}$ ，其中所述的芳基为 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基，所述的杂芳基为 5-10 节杂芳基，m 是 0-4 的整数，其中前述 R^3 基团被 1-3 个 R^{16} 任选取代；

或 R^2 和 R^3 一起形成如下所示的噁唑基环



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

R^5 是 $-SR^8$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R^8$ (其中 n 是 0 或 1)、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 链烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 $-(CH_2)_m$ -芳基或 $-(CH_2)_m$ -杂芳基, 其中所述的芳基为 C_6 - C_{10} 芳基, 所述的杂芳基为 5-10 节杂芳基, m 是 0-4 的整数, 其中前述 R^5 基团被 1-3 个 R^{16} 任选取代;

5 每个 R^6 和 R^7 独立地为 H、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 炔基、 $-(CH_2)_m$ -芳基或 $-(CH_2)_m$ -杂芳基, 其中所述的芳基为 C_6 - C_{10} 芳基, 所述的杂芳基为 5-10 节杂芳基, m 是 0-4 的整数;

每个 R^8 独立地为 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 链烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 $-(CH_2)_qCR^{11}R^{12}(CH_2)_rNR^{13}R^{14}$ -, 其中 q 和 r 各自独立地为 0-3 的整数, 但 q 和 r 不能同时为 0, $-(CH_2)_m$ -芳基或 $-(CH_2)_m$ -杂芳基, 其中所述的芳基为 C_6 - C_{10} 芳基, 所述的杂芳基为 5-10 节杂芳基, m 是 0-4 的整数, 其中前述除 H 之外的 R^8 基团被 1-3 个 R^{16} 任选取代;

15 或其中 R^8 是 $-CH_2NR^8R^{15}$ 的形式, R^{15} 和 R^8 一起形成 4-10 节单环或多环饱和环或 5-10 节杂芳环, 其中所述饱和环和杂芳环任选包括 1 或 2 个选自 O 或 S 的杂原子和 $-NR^8$ -, 除了 R^{15} 和 R^8 所连接的氮原子外, 所述饱和环任选包括 1 或 2 个碳碳双键或碳碳叁键, 所述饱和环和杂芳环被 1-3 个 R^{16} 任选取代;

每个 R^9 和 R^{10} 独立地是氢或 C_1 - C_6 烷基;

20 每个 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 独立地选自 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 $-(CH_2)_m$ -芳基或 $-(CH_2)_m$ -杂芳基, 其中所述的芳基为 C_6 - C_{10} 芳基, 所述的杂芳基为 5-10 节杂芳基, m 是 0-4 的整数, 其中前述除 H 之外的 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 基团被 1-3 个 R^{16} 任选取代;

或 R^{11} 和 R^{13} 一起形成 $-(CH_2)_p$ -, 其中 p 是 0-3 的整数使得所形成的 4-7 节杂芳环任选包括 1 或 2 个碳碳双键或碳碳叁键;

25 或其中 R^{13} 和 R^{14} 一起形成 4-10 节单环或多环饱和环或 5-10 节杂芳环, 其中所述饱和环和杂芳环任选包括 1 或 2 个选自 O 或 S 的杂原子和 $-NR^8$ -, 除了 R^{15} 和 R^8 所连接的氮原子外, 所述饱和环任选包括 1 或 2 个碳碳双键或碳碳叁键, 所述饱和环和杂芳环被 1-3 个 R^{16} 任选取代;

30 R^{15} 为 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 链烯基或 C_2 - C_{10} 炔基, 其中前述 R^{15} 基团被 1-3 个选自卤代和 $-OR^9$ 的取代基任选取代;

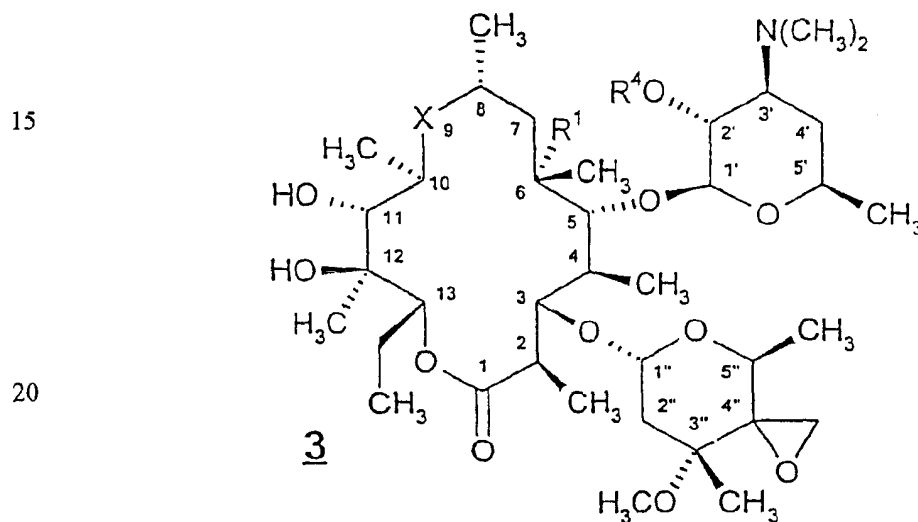
每个 R^{16} 独立地选自卤代、氰基、硝基、三氟甲基、叠氮基、 $-C(O)R^{17}$ 、

- C(O)OR¹⁷、-OC(O)OR¹⁷、-NR⁶C(O)R⁷、-C(O)NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、羟基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-(CH₂)_m-芳基或-(CH₂)_m-杂芳基,其中所述的芳基为C₆-C₁₀芳基,所述的杂芳基为5-10节杂芳基, m是0-4的整数且其中所述芳基和杂芳基取代基被1或2个独立选自卤代、氰基、硝基、三氟甲基、叠氮基、
- 5 -C(O)R¹⁷、-C(O)OR¹⁷、-OC(O)OR¹⁷、-NR⁶C(O)R⁷、-C(O)NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、羟基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基的取代基任选取代;

每个R¹⁷独立地选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀链烯基、C₂-C₁₀炔基、-(CH₂)_m-芳基或-(CH₂)_m-杂芳基,其中所述的芳基为C₆-C₁₀芳基,所述的杂芳基为5-10节杂芳基, m是0-4的整数;

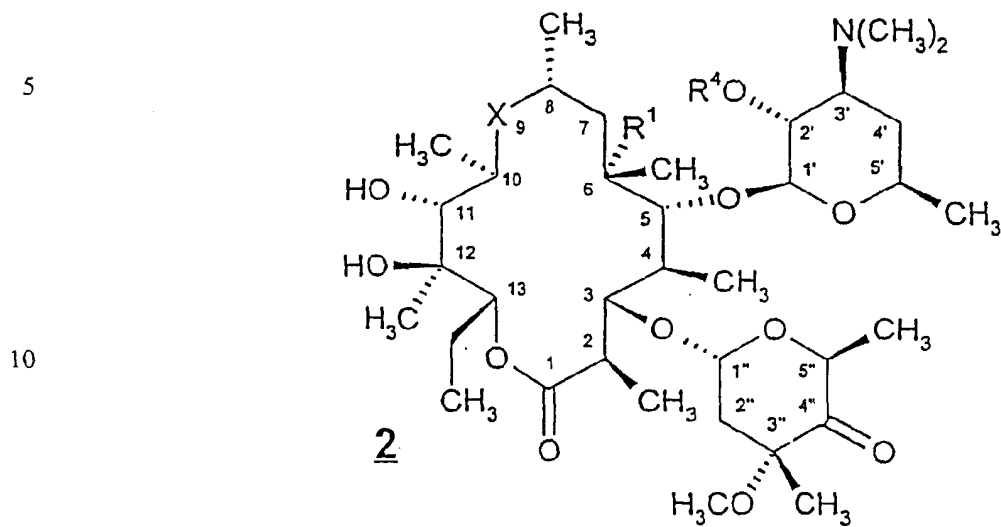
- 10 前提条件是当R³是-CH₂S(O)_nR⁸时, R⁸不是H;

该方法包括用式HOR⁸、HSR⁸或HNR¹⁵R⁸的化合物处理下式3的化合物:



- 其中X、R¹和R⁴如前面所定义,其中n、R¹⁵和R⁸如前面所定义,其中如果使用式HSR⁸的化合物,式-CH₂SR⁸的所得的R³基团任选氧化成-CH₂S(O)R⁸或CH₂S(O)₂R⁸。
- 25

25. 权利要求24的方法,其中式3的化合物通过在碱的存在下用(CH₃)₃S(O)_nX²处理下式2的化合物而制备:



15 其中其中 X、R¹和 R⁴如前面所定义，其中 n 是 0 或 1，X²是卤代、-BF₄或 -PF₆。

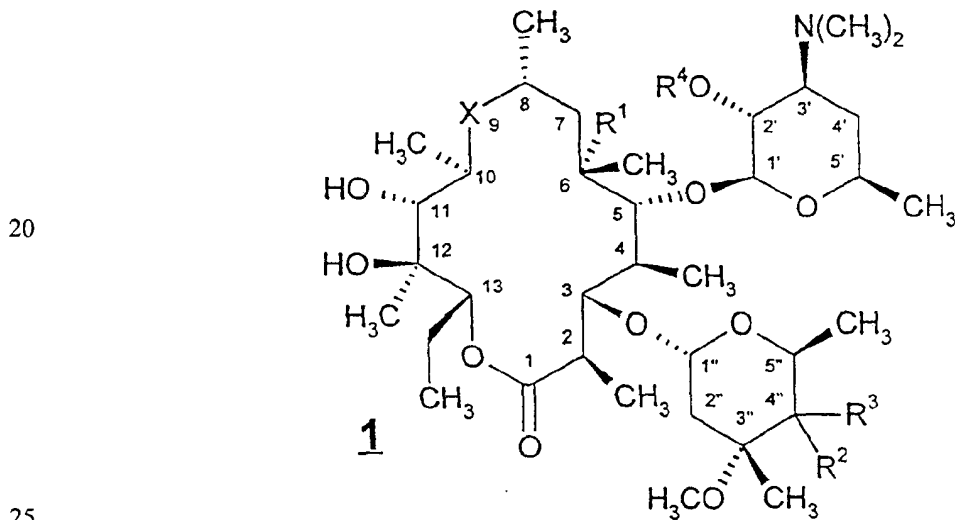
20 26. 权利要求 25 的方法，其中 X²是碘代或 -BF₄，所述碱选自叔丁醇钾、叔丁醇钠、乙醇钠、氢化钠、1, 1, 3, 3-四甲基胍、1, 8-二氮杂双环[5, 4, 0]十一碳-7-烯、1, 5-二氮杂双环[4, 3, 0]壬-5-烯、六甲基二硅胺烷钾、乙醇钾和甲醇钠。

C-4"-取代的大环内酯衍生物

5 本发明涉及用作哺乳动物包括人，鱼和鸟中抗菌和抗原生动物感剂的新的 C-4"-取代的大环内酯衍生物。本发明还涉及含有该新的化合物的药物组合物和治疗哺乳动物、鱼或鸟中细菌感染和原生动物感染的方法，该方法包括将该新的化合物给药于需要这种治疗的哺乳动物、鱼和鸟。

10 大环内酯抗菌素用于治疗哺乳动物、鱼和鸟中广谱的细菌和原生动物感染是公知的。这类抗菌素包括红霉素 A 的各种衍生物如阿齐红霉素，其是可商购的，并在 USP 4,474,768 和 4,517,359 中涉及到，将这两篇专利全文引入本发明作为参考。如阿齐红霉素和其它大环内酯抗菌素，本发明的新大环内酯化合物具有抗各种细菌和原生动物感染的有效的活性，如下所述。

15 本发明涉及式 1 的化合物和其药物可接受的盐：



其中：

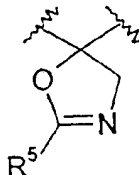
X 是 $-\text{CH}(\text{NR}^9\text{R}^{10})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^9)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^9-$ 、或 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{烷基})\text{CH}_2-$ ，其中前述每个 X 基团的第一破折号连接到式 1 化合物的 C-10 碳原子上，每个 X 基团的最后一个破折号连接到式 1 化合物的 C-8 碳原子上；

30 R^1 是 H、羟基或甲氧基；

R^2 是羟基；

R^3 是 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 链烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、氰基、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$ (其中 n 是 0-2 的整数)、 $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{OR}^9)\text{R}^8$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^8\text{R}^{15}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m(\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基)或 $-(\text{CH}_2)_m$ (5-10 节杂芳基), 其中 m 是 0-4 的整数, 其中前述 R^3 基团被 1-3 个 R^{16} 任选取代;

5 或 R^2 和 R^3 一起形成如下所示的噁唑基环



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

10 R^5 是 $-\text{SR}^8$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ (其中 n 是 0 或 1)、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 链烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 $-(\text{CH}_2)_m(\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基)或 $-(\text{CH}_2)_m$ (5-10 节杂芳基), 其中 m 是 0-4 的整数, 其中前述 R^5 基团被 1-3 个 R^{16} 任选取代;

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

每个 R^8 独立地为 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 链烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 $-(\text{CH}_2)_q\text{CR}^{11}\text{R}^{12}(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, 其中 q 和 r 各自独立地为 0-3 的整数, 但 q 和 r 不能同时为 0, $-(\text{CH}_2)_m(\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基)或 $-(\text{CH}_2)_m$ (5-10 节杂芳基), 其中 m 是 0-4 的整数, 其中前述除 H 之外的 R^8 基团被 1-3 个 R^{16} 任选取代;

20 或其中 R^8 是 $-\text{CH}_2\text{NR}^8\text{R}^{15}$ 的形式, R^{15} 和 R^8 一起形成 4-10 节单环或多环饱和环或 5-10 节杂芳环, 其中所述饱和的和杂芳环任选包括 1 或 2 个选自 O 或 S 的杂原子和 $-\text{NR}^8$, 除了 R^{15} 和 R^8 所连接的氮原子外, 所述饱和环任选包括 1 或 2 个碳碳双键或碳碳叁键, 所述饱和的和杂芳环被 1-3 个 R^{16} 任选取代;

25 每个 R^9 和 R^{10} 独立地是氢或 C_1 - C_6 烷基;

每个 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 独立地选自 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_m(\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基)或 $-(\text{CH}_2)_m$ (5-10 节杂芳基), 其中 m 是 0-4 的整数, 其中前述除 H 之外的 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 基团被 1-3 个 R^{16} 任选取代;

或 R^{11} 和 R^{13} 一起形成 $-(\text{CH}_2)_p$, 其中 p 是 0-3 的整数使得所形成的 4-7
30 节杂芳环任选包括 1 或 2 个碳碳双键或碳碳叁键;

或其中 R^{13} 和 R^{14} 一起形成 4-10 节单环或多环饱和环或 5-10 节杂芳

环, 其中所述饱和的和杂芳环任选包括 1 或 2 个选自 O 或 S 的杂原子和-NR⁸-, 除了 R¹⁵ 和 R⁸ 所连接的氮原子外, 所述饱和环任选包括 1 或 2 个碳碳双键或碳碳叁键, 所述饱和的和杂芳环被 1-3 个 R¹⁶ 任选取代;

R¹⁵ 为 H、C₁-C₁₀ 烷基、C₂-C₁₀ 链烯基或 C₂-C₁₀ 炔基, 其中前述 R¹⁵ 基团被 1-3 个选自卤代和-OR⁹ 的取代基任选取代;

每个 R¹⁶ 独立地选自卤代、氰基、硝基、三氟甲基、叠氮基、-C(O)R¹⁷、-C(O)OR¹⁷、-OC(O)OR¹⁷、-NR⁶C(O)R¹⁷、-C(O)NR⁶R¹⁷、-NR⁶R¹⁷、羟基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、-(CH₂)_m(C₆-C₁₀ 芳基)或-(CH₂)_m(5-10 节杂芳基), 其中 m 是 0-4 的整数且其中所述芳基和杂芳基取代基被 1 或 2 个独立选自卤代、氰基、硝基、三氟甲基、叠氮基、-C(O)R¹⁷、-C(O)OR¹⁷、-OC(O)OR¹⁷、-NR⁶C(O)R¹⁷、-C(O)NR⁶R¹⁷、-NR⁶R¹⁷、羟基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基的取代基任选取代;

每个 R¹⁷ 独立地选自 H、C₁-C₁₀ 烷基、C₂-C₁₀ 链烯基、C₂-C₁₀ 炔基、-(CH₂)_m(C₆-C₁₀ 芳基)或-(CH₂)_m(5-10 节杂芳基), 其中 m 是 0-4 的整数;

前提条件是当 R³ 是-CH₂S(O)_nR⁸ 时, R⁸ 不是 H。

式 1 的优选的化合物包括其中 R¹ 是羟基, R² 是羟基, R³ 是-CH₂NR⁸R¹⁵ 或-CH₂SR⁸, R⁴ 是氢的那些化合物。

式 1 的其它优选的化合物包括其中 R¹ 是羟基, R² 是羟基, R³ 是-CH₂NR⁸R¹⁵, R⁴ 是氢的那些化合物, R¹⁵ 和 R⁸ 各自选自 H、C₁-C₁₀ 烷基、C₂-C₁₀ 链烯基、C₂-C₁₀ 炔基, 其中前述除 H 之外的 R¹⁵ 和 R⁸ 基团被 1 或 2 个独立选自羟基、卤代和 C₁-C₆ 烷氧基的取代基任选取代。具有前述通式结构的具体化合物包括其中 R¹⁵ 是氢或选自下列基团, R⁸ 也独立地选自该基团, 所述基团为甲基、乙基、烯丙基、正丁基、异丁基、2-甲氧基乙基、环戊基、3-甲氧基丙基、3-乙氧基丙基、正丙基、异丙基、2-羟基乙基、环丙基、2,2,2-三氟乙基、2-丙炔基、仲丁基、叔丁基和正己基的那些化合物。

式 1 的其它优选的化合物包括其中 R¹ 是羟基, R² 是羟基, R³ 是-CH₂NHR⁸, R⁴ 是氢, R⁸ 是-(CH₂)_m(C₆-C₁₀ 芳基), 其中 m 是 0-4 的整数的那些化合物。具有前述通式结构的具体化合物包括其中 R⁸ 是苯基或苄基的那些化合物。

式 1 的其它优选的化合物包括其中 R¹ 是羟基, R² 是羟基, R³ 是-

$\text{CH}_2\text{NR}^{15}\text{R}^8$, R^4 是氢, R^{15} 和 R^8 一起形成饱和环的那些化合物。具有前述通式结构的具体化合物包括其中 R^{15} 和 R^8 基团一起形成吡啶子基、三亚甲基亚氨基或吗啉代环的那些化合物。

式 1 的其它优选的化合物包括其中 R^1 是羟基, R^2 是羟基, R^3 是-
5 $\text{CH}_2\text{NR}^{15}\text{R}^8$, R^4 是氢, R^{15} 和 R^8 一起形成被 1 或 2 个 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基任选取代的杂芳环的那些化合物。具有前述通式结构的具体化合物包括其中 R^{15} 和 R^8 一起形成吡咯烷子基、三唑基或咪唑基环, 其中所述杂环基被 1 或 2 个甲基任选取代的那些化合物。

式 1 的其它优选的化合物包括其中 R^1 是羟基, R^2 是羟基, R^3 是-
10 CH_2SR^8 , R^4 是氢, R^8 选自 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 链烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 炔基, 其中所述 R^8 基团被 1 或 2 个独立选自羟基、卤代和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基的取代基任选取代的那些化合物。具有前述通式结构的具体化合物包括其中 R^8 是甲基、乙基或 2-羟基乙基的那些化合物。

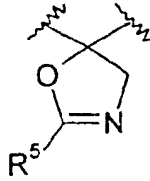
式 1 的其它优选的化合物包括其中 R^1 是羟基, R^2 是羟基, R^4 是氢,
15 R^3 选自 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 链烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 炔基, 其中所述 R^3 基团被 1 或 2 个独立选自羟基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、卤代、氰基、叠氮基、5-10 节杂芳基和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基的取代基任选取代的那些化合物。具有前述通式结构的具体化合物包括其中 R^3 是甲基、烯丙基、乙烯基、乙炔基、1-甲基-1-丙烯基、3-甲氧基-1-丙炔基、3-二甲氨基-1-丙炔基、2-吡啶基乙炔基、1-
20 丙炔基、3-羟基-1-丙炔基、3-羟基-1-丙烯基、3-羟基丙基、3-甲氧基-1-丙烯基、3-甲氧基丙基、1-丙炔基、正丁基、乙基、丙基、2-羟基乙基、叠氮基甲基、甲酰基甲基、6-氰基-1-戊炔基、3-二甲氨基-1-丙烯基或 3-二甲氨基丙基的那些化合物。

式 1 的其它优选的化合物包括其中 R^1 是羟基, R^2 是羟基, R^4 是氢,
25 R^3 是 $-(\text{CH}_2)_m$ (5-10 节杂芳基), 其中 m 是 0-4 的整数的那些化合物。具有前述通式结构的具体化合物包括其中 R^3 是 2-噻吩基、2-吡啶基、1-甲基-2-咪唑基、2-咪唑基或 1-甲基-2-吡咯基的那些化合物。

式 1 的其它优选的化合物包括其中 R^1 是羟基, R^2 是羟基, R^4 是氢,
 R^3 是 $-(\text{CH}_2)_m$ ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基), 其中 m 是 0-4 的整数的那些化合物。具有前述
30 通式结构的具体化合物包括其中 R^3 是苯基的那些化合物。

式 1 的具体化合物包括其中 R^2 和 R^3 一起形成如下所示的噁唑基环的

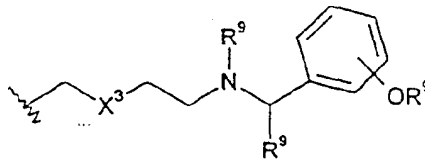
那些化合物:



5

其中 R^5 如前面所定义。

式 1 的具体化合物包括其中 R^3 选自下列基团的那些化合物:



10

其中 X^3 是 O、S 或 $-N(R^{16})-$, 其中 $-OR^9$ 基团可以连接到苯基上任何可用的碳原子上。

15 本发明还涉及用于治疗哺乳动物、鱼或鸟中细菌感染或原生动物的药物组合物, 其包括治疗有效量的式 1 的化合物和药物可接受的载体。

本发明还涉及治疗哺乳动物、鱼或鸟中细菌感染或原生动物的方法, 其包括给药所述哺乳动物、鱼或鸟治疗有效量的式 1 的化合物或其药物可接受的载体。

20 除非另外指明, 本发明所用的“治疗”一词包括如本发明的方法所提供的治疗或预防细菌感染或原生动物的感染。

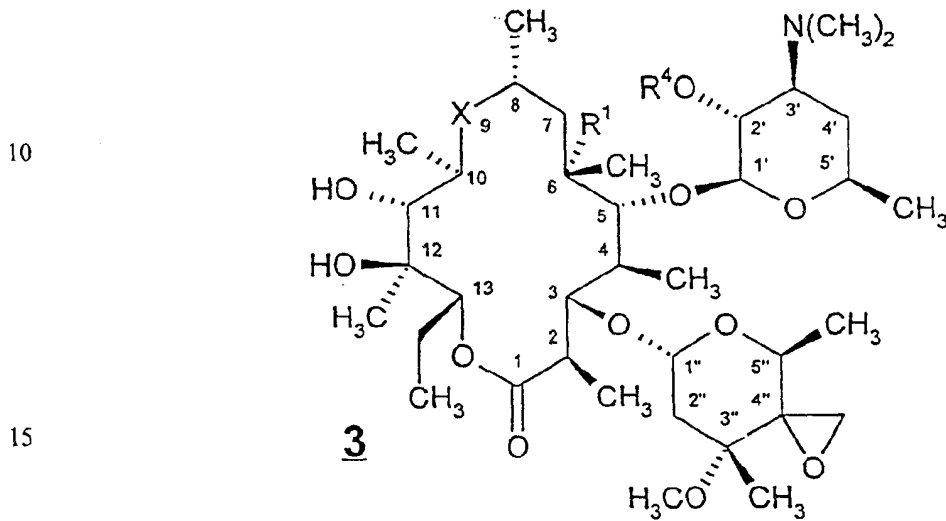
除非另外指明, 本发明所用的术语“细菌感染”和“原生动物的感染”包括哺乳动物、鱼或鸟中出现的细菌感染和原生动物的感染和与细菌感染和原生动物的感染相关的疾病, 这些感染和疾病可以通过给药抗生素如本发明的化合物而治疗或预防。这类细菌感染和原生动物的感染, 和与细菌感染和原生动物的感染相关的疾病, 包括: 与由肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、粘膜炎莫拉氏菌、金黄色葡萄球菌或消化链球菌属感染相关的肺炎、中耳炎、鼻窦炎、支气管炎、扁桃体炎和乳突炎; 与由酿脓链球菌、C 和 G 组链球菌、梭状芽孢杆菌属或溶血放线杆菌感染相关的咽炎、风湿热和肾小球性肾炎; 与由肺炎支原体、侵肺军团菌、肺炎链球菌、流感嗜血杆菌或肺炎衣原体感染相关的呼吸道感染; 与由金黄色葡萄球菌、凝固酶阳性葡萄球菌

30

(即表皮葡萄球菌、溶血葡萄球菌等)、酿脓链球菌、无乳链球菌、C-F组链球菌(小菌落链球菌)、绿胶霉素链球菌、微小棒状杆菌、梭状芽孢杆菌属或汉氏巴尔通氏体感染相关的无并发症的皮肤和软组织感染、脓肿和骨髓炎、和产褥热;与腐生葡萄球菌或肠球菌属感染相关的无并发症的急性尿道感染;与由砂眼衣原体、杜氏嗜血菌、苍白密螺旋体、解脲尿支原体或淋病奈瑟氏球菌感染相关的尿道炎和子宫颈炎和性传播疾病;与由金黄色葡萄球菌(食物中毒和毒素休克性综合症)或A, B和C组链球菌感染相关的毒素病;与幽门螺杆菌感染相关的溃疡;与回归热疏螺旋体感染相关的系统发热综合症;与布氏疏螺旋体感染相关的 Lyme 病;与砂眼衣原体、淋病奈瑟氏球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、酿脓链球菌、流感嗜血杆菌或利斯特氏菌属感染相关的结膜炎、角膜炎和泪囊炎;与鸟型结核分支杆菌或胞内分支杆菌感染相关的播散的鸟型结核分支杆菌综合症(MAC)疾病;与空肠弯曲杆菌感染相关的胃肠炎;与小隐孢属感染相关的肠原虫;与绿胶霉素链球菌感染相关的牙原性感染;与百日咳博德特氏杆菌感染相关的持续咳嗽;与产气荚膜梭状芽孢杆菌或类杆菌属感染相关的气性坏疽;与幽门螺杆菌或肺炎衣原体感染相关的动脉粥样硬化。可以预防或治疗的动物中的细菌感染和原生动感染和与这类感染相关的疾病包括:与溶血巴斯德氏菌、多杀巴斯德氏菌、牛枝原体、博德特氏菌属感染相关的牛呼吸疾病;与大肠杆菌或原生动物门(即, coccidia, cryptosporidia 等)感染相关的母牛肠病;与乳房链球菌、无乳链球菌、停乳链球菌、克雷伯氏菌、棒杆菌或肠球菌感染相关的奶牛乳房炎;与大叶性肺炎放线杆菌、多杀巴斯德氏菌或分枝菌感染相关的猪呼吸疾病;与大肠杆菌、Lawsonia intracellularis、沙门氏菌或猪痢疾小蛇菌感染相关的猪肠病;与梭杆菌感染相关的母牛腐蹄病;与大肠杆菌感染相关的母牛子宫炎;与坏死梭杆菌或节瘤偶蹄形菌感染相关的母牛毛状疣;与牛莫拉氏菌感染相关的母牛红眼;与原生动物门(即 neosporium)感染相关的母牛早熟性流产;与大肠杆菌感染相关的狗和猫的尿道感染;与表皮葡萄球菌、中间葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌或多杀巴斯德氏菌感染相关的狗和猫的皮肤和软组织感染;以及与产碱杆菌、类杆菌、梭状芽孢杆菌、肠杆菌、真杆菌、消化链球菌、卟啉单孢菌或普雷沃氏菌感染相关的狗和猫的齿或嘴感染。可以用本发明的方法治疗或防止的其它与这类感染相关的细菌感染和原生动物感染参考

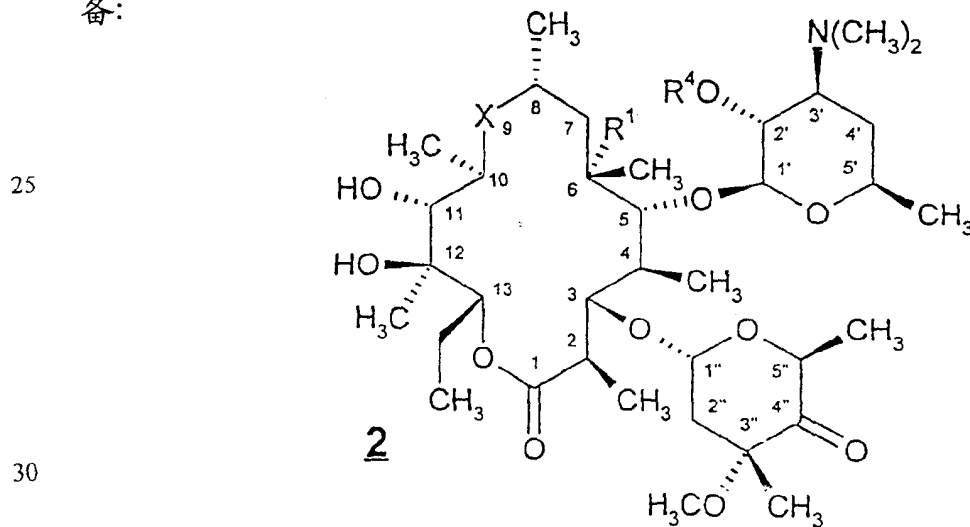
J. P. Sanford 等人的 “The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy”, 第 26 版, (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996).

本发明还涉及制备上述式 1 化合物或其药物可接受的盐的方法, 其中 R^3 是 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ 或 $-\text{CH}_2\text{NR}^8\text{R}^{15}$, 其中 n , R^8 和 R^{15} 如前面所定义, 前提条件是当 R^3 是 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$ 时, R^8 不是 H, 该方法包括用式 HOR^8 、 HSR^8 或 $\text{HNR}^{15}\text{R}^8$ 的化合物处理下式 3 的化合物:



其中 X 、 R^1 和 R^4 如前面所定义, 其中 n 、 R^{15} 和 R^8 如前面所定义, 随后 $-\text{SR}^8$ 取代基被任选氧化成 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^8$ 或 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$.

20 在制备式 1 化合物或其药物可接受的盐的上述方法的另一方面, 上述式 3 的化合物通过在碱的存在下用 $(\text{CH}_3)_3\text{S}(\text{O})_n\text{X}^2$ 处理下式 2 的化合物而制备:



其中 X、R¹和 R⁴如前面所定义，其中 n 是 0 或 1，X²是卤代、-BF₄ 或 -PF₆，优选碘代或 -BF₄，所述碱如叔丁醇钾、叔丁醇钠、乙醇钠、氯化钠、1,1,3,3-四甲基胍、1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一碳-7-烯、1,5-二氮杂双环[4,3,0]壬-5-烯、六甲基二硅胺烷钾(KHMDS)、乙醇钾和甲醇钠，优选 KHMDS 或含钠的碱如氢氧化钠。

本发明还涉及上述式 2 和 3 的化合物，如前面所指出，其用于制备式 1 化合物或其药物可接受的盐。

除非另外指出，本发明所用的术语“羟基保护基”包括乙酰基、苄氧羰基以及本领域普通技术人员所熟悉的各种羟基保护基，包括在 T. W. Greene, P. G. M. Wuts, “有机合成中的保护基”(J. Wiley & Sons, 1991)中所涉及的基团。

除非另外指出，本发明所用的术语“卤代”包括氟代、氯代、溴代或碘代。

除非另外指出，本发明所用的术语“烷基”包括具有直链、环状或支链部分的饱和一价烃基或其混合物。应理解的是，当需要环状部分时，所述烷基中必须存在至少三个碳。该环状部分包括环丙基、环丁基和环戊基。

除非另外指出，本发明所用的术语“烷氧基”包括-O-烷基，其中烷基如前面所定义。

除非另外指出，本发明所用的术语“芳基”包括除去芳烃中的一个氢原子而得到的有机基团，如苯基或萘基。

除非另外指出，本发明所用的术语“5-10 节杂芳基”包括含有一个或多个选自 O、S 和 N 的杂原子，其中每个杂环基的环状体系中含有 5-10 个原子。合适的 5-10 节杂芳基包括吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、(1,2,3)-和(1,2,4)-三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噁唑基、吡咯基和噻唑基。

除非另外指出，本发明所用的术语“药物可接受的盐”包括可存在于本发明的化合物中的酸性或碱性基团的盐。本发明的呈碱性的化合物能够与各种无机和有机酸形成各种盐。可用来制备这类碱性化合物的药物可接受的酸性加成盐的酸是形成非毒性酸性加成盐(即含有药物可接受的阴离子的盐)的那些酸，如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、

柠檬酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、glucarate、葡糖二酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对-甲苯磺酸盐和 pamoate[即, 1, 1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘酸盐)]。

- 5 包括氨基部分的本发明的化合物可以与除前面所提到的酸之外的各种氨基酸形成药物可接受的盐。

呈酸性的本发明的那些化合物能够与各种药物可接受的阳离子形成碱性盐。这类盐的实例包括本发明化合物的碱金属和碱土金属盐, 特别是钙盐、镁盐、钠盐和钾盐。

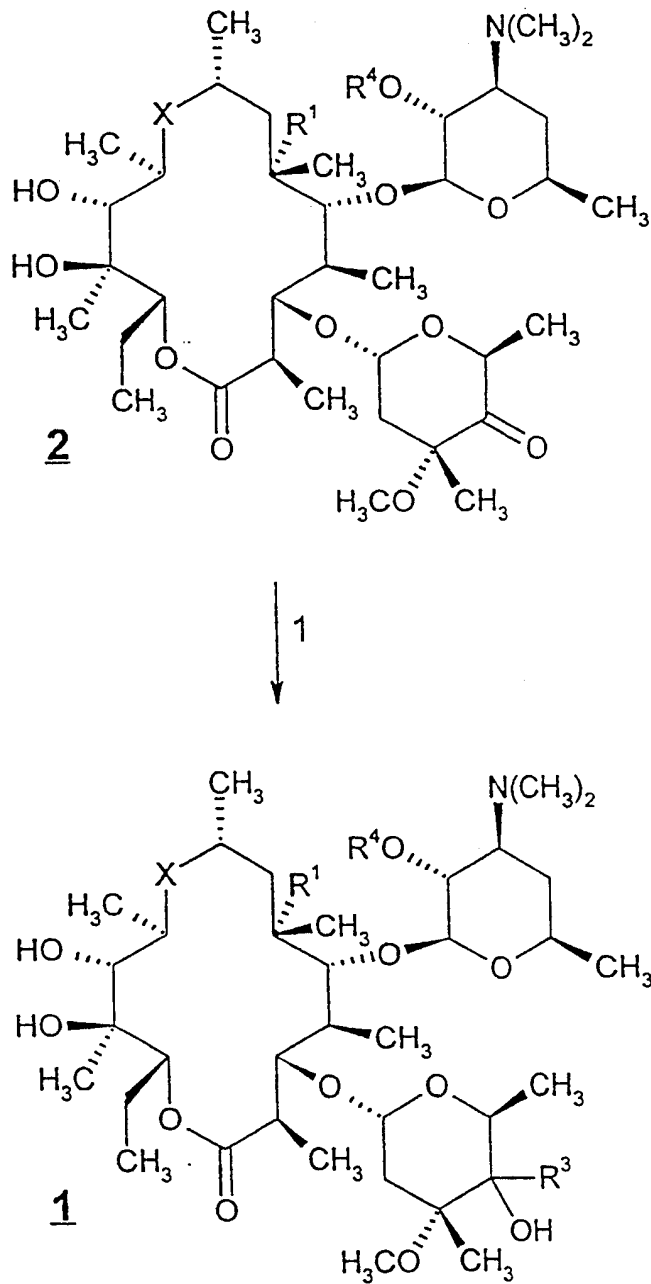
- 10 本发明的特定化合物可具有不对称的中心, 因此以不同的对映体和非对映体的形式存在。本发明涉及本发明化合物的所有光学异构体和立体异构体, 及其混合物, 还涉及含有本发明化合物的所有药物组合物和可采用本发明化合物的治疗方法。

- 15 本发明包括本发明的化合物及其药物可接受的盐, 其中一个或多个氢原子、碳原子或其它原子被其同位素取代。这类化合物可用作代谢药物动力学研究和结合检测中的研究和诊断工具。

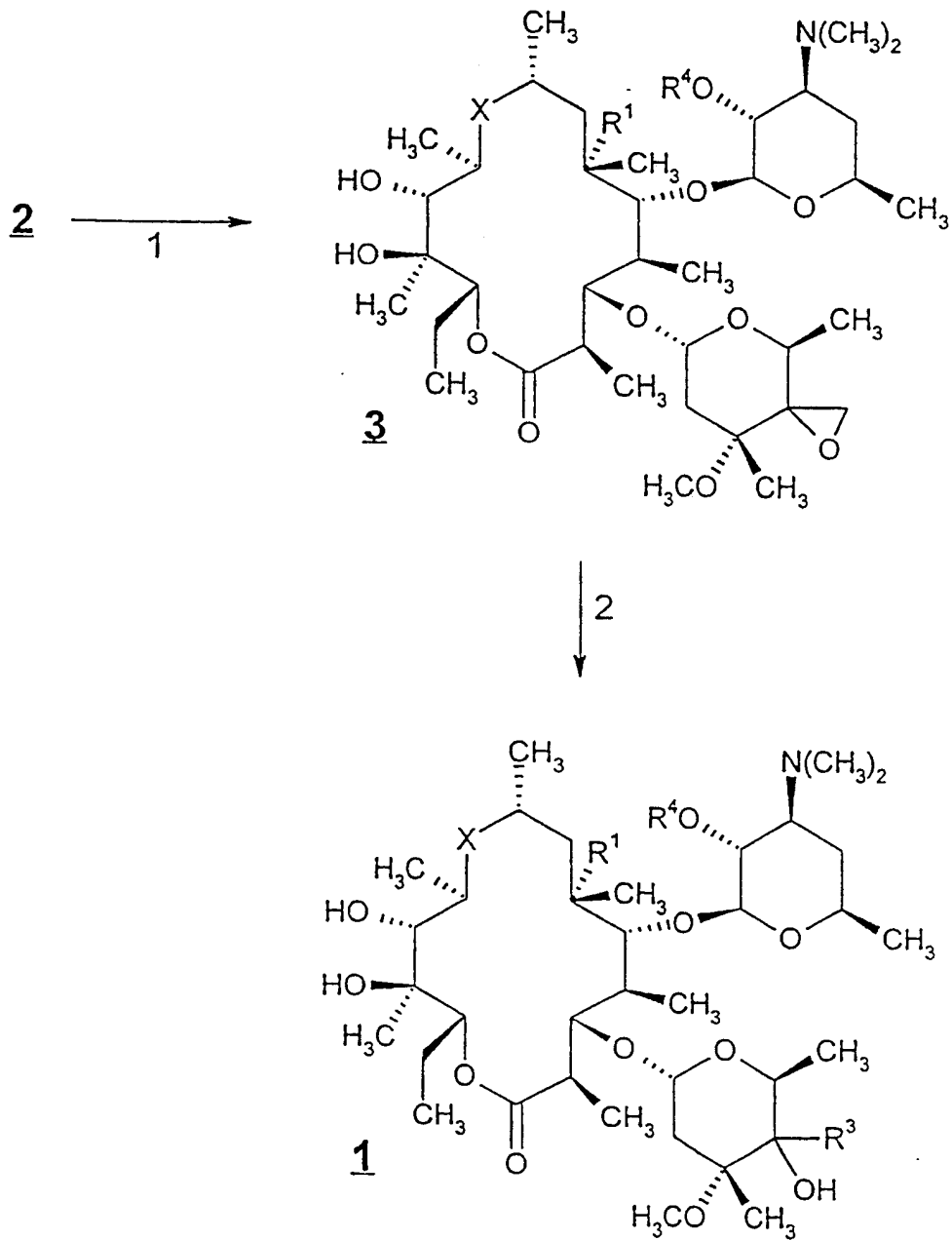
发明详述

- 20 本发明的化合物可以根据下面的流程 1-3 和下面的描述来制备。在下列流程中, 除非另外指出, 取代基 X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁵、R¹⁶和 R¹⁷如前面所定义。

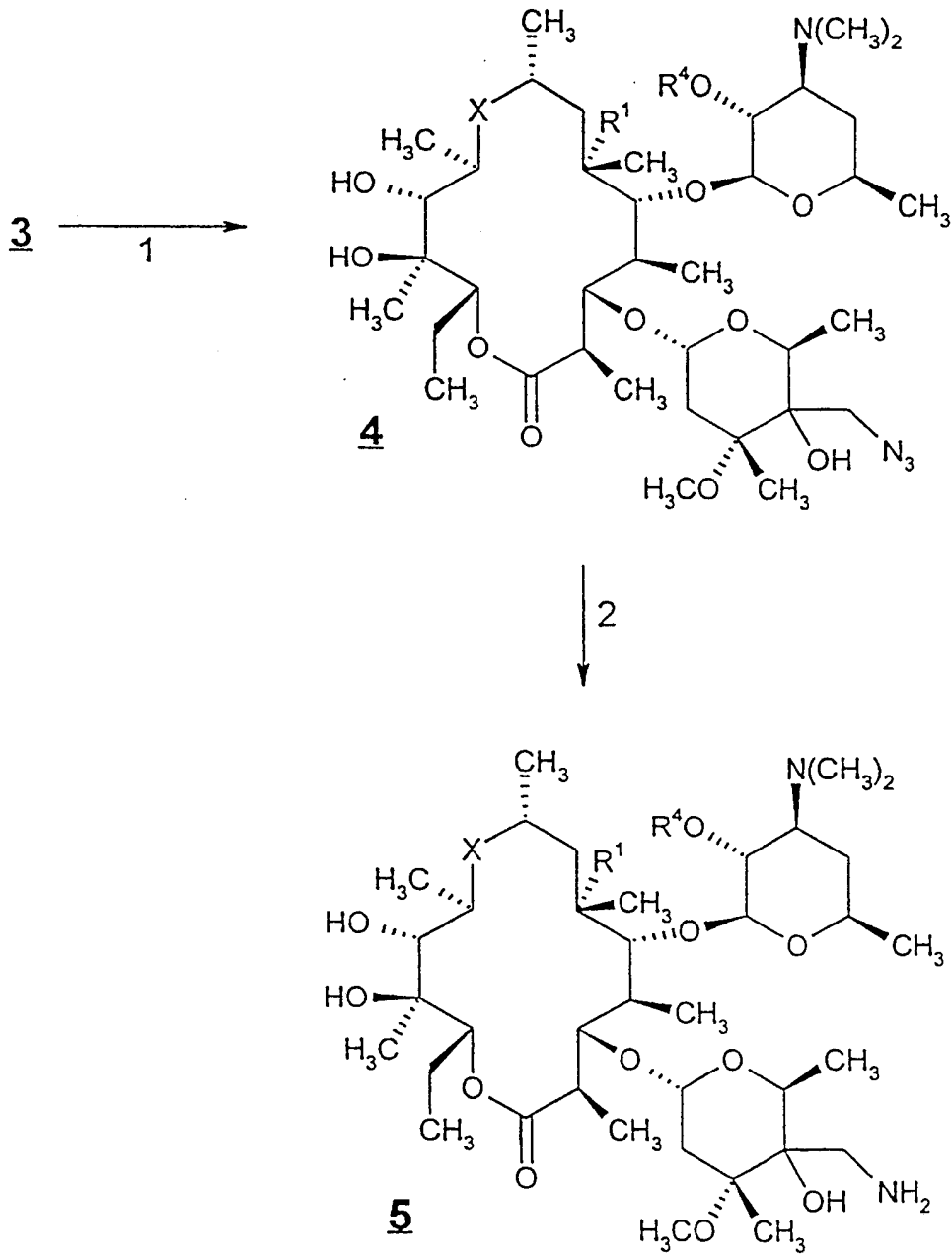
流程 1



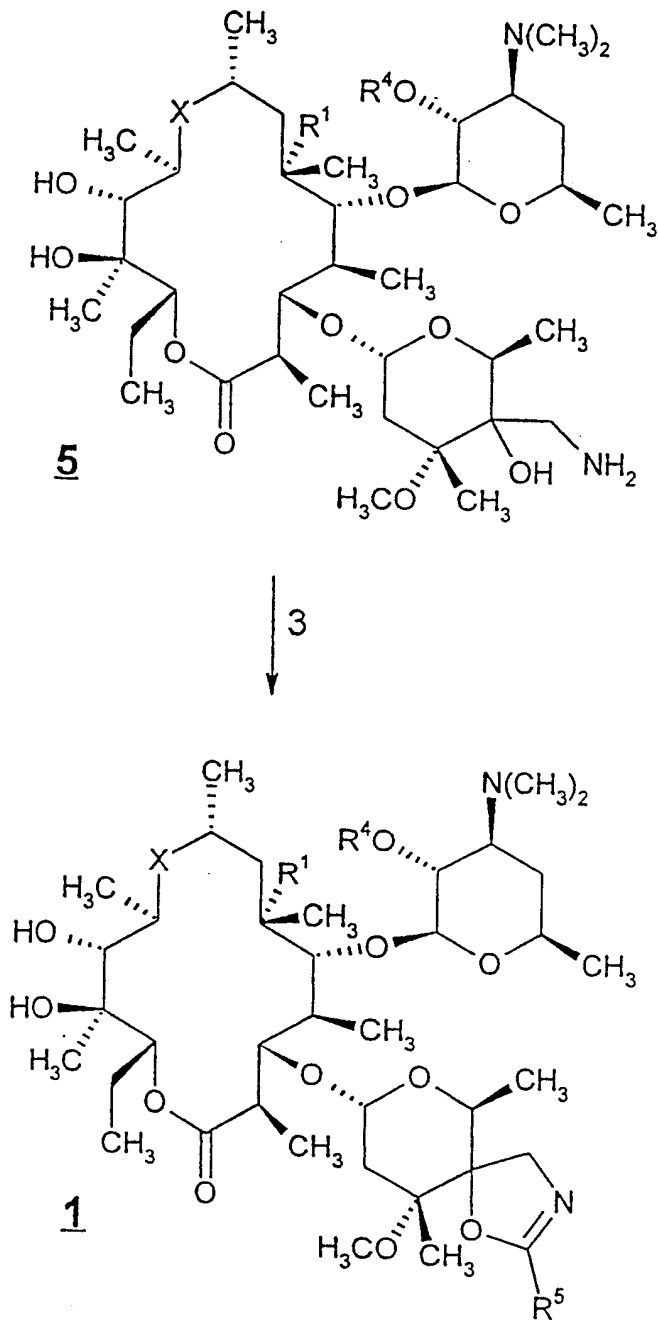
流程 2



流程 3



流程 3 续



本发明使用各种大环内酯样板作为起始原料。它们包括阿齐红霉素、红霉素、6-甲氧基红霉素、红霉素铵及其类似物。阿齐红霉素可以根据前面所参考的 USP 4, 474, 768 和 4, 517, 359 中所述的方法制备。阿齐红霉素可以根据 USP 2, 653, 899 和 2, 823, 203 中所述的方法制备或分离。6-甲氧基红霉素可以根据 USP 4, 331, 803 中所述的方法制备。

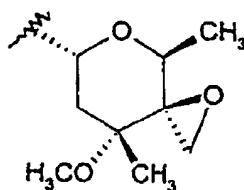
在各种修饰发生前，前面的起始原料需要合适的官能团保护，然后在所需的修饰完成后，进行脱保护。本发明的大环内酯化合物中氨基部分用的最常用的保护基是苄氧羰基(Cbz)和叔丁氧羰基(Boc)。羟基通常作为乙酸盐或 Cbz 碳酸盐而保护。已经很好地确定了本发明所要求保护的通常类型的大环内酯分子中的各种羟基的相对活性。这类活性的相对不同使得可以对本发明的化合物的不同部分进行选择性的修饰。

在上述流程中，C-2'羟基(R^4 是 H)是通过在无外部碱的存在下用二氯甲烷中的 1 当量的乙酸酐处理大环内酯化合物以提供其中 R^4 是乙酰基的相应的化合物。可以通过在 23-65 °C 下用甲醇处理式 3 的化合物 10-48 小时而除去乙酰基保护基。C-2'羟基也可以用本领域普通技术人员公知的其它保护基如 Cbz 基保护。当 X 是 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ，在进行进一步合成改性之前，C-9 氨基可能也需要保护。氨基部分用的合适的保护基是 Cbz 和 Boc 基团。为了保护 C-9 氨基，大环内酯可以用无水四氢呋喃(THF)中的二碳酸叔丁酯或苄氧羰基 N-羟基琥珀酰亚胺酯或氯代甲酸苄酯处理以保护作为其甲氨酸叔丁酯或苄酯的氨基。也可以通过用 THF 和水中的氯甲酸苄酯处理式 2 的化合物而在一步法中用 Cbz 基团选择性地保护 C-9 氨基和 C-2'羟基。通过酸处理而除去 Boc 基团，通过常规的催化加氢法可除去 Cbz 基团。在下列描述中，假设：当 X 是 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 时，C-9 氨基和 C-2'羟基如本领域普通技术人员认为合适的方法被保护和去保护。

在流程 1 中，式 2 的化合物可以根据本领域普通技术人员所熟悉的方法而制备，包括 Journal of Antibiotics, 1988, 第 1029-1047 中所描述的一种或多种方法。在流程 1 的步骤 1，式 2 的化合物在溶剂中在约 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 至室温($20\text{-}25\text{ }^\circ\text{C}$)下用 R^3MgX^1 或 $\text{R}^3\text{-Li}$ 和 $\text{Mg}(\text{X}^1)_2$ 处理，其中 X^1 是卤素如氯代或溴代，所述溶剂如 THF、乙二醇二甲醚(DME)、二丙醚、甲苯、二乙醚或四甲基乙二胺(TMEDA)、己烷或上述两种或多种溶剂的混合物，优选醚溶剂，以提供其中 R^2 是 H， R^1 ， R^3 和 R^4 如前面所定义的式 1 的化合物。

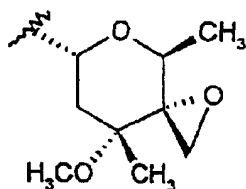
流程 2 说明通过使用环氧化物中间体制备式 1 的化合物。在流程 2 的步骤 1 中，式 3 的化合物通过两种方法产生。在一种方法(方法 A)中，在碱的存在下在溶剂中在约 0 °C 至 60 °C 下用 $(\text{CH}_3)_3\text{S}(\text{O})\text{X}^2$ 处理式 2 的化合物，其中 X^2 是卤代， $-\text{BF}_4$ 或 $-\text{PF}_4$ ，优选碘代，所述碱如叔丁醇钾、乙醇钠、叔丁醇钠、氯化钠、1, 1, 3, 3-四甲基胍、1, 8-二氮杂二环[5. 4. 0]十一碳-7-烯、1, 5-二氮杂二环[4. 3. 0]壬-5-烯、乙醇钾或甲醇钠，优选含钠的碱如氯化钠，所述溶剂如 THF、醚溶剂、二甲基甲酰胺(DMF)或二甲基亚砜(DMSO)或前述两种或多种溶剂的混合物，以提供其中下列环氧化物部分构型占据主要地位的式 3 的化合物：

10



在第二种方法(方法 B)中，在碱的存在下在溶剂中在约 0 °C 至 60 °C 下用 $(\text{CH}_3)_3\text{S}(\text{O})\text{X}^2$ 处理式 2 的化合物，其中 X^2 是卤代， $-\text{BF}_4$ 或 $-\text{PF}_4$ ，优选碘代，所述碱如叔丁醇钾、叔丁醇钠、乙醇钠、氯化钠、1, 1, 3, 3-四甲基胍、1, 8-二氮杂二环[5. 4. 0]十一碳-7-烯、1, 5-二氮杂二环[4. 3. 0]壬-5-烯、乙醇钾、六甲基二硅胺烷钾(KHMDS)或甲醇钠，优选 KHMDS，所述溶剂如 THF、醚溶剂、二甲基甲酰胺(DMF)或二甲基亚砜(DMSO)或前述两种或多种溶剂的混合物，以提供其中下列环氧化物部分构型占据主要地位的式 3 的化合物：

25



在流程 2 的步骤 2，式 3 的化合物可以转变为式 1 的化合物，其中 R^2 是羟基， R^3 是通过一亚甲基连接到 C-4'' 碳的基团，如其中 R^3 是 $-\text{CH}_2\text{NR}^{15}\text{R}^8$ 或 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$ ，其中 R^{15} 和 R^8 如前面所定义。为了制备其中 R^3 是-

$\text{CH}_2\text{NR}^{15}\text{R}^8$ 的式 1 的化合物, 在不存在或存在极性溶剂如水、甲醇或 THF 或前述溶剂的混合物下, 在约室温至约 100 °C、优选 60 °C 下, 任选在卤素试剂如碘化钾、高氯酸锂、高氯酸镁、四氟硼酸锂、盐酸吡啶盐或四烷基卤化铵试剂如四丁基碘化铵的存在下, 用其中 R^{15} 和 R^8 如前面所定义的式 5
 $\text{HNR}^{15}\text{R}^8$ 的化合物处理式 3 的化合物。为了制备其中 R^3 是 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$ (其中 R^{15} 和 R^8 如前面所定义) 的式 1 的化合物, 在 K_2CO_3 、KI 或甲醇钠的存在下, 在芳族溶剂如甲醇、苯或甲苯中, 在约室温至约 120 °C 下, 用式 HSR^8 的化合物处理式 3 的化合物。如果需要, 硫原子部分可以根据本领域普通技术人员所熟悉的方法被氧化成 $-\text{SO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 。为了制备其中 R^3 是 $-\text{CH}_2\text{SR}^8$
 10 和 R^8 是 $-(\text{CH}_2)_q\text{CR}^{11}\text{R}^{12}(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 的式 1 的化合物, 其中所述 R^8 基团的取代基如前面所定义, 可以用其中 NPhth 代表苯二甲酰亚氨基的式 $\text{HS}(\text{CH}_2)_q\text{CR}^{11}\text{R}^{12}(\text{CH}_2)_r\text{NPhth}$ 的化合物和碘化钾处理式 3 的化合物, 以提供 R^3 是 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_q\text{CR}^{11}\text{R}^{12}(\text{CH}_2)_r\text{NH}_2$ 的式 1 的化合物, 在除去苯二甲酰亚氨基部分后, 式 1 的化合物可以根据需要进行进一步修饰。通过类似的方法,
 15 其中 R^3 是 $-\text{CH}_2\text{NR}^8\text{R}^{15}$ 和 R^8 是 $-(\text{CH}_2)_q\text{CR}^{11}\text{R}^{12}(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 的式 1 的化合物可以通过用式 $\text{HNR}^9(\text{CH}_2)_q\text{CR}^{11}\text{R}^{12}(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 的化合物或式 $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_q\text{CR}^{11}\text{R}^{12}(\text{CH}_2)_r\text{NH}_2$ 的化合物处理式 3 的化合物, 随后将氮原子还原烷基化。使用相同或类似的方法, 通过用式 HOR^8 的化合物处理式 3 的化合物可以制备其中 R^3 是 $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ 且 R^8 如前面所定义的式 1 的化合物。

20 流程 3 描述了其中 R^2 和 R^3 一起形成噁唑部分的式 1 的化合物的制备。在流程 3 的步骤 1, 在甲醇或水中的 NH_4Cl , 或两种溶剂的混合物的存在下, 在约 0 °C 至约 120 °C、优选约 80 °C 下, 用叠氮化钠处理式 3 的化合物, 以通过式 4 的化合物。在流程 3 的步骤 2, 通过常规的催化加氢可以将式 4 的化合物转变为相应的式 5 的胺。优选的是, 这种加氢是使用 10% Pd/C 粉末在氢气气氛(1 大气压)下进行的。所得的式 5 的胺可以采用常规的合成方法如还原氨化转变为其中 R^3 是 $-\text{CH}_2\text{NR}^{15}\text{R}^8$ 的式 1 的各种化合物。

25 在流程 3 的步骤 3, 在酸或碱的存在或不存在下, 在溶剂中, 在温度为室温至回流下, 用式 R^5-CN 、 $\text{R}^5-\text{C}=\text{N}(\text{OCH}_3)$ 、 $\text{R}^5-\text{C}=\text{N}(\text{OC}_2\text{H}_5)$ 、 $\text{R}^5-\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ 或 $\text{R}^5-\text{CO}_2\text{H}$ 的化合物处理式 5 的化合物(其中 R^5 如前面所定义, 除 R^5 不是 NH_2 外), 所述酸如盐酸或路易斯酸如 ZnCl_2 或 $\text{BF}_4\text{Et}_3\text{O}$, 所述碱如 NaOH 或 TEA(三乙醇胺), 所述溶剂如 THF、氯代烃(如 CH_2Cl_2 或氯苯),

式5的化合物可以转变为所示的其中 R^2 和 R^3 合并在一起的式1的化合物。为了制备其中 R^5 是氨基的相应的化合物，通过在温度为为室温至回流下，用 $BrCN$ 和甲醇中的乙酸钠处理式5的化合物。在可供选择的实施方案中，式5的化合物可以如流程3的步骤4和5进行。在流程3的步骤4，在温
5 度为为 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 至室温下，用 CH_2Cl_2 中的硫代羰基二咪唑处理式5的化合物以提供式25的化合物。在流程3的步骤5，在温度为为 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 至室温下，在溶剂如甲醇或丙酮中，用 R^5-X^1 (其中 X^1 是卤素如溴代或碘代)和碱如甲醇钠处理式25的化合物。

本发明的化合物可以具有不对称的碳原子，因此以不同的对映体和非
10 对映体的形式存在。非对映体的混合物可以根据其物化性质的不同通过本领域普通技术人员公知的方法如色谱法或分级结晶的方法分离为其各个非对映体。对映体可以通过与合适的光学活性的化合物(如醇)反应将对映体混合物转变成非对映体混合物，分离非对映体并将各个非对映体转变(如水解)成相应的纯对映体。这类分离也可以通过使用标准手性 HPLC 而实现。所
15 有这些异构体包括非对映体混合物和纯对映体的用途被认为是本发明的一部分。

呈碱性的本发明的化合物能够与各种无机和有机酸形成各种不同的盐。尽管这类盐对给药于动物来说必须是药物可接受的，在实践中通常理想的是开始以药物可接受的盐的形式从反应混合物中分离本发明的化合
20 物，然后通过简单地用碱性试剂处理而将后者转变为游离碱，随后将后者的游离碱转变为药物可接受的酸性加成盐。本发明的碱性化合物的酸性加成盐是通过在含水溶剂介质或合适的有机溶剂如甲醇或乙醇中用基本上等量的所选无机或有机酸处理该碱性化合物而容易地制备。在小心蒸发掉溶剂后，容易得到所需的固体盐。所需的盐也可以通过向溶液中加入合适的
25 无机或有机酸而从有机溶剂中的游离碱的溶液中沉淀出。

呈酸性的本发明的那些化合物能够与各种阳离子形成碱性盐。对于将要给药于哺乳动物、鱼或鸟的化合物来说，这类盐必须是药物可接受的。当需要药物可接受的盐时，理想的是，开始以药物不可接受的盐从反应混
30 合物中分离本发明的化合物，然后以类似于前述的将药物不可接受的盐转变为药物可接受的盐的方法简单地将后者转变为药物可接受的盐。碱性盐的实例包括碱金属盐和碱土金属盐，优选是钠、铵和钾盐。这些盐都可以

常规技术制备。用作制备本发明的药物可接受的碱性盐的试剂的化学碱是那些与本发明的酸性化合物形成非毒性碱性盐的碱。这类非毒性的碱性盐包括从这类药物可接受的阳离子如钠离子、钾离子、钙离子、镁离子和各种铵阳离子等衍生的盐。这些盐可通过用含有所需的药物可接受的碱的水溶液处理相应的酸性化合物而制备，所述碱具有阳离子如钠离子、钾离子、钙离子、镁离子和各种铵阳离子等，然后将所得的溶液蒸发至干燥，优选在减压下进行。另外，它们也可以通过将酸性化合物的低级醇溶液与所需的碱金属烷氧化物混合在一起而制备，然后以与前面相同的方式将所得的溶液蒸发至干燥。在任一种情况下，优选采用化学计量量的试剂以便确保反应的完全和所需最终产品的最大产率。

本发明的化合物抗细菌和原生动物的抗菌和抗原生动物活性由化合物抑制人(检测 I)或动物(检测 II)病原体的限定的菌株的生长而证明。

检测 I

下面将描述的检测 I 采用常规方法和判断标准，并设计该检测 I 来对化学修饰提供方向，该化学修饰可导致阻止确定机理的大环内酯抗性的化合物。在检测 I 中，收集一组细菌菌株来包括各种靶病原体种类，包括已经被表征的大环内酯抗性机理的代表物。使用该组菌株使得能够根据对避免抗性机理有必要的效力、活性谱图和结构元素或修饰来确定化学结构/活性之间的关系。在下表中示出了含有筛选菌株组的细菌病原体。在多数情况下，可得到对大环内酯具有易感性的亲本菌株和来自该母菌株的大环内酯抗性的菌株以对化合物阻止抗性机理的能力提供更准确的评估。含有具有 *ermA/ermB/ermC* 标志的基因的菌株对大环内酯、lincosamides 和密柑霉素 B 抗生素具有抗性，这是由于 Erm 甲基酶对 23S rRNA 分子的修饰(甲基化)作用，从而通常阻止所有三种结构类型的结合。现已描述了两种类型的大环内酯射流(efflux); *msrA* 编码阻止大环内酯和密柑霉素进入的葡萄球菌属内的射流体系的成分，而 *mefA/E* 编码呈现出只射出大环内酯的横跨膜的蛋白质。可以发生大环内酯抗生素的失活，并可通过 2'-羟基(mph)的磷酸化或大环内酯的断裂(酯酶)来介导。可以使用常规的聚合酶链反应(PCR)技术和/或测序抗性决定簇来表征菌株。本发明所用的 PCR 技术在 J. Sutcliffe 等人, "Detection Of Erythromycin-Resistant Determinants By PCR", 抗菌剂和化疗, 40(11), 2562-2566(1996)中进行了描述。该检测在微滴定盘

中进行, 并根据临床实验标准国家委员会(NCCLS)指南出版的 Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests-Sixth Edition; Approved Standard 进行判断; 使用最小抑制浓度(MIC)来比较菌株。化合物开始以 40mg/ml 的贮备溶液溶解在二甲基亚砷(DMSO)中。

菌株名称	大环内酯抗性机理
金黄色葡萄球菌 1116	易感性亲本
金黄色葡萄球菌 1117	ermB
金黄色葡萄球菌 0052	易感性亲本
金黄色葡萄球菌 1120	ermC
金黄色葡萄球菌 1032	msrA, mph, 酯霉
溶血葡萄球菌 1006	msrA, mph
酿脓链球菌 0203	易感性亲本
酿脓链球菌 1079	ermB
酿脓链球菌 1062	易感性亲本
酿脓链球菌 1061	ermB
酿脓链球菌 1064	ermB
无乳链球菌 1024	易感性亲本
无乳链球菌 1023	ermB
肺炎链球菌 1016	易感性
肺炎链球菌 1046	ermB
肺炎链球菌 1095	ermB
肺炎链球菌 1175	mefE
肺炎链球菌 0085	易感性
流感嗜血菌 0131	易感性
粘膜炎莫拉氏菌 0040	易感性
粘膜炎莫拉氏菌 1055	赤霉素中间抗性
大肠杆菌 0266	易感性

- 5 使用检测 II 来测试抗多杀巴斯德氏菌的活性, 使用检测 III 来测试抗溶血巴斯德氏菌的活性。

检测 II

该检测基于微升规格的液体稀释法。将多杀巴斯德氏菌(菌株 59A067)的单一菌落接种入 5 毫升脑心浸汁(BHI)肉汤中。通过将 1 毫克化合物溶解在 125 微升 DMSO 中而制备测试化合物。使用未接种的 BHI 肉汤制备测试化合物的稀释液。通过 2 倍连续稀释法将所用的测试化合物的浓度从 200 5 微克/毫升变化到 0.098 微克/毫升。用未接种的 BHI 肉汤稀释多杀巴斯德氏菌接种的 BHI, 以制备 10^4 细胞/200 微升的悬浮液。将 BHI 细胞悬浮液与测试化合物的各个连续稀释液混合, 在 37 °C 下接种 18 小时。最小抑制浓度(MIC)等于呈现 100 % 抑制多杀巴斯德氏菌生长的化合物的浓度, 其是通过与未接种的对照物作比较而测定的。

10

检测 III

该检测基于使用 Steers Replicator 的琼脂稀释法。从琼脂板上分离出 2 - 5 个菌落, 将其接种入 BHI 肉汤中, 并在 37 °C 摇动(200rpm)下培育过夜。第二天早晨, 将 300 微升完全生长的溶血巴斯德氏菌预培养物接种入 BHI 新鲜肉汤中, 并在 37 °C 摇动(200rpm)下培育。将合适用量的测试化合物溶 15 解在乙醇中, 制备一系列两倍的连续稀释液。将 2 毫升各连续稀释液与 18 毫升熔融的 BHI 琼脂混合并固化。当接种的溶血巴斯德氏菌培养物达到 0.5McFarland 标准密度时, 使用 Steers Replicator 将约 5 微升溶血巴斯德氏菌培养物接种入含有测试化合物的 BHI 琼脂板中, 并在 37 °C 下培育 18 小时。测试化合物的起始浓度为 100-200 微克/毫升。MIC 等于呈现 100 % 抑 20 制溶血巴斯德氏菌生长的测试化合物的浓度, 其是通过与未接种的对照物作比较而测定的。

式 I 化合物的体内活性可以通过本领域普通技术人员公知的常规的动物保护研究来测定, 通常是在小鼠中进行。

在小鼠到达时, 将其分配到笼中(每笼 10 个), 并在使用之前将其驯化 25 最少 48 小时。将动物用 0.5 毫升 3×10^3 CFU/毫升细菌(溶血巴斯德氏菌菌株 59A006)腹膜内接种。每个实验中有至少 3 个未给药的对照组, 包括一个用 0.1 倍攻击剂量感染, 两个用 1 倍攻击剂量感染; 也可以使用 10 倍攻击数据组。通常, 在给定的研究中, 所有小鼠可以被攻击 30 至 90 分钟, 尤其是如果用重复注射器(如 Cornwall[®]注射器)来给药攻击剂量。攻击进行 30 30 分钟后, 给予第一种化合物治疗。如果在 30 分钟结束时并不是所有的动物都已经被攻击, 则必需由第二个人来开始化合物给药。给药途径是皮

下或口服。将皮下剂量给药于颈部后部的疏松的皮肤上，而口服剂量通过喂养针给药。在两种情况下，每个小鼠使用 0.2 毫升的体积。每个测试中包括由相同途径给药的已知效力的对照化合物。每天观察动物，记录每组的存活数目。在攻击后 96 小时(四天)持续进行多杀巴斯德氏菌模型监测。

- 5 PD_{50} 是一计算剂量，在该剂量下所测试的化合物保护一组小鼠的 50 % 免于由于细菌感染的死亡，在缺乏药物治疗下，细菌感染将是致命的。

在治疗细菌和原生动动物感染时，式 1 的化合物及其药物可接受的盐(此后表示为“活性化合物”)可以通过口服、胃肠外、局部或直肠路径给药。通常，这些化合物最适合以约 0.2-200 毫克/千克体重/天(毫克/千克/天)的剂
10 量一次或分次(1-4 剂/天)给药，尽管根据将要治疗的主体的种类、体重和病况和所选择的具体的给药途径必然有变化。但是，最优选采用 4-50 毫克/千克/天的剂量水平。但是，根据将要治疗的哺乳动物、鱼或鸟的种类、对该药剂的各自的反应以及所选的药剂类型和进行这种给药的时间段和间隔，可以发生变化。在某些情况下，低于前述范围的下限的剂量水平可能
15 是相当合适的，而在其它情况下，可以使用更大一些的剂量而不会引起任何有害的副作用，条件是在一整天中将该更大的剂量先分成 7 个小剂量，然后再给药。

活性化合物可以根据前述的给药途径单独给药或与药物可接受的载体或稀释剂结合而给药，可以以单剂或多剂进行这种给药。更具体地，活性
20 化合物可以以各种不同的剂型给药，即它们可以与各种药物可接受惰性载体结合，呈片剂、胶囊剂、锭剂、含片、硬糖剂、粉末剂、喷雾剂、乳膏剂、油膏剂、栓剂、冻胶剂、凝胶剂、糊剂、洗剂、软膏剂、含水的悬浮液、可注射的溶液、酞剂、糖浆剂等。所述载体包括固体稀释剂或填料、无菌的含水介质和各种无毒的有机溶剂等。而且，口服药物组合物可以被
25 适当地增甜和/或调味。通常，活性化合物以所述剂型以约 5.0-70%重量的浓度水平存在。

对于口服给药来说，可以使用片剂，其含有各种赋形剂如微结晶的纤维素、柠檬酸钠、碳酸钙、磷酸二钙和甘油，以及各种分解剂如淀粉(优选玉米、土豆或木薯淀粉)、藻酸和某些复合硅酸盐，以及成粒结合剂如聚乙
30 烯吡咯烷酮、蔗糖、明胶和金合欢胶。另外，润滑剂如硬脂酸镁、月桂基硫酸钠和滑石通常对成片是十分有用的。也可以使用类似类型的固体组合

物作为明胶胶囊剂的填料；在这方面的优选的物质包括乳糖或奶糖以及高分子量的聚乙二醇。当口服给药需要含水的悬浮液和/或酞剂时，活性化合物可以与各种增甜剂或调味剂、着色剂或染料结合使用，并且如果需要，可以与乳化和/或悬浮剂以及这类稀释剂如水、乙醇、丙二醇、甘油及其各种类似的组合结合使用。

对于胃肠外给药来说，可以使用在芝麻或花生油或含水的丙二醇中的活性化合物的溶液。如果需要，含水的溶液应进行适当缓冲(优选 pH 大于 8)，先使液体稀释剂进行等渗。这些含水的溶液适用于静脉注射。油状溶液适用于关节腔内注射、肌肉内注射和皮下注射。在无菌条件下的所有这些溶液的制备通过本领域普通技术人员公知的标准药物技术很容易进行。

另外，也可以将本发明的化合物局部给药，根据标准的药物实践，这可以通过乳膏剂、冻胶剂、凝胶剂、糊剂、油膏剂等实现。

对于给药于除人外的动物，如牛或家养动物来说，可以在动物的饲料或以灌服组合物口服给药活性化合物。

活性化合物可以以脂质体分送体系的形式给药，如小单室囊泡、大单室囊泡和多室囊泡的形式。可以由各种磷脂如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱来形成脂质体。

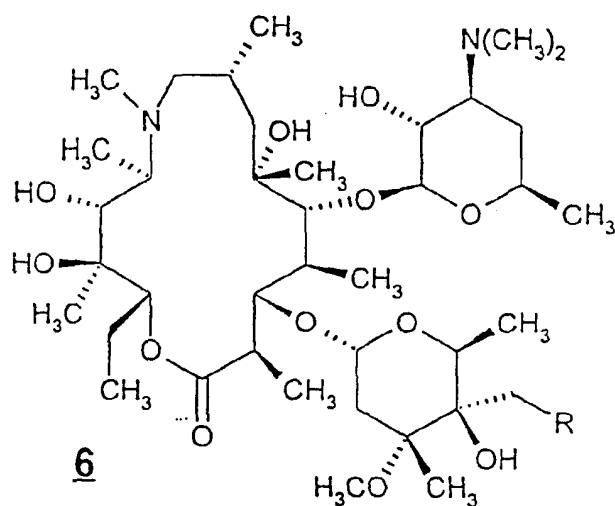
活性化合物也可以与作为向靶给药载体的可溶的聚合物偶联。这类聚合物可以包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羧丙基甲基丙烯酰胺苯基、聚羧乙基天冬酰胺-苯酚或用棕榈酰残基取代的聚乙烯氧-聚赖氨酸。而且，活性化合物可以偶联到一类可生物降解的聚合物上，用于实现控制药物的释放，如聚乳酸、聚乳酸和聚甘醇酸的共聚物、聚 ϵ -己内酯、聚羧基丁酸、聚原酸酯、聚乙缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和交联或两亲的水凝胶嵌断共聚物。

下列实施例进一步说明本发明的方法和中间体。应理解的是，本发明不限于下面提供的实施例的具体详细说明。

表 1

实施例 1-8 的化合物具有下面的通式 6，其中 R 取代基列于下表中。根据下面的制备例 1-6 所述制备化合物。在下表中，产率和质谱数据适用于最终产品。

5



实施例	R 取代基	制备例	产率	质谱
1	正丁基氨基	1	67 %	835
2	丙氨基	2	15 %	821
3	甲氧基乙氨基	1	27 %	836
4	二甲基氨基	1	87 %	806
5	环丙基氨基	1	59 %	818
6	烯丙基氨基	2	53 %	818
7	咪唑-1-基	3	48 %	829
8	2,2,2-三氟乙氨基	2	19 %	860
9	双(2-羟乙基)氨基	4	58 %	866
10	双(2-甲氧乙基)氨基	1	49 %	895
11	2-羟乙基硫代	5	83 %	840
12	硫醇基	6	13 %	795
13	4-甲基咪唑-1-基	3	45 %	843
14	2-丙炔氨基	2	43 %	816
15	二烯丙基氨基	2	41 %	858
16	1,2,3-三唑-1-基	4	40 %	830
17	2-甲基咪唑-1-基	3	21 %	843
18	1,2,4-三唑-1-基	4	67 %	835

10

表 1 的制备方法

制备例 1

将 250-500 毫克其中 X 是 $-N(CH_3)CH_2-$ 、 R^1 是羟基、 R^4 是 H 的式 3 的化合物(根据前述的方法 A 制备)溶解在 1-2 毫升相应于上面的表 1 所列 R 基的胺中。加入催化量(20 毫克)的吡啶盐酸盐, 将溶液加热到 50-75 °C 约 2 至 5 天。用 50 毫升饱和的碳酸氢钠急冷而使反应完成。将有机层用 3×50 毫升 CH_2Cl_2 萃取并在硫酸钠上干燥。过滤、将滤液浓缩并干燥得到粗油或固体物。在硅胶柱(1.5-4% 甲醇/ $CHCl_3$, 0.2% NH_4OH)上进一步纯化得到最终的氨基醇产品。

10

制备例 2

将 250-500 毫克其中 X 是 $-N(CH_3)CH_2-$ 、 R^1 是羟基、 R^4 是 H 的式 3 的化合物(根据前述的方法 A 制备)溶解在密封管中的 1-2 毫升相应于上面的表 1 所列 R 基的胺中。加入催化量(20 毫克)的吡啶盐酸盐, 将溶液加热到 40-75 °C 约 4 至 8 天。用 50 毫升饱和的碳酸氢钠急冷而使反应完成。将有机层用 3×50 毫升 CH_2Cl_2 萃取并在硫酸钠上干燥。过滤、将滤液浓缩并干燥得到粗油或固体物。在硅胶柱(1.5-4% 甲醇/ $CHCl_3$, 0.2% NH_4OH)上进一步纯化得到最终的氨基醇产品。

15

制备例 3

将 250-500 毫克其中 X 是 $-N(CH_3)CH_2-$ 、 R^1 是羟基、 R^4 是 H 的式 3 的化合物(根据前述的方法 A 制备)溶解在 2-4 毫升甲醇/水中。向所得到的溶液中加入相应于上面的表 1 所列 R 基的咪唑试剂和催化量(20 毫克)的吡啶盐酸盐。将反应混合物加热到 45-50 °C 约 3 至 4 天。用 50 毫升饱和的碳酸氢钠急冷而使反应完成, 用 3×300 毫升 CH_2Cl_2 萃取并在硫酸钠上干燥、过滤、浓缩成固体物。在硅胶柱(2-4% 甲醇/ $CHCl_3$, 0.2% NH_4OH)上进一步纯化得到最终的产品。

25

制备例 4

将 250-500 毫克其中 X 是 $-N(CH_3)CH_2-$ 、 R^1 是羟基、 R^4 是 H 的式 3 的化合物(根据前述的方法 A 制备)溶解在 1-2 毫升 2-丙醇或甲醇中。向所得到的溶液中加入过量的试剂和催化量(20 毫克)的吡啶盐酸盐。将溶液加热到 40-75 °C 约 2 至 7 天。将反应物浓缩成粗产品。在硅胶柱(2-4% 甲醇/ $CHCl_3$, 0.2% NH_4OH)上进一步纯化得到最终的氨基醇产品。

30

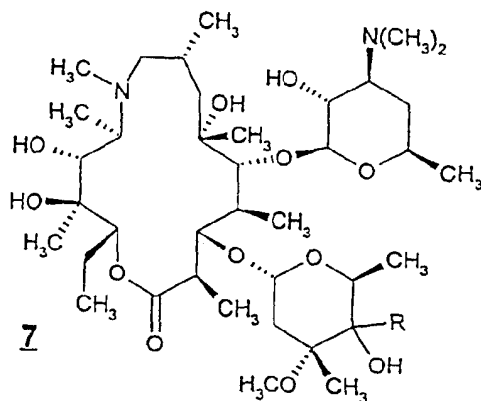
制备例 5

将 180 毫克其中 X 是 $-N(CH_3)CH_2-$ 、 R^1 是羟基、 R^4 是 H 的式 3 的化合物(根据前述的方法 A 制备)溶解在 2 毫升苯中。向所得到的溶液中加入过量的碳酸钾和 0.5 毫升硫醇。将混合物在室温下搅拌 16 小时。用 100 毫升饱和的碳酸氢钠使反应急冷, 用 3×25 毫升 CH_2Cl_2 萃取并在硫酸钠上干燥、过滤、浓缩成固体物。在硅胶柱(2-4% 甲醇/ $CHCl_3$, 0.2% NH_4OH)上进一步纯化得到最终的产品。

制备例 6

将 115 毫克其中 X 是 $-N(CH_3)CH_2-$ 、 R^1 是羟基、 R^4 是 H 的式 3 的化合物(根据前述的方法 A 制备)溶解在 3 毫升乙醇中。向所得到的溶液中加入过量的硫醇。将混合物加热到 $50^\circ C$ 4 小时。用 100 毫升饱和的碳酸氢钠使反应急冷, 用 3×25 毫升 CH_2Cl_2 萃取并在硫酸钠上干燥、过滤、浓缩成固体物。在硅胶柱(2-4% 甲醇/ $CHCl_3$, 0.2% NH_4OH)上进一步纯化得到最终的产品。

下面的实施例 19-35 描述具有下面的通式结构 7 的化合物的制备, 其中 R 如实施例中所所述。



实施例 19

在 $0^\circ C$ 下向甲基溴化镁的乙醚溶液(3.0M, 1.7 毫升)中加入甲基炔丙基醚(0.421 克, 6 毫摩尔)的 THF(5 毫升)的溶液中。在 $0^\circ C$ 下搅拌 6 小时后, 在室温下加入 4''-去氧-4''-氧代-9-去氧代-9a-氮杂-9a-甲基-9a-高红霉素 A(0.224 克, 0.3 毫摩尔)的 DME(10 毫升)溶液。搅拌 1 小时后, 用水(50 毫升)和乙酸乙酯(50 毫升)稀释反应混合物。在分离后, 用乙酸乙酯(3×30 毫升)洗涤含水层。将合并的有机萃取物用饱和的碳酸氢钠水溶液(40 毫升)

和盐水(40 毫升)洗涤, 在硫酸钠上干燥, 在真空下浓缩。用甲醇-CH₂Cl₂-NH₄OH(6:93.5:0.5 至 8:91.5:0.5)硅胶色谱得到 0.095 克(39%产率)的式 7 的化合物, 其中 R 是 3-甲氧基-1-丙炔基; 质谱: 817(API)。

实施例 20

- 5 在 0 °C 下向溴化甲基镁的乙醚溶液(3.0M, 1.7 毫升)中加入 1-二甲氨基-2-丙炔(0.499 克, 6 毫摩尔)的 THF(5 毫升)的溶液中。在 0 °C 下搅拌 6 小时后, 在室温下加入 4"-去氧-4"-氧代-9-去氧代-9a-氮杂-9a-甲基-9a-高红霉素 A(0.224 克, 0.3 毫摩尔)的 DME(10 毫升)溶液。在室温下搅拌 1 小时后, 用水(50 毫升)和乙酸乙酯(40 毫升)稀释反应混合物。在分离后, 用乙酸乙酯(3 × 30 毫升)洗涤含水层。将合并的有机萃取物用饱和的碳酸氢钠水溶液(40 毫升)和盐水(40 毫升)洗涤, 在硫酸钠上干燥, 在真空下浓缩。用甲醇-CH₂Cl₂-NH₄OH(6:93.5:0.5 至 10:89.5:0.5)硅胶色谱得到 0.093 克(37%产率)的式 7 的化合物, 其中 R 是 3-二甲氨基-1-丙炔基; 质谱: 831(API)。

实施例 21

- 15 在 - 10 °C 下向四氟硼酸三甲基铈(1.03 克, 6.3 毫摩尔)的 THF(40 毫升)的悬浮液中加入 KHMDS(1.20 克, 6.0 毫摩尔)。在 0 °C 下搅拌 0.5 小时后, 将反应器冷却到 - 78 °C, 加入其中 X 是 -N(CH₃)CH₂-、R¹³ 是苄氧羰基的式 IV 的化合物(2.60 克, 3 毫摩尔)的 DME(10 毫升)溶液。在 0.5 小时后, 用氯化铵(40 毫升)和乙酸乙酯(50 毫升)的饱和水溶液稀释反应混合物。在分离后, 用乙酸乙酯(3 × 30 毫升)洗涤含水层。将合并的有机萃取物用盐水(40 毫升)洗涤, 在硫酸钠上干燥, 在真空下浓缩。用甲醇-CH₂Cl₂-NH₄OH(2:97.6:0.4 至 4:95.5:0.4)硅胶色谱得到 0.834 克(32%产率)的式 3 的化合物, 其中 X 是 -N(CH₃)CH₂-、R¹³ 是苄氧羰基; 质谱: 881(API)。环氧部分的构型如前面涉及流程 2 的方法 B 所提供的那样。

实施例 22

- 25 向实施例 21 的化合物(0.101 克, 0.115 毫摩尔)的 DME(3 毫升)的溶液中滴加入 LiAlH₄(1.0M, 2.1 毫升)。10 分钟后, 将反应混合物依次用水(0.044 毫升)、15 % 氢氧化钠溶液(0.044 毫升)和水(0.132 毫升)进行处理, 然后在室温下搅拌 0.5 小时。将反应混合物用乙酸乙酯(50 毫升)和水(20 毫升)进行稀释。在分离后, 用乙酸乙酯(3 × 30 毫升)洗涤含水层。将合并的有机萃取物用饱和的碳酸氢钠水溶液(50 毫升)和盐水(60 毫升)洗涤, 在

硫酸钠上干燥，在真空下浓缩。用甲醇-CH₂Cl₂-NH₄OH(3:96.5:0.5 至 3.5:95:0.5)硅胶色谱得到 0.042 克(49%产率)的中间体化合物，质谱：749(API)。

5 将钯催化剂(0.075 毫克，10 % Pd/C)加入到前面所描述的中间体化合物(0.151 克，0.202 毫摩尔)和甲醛(0.17 毫升，2.02 毫摩尔)的甲醇(20 毫升)的溶液中。将反应器用氢气(50 磅/英寸²)冲洗和充气，在室温下摇动 24 小时。将反应混合物通过 Celite™ 过滤，在真空下浓缩。用己烷-丙酮-正丙醇-NH₄OH(100:10:3:0.5 至 50:10:3:0.5)硅胶色谱得到 0.098 克(64%产率)的 4''-S-甲基-9-去氧代-9a-氮杂-9a-甲基-9a-高红霉素 A；质谱：763(API)。

10

实施例 23

在 0 °C 下向 4''-去氧-4''-氧代-9-去氧代-9a-氮杂-9a-甲基-9a-高红霉素 A(1.0 克，1.34 毫摩尔)的 DME(50 毫升)溶液中加入乙炔溴化镁的 THF(0.5M，40.2 毫摩尔)。在 0 °C 下搅拌 0.5 小时后，用饱和的碳酸氢钠水溶液(100 毫升)和乙酸乙酯(100 毫升)稀释反应混合物。在分离后，用乙酸乙酯(3 × 100 毫升)洗涤含水层。将合并的有机萃取物用饱和的碳酸氢钠水溶液(100 毫升)和盐水(100 毫升)洗涤，在硫酸钠上干燥，在真空下浓缩。用甲醇-CH₂Cl₂-NH₄OH(4:95.5:0.5)硅胶色谱得到 0.089 克(9%产率)的式 7 的化合物，其中 R 是乙炔基；质谱：774(API)。

15

实施例 24

20 在 -78 °C 下向 N-甲基吡咯(0.217 克，2.68 毫摩尔)的 THF(5 毫升)溶液中加入丁基锂(2.5M，1.08 毫升)。在 2 小时内将溶液温热到室温，然后在室温下通过套管将溶液加入到含有 MgCl₂(0.38 克，4.02 毫摩尔)和 THF(5 毫升)的烧瓶中。在室温下 1 小时后，引入 4''-去氧-4''-氧代-9-去氧代-9a-氮杂-9a-甲基-9a-高红霉素 A(0.200 克，0.268 毫摩尔)的 THF(2 毫升)溶液，在室温下持续搅拌 45 分钟。用饱和的碳酸氢钠水溶液(50 毫升)和乙酸乙酯(50 毫升)稀释反应混合物。在分离后，用乙酸乙酯(3 × 50 毫升)洗涤含水层。将合并的有机萃取物用饱和的碳酸氢钠水溶液(50 毫升)和盐水(50 毫升)洗涤，在硫酸钠上干燥，在真空下浓缩。用甲醇-CH₂Cl₂-NH₄OH(1:98:1 至 8:91:1)硅胶色谱得到 0.032 克(14%产率)的式 7 的化合物，其中 R 是 1-甲基-2-吡咯基；质谱：829(API)。

25

30

实施例 25

在 - 78 °C 下向 N-甲基咪唑(0.440 克, 5.36 毫摩尔)的 THF(5 毫升)溶液中加入丁基锂(2.5M, 2.15 毫升)。在 1 小时内将溶液温热到室温, 然后在室温下通过套管将溶液加入到含有 MgCl₂(0.6374 克, 6.69 毫摩尔)和 THF(5 毫升)的烧瓶中。在室温下 2 小时后, 引入 4"-去氧-4"-氧代-9-去氧代-9a-氮杂-9a-甲基-9a-高红霉素 A(0.200 克, 0.268 毫摩尔)的 DME(2 毫升)溶液, 在室温下持续搅拌 45 分钟。用饱和的碳酸氢钠水溶液(50 毫升)和乙酸乙酯(50 毫升)稀释反应混合物。在分离后, 用乙酸乙酯(3 × 50 毫升)洗涤含水层。将合并的有机萃取物用饱和的碳酸氢钠水溶液(50 毫升)和盐水(50 毫升)洗涤, 在硫酸钠上干燥, 在真空下浓缩。用甲醇-CH₂Cl₂-NH₄OH(1:98:1 至 8:91:1)硅胶色谱得到 0.042 克(19%产率)的式 7 的化合物, 其中 R 是 1-甲基-2-咪唑基; 质谱: 830(API)。

实施例 26

向实施例 20 中制备的未纯化的化合物样品(0.360 克)的异丙醇(40 毫升)的溶液中加入氧化钨(0.076 克, 0.335 毫摩尔)。将反应器用氢气(50 磅/英寸²)冲洗和充气, 在室温下摇动 24 小时。将等分的反应混合物通过 Celite™ 过滤, 在真空下浓缩得到式 7 的化合物, 其中 R 是 3-二甲氨基-1-丙烯基; 质谱: 833(API)。

实施例 27

向实施例 26 所得的溶液中加入氧化钨(0.076 克, 0.335 毫摩尔), 将反应器用氢气(50 磅/英寸²)冲洗和充气, 在室温下摇动 96 小时。将反应混合物通过 Celite™ 过滤, 在真空下浓缩。用甲醇-CH₂Cl₂-NH₄OH(1:98:1 至 8:91:1)硅胶色谱得到 0.027 克(5%产率)的式 7 的化合物, 其中 R 是 3-二甲氨基丙基; 质谱: 835(API)。

实施例 28

向实施例 19 中制备的未纯化的化合物样品(0.400 克)的异丙醇(40 毫升)的溶液中加入氧化钨(0.076 克, 0.335 毫摩尔)。将反应器用氢气(50 磅/英寸²)冲洗和充气, 在室温下摇动 24 小时。将等分的反应混合物通过 Celite™ 过滤, 在真空下浓缩得到式 7 的化合物, 其中 R 是 3-甲氧基-1-丙烯基; 质谱: 819(API)。

实施例 29

向实施例 26 所得的溶液中加入氧化钨(0.076 克, 0.335 毫摩尔), 将反

反应器用氢气(50 磅/英寸²)冲洗和充气, 在室温下摇动 96 小时。将反应混合物通过 Celite 过滤, 在真空下浓缩。用甲醇-CH₂Cl₂-NH₄OH(1:98:1 至 8:91:1) 硅胶色谱得到 0.119 克(21%产率)的式 7 的化合物, 其中 R 是 3-甲氧基丙基; 质谱: 822(API)。

5

实施例 30

在 0 °C 下向含有 MgB₂·OEt₂(2.28 克, 8.84 毫摩尔)的 DME(5 毫升)烧瓶中加入丙炔锂(1.865 克, 8.03 毫摩尔)。在 0 °C 下 6 小时后, 引入 4''-去氧-4''-氧代-9-去氧代-9a-氮杂-9a-甲基-9a-高红霉素 A(0.300 克, 0.402 毫摩尔)的 DME(2 毫升)溶液, 在 0 °C 下持续搅拌 1 小时, 然后在室温下搅拌 0.5 小时。用饱和的碳酸氢钠水溶液(75 毫升)和乙酸乙酯(75 毫升)稀释反应混合物。在分离后, 用乙酸乙酯(3 × 75 毫升)洗涤含水层。将合并的有机萃取物用饱和的碳酸氢钠水溶液(75 毫升)和盐水(75 毫升)洗涤, 在硫酸钠上干燥, 在真空下浓缩。用甲醇-CH₂Cl₂-NH₄OH(1:98:1 至 8:91:1)硅胶色谱得到 0.099 克(31%产率)作为异构体的混合物的式 7 的化合物, 其中 R 是 1-丙炔基; 质谱: 788(API)。

10

15

实施例 31

在 0 °C 下向 4''-去氧-4''-氧代-9-去氧代-9a-氮杂-9a-甲基-9a-高红霉素 A(0.59 克, 0.79 毫摩尔)的 THF(20 毫升)溶液中加入甲基溴化镁的醚溶液(1.7 毫升, 5.1 毫摩尔, 3.0M 乙醚溶液)。将淤浆在 0 °C 下搅拌 1 小时, 然后逐渐温热到室温。3 小时后, 用饱和的氯化铵水溶液(10 毫升)将反应混合物急冷。在旋转式汽化器中真空除去有机溶剂。用碳酸氢钠的饱和溶液将所得的水溶液的 pH 调节至 9.5, 随后加入乙酸乙酯(30 毫升)。在分离后, 用乙酸乙酯(2 × 30 毫升)萃取含水层。将合并的有机萃取物用盐水(75 毫升)洗涤, 在硫酸镁上干燥, 浓缩得到粗产品。色谱法纯化(用甲醇-CHCl₃-NH₄OH(4:95.9:0.1)作为洗脱剂的硅胶)得到作为白色固体的 4''R-甲基-9-去氧代-9a-氮杂-9a-甲基-9a-高红霉素(homoerythromycin)A(式 7 的化合物, 其中 R 是甲基, 具有规定的 R 构型), 240 毫克(0.315 毫摩尔, 40 % 产率); FAB 质谱: m/e 763(MH⁺)。

20

25

实施例 32

接着实施例 31 的步骤, 将 4''-去氧-4''-氧代-9-去氧代-9a-氮杂-9a-甲基-9a-高红霉素 A(299 毫克, 0.403 毫摩尔)和苯基溴化镁(0.87 毫升, 2.61 毫

30

摩尔, 3.0MTHF 溶液)反应以产生式 7 的化合物, 其中 R 是苯基, 74 毫克 (0.09 毫摩尔, 22 % 产率); FAB 质谱: m/e 825(MH^+).

实施例 33

接着实施例 31 的步骤, 将 4''-去氧-4''-氧代-9-去氧代-9a-氮杂-9a-甲基-9a-高红霉素 A(482 毫克, 0.646 毫摩尔)和乙烯基溴化镁(4.2 毫升, 4.2 毫摩尔, 1.0MTHF 溶液)反应以产生式 7 的化合物, 其中 R 是乙烯基, 133 毫克(0.172 毫摩尔, 26.6 % 产率); FAB 质谱: m/e 774(MH^+).

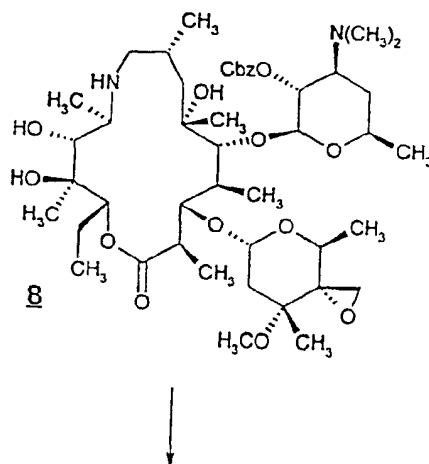
实施例 34

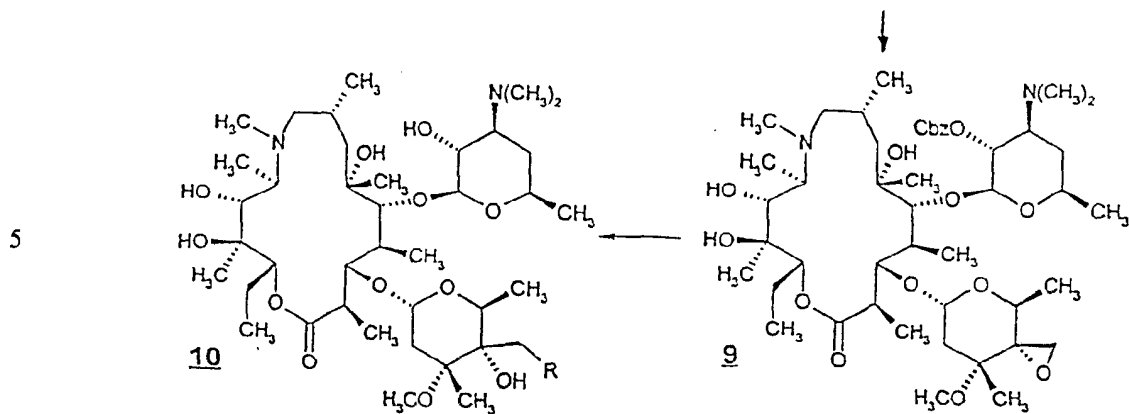
接着实施例 31 的步骤, 将 4''-去氧-4''-氧代-9-去氧代-9a-氮杂-9a-甲基-9a-高红霉素 A(494 毫克, 0.662 毫摩尔)和苄基氯化镁(4.4 毫升, 4.4 毫摩尔, 1.0MTHF 溶液)反应以产生式 7 的化合物, 其中 R 是苄基, 30 毫克 (0.172 毫摩尔, 5.4 % 产率); FAB 质谱: m/e 839(MH^+).

实施例 35

向 4''-去氧-4''-氧代-9-去氧代-9a-氮杂-9a-甲基-9a-高红霉素 A(602 毫克, 0.806 毫摩尔)的氯仿(8 毫升)溶液中加入 TMSCN(220 毫升, 1.64 毫摩尔), 随后加入氯化锌(13 毫克, 0.04 毫摩尔)。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。加入 10 % 碳酸钾的水溶液(10 毫升)。将有机层用盐水洗涤, 在硫酸镁上干燥, 真空浓缩得到粗产品。用 $CHCl_3$ -甲醇- NH_4OH (97:3:0.1)作为洗脱剂进行硅胶色谱得到作为白色固体的式 7 的化合物, 其中 R 是氰基, 94.4 毫克(0.122 毫摩尔, 15 % 产率); FAB 质谱: m/e 774(MH^+).

下面的流程说明下面的表 2 中所列的化合物的制备。在下面的流程中, Cbz 代表苄氧羰基。





10 上面的流程中所涉及的式8的化合物(20.0克, 22.7毫摩尔)溶解在氯仿(150毫升)中, 随后加入甲醛(5.1毫升37%的溶液, 68.1毫摩尔)和甲酸(2.8毫升, 74.9毫摩尔)。将所得的溶液加热到60℃过夜以提供式9的化合物。将反应混合物倒入水(150毫升)和二氯甲烷(50毫升)中。将有机层用水(150毫升)再洗一次, 合并含水层, 通过加入5N氢氧化钠将溶液的pH调节到9。用二氯甲烷(3 × 100毫升)萃取产品。将合并的有机层用盐水洗涤, 在硫酸

15 镁上干燥, 真空除去有机溶剂以得到式9的化合物(16.9克, 96%)。质谱(TS)m/z 895。

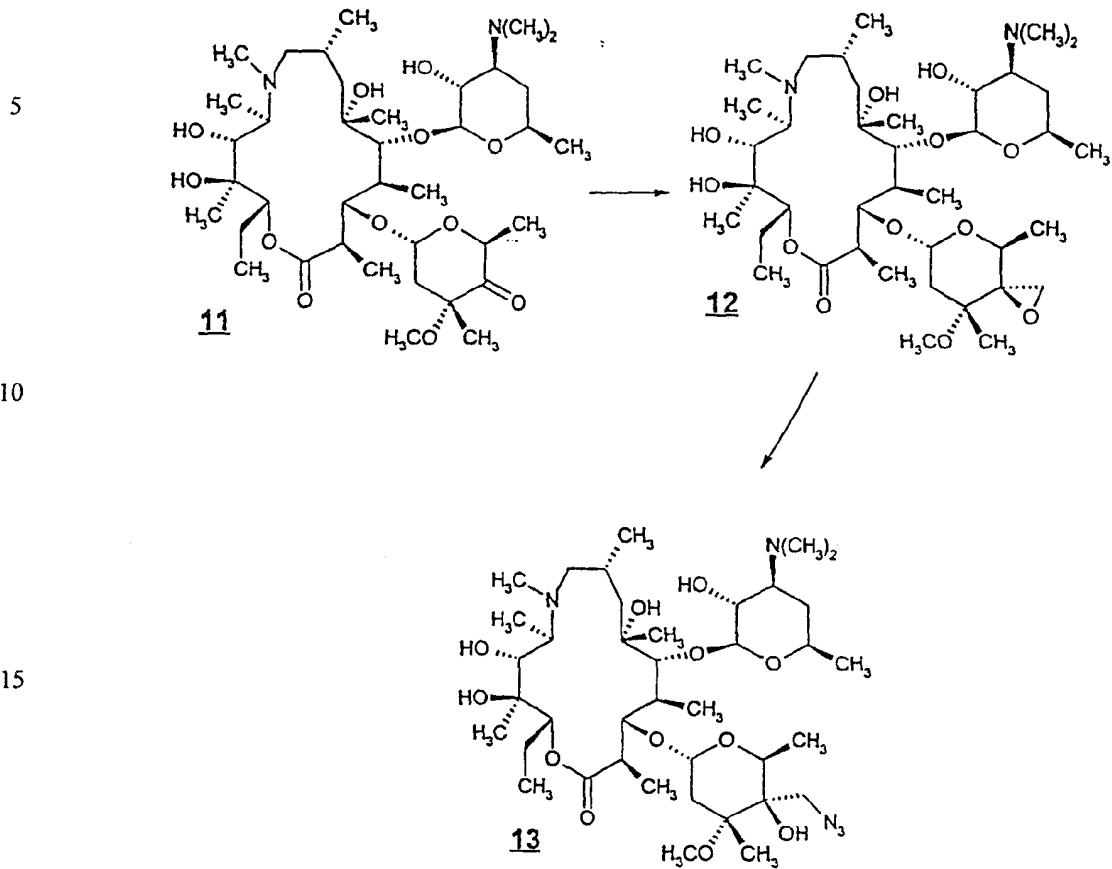
将1-2克式9的化合物溶解在甲醇(10毫升)中, 随后加入KI(10当量)和相应于下表2所列的R基的胺(10当量)。在下面所指的反应时间后, 将反应混合物用水(10毫升)稀释, 用二氯甲烷(3 × 15毫升)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 在硫酸镁上干燥, 过滤并用快速色谱纯化, 以提供具有如下

20 表所示的R基的式10的化合物。

实施例	R	反应时间	产率(%)	质谱
36	烯丙氨基	24	29	818
37	丙氨基	48	42	820
38	异丙氨基	72	44	820
39	环丙氨基	48	33	818
40	异丁氨基	48	43	834
41	仲丁氨基	72	38	834
42	二甲氨基	24	35	806
43	三亚甲基亚氨基	24	30	818
44	丁氨基	48	34	834
45	二乙氨基	168	44	834

46	乙氨基	48	31	806
47	N-乙基甲氨基	48	36	820
47(a)	吡咯烷子基(pyrrolidino)	96	60	832.7
47(b)	哌啶子基	96	60	846.7
47(c)	3,4-二氟苄氨基	48	18.7	904.8
47(d)	4-甲氧苄氨基	48	17.1	898.5
47(e)	4-三氟甲基苄氨基	48	44.8	936.7
47(f)	苄氨基	120	31	865.7
47(g)	4-氟苄氨基	60	30	886.7
47(h)	3-氟苄氨基	48	42.8	886.7
47(i)	2-氟苄氨基	48	55.8	886.7
47(j)	2,4-二氟苄氨基	48	41.4	904.1
47(k)	2,5-二氟苄氨基	48	33.7	904.1
47(l)	3,5-二氟苄氨基	48	44.4	904.1
47(m)	1-(4-氟苄基)哌嗪	48	25.9	941.1
47(n)	2-三氟甲基苄氨基	48	41.6	936.1
47(o)	4-三氟甲氧基苄氨基	48	39.7	952.1
47(p)	3-三氟甲氧基苄氨基	48	38.3	936.1
47(q)	2-氟苄乙基氨基	48	31.2	900.2
47(r)	3-氟苄乙基氨基	48	25.5	900.2
47(s)	4-吡啶基甲氨基	48	37.9	869.6
47(t)	(甲基)(3-吡啶基甲基)氨基	72	11	883.5
47(u)	4-羟基-3-甲氧基苄氨基	48	8	914.1
47(v)	胡椒基氨基	48	25	912.1
47(w)	3-甲氧基苄氨基	48	24	898.1
47(x)	2-甲氧基苄氨基	48	25	898.5
47(y)	4-氟苄乙基氨基	48	62	900.1
47(z)	3-吡啶基甲氨基	48	30.5	869.3
47(aa)	2-吡啶基甲氨基	48	49.9	869.3
47(ab)	苄氨基	48	28	868.6

下面的流程描述下面的实施例 48-49 的化合物的制备。



实施例 48

向氢氧化钠(41.5 毫克, 1.73 毫摩尔)的 DMF(5 毫升)溶液中加入碘化三甲基氧化铊(399 毫克, 1.77 毫摩尔)。15 分钟后, 淤浆反应混合物变成透明的。缓慢加入 4''-去氧-4''-氧代-9-去氧代-9a-氮杂-9a-甲基-9a-高红霉素 A(940 毫克, 1.26 毫摩尔)的 DMSO(3 毫升)溶液。将所得的黄色溶液在室温下搅拌 15 分钟, 在 55 °C 搅拌 45 分钟, 然后在室温下过夜。将反应混合物放入水(20 毫升)和乙酸乙酯(20 毫升)中。将有机层用盐水洗涤, 在硫酸镁上干燥, 浓缩得到粗产品, 将该粗产品用 CHCl₃-甲醇-NH₄OH(97:3:0.1)作为洗脱剂进行硅胶色谱得到作为白色固体的上面式 12 的化合物, 362 毫克(0.476 毫摩尔, 38 % 产率); FAB 质谱: m/e 761(MH⁺)。

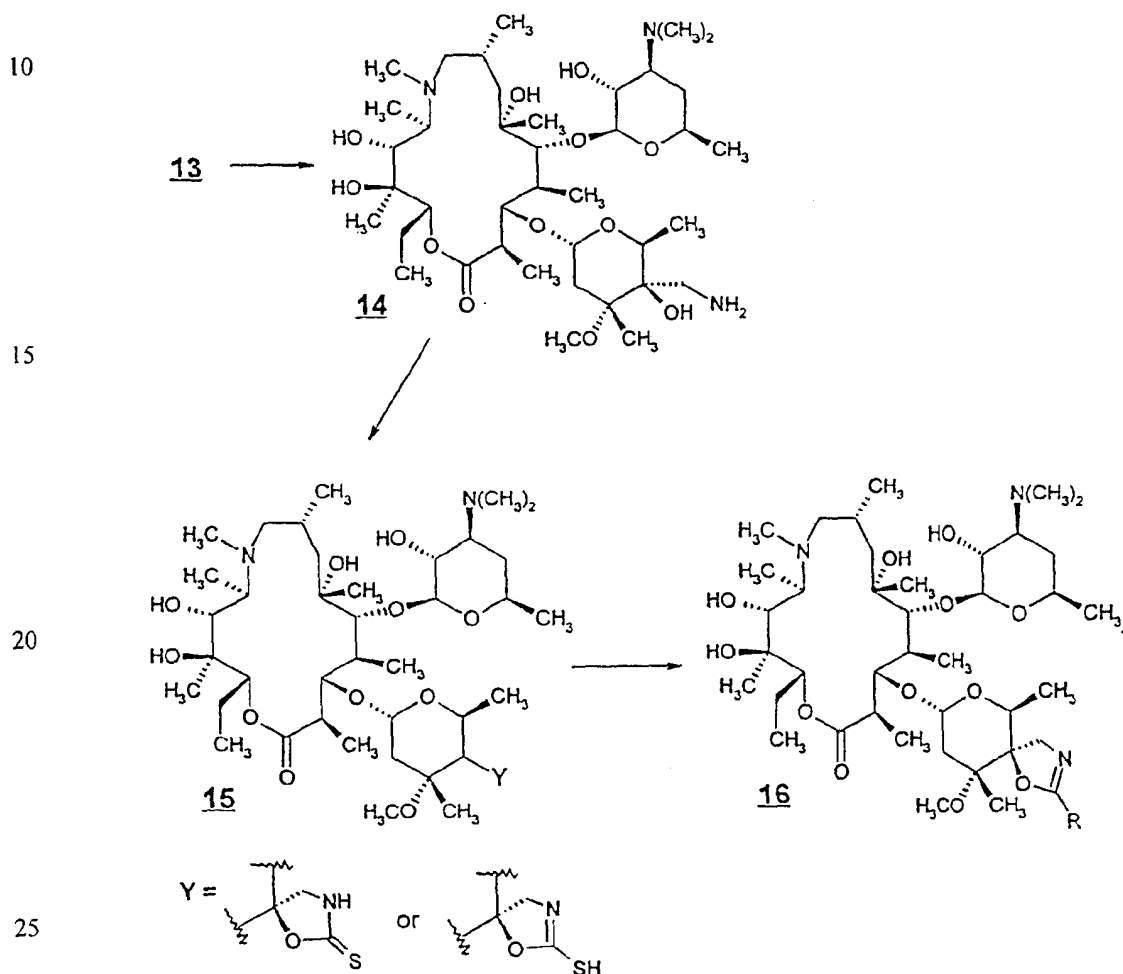
25

30

实施例 49

向实施例 48 中制备的化合物(95 毫克, 0.12 毫摩尔)在 9 毫升甲醇-水(8:1)的溶液中加入叠氮化钠(39 毫克, 0.60 毫摩尔), 随后加入氯化铵(19 毫克, 0.36 毫摩尔)。将反应混合物加热到 80 °C 24 小时。在旋转式汽化器中真空除去甲醇。将产品混合物放入乙酸乙酯(15 毫升)和水(15 毫升)中。在分离后, 用乙酸乙酯(15 毫升)萃取含水层。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 在硫酸镁上干燥, 浓缩得到作为白色固体的式 13 的化合物, 90 毫克(0.11 毫摩尔, 93 % 产率); FAB 质谱: m/e 804(MH⁺)。

下面的流程描述下面的实施例 50-54 的化合物的制备。



实施例 50

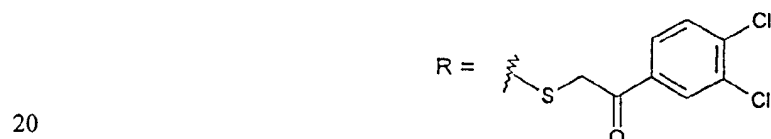
30 向实施例 49 制备的化合物(709 毫克, 0.882 毫摩尔)的溶液中加入 Pd(10%Pd/C)粉末(94 毫克, 0.088 毫摩尔)。将淤浆在氢气(1 大气压)下搅拌

18 小时。将反应混合物通过 Celite 过滤。蒸发滤液得到作为白色固体的式 14 的化合物, 670 毫克(0.88 毫摩尔, 100 % 产率); FAB 质谱: m/e 778(MH^+)。

实施例 51

5 在 0 °C 下向实施例 50 制备的化合物(163 毫克, 0.209 毫摩尔)的二氯甲烷(10 毫升)溶液中加入硫代羰基二咪唑(43 毫克, 0.242 毫摩尔)。除去冰浴, 在环境温度下将反应混合物搅拌过夜。除去溶剂。将产品混合物放入乙酸乙酯和水中。将有机层用 5 % 碳酸钾溶液洗涤, 然后用盐水洗涤, 在硫酸镁上干燥, 浓缩得到作为白色固体的式 15 的化合物, 170 毫克(0.207
10 毫摩尔, 99 % 产率)。

将式 15 的化合物(168 毫克, 0.205 毫摩尔)溶解在丙酮(6 毫升)中, 随后加入 3, 4-二氯苯甲酰甲基溴(63 毫克, 0.234 毫摩尔)和碳酸氢钠(38 毫克, 0.417 毫摩尔)。在环境温度下将反应混合物搅拌 20 小时。除去有机溶
15 剂。将产品混合物放入乙酸乙酯和水中, 用 5 % 碳酸钾洗涤, 然后用盐水洗涤, 在硫酸镁上干燥, 浓缩得到粗产品。用 $CHCl_3$ -甲醇- NH_4OH (98:2:0.1) 作为洗脱剂进行硅胶色谱得到作为白色固体的其中 R 如下面所提供的式 16 的化合物, 90 毫克(0.09 毫摩尔, 44 % 产率); FAB 质谱: m/e 1006(MH^+)。



实施例 52

25 向式 15 的化合物(225 毫克, 0.274 毫摩尔)的无水甲醇(10 毫升)溶液中加入甲醇钠(50 毫克, 0.926 毫摩尔)。将溶液搅拌 10 分钟, 冷却到 0 °C。滴加入甲基碘(60 毫升, 0.99 毫摩尔)。将反应混合物温热到室温, 在环境温度下搅拌 7 小时。将产品混合物放入乙酸乙酯中, 用 5 % 碳酸钾洗涤, 然后用盐水洗涤, 在硫酸镁上干燥, 浓缩得到粗产品。硅胶色谱($CHCl_3$ -甲
30 醇- NH_4OH = 97:3:0.1)得到作为白色固体的其中 R 是甲基硫代的式 16 的化合物, 231 毫克(0.277 毫摩尔, 36 % 产率); FAB 质谱: m/e 834(MH^+)。

实施例 53

向式 14 的化合物(250 毫克, 0.321 毫摩尔)的二氯乙烷(10 毫升)溶液中加入 2-硫代苯甲酰胺盐酸盐(72 毫克, 0.461 毫摩尔), 后者是通过将氯化氢气体鼓泡通过 2-硫代苯腈的苯溶液和乙醇(1.1 当量)2 小时, 然后在环境温度下搅拌过夜而制备。在加入三乙胺(65 毫升, 0.467 毫摩尔)时, 淤浆反
5 应混合物变成透明的。将其回流过夜。将产品混合物放入乙酸乙酯和水中, 用 10 % 盐酸溶液将 pH 调节至 1.9。将含水层的 pH 调节至 9.5, 用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤, 在硫酸镁上干燥, 浓缩得到粗产品。硅胶色谱(CHCl_3 -
10 甲醇- NH_4OH = 99:1:0.1)得到作为白色固体的其中 R 是噻吩基的式 16 的化合物, 92 毫克(0.106 毫摩尔, 33 % 产率); FAB 质谱: m/e 870(MH^+)。

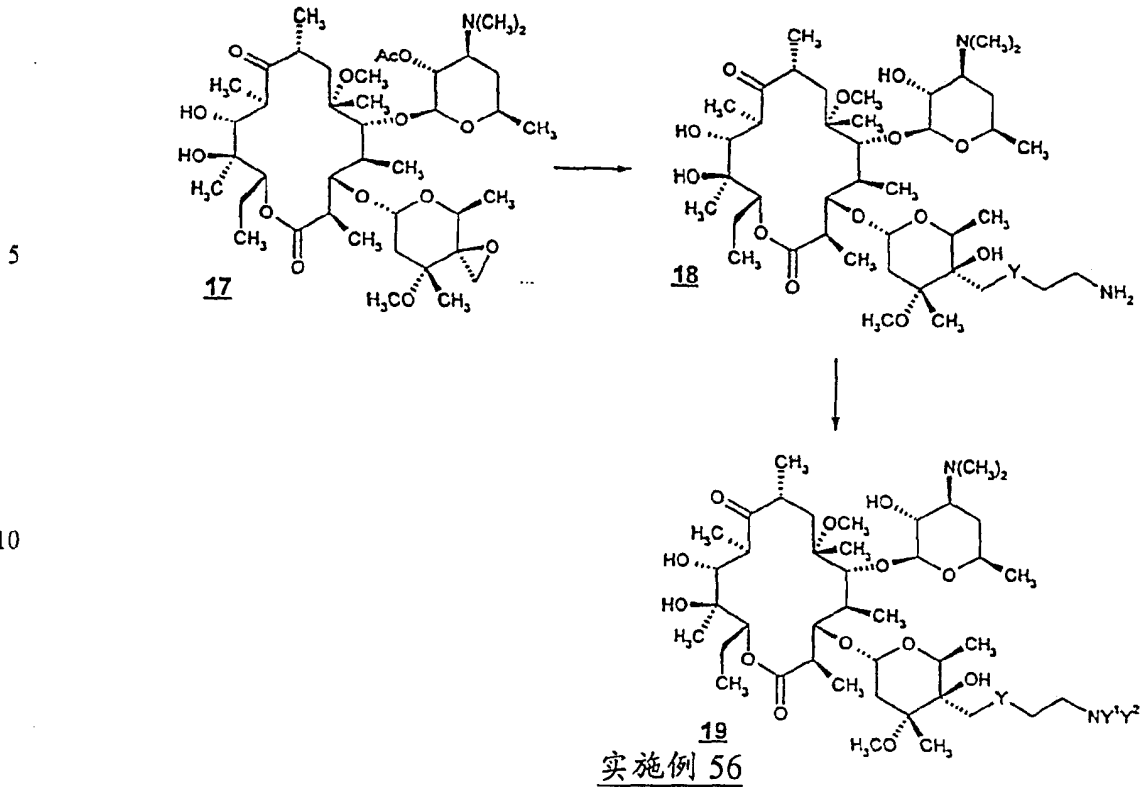
10 实施例 54

在真空下将 ZnCl_2 (2 毫克)放入圆底烧瓶中, 并加热至熔融。在冷却至室温后, 加入式 14 的化合物(236 毫克, 0.303 毫摩尔)和 2-氰基吡啶(49 毫克, 0.467 毫摩尔)在氯苯(10 毫升)中的溶液。将反应混合物加热至回流过夜。加入水, 并调节至 pH 2。分离后, 将含水层的 pH 调节至 9.5, 用乙
15 酸乙酯萃取。将有机萃取物用盐水洗涤, 在硫酸镁上干燥, 浓缩得到粗产品。硅胶色谱(CHCl_3 -甲醇- NH_4OH = 98:2:0.1)得到作为白色固体的其中 R 是 2-吡啶基的式 16 的化合物, 47 毫克(0.054 毫摩尔, 18 % 产率); FAB 质谱: m/e 865(MH^+)。

20 实施例 55

向式 14 的化合物(383 毫克, 0.492 毫摩尔)的甲醇(5 毫升)的溶液中滴加入氰基溴(57 毫克, 0.538 毫摩尔)和乙酸钠(90 毫克, 1.097 毫摩尔)的甲
25 醇(5 毫升)的溶液。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜。蒸发掉溶剂, 将固体放入乙酸乙酯和水中, 用 10 % 碳酸钾溶液将 pH 调节至 9.5。将有机萃取物用盐水洗涤, 在硫酸镁上干燥, 浓缩得到粗产品。硅胶色谱(CHCl_3 -
25 甲醇- NH_4OH = 96:4:0.1)得到作为白色固体的其中 R 是氨基的式 16 的化合物, 124 毫克(0.155 毫摩尔, 31 % 产率); FAB 质谱: m/e 803(MH^+)。

下面的流程描述下面的实施例 56-63 的化合物的制备。



15 在 50 °C 将式 17 的化合物(3 克, 3.7 毫摩尔)的甲醇(30 毫升)的溶液和 2.25 克(37.5 毫摩尔)的乙二胺和 6.21 克(37.1 毫摩尔)的碘化钾加热过夜。从所得的混合物中蒸发掉甲醇, 将残留物溶解在二氯甲烷中, 用盐水洗涤。在硫酸钠上干燥后, 在减压下蒸发掉二氯甲烷。将残留物在二氧化硅上进行层析(5 % 甲醇-CH₂Cl₂-0.5%NH₄OH→10 % 甲醇-CH₂Cl₂-1%NH₄OH)得到其中 Y

20 是-NH-的式 18 的化合物, 2.72 克(89 % 产率); 质谱: m/e 821(M + 1)。

实施例 57

25 在室温下将实施例 56 中制备的化合物(1.0 克, 1.2 毫摩尔)、邻甲氧基苯甲醛(174 毫克, 1.3 毫摩尔)和乙酸钠(100 毫克, 1.2 毫摩尔)在 20 毫升二氯甲烷中的溶液搅拌 1 小时。向该溶液中加入 388 毫克(1.8 毫摩尔)的三乙酰基硼氢化钠。在室温下搅拌 2.5 小时后, 将反应混合物用二氯甲烷稀释, 用饱和的碳酸氢钠溶液和盐水洗涤。在硫酸钠上干燥后, 除去有机溶剂。将残留物在二氧化硅上进行层析(2 % 甲醇-CH₂Cl₂-0.2%NH₄OH)。将物质在制备的二氧化硅板上进行进一步层析(10 % 甲醇-CH₂Cl₂-1%NH₄OH)得到 660 毫克(58 %)其中 Y 是-NH-、Y¹ 是 H 和 Y² 是 2-甲氧基苄基的式 19 的化合物; 质

30 谱: m/e 940(M + 1)。

实施例 58-59

在类似于实施例 57 的方法中, 通过用对三氟甲基苯甲醛和对苯氧基苯甲醛代替邻甲氧基苯甲醛, 产生实施例 58 和 59 的化合物, 其中所述化合物具有式 19 的通式结构, Y 和 Y¹ 如实施例 57 所定义, Y² 如下面所提供。

实施例	Y ²	质谱	产率
58	4-三氟甲基苄基	978(M + 1)	33 %
59	4-苯氧基苄基	1002(M + 1)	46 %

实施例 60

5 在室温下将实施例 57 中制备的化合物(468 毫克, 0.5 毫摩尔)、异丁醛(36 毫克, 0.5 毫摩尔)和乙酸钠(42 毫克, 0.5 毫摩尔)在 5 毫升二氯甲烷中的溶液搅拌 1.5 小时。向该溶液中加入 164 毫克(0.77 毫摩尔)的三乙酸基硼氢化钠。在室温下搅拌 0.5 小时后, 将反应混合物用二氯甲烷稀释, 用碳酸氢钠溶液和盐水洗涤。在硫酸钠上干燥后, 在减压下除去溶剂。将残
10 留物在二氧化硅上进行层析(4 % 甲醇-CH₂Cl₂-0.4%NH₄OH)得到 256 毫克(51 %)其中 Y 是 -NH-, Y¹ 是 2-甲基丙基和 Y² 是 2-甲氧基苄基的式 19 的化合物; 质谱: m/e 996(M + 1)。

实施例 61

15 将式 20 的化合物(522 毫克, 0.65 毫摩尔)、2-苯二酰亚氨基乙烷硫代(1.08 克, 5.2 毫摩尔)和碘化钾(865 毫克, 5.2 毫摩尔)在 5 毫升甲醇中的溶液在氮气中加热 48 小时。然后减压除去甲醇, 将残留物溶解在二氯甲烷中, 用碳酸氢钠溶液和盐水洗涤。在硫酸钠上干燥后, 在减压下除去二氯甲烷。将所得的残留物溶解在 10 毫升乙醇中, 用 7.5 毫升胂水合物处理。在室温下搅拌 3 小时后, 在减压下除去乙醇, 将残留物用二氯甲烷萃取。
20 将有机层用盐水洗涤, 在硫酸镁上干燥。将残留物在二氧化硅上进行层析(4 % 甲醇-CH₂Cl₂-0.4%NH₄OH→5 % 甲醇-CH₂Cl₂-0.5%NH₄OH)得到 287 毫克(53 %)其中 Y 是 S 的式 18 的化合物; 质谱: m/e 837(M + 1)。

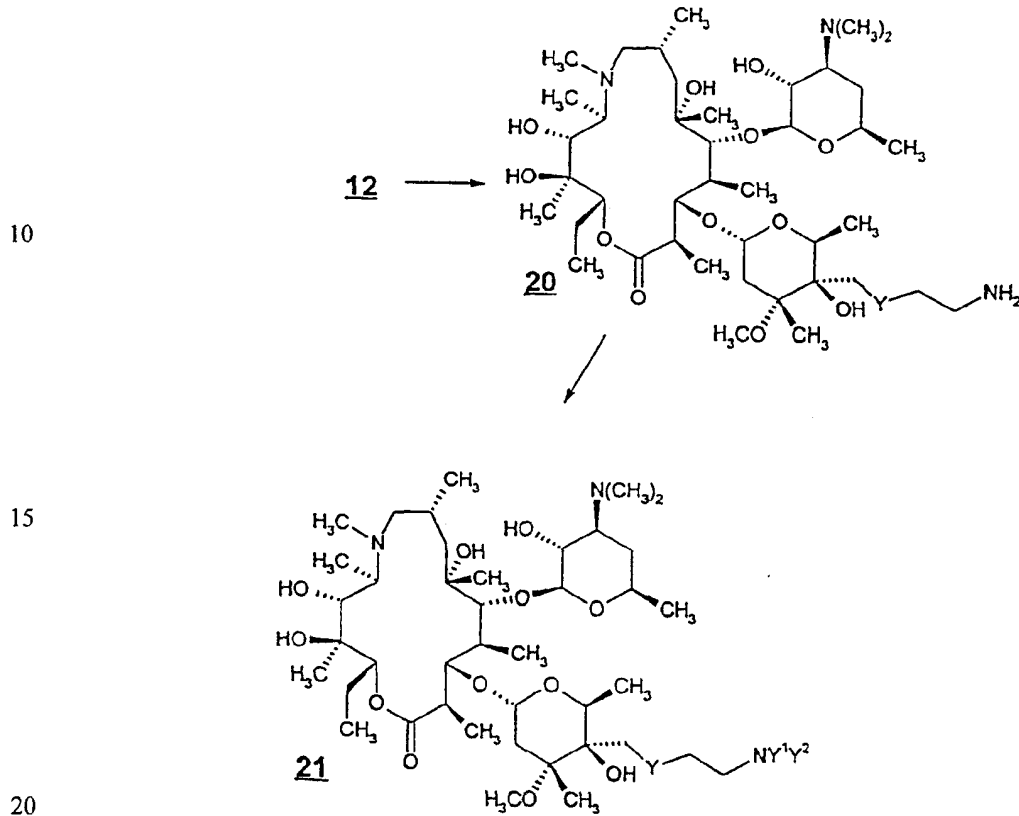
实施例 62

25 在类似于实施例 57 的方法中, 并用实施例 60 的化合物开始, 得到其中 Y 是 S, Y¹ 和 Y² 均为 2-甲氧苄基(79 % 收率, 质谱 m/e 957 (M+1))的式 19 化合物和其中 Y 是 S, Y¹ 为 H, 而 Y² 是 2-甲氧苄基(3%收率, MS m/e 1077 (M+1))的式 19 化合物。

实施例 63

在类似于实施例 60 的方法中, 用其中 Y 是 S、Y¹ 是 H 和 Y² 是 2-甲氧基苄基的式 19 的化合物和丙醛开始, 得到其中 Y 是 S、Y¹ 是正丙基和 Y² 是 2-甲氧基苄基的式 19 的化合物, 产率为 70 %; 质谱: m/e 999(M + 1).

5 下面的流程描述下面的实施例 64-72 的化合物的制备。



实施例 64

25 用式 12 的化合物开始, 使用类似于实施例 56 中所述的方法制备其中 Y = NH 的式 20 的化合物, 产率为 35 %; 质谱: m/e 821(M + 1).

实施例 65

30 使用类似于实施例 63 中所述的方法, 用实施例 64 的产物开始, 得到其中 Y = NH、Y¹ 是 H 和 Y² 是 2-甲氧基苄基的式 21 的化合物, 产率为 16 %; 质谱: m/e 942(M + 1).

实施例 66

使用类似于实施例 63 中所述的方法, 用实施例 64 的产物和对三氟甲基苯甲醛开始, 得到其中 $Y = NH$ 、 Y^1 是 H 和 Y^2 是 4-三氟甲基苄基的式 21 的化合物, 产率为 18 %; 质谱: m/e 980($M + 1$)。

实施例 67

5 在室温下将实施例 64 中的产品(145 毫克, 0.18 毫摩尔)和邻甲氧基苯甲醛(122 毫克, 0.9 毫摩尔)在 20 毫升乙醇中的溶液搅拌过夜。在减压下除去乙醇, 将残留物溶解在 5 毫升甲醇中。加入硼氢化钠(34 毫克, 0.9 毫摩尔), 将混合物在室温下搅拌 2 小时。在减压下除去甲醇, 将残留物溶解在二氯甲烷中, 用水和盐水洗涤。将有机层在硫酸钠上干燥并蒸发。将残留物在二氧化硅上进行层析(5 % 甲醇- CH_2Cl_2 -0.2% NH_4OH)得到 104 毫克(54 %)
10 其中 Y 是 -NH-、 Y^1 和 Y^2 是 2-甲氧基苄基的式 21 的标题化合物; 质谱: m/e 1061($M + 1$)。

实施例 68

按照类似于实施例 61 的方法, 得到其中 $Y = S$ 的式 20 的化合物, 产
15 率为 63 %; 质谱: m/e 838($M + 1$)。

实施例 69

按照类似于实施例 57 的方法, 制备其中 $Y = S$ 、 Y^1 是 H 和 Y^2 是 2-甲氧基苄基的式 21 的化合物, 产率为 28 %; 质谱: m/e 958($M + 1$)。

实施例 70

20 在室温下将实施例 64 中的产品(80 毫克, 0.1 毫摩尔)和邻甲氧基苯甲醛(136 毫克, 1 毫摩尔)、乙酸钠(64 毫克, 0.78 毫摩尔)和三乙酸基硼氢化钠(64 毫克, 0.3 毫摩尔)的溶液搅拌过夜。将所得的溶液用二氯甲烷稀释, 用饱和的碳酸钠溶液和盐水洗涤。将有机层在碳酸钾上干燥并蒸发。将残留物在二氧化硅板上进行层析(2.5 % 甲醇-甲基叔丁醚-2.5%三乙胺)得到 20
25 毫克(19 %)其中 Y 是 S、 Y^1 和 Y^2 是 2-甲氧基苄基的式 21 的化合物; 质谱: m/e 1078($M + 1$)。

实施例 71

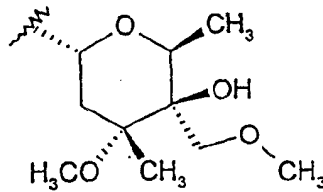
在 61 °C 下将实施例 70 中的产品(31 毫克, 0.03 毫摩尔)和甲醛(37 % 的水溶液, 83 微升, 1 毫摩尔)和甲酸(18 微升, 0.47 毫摩尔)在 2 毫升氯仿中的溶液加热 1 小时。将反应混合物用二氯甲烷稀释, 用饱和的碳酸氢钠溶液和盐水洗涤。将有机层在碳酸钾上干燥, 在减压下除去溶剂。将残
30

留物在二氧化硅板上进行层析(5% 甲醇-二氯甲烷-2.5%三乙胺)得到 14 毫克(45%)其中 Y 是 S、Y¹ 是甲基和 Y² 是 2-甲氧基苄基的式 21 的化合物; 质谱: m/e 972(M + 1)。

实施例 72

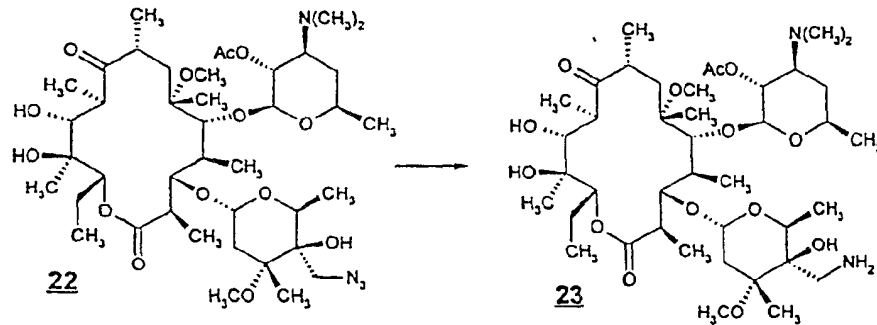
- 5 将式 12 的化合物(380 毫克, 0.5 毫摩尔)和高氯酸镁(223 毫克, 1 毫摩尔)在 5 毫升甲醇中的溶液在氮气中回流 9 天。然后减压除去甲醇, 将残留物溶解在二氯甲烷中, 用水和盐水洗涤。将残留物在二氧化硅板进行层析(2.5% 甲醇-二氯甲烷-0.5%NH₄OH)得到 25 毫克(6%)下面所列的构型(质谱: m/e 793(M + 1))。

10



下面的流程描述下面的实施例 73-75 的化合物的制备。

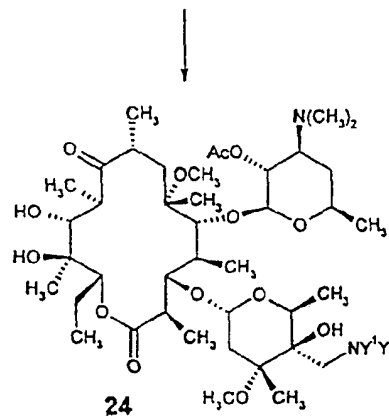
15



20

17

25



30

实施例 73

5 将式 17 的化合物(500 毫克, 0.62 毫摩尔)、叠氮化钠(80 毫克, 1.23 毫摩尔)和高氯酸锂(135 毫克, 1.27 毫摩尔)在 5 毫升乙腈中的溶液回流 4 小时。在蒸发掉乙腈后, 将残留物溶解在二氯甲烷中, 用水和盐水洗涤。将二氯甲烷层在硫酸镁上干燥并浓缩。将残留物溶解在 5 毫升甲醇中并回流过夜。将蒸发掉溶剂后的残留物在二氧化硅上进行层析(4 % 甲醇-二氯甲烷-0.4% NH_4OH)得到 218 毫克(44 %)的式 22 的化合物; 质谱: m/e 803($M + 1$)。

10

实施例 74

将式 23 的化合物(250 毫克, 0.311 毫摩尔)在 15 毫升乙醇中的溶液在 30 毫克 10 % Pd/C 的存在下在 Parr 摇动器中氢化。在室温下 2 小时后, 通过 Celite™ 过滤反应混合物, 在减压下除去溶剂。将残留物在二氧化硅上进行层析(98 % 甲醇-二氯甲烷-0.8% NH_4OH)得到 140 毫克(58 %)的式 23 的
15 化合物; 质谱: m/e 777 ($M + 1$)。

实施例 75

按照类似于实施例 57 的方法, 使用式 26 的化合物作为起始原料, 制备其中 Y^1 是 H 和 Y^2 是 2-甲氧基苄基的式 24 的化合物, 产率为 43 %; 质谱: m/e 897($M + 1$)。