



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105669803 A

(43) 申请公布日 2016. 06. 15

(21) 申请号 201610004950. 0

代理人 余颖

(22) 申请日 2011. 02. 03

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

3352/MUM/2010 2010. 12. 09 IN

C07H 17/08(2006. 01)

A61K 31/7048(2006. 01)

A61K 31/7064(2006. 01)

(62) 分案原申请数据

201180066627. 1 2011. 02. 03

A61P 31/04(2006. 01)

A61P 31/10(2006. 01)

(71) 申请人 沃克哈特有限公司

A61P 33/02(2006. 01)

地址 印度奥郎加巴德

(72) 发明人 B·特瑞范迪 P·德斯潘德

R·塔迪帕蒂 S·古普塔

S·迪瓦卡 S·帕瓦 V·帕蒂尔

D·德克哈内 M·帕特尔

S·巴夫萨 A·米希拉 M·索兰基

M·贾弗瑞 S·布哈格瓦特

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

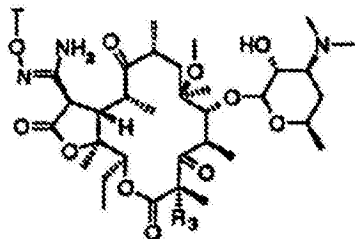
权利要求书10页 说明书63页

(54) 发明名称

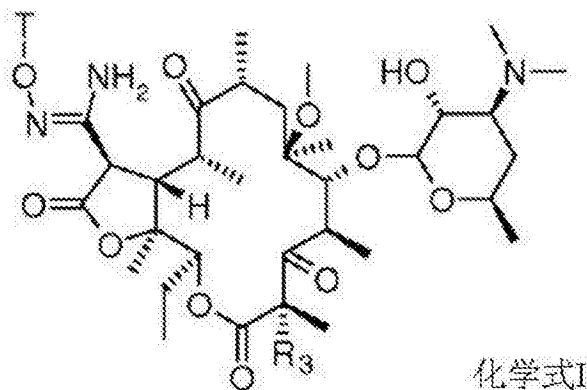
酮内酯化合物

(57) 摘要

本发明涉及具有抗微生物活性的化学式 (I) 的酮内酯类化合物以及它们的药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物和立体异构体。本发明还涉及包含本发明化合物的药物组合物以及用本发明化合物治疗或预防微生物感染的方法, 其中 T 是 $-C^*(H)(R_1)-P-Q$; R_1 是氢、未取代或取代的低级烷基、环烷基或芳基; P 是杂芳环; Q 是未取代或取代的芳基或杂芳环; P 经由碳-碳键连接到 Q; R_3 是氢或氟, 前提是当 R_1 是氢时 R_3 是氟。



1. 一种化学式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物或立体异构体，



其中：

T是 $-C^*(H)(R_1)-P-Q$ ；

R_1 是氢、未取代或取代的低级烷基、环烷基或芳基；

P是杂芳环；

Q是未取代或取代的芳基或杂芳环；并且

P经由碳-碳键连接到Q；并且

R_3 是氢或氟，

前提是当 R_1 是氢时 R_3 是氟。

2. 如权利要求1所述的化合物，其特征在于：

T是 $-C^*(H)(R_1)-P-Q$ ；

R_1 是氢；

R_3 是氟；

P是含有最多3个杂原子的5或6元杂芳环；

Q是未取代或取代的芳基或者5或6元杂芳环；并且

P经由碳-碳键连接到Q。

3. 如权利要求1所述的化合物，其特征在于：

T是 $-C^*(H)(R_1)-P-Q$ ；

R_1 是氢；

R_3 是氟；

P是5元杂芳环；

Q是未取代或取代的芳基或者含有最多2个氮原子的6元杂芳环；并且

P经由碳-碳键连接到Q。

4. 如权利要求1所述的化合物，其特征在于：

T是 $-C^*(H)(R_1)-P-Q$ ；

R_1 是氢；

R_3 是氟；

P是6元杂芳环；

Q是未取代或取代的芳基或者含有最多2个杂原子的5或6元杂芳环；并且

P经由碳-碳键连接到Q。

5. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于:

T是 $-C^*H(R_1)-P-Q$;

R₁是氢;

R₃是氟;

P是异噁唑或噻二唑;

Q是未取代或取代的吡啶或嘧啶;并且

P经由碳-碳键连接到Q。

6. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于:

T是 $-C^*H(R_1)-P-Q$;

R₁是氢;

R₃是氟;

P是嘧啶;

Q是未取代或取代的5元杂芳基;并且

P经由碳-碳键连接到Q。

7. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于:

T是 $-C^*H(R_1)-P-Q$;

R₁是氢;

R₃是氟;

P是嘧啶;

Q是异噁唑;并且

P经由碳-碳键连接到Q。

8. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于:

T是 $-C^*H(R_1)-P-Q$;

R₁是未取代或取代的低级烷基、环烷基或芳基;

P是杂芳环;

Q是未取代或取代的芳基或杂芳环;并且

P经由碳-碳键连接到Q;并且

R₃是氢或氟。

9. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于:

T是 $-C^*H(R_1)-P-Q$;

R₁是未取代或取代的低级烷基;

P是含有最多3个杂原子的5元杂芳环;

Q是未取代或取代的芳基或杂芳环;并且

P经由碳-碳键连接到Q;并且

R₃是氢或氟。

10. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于:

T是 $-C^*H(R_1)-P-Q$;

R₁是甲基;

P是含有最多3个杂原子的5元杂芳环；

Q是未取代或取代的含有最多2个氮原子的芳基或杂芳环；并且

P经由碳-碳键连接到Q；并且

R₃是氢或氟。

11. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于:

T是-C*H(R₁)-P-Q;

R₁是甲基;

P是噻二唑;

Q是吡啶或嘧啶;并且

P经由碳-碳键连接到Q;并且

R₃是氟。

12. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于:

T是-C*H(R₁)-P-Q;

R₁是甲基;

P是异噻唑;

Q是吡啶或嘧啶;并且

P经由碳-碳键连接到Q;并且

R₃是氢或氟。

13. 一种化合物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物或立体异构体,所述化合物是选自:

化学式(I)的化合物,其中T是[3-(嘧啶-2-基)异噻唑-5-基]-CH₂-并且R₃是F;

化学式(I)的化合物,其中T是[5-(异噻唑-3-基)嘧啶-2-基]-CH₂-并且R₃是F;

化学式(I)的化合物,其中T是[5-(嘧啶-2-基)异噻唑-3-基]-CH₂-并且R₃是F;

化学式(I)的化合物,其中T是[5-(2-氨基吡啶-6-基)异噻唑-3-基]-CH₂-并且R₃是F;

化学式(I)的化合物,其中T是[5-(吡啶-2-基)异噻唑-3-基]-CH₂-并且R₃是F;

化学式(I)的化合物,其中T是[2-(2-氨基吡啶-6-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH₂-并且R₃是F;

化学式(I)的化合物,其中T是[2-(嘧啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH₂-并且R₃是F;

化学式(I)的化合物,其中T是[2-(2-氨基吡啶-5-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH₂-并且R₃是F;

化学式(I)的化合物,其中T是[2-(吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH₂-并且R₃是F;

化学式(I)的化合物,其中T是[5-(吡啶-2-基)异噻唑-3-基]-CH₂-并且R₃是F;

化学式(I)的化合物,其中T是[2-(6-氨基嘧啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH₂-并且R₃是F;

化学式(I)的化合物,其中T是[2-(3-氨基苯基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH₂-并且R₃是F;

化学式(I)的化合物,其中T是[2-(2-氨基吡啶-6-基)吡啶-6-基]-CH₂-并且R₃是F;

化学式(I)的化合物,其中T是[5-(6-氨基嘧啶-2-基)异噻唑-3-基]-CH₂-并且R₃是F;

化学式(I)的化合物,其中T是(RS)-[2-(吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(R)-[2-(吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(RS)-[3-(吡啶-2-基)异噻唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(R)-[3-(吡啶-2-基)异噻唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[3-(吡啶-2-基)异噻唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(RS)-[5-(嘧啶-2-基)异噻唑-3-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(R)-[5-(嘧啶-2-基)异噻唑-3-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[5-(嘧啶-2-基)异噻唑-3-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(R)-[5-(吡啶-2-基)异噻唑-3-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[5-(吡啶-2-基)异噻唑-3-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(R)-[5-(吡啶-2-基)异噻唑-3-基]-CH(C₂H₅)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[5-(吡啶-2-基)异噻唑-3-基]-CH(C₂H₅)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(RS)-[2-(嘧啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(R)-[2-(嘧啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(嘧啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(2-氨基吡啶-6-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(R)-[2-(2-氨基吡啶-6-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(RS)-[2-(2-氨基吡啶-5-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(2-氨基吡啶-5-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(R)-[2-(2-氨基吡啶-5-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(RS)-[2-(吡嗪-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(R)-[2-(吡嗪-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(吡嗪-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并

且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(RS)-[2-(吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(3-氨基苯基)-1,3,4-噁二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(2-羟基吡啶-6-基)-1,3,4-噁二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[5-(异噁唑-3-基)嘧啶-2-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[5-(2-氨基吡啶-6-基)异噁唑-3-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(4-羟基吡啶-6-基)-1,3,4-噁二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(R)-[2-(吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-5-基]-CH(CH₂OH)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-5-基]-CH(CH₂OH)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(RS)-[2-(吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-5-基]-CH(C₂H₅)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-5-基]-CH(C₂H₅)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(R)-[2-(吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-5-基]-CH(C₂H₅)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是F;

化学式(I)的化合物,其中T是(R)-[2-(2-氨基吡啶-6-基)-1,3,4-噁二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是F;

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(2-氨基吡啶-6-基)-1,3,4-噁二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是F;

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(嘧啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是F;

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是F;

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[5-(嘧啶-2-基)异噁唑-3-基]-CH(CH₃)-并且R₃是F;

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(3-氨基苯基)-1,3,4-噁二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是F;

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[5-(吡啶-2-基)异噁唑-3-基]-CH(CH₃)-并且R₃是F;

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[5-(异噁唑-3-基)嘧啶-2-基]-CH(CH₃)-并且R₃是F;

化学式(I)的化合物,其中T是(R)-[5-(异噁唑-3-基)嘧啶-2-基]-CH(CH₃)-并且R₃是F;

和

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[5-(2-氨基吡啶-6-基)异噻唑-3-基]-CH(CH₃)-并且R₃是F。

14. 一种化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物或立体异构体,选自:

化学式(I)的化合物,其中T是[5-(异噻唑-3-基)嘧啶-2-基]-CH₂-并且R₃是F;

化学式(I)的化合物,其中T是[2-(嘧啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH₂-并且R₃是F;

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(嘧啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(2-氨基吡啶-6-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(2-氨基吡啶-5-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[5-(异噻唑-3-基)嘧啶-2-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₂OH)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(C₂H₅)-并且R₃是H;

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是F;

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(2-氨基吡啶-6-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是F;

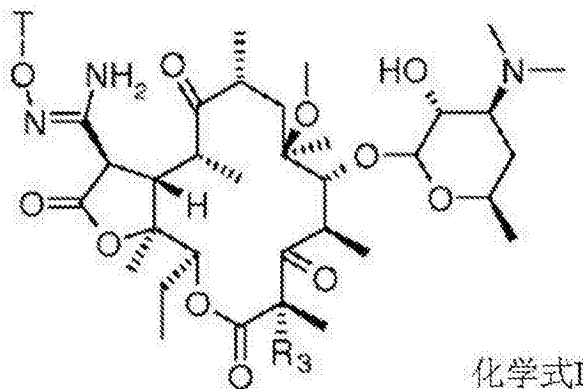
化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(嘧啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是F;

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(3-氨基苯基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是F;

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[5-(异噻唑-3-基)嘧啶-2-基]-CH(CH₃)-并且R₃是F;并且

化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[5-(2-氨基吡啶-6-基)异噻唑-3-基]-CH(CH₃)-并且R₃是F。

15. 化学式(I)的化合物,其特征在于:



T是-C*H(R₁)-P-Q;

R₁是氢;

R₃是氟;

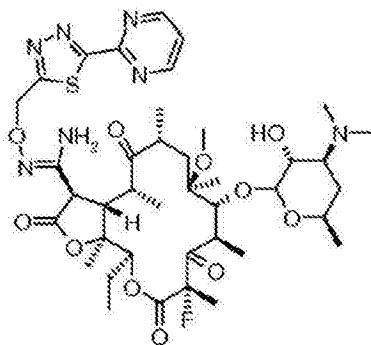
P是1,3,4-噻二唑或嘧啶;

Q是嘧啶-2-基或异噁唑-3-基;并且

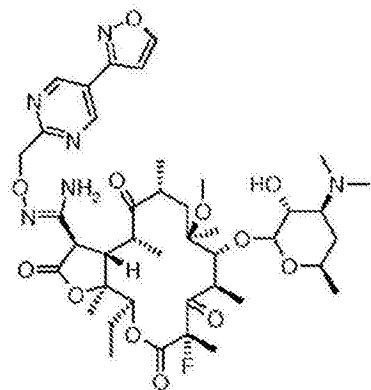
P经由碳-碳键连接到Q。

16. 一种化合物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物或立体异构体, 所述化合物是选自:

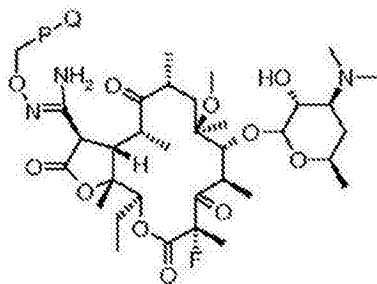
(11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-2-氟-6-O-甲基-3-氧代-12,11-{氧羰基-[E-N-[(5-嘧啶-2-基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲氧基]羧胺基]亚甲基}红霉素A;



(11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-2-氟-6-O-甲基-3-氧代-12,11-{氧羰基-[E-N-[(5-异噁唑-3-基-嘧啶-2-基)甲氧基]羧胺基]亚甲基}红霉素A。



17. 一种制备化学式(19-d)的化合物的方法,

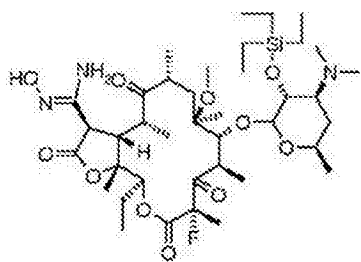


P和Q是如上述定义

19-d

包括:

(i)使化学式(19-a)的化合物与化学式(19-b)的化合物反应,得到化学式(19-c)的化合物;

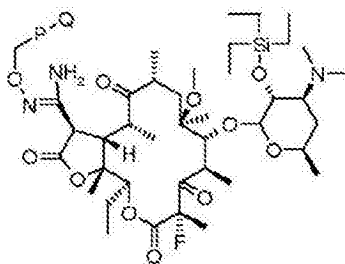


19-a

$Q-P-CH_2-Z$

19-b

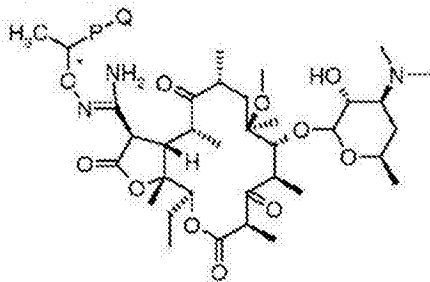
Z=Br或者R-SO₂-O-其中R=甲基、对硝基苯磺酰基; P和Q是如上述定义



19-c

(ii)将化学式(19-c)的化合物转化成化学式(19-d)的化合物。

18.一种制备化学式(18-e)的化合物的方法,

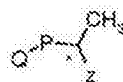
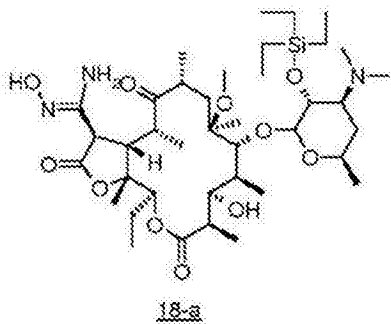


P和Q是如上述定义

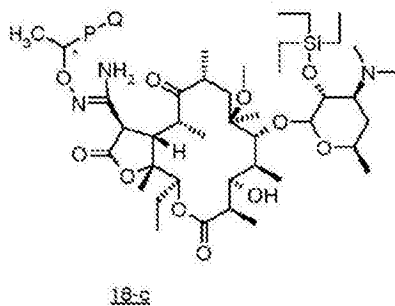
18-e

包括:

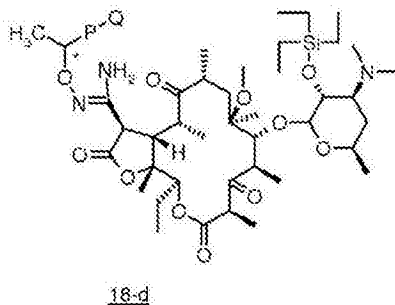
(i)使化学式(18-a)的化合物与化学式(18-b)的化合物反应,得到化学式(18-c)的化合物



Z=Br或R-SO₂-Q-, 其中R=甲基、对硝基苯磺酰基;
P和Q是如上述定义

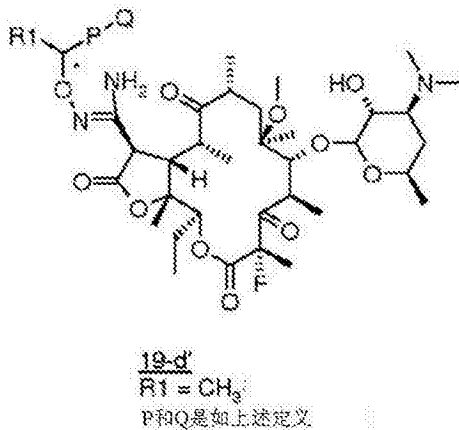


(ii)将化学式(18-c)的化合物转化成化学式(18-d)的化合物;以及



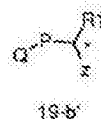
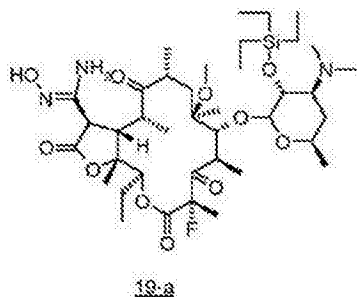
(iii)将化学式(18-d)的化合物转化成化学式(18-e)的化合物。

19.一种制备化学式(19-d')的化合物的方法,

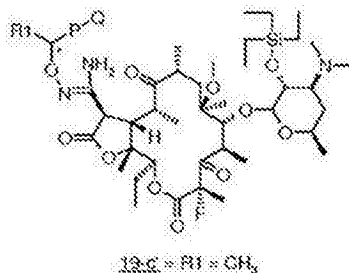


包括:

(i)使化学式(19-a)的化合物与化学式(19-b')的化合物反应,得到化学式(19-c')的化合物,以及



Z=Br或R-SO₂-O-, 其中R=甲基、对硝基苯磺酰基, R1=CH₃,
P和Q是如上所述定义



(ii)将化学式(19-c')的化合物转化成化学式(19-d')的化合物。

20.一种药物组合物,所述组合物包含治疗有效量的权利要求1所述的化学式(I)的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物或立体异构体以及任选地一种或多种药学上可接受的赋形剂。

21.如权利要求20所述的药物组合物,其特征在于,所述组合物是以胃肠外或者口服方式给药。

22.权利要求1所述的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物或立体异构体在制备用于治疗对象中由微生物引起的感染的药物中的用途。

23.权利要求20所述的药物组合物在制备用于治疗对象中由微生物引起的感染的药物中的用途。

24.如权利要求22或23中任一项所述的用途,其特征在于,所述微生物是选自细菌、真菌、原虫、酵母菌、霉菌或白霉的至少一种微生物。

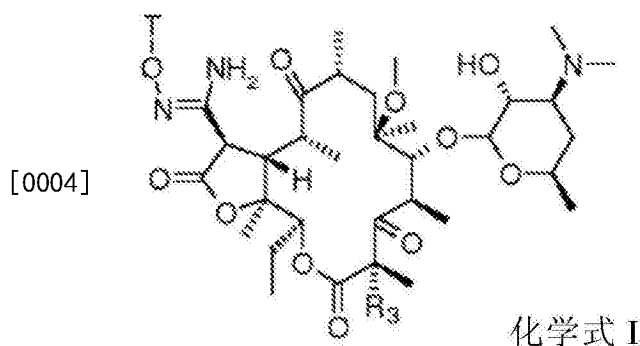
酮内酯化合物

[0001] 相关专利申请

[0002] 本申请要求于2010年12月9日提交的印度专利申请第3352/MUM/2010号的权益，其全部内容通过引用纳入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及化学式(I)的酮内酯类化合物以及它们的药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物和立体异构体。本发明还涉及包含这些化合物的药物组合物以及用这些化合物治疗或预防微生物感染的方法。



背景技术

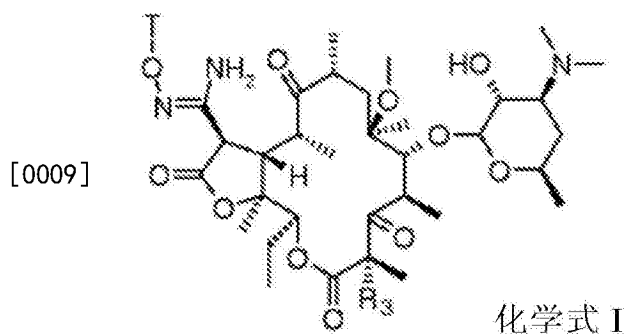
[0005] 大环内酯类是一类众所周知的抗微生物剂。红霉素A(一种14元大环内酯)是于1952年从红霉素链霉菌(*Streptomyces erythraeus*)中分离出。用作治疗剂的大环内酯的例子是罗红霉素、克拉霉素和阿奇霉素(氮杂内酯类)。酮内酯类是半合成14元环大环内酯衍生物，其特征是在3位存在酮基代替大环内酯环上的L-克拉定糖(L-cladinose)部分。泰利霉素(Telithromycin)和喹红霉素(Cethromycin)是酮内酯类的例子。

[0006] 美国专利US 4,331,803公开了红霉素的6-O-甲基衍生物，例如克拉霉素。专利US 4,349,545公开了罗红霉素。US 4,517,359中公开了氮杂内酯类的阿奇霉素。EP 680967 A1和相应的US 5,635,485以及Bioorg.Med.Chem.Lett.1999,9(21),3075-3080中描述了泰利霉素。WO 98/09978和J.Med.Chem.2000,43,1045中公开了另一种酮内酯类的喹红霉素(ABT773)。

[0007] 美国专利第6,900,183号描述了内酯的C-21被氰基或氨基取代的11,12- γ -内酯酮内酯类。例如U.S.2004/0077557和PCT公开WO 02/16380、WO 03/42228、WO 03/072588和WO 04/16634的专利申请公开了11,12- γ -内酯酮内酯类。我们的共同待决的PCT公开WO 08/023248公开了若干大环内酯类和酮内酯类。

发明内容

[0008] 在一个总体方面，本发明提供化学式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、溶解合物、水合物、多晶型物或立体异构体



[0010] 其中：

[0011] T是-C*H(R₁)-P-Q；

[0012] R₁是氢、或者未取代或取代的低级烷基、环烷基或芳基；

[0013] P是杂芳环；

[0014] Q是未取代或取代的芳基或杂芳环；

[0015] P经由碳-碳键连接到Q；并且

[0016] R₃是氢或氟，前提是当R₁是氢时R₃是氟。

[0017] 在另一个总体方面，本发明提供包含治疗有效量的化学式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物或立体异构体以及任选地一种或多种任意药学上可接受赋形剂的药物组合物。

[0018] 在另一个总体方面，本发明提供治疗或预防受试对象的微生物感染的方法，包括向需要的受试对象给予化学式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物或立体异构体。

[0019] 在另一个总体方面，本发明提供治疗受试对象中由微生物所引起感染的方法，包括向需要的受试对象给予化学式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物或立体异构体。

[0020] 在另一个总体方面，本发明提供预防性治疗受试对象的方法，包括向具有由微生物所引起感染的风险的受试对象给予治疗有效量的化学式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物或立体异构体。

[0021] 在另一个总体方面，本发明提供治疗受试对象中由微生物所引起感染的方法，包括向需要的受试对象给予化学式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物或立体异构体以及任选地一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0022] 在一些其它实施方式中，本发明提供预防性治疗受试对象的方法，包括向具有由微生物所引起感染的风险的受试对象给予包含治疗有效量的化学式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物或立体异构体以及任选地一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0023] 在下面的说明中陈述了本发明的一个或多个实施方式的细节。基于下面包括权利要求在内的说明，将了解本发明的其它特征、目的和优点。

具体实施方式

[0024] 现在将参考示例性实施方式，在本文中将使用特定术语对这实施方式进行描述。然而，应理解的是这些实施方式并非意图限制本发明的范围。任何本领域和相关领域技术

人员基于本公开能够想到的、对本文中说明的发明特征的变更和进一步修改,以及本文中说明的本发明原理的其它应用应被视为在本发明的范围内。必须指出,除非上下文明确说明,否则本说明书和所附权利要求中使用的单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数的所指对象。

[0025] 通常,除非另有说明,使用以下定义:

[0026] 符号“*”表示化学式(I)中的手性中性,该手性中心是R构型或S构型,或者这两种构型的混合物。

[0027] 术语“立体异构体”是指具有相同的化学组成但在空间上的原子和基团的排列不同的化合物。这些包括对映异构体、非对映异构体、几何异构体、阻转异构体和构象异构体。当化合物含有双键或者为该分子提供某个量的结构刚性的一些其它特征时,会出现几何异构体。对映异构体是参比分子的立体异构体,该对应异构体具有参比分子的非重叠镜像。非对映异构体是参比分子的立体异构体,非对映异构体具有参比分子的非镜像的形状。阻转异构体是参比化合物的一种构型,其仅在NMR或实验室时间的程度下缓慢地转化成参比化合物。构象异构体(或者旋转异构体)是由于围绕 σ 键旋转所形成的立体异构体,并且常常在室温下快速互变。外消旋混合物也包括在本发明的范围内。本发明化合物中的部分化合物可具有反式和顺式异构体以及几何E型和Z型异构体。波浪键表示化合物可以E型或者Z型异构体的形式存在。另外,根据本发明的一些化合物可以非对映异构体的形式存在。此外,用于制备根据本发明的化合物的方法产生立体异构体的混合物,这些异构体可通过常规技术(例如制备型色谱法和HPLC)加以分离。这些化合物可以单独的立体异构体的形式或者一些可能的立体异构体的混合物的外消旋形式制备。

[0028] 术语“多晶型物、溶剂合物和水合物”具有如本文中所述的含义。本发明的化合物可以不同的多晶型物(例如晶体)或者无定形形式而存在,因此意图是包含在本发明中。此外,这些化合物中的部分化合物可与水形成溶剂合物(例如水合物),该溶剂合物含有各种量的水,例如水合物、半水合物和倍半水合物形式。这些化合物也可以与常用有机溶剂形成溶剂合物。这些溶解合物和水合物也包括在本发明的范围内。

[0029] 术语“低级烷基”是指C₁-C₆烷基饱和、直链或直链的,含有1至6个碳原子之间的烷基。C₁-C₆烷基的例子包括但不限于:甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基以及它们的支链异构体例如异丙基、异丁基或叔丁基。

[0030] 术语“环烷基”是指含有3至6个之间的碳原子的C₃-C₆饱和碳环基。C₃-C₆饱和碳环基的例子包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0031] 术语“取代的低级烷基”是指取代的C₁-C₆烷基,烷基中的1或2或3个氢原子被F、Cl、Br、I、NO₂、NH₂、CN、OH、C₁-C₆烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷氧基羰基和酰胺基、芳基、杂芳基、取代的芳基、取代的杂芳基独立地取代。这种取代的例子是氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、硝基甲基、氨基甲基、氰基甲基、羟甲基等。C₁-C₆烷氧基的例子是甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基。

[0032] 术语“烷基氨基”是指具有结构-NH(C₁-C₆烷基)的基团,其中C₁-C₆烷基是如前面的定义。

[0033] 术语“二烷基氨基”是指具有结构-N(C₁-C₆烷基)(C₁-C₆烷基)的基团,其中C₁-C₆烷基是如前面的定义。二烷基氨基的例子是但不限于:二甲氨基、二乙氨基、甲基乙基氨基等。

[0034] 术语“芳基”是指单环或二环系统,例如苯基或萘基。

[0035] 术语“杂芳环”是指芳环中至少一个碳原子被选自N、O、S的一个原子取代的单环(例如5-6元环)或者双环(例如稠合的芳香环系统)。例如:吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、噻吩基、三唑基、三嗪基、呋喃基、N-氧代-吡啶基等。杂芳环包括稠合的二芳基系统,例如吡啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、N-氧代-喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、苯并异噻唑基、苯并二噻基、苯并呋喃基、吡唑基、中氮茛基、苯并呋喃基、喹啉基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基(例如呋喃并[2,3-c]吡啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶基、呋喃并[2,3-b]吡啶基)、萘基、酞嗪基、吡啶并吡啶基、喹啉基、噻吩并呋喃基、噻吩并吡啶基、噻吩并噻吩基(thienothienyl)、嘌呤基(例如9H-嘌呤-1-基、6-氨基-9H-嘌呤-9-基)、吡啶-1H-吡唑-1-基等。

[0036] 芳基或杂芳基中的1个或多个氢原子可以任选地被选自C₁-C₆烷基、取代的C₁-C₆烷基、氰基、羟基、卤素、氨基、甲酰基、羧基、酰胺基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆硫代烷氧基、C₁-C₆烷基羰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、巯基、硝基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷硫基、芳硫基、杂芳硫基或卤代烷基取代。

[0037] 本文使用的术语“药学上可接受的盐”是指本发明的游离碱的一种或多种盐,其具有游离碱的期望药理活性并且不是生物学或其它方面不利的。这些盐适于与人和低等动物的组织接触并且没有过度的毒性、刺激、过敏反应等,并且与合理的效益/风险比相称。药学上可接受的盐在本领域是众所周知的。例如,S.M.Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences,66:1-19(1977)中详细描述了药学上可接受的盐,该文献的内容通过引用纳入本文。这些盐可以在本发明化合物的最终分离和纯化期间原位地制备,或者通过使游离碱与合适的酸反应而单独地制备。这些盐可由有机酸或无机酸制得。无机酸的例子是盐酸、硝酸、高氯酸、氢溴酸、硫酸或磷酸。有机酸的例子是乙酸、丙酸、草酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。也包括与以下氨基酸例如丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸或缬氨酸或者任选地其活性异构体或其外消旋混合物或者来源于其单氨基酸单位的二肽、三肽和多肽所形成的的盐。

[0038] 其它药学上可接受的盐包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、十二烷基硫酸盐、丙二酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、双氢萘盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。

[0039] 化合物中酸部分的盐也可以通过与合适的碱反应而制备。这些合适的盐另外还包括无机碱或有机碱的盐。无机碱是例如KOH、NaOH、Ca(OH)₂、Al(OH)₃。有机碱盐是例如乙胺、三乙胺、二乙醇胺、乙二胺、胍或杂环胺(例如哌啶、羟乙基吡咯烷、羟乙基哌啶、吗啉、哌嗪、N-甲基哌嗪等)或者碱性氨基酸(例如任选地精氨酸、赖氨酸、组氨酸、色氨酸等的纯或外消

旋异构体)。适当时,其它药学上可接受的盐包括:无毒的铵盐、季铵盐、以及使用反离子(如卤离子、氢氧根离子、羧酸离子、硫酸根离子、磷酸根离子、硝酸根离子、低烷基磺酸根离子和芳基磺酸根离子)与胺阳离子所形成的盐。

[0040] 术语“治疗有效量”表示在研究人员、兽医、医生或其它临床医生所寻求的在组织系统、动物或人中引起生物学或医学反应的化合物或药剂的量,其中反应包括正在被治疗的疾病或疾患的症状的缓解。为引起生物学或医学反应的活性化合物或药剂的特定的量将取决于一些因素,包括但不限于正在被治疗的疾病或疾患、给药的活性化合物或药剂、给药的方法、和患者的状态。

[0041] 本文中使用的术语“治疗”是指以预防和/或治疗为目的而给予药物组合物或化合物。术语“预防性治疗”是指处理还没有感染的受试对象,但该受试对象易于被感染或有感染的风险。术语“治疗性治疗”是指向一个已经感染的受试对象给药治疗。因而,在优选的实施方式中,处理是向受试对象给药(治疗性或预防性目的)治疗有效量的化学式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物或立体异构体。

[0042] 本文中使用的术语“受试对象”是指脊椎动物或无脊椎动物,包括哺乳动物。术语“受试对象”包括人、动物、鸟类、鱼类或两栖动物。“受试对象”的典型非限制性例子包括人、猫、狗、马、绵羊、牛、猪、小羊、大鼠、小鼠和豚鼠。

[0043] 本文使中用的术语“微生物体”或“微生物”包括细菌、真菌、原虫、酵母菌、霉菌和白霉。

[0044] 本文中使用的术语“感染”包括在受试对象内或表面存在微生物,如果其生长受到抑制则会对受试对象带来益处。因此,术语“感染”除了指代微生物的存在外还指代不希望的正常菌群。术语“感染”包括由细菌、真菌、原虫、酵母菌、霉菌或白霉引起的感染。

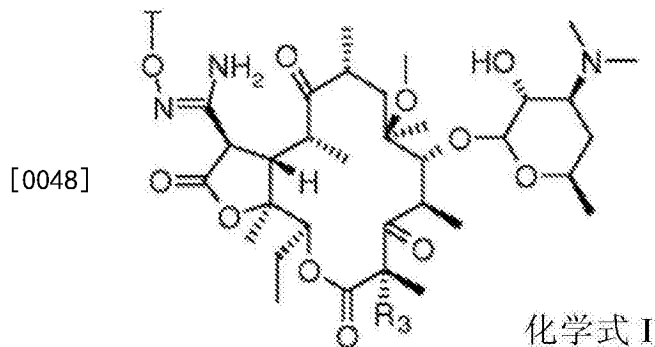
[0045] 感染的典型的非限制性例子包括:例如与由肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*)、卡他莫拉菌(*Moraxella catarrhalis*)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、或消化链球菌属(*Peptostreptococcus* spp.)所引起感染相关的肺炎、中耳炎、鼻窦炎、支气管炎、扁桃腺炎、和乳突炎;与由酿脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*)、C组和G组链球菌(*Groups C and G streptococci*)、白喉杆菌(*Clostridium diphtheriae*)、溶血放线杆菌(*Actinobacillus haemolyticus*)感染所引起感染相关的咽炎、风湿热和肾小球肾炎;与由肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*)、嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*)、肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*)、或肺炎衣原体(*Chlamydia pneumoniae*)所引起感染相关的呼吸道感染;与由金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、凝固酶阳性葡萄球菌(*coagulase-positive staphylococci*) (例如,表皮葡萄球菌(*S. epidermidis*)、溶血葡萄球菌(*S. hemolyticus*)等)、酿脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*)、无乳链球菌(*Streptococcus agalactiae*)、C-F组链球菌(*Streptococcal groups C-F*) (微小菌落链球菌(*minute-colony streptococci*))、草绿色链球菌(*viridans streptococci*)、极小棒状杆菌(*Corynebacterium minutissimum*)、梭菌属(*Clostridium* spp)、汉赛巴尔通氏体(*Bartonella henselae*)所引起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;与由腐生葡萄球菌(*Staphylococcus saprophyticus*)或肠球菌属(*Enterococcus* spp.)所引起感染相关的无并发症急性尿路感

染;尿道炎和宫颈炎;由沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*)、杜克嗜血菌(*Haemophilus ducreyi*)、梅毒螺旋体(*Treponema pallidum*)、解脲支原体(*Ureaplasma urealyticum*)或淋病奈瑟球菌(*Neisseria gonorrhoeae*)所引起感染相关的性传播疾病;与由金黄色葡萄球菌(*S.aureus*)(食物中毒和中毒性休克综合症)、或者A、B和C组链球菌所引起感染相关的毒素疾病;与由幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)所感染相关的溃疡;与由回归热螺旋体(*Borrelia recurrentis*)所引起感染相关的全身性发热综合征;由伯氏疏螺旋体(*Borrelia burgdorferi*)所要求感染相关的莱姆病;与由沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*)、淋病奈瑟球菌(*Neisseria gonorrhoeae*)、金黄色葡萄球菌(*S.aureus*)、肺炎链球菌(*S.pneumoniae*)、酿脓链球菌(*S.pyogenes*)、流感嗜血杆菌(*H.influenzae*)、或李斯特菌属(*Listeria spp.*)所要求感染相关的湿疹、角膜炎、和泪囊炎;与由鸟分枝杆菌(*Mycobacterium avium*)或胞内分枝杆菌(*Mycobacterium intracellulare*)所要求感染相关的弥漫性鸟分枝杆菌复合物(MAC)病;与由空肠弯曲杆菌(*Campylobacter jejuni*)所引起感染相关的胃肠炎;与由隐孢子虫属(*Cryptosporidium spp.*)所引起感染相关的肠道原虫病;与由草绿色链球菌(*Viridans Streptococci*)所引起感染相关的牙源性感染;与由百日咳杆菌(*Bordetella pertussis*)所引起感染相关的持续咳嗽;与由产气荚膜梭菌(*Clostridium perfringens*)或拟杆菌属(*Bacteroides spp.*)所引起感染相关的气性坏疽;与由幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)或肺炎衣原体(*Chlamydia pneumoniae*)所引起感染相关的动脉粥样硬化。

[0046] 与动物中的可被治疗或预防的这种感染相关的细菌感染和原虫感染和疾病包括:与由嗜血均菌(*P.haem.*)、多杀性巴氏杆菌(*P.multocida*)、牛型支原体(*Mycoplasma bovis*)、或包特氏菌属(*Bordetella spp.*)所引起感染相关的牛呼吸道疾病;与由大肠杆菌(*E.coli*)或原虫(例如球虫(*coccidia*)、隐孢子虫(*Cryptosporidia*)等)所引起感染相关的牛肠病;与由金黄色葡萄球菌(*Staph.aureus*)、乳房链球菌(*Strep.uberis*)、无乳链球菌(*Strep.agalactiae*)、停乳链球菌(*Strep.dysgalactiae*)、克雷伯菌属(*Klebsiella spp.*)、棒状杆菌(*Corynebacterium*)或肠球菌属(*Enterococcus spp.*)所引起感染相关的奶牛乳腺炎;与由猪胸膜肺炎放线杆菌(*A.pleuro.*)、多杀性巴氏杆菌(*P.multocida*)、或支原体属(*Mycoplasma spp.*)所要求感染相关的猪呼吸道疾病;与由大肠杆菌(*E.coli*)、胞内劳森氏菌(*Lawsonia intracellularis*)、沙门菌(*Salmonella*)、或猪痢疾小蛇菌(*SerpulinaHyodyisinteriae*)所引起感染相关的猪肠病;与由梭杆菌属(*Fusobacterium spp.*)所引起感染相关的牛腐蹄病;与由大肠杆菌(*E.coli*)感染相关的牛子宫炎;与由坏死梭杆菌(*Fusobacterium necrophorum*)或小结节杆菌(*Bacteroides nodosus*)所要求感染相关的牛毛疣;与由牛型莫拉菌(*Moraxella bovis*)所要求感染相关的牛红眼病;与由原虫(例如*neosporium*)所感染相关的牛早流产;与由大肠杆菌(*E.coli*)所引起感染相关的狗和猫的泌尿道感染;与由表皮葡萄球菌(*Staph.epidermidis*)、中间葡萄球菌(*Staph.intermedius*)、凝固酶阴性葡萄球菌(*coagulase neg.Staph.*)或多杀性巴氏杆菌(*P.multocida*)所引起感染相关的狗和猫皮肤和软组织感染;与由产碱菌种(*Alcaligenes spp.*)、拟杆菌属(*Bacteroides spp.*)、梭菌属(*Clostridium spp.*)、肠杆菌属(*Enterobacter spp.*)、真杆菌(*Eubacterium*)、消化链球菌(*Peptostreptococcus*)、卟啉单胞菌(*Porphyromonas*)或普雷沃氏菌(*Prevotella*)所引起感染相关的狗和猫中牙齿或口腔

感染。

[0047] 在一个总体方面,本发明提供化学式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、溶解合物、水合物、多晶型物或立体异构体。



[0049] 其中:

[0050] T是-C*H(R₁)-P-Q;

[0051] R₁是H;未取代或取代的低级烷基、环烷基或芳基;

[0052] P是杂芳环;

[0053] Q是未取代或取代的芳基或杂芳环;并且

[0054] P经由碳-碳键连接到Q;并且

[0055] R₃是氢或氟,

[0056] 前提是当R₁是氢时R₃是氟。

[0057] 在一些实施方式中,提供化学式(I)的化合物,其中:

[0058] T是-C*H(R₁)-P-Q;

[0059] R₁是氢;

[0060] R₃是氟;

[0061] P是含有最多3个杂原子的5或6元杂芳环;

[0062] Q是未取代或取代的芳基或者5或6元杂芳环;并且

[0063] P经由碳-碳键连接到Q

[0064] 在一些实施方式中,提供化学式(I)的化合物,其中:

[0065] T是-C*H(R₁)-P-Q;

[0066] R₁是氢;

[0067] R₃是氟;

[0068] P是含有最多3个杂原子的5或6元杂芳环;

[0069] Q是未取代或取代的芳基、或者含有最多2个氮原子的5或6元杂芳环;并且

[0070] P经由碳-碳键连接到Q。

[0071] 在一些实施方式中,提供化学式(I)的化合物,其中:

[0072] T是-C*H(R₁)-P-Q;

[0073] R₁是氢;

[0074] R₃是氟;

[0075] P是5元杂芳环,例如异噁唑或噻二唑;

[0076] Q是未取代或取代的芳基、或者含有最多2个氮原子的6元杂芳环;并且

- [0077] P经由碳-碳键连接到Q。
- [0078] 在一些实施方式中,提供化学式(I)的化合物,其中:
- [0079] T是 $-C^*H(R_1)-P-Q$;
- [0080] R_1 是氢;
- [0081] R_3 是氟;
- [0082] P是6元杂芳环,例如吡啶或嘧啶;
- [0083] Q是未取代或取代的芳基、或者含有最多2个杂原子的5或6元杂芳环;和
- [0084] P经由碳-碳键连接到Q。
- [0085] 在一些实施方式中,提供化学式(I)的化合物,其中:
- [0086] T是 $-C^*H(R_1)-P-Q$;
- [0087] R_1 是氢;
- [0088] R_3 是氟;
- [0089] P是5元杂芳环,例如异噁唑或噻二唑;
- [0090] Q是未取代或取代的吡啶或嘧啶;并且
- [0091] P经由碳-碳键连接到Q。
- [0092] 在一些实施方式中,提供化学式(I)的化合物,其中:
- [0093] T是 $-C^*H(R_1)-P-Q$;
- [0094] R_1 是氢;
- [0095] R_3 是氟;
- [0096] P是噻二唑;
- [0097] Q是未取代或取代的吡啶或嘧啶;并且
- [0098] P经由碳-碳键连接到Q。
- [0099] 在一些实施方式中,提供化学式(I)的化合物,其中:
- [0100] T是 $-C^*H(R_1)-P-Q$;
- [0101] R_1 是氢;
- [0102] R_3 是氟;
- [0103] P是异噁唑;
- [0104] Q是未取代或取代的吡啶或嘧啶;并且
- [0105] P经由碳-碳键连接到Q。
- [0106] 在一些实施方式中,提供化学式(I)的化合物,其中:
- [0107] T是 $-C^*H(R_1)-P-Q$;
- [0108] R_1 是氢;
- [0109] R_3 是氟;
- [0110] P是噻二唑;
- [0111] Q是吡啶或嘧啶;并且
- [0112] P经由碳-碳键连接到Q。
- [0113] 在一些实施方式中,提供化学式(I)的化合物,其中:
- [0114] T是 $-C^*H(R_1)-P-Q$;
- [0115] R_1 是氢;

- [0116] R₃是氟；
- [0117] P是异噁唑；
- [0118] Q是吡啶或嘧啶；并且
- [0119] P经由碳-碳键连接到Q。
- [0120] 在一些实施方式中，提供化学式(I)的化合物，其中：
- [0121] T是-C*H(R₁)-P-Q；
- [0122] R₁是氢；
- [0123] R₃是氟；
- [0124] P是嘧啶；
- [0125] Q是未取代或取代的5元杂芳环；并且
- [0126] P经由碳-碳键连接到Q。
- [0127] 在一些实施方式中，提供化学式(I)的化合物，其中：
- [0128] T是-C*H(R₁)-P-Q；
- [0129] R₁是氢；
- [0130] R₃是氟，
- [0131] P是嘧啶；
- [0132] Q是异噁唑；并且
- [0133] P经由碳-碳键连接到Q。
- [0134] 在一些实施方式中，提供化学式(I)的化合物，其中：
- [0135] T是-C*H(R₁)-P-Q；
- [0136] R₁是未取代或取代的低级烷基、环烷基或芳基；
- [0137] P是杂芳环；
- [0138] Q是未取代或取代的芳基或杂芳环；
- [0139] P经由碳-碳键连接到Q；并且
- [0140] R₃是氢或氟。
- [0141] 在一些实施方式中，提供化学式(I)的化合物，其中：
- [0142] T是-C*H(R₁)-P-Q；
- [0143] R₁是未取代或取代的低级烷基；
- [0144] P是杂芳环；
- [0145] Q是未取代或取代的芳基或杂芳环；
- [0146] P经由碳-碳键连接到Q；并且
- [0147] R₃是氢或氟
- [0148] 在一些实施方式中，提供化学式(I)的化合物，其中：
- [0149] T是-C*H(R₁)-P-Q；
- [0150] R₁是未取代或取代的低级烷基；
- [0151] P是含有最多3个杂原子的5元杂芳环；
- [0152] Q是未取代或取代的芳基或杂芳环；
- [0153] P经由碳-碳键连接到Q；并且
- [0154] R₃是氢或氟

- [0155] 在一些实施方式中,提供化学式(I)的化合物,其中:
- [0156] T是 $-C^*H(R_1)-P-Q$;
- [0157] R_1 是未取代或取代的低级烷基;
- [0158] P是含有最多3个杂原子的5元杂芳环;
- [0159] Q是未取代或取代的芳基或者含有最多2个氮原子的杂芳环;
- [0160] P经由碳-碳键连接到Q;并且
- [0161] R_3 是氢或氟。
- [0162] 在一些实施方式中,提供化学式(I)的化合物,其中:
- [0163] T是 $-C^*H(R_1)-P-Q$;
- [0164] R_1 是甲基;
- [0165] P是含有最多3个杂原子的5元杂芳环;
- [0166] Q是未取代或取代的芳基或者含有最多2个氮原子的杂芳环;
- [0167] P经由碳-碳键连接到Q;并且
- [0168] R_3 是氢或氟。
- [0169] 在一些实施方式中,提供化学式(I)的化合物,其中:
- [0170] T是 $-C^*H(R_1)-P-Q$;
- [0171] R_1 是甲基;
- [0172] P是5元杂芳环,例如异噁唑或噻二唑;
- [0173] Q是未取代或取代的芳基或者含有最多2个氮原子的杂芳环;
- [0174] P经由碳-碳键连接到Q;并且
- [0175] R_3 是氢或氟。
- [0176] 在一些实施方式中,提供化学式(I)的化合物,其中:
- [0177] T是 $-C^*H(R_1)-P-Q$;
- [0178] R_1 是甲基;
- [0179] P是5元杂芳环,例如异噁唑或噻二唑;
- [0180] Q是吡啶或嘧啶;
- [0181] P经由碳-碳键连接到Q;并且
- [0182] R_3 是氢或氟。
- [0183] 在一些实施方式中,提供化学式(I)的化合物,其中:
- [0184] T是 $-C^*H(R_1)-P-Q$;
- [0185] R_1 是甲基;
- [0186] P是噻二唑;
- [0187] Q是吡啶或嘧啶;
- [0188] P经由碳-碳键连接到Q;并且
- [0189] R_3 是氢或氟。
- [0190] 在一些实施方式中,提供化学式(I)的化合物,其中:
- [0191] T是 $-C^*H(R_1)-P-Q$;
- [0192] R_1 是甲基;
- [0193] P是异噁唑;

- [0194] Q是吡啶或嘧啶；
- [0195] P经由碳-碳键连接到Q；并且
- [0196] R₃是氢或氟。
- [0197] 在一些其它实施方式中，提供化合物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物或立体异构体，该化合物是选自：
- [0198] 化学式(I)的化合物，其中T是[3-(嘧啶-2-基)异噻唑-5-基]-CH₂-并且R₃是F；
- [0199] 化学式(I)的化合物，其中T是[5-(异噻唑-3-基)嘧啶-2-基]-CH₂-并且R₃是F；
- [0200] 化学式(I)的化合物，其中T是[5-(嘧啶-2-基)异噻唑-3-基]-CH₂-并且R₃是F；
- [0201] 化学式(I)的化合物，其中T是[5-(2-氨基吡啶-6-基)异噻唑-3-基]-CH₂-并且R₃是F；
- [0202] 化学式(I)的化合物，其中T是[5-(吡啶-2-基)异噻唑-3-基]-CH₂-并且R₃是F；
- [0203] 化学式(I)的化合物，其中T是[2-(2-氨基吡啶-6-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH₂-并且R₃是F；
- [0204] 化学式(I)的化合物，其中T是[2-(嘧啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH₂-并且R₃是F；
- [0205] 化学式(I)的化合物，其中T是[2-(2-氨基吡啶-5-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH₂-并且R₃是F；
- [0206] 化学式(I)的化合物，其中T是[2-(吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH₂-并且R₃是F；
- [0207] 化学式(I)的化合物，其中T是[5-(吡嗪-2-基)异噻唑-3-基]-CH₂-并且R₃是F；
- [0208] 化学式(I)的化合物，其中T是[2-(6-氨基嘧啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH₂-并且R₃是F；
- [0209] 化学式(I)的化合物，其中T是[2-(3-氨基苯基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH₂-并且R₃是F；
- [0210] 化学式(I)的化合物，其中T是[2-(2-氨基吡啶-6-基)吡啶-6-基]-CH₂-并且R₃是F；
- [0211] 化学式(I)的化合物，其中T是[5-(6-氨基嘧啶-2-基)异噻唑-3-基]-CH₂-并且R₃是F；
- [0212] 化学式(I)的化合物，其中T是(RS)-[2-(吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H；
- [0213] 化学式(I)的化合物，其中T是(R)-[2-(吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H；
- [0214] 化学式(I)的化合物，其中T是(S)-[2-(吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H；
- [0215] 化学式(I)的化合物，其中T是(RS)-[3-(吡啶-2-基)异噻唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H；
- [0216] 化学式(I)的化合物，其中T是(R)-[3-(吡啶-2-基)异噻唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H；
- [0217] 化学式(I)的化合物，其中T是(S)-[3-(吡啶-2-基)异噻唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H；

- [0218] 化学式(I)的化合物,其中T是(RS)-[5-(嘧啶-2-基)异噻唑-3-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;
- [0219] 化学式(I)的化合物,其中T是(R)-[5-(嘧啶-2-基)异噻唑-3-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;
- [0220] 化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[5-(嘧啶-2-基)异噻唑-3-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;
- [0221] 化学式(I)的化合物,其中T是(R)-[5-(吡啶-2-基)异噻唑-3-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;
- [0222] 化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[5-(吡啶-2-基)异噻唑-3-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;
- [0223] 化学式(I)的化合物,其中T是(R)-[5-(吡啶-2-基)异噻唑-3-基]-CH(C₂H₅)-并且R₃是H;
- [0224] 化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[5-(吡啶-2-基)异噻唑-3-基]-CH(C₂H₅)-并且R₃是H;
- [0225] 化学式(I)的化合物,其中T是(RS)-[2-(嘧啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;
- [0226] 化学式(I)的化合物,其中T是(R)-[2-(嘧啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;
- [0227] 化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(嘧啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;
- [0228] 化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(2-氨基吡啶-6-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;
- [0229] 化学式(I)的化合物,其中T是(R)-[2-(2-氨基吡啶-6-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;
- [0230] 化学式(I)的化合物,其中T是(RS)-[2-(2-氨基吡啶-5-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;
- [0231] 化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(2-氨基吡啶-5-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;
- [0232] 化学式(I)的化合物,其中T是(R)-[2-(2-氨基吡啶-5-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;
- [0233] 化学式(I)的化合物,其中T是(RS)-[2-(吡嗪-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;
- [0234] 化学式(I)的化合物,其中T是(R)-[2-(吡嗪-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;
- [0235] 化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(吡嗪-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;
- [0236] 化学式(I)的化合物,其中T是(RS)-[2-(吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;
- [0237] 化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(3-氨基苯基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH

(CH₃)-并且R₃是H;

[0238] 化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(2-羟基吡啶-6-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

[0239] 化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[5-(异噻唑-3-基)嘧啶-2-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

[0240] 化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[5-(2-氨基吡啶-6-基)异噻唑-3-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

[0241] 化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(4-羟基-吡啶-6-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

[0242] 化学式(I)的化合物,其中T是(R)-[2-(吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₂OH)-并且R₃是H;

[0243] 化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₂OH)-并且R₃是H;

[0244] 化学式(I)的化合物,其中T是(RS)-[2-(吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(C₂H₅)-并且R₃是H;

[0245] 化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(C₂H₅)-并且R₃是H;

[0246] 化学式(I)的化合物,其中T是(R)-[2-(吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(C₂H₅)-并且R₃是H;

[0247] 化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是F;

[0248] 化学式(I)的化合物,其中T是(R)-[2-(2-氨基吡啶-6-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是F;

[0249] 化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(2-氨基吡啶-6-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是F;

[0250] 化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(嘧啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是F;

[0251] 化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(吡嗪-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是F;

[0252] 化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[5-(嘧啶-2-基)异噻唑-3-基]-CH(CH₃)-并且R₃是F;

[0253] 化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(3-氨基苯基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是F;

[0254] 化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[5-(吡啶-2-基)异噻唑-3-基]-CH(CH₃)-并且R₃是F;

[0255] 化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[5-(异噻唑-3-基)嘧啶-2-基]-CH(CH₃)-并且R₃是F;

[0256] 化学式(I)的化合物,其中T是(R)-[5-(异噻唑-3-基)嘧啶-2-基]-CH(CH₃)-并且R₃是F;和

[0257] 化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[5-(2-氨基吡啶-基)异噻唑-3-基]-CH(CH₃)-并且R₃是F;

[0258] 在一些其它实施方式中,提供化合物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物或立体异构体,该化合物是选自:

[0259] 化学式(I)的化合物,其中T是[5-(异噻唑-3-基)嘧啶-2-基]-CH₂-并且R₃是F;

[0260] 化学式(I)的化合物,其中T是[2-(嘧啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH₂-并且R₃是F;

[0261] 化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

[0262] 化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(嘧啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

[0263] 化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(2-氨基吡啶-6-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

[0264] 化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(2-氨基吡啶-5-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

[0265] 化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[5-(异噻唑-3-基)嘧啶-2-基]-CH(CH₃)-并且R₃是H;

[0266] 化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₂OH)-并且R₃是H;

[0267] 化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(C₂H₅)-并且R₃是H;

[0268] 化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是F;

[0269] 化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(2-氨基吡啶-6-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是F;

[0270] 化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(嘧啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是F;

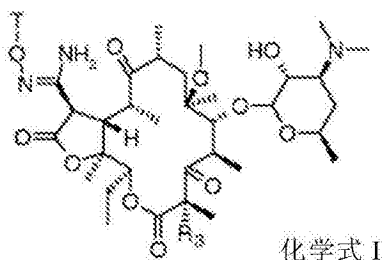
[0271] 化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[2-(3-氨基苯基)-1,3,4-噻二唑-5-基]-CH(CH₃)-并且R₃是F;

[0272] 化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[5-(异噻唑-3-基)嘧啶-2-基]-CH(CH₃)-并且R₃是F;和

[0273] 化学式(I)的化合物,其中T是(S)-[5-(2-氨基吡啶-基)异噻唑-3-基]-CH(CH₃)-并且R₃是F;

[0274] 在一些实施方式中,提供化学式(I)的化合物,其中:

[0275]



化学式 I

[0276] T是-C*H(R₁)-P-Q;[0277] R₁是氢;[0278] R₃是氟;

[0279] P是1,3,4-噻二唑或嘧啶;

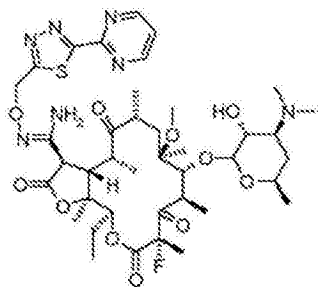
[0280] Q是嘧啶-2-基或异噁唑-3-基;并且

[0281] P经由碳-碳键连接到Q。

[0282] 在一些其它实施方式中,提供化合物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物或立体异构体,该化合物是选自:

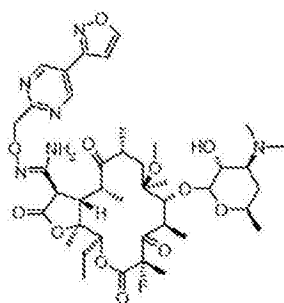
[0283] (11S,21R)-3-脱克拉定糖基(decladinosyl)-11,12-双脱氧-2-氟-6-O-甲基-3-氧代-12,11-{氧羰基-[E-N-[(5-嘧啶-2-基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲氧基]羧胺基]亚甲基}红霉素A;

[0284]



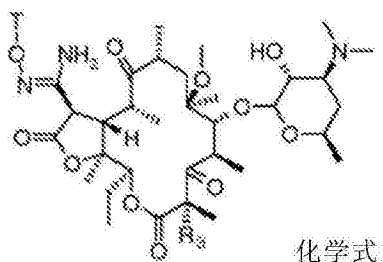
[0285] (11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-2-氟-6-O-甲基-3-氧代-12,11-{氧羰基-[E-N-[(5-异噁唑-3-基-嘧啶-2-基)甲氧基]羧胺基]亚甲基}红霉素A。

[0286]



[0287] 在一些实施方式中,提供化学式(I)的化合物,其中:

[0288]



化学式 I

[0289] T是-C*H(R₁)-P-Q;

[0290] R₁是甲基;

[0291] P是1,3,4-噻二唑;

[0292] Q是吡啶-2-基或嘧啶-2-基;

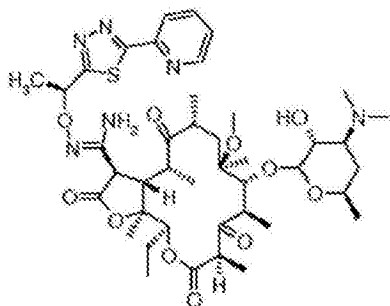
[0293] P经由碳-碳键连接到Q;并且

[0294] R₃是氢;

[0295] 在一些其它实施方式中,提供化合物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物或立体异构体,该化合物是选自:

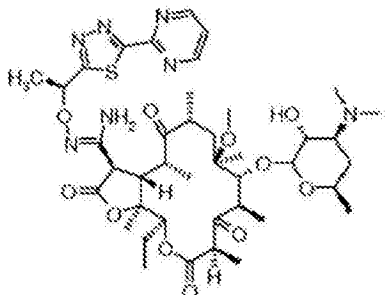
[0296] (11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-6-O-甲基-3-氧代-12,11-{氧羰基-[E-N-[1-(5-吡啶-2-基-1,3,4-噻二唑-2-基)-(S)-乙氧基]羧脒基]亚甲基}红霉素A;

[0297]



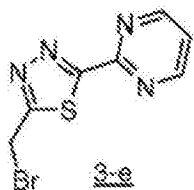
[0298] (11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-6-O-甲基-3-氧代-12,11-{氧羰基-[E-N-[1-(5-嘧啶-2-基-1,3,4-噻二唑-2-基)-(S)-乙氧基]羧脒基]亚甲基}红霉素A。

[0299]



[0300] 在一些其它实施方式中,提供用于制备化学式(3-e)的化合物的方法。

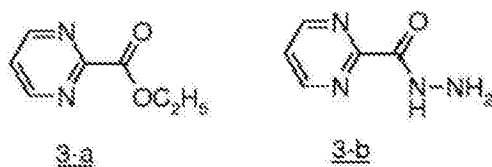
[0301]



[0302] 包括:

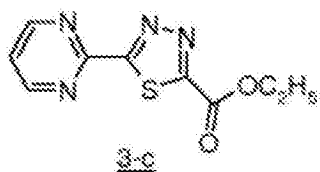
[0303] (1)将化学式(3-a)的化合物转化成化学式(3-b)的化合物;

[0304]



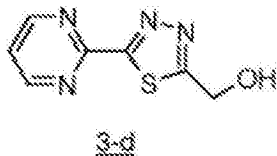
[0305] (ii)将化学式(3-b)的化合物转化成化学式(3-c)的化合物;

[0306]



[0307] (iii)将化学式(3-c)的化合物转化成化学式(3-d)的化合物;

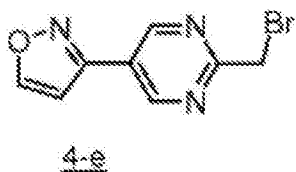
[0308]



[0309] (iv)将化学式(3-d)的化合物转化成化学式(3-e)的化合物。

[0310] 在其它实施方式中,提供用于制备化学式(4-e)的化合物的方法。

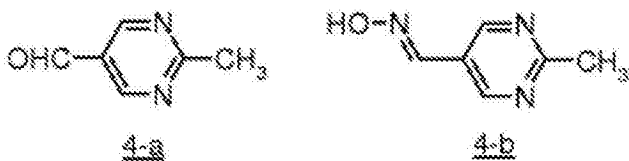
[0311]



[0312] 包括:

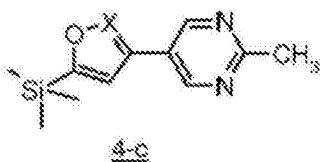
[0313] (i)将2-甲基-嘧啶-4-甲醛(4-a)转化成化学式(4-b)的化合物;

[0314]



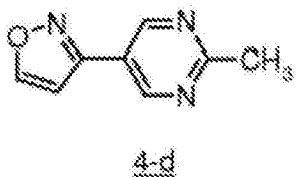
[0315] (ii)将化学式(4-b)的化合物转化成化学式(4-c)的化合物;

[0316]



[0317] (iii)将化学式(4-c)的化合物转化成化学式(4-d)的化合物;以及

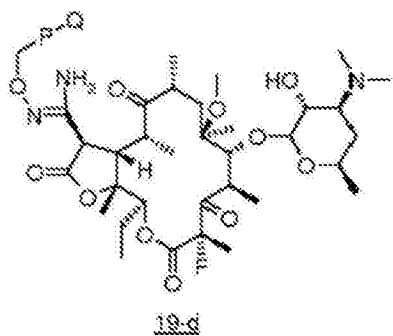
[0318]



[0319] (iv)将化学式(4-d)的化合物转化成化学式(4-e)的化合物;

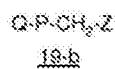
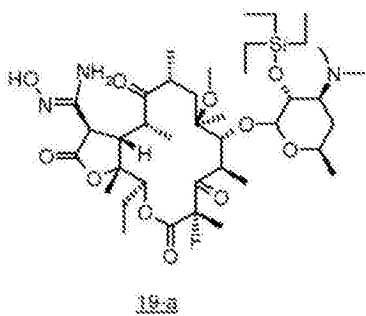
[0320] 在一些实施方式中,提供用于制备化学式(19-d)的化合物的方法。

[0321]



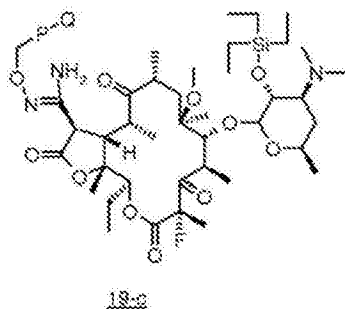
[0322] 包括:

[0323] (i) 化学式(19-a)的化合物与化学式(19-b)的化合物反应, 得到化学式(19-c)的化合物。



Z=Br 或 R-SO₂-O- 其中 R=甲基、对硝基苯磺酰基
P 和 Q 是如上述定义

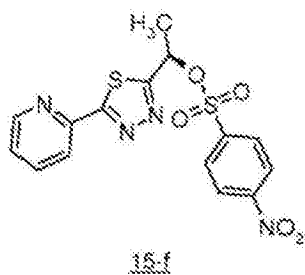
[0324]



[0325] (ii) 将化学式(19-c)的化合物转化成化学式(19-d)的化合物。

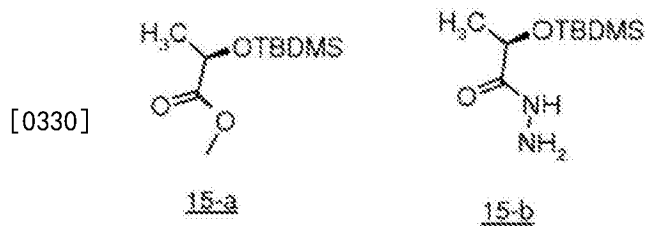
[0326] 在一些实施方式中, 提供用于制备化学式(15-f)的化合物的方法。

[0327]

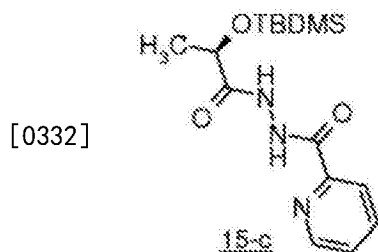


[0328] 包括:

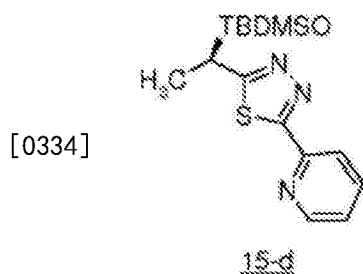
[0329] (i) 将化学式(15-a)的化合物转化成化学式(15-b)的化合物;



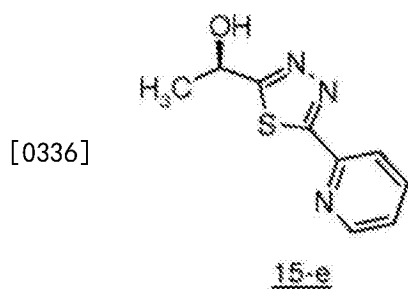
[0331] (ii)将化学式(15-b)的化合物转化成化学式(15-c)的化合物;



[0333] (iii)将化学式(15-c)的化合物转化成化学式(15-d)的化合物;

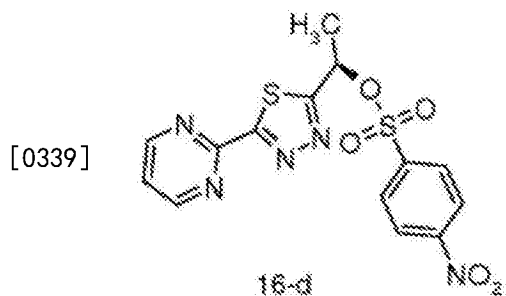


[0335] (iv)将化学式(15-d)的化合物转化成化学式(15-e)的化合物;以及



[0337] (v)将化学式(15-e)的化合物转化成化学式(15-f)的化合物。

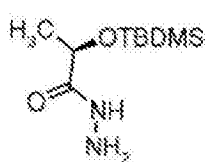
[0338] 在一些实施方式中,提供用于制备化学式(16-d)的化合物的方法。



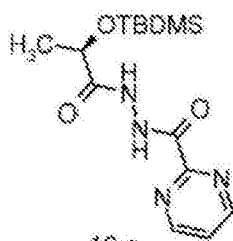
[0340] 包括:

[0341] (i)嘧啶-2-碳酰氯与化学式(15-b)的化合物反应,得到化学式(16-a)的化合物;

[0342]



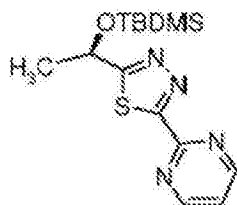
15-b



16-a

[0343] (ii)将化学式(16-a)的化合物转化成化学式(16-b)的化合物;

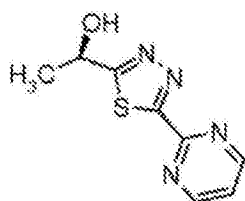
[0344]



16-b

[0345] (iii)将化学式(16-b)的化合物转化成化学式(16-c)的化合物;以及

[0346]

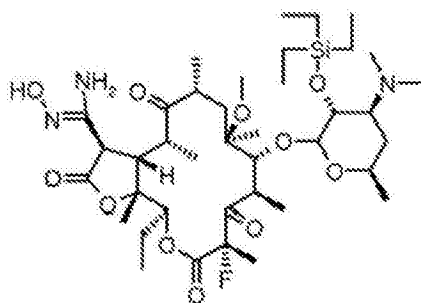


16-c

[0347] (iv)将化学式(16-c)的化合物转化成化学式(16-d)的化合物;

[0348] 在一些实施方式中,提供用于制备化学式(17-e)的化合物的方法。

[0349]

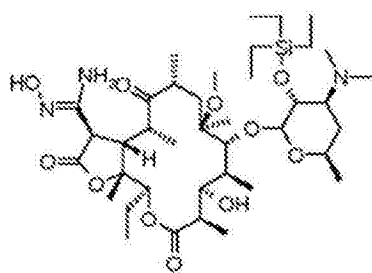


17-a

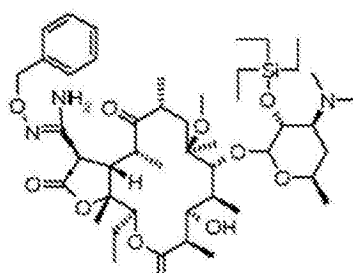
[0350] 包括:

[0351] (i)将化学式(17-a)的化合物转化成化学式(17-b)的化合物;

[0352]



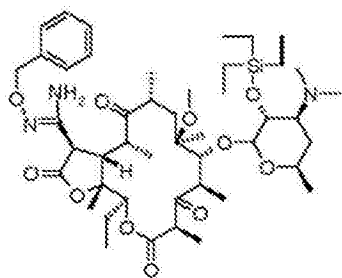
17-b



17-c

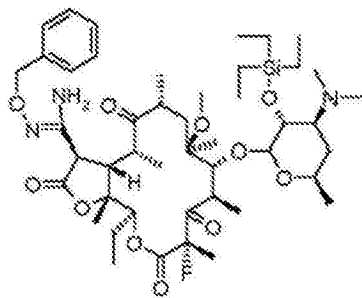
[0353] (ii)将化学式(17-b)的化合物转化成化学式(17-c)的化合物;

[0354]

17-c

[0355] (iii)将化学式(17-c)的化合物转化成化学式(17-d)的化合物;以及

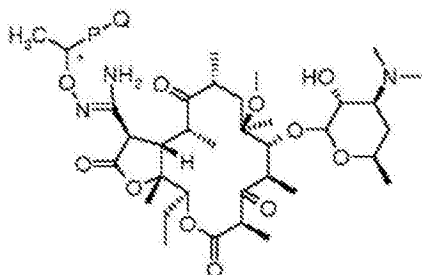
[0356]

17-d

[0357] (iv)将化学式(17-d)的化合物转化成化学式(17-e)的化合物。

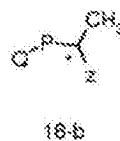
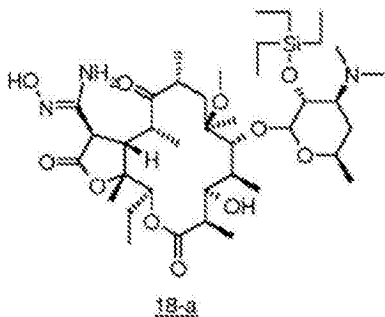
[0358] 在一些其它实施方式中,提供用于制备化学式(18-e)的化合物的方法。

[0359]

18-s

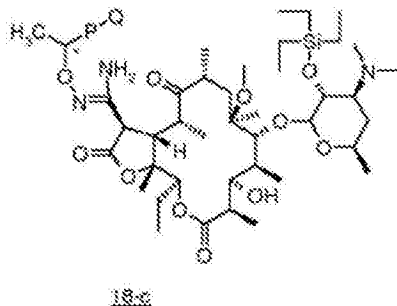
[0360] 包括:

[0361] (i)化学式(18-a)的化合物与化学式(18-b)的化合物反应,得到化学式(18-c)的化合物。

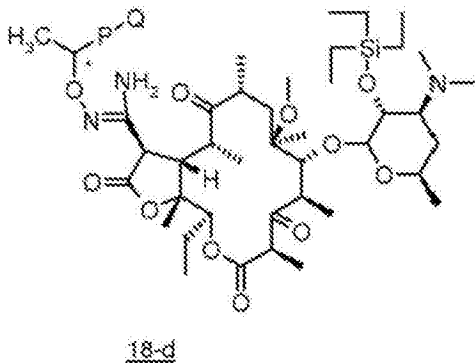


Z=Br 或 R-SO₂-O-其中 R=甲基、硝基苯磺酰基
P 和 Q 是如上述定义

[0362]



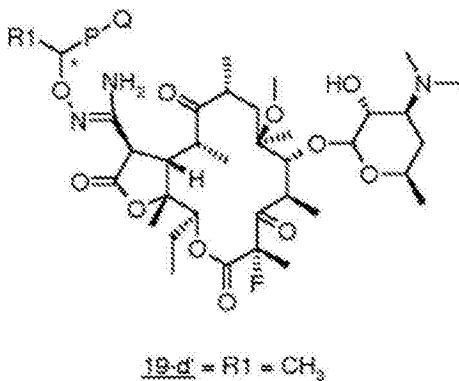
[0363] (ii)将化学式(18-c)的化合物转化成化学式(18-d)的化合物;以及



[0364]

[0365] (iii)将化学式(18-d)的化合物转化成化学式(18-e)的化合物。

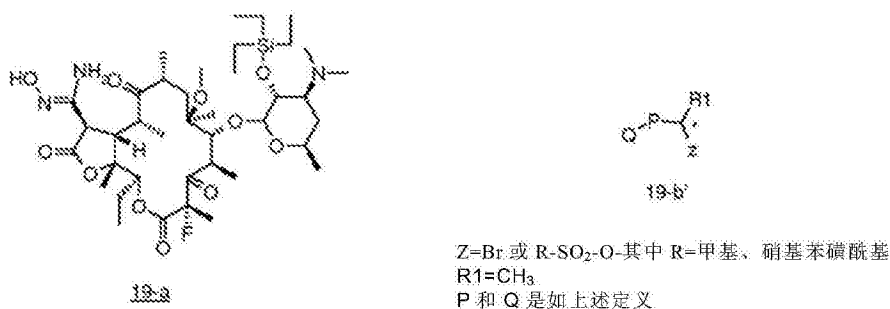
[0366] 在一些实施方式中,提供用于制备化学式(19-d')的化合物的方法。



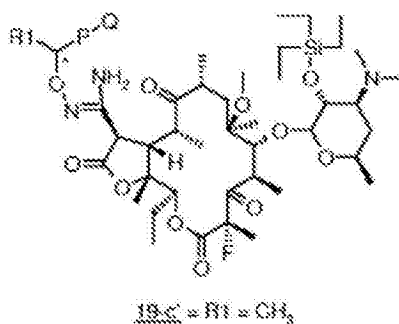
[0367]

[0368] 包括:

[0369] (i)化学式(19-a)的化合物与化学式(19-b')的化合物反应,得到化学式(19-c')的化合物,以及



[0370]



[0371] (ii)将化学式(19-c')的化合物转化成化学式(19-d')的化合物。

[0372] 在一些实施方式中,提供用于制备化学式(I)的化合物的方法,其中变量具有前面所定义的含义,结合下面的合成路线将更好地理解包括各步骤的该方法。

[0373] 在一些实施方式中,本发明提供药物组合物,该药物组合物包含治疗有效量化学式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物或立体异构体以及一种或多种任意药学上可接受的赋形剂。

[0374] 术语“药学上可接受的赋形剂”是指除活性成分以外的物质,并且包括药学上可接受的载体、稀释剂、稳定剂、粘合剂、着色剂、缓冲剂、润滑剂、崩解剂、表面活性剂、助流剂、增塑剂、填充剂、增量剂、软化剂、湿润剂等。药学上可接受的赋形剂常常促进活性成分的递送。所使用的任何赋形剂的类型和量主要取决于期望的治疗反应和其它因素(例如给药途径等)。

[0375] 可采用任何合适的给药途径为患者提供有效剂量的本发明化合物。例如,可采用口服、直肠、阴道、肠胃道外(皮下、肌内、静脉)、鼻腔、透皮、局部和类似形式的给药。合适的剂型包括片剂、丸剂、粉剂、锭剂、分散剂、溶液、悬浮剂、乳剂、胶囊、注射制剂、贴剂、软膏剂、乳膏剂、洗剂、洗发剂等。

[0376] 在一些实施方式中,根据本发明的药物组合物是以胃肠外或口服方式给药。

[0377] 在一些实施方式中,本发明提供一种用于治疗或预防受试对象中的微生物感染的方法,包括向需要的受试对象给予化学式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物或立体异构体。

[0378] 在一些实施方式中,本发明提供一种用于治疗受试对象中由微生物所引起感染的方法,包括向需要的受试对象给予化学式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物或立体异构体。

[0379] 在一些其它实施方式中,本发明提供预防性治疗受试对象的方法,包括向具有由微生物所引起感染的风险的受试对象给予治疗有效量的化学式(I)的化合物或者其药学上

可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物或立体异构体。

[0380] 在一些其它实施方式中,本发明提供治疗受试对象中由微生物所引起感染的方法,包括向需要的受试对象给予化学式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物或立体异构体以及任意一种或多种药学上可接受的赋形剂。

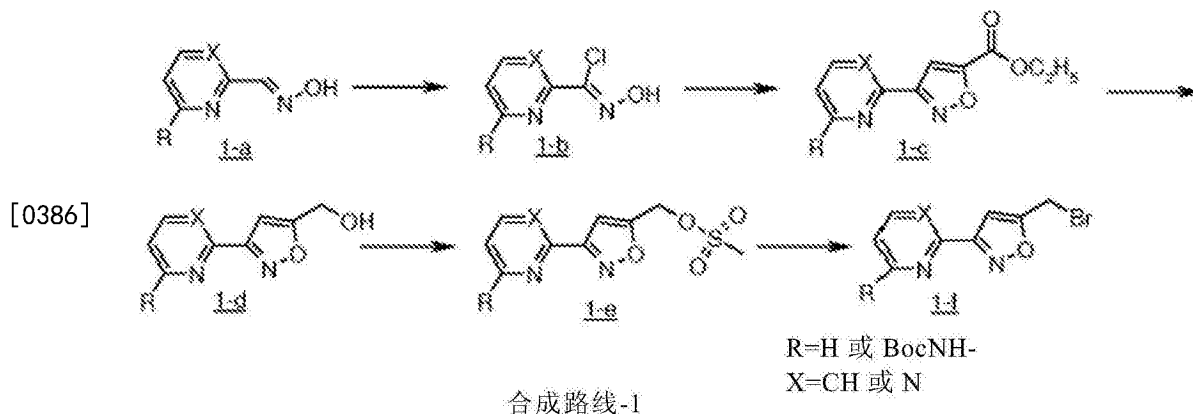
[0381] 在一些其它实施方式中,本发明提供用于预防性治疗受试对象的方法,包括向处于由微生物所引起感染的风险的受试对象给予包含治疗有效量的化学式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物或立体异构体以及任意一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0382] 在急性或慢性疾病的控制中,化学式(I)的酮内酯化合物及其药学上可接受盐的预防或治疗剂量将根据被治疗病情的严重程度以及给药途径而改变。另外,剂量以及也许给药频率也会根据个体患者的年龄、体重和反应而改变。一般来说,在本文描述的条件下,本发明化合物的总每日剂量范围是从约10mg至约500mg。正如本领域技术人员将理解的是,在某些情况下有必要使用在这个范围以外的剂量。

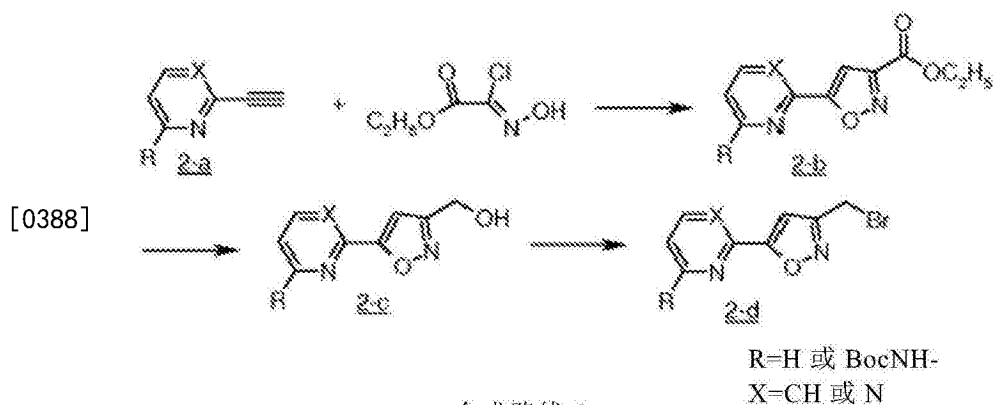
[0383] 另外,需要注意的是临床医生或主治医生将了解结合患者的反应如何和何时中断、调节或终止治疗。

[0384] 一般步骤

[0385] 按照合成路线-1,在25℃至35℃范围的温度下,在合适的溶剂(如N,N-二甲基甲酰胺或N,N-二甲基乙酰胺)中,化学式(1-a)的杂芳基醛肟与N-氯代琥珀酰胺或次氯酸钠反应,产生相应的化学式(1-b)的杂芳基氯代胺肟(chloroamidoxime)。

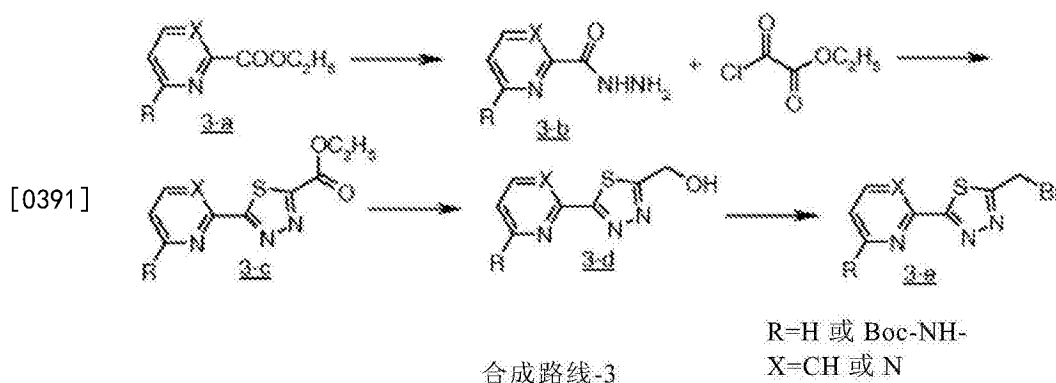


[0387] 在25℃至50℃的温度范围内,在有机碱(例如三乙胺)存在下,在合适的溶剂(例如甲苯或二甲苯)中,使化学式(1-b)的化合物与丙炔酸乙酯反应,得到相应的乙酯,然后在0℃至35℃的温度范围内用溶解于甲醇或乙醇的硼氢化钠还原,得到相应的化学式(1-d)的甲醇衍生物。然后,在-5℃至35℃的温度范围内在碱(例如三乙胺)存在下,在合适的溶剂(例如二氯甲烷或氯仿)中使此中间体与甲磺酰氯反应,得到相应的化学式(1-e)的甲磺酸酯,进而在35℃至55℃的温度范围内在合适的溶剂(如丙酮中)与溴化锂反应,得到相应的化学式(1-f)的溴化物中间体。



[0389] 按照合成路线-2,在80℃至95℃的温度范围内在有机碱(例如三乙胺)存在下在合适的溶剂(例如甲苯)中,化学式(2-a)的乙炔基杂芳基化合物与氯代草酰氨基乙酸乙酯(ethylchlorooxamidoacetate)反应,得到相应的化学式(2-b)的乙酯衍生物。

[0390] 在0℃至35℃的温度范围内在合适的溶剂(例如甲醇或乙醇)中(2-b)的酯衍生物与还原剂(例如硼氢化钠)反应,得到相应的化学式(2-c)的甲醇衍生物,在-5℃至35℃的温度范围内在有机碱(例如三乙胺)存在下在合适的溶剂(例如二氯甲烷或氯仿)中使该衍生物与甲磺酰氯反应,得到相应的甲磺酸酯,进而在35℃至55℃的温度范围内在合适的溶剂(例如丙酮)中与溴化锂反应,得到相应的化学式(2-d)的甲基溴化物衍生物。



[0392] 按照合成路线3合成化学式(3-e)的化合物。因此,在25℃至85℃范围的温度下在合适的溶剂(例如甲醇或乙醇)中化学式(3-a)的酯与肼或水合肼反应,得到相应的化学式(3-b)的酰肼衍生物。

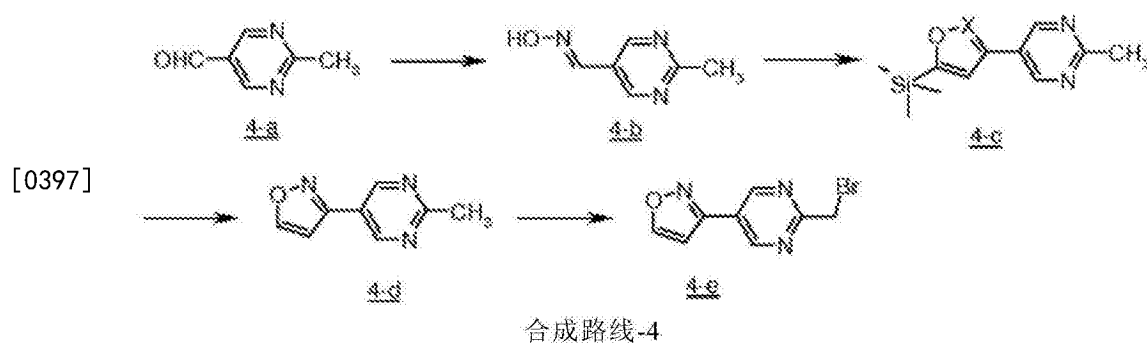
[0393] 然后在-5℃至35℃范围的温度下在有机碱(例如三乙胺)存在下在合适的溶剂(如二氯甲烷或氯仿或四氢呋喃)中与草酰氯单乙酯(mono ethyl ester of oxalyl chloride)反应,然后任选地转移至选自四氢呋喃或1,4-二噁烷的溶剂中,在40℃至70℃的温度范围内用劳森试剂(Lawesson's reagent)处理该反应混合物,得到所需的化学式(3-c)的噻二唑衍生物。

[0394] 在-5℃至35℃的温度范围内在合适的溶剂(例如乙醇或乙醇水溶液)中使酯(3-c)与还原剂(例如硼氢化钠)反应,得到相应的化学式(3-d)的甲醇衍生物。

[0395] 在-5℃至35℃的温度范围内在有机碱(例如三乙胺)存在下在合适的溶剂(例如二氯甲烷或氯仿)中醇(3-d)与甲磺酰氯反应,得到相应的甲磺酸酯衍生物,进而在35℃至55℃范围的温度下在合适的溶剂(如丙酮)中与溴化锂反应,得到相应的化学式(3-e)的溴化

物。

[0396] 任选地,化学式(3-e)的杂芳基-1,3,4-噻二唑-甲基溴化物衍生物是通过在0℃至35℃范围的温度下在合适的溶剂(例如二氯甲烷)中使甲醇中间体(3-d)与四溴化碳和三苯基膦反应而制备。

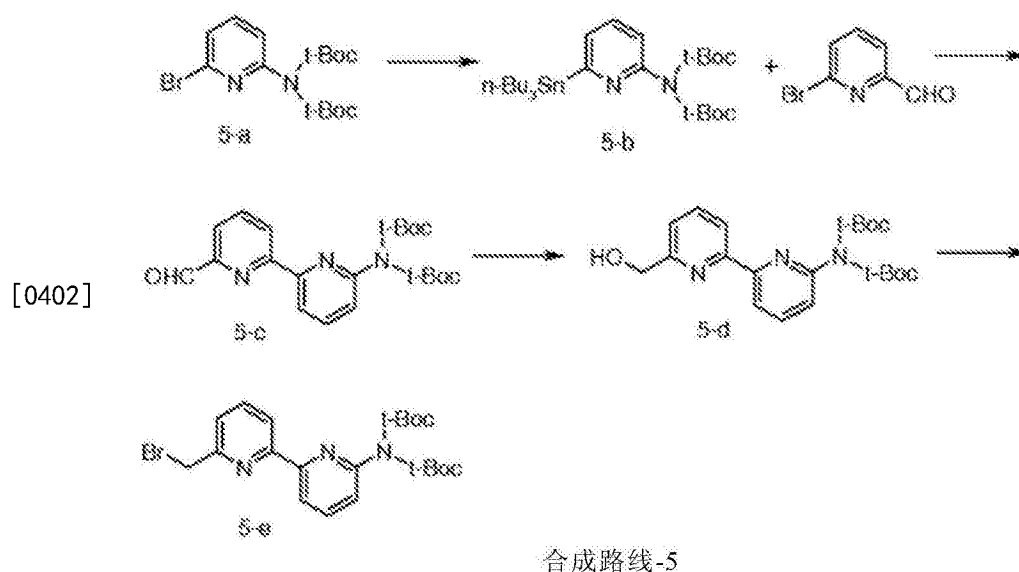


[0398] 按照合成路线-4,在0℃至35℃的温度范围内在碱(例如碳酸钠或碳酸氢钠或碳酸钾)存在下在合适的溶剂(如甲醇或乙醇或水或者其混合物)中使2-甲基嘧啶-5-甲醛(4-a)与盐酸羟胺反应,得到相应的2-甲基嘧啶-5-甲醛肟(4-b)。

[0399] 在0℃至35℃范围的温度下在合适的溶剂(例如N,N-二甲基甲酰胺或N,N-二甲基乙酰胺)中,使化合物(4-b)与N-氯代琥珀酰亚胺或次氯酸钠反应,得到相应的甲基取代的嘧啶基氯代胺肟(pyrimidinyl chloroamidoxime)化合物,进而在-5℃至35℃范围的温度下在合适的溶剂(例如乙醚或N,N-二甲基甲酰胺或者其混合物)中与三甲基硅烷基乙炔反应,得到相应的化合物(4-c)。

[0400] 在0℃至50℃范围的温度下在合适的溶剂(例如甲醇或乙醇)中使化合物(4-c)与碱(例如碳酸钠或碳酸钾或碳酸氢钠)反应,由此将化合物(4-c)转变为化合物(4-d)。

[0401] 在65℃至80℃范围的温度下在自由基引发剂(例如过氧化苯酰、偶氮异丁腈(AIBN))存在下在四氯化碳中,使化合物(4-d)与N-溴代琥珀酰亚胺反应,得到相应的异噻唑基-嘧啶基甲基溴化合物(4-e)。



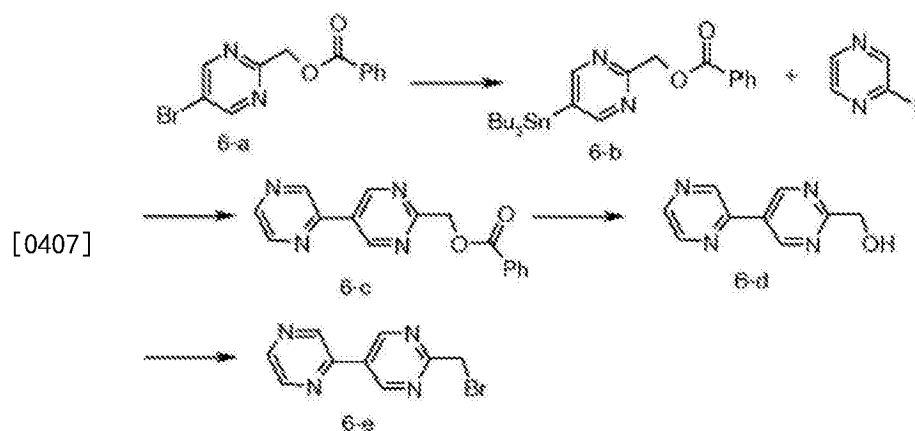
[0403] 按照合成路线-5,在80℃至90℃范围的温度下在钯催化剂(例如四(三苯膦)钯或二(三苯基膦)二氯化钯(II))存在下在合适的溶剂(例如二甲氧基乙烷或DMF或甲苯)中,使

2-溴-6-N,N-二叔丁氧基羰基氨基吡啶(5-a)与六正丁基二锡反应,得到相应的吡啶(5-b)的三丁基锡衍生物。

[0404] 在100℃至110℃范围的温度下使用催化剂(例如四(三苯基膦)钯)在氯化锂和碱(例如三乙胺)存在下在甲苯中使化合物(5-b)与2-溴吡啶-6-甲醛发生偶合反应,得到相应的偶合产物(5-c)。

[0405] 在25℃至35℃范围的温度下在合适的溶剂(例如四氢呋喃或乙醇或甲醇或乙醇水溶液或者其混合物)中使化合物(5-c)与还原剂(例如硼氢化钠)反应,得到相应的取代的吡啶基甲醇化合物(5-d)。

[0406] 在0℃至25℃范围的温度下在有机碱(例如三乙胺)存在下在合适的溶剂(例如二氯甲烷或氯仿)中使化合物(5-d)与甲磺酰氯反应得到相应的取代的吡啶基甲醇的甲磺酸酯,进而在35℃至55℃范围的温度下在合适的溶剂(例如丙酮)中与溴化锂反应,得到相应的取代的二吡啶基甲基溴化合物(5-e)。



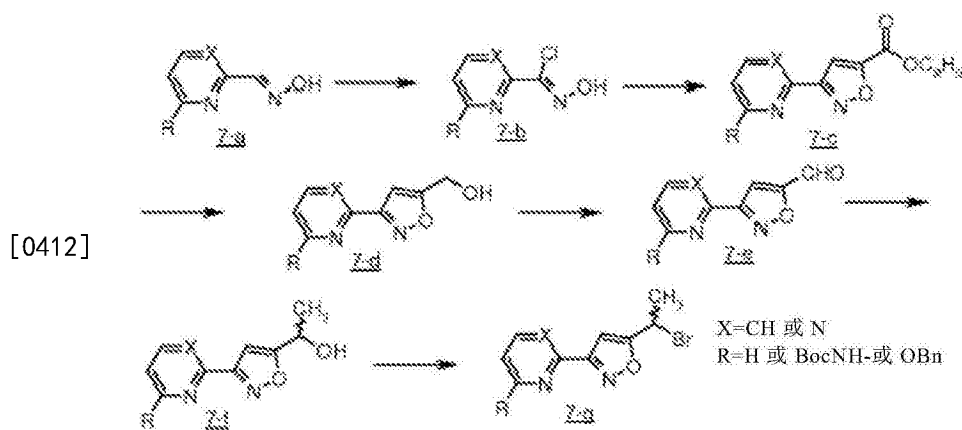
合成路线-6

[0408] 按照合成路线-6,在80℃至110℃范围的温度下在钯催化剂(例如四(三苯基膦)钯或二(三苯基膦)二氯化钯(II))存在下在合适的溶剂(例如甲苯、二甲氧基乙烷或DMF)中使5-溴-2-苯甲酰氧基甲基嘧啶(6-a)与六正丁基二锡反应,得到相应的嘧啶6-b的三丁基锡衍生物。

[0409] 在100℃至110℃的温度范围内用催化剂如二(三苯基膦)二氯化钯(II)或四(三苯基膦)钯在碱如三乙胺存在下在DMF中使化合物(6-b)与2-碘-吡嗪发生偶合反应,得到相应的偶合产物(6-c)。

[0410] 通过在25℃至35℃范围的温度下在合适的溶剂(例如甲醇)中与碱(例如甲醇钠)搅拌而使化合物(6-c)皂化,得到相应的取代的嘧啶基甲醇化合物(6-d)。

[0411] 在0℃至25℃范围的温度下在有机碱(例如三乙胺)存在下在合适的溶剂(例如二氯甲烷或氯仿)中使化合物(6-d)与甲磺酰氯反应,得到相应的取代的嘧啶基甲醇的甲磺酸酯,进而在35℃至55℃范围的温度下在合适的溶剂(例如丙酮)中与溴化锂反应,得到相应的取代的嘧啶甲基溴化合物(6-e)。

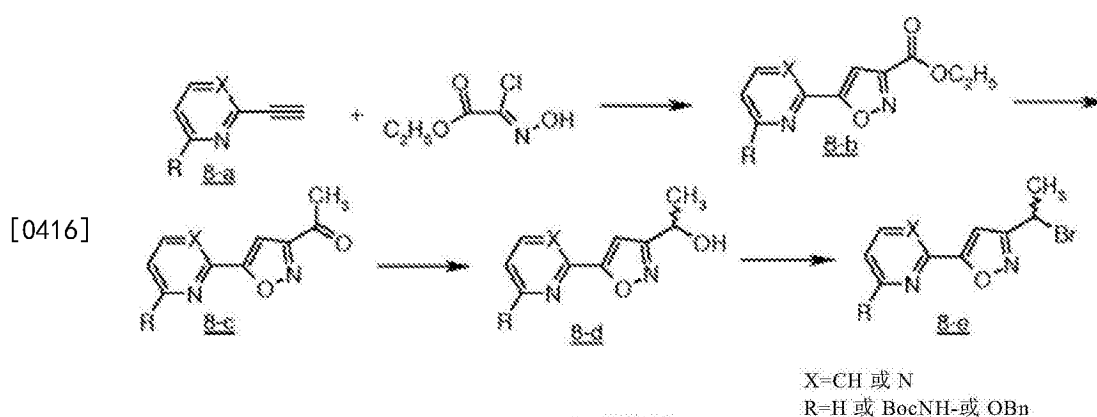


合成路线-7

[0413] 按照合成路线-7,在25℃至35℃范围的温度下在合适的溶剂(例如N,N-二甲基甲酰胺或N,N-二甲基乙酰胺或者其混合物)中使化学式(7-a)的杂芳基醛肟与N-氯代琥珀酰亚胺或次氯酸钠反应,得到相应的杂芳基氯代胺肟化合物(7-b)。然后在25℃至50℃范围的温度下在有机碱(例如三乙胺、二异丙基乙胺)存在下在合适的溶剂(例如甲苯或二甲苯)中用丙炔酸乙酯处理,得到相应的化学式(7-c)的乙酯。

[0414] 在0℃至35℃范围的温度下在合适的溶剂(例如甲醇或乙醇或四氢呋喃或者其混合物)中使该酯中间体与还原剂(例如硼氢化钠)反应,得到相应的化学式(7-d)的醇。

[0415] 在25℃至35℃范围的温度下在合适的溶剂(如二氯甲烷或二氯乙烷或氯仿或者其混合物)中使醇(7-d)与氧化剂(例如戴斯-马丁氧化剂或氯铬酸吡啶(PCC)或氟铬酸吡啶酯(PFC))反应,得到相应的化学式(7-e)的醛衍生物。在0℃至10℃范围的温度下在合适的溶剂(例如二氯甲烷或二氯乙烷或氯仿或四氢呋喃(THF)或者其混合物)中使醛(7-e)与甲基碘化镁反应,得到相应的醇(7-f)。通过与在碱(例如三乙胺)和分离的相应烷基磺酸盐存在下与甲磺酰氯反应,在回流温度下在丙酮中用溴化锂处理或者任选地在10℃至35℃范围的温度下在合适的溶剂(例如四氢呋喃(THF))中与四溴化碳和三苯基膦反应,而转化成相应的溴甲基衍生物(7-g)。

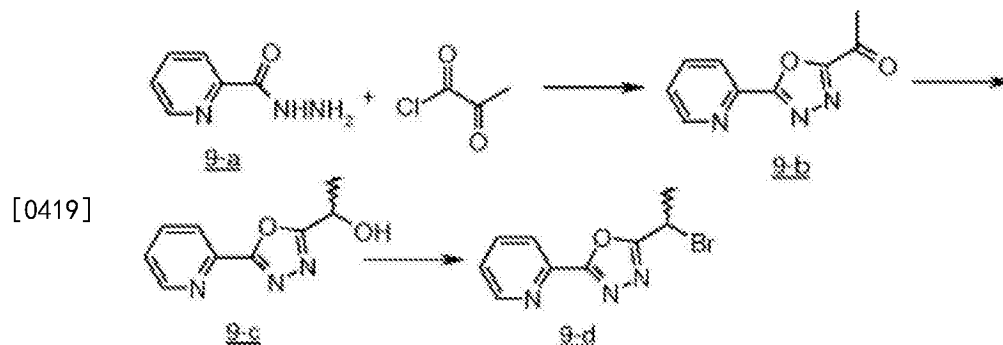


合成路线-8

[0417] 按照合成路线-8,在80℃至110℃范围的温度下在有机碱(例如三乙胺)存在下在合适的溶剂(例如甲苯)中使化学式(8-a)的乙炔基杂芳基衍生物与氯代草酰胺基乙酸乙酯反应,得到相应的酯(8-b)。然后在0℃至10℃范围内的温度下在合适的溶剂(例如二氯甲烷或二氯乙烷或氯仿或四氢呋喃(THF)或者其混合物)中与甲基碘化镁反应,得到相应的酮衍

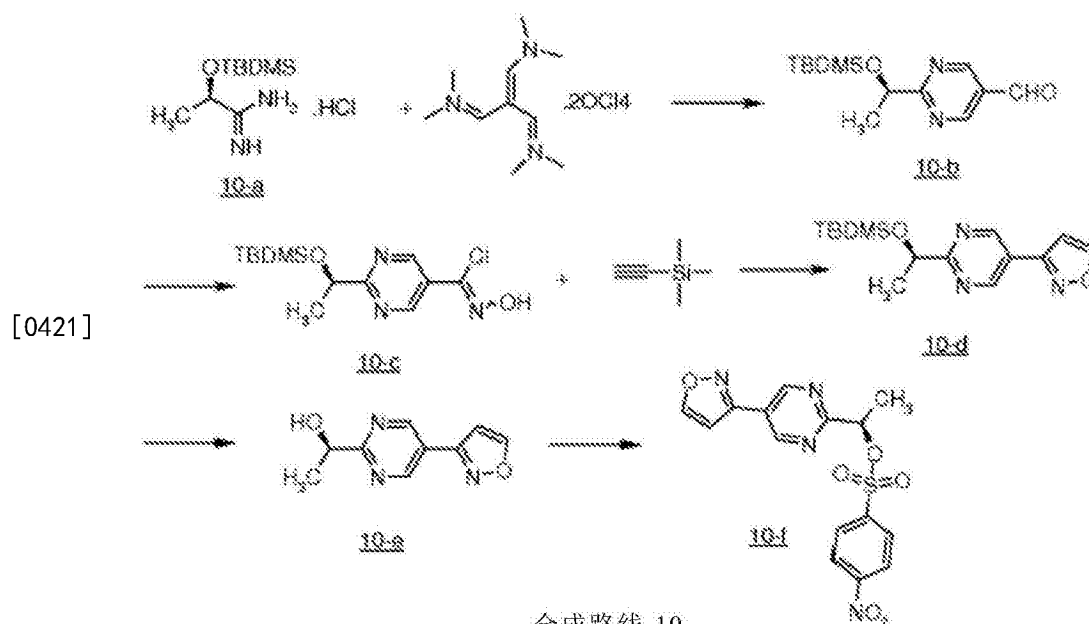
生物(8-c)。在0℃至35℃范围内的温度下在合适的溶剂(例如甲醇或乙醇或四氢呋喃(THF)或者其混合物)中用硼氢化钠还原该酯,得到相应的化学式(8-d)的醇衍生物。

[0418] 在0℃至15℃范围的温度下在有机碱(例如三乙胺)存在下在合适的溶剂(例如二氯甲烷或二氯乙烷或氯仿或四氢呋喃(THF)或者其混合物)中利用甲磺酰氯将上述醇转化成相应的甲磺酸酯衍生物,然后通过45℃至55℃范围的温度下在合适的溶剂(例如丙酮)中用溴化锂处理该甲磺酸酯衍生物而将其转化成相应的化学式(8-e)的杂芳基-异噁唑溴化物。



合成路线-9

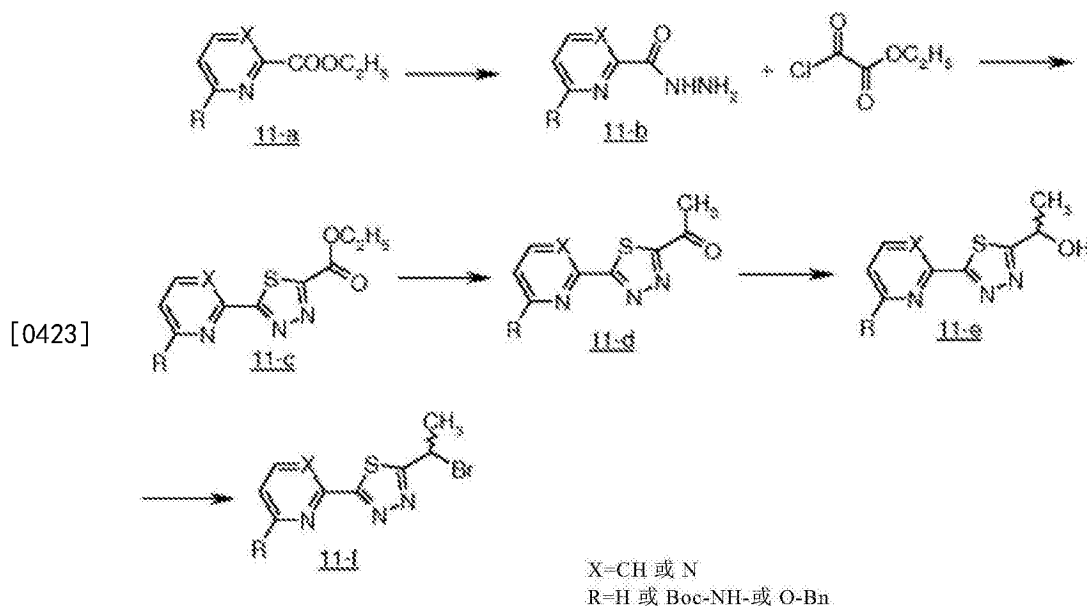
[0420] 按照合成路线-9,在0℃至5℃范围的温度下在有机碱(例如三乙胺)存在下在二氯甲烷中使2-吡啶甲酰肼(2-picolinic acid hydrazide)(9-a)与丙酮酸酰氯(pyruvic acid chloride)反应达最多3小时。进而将反应混合物用对甲苯磺酰氯进行处理,在环境温度下搅拌达最多16小时,得到吡啶-1,3,4-噁二唑化合物(9-b)。在35℃温度下在甲醇或乙醇中使如此得到的化合物(9-b)与还原剂(硼氢化钠)反应,得到吡啶-1,3,4-噁二唑乙醇(9-c)。在0℃至15℃范围内的温度下在二氯甲烷中使化合物(9-c)与甲磺酰氯反应,得到相应的吡啶基-1,3,4-噁二唑基乙醇的甲磺酸酯,通过在回流温度下在丙酮中用溴化锂处理该甲磺酸酯而将其转化成相应的吡啶-1,3,4-噁二唑基乙基溴(9-d)。



合成路线-10

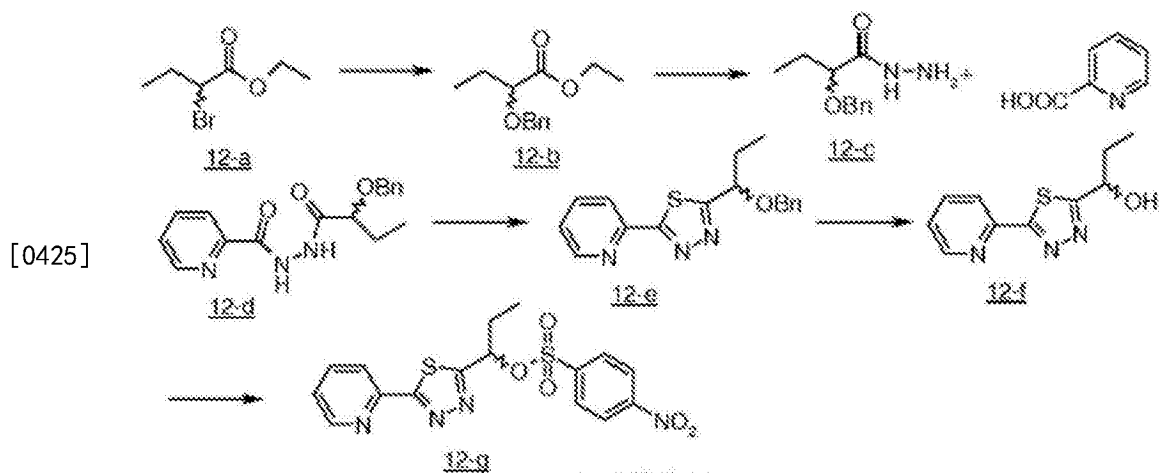
[0422] 按照合成路线-10合成手性的硝基苯磺酸酯(nosylate)(10-f)。在25℃至35℃的

温度下在乙腈中使脒盐酸盐化合物10-a的R对映异构体与二高氯酸1,5-二氮杂戊二烯盐(vinamidium diperchlorate salt)和氢氧化钠水溶液反应,得到相应的嘧啶甲醛化合物(10-b)。在环境温度下在碳酸钠存在下在甲醇水溶液中使化合物(10-b)与盐酸羟胺反应,得到相应的脒,随后在相同的温度下在DMF中与N-氯代琥珀酰亚胺反应,得到相应的氯酰脒(chloroamidate)化合物(10-c)。在-10℃至25℃之间在DMF与乙醚的混合物中将化合物(10-c)与三乙胺和三甲基硅烷基乙炔搅拌,得到相应的被三甲基硅烷基保护的异噁唑基嘧啶化合物,将其在环境温度下在甲醇中用碳酸钠处理,得到异噁唑基嘧啶基化合物(10-d)。通过在25℃至35℃的温度下在乙腈中使10-d与HF吡啶试剂反应而除去TBDMS基,得到具有自由羟基官能团的化合物(10-e)。然后通过0℃至5℃的温度下在三乙胺存在下在二氯甲烷中使化合物(10-e)与对硝基苯基磺酰氯反应而保护羟基,产生相应的对硝基苯磺酸酯化合物(10-f)。

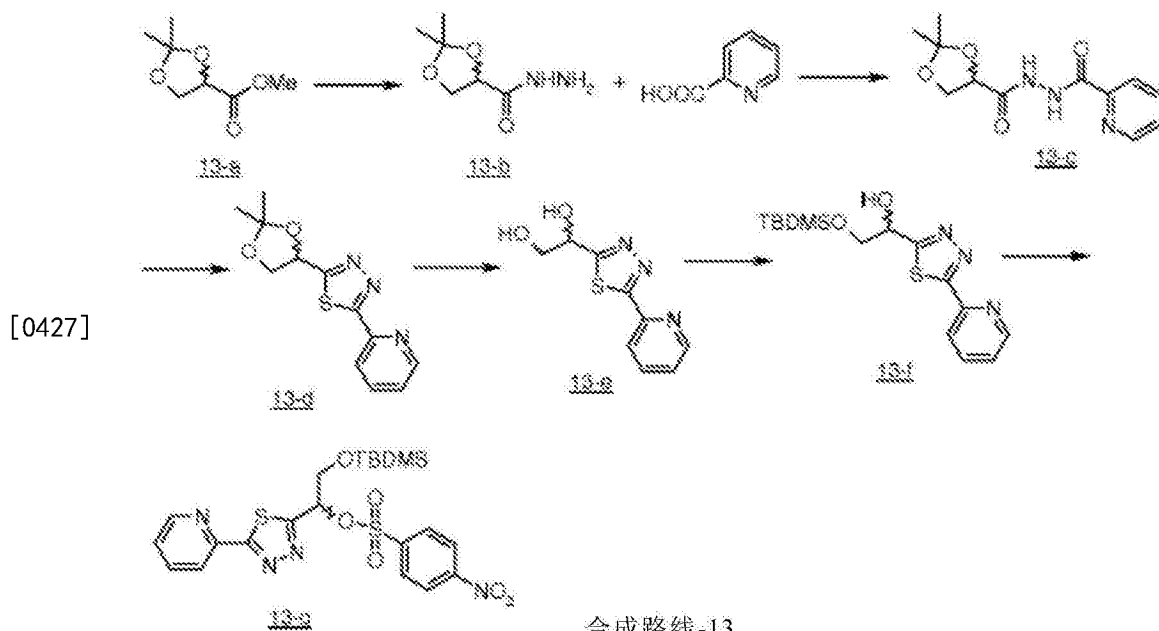


合成路线-11

[0424] 按照合成路线-11,在40℃至85℃范围的温度下在乙醇中使化学式(11-a)的杂芳基羧酸烷基酯与水合肼反应,得到相应的杂芳基酰肼(11-b)。然后在5℃至30℃范围的温度下在三乙胺存在下在二氯甲烷或四氢呋喃中使该酰肼衍生物与草酰氯单乙酯反应,之后任选地将溶剂改变为四氢呋喃,在40℃至70℃范围的温度下用劳森试剂处理,得到相应的杂芳基-1,3,4-噁二唑-甲酸烷基酯(11-c)。然后在合适的溶剂(如二氯甲烷或四氢呋喃或者其混合物)中优选在0℃至10℃范围的温度下在二氯甲烷中与甲基碘化镁反应,得到相应的杂芳基-1,3,4-噁二唑乙烷-2-酮(11-d)。在0℃至35℃范围内的温度下在乙醇或甲醇中利用硼氢化钠还原该酮,得到相应的醇(11-e)。在-10℃至40℃的范围(优选0℃至15℃的范围)的温度下在三乙胺存在下在二氯甲烷中使醇(11-e)与甲磺酰氯反应,得到相应的杂芳基-1,3,4-噁二唑乙醇的甲磺酸酯,通过在回流温度下在丙酮中用溴化锂处理而将其转化成相应的溴化物(11-f)。



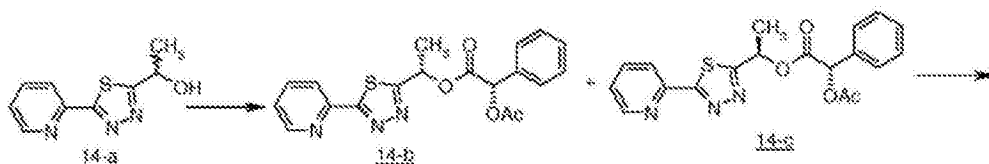
[0426] 按照合成路线-12,于25℃至35℃的温度下在氢氧化钾存在下在DMF中使2-溴丁酸乙酯(12-a)与苯甲醇反应达最多3小时,得到2-苄氧基丁酸乙酯(12-b)。在回流温度下在乙醇中使化合物(12-b)与水合肼反应,得到相应的酰肼化合物(12-c)。在0℃至30℃下在脱水剂EDC以及HOBt和N-甲基吗啉存在下在DMF中,使化合物(12-c)与2-吡啶甲酸反应1小时,得到未环化的化合物(12-d)。进而在回流温度下在四氢呋喃中将化合物(12-d)用劳森试剂处理4小时,得到相应的吡啶-1,3,4-噻二唑化合物(12-e)。在0℃至5℃范围的温度下在二氯甲烷中将化合物(12-e)与三溴化硼搅拌1小时。接着于35℃下搅拌一夜,得到相应的吡啶基-1,3,4-噻二唑丙醇化合物(12-f)。在0℃至15℃范围的温度下在三乙胺存在下在二氯甲烷中将化合物(12-f)用对硝基苯基磺酰氯进行处理,得到相应的对硝基苯磺酰酯化合物(12-g)。



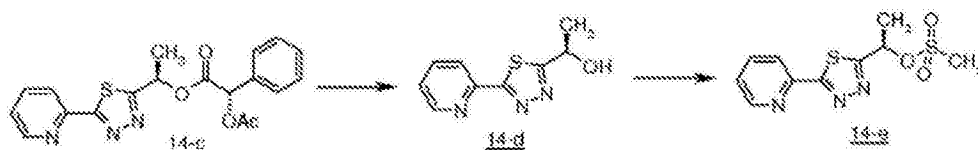
[0428] 按照合成路线-13,在50℃至55℃的温度下在甲醇中使0-异亚丙基甲酯(13-a)与水合肼反应一夜,得到相应酰肼化合物(13-b)。在0℃至30℃的温度下在脱水剂EDC以及HOBt和N-甲基吗啉存在下在DMF中将化合物(13-b)用2-吡啶甲酸处理16小时,得到相应的化合物(13-c)。进而在35℃下用劳森试剂处理,得到相应的吡啶-1,3,4-噻二唑化合物(13-

d)。

[0429] 相应地在40℃温度下在丙酮中将被保护的二醇与盐酸水溶液搅拌6小时,得到相应的吡啶基-1,3,4-噻二唑乙二醇化合物(13-e)。然后在0℃至35℃的温度下在三乙胺和DMAP存在下在二氯甲烷中与TBDMS氯化物反应24小时,得到经单TBDMS保护的化合物(13-f),在0℃至5℃范围的温度下在三乙胺存在下在二氯甲烷中与对硝基苯基磺酰氯搅拌,得到相应的对硝基苯磺酸酯化合物(13-g)。



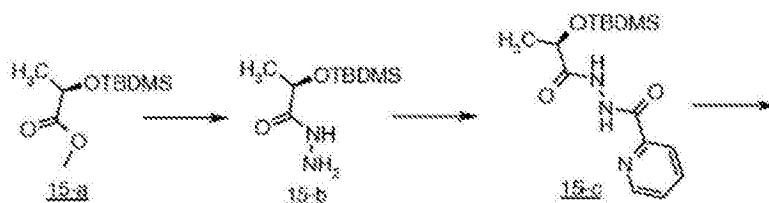
[0430]



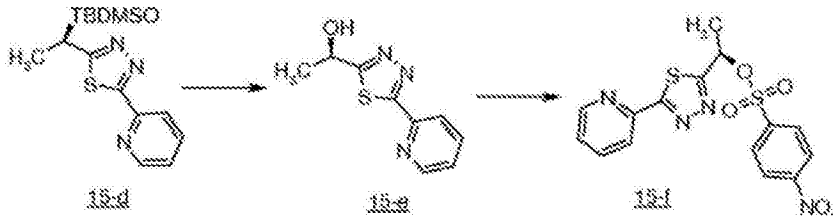
合成路线-14

[0431] 对映体纯的甲磺酸酯(14-e)是通过以下方法制备:在-15℃至5℃范围的温度下在二环己基碳二亚胺和N,N-二甲基氨基吡啶存在下在二氯甲烷中与外消旋的醇(14-a)与对映体纯的(S)-O-乙酰基扁桃酸反应,得到非对映异构体(14-b)与和(14-c)的混合物。

[0432] 将(14-b)与(14-c)的混合物溶解于甲醇,得到澄清溶液,然后冷却至25℃,得到白色固体状的非对映异构体(14-c)的选择性结晶。通过在-15℃至5℃范围的温度下在甲醇中用氢氧化钠或氢氧化钾水溶液中进行处理而水解化合物(14-c),得到对映体纯的化合物(14-d)。然后在-10℃至5℃范围的温度下在三乙胺存在下在二氯甲烷中使醇(14-d)与甲磺酰氯反应,得到相应的对映体纯的甲磺酸酯化合物(14-e)。



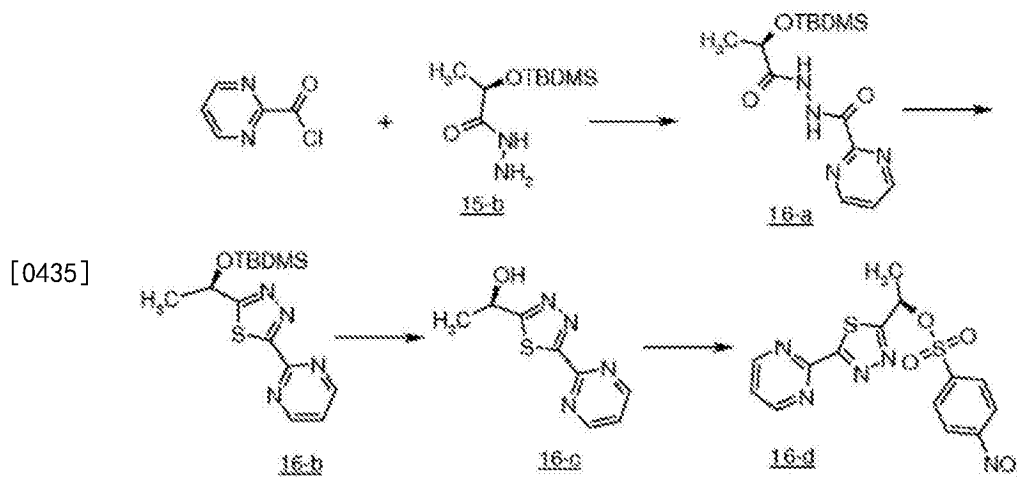
[0433]



合成路线-15

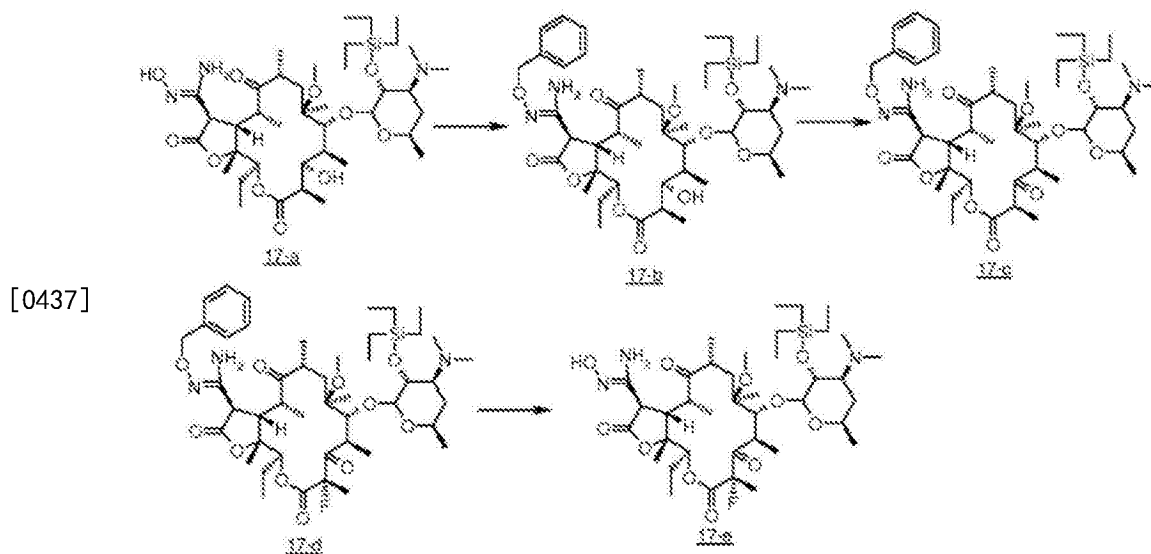
[0434] 按照合成路线-15,首先将市售的乳酸D-甲酯首先用TBDMS-Cl加以保护,得到化合物(15-a)。然后在回流温度下在乙醇中与水合肼反应,得到相应的酰肼化合物(15-b)。在25℃至35℃的温度下在N-甲基吗啉和HOBt存在下在溶剂(例如DMF)中利用脱水剂EDC使化合物(15-b)与2-吡啶甲酸偶合,得到化合物(15-c)。通过在回流温度下在THF中与劳森试剂反

应,而影响化合物(15-c)的环化,从而得到被吡啶基-1,3,4-噻二唑TBDMS保护的化合物(15-d)。于25℃至35℃的温度下在乙腈中用2N盐酸水溶液除去化合物(15-d)中的TBDMS基,得到化合物(15-e)。于10℃至25℃之间的温度下在三乙胺存在下在二氯甲烷中使化合物(15-e)与对硝基苯基磺酰氯反应,得到作为化合物(15-f)的吡啶-1,3,4-噻二唑的对硝基苯磺酸酯(nosylate)的R对映异构体。



合成路线-16

[0436] 按照合成路线-16,在10℃至15℃之间的温度下在甲苯中使嘧啶-2-碳酰氯(通过在甲苯中用氢氧化钠水溶液和亚硫酰氯处理而由2-氰基嘧啶制备)与被TBDMS保护的D-乳酸酰肼的R对映异构体(15-b)反应1小时,得到化合物(16-a)。通过在回流温度下在THF中与劳森试剂反应而使化合物(16-a)环化,得到被TBDMS保护的嘧啶基-1,3,4-噻二唑化合物(16-b)。通过在25℃至35℃的温度下在乙腈中用2N盐酸水溶液去除化合物(16-b)中的TBDMS基团,得到化合物(16-c),在10℃至25℃的温度下在三乙胺存在下在二氯甲烷中使化合物(16-c)与对硝基苯基磺酰氯反应,得到作为化合物(16-d)的嘧啶-1,3,4-噻二唑的手性纯的(R)-对硝基苯磺酸酯(nosylate)。



合成路线-17

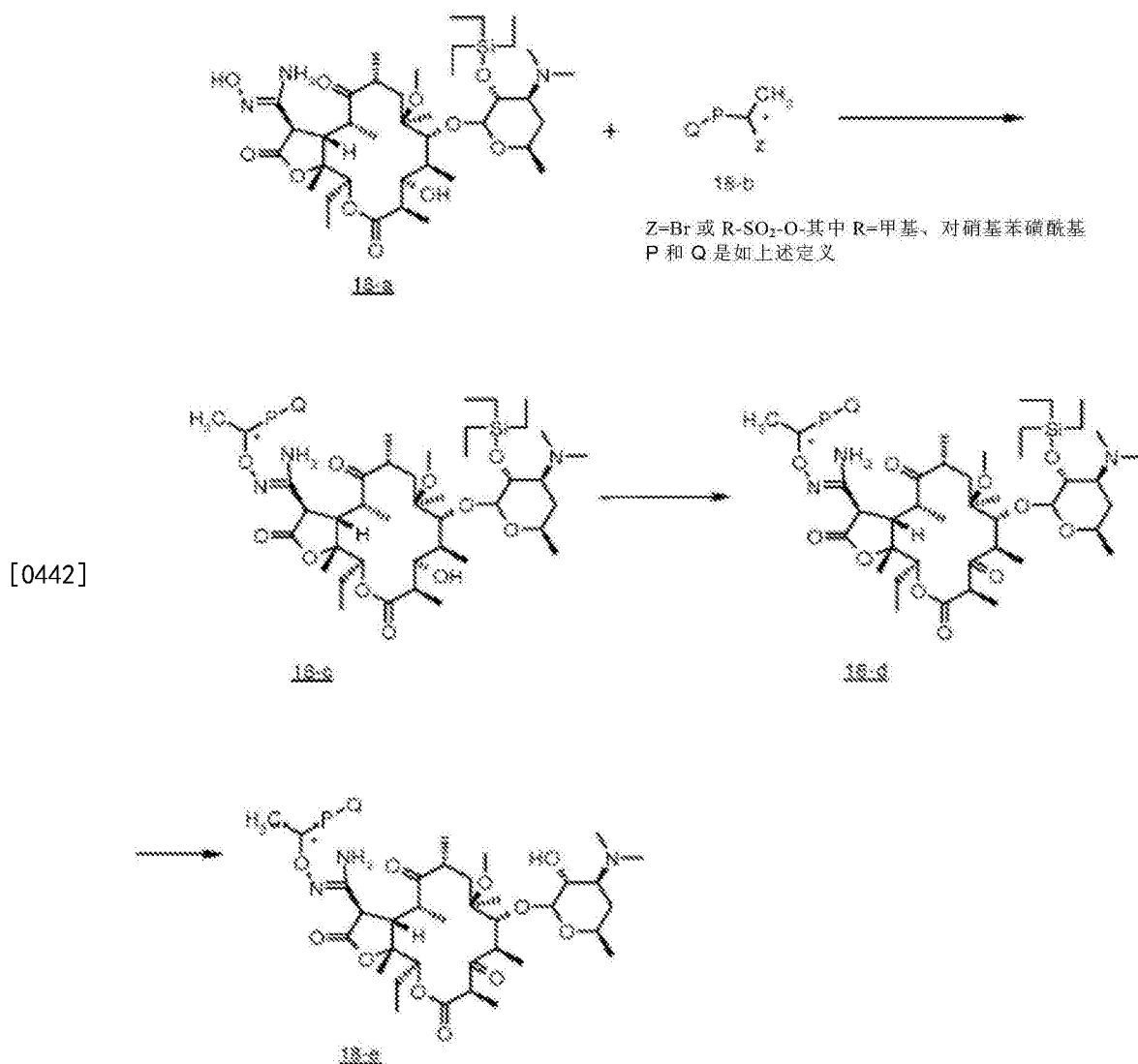
[0438] 按照合成路线-17,在20℃至35℃范围的温度下在粉状氢氧化钾四氢呋喃存在下使(11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-6-O-甲基-2'-O-三乙基硅烷基-12,11-{氧

羰基-[E-(N-羟基)羧脒基]亚甲基}红霉素A(17-a)与溴代三乙基苄基铵(通过在四氢呋喃中将苄基溴和三乙胺混合而在原位生成)反应,得到相应的苄基醚胺脒大环内酯(benzyl ether amidoxime macrolide)化合物(17-b)。

[0439] 可替换地,通过以下方法制备化合物(17-b):在20℃至35℃范围的温度下在碱(例如氢化钾或碳酸钾或叔丁醇钾)存在下在相转移催化剂(例如18-冠-6-醚)存在下在溶剂(例如甲苯或二甲苯或丙酮或甲乙酮)中使胺脒大环内酯(17-a)与苄基溴反应。

[0440] 在标准条件下利用NCS和DMS氧化物(Kim Corey试剂)或戴斯-马丁氧化剂(Dess-Martin Periodinane Reagent)在-50℃至10℃范围的温度下在合适的溶剂(例如二氯甲烷或二氯乙烷或氯仿)中将化合物(17-b)氧化,得到苄基醚胺脒酮内酯化合物(17-c)。通过在-40至0℃范围的温度下在碱(例如叔丁醇锂或叔丁醇钠)存在下在合适的溶剂(例如N,N-二甲基甲酰胺(DMF)或N,N-二甲基乙酰胺(DMAC)或四氢呋喃(THF))中与氟化剂(例如N-氟代双苯磺酰胺(NFSI)或“select-fluor(选择氟)”试剂反应而将化合物(17-c)氟化,得到相应的氟化酮内酯化合物(17-d),进而在20℃至50℃范围的温度下在氢源(如氢气)存在下在溶剂(例如甲醇或乙醇或乙酸乙酯或者其混合物)中用20%氢氧化钡或10%钡-碳或者其混合物进行氢解,得到氟化酮内酯化合物(17-e)。

[0441] 本发明的酮内酯类的一般合成步骤:



[0443] 按照合成路线-18,在 -10°C 至 50°C 范围的温度下,在合适的有机碱(例如氢化钾或叔丁醇钾)或无机碱(例如氢氧化钾)和相转移催化剂(例如18-冠-6-醚)存在下在合适的溶剂(例如甲苯)中使化学式(18-a)的胺化合物与外消旋的或对映体纯的合适的化学式(18-b)的溴化物、甲磺酸盐、甲苯磺酸盐或对硝基苯磺酸酯衍生物发生反应,得到化学式(18-c)的衍生物。

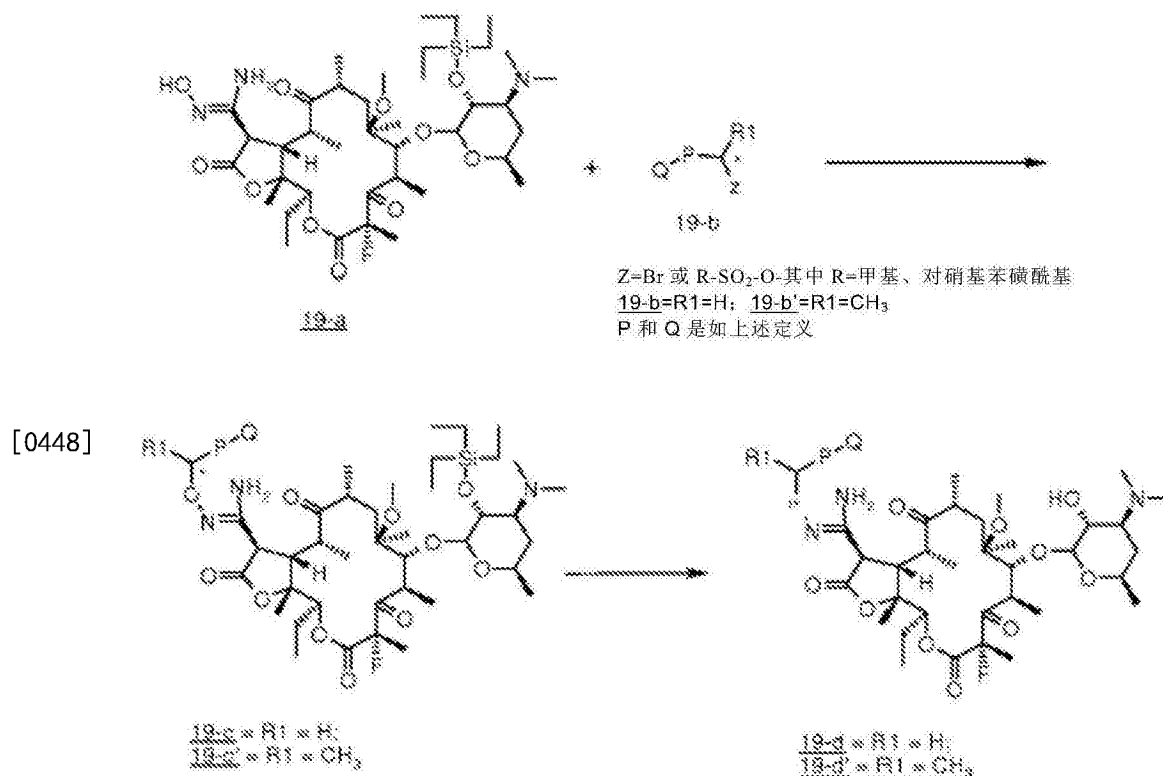
[0444] 然后在 -50°C 至 10°C 范围的温度下,在合适的溶剂(例如二氯甲烷或二氯乙烷或氯仿中)在Corey-Kim氧化条件(由NCS和DMS制得)下或者用戴斯-马丁氧化剂将化学式(18-c)的衍生物氧化,得到被2'-O-三乙基硅烷基保护的化学式(18-d)的酮内酯。

[0445] 然后在 0°C 至 40°C 范围的温度下,在合适的溶剂(例如乙腈或四氢呋喃或二噁烷)中与合适的硅烷基脱保护剂(例如吡啶-氟化氢(pyridine-hydrogenfluoride)、氟化四丁铵、盐酸水溶液)反应,得到化学式(18-e)的酮内酯衍生物。

[0446] 任选地,将化学式(18-e)的酮内酯(当环Q具有如Boc-NH的取代基时)在乙腈中用吡啶-氟化氢(pyridine-hydrogenfluoride)或三氟乙酸处理,得到相应的氨基衍生物。

[0447] 任选地,将化合物18-e(当环Q具有如OBn的取代基时)在溶剂(例如甲醇中)利用钨

碳在氢气压力中进行氢解,得到相应的羟基衍生物。



合成路线-19

[0449] 按照合成路线-19,在 -10°C 至 50°C 范围的温度下,在合适的有机碱(例如氢化钾或叔丁基钾)或无机碱(例如氢氧化钾)和相转移催化剂(例如18-冠-6-醚)存在下在合适的溶剂(例如甲苯)中使胺肟化合物(19-a)与外消旋或对映体纯的合适的化学式(19-b)的溴化物、甲磺酸盐、甲苯磺酸盐或对硝基苯磺酸酯衍生物发生反应,得到相应化学式(19-c)的醚衍生物。

[0450] 然后在 0°C 至 40°C 范围的温度下,在合适的溶剂(例如乙腈或四氢呋喃或二噁烷)中与合适的硅烷基脱保护剂(例如吡啶-氟化氢(pyridine-hydrogenfluoride)、氟化四丁铵、盐酸水溶液反应,得到(19-d)。

[0451] 另外,以类似方式使(19-a)与(19-d')反应以得到(19-c')接着将(19-c')转化成(19-d'),而制备化合物(19-d')。

[0452] 任选地,在乙腈中用吡啶-氟化氢(pyridine-hydrogenfluoride)或三氟乙酸处理化合物(19-d)或(19-d')(当环Q具有如Boc-NH或二-Boc-N的取代基时),得到相应的氨基衍生物。

[0453] 任选地,在溶剂(例如甲醇)中利用钨碳在氢气压力中将化合物(19-d)或(19-d')(当环Q包含如OBn的取代基)氢解,得到相应的羟基衍生物。

[0454] 实验部分

[0455] 制备例1:2-(5-溴甲基异噁唑-3-基)吡啶

[0456] 步骤-1:吡啶-2-酰亚胺氯(Pyridin-2-imidoyl chloride)

[0457] 于 30°C 下将乙基2-吡啶醛肟(15g)和N-氯代琥珀酰胺(25g)在DMF(30ml)中的混合

物搅拌2小时。用冰冷却的水(150ml)淬灭反应混合物。将悬浮液过滤,用少量的水清洗湿滤饼,得到7g(55%)的白色固体状的纯标题化合物。

[0458] 质谱:m/z:157(M+1)

[0459] 步骤-2:2-(5-乙氧基羰基异噁唑-3-基)吡啶

[0460] 向吡啶-2-酰亚胺氯(15g)、三乙胺(25ml)在甲苯(150ml)中的混合物中添加丙炔酸乙酯(10g),于30℃下搅拌0.5小时。利用TLC监测反应。用水(100ml)淬灭反应混合物。分离各层。用硫酸钠干燥有机层。在真空下蒸发,得到粗产物。利用硅胶柱色谱纯化粗产物,得到8.2g(62%)液体状的标题化合物。利用质子NMR来描述该化合物的特征。

[0461] ^1H -NMR(CDCl_3) δ :1.39-1.42(t,3H),4.41-4.46(q,2H),7.34-7.37(m,1H),7.55(s,1H),7.78-7.82(dt,1H),8.08-8.1(d,1H),8.67-8.68(d,1H)。

[0462] 步骤-3:2-(5-羟甲基异噁唑-3-基)吡啶

[0463] 于30℃下向2-(5-乙氧基羰基异噁唑-3-基)吡啶(6.5g)在乙醇(80ml)中的混合物中分批添加硼氢化钠(2g)。于30℃下搅拌1.5小时。利用TLC监测反应。当起始物被消耗后,添加氯化铵水溶液。将该混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水清洗,真空浓缩,得到7.7g标题化合物。利用硅胶柱色谱层析将其纯化,得到4.5g(85%)灰白色固体状的标题化合物。

[0464] ^1H -NMR(DMSO) δ :4.61-4.63(d,2H),5.68-5.71(t,1H),6.86(s,1H),7.46-7.49(m,1H),7.90-7.94(m,1H),7.98-8.0(d,1H),8.68-8.69(d,1H)。

[0465] 步骤-4:2-(5-甲磺酰氧基甲基异噁唑-3-基)吡啶

[0466] 于0℃下向2-(5-羟甲基异噁唑-3-基)吡啶(4.0g)和三乙胺(6.5ml)在二氯甲烷(40ml)中的混合物中添加甲磺酰氯(2.8ml)。于0℃下将反应混合物搅拌1小时。通过加水淬灭反应,分离各层。将水性层用二氯甲烷萃取(40ml)2次。将合并的有机层用碳酸氢钠水溶液清洗接着用水清洗,在真空下蒸发,得到5.1g(84%)半固体状的标题化合物,其不经过纯化直接用于下一步反应。

[0467] 步骤-5:2-(5-溴甲基异噁唑-3-基)吡啶

[0468] 将2-(5-甲磺酰氧基甲基异噁唑-3-基)吡啶(5.0g)和溴化锂(3.4g)在丙酮(50ml)中的混合物搅拌2小时。在真空下蒸发反应混合物,得到粗产物,将其用冷却的水(50ml)磨碎,得到悬浮液。对该悬浮液进行抽滤,得到3.1g(85%)的标题化合物。

[0469] 质谱:m/z:255.1(M+2)。

[0470] 制备例2:2-(3-溴甲基异噁唑-5-基)嘧啶

[0471] 步骤-1:2-(3-乙氧基羰基异噁唑-5-基)嘧啶

[0472] 于90℃下向2-乙炔基嘧啶(28g)和氯代草酰胺基乙酸乙酯(45g)在甲苯(340ml)中的混合物中添加三乙胺(42ml),搅拌0.5小时。利用TLC监测反应。使反应物冷却至30℃,添加水。分离出有机层。真空下蒸发有机层,将粗产物用正己烷磨碎。过滤悬浮液,用少量正己烷清洗湿滤饼,得到奶油色固体状的35.1g(59%)的标题化合物。

[0473] 质谱:m/z:220.1(M+1)

[0474] 步骤-2:2-(3-羟甲基异噁唑-5-基)嘧啶

[0475] 于0℃下向2-(3-乙氧基羰基异噁唑-5-基)嘧啶(35g)在2:1v/v乙醇:THF混合物(525ml)中的混合物中分批添加硼氢化钠(7.5g)。于30℃下搅拌4小时。在真空下蒸发反应

混合物,得到残留物,向残留物中添加150ml水。用乙酸乙酯(4.5l)萃取该悬浮液。将合并的有机层用水清洗,真空浓缩,得到23g粗产物,从乙醇中重结晶,得到15.1g(53%)浅黄色固体状的标题化合物。

[0476] 质谱:m/z:178.1(M+1)

[0477] 步骤-3:2-(3-甲磺酰氧基甲基异噻唑-5-基)吡啶

[0478] 于0℃下向2-(3-羟甲基异噻唑-5-基)吡啶(14g)和三乙胺(22ml)在二氯甲烷(400ml)中的混合物中添加甲磺酰氯(7.2ml)。于0℃下将反应混合物搅拌0.5小时。通过添加水淬灭反应,分离各层。在真空下蒸发有机层,得到19.7g(97.7%)黄色固体状的标题化合物。该化合物用于下一步反应。

[0479] 步骤-4:2-(3-溴甲基异噻唑-5-基)吡啶

[0480] 于30℃下将2-(3-甲磺酰基氧基甲基异噻唑-5-基)吡啶(19g)和溴化锂(13g)在丙酮(190ml)中的混合物搅拌2小时。利用TLC监测反应。在真空下蒸发反应混合物,得到粗产物,然后与水(150ml)搅拌,得到悬浮液。将该悬浮液抽滤,得到15.2g(75.3%)固体状的标题化合物。

[0481] 质谱:m/z:239.9和241.9(M+1)

[0482] 制备例3:2-(5-溴甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶

[0483] 步骤-1:吡啶-2-甲酰肼

[0484] 于80℃下将吡啶-2-甲酸乙酯(90g)和肼(60g)在乙醇(400ml)中的化合物搅拌4小时。在真空下蒸发溶剂,得到粗产物。将该粗产物与乙醚搅拌,将悬浮液过滤,用少量乙醇(50ml)清洗湿滤饼,得到76g(93%)白色固体状的标题化合物。

[0485] 质谱:m/z:138(M+1)

[0486] 步骤-2:2-(5-乙氧基羰基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶

[0487] 于0℃下在0.5小时内向吡啶-2-甲酰肼(76g)和三乙胺(155ml)在二氯甲烷(600ml)中的混合物中添加草酰氯单乙酯(mono ethyl oxalyl chloride)(80g)。将反应混合物搅拌2小时。通过添加水(100ml)淬灭反应,分离各层,用碳酸氢钠水溶液(100ml)清洗有机层。在真空下蒸发有机层,得到110g粗产物。向在四氢呋喃(500ml)中的粗产物中添加劳森试剂(208g),于60℃下将该混合物搅拌4小时。蒸发溶剂,粗产物用二氯甲烷/醚混合物磨碎。过滤悬浮液,用少量甲醇(100ml)清洗湿滤饼,得到45g灰白色固体状(两步后35%)的标题化合物。

[0488] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$:1.37-1.38(t,3H),4.30-4.38(q,2H),7.51-7.54(m,1H),7.89-7.92(m,1H),8.26-8.28(d,1H),8.59-8.60(d,1H). 质谱:m/z:236(M+1)。

[0489] 步骤-3:2-(5-羟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶

[0490] 于30℃下向2-(5-乙氧基羰基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶(8g)在乙醇(80ml)中的混合物中分批添加硼氢化钠(2.51g)。于30℃下搅拌2小时。在真空下蒸发溶剂,得到粗产物。向粗产物中添加水(100ml),用二氯甲烷(200ml)萃取2次。将合并的有机层用水清洗,真空浓缩,得到6.1g(92%)的标题化合物。

[0491] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$:4.87-4.88(d,2H),6.264-6.26(bs,1H),7.54-7.57(m,1H),7.98-8.02(m,1H),8.22-8.24(d,1H),8.67(d,1H). 质谱:m/z:194(M+1)

[0492] 步骤-4:2-(5-甲磺酰基氧基甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶

[0493] 于0℃下向2-(5-羟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶(6g)和三乙胺(13.1ml)在二氯甲烷(150ml)中的混合物中添加甲磺酰氯(5.31g)。于0℃下将反应混合物搅拌1小时。通过添加水而淬灭反应,分离各层。将水性层用二氯甲烷萃取(50ml)2次。将合并的有机层用碳酸氢钠水溶液清洗,然后用水清洗,在真空下蒸发,得到7.5g(88%)油状的标题化合物。

[0494] 质谱:m/z:272(M+1)

[0495] 步骤-5:2-(5-溴甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶

[0496] 在回流温度下将2-(5-甲磺酰基氧基甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶(7.5g)和溴化锂(3.84g)在丙酮(75ml)中的悬浮液搅拌1小时。利用TLC监测反应。在真空下蒸发反应混合物,得到粗产物。将粗产物与冰冷却的水搅拌,得到悬浮液。将固体抽滤,得到6.5g(92%)浅褐色固体状的标题化合物。

[0497] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$:5.16(s,1H),7.57-7.6(m,1H),8.01-8.04(m,1H),8.24-8.26(d,1H),8.69-8.7(d,1H);质谱:m/z:255(M-1)。

[0498] 制备例4:2-溴甲基-5-异噁唑-3-基-嘧啶

[0499] 步骤-1:2-甲基-5-甲酰基嘧啶

[0500] 于30℃下在搅拌下在2小时内向1,5-二氮杂戊二烯二高氯酸盐(310g,按照Collection Czechoslov Chem.Commun.Vol.30,1965中描述的过程制备)和乙脒盐酸盐(106g)在乙腈(2.5L)中的混合物中逐滴添加w/v 50%的氢氧化钠水溶液(96.8g,溶解于97ml水)。将悬浮液搅拌3小时,通过添加乙酸(约147ml)将反应混合物的pH值调整为7。过滤该固体,用乙腈(750ml)清洗。在真空下蒸发滤液,得到残留物。将残留物与水(750ml)搅拌,将该混合物用二氯甲烷(300ml)萃取5次。分离各层,蒸发有机层,得到52g(52%)作为低熔点固体的标题化合物。

[0501] $^1\text{H-NMR}:(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 11.08(bs,1H),10.08(s,1H),9.09(s,2H),2.69(s,3H)。

[0502] 步骤-2:2-甲基嘧啶-5-甲醛肟

[0503] 向2-甲基-5-甲酰基嘧啶(180g)和盐酸羟胺(128g)在50%v/v甲醇水溶液(3600ml)中的混合物中添加碳酸钠(94g)。于30℃下将反应混合物搅拌0.5小时。使所得悬浮液冷却,于-10℃下过滤,得到113.5g(56%)固体状的标题化合物的单一异构体。

[0504] $^1\text{H-NMR}:(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 11.64(s,1H),8.83(s,2H),8.14(s,1H),2.60(s,3H)。

[0505] 对滤液进行进一步处理(例如蒸发和脱盐),得到51g的异构体的混合物,可一将其用于下一步反应。

[0506] 步骤-3:2-甲基-5-(5-三甲基硅烷基乙炔基异噁唑-3-基)嘧啶

[0507] 于30℃下用0.5小时向2-甲基嘧啶-5-甲醛肟溶解于DMF(435ml)的溶液中分批添加N-氯代琥珀酰亚胺(169.6g)。当TLC显示反应完成时,添加乙醚(1450ml)。使反应混合物冷却到-5至0℃。向冷却的反应混合物中添加三乙胺(589ml),然后添加三甲基硅烷基乙炔(450ml)。于-5℃下将混合物再搅拌1小时。对分离的固体进行抽滤。将滤液用水(300ml)清洗4次,接着用盐水溶液(500ml)清洗,真空下浓缩有机层,得到158g的固体,将其用于进一步的反应。

[0508] 步骤-4:2-甲基-5-异噁唑-3-基-嘧啶

[0509] 向2-甲基-5-(5-三甲基硅烷基乙炔基-异噁唑-3-基)嘧啶(158g)在甲醇(1450ml)中的混合物中添加碳酸氢钠(177g)。于40℃下将反应混合物搅拌至多1小时。将反应混合物

过滤。将所得固体用乙酸乙酯清洗,在真空下蒸发滤液,得到残留物。将残留物与水(800ml)搅拌,用二氯甲烷(500ml)萃取3次。分离各层,蒸发有机层,得到残留物(133g),利用硅胶柱层析得到79g的标题化合物,在三步后产率为46.4%。

[0510] ^1H NMR:(DMSO- d_6) δ 9.15(s,2H),9.09(d,1H),7.27(d,1H),2.67(s,3H);质谱:m/z:162(M+1)。

[0511] 步骤-5:2-溴甲基-5-异噁唑-3-基-嘧啶

[0512] 将2-甲基-5-异噁唑-3-基-嘧啶(30g)、N-溴琥珀酰胺(49.8g)和98%过氧化苯酰(13.54g)在四氯化碳(1200ml)中的混合物加热至75℃。于75℃下将反应混合物搅拌24小时。在25℃至35℃温度下对反应混合物进行抽滤。将固体用四氯化碳(400ml)清洗。将滤液用饱和碳酸氢钠水溶液清洗(400ml)2次,在真空下蒸发,得到粗产物(52g),利用硅胶柱层析进行处理,得到14g(40%)的期望化合物、16.8g二溴化合物和6.5g起始物。

[0513] ^1H NMR:(DMSO- d_6) δ 9.30(s,2H),9.13(s,1H),7.32(d,1H),4.74(s,2H)。

[0514] 制备例5:2-二(叔丁氧基羰基)氨基-6-(2-溴甲基吡啶-6-基)吡啶

[0515] 步骤-1:2-二(叔丁氧基羰基)氨基-6-三丁基甲锡烷基-吡啶

[0516] 于25℃下向2-溴甲基-6-N,N-二叔丁氧基羰基氨基嘧啶(13g)在二甲氧基乙烷(260ml)的溶液中添加六正丁基二锡(20.21g),然后添加四(三苯基膦)钯(2.01g),对所得混合物进行30分钟脱气。搅拌下将反应混合物加热至80℃并保持24小时。使该反应混合物冷却至环境温度,用硅藻土过滤。将滤液与水(250ml)搅拌,用乙酸乙酯(150ml)萃取3次。将合并的有机萃取物用水(100ml)清洗2次,用 Na_2SO_4 干燥。在真空下蒸发溶剂,得到油状的标题产物(17.8g),产率为87%,将其用于下一步反应。

[0517] 质谱:m/z(M+H):584.1

[0518] 步骤-2:2-二(叔丁氧基羰基)氨基-6-(2-甲酰基吡啶-6-基)吡啶

[0519] 于25℃下对2-二(叔丁氧基羰基)氨基-6-三丁基甲锡烷基-吡啶(15.3g)、2-溴-吡啶-6-甲醛(7.0g)、三乙胺(10.60g)、四(三苯基膦)钯(1.51g)和氯化锂(2.9g)在甲苯(140ml)中的悬浮液进行0.5小时脱气。将悬浮液回流加热6小时。使该反应混合物冷却至环境温度,用硅藻土过滤。将滤液与水(250ml)搅拌,用乙酸乙酯(100ml)萃取2次。将合并的有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,在真空下蒸发。将所得粗产物利用硅胶柱层析进行纯化(乙酸乙酯/己烷),得到2.0g标题化合物,产率为19.1%。

[0520] 质谱:m/z(M+H):400.1。

[0521] 步骤-3:2-二(叔丁氧基羰基)氨基-6-(2-羟甲基吡啶-6-基)吡啶

[0522] 在25℃至35℃之间的温度下将2-二(叔丁氧基羰基)氨基-6-(2-甲酰基吡啶-6-基)吡啶(1.9g)溶解于四氢呋喃:甲醇(1:1,20ml)的溶液分批地用硼氢化钠(200mg)处理。当TLC显示起始物完全消耗后,将其真空浓缩。将粗产物与水(25ml)搅拌,用乙酸乙酯(50ml)萃取2次。将合并的有机萃取物用饱和碳酸氢钠溶液(25ml)清洗2次,接着用盐水溶液清洗(25ml)。将有机层用 Na_2SO_4 干燥,真空浓缩,得到粗产物。利用硅胶柱层析(乙酸乙酯/己烷)进行纯化,得到1.5g的标题化合物,产率为79%。

[0523] 质谱:m/z:(M+H) $^+$:402.1。

[0524] 步骤-4:2-二(叔丁氧基羰基)氨基-6-(2-甲基磺酰氧基甲基吡啶-6-基)吡啶

[0525] 使2-二(叔丁氧基羰基)氨基-6-(2-羟甲基吡啶-6-基)吡啶(1.5g)和三乙胺

(1.13g)溶解于二氯甲烷(15ml)的溶液冷却至-5℃,用甲磺酰氯(0.395g)处理。当TLC显示反应完成后,添加水(10ml),接着添加二氯甲烷(50ml)。分离有机层,用水(25ml)清洗2次,用Na₂SO₄干燥,真空浓缩,得到1.6g的标题化合物,产率为90%,将其用于下一步反应。

[0526] 质谱:m/z:(M+1):480.1。

[0527] 步骤-5:2-二(叔丁氧基羰基)氨基-6-(2-溴甲基吡啶-6-基)吡啶

[0528] 将2-二(叔丁氧基羰基)氨基-6-(2-甲基磺酰氧基甲基吡啶-6-基)吡啶(1.6g)和溴化锂(435mg)在丙酮(17ml)中的悬浮液加热回流温度3小时。当TLC显示反应完成时,使反应混合物冷却至环境温度。将悬浮液抽滤,真空浓缩。将所得残留物与水(25ml)搅拌,用乙酸乙酯(30ml)萃取2次。将合并的有机萃取物用饱和盐水溶液(25ml)清洗,用Na₂SO₄干燥。真空下浓缩有机层,得到粗产物,将其利用硅胶柱层析(乙酸乙酯/己烷)进行纯化,得到1.1g标题化合物,产率为70%。

[0529] 质谱:m/z(M+H):465.2。

[0530] 制备例6:(RS)-2-(5-(1-溴甲基)异噁唑-3-基)吡啶

[0531] 步骤-1:吡啶-2-酰亚胺氯

[0532] 于30℃下将吡啶-2-甲醛肟(15g)和N-氯代琥珀酰亚胺(25g)在DMF(30ml)中的混合物搅拌2小时。用冰冷却的水淬灭(150ml)反应混合物。过滤悬浮液,用少量水清洗湿滤饼,得到7g(55%)白色固体状的纯标题化合物。

[0533] 质谱:m/z:157(M+1)

[0534] 步骤-2:2-(5-乙氧基羰基异噁唑-3-基)吡啶

[0535] 于30℃下搅拌下用0.5小时内向吡啶-2-酰亚胺氯(15g)、三乙胺(25ml)在甲苯(150ml)中的混合物中添加丙炔酸乙酯(10g)。利用TLC监测反应。用水(100ml)淬灭反应混合物。分离各层。用硫酸钠干燥有机层。在真空下蒸发,得到粗产物。利用硅胶柱色谱纯化粗产物,得到8.2g(62%)液体状的标题化合物。

[0536] ¹H-NMR(CDCl₃)δ:1.39-1.42(t,3H),4.41-4.46(q,2H),7.34-7.37(m,1H),7.55(s,1H),7.78-7.82(dt,1H),8.08-8.1(d,1H),8.67-8.68(d,1H)。

[0537] 步骤-3:2-(5-羟甲基异噁唑-3-基)吡啶

[0538] 于30℃下向2-(5-乙氧基羰基异噁唑-3-基)吡啶(6.5g)在乙醇(80ml)中的混合物中分批添加硼氢化钠(2g)。于30℃下搅拌1.5小时。利用TLC监测反应。当乙酯被消耗后,添加氯化铵水溶液。用乙酸乙酯萃取该混合物。将合并的有机层用水清洗,真空浓缩,得到7.7g的标题化合物。利用硅胶柱色谱层析将其纯化,得到4.5g(85%)灰白色固体状的标题化合物。

[0539] ¹H-NMR(DMSO)δ:4.61-4.63(d,2H),5.68-5.71(t,1H),6.86(s,1H),7.46-7.49(m,1H),7.90-7.94(m,1H),7.98-8.0(d,1H),8.68-8.69(d,1H)。

[0540] 步骤-4:2-(5-甲酰基异噁唑-3-基)吡啶

[0541] 于30℃下向2-(5-羟甲基异噁唑-3-基)吡啶在二氯甲烷(30ml)中的混合物中添加戴斯-马丁氧化试剂(15%溶于DCM,51ml)。于30℃下将反应混合物搅拌0.5小时。利用TLC监测反应。通过添加1:1的硫代硫酸钠和碳酸氢钠水溶液淬灭反应。分离各层。将水性层用二氯甲烷萃取。将合并的有机层在真空下蒸发,得到3g标题化合物的醛(定量)。

[0542] ¹H-NMR(CDCl₃)δ:7.61(s,1H),7.66-7.7(t,1H),7.98-8.1(d,1H),8.68-8.7(d,

1H), 10.01(s, 1H)。

[0543] 步骤-5: (RS)-2-(5-(1-羟乙基)异噁唑-3-基)吡啶

[0544] 于0℃下在15分钟内向2-(5-甲酰基异噁唑-3-基)吡啶(3g)在THF(30ml)中的混合物中添加甲基碘化镁(19ml, 1.4M溶解于THF)。将反应物搅拌1.5小时并利用TLC监测。通过添加氯化铵水溶液(20ml)淬灭反应,用乙酸乙酯(100ml)萃取2次。将合并的有机层用水清洗,在真空下蒸发,得到1.9g粗产物,利用硅胶柱层析将其纯化,得到1.0g(42%)固体状的标题化合物。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.62-1.64(d, 3H), 3.14(s, 1H), 5.04-5.07(q, 1H), 6.86(s, 1H), 7.33-7.36(m, 1H), 7.77-7.81(dt, 1H), 8.03-8.05(d, 1H), 8.66-8.68(d, 1H)。

[0545] 步骤-6: (RS)-2-(5-(1-溴甲基)异噁唑-3-基)吡啶

[0546] 于0℃下向(RS)-2-(5-(1-羟乙基)异噁唑-3-基)吡啶(0.9g)和磷酸三苯基酯(1.77g)在二氯甲烷(20ml)中的混合物中添加四溴化碳(6g)。于30℃下将反应混合物搅拌2.5小时。利用TLC监测反应。通过添加水淬灭反应,分离各层。将合并的有机萃取物用盐水清洗,真空下蒸发,得到1.7g粗产物,利用硅胶柱层析将其纯化,得到0.8g(65%)的标题化合物。

[0547] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 2.09-2.11(d, 3H), 5.2-5.25(q, 1H), 6.94(s, 1H), 7.32-7.36(m, 1H), 7.76-7.81(m, 1H), 8.05-8.08(t, 1H), 8.66-8.67(d, 1H); 质谱: $M+1=254.1$

[0548] 制备例7: (RS)-2-(3-(1-溴乙基)异噁唑-5-基)嘧啶

[0549] 步骤-1: 2-(3-乙氧基羰基异噁唑-5-基)嘧啶

[0550] 于90℃下向2-乙炔基嘧啶(28g)和氯代草酰胺乙酸乙酯(45g)在甲苯(340ml)中的混合物中添加三乙胺(42ml)。利用TLC监测反应。使反应物冷却至30℃,添加水。分离出有机层。在真空下蒸发溶剂,将粗产物用正己烷磨碎。过滤悬浮液,用少量正己烷清洗湿滤饼,得到35.1g(59%)奶油色固体状的标题化合物。

[0551] 质谱: m/z : 220.1($M+1$)。

[0552] 步骤-2: 2-(3-(1-氧代-乙基)异噁唑-5-基)嘧啶

[0553] 于0℃下向THF: 甲苯(6.5ml: 5ml)的混合物中添加三乙胺(16.3ml),然后添加甲基碘化镁(28.6ml, 1.4M溶解于THF的溶液)。于0℃下在15分钟内向反应混合物中添加溶解于甲苯(35ml)的2-(3-乙氧基羰基-异噁唑-5-基)嘧啶(2.0g)。将反应物搅拌2小时。通过添加1N盐酸水溶液(43ml)淬灭反应。用甲苯萃取。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠溶液清洗,接着用水清洗。在真空下蒸发有机层,得到粗产物,利用硅胶柱层析将其纯化,得到1.2g(70%)固体状的标题化合物。

[0554] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 9.00(d, 2H), 7.62(t, 1H), 7.41(s, 1H), 2.63(s, 3H)。

[0555] 步骤-3: (RS)-2-(3-(1-羟乙基)异噁唑-5-基)嘧啶

[0556] 于0℃下向2-(3-(1-氧代-乙基)异噁唑-5-基)嘧啶(1.2g)在甲醇(20ml)中混合物中分批添加硼氢化钠(0.485g)。于30℃下搅拌2小时。在真空下蒸发反应混合物,得到残留物。将残留物与水搅拌,用乙酸乙酯(25ml)萃取3次。将合并的有机层用碳酸氢钠水溶液清洗,接着用水清洗,真空浓缩,得到1.1g(91%)的标题化合物。所得化合物无需纯化直接用于下一步反应。

[0557] 步骤-4: (RS)-2-(3-(1-溴甲基)异噁唑-5-基)嘧啶

[0558] 于0℃下向(RS)-2-(3-(1-羟乙基)异噁唑-5-基)嘧啶(1.1g)在二氯甲烷(20ml)中

的混合物中添加四溴化碳(7.64g),接着添加三苯基膦(1.8g)。将反应混合物于0℃下搅拌0.5小时,于30℃下搅拌2小时。在真空下蒸发反应混合物,得到粗产物,利用硅胶柱层析得到0.7g固体状的标题化合物。

[0559] $^1\text{H-NMR}$: (DMSO-d_6) δ : 8.96(d, 2H), 7.59–7.61(t, 1H), 7.42(s, 1H), 5.51–5.56(q, 1H), 2.01–2.03(d, 3H)。

[0560] 制备例8: (RS)-2-[5-(1-溴甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶

[0561] 步骤-1: 吡啶-2-甲酰肼

[0562] 于80℃下将在乙醇(400ml)中的吡啶-2-甲酸乙酯(90g)和肼(60g)搅拌4小时。蒸发溶剂,得到粗产物。将粗产物与乙醚搅拌,过滤悬浮液,用少量乙醇(50ml)清洗湿滤饼,得到76g(93%)白色固体状的标题化合物。

[0563] 质谱: m/z : 138(M+1)。

[0564] 步骤-2: 2-(5-乙氧基羰基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶

[0565] 于0℃下在0.5小时内向吡啶-2-甲酰肼(76g)、三乙胺(155ml)在二氯甲烷(600ml)中的混合物中添加草酰氯单乙酯(80g)。将反应混合物搅拌2小时。利用TLC监测反应。通过添加水(100ml)淬灭反应,分离各层,将有机层用碳酸氢钠水溶液(100ml)清洗。在真空下蒸发有机层,得到110g粗产物。向溶解于四氢呋喃(500ml)的粗产物中添加劳森试剂(208g),于60℃下将混合物搅拌4小时。蒸发溶剂,将粗产物用二氯甲烷/醚混合物磨碎。过滤悬浮液,用少量甲醇(100ml)清洗湿滤饼,得到45g(两步后35%)灰白色固体状的标题化合物。

[0566] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37–1.38(t, 3H), 4.30–4.38(q, 2H), 7.51–7.54(m, 1H), 7.89–7.92(m, 1H), 8.26–8.28(d, 1H), 8.59–8.60(d, 1H)。质谱: m/z : 236(M+1)。

[0567] 步骤-3: 2-[5-(1-氧代-乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶

[0568] 于-40℃下在15分钟内向2-(5-乙氧基羰基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶(2g)在THF(40ml)中的混合物中添加甲基碘化镁(15ml, 1.4M溶解于THF)。于-40℃下将反应混合物搅拌2小时。通过添加氯化铵水溶液(20g)淬灭反应,于0℃下搅拌10分钟。用乙酸乙酯(100ml)萃取。将合并的有机层用水清洗,在真空下蒸发,得到1.5g(86%)白色固体状的标题化合物。

[0569] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.84(s, 3H), 7.25–7.46(m, 1H), 7.86–7.9(m, 1H), 8.39–8.41(d, 1H), 8.67–8.68(d, 1H); 质谱: m/z : 206(M+1)

[0570] 步骤-4: (RS)-2-[5-(1-羟乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶

[0571] 于30℃下向2-[5-(1-氧代-乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶(1.5g)在乙醇(25ml)中的混合物中分批添加硼氢化钠(2g)。搅拌2小时。利用TLC监测反应。在真空下蒸发溶剂,添加水(20ml)。将混合物用乙酸乙酯(100ml)萃取2次。将合并的有机层用水清洗,真空浓缩,得到1.0g(67%)的标题化合物。所得化合物无需纯化直接用于下一步反应。

[0572] 质谱: m/z : 208(M+1)。

[0573] 步骤-5: (RS)-2-[5-(1-甲基磺酰氧基-乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶

[0574] 于-10℃下向(RS)-2-[5-(1-羟乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶(1.0g)和三乙胺(2ml)在二氯甲烷(50ml)中的混合物中添加甲磺酰氯(0.9g)。于0℃下将反应混合物搅拌1小时。通过添加水而淬灭反应,分离各层。将水性层用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用碳酸氢钠水溶液清洗,然后用水清洗,真空下蒸发,得到1.0g(73%)的油状标题化合物。

[0575] 质谱: m/z :286(M+1)。

[0576] 步骤-6:(RS)-2-[5-(1-溴甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶

[0577] 在回流温度下将(RS)-2-[5-(1-甲基磺酰氧基-乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶(1.0g)、溴化锂(0.5g)在丙酮(20ml)中的混合物搅拌1小时。在真空下蒸发反应混合物,得到粗产物。将粗产物和冰冷却的水搅拌,用二氯甲烷(50ml)萃取2次。将合并的有机层在真空下蒸发,得到0.8g(85%)油状的标题化合物。

[0578] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$:2.2(d,2H),5.51-5.57(q,1H),7.38-7.41(m,1H),7.83-7.87(m,1H),8.32-8.34(d,1H),8.63-8.64(d,1H);质谱: m/z :272(M+2)。

[0579] 制备例9:(R)-2-[5-(1-甲基磺酰氧基-乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶

[0580] 步骤-1:(R)-2-[5-(1-羟基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶

[0581] 于-10℃下向(RS)-2-(5-(1-羟基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶(7.5g)、N,N-二甲基-氨基吡啶(0.5g)和(R)-O-乙酰基-扁桃酸(7.1g)在二氯甲烷(150ml)中的混合物中添加二环己基碳二亚胺(11.19g)溶解于二氯甲烷(25ml)的溶液。将反应混合物搅拌1小时。对反应混合物进行抽滤,在真空下蒸发滤液,得到残留物,利用硅胶柱层析将其纯化,得到10.0g半固体状的两种非对映异构体的混合物。

[0582] 非对映异构体2:非对映异构体1的HPLC比率为42.46:42.11。质谱: m/z :384(M+1)

[0583] 将如上述所获得的两种非对映异构体(10g)在甲醇(25ml)中搅拌,得到澄清溶液。在25℃下将反应混合物搅拌0.5小时,得到沉淀物。将固体抽滤,用甲醇(5ml)清洗湿滤饼。使湿固体(5g)悬浮于甲醇(15ml)中。搅拌0.5小时,抽滤得到固体。干燥固体,得到3.8g固体状的非对映异构体-2。滤液中富集非对映体-1。

[0584] 非对映体-2:非对映体-1的HPLC比率为99.5:0.5。质谱: m/z :384(M+1)。NMR(CDCl_3) δ :1.79-1.81(d,3H),2.23(s,3H),5.96(s,1H),6.29-6.33(q,1H),7.55-7.58(m,1H),7.76-7.80(m,1H),7.91-7.93(d,1H),8.01-8.04(d,1H)。

[0585] 非对映体-2:非对映体-1(来自滤液)的HPLC比率为21.23:56.35。

[0586] 质谱: m/z :384(M+1)。

[0587] 于-5℃下将如上述获得的手性纯非对映异构体-2(3.8g)溶解于甲醇(40ml),向反应混合物添加KOH(1.1g溶解于4ml水)。于-5℃下将反应混合物搅拌2小时。蒸发溶剂。用2N盐酸水溶液将反应混合物的pH值调节到4至5之间。用二氯甲烷(100ml)萃取2次。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠溶液清洗。分层,在真空下蒸发,得到2.1g手性纯的R对映异构体,HPLC的手性纯度为99.11%。

[0588] NMR(CDCl_3) δ :1.42-1.6(d,3H),5.19-5.24(q,1H),7.45-7.48(m,1H),7.86-7.91(m,1H),8.13-8.15(d,1H),8.54(bs,1H),8.77-8.78(d,1H)质谱: m/z :208(M+1)[α] $D_{25}^{20} = +15.33^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

[0589] 步骤-2:(R)-2-(5-甲磺酰基氧基甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶

[0590] 于-10℃下向(R)-2-[5-(1-羟基-乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶(2.0g)和三乙胺(4.18ml)在二氯甲烷(100ml)中的混合物中添加甲磺酰氯(1.6g)。于-10℃下将反应混合物下搅拌1小时。通过添加水而淬灭反应,分离各层。用二氯甲烷萃取水层。将合并的有机层用碳酸氢钠水溶液清洗接着用水清洗,在真空下蒸发,得到2.4g(87%)标题化合物,HPLC的手性纯度为98.66%。

[0591] 质谱:m/z:286(M+1)

[0592] 制备例10:从D-乳酸甲酯到(R)-2-[5-(1-对硝基苯磺酰基(nosyl)氧基-乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶

[0593] 步骤-1:R-2-(叔丁基-二甲基硅烷基氧基)丙酰肼的制备

[0594] 于80℃下将R-2-(叔丁基-二甲基硅烷基氧基)丙酸甲酯(417g)和肼(144g)在乙醇(400ml)中的混合物搅拌4小时。蒸发溶剂,得到粗产物。将该粗产物与水(150ml)搅拌,用乙酸乙酯(800ml)萃取2次。将有机层用硫酸钠干燥,在真空下蒸发,得到定量产率的417g液体状的标题化合物。

[0595] 质谱:m/z:(M+1)219.2,利用GC纯化:76.48%(RT-14.14)

[0596] 步骤-2:R-吡啶-2-甲酸N'-[2-(叔丁基-二甲基硅烷基氧基)丙酰基]酰肼的制备

[0597] 于0℃至5℃的温度下在0.5小时内向2-吡啶甲酸(258g)、R-2-(叔丁基-二甲基硅烷基氧基)丙酰肼(415g)在DMF(1000ml)中的混合物中添加EDC盐酸盐(546g),接着添加N-甲基吗啉(418ml)。一次添加HOBt(29g)。另外添加DMF(245ml)。于25℃下将所得悬浮液搅拌2小时。搅拌下将反应混合物倒入水(7000ml)中,用乙酸乙酯(4000ml)萃取2次。将合并的有机层用硫酸钠干燥,真空浓缩,得到602g(产率为98%)糖浆状的标题化合物。

[0598] 质谱:m/z(M+H):325.2。

[0599] 步骤-3:R-2-{5-[1-(叔丁基-二甲基硅烷基氧基)乙基]-1,3,4-噻二唑-2-基}吡啶的制备

[0600] 搅拌下将的R-吡啶-2-甲酸N'-[2-(叔丁基-二甲基硅烷基氧基)丙酰基]酰肼(600g)和劳森试剂(448g)在THF(1800ml)中的混合物回流16小时。使反应混合物冷却至25℃,搅拌下倒入碳酸氢钠水溶液(用碳酸氢钠366g和水3000ml制备)中。将混合物用乙酸乙酯(2000ml)萃取2次。将合并的有机层用水(2000ml)清洗,用硫酸钠干燥。在真空下蒸发有机层,得到570g(95.3%)糖浆状的标题化合物。

[0601] 质谱:m/z(M+H):322.2,利用GC进行纯化:89.68%(RT28.80)

[0602] 步骤-4:R-1-(5-吡啶-2-基-[1,3,4]噻二唑-2-基)乙醇的制备

[0603] 搅拌下于32℃向R-2-{5-[1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-乙基]-1,3,4-噻二唑-2-基}吡啶(568g)在乙腈(1800ml)中的混合物中一次性地添加2N盐酸水溶液(1800ml)。搅拌19小时。搅拌下将反应混合物倒入碳酸钠水溶液(通过将560g碳酸钠溶解于1800ml水而制备)中。分离有机层。将水层用乙酸乙酯(1000ml)萃取2次。将合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩,得到400g半固体,通过在乙酸乙酯(400ml)中搅拌并过滤所得悬浮液而进行纯化,得到230g固体状的标题化合物,产率为63%。

[0604] 质谱:m/z:208(M+1),化学纯度:99.83%(RT14.82)。

[0605] 步骤-5:R-5-(1-对硝基苯磺酰氧基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基-吡啶的制备

[0606] 搅拌下于10℃下向R-1-(5-吡啶-2-基-[1,3,4]噻二唑-2-基)乙醇(228g)和三乙胺(230ml)在二氯甲烷(2000ml)中的混合物中添加中对硝基苯基磺酰氯(246g)溶解于二氯甲烷(500ml)的溶液。于25℃下将反应混合物搅拌2小时。搅拌下向所得黄色悬浮液中添加水(2000ml)和二氯甲烷(1000ml)。分离各层,用硫酸钠干燥,得到514g褐色固体。于30℃下将该固体在二氯甲烷(250ml)和乙醚(500ml)的混合物中搅拌。对悬浮液进行抽滤,用二氯甲烷:乙醚(1:2比率,300ml)的混合物清洗。在真空下干燥固体,得到410g(产率为95%)浅

黄色固体状的标题化合物。

[0607] 质谱: m/z :($M+1$)393.0,化学纯度=97.67%,手性纯=99.97%, $[\alpha]_D^{25}=+135.79$ ($c=0.5\%$ 在乙腈中)

[0608] 制备例11:

[0609] (11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-2-氟-6-0-甲基-3-氧代-2'-0-三乙基硅烷基-12,11-{氧羰基-[E-(N-羟基)羧脒基]亚甲基}红霉素A

[0610] 步骤-1:(11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-6-0-甲基-2'-0-三乙基硅烷基-12,11-{氧羰基-[E-(N-苄氧基)羧脒基]亚甲基}红霉素A的制备

[0611] 于30℃下利用注射器向三乙胺(4.5ml)溶解于THF(170ml)的溶液中添加苄基溴(3.1ml)。搅拌4小时,得到悬浮液。向该悬浮液中一次性地添加(11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-6-0-甲基-2'-0-三乙基硅烷基-12,11-{氧羰基-[E-(N-羟基)羧脒基]亚甲基}红霉素A(17g),接着一次性地添加新鲜的粉末状氢氧化钾(1.57g)。于30℃下将反应混合物搅拌3.5小时。在TLC检查后将反应物抽滤,以除去盐。在低于45℃的温度下将滤液真空浓缩至完全干燥,得到19g粉末。将其与冷却的水(180ml)搅拌5小时,得到悬浮液。将固体抽滤,风干,得到17.8g(93.8%)浅黄色固体状的标题化合物(HPLC纯度96.62%)。

[0612] MS: $m/z=876.2(M+1)$

[0613] 步骤-2:(11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-6-0-甲基-3-氧代-2'-0-三乙基硅烷基-12,11-{氧羰基-[E-(N-苄氧基)羧脒基]亚甲基}红霉素A的制备

[0614] 于-15℃下向搅拌中的N-氯代琥珀酰亚胺(7.5g)溶解于二氯甲烷(75ml)的溶液中添加二甲基硫醚(4.8ml)。于-15℃下将反应混合物搅拌1小时。于-40℃下向反应混合物中添加步骤-1的产物(17g)溶解于二氯甲烷(35ml)的溶液。于-40℃温度下将所得反应混合物搅拌3小时。添加三乙胺(6.8ml),于30℃下搅拌一夜。将反应混合物用乙酸乙酯(220ml)稀释,用0.5M氢氧化钠水溶液(100ml)清洗。分离有机层,用盐水清洗。将有机层真空浓缩至完全干燥,得到14g粉末。将该粉末与冷却的水(140ml)搅拌5小时,得到悬浮液。将该悬浮液过滤,得到14g浅黄色粉末。将该粉末在甲醇(42ml)中搅拌,过滤,得到11.2g(66%)白色固体状的标题化合物(HPLC纯度为97.3%)。

[0615] MS:(m/z):874.2($M+1$)。

[0616] 步骤-3:(11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-2-氟-6-0-甲基-3-氧代-2'-0-三乙基甲硅烷基-12,11-{氧羰基-[E-(N-苄氧基)羧脒基]亚甲基}红霉素A的制备

[0617] 于-15℃下在30分钟内向步骤-2产物(11g)溶解于DMF(110ml)的溶液中分批添加固体状的叔丁醇锂。于-15℃下在30分钟内将N-氟代双苯磺酰胺(NFSI,4.19g)溶解于DMF(40ml)。于-15℃下将反应混合物搅拌0.5小时。搅拌下向反应混合物中添加氯化铵水溶液(13g溶解于750ml水)。将悬浮液0.5搅拌小时,抽滤。将固体溶解于乙酸乙酯(200ml),用0.5M氢氧化钠水溶液(50ml)清洗。分离有机层,在真空下蒸发至干,得到10.3g(91.8%)固体状的标题化合物(HPLC纯度90.12%)。

[0618] MS: $m/z=892.2(M+1)$ 。

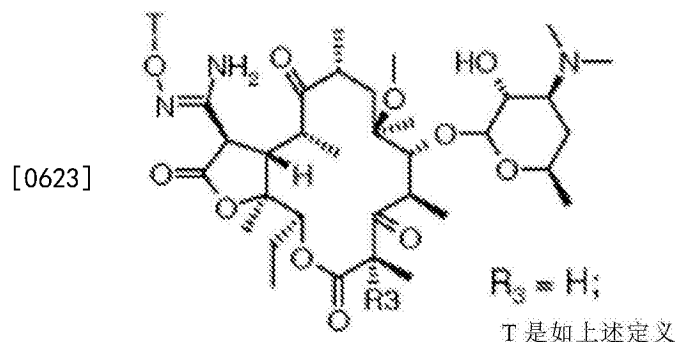
[0619] 步骤-4:(11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-2-氟-6-0-甲基-3-氧代-2'-0-三乙基硅烷基-12,11-{氧羰基-[E-(N-羟基)羧脒基]亚甲基}红霉素A的制备

[0620] 向步骤-3产物(9g)溶解于甲醇:乙酸乙酯(1:1)混合物(180ml)的溶液中添加10%

钯/碳(1.35g)和20%Pd(OH)₂(1.35g)。在摇动器中在70psi氢气压下对反应混合物实施48小时氢解。当TLC显示反应完成时,在硅藻土床中进行抽滤。将滤液在真空下蒸发至干,得到6.7g固体,将其与正戊烷(120ml)搅拌,过滤得到5.8g(71.6%)白色固体状的标题化合物(HPLC纯度90.39%)。

[0621] MS:m/z=802.1(M+1)

[0622] 用于制备化学式(I)的化合物(其中R₃是H)的一般步骤



[0624] 在25℃至35℃范围的温度下,在碱(如氢化钾或叔丁基钾)和相转移催化剂(如18-冠-6醚)存在下,使甲苯中的(11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-6-O-甲基-2'-O-三乙基甲硅烷基-12,11-{氧羰基-[E-(N-羟基)羧胺基]亚甲基}红霉素A与化学式Z-C*H(R₁)-P-Q(其中Z是溴或合适的酯(如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或对硝基苯磺酸酯,R₁、P和Q如前所述)的外消旋或者异构体纯的合适侧链发生反应,得到相应的醚化化合物,如(11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-6-O-甲基-2'-O-三乙基硅烷基-12,11-{氧羰基-[E-(N-杂芳基-杂芳基-(RS)或(R)或(S)-烷氧基)羧胺基]亚甲基}红霉素A。

[0625] 在-50℃至10℃范围的温度下,在标准条件下用二氯甲烷中的Corey-Kim氧化剂(由NCS和DMS制备)将化合物(11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-6-O-甲基-2'-O-三乙基硅烷基-12,11-{氧羰基-[E-(N-杂芳基-杂芳基-(RS)或(R)或(S)-烷氧基)羧胺基]亚甲基}红霉素A氧化,得到相应的氧化的化合物,如(11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-6-O-甲基-3-氧代-2'-O-三乙基硅烷基-12,11-{氧羰基-[E-(N-杂芳基-杂芳基-(RS)或(R)或(S)-烷氧基)羧胺基]亚甲基}红霉素A。

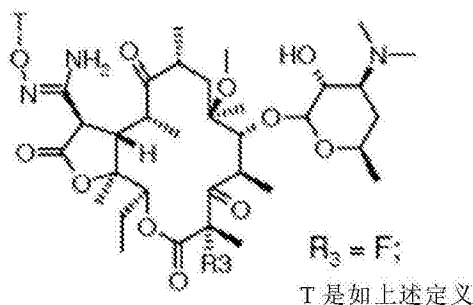
[0626] 在20℃至35℃范围的温度下在乙腈中,使化合物(11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-6-O-甲基-3-氧代-2'-O-三乙基硅烷基-12,11-{氧羰基-[E-(N-杂芳基-杂芳基-(RS)或(R)或(S)-烷氧基)羧胺基]亚甲基}红霉素A与硅烷基脱保护剂(如吡啶-氟化氢、或盐酸水溶液)反应,得到化学式(I)的酮内酯化合物,其中R₃是H。

[0627] 对于如上述方式得到的化学式(I)的化合物(其中Q具有例如叔丁氧羰基氨基的取代基),通过在0℃至35℃下在乙腈中与三氟乙酸搅拌1小时接着进行纯化而对叔丁氧基羰基实施脱保护,得到化学式(I)的酮内酯化合物。

[0628] 对于如上述方式得到的化学式(I)的化合物(其中Q具有如O-苄氧基的取代基),通过在25℃至35℃下在氢气气氛中在甲醇中与10%钯碳搅拌1小时接着进行纯化而对苄基实施脱保护,从而得到化学式(I)的酮内酯化合物。

[0629] 制备化学式(I)的化合物(其中R₃是F)的一般步骤

[0630]



[0631] 在25℃至35℃范围的温度下,在合适的碱(如氢化钾或叔丁基钾)和相转移催化剂18-冠-6醚存在下,使甲苯中的(11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-2-氟-6-O-甲基-3-氧代-2'-O-三乙基甲硅烷基-12,11-{氧羰基-[E-(N-羟基)羧胺基]亚甲基}红霉素A与化学式Z-C*H(R₁)-P-Q(其中Z是甲磺酸酯或对硝基苯磺酸酯,R₁、P和Q如前所述)的外消旋或者对映体纯的合适侧链反应,得到相应的醚化的化合物,如(11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-2-氟-6-O-甲基-3-氧代-2'-O-三乙基甲硅烷基-12,11-{氧羰基-[E-(N-杂芳基-杂芳基-(RS)或(R)或(S)-烷氧基)羧胺基]亚甲基}红霉素A。

[0632] 在20℃至35℃范围的温度下在乙腈中,使化合物(11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-2-氟-6-O-甲基-3-氧代-2'-O-三乙基硅烷基-12,11-{氧羰基-[E-(N-杂芳基-杂芳基-(RS)或(R)或(S)-烷氧基)羧胺基]亚甲基}红霉素A与硅烷基脱保护剂(例如吡啶-氟化氢或盐酸水溶液)反应,得到化学式(I)的酮内酯(其中R₃是F)。

[0633] 对于以如上述方式得到的化学式(I)的化合物(其中Q具有如叔丁氧羰基氨基的取代基),通过在0℃至35℃下在乙腈中与三氟乙酸搅拌1小时接着进行纯化而使叔丁氧羰基脱保护,得到化学式(I)的酮内酯化合物。

[0634] 对于以如上述方式得到的化学式(I)的化合物(其中Q具有如O-苄氧基的取代基),通过在25℃至35℃下在氢气气氛中在甲醇中与10%钯碳搅拌1小时接着进行纯化而使苄基脱保护,得到化学式(I)的酮内酯化合物。

[0635] 实施例

[0636] 以下的实施例说明了现在最佳获知的本发明的实施方式。然而,应理解的是,以下内容仅仅是对本发明原理的应用的举例或说明。在不背离本发明精神和范围的情况下,本领域技术人员可以想到许多对组合物、方法和系统的修改和替代。所附权利要求意图是包含这些修改和安排。因此,虽然上面已对本发明进行了具体描述,但以下的实施例提供关于目前认为是最可行和优选的本发明实施方式的进一步的细节。

[0637] 实施例1:

[0638] (11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-2-氟-6-O-甲基-3-氧代-12,11-{氧羰基-[E-N-[(5-嘧啶-2-基-异噁唑-3-基)甲氧基]羧胺基]亚甲基}红霉素A。

[0639] 步骤-1:(11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-2-氟-6-O-甲基-3-氧代-2'-O-三乙基甲硅烷基-12,11-{氧羰基-[E-N-[(5-嘧啶-2-基-异噁唑-3-基)甲氧基]羧胺基]亚甲基}红霉素A的制备:

[0640] 于30℃下向经搅拌的氢化钾(1.46g,30%悬浮于矿物油中)中添加(11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-2-氟-6-O-甲基-3-氧代-2'-O-三乙基甲硅烷基-12,11-{氧羰基-[E-(N-羟基)羧胺基]亚甲基}红霉素A(8g)接着添加溶解于甲苯(300ml)的18-冠-6-

醚(0.660g)。搅拌5分钟。向反应混合物中添加2-(3-溴甲基-异噻唑-5-基)嘧啶(2.9g)。将反应混合物搅拌30分钟。通过倒入饱和氯化铵水溶液中(50ml)而淬灭反应。将混合物用乙酸乙酯(250ml)萃取2次。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥,在真空下蒸发,得到粗产物,利用硅胶柱层析将其纯化(12%至15%丙酮,溶解于己烷),得到5g(产率为53%)灰白色固体状的作为步骤-1产物的标题化合物。

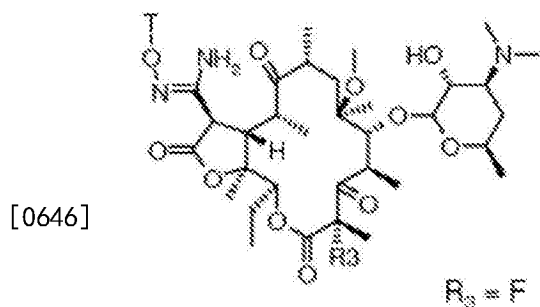
[0641] MS:m/z:961.4(M+1)

[0642] 步骤-2:(11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-2-氟-6-O-甲基-3-氧代-12,11-{氧羰基-[E-N-[(5-嘧啶-2-基-异噻唑-3-基)甲氧基]羧脒基]亚甲基}红霉素A的制备:

[0643] 于30℃下在N₂气氛中将如上述步骤-1中得到的(11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-2-氟-6-O-甲基-3-氧代-2'-O-三乙基硅烷基-12,11-{氧羰基-[E-N-[(5-嘧啶-2-基-异噻唑-3-基)甲氧基]羧脒基]亚甲基}红霉素A(5g)和70%HF-吡啶溶液(0.225ml)在乙腈(50ml)中的混合物搅拌2小时。在反应完成后,通过添加碳酸氢钠水溶液(50ml)而淬灭反应。在真空下将混合物蒸发至一半体积,向残留物中添加水(20ml)得到悬浮液,对悬浮液进行抽滤。将固体用水清洗,然后用醚清洗,得到3.1g白色固体状的实施例-1的标题化合物,产率为71%。

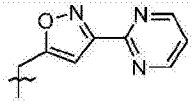
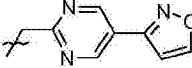
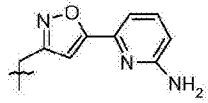
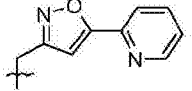
[0644] MS:m/z:847.1(M+1)。

[0645] 下面的实施例是利用上述实施例-1中描述的方法并且使用如下所示的侧链来制备:

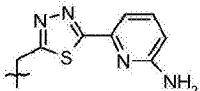
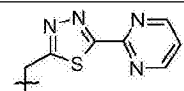
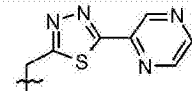
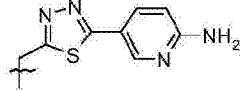
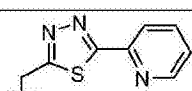
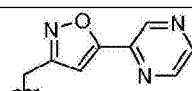
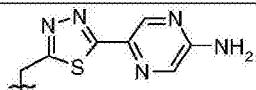
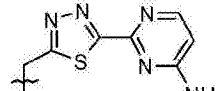
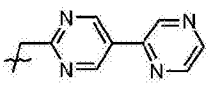
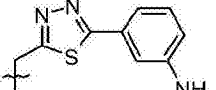


化学式 I

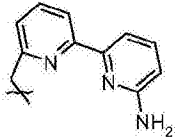
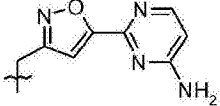
[0647]

实施例序号	T	用于耦合的侧链	Mp(°C)	质谱 (M+1)
2		2-(5-溴甲基-异噁唑-3-基)吡啶	156-158	847.9
3		3-(2-溴甲基-噻唑-5-基)异噁唑	196-197	847.9
4		2-叔丁氧基羰基氨基-6-(3-溴甲基-异噁唑-5-基)吡啶	215-217	861.9
5		2-(3-溴甲基-异噁唑-5-基)吡啶	193-194	846.9

[0648]

6		2-叔丁氧基羰基氨基 -6-(5-溴甲基-1,3,4-噻 二唑-2-基)吡啶	230-23 2	879.0
7		2-(5-溴甲基-1,3,4-噻 二唑-2-基)嘧啶	192-19 4	864.9
8		2-(5-溴甲基-1,3,4-噻 二唑-2-基)吡嗪	223-22 5	864.9
9		2-叔丁氧基羰基氨基 -5-(5-溴甲基-1,3,4-噻 二唑-2-基)吡啶	202-20 4	879.0
10		2-(5-溴甲基-1,3,4-噻 二唑-2-基)吡啶	207-21 0	864.0
11		2-(3-溴甲基-异噁唑 -5-基)吡嗪	196-19 7	847.0
12		2-叔丁氧基羰基氨基 -5-(5-溴甲基-1,3,4-噻 二唑-2-基)吡嗪	178-18 0	879.0
13		6-叔丁氧基羰基氨基 -2-[5-溴甲基-1,3,4-噻 二唑-2-基]嘧啶	210-21 4	879.0
14		2-(2-溴甲基-嘧啶-5- 基)吡嗪	169-17 1	858.1
15		3-叔丁氧基羰基氨基 -1-(5-溴甲基-1,3,4-噻 二唑-2-基)苯	180-18 5	878.1

[0649]

16		2-二(叔丁氧基羰基)氨基-6-(2-溴甲基-吡啶-6-基)吡啶	150-15 2	872.0
17		6-叔丁氧基羰基氨基-2-(3-溴甲基-异噁唑-5-基)嘧啶	-	862.1

[0650] 实施例18:

[0651] (11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-2-氟-6-0-甲基-3-氧代-12,11-{氧羰基-[E-N-[1-(5-吡啶-2-基-1,3,4-噻二唑-2-基)-(S)-乙氧基]羧胺基]亚甲基}红霉素A

[0652] 步骤-1:(11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-2-氟-6-0-甲基-3-氧代-2'-0-三乙基硅烷基-12,11-{氧羰基-[E-N-[1-(5-吡啶-2-基-1,3,4-噻二唑-2-基)-(S)-乙氧基]羧胺基]亚甲基}红霉素A的制备

[0653] 于0℃下向搅拌的(11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-2-氟-6-0-甲基-3-氧代-2'-0-三乙基硅烷基-12,11-{氧羰基-[E-(N-羟基)羧胺基]亚甲基}红霉素A(3.5g)溶解于甲苯(50ml)的溶液中,添加氢化钾(0.07g,30%悬浮于矿物油中)、18-冠-6-醚(0.2g),接着添加(R)-2-(5-(1-对硝基苯磺酰基氧基-乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶(1.5g)。将反应混合物搅拌4小时。通过倒入饱和氯化铵溶液(50ml)中而淬灭反应。将混合物用乙酸乙酯(100ml)萃取2次。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥,在真空下蒸发,得到粗化合物,得到4.0g(92%)糖浆状的步骤-1的产物,将其用于下一步反应。

[0654] MS:m/z:991.3(M+1)

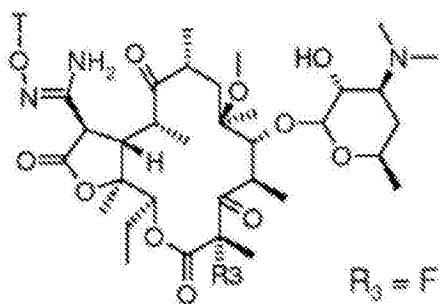
[0655] 步骤-2:(11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-2-氟-6-0-甲基-3-氧代-12,11-{氧羰基-[E-N-[1-(5-吡啶-2-基-1,3,4-噻二唑-2-基)-(S)-乙氧基]羧胺基]亚甲基}红霉素A的制备

[0656] 于30°下在N₂气氛中将溶解于乙腈(40ml)中的上述步骤-1产物(11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-2-氟-6-0-甲基-3-氧代-2'-0-三乙基硅烷基-12,11-{氧羰基-[E-N-[1-(5-噻啶-2-基-1,3,4-噻二唑-2-基)-(S)-乙氧基]羧胺基]亚甲基}红霉素A(4g)和70%HF-吡啶溶液(0.400ml)的混合物搅拌2小时。在反应完成后,通过添加碳酸氢钠水溶液(50ml)淬灭反应。在真空下将混合物蒸发至一半体积。向粗产物中添加水(20ml)得到悬浮液,抽滤。将固体用水清洗接着用醚清洗,得到粗化合物,通过用乙酸乙酯和甲醇(1:4)重结晶而将其纯化,得到1.3g(37%)白色固体状的本发明的2-氟-酮内酯化合物。

[0657] 保留时间为21.29(HPLC纯度为91.66%),M.p.=133-135℃,MS=(m/z)=877.1(M+1)

[0658] 下面的实施例通过实施例18所述的方法制备,并使用相应侧链的对硝基苯磺酰基(nosyl)酯类似物:

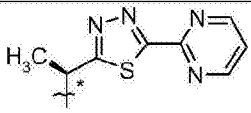
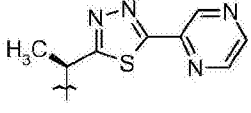
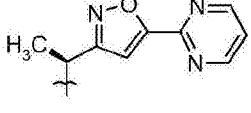
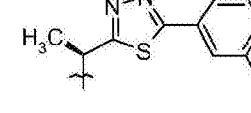
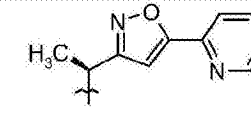
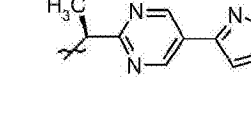
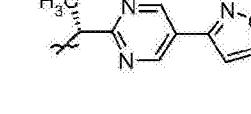
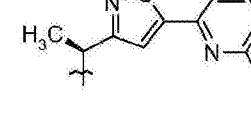
[0659]



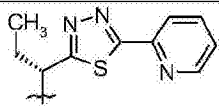
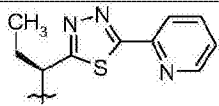
[0660]

实施例序号	T	耦合侧链	Mp(°C)	质量(M+1)
19		(S)-2-叔丁氧基羰基氨基-6-[5-(1-甲基磺酰氧基-乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶	208 -21 0	893.1
20		(R)-2-叔丁氧基羰基氨基-6-[5-(1-甲基磺酰氧基-乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶	230 -23 2	893.1

[0661]

21		(R)-2-[5-(1-甲基磺酰氧基-乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]嘧啶	168 -17 0	879.1
22		(R)-[5-(1-对硝基苯磺酰基氧-乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶	232. 234	879.1
23		(R)-[3-(1-对硝基苯磺酰基氧-乙基)异噻唑-5-基]嘧啶	170 -17 2	861.1
24		(R)-3-叔丁氧基羰基氨基-[5-(1-对硝基苯磺酰基氧-乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯	244 -24 5	892.0
25		(R)-2-[3-(1-对硝基苯磺酰基氧-乙基)异噻唑-5-基]吡啶	194 -19 6	860.1
26		(R)-3-[2-(1-对硝基苯磺酰基氧-乙基)嘧啶-5-基]异噻唑	193 -19 5	861.1
27		(S)-3-[2-(1-对硝基苯磺酰基氧-乙基)嘧啶-5-基]异噻唑	152 -15 4	861.1
28		(R)-2-叔丁氧基羰基氨基-6-[3-(1-对硝基苯磺酰基氧-乙基)异噻唑-5-基]吡啶	205 -20 7	875.1

[0662]

29		(RS)-2-[5-(1-对硝基苯磺酰基氧-丙基)噻二唑-2-基]吡啶	208 -21 0	891.3
30		-2-基]吡啶	210 -21 2	891.3

[0663] 实施例31:

[0664] (11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-6-O-甲基-3-氧代-12,11-{氧羰基-[E-N-[1-(5-吡啶-2-基-1,3,4-噻二唑-2-基)-(RS)-乙氧基]羧胺基]亚甲基}红霉素A

[0665] 步骤-1:(11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-6-O-甲基-2'-O-三乙基甲硅烷基-12,11-{氧羰基-[E-N-[1-(5-吡啶-2-基-1,3,4-噻二唑-2-基)-(RS)-乙氧基]羧胺基]亚甲基}红霉素A的制备

[0666] 于30℃温度下,向搅拌的(11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-6-O-甲基-2'-O-三乙基甲硅烷基-12,11-{氧羰基-[E-(N-羟基)羧胺基]亚甲基}红霉素A(1.5g)溶解于甲苯(20ml)的溶液中添加氢化钾(0.3g,30%悬浮于矿物油)、18-冠-6-醚(0.1g),接着添加(RS)-2-(5-(1-溴-乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶(0.7g)。将该混合物搅拌30分钟。通过倒入饱和氯化铵水溶液中(10ml)而淬灭反应。将混合物用乙酸乙酯(100ml)萃取2次。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥,在真空下蒸发,得到粗产物,利用硅胶柱层析进行纯化(己烷中15%丙酮),得到1.5g(80%)灰白色固体状的步骤-1产物。

[0667] MS=(m/z)=975.3(M⁺)

[0668] 步骤-2:(11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-6-O-甲基-3-氧代-2'-O-三乙基甲硅烷基-12,11-{氧羰基-[E-N-[1-(5-吡啶-2-基-1,3,4-噻二唑-2-基)-(RS)-乙氧基]羧胺基]亚甲基}红霉素A的制备

[0669] 于-10℃下向搅拌的N-氯琥珀酰亚胺(1.5g)溶解于二氯甲烷(75ml)的溶液中添加二甲基硫醚(2ml)。于-10℃下将反应混合物搅拌30分钟。于-40℃下向反应混合物中添加溶解于二氯甲烷(25ml)的步骤-1产物(1.5g)。于-40℃温度下,将所得反应混合物搅拌3小时。添加三乙胺(5ml),于30℃下搅拌一夜。通过倒入饱和碳酸氢钠水溶液(20ml)中而淬灭反应混合物,将混合物用二氯甲烷(50ml)萃取2次。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥,在真空下蒸发,得到粗产物,利用硅胶柱层析进行纯化(己烷中12%丙酮),得到1.2g(80%)半固体状的步骤-2产物。

[0670] MS=(m/z)=973.4(M⁺)

[0671] 步骤-3:(11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-6-O-甲基-3-氧代-12,11-{氧羰基-[E-N-[1-(5-吡啶-2-基-1,3,4-噻二唑-2-基)-(RS)-乙氧基]羧胺基]亚甲基}红霉素A的制备

[0672] 于30℃下,在N₂气氛中将乙腈(20ml)中的步骤-2产物(1.2g)和70%HF-吡啶溶液(0.2ml)混合物搅拌2小时。添加碳酸氢钠水溶液(10ml),将混合物用二氯甲烷(50ml)萃取2

次。将合并的有机层用硫酸钠干燥,在真空下蒸发,得到粗产物。利用硅胶柱层析(在CHCl₃中3%MeOH)纯化该粗产物,得到0.7g(59%)灰白色固体状的标题化合物。

[0673] HPLC分子显示混合物处于44.97(在21.42分钟处)和52.09(在25.25分钟处)的比例。M.p. = 135-137°C, MS = (m/z) = 859.3(M⁺)

[0674] 实施例32:

[0675] (11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-6-O-甲基-3-氧代-12,11-{氧羰基-[E-N-[1-(5-吡啶-2-基-1,3,4-噻二唑-2-基)-(R)-乙氧基]羧脒基]亚甲基}红霉素A的分离

[0676] 在使用VMC-ODS-A柱的制备型HPLC中对实施例31中得到的0.5g非对映异构体混合物进行分离,用氨和乙酸将0.05乙酸铵缓冲液:乙腈(60:40比)的移动相调节至pH 7,流速为18ml/分钟,UV检测(在波长215nm处)。

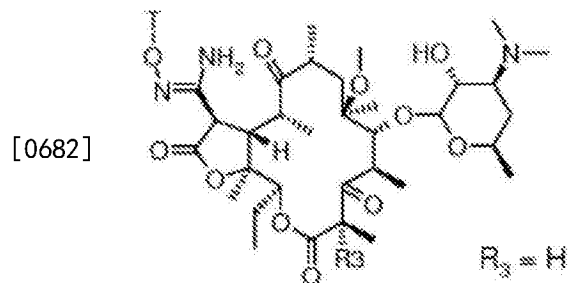
[0677] 以保留时间21.39获得标题化合物(HPLC纯度为93.20%), M.p. = 140-142°C, MS = (m/z) = 860.1(M+1)

[0678] 实施例33:

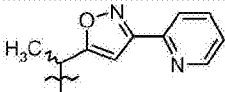
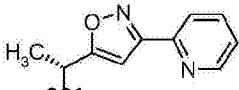
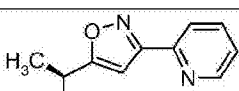
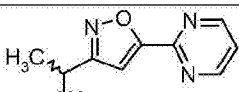
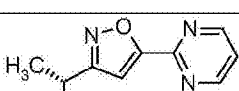
[0679] (11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-6-O-甲基-3-氧代-12,11-{氧羰基-[E-N-[1-(5-吡啶-2-基-1,3,4-噻二唑-2-基)-(S)-乙氧基]羧脒基]亚甲基}红霉素A的分离

[0680] 采用相同的HPLC条件,以保留时间25.11得到标题化合物(HPLC纯度98.52%), M.p. = 128-130°C, MS = (m/z) = 860.1(M+1)。

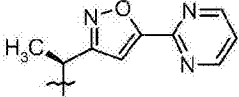
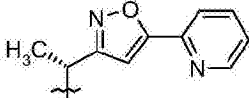
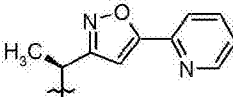
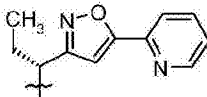
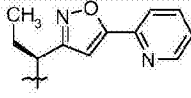
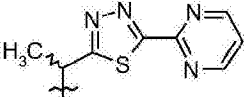
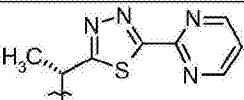
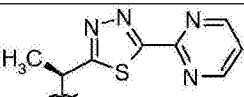
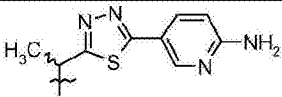
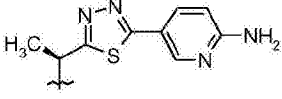
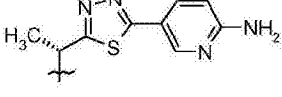
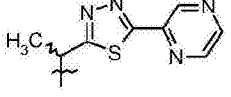
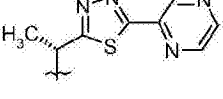
[0681] 下面的实施例是通过采用实施例31中的方法并且使用相应侧链的溴类似物然后利用制备型HPLC分离非对映体混合物而制备。



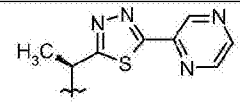
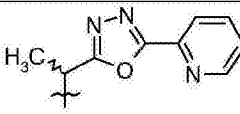
[0683]

实施例序号	T	耦合侧链	Mp(℃)	质 谱 (M+1)
34		(RS)-2-[5-(1- 溴 - 乙基)异噁唑-3-基]吡啶	220-221	842.9
35			216-218	842.9
36			118-120	842.9
37		(RS)-2-[3-(1- 溴 - 乙基)异噁唑-5-基]嘧啶	116-117	843.9
38			241-243	843.9

[0684]

39			121-123	843.9
40		(RS)-2-[3-(1-溴-乙基)异噁唑-5-基]吡啶	210-212	842.9
41			138-140	842.9
42		(RS)-2-[3-(1-溴-丙基)异噁唑-5-基]吡啶	112-114	857.0
43			174-176	857.0
44		(RS)-[5-(1-溴-乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]嘧啶	173-175	861.1
45			204-206	861.1
46			170-172	861.1
47		(RS)-2-叔丁基氧羰基氨基-5-[5-(1-溴-乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶	164-166	875.0
48			170-172	875.1
49			138-140	875.1
50		(RS)-[5-(1-溴-乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡嗪	206-208	861.1
51			178-180	861.1

[0685]

52			206-208	861.1
53		(RS)-2-[5-(1-溴-乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶	120-122	843.1

[0686] 用于制备实施例-33的替代方法:

[0687] (11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-6-0-甲基-3-氧代-12,11-{氧羰基-[E-N-[1-(5-吡啶-2-基-1,3,4-噻二唑-2-基)-(S)-乙氧基]羧胺基]亚甲基}红霉素A

[0688] 步骤-1:(11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-6-0-甲基-2'-0-三乙基硅烷基-12,11-{氧羰基-[E-N-[1-(5-吡啶-2-基-1,3,4-噻二唑-2-基)-(S)-乙氧基]羧胺基]亚甲基}红霉素A的制备

[0689] 于30℃下向搅拌的(11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-6-0-甲基-2'-0-三乙基硅烷基-12,11-{氧羰基-[E-(N-羟基)羧胺基]亚甲基}红霉素A(35.0g)溶解于甲苯(350ml)的溶液中依次添加18-冠-6-醚(1.96g)接着添加叔丁醇钾(5.6g)。将该蓝色的悬浮液搅拌10分钟,得到澄清溶液。于30℃温度下向此溶液中添加固体状的(R)-2-(5-(1-对硝基苯磺酰氧基-乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶(19.4g,由甲基-D-乳酸酯制备)接着添加甲苯(70ml)。于30℃下将反应混合物搅拌30分钟。当TLC显示起始物被完全转化时,用3%氯化铵水溶液(200ml)淬灭反应混合物。(TLC系统:己烷:乙酸乙酯:二氯甲烷5:5:2)。将混合物用乙酸乙酯(250ml)萃取2次。将合并的有机层用盐水清洗,用Na₂SO₄干燥,在真空下蒸发,得到47g黄色泡沫状的粗产物,将其用于下一步反应。

[0690] 质谱(M⁺)=975.4,HPLC=化学纯度=73.7%,非对映异构体纯度=99.42%。

[0691] 步骤-2:(11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-6-0-甲基-3-氧代-2'-0-三乙基硅烷基-12,11-{氧羰基-[E-N-[1-(5-吡啶-2-基-1,3,4-噻二唑-2-基)-(S)-乙氧基]羧胺基]亚甲基}红霉素A的制备

[0692] 于-20℃至-15℃下向经搅拌的N-氯代琥珀酰亚胺(18.02g)溶解于二氯甲烷(180ml)的溶液中添加二甲基硫醚(11.2ml)。于-20℃至-15℃下将反应混合物搅拌30分钟。于-50℃至-40℃下用滴液漏斗向步骤-1产物(46.7g)溶解于二氯甲烷(300ml)的溶液中添加反应混合物。于-40℃至-35℃的温度下将所得反应混合物搅拌3小时。于-40℃下添加三乙胺(15.6ml),于30℃下搅拌至反应混合物变澄清。搅拌下向反应混合物中添加乙酸乙酯(880ml),接着添加0.5N氢氧化钠水溶液(410ml)。在30分钟的搅拌后,分离各层。依次用水(410ml)接着用盐水溶液(410ml)清洗。将有机层用Na₂SO₄干燥,在真空下蒸发,得到49g黄色泡沫,无需纯化将其用于下一步反应。

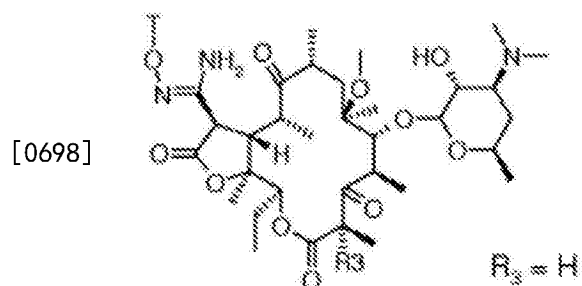
[0693] 质谱(M⁺)=973.3,HPLC=化学纯度=79.35%,手性纯度=97.82%。

[0694] 步骤-3:(11S,21R)-3-脱克拉定糖基-11,12-双脱氧-6-0-甲基-3-氧代-12,11-{氧羰基-[E-N-[1-(5-吡啶-2-基-1,3,4-噻二唑-2-基)-(S)-乙氧基]羧胺基]亚甲基}红霉素A的制备

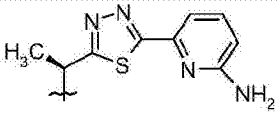
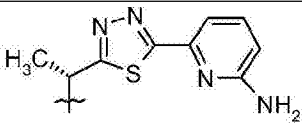
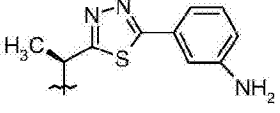
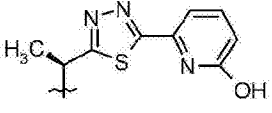
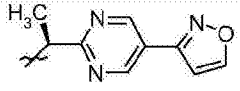
[0695] 于30℃下将步骤-2产物(48g)和2N盐酸水溶液(50ml)在乙腈(125ml)中的混合物搅拌4小时。用水(300ml)稀释该澄清的红色溶液,在低于55℃的温度下在真空下除去约125ml体积的溶剂。使反应混合物冷却至25℃,用乙酸乙酯(150ml)萃取。将水层用碳酸钾水溶液(100ml,18% w/v)碱化。将悬浮液用乙酸乙酯(250ml)萃取2次。将有机层用盐水(150ml)清洗,真空浓缩,得到42g浅棕色泡沫。将粗产物泡沫用温乙醇(40℃,84ml)纯化。于10℃下将悬浮液抽滤。将固体滤饼用冷却的乙醇(10ml)清洗2次。干燥固体,得到22.3g淡黄色粉末,三步后的产率为52%。

[0696] 质谱(M⁺) = 859.3, HPLC化学纯度 = 96.48%, M.p. = 135-137℃。

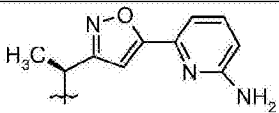
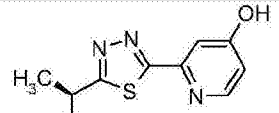
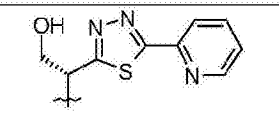
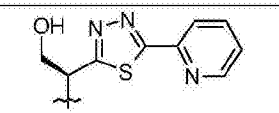
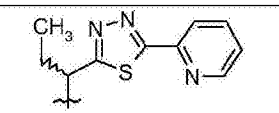
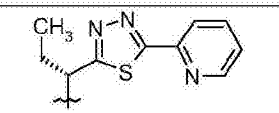
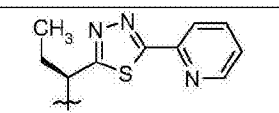
[0697] 下面的实施例是通过采用实施例33中描述的方法并且使用各自侧链的响应的对硝基苯磺酰基(nosyl)酯或者甲磺酸酯类似物而制备:



[0699]

实施例序号	T	偶合侧链	Mp(°C)	质量(M+1)
54		(R)-2-叔丁氧基羰基氨基-6-[5-(1-甲基磺酰氧基-乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶	197-200	875.0
55		(S)-2-叔丁氧基羰基氨基-6-[5-(1-甲基磺酰氧基-乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶	205-207	875.1
56		(R)-3-叔丁氧基羰基氨基-[5-(1-对硝基苯磺酰氧基-乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯	242-244	874.0
57		(R)-2-苄氧基-6-[5-(1-对硝基苯磺酰氧基-乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡啶	168-170	876.0
58		(R)-3-[2-(1-对硝基苯磺酰氧基-乙基)噻啶-5-基]异噁唑	172-174	843.1

[0700]

59		(R)-2-叔丁氧基羰基氨基-6-[3-(1-对硝基苯磺酰氧基-乙基)异噁唑-5-基]吡啶	170-172	858.0
60		(R)-4-苄氧基-2-[5-(1-对硝基苯磺酰氧基-乙基)异噁唑-2-基]吡啶	150-152	876.0
61		(RS)-2-[5-(2-叔丁基二甲基硅烷氧基-1-对硝基苯磺酰氧基-乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡啶	96-105	876.0
62		(RS)-2-[5-(1-对硝基苯磺酰氧基-丙基)-噁二唑-2-基]吡啶	98-108	876.0
63		(RS)-2-[5-(1-对硝基苯磺酰氧基-丙基)-噁二唑-2-基]吡啶	140-144	874.0
64		(RS)-2-[5-(1-对硝基苯磺酰氧基-丙基)-噁二唑-2-基]吡啶	206-208	874.0
65		(RS)-2-[5-(1-对硝基苯磺酰氧基-丙基)-噁二唑-2-基]吡啶	186-188	874.0

[0701] 生物研究方案和生物活性

[0702] 本发明化合物的体外评价

[0703] 通过依照标准CLSI琼脂稀释法测定最低抑菌浓度(MIC),而评价本发明化合物的抗菌活性。用于预培养和主要培养的培养基分别是胰蛋白酶大豆肉汤(蒂福科公司(Difco))和穆勒-辛顿(Mueller-Hinton)培养基(蒂福科公司(Difco))。分别用5%绵羊血补充穆勒-辛顿琼脂用以培养链球菌和肺炎球菌,用血红蛋白和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)补充穆勒-辛顿琼脂用以培养流感嗜血杆菌。用缓冲的生理盐水(pH 7.2)将一夜培养物稀释至最终细胞密度为 5×10^6 - 10^7 CFU/ml,用复制器(丹利氏多点接种器(Denley's multipoint inoculator),英国)将各细菌悬浮液涂布在含有各种浓度抗菌剂的穆勒-辛顿琼脂板上。最终的接种量约为 10^4 CFU/点。将板在37℃下培养18小时。MIC(最低抑菌浓度)的定义是抗菌剂抑制琼脂上可见微生物生长的最低浓度。

[0704] 本发明的化合物抑制这些细菌生长的MIC是在约0.007-0.25mcg/ml(肺炎链球菌

敏感菌株,泰利霉素MIC=0.007-0.015mcg/ml)、0.007-2.0mcg/ml(肺炎链球菌mef菌株,泰利霉素MIC=0.015-1.0mcg/ml)、0.007-2.0mcg/ml(肺炎链球菌ermb菌株,泰利霉素MIC=0.007-0.50mcg/ml)、0.12->16mcg/ml(肺炎链球菌3773,一种高水平ermb的菌株,泰利霉素MIC=4.0mcg/ml)、0.12->16mcg/ml(酿脓链球菌3530,一种高水平ermb的菌株,泰利霉素MIC=16.0mcg/ml)、1-8mcg/ml(流感嗜血杆菌,泰利霉素MIC=4.0-8.0mcg/ml)。

[0705] 本发明化合物的体内评价

[0706] 通过向腹腔内感染(5×10^7 - 1×10^8 CFU/只)肺炎链球菌3773的小鼠组(6只小鼠/剂量组)口服给予化合物而测定ED₅₀,由此评价本发明化合物的体内疗效。在感染后的1小时和4小时,给予2剂量的本发明化合物和泰利霉素。在第7天,应用各剂量组中的动物存活百分率来确定ED₅₀(保护50%受感染小鼠的剂量)。

[0707] 与泰利霉素(ED₅₀=75-100mg/Kg)相比,本发明化合物中的部分化合物在小鼠中显示针对肺炎链球菌3773感染的优良口服疗效(ED₅₀=6.25-50mg/Kg)。