

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07C237/26

A61K 31/65



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 93108134.3

[45]授权公告日 1997 年 3 月 12 日

[11] 授权公告号 CN 1034216C

[22]申请日 93.7.1 [24]颁证日 96.9.21

[21]申请号 93108134.3

[30]优先权

[32]92.8.13 [33]US[31]07/928,589

[73]专利权人 美国氰胺公司

地址 美国康涅狄格州

[72]发明人 费尔克·E·萨姆 文·J·李

雷蒙德·T·泰斯塔

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 林蕴和

审查员 刘桂明

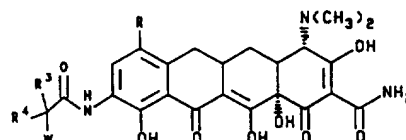
权利要求书 15 页 说明书 48 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 7-(取代)-9-[(取代甘氨酸)酰氨基]-6-
脱甲基-6-脱氧四环素

[57]摘要

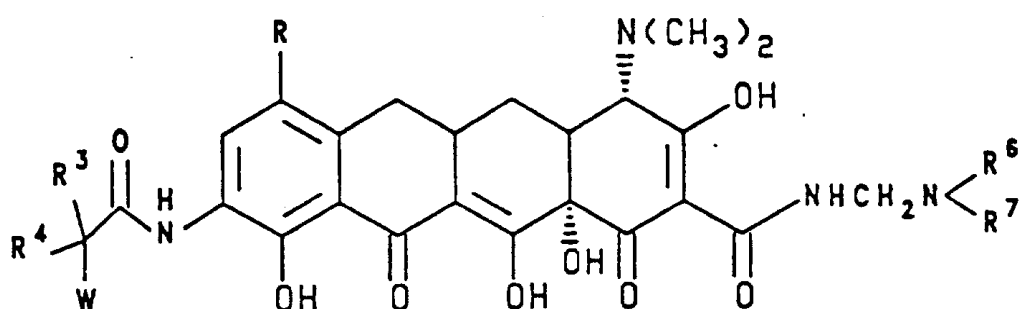
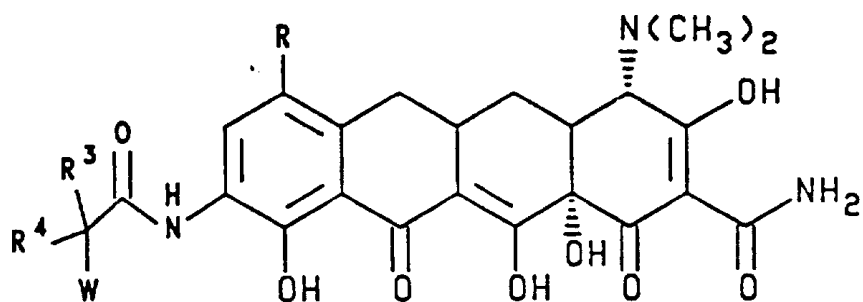
本发明提供如下式的化合物:

其中 R, R³, R⁴ 和 W 如说明书中定义,这些化合物
作为抗菌剂用。



权利要求书

1. 一种化合物,其特征在于,其结构式为:



其中:

R 为选自溴,氯,氟和碘的卤素;或 $R = -NR^1R^2$ 和

当 $R = -NR^1R^2$, $R^1 =$ 氢时, $R^2 =$ 甲基,乙基,正-丙基,1-甲乙基,正-丁基,1-甲丙基,2-甲丙基或 1,1-二甲乙基;

当 $R^1 =$ 甲基或乙基时, $R^2 =$ 甲基,乙基,正-丙基,1-甲乙基,正-丁基,1-甲丙基或 2-甲丙基;

当 $R^1 =$ 正-丙基时, $R^2 =$ 正-丙基,1-甲乙基,正-丁基,1-甲丙基或 2-甲丙基;

当 $R^1 =$ 1-甲乙基时, $R^2 =$ 正-丁基,1-甲丙基或 2-甲丙基;

当 R^1 = 正-丁基时, R^2 = 正-丁基, 1-甲丙基或 2-甲丙基;

当 R^1 = 1-甲丙基时, R^2 = 2-甲丙基;

R^3 选自氢; 选自丁基, 异丁基, 戊基, 己基, 庚基和辛基的直链或带支链 (C_4 — C_8) 烷基; 选自硫甲基, α -硫乙基, α -硫基-1-甲乙基和 α -硫丙基的 α -硫基 (C_1 — C_4) 烷基; 选自羟甲基, α -羟乙基, α -羟基-1-甲乙基和 α -羟丙基的 α -羟基 (C_1 — C_4) 烷基; 羧基 (C_1 — C_8) 烷基; 选自苯基, α -萘基和 β -萘基的 (C_6 — C_{10}) 芳基; 取代 (C_6 — C_{10}) 芳基 (取代基选自羟基, 卤素, (C_1 — C_4) 烷氧基, 三卤代 (C_1 — C_3) 烷基, 硝基, 氨基, 氰基, (C_1 — C_4) 烷氧羰基, (C_1 — C_3) 烷氧基和羧基); 选自苄基, 1-苯乙基, 2-苯乙基和苯丙基的 (C_7 — C_9) 芳烷基; 取代 (C_7 — C_9) 芳烷基 (取代基选自卤素, (C_1 — C_4) 烷基, 硝基, 羟基, 氨基, 单或二-取代 (C_1 — C_4) 烷氨基, (C_1 — C_4) 烷氧基, (C_1 — C_4) 烷磺酰基, 氰基和羧基;

R^4 选自氢和选自甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 戊基和己基的 (C_1 — C_6) 烷基;

当 R^3 与 R^4 不同时, 不对称碳原子 (即带取代基 W 的碳原子) 的立体化学可以是外消旋物 (DL) 或单个对映体 (L 或 D);

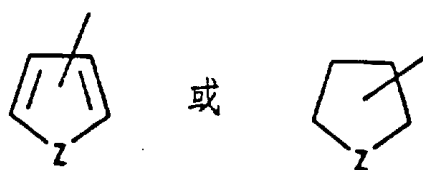
W 选自羟氨基; 庚基, 辛基, 壬基, 癸基, 十一烷基或十二烷基取代的 (C_7 — C_{12}) 直链或带支链烷基单取代氨基及所述带支链烷基单取代氨基的非对映体和对映体; 选自三氟甲基, 2,2,2-三氟乙基, 3,3,3-三氟丙基, 3,3,3,2,2-五氟丙基, 2,2-二氟丙基, 4,4,4-三氟丁基或 3,3-二氟丁基的 (C_1 — C_4) 直链或带支链的氟烷氨基; 环丙基, 反式-1,2-二甲环丙基, 顺式-1,2-二甲环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 环庚基, 环辛基, 双环[2.2.1]-2-庚基或双环[2.2.2]-2-辛基取代的 (C_3 — C_8) 环烷单取代氨基及所述 (C_3 — C_8) 环烷单取代氨基的非对映体和对映体; (环丙) 甲基, (环丙) 乙基, (环丁) 甲基, (反式-2-甲环丙) 甲基或 (顺式-2-甲环丁) 甲基取代的 [(C_4 — C_{10}) 环烷] 烷单取代氨基; 烯丙基, 3-丁烯基, 2-丁烯基 (顺式或反式), 2-戊烯基, 丙炔基, 4-

辛烯基, 2,3-二甲基-2-丁烯基, 3-甲基-2-丁烯基, 2-环戊烯基或 2-环己烯基取代的(C_3-C_{10})链烯基和炔基单取代氨基; 苯基或萘基取代的(C_6-C_{10})芳基单取代氨基; 苄基, 2-苯乙基, 1-苯乙基, 2-(萘)甲基, 1-(萘)甲基或苯丙基取代的(C_7-C_{10})芳烷氨基; 取代(C_6-C_{10})芳基单取代氨基(取代基选自(C_1-C_5)酰基, (C_1-C_5)酰氨基, (C_1-C_4)烷基, 单或二取代(C_1-C_8)烷氨基, (C_1-C_4)烷氧基, (C_1-C_4)烷氧羰基, (C_1-C_4)烷磺酰基, 氨基, 羧基, 氰基, 卤素, 羟基, 硝基和三卤代(C_1-C_3)烷基); 二丁基, 二异丁基, 二-仲-丁基, 二戊基, 二异戊基, 二-仲-戊基, 二己基, 二异己基或二-仲-己基取代的直链或带支链的对称二取代(C_6-C_{14})烷氨基; 二环丙基, 二环丁基, 二环戊基, 二(二环丙)甲基, 二环己基或二环庚基取代的对称二取代(C_6-C_{14})环烷氨基; 取代碳原子总数不超过 14 的直链或带支链的不对称二取代(C_3-C_{14})烷氨基; 取代碳原子总数不超过 14 的不对称二取代(C_4-C_{14})环烷氨基; (C_2-C_8)氮杂环烷基及取代基选自 4-甲基哌啶, 4-羟基哌啶, 4-(羟甲基)哌啶, 4-(氨基甲基)哌啶, 顺式-3,4-二甲吡咯烷基, 反式-3,4-二甲吡咯烷基, 2-氮杂双环[2.1.1]-2-己基, 5-氮杂双环[2.1.1]-5-己基, 2-氮杂双环[2.2.1]-2-庚基, 7-氮杂双环[2.2.1]-7-庚基, 2-氮杂双环[2.2.2]-2-辛基的取代(C_2-C_8)氮杂环烷基及所述(C_2-C_8)氮杂环烷基和取代的(C_2-C_8)氮杂环烷基的非对映体和对映体; 2-(C_1-C_3)烷吗啉基, 3-(C_1-C_3)烷异噁唑烷基, 四氢噁嗪基或 3,4-二氢噁嗪基取代的取代 1-氮杂氧杂环烷基; [1,n]-二氮杂环烷基及选自哌嗪基, 2-(C_1-C_3)烷哌嗪基, 4-(C_1-C_3)烷哌嗪基, 2,4-二甲哌嗪基, 4-(C_1-C_4)烷氧哌嗪基, 4-(C_6-C_{10})芳氧哌嗪基, 4-羟哌嗪基, 2,5-二氮杂双环[2.2.1]-2-庚基, 2,5-二氮杂-5-甲双环[2.2.1]-2-庚基, 2,3-二氮杂-3-甲双环[2.2.2]-2-辛基或 2,5-二氮杂-5,7-二甲双环[2.2.2]-2-辛基的取代[1,n]-二氮杂环烷基及所述[1,n]-二氮杂环烷基和取代的[1,n]-二氮杂环烷基的非对

映体或对映体;1-氮杂硫杂环烷基和选自硫代吗啉基,2-(C₁—C₃)烷硫代吗啉基或3-(C₃—C₆)环烷硫代吗啉基的取代1-氮杂硫杂环烷基;N-吡咯基及选自1-咪唑基,2-(C₁—C₃)-烷基-1-咪唑基,3-(C₁—C₃)烷基-1-咪唑基,1-吡咯基,2-(C₁—C₃)烷基-1-吡咯基,3-(C₁—C₃)烷基-1-吡咯基,1-吡唑基,3-(C₁—C₃)烷基-1-吡唑基,吡啶基,1-(1,2,3-三唑基),4-(C₁—C₃)烷基-1-(1,2,3-三唑基),5-(C₁—C₃)烷基-1-(1,2,3-三唑基),4-(1,2,4-三唑基),1-四唑基,2-四唑基或苯并咪唑基的取代N-吡咯基;所述杂环选自2-或3-呋喃基,2-或3-噻吩基,2-,3-或4-吡啶基,2-或5-哒嗪基,2-吡嗪基,2-(咪唑基),(苯并咪唑基)或(苯并噻吩基)的(杂环)氨基和取代的(杂环)氨基(取代基选自直链或带支链的(C₁—C₆)烷基);选自2-或3-呋喃甲氨基,2-或3-噻吩甲氨基,2-,3-或4-吡啶甲氨基,2-或5-哒嗪甲氨基,2-吡嗪甲氨基,2-(咪唑)甲氨基,(苯并咪唑)甲氨基,或(苯并噻吩)甲氨基的(杂环)甲氨基及取代的(杂环)甲氨基(取代基选自直链或带支链的(C₁—C₆)烷基);选自氨基乙酸,α-氨基丙酸,β-氨基丙酸,α-丁酸或β-氨基丁酸的羧酸(C₂—C₄)烷氨基及所述羧酸(C₂—C₄)烷氨基的对映体;选自1,1-二甲胂基,N-氨基哌啶基,1,1-二乙胂基或N-氨基吡咯烷基的1,1-二取代胂基;取代基选自甲氧基,乙氧基,正-丙氧基,1-甲乙氧基,正-丁氧基,2-甲丙氧基或1,1-二甲乙氧基的取代(C₁—C₄)烷氧氨基;选自环丙氧基,反式-1,2-二甲环丙氧基,顺式-1,2-二甲环丙氧基,环丁氧基,环戊氧基,环己氧基,环庚氧基,环辛氧基,双环[2.2.1]-2-庚氧基或双环[2.2.2]-2-辛氧基的(C₃—C₈)环烷氧氨基及所述(C₃—C₈)环烷氧氨基的非对映体和对映体;选自苯氧氨基,1-萘氧氨基或2-萘氧氨基的(C₆—C₁₀)芳氧氨基;苄氧基,2-苯乙氧基,1-苯乙氧基,2-(萘)甲氧基,1-(萘)甲氧基或苯丙氧基取代的(C₇—C₁₁)芳烷氧氨基;选自2-(甲酰氨基)乙基,2-(乙酰氨基)乙基,2-(丙酰氨基)乙基,2-(乙酰氨基)丙基或2-(甲酰氨基)丙基取代的

[β 或 γ -(C_1-C_3) 酰基酰氨基] 烷氨基及所述 [β 或 γ -(C_1-C_3) 酰基酰氨基] 烷氨基的对映体; 2-甲氧乙基, 2-乙氧乙基, 2,2-二乙氧乙基, 2-甲氧丙基, 3-甲氧丙基, 3-乙氧丙基或 3,3-二乙氧丙基取代的 β 或 γ -(C_1-C_3) 烷氧烷氨基及所述 β 或 γ -(C_1-C_3) 烷氧烷氨基的对映体; 2-羟乙基, 2-羟丙基, 3-羟丙基或 4-羟丁基取代的 β , γ 或 δ (C_2-C_4) 羟烷氨基; 或 R^3 和 W 都选自 $-(CH_2)_n(R^5)N-$, $n=3-4$, 和 $-CH_2CH(OH)CH_2(R^5)N-$, 其中 R^5 选自氢和 (C_1-C_3) 酰基, 此酰基选自甲酰基, 乙酰基, 丙酰基和 (C_2-C_3) 卤代酰基, 此卤代酰基选自氯代乙酰基, 溴代乙酰基, 三氟乙酰基, 3,3,3-三氟丙酰基或 2,3,3-三氟丙酰基;

R^6 选自氢; 选自甲基, 乙基, 正-丙基或 1-甲乙基的直链或带支链 (C_1-C_3) 烷基; 选自苯基, α -萘基或 β -萘基的 (C_6-C_{10}) 芳基; (C_7-C_9) 芳烷基, 例如苺基, 1-苺乙基, 2-苺乙基或苺丙基; 选自五元芳族杂环或带有 N, O, S 或 Se 之一杂原子含苯并或吡啶并环的饱和杂环其结构式:



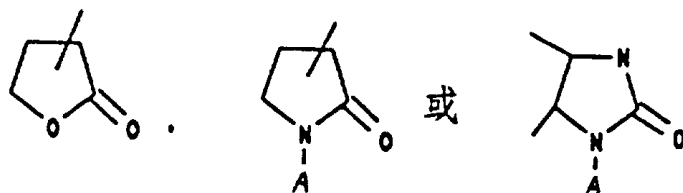
$Z=N, O, S$ 或 Se

例如吡咯基, N-甲基吡咯基, 吡咯基, 2-吡咯烷基, 3-吡咯烷基, 2-吡咯啉基, 四氢呋喃基, 呋喃基, 苯并呋喃基, 四氢噻吩基, 噻吩基, 苯并噻吩基或硒唑基, 或带有 N, O, S 或 Se 中任何二个杂原子的含苯并或吡啶并环的五元芳环, 其结构式:



Z 或 $Z'=N, O, S$ 或 Se

例如咪唑基,吡唑基,苯并咪唑基,噁唑基,苯并噁唑基,引唑基,噻唑基,苯并噻唑基,3-烷基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或吡啶咪唑基,或带有一个或二个 N,O,S 或 Se 杂原子且在其邻位碳原子上带有 O 杂原子的五元饱和环;



(A 选自氢;直链或带支链的(C_1-C_4)烷基; C_6 -芳基,取代的 C_6 -芳基(取代基选自卤素, (C_1-C_4)烷氧基,三卤代(C_1-C_3)烷基,硝基,氨基,氰基, (C_1-C_4)烷氧羰基, (C_1-C_3)烷氨基或羧基);选自苄基,1-苯乙基,2-苯乙基或苯丙基的(C_7-C_9)芳烷基)

例如 γ -丁内酰胺, γ -丁内酯,咪唑啉酮或 N-氨基咪唑啉酮,或带有一到三个 N 杂原子的六元芳环,例如吡啶基,哒嗪基,吡嗪基,对称-三嗪基,不对称-三嗪基,嘧啶基或(C_1-C_3)烷基硫代哒嗪基,或带有一个或二个 N,O,S 或 Se 杂原子且在其邻位碳原子上带有 O 杂原子的六元饱和环,例如 2,3-二氧代-1-哌嗪基,4-乙基-2,3-二氧代-1-哌嗪基,4-甲基-2,3-二氧代-1-哌嗪基,4-环丙基-2-二氧代-1-哌嗪基,2-二氧代吗啉基,2-二氧代硫代吗啉基;或 $-(CH_2)_nCOOR^8$,其中 $n=0-4$ 且 R^8 选自氢;选自甲基,乙基,正-丙基或 1-甲乙基的直链或带支链的(C_1-C_3)烷基;或选自苯基, α -萘基,或 β -萘基的(C_6-C_{10})芳基; R^7 选自氢;选自甲基,乙基,正-丙基或 1-甲乙基的直链或带支链的(C_1-C_3)烷基;选自苯基, α -萘基或 β -萘基的(C_6-C_{10})芳基;如为苄基,1-苯乙基,2-苯乙基或苯丙基的(C_7-C_9)芳烷基;选自五元芳族杂环或带 N,O,S 或 Se 杂原子之一的含苯并或吡啶并环的饱和杂环,其结构式:



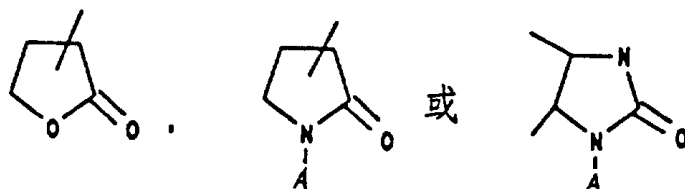
$Z=N, O, S$ 或 Se

例如吡咯基, N-甲基吡咯基, 吡咯基, 2-吡咯烷基, 3-吡咯烷基, 2-吡咯啉基, 四氢呋喃基, 呋喃基, 苯并呋喃基, 四氢噻吩基, 噻吩基, 苯并噻吩基或硒唑基, 或带有 N, O, S 或 Se 中任何二个杂原子的含苯并或吡啶并环的五元芳环, 其结构式:



Z 或 $Z'=N, O, S$ 或 Se

例如咪唑基, 吡唑基, 苯并咪唑基, 噁唑基, 苯并噁唑基, 吡唑基, 噻唑基, 苯并噻唑基, 3-烷基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或吡啶咪唑基, 或带有一个或二个 N, O, S 或 Se 杂原子且在其邻位碳原子上带有 O 杂原子的五元饱和环;



(A 选自氢; 直链或带支链的 (C_1-C_4) 烷基; C_6 -芳基, 取代的 C_6 -芳基 (取代基选自卤素, (C_1-C_4) 烷氧基, 三卤代 (C_1-C_3) 烷基, 硝基, 氨基, 氰基, (C_1-C_4) 烷氧羰基, (C_1-C_3) 烷氨基或羧基); 选自苄基, 1-苯乙基, 2-苯乙基或苯丙基的 (C_7-C_9) 芳烷基)

例如 γ -丁内酰胺, γ -丁内酯, 咪唑啉酮或 N-氨基咪唑啉酮, 或带有一到三个 N 杂原子的六元芳环, 例如吡啶基, 哒嗪基, 吡嗪基, 对称-三嗪基, 不对称-三嗪基, 嘧啶基或 (C_1-C_3) 烷基硫代哒嗪基, 或带有一个或二个 N, O, S 或 Se 杂原子且在其邻位碳原子上带有 O 杂原子的六元饱和环, 例如 2,3-二氧代-1-哌嗪基, 4-乙基-2,3-二氧代-1-哌嗪基, 4-甲基-2,3-二氧代-1-哌嗪基, 4-环丙基-2-二氧代-1-哌嗪基, 2-二氧代吗啉基, 2-二氧代硫代吗啉基; 或 $-(CH_2)_nCOOR^8$, 其中 $n=$

0—4 且 R^8 选自氢;选自甲基,乙基,正-丙基或 1-甲乙基的直链或带支链的 $(C_1—C_3)$ 烷基;或选自苯基, α -萘基,或 β -萘基的 $(C_6—C_{10})$ 芳基; R^6 和 R^7 不同时为氢;

或 R^6 和 R^7 同时为 $-(CH_2)_2B(CH_2)_2-$, 其中 B 选自 $(CH_2)_n$ ($n=0—1$), $-NH$, $-N(C_1—C_3)$ 烷基(直链或带支链), $-N(C_1—C_4)$ 烷氧基, 氧, 硫或选自(L 或 D)脯氨酸, 乙基(L 或 D)脯氨酸酯, 吗啉, 吡咯烷或哌啶的取代同族元素;和药理学可接受的有机和无机盐或金属络合物。

2. 如权利要求 1 的化合物,其特征在于其中: R 为选自溴,氯和碘的卤素;或 $R=-NR^1R^2$ 和当 $R=-NR^1R^2$, $R^1=$ 甲基或乙基时, $R^2=$ 甲基或乙基,

R^3 选自氢;

R^4 选自氢和选自甲基或乙基的 $(C_1—C_2)$ 烷基;

当 R^3 与 R^4 不同时,不对称碳原子(即带取代基 W 的碳原子)的立体化学可以是外消旋物(DL)或单个对映体(L 或 D);

W 选自由庚基,辛基,壬基,癸基,十一烷基或十二烷基取代的 $(C_7—C_{12})$ 直链或带支链烷基单取代氨基及所述带支链烷基单取代氨基的非对映体和对映体;选自 2,2,2-三氟乙基,或 3,3,3-三氟丙基的 (C_2) 氟烷基;

由环丙基,环丁基,环戊基或环己基取代的 $(C_3—C_6)$ 环烷单取代氨基及所述 $(C_3—C_6)$ 环烷单取代氨基的非对映体和对映体;由(环丙)甲基或(环丙)乙基取代的 $[(C_4—C_5)$ 环烷]烷单取代氨基;由烯丙基或丙炔基取代的 $(C_3—C_4)$ 链烯基和炔基单取代氨基; $(C_2—C_7)$ 氮杂环烷基及由 4-甲基哌啶,4-羟基哌啶或 4-(羟甲基)哌啶取代的 $(C_2—C_7)$ 氮杂环烷基;由 2- $(C_1—C_3)$ 烷吗啉基取代的取代 1-氮杂氧杂环烷基;选自哌嗪基或 4- $(C_1—C_3)$ 烷哌嗪基的 $[1,n]$ -二氮杂环烷基和取代的 $[1,n]$ -二氮杂环烷基;选自硫代吗啉基或 2- $(C_1—C_3)$ 烷硫代

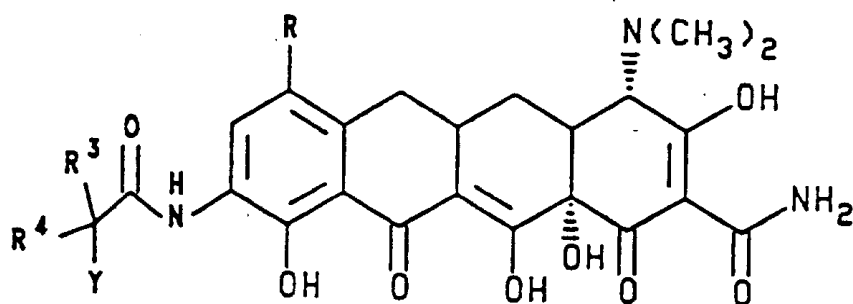
吗啉基的 1-氮杂硫杂环烷基和取代的 1-氮杂硫杂环烷基;选自 2-或 3-噻吩甲氨基或 2-,3-或 4-吡啶甲氨基的(杂环)甲氨基;选自 1,1-二甲胂基或 N-氨基哌啶基的 1,1-二取代胂基;由 2-(乙酰氨基)乙基取代的[β 或 γ -(C_1-C_3)酰基酰氨基]烷氨基;由 2-甲氧乙基,2-乙氧乙基,2,2-二乙氧乙基,2-甲氧丙基或 3-甲氧丙基取代的 β 或 γ -(C_1-C_3)烷氧烷氨基;选自 4-羟丁基和 3-羟丙基的 β , γ 或 δ -(C_2-C_4)羟烷氨基;或 R^3 和 W 都选自 $-(CH_2)_n(R^5)N-$, $n=3$ 和 R^5 选自氢和三氟乙酰基;

R^6 选自氢;选自甲基,乙基,正-丙基或 1-甲乙基的直链或带支链(C_1-C_3)烷基;

R^7 选自氢;选自甲基,乙基,正-丙基或 1-甲乙基的直链或带支链的(C_1-C_3)烷基; R^6 和 R^7 不同时为氢;

或 R^6 和 R^7 同时为 $-(CH_2)_2B(CH_2)_2-$, 其中 B 选自 $(CH_2)_n$ ($n=0-1$), $-NH$, $-N(C_1-C_3)$ 烷基(直链或带支链), $-N(C_1-C_4)$ 烷氧基, 氧, 硫或选自(L 或 D)脯氨酸, 乙基(L 或 D)脯氨酸酯, 吗啉, 吡咯烷或哌啶的取代同族元素;和药理学可接受的有机和无机盐或金属络合物。

3. 一种化合物,其特征在于结构式为:



其中:

Y 选自 $(CH_2)_nX$, $n=0-5$, X 为选自溴,氯,氟或碘的卤素, R 为选自

溴, 氯, 氟和碘的卤素; 或 $R = -NR^1R^2$ 和当 $R = -NR^1R^2$, $R^1 = \text{氢}$ 时, $R^2 = \text{甲基, 乙基, 正-丙基, 1-甲乙基, 正-丁基, 1-甲丙基, 2-甲丙基或 1,1-二甲乙基}$;

和当 $R^1 = \text{甲基或乙基}$ 时,

$R^2 = \text{甲基, 乙基, 正-丙基, 1-甲乙基, 正-丁基, 1-甲丙基或 2-甲丙基}$;

和当 $R^1 = \text{正-丙基}$ 时,

$R^2 = \text{正-丙基, 1-甲乙基, 正-丁基, 1-甲丙基或 2-甲丙基}$;

和当 $R^1 = \text{1-甲乙基}$ 时,

$R^2 = \text{正-丁基, 1-甲丙基或 2-甲丙基}$;

和当 $R^1 = \text{正-丁基}$ 时,

$R^2 = \text{正-丁基, 1-甲丙基或 2-甲丙基}$;

和当 $R^1 = \text{1-甲丙基}$ 时,

$R^2 = \text{2-甲丙基}$;

R^3 选自氢; 选自丁基, 异丁基, 戊基, 己基, 庚基和辛基的直链或带支链的 (C_4-C_8) 烷基; 选自巯甲基, α -巯乙基, α -巯基-1-甲乙基和 α -巯丙基的 α -巯基 (C_1-C_4) 烷基; 选自羟甲基, α -羟乙基, α -羟基-1-甲乙基和 α -羟丙基的 α -羟基 (C_1-C_4) 烷基; 羧基 (C_1-C_8) 烷基; 选自苯基, α -萘基和 β -萘基的 (C_6-C_{10}) 芳基; 取代 (C_1-C_{10}) 芳基取代基选自羟基, 卤素 (C_1-C_4) 烷氧基, 三卤代 (C_1-C_3) 烷基, 硝基, 氨基, 氰基, (C_1-C_4) 烷氧羰基, (C_1-C_3) 烷氨基和羧基; 选自苄基, 1-苯乙基, 2-苯乙基和苯丙基的 (C_7-C_9) 芳烷基; 取代 (C_7-C_9) 芳烷基 (取代基选自卤素, (C_1-C_4) 烷基, 硝基, 羟基, 氨基, 单或二-取代 (C_1-C_4) 烷氨基, (C_1-C_4) 烷氧基, (C_1-C_4) 烷磺酰基, 氰基和羧基);

R^4 选自氢和选自甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 戊基和己基的 (C_1-C_6) 烷基;

当 R^3 与 R^4 不同时, 不对称碳原子 (即带取代基 W 的碳原子) 的立体化学可以是外消旋物 (DL) 或单个对映体 (L 或 D); 和药理学可接受

的有机和无机盐或金属络合物。

4. 如权利要求 3 的化合物,其特征在于其中:

Y 选自 $(\text{CH}_2)_n\text{X}$, $n=0-5$, X 为选自溴,氯,氟或碘的卤素;R 为选自溴,氯和碘的卤素;或

$\text{R} = -\text{NR}^1\text{R}^2$

和当 $\text{R} = -\text{NR}^1\text{R}^2$, $\text{R}^1 =$ 甲基或乙基时;

$\text{R}^2 =$ 甲基或乙基,

R^3 选自氢;

R^4 选自氢和选自甲基和乙基的 (C_1-C_2) 烷基;

当 R^3 与 R^4 不同时,不对称碳原子(即带取代基 W 的碳原子)的立体化学可以是外消旋物(DL)或单个对映体(L 或 D);和药理学可接受的有机和无机盐或金属络合物。

5. 如权利要求 1 或 2 的化合物,其特征在于,所述盐或络合物包括:氢氯酸盐,氢溴酸盐,氢碘酸盐,磷酸盐,硝酸盐,硫酸盐,乙酸盐,苯甲酸盐,柠檬酸盐,巯基丙氨酸盐,富马酸盐,甘醇酸盐,马来酸盐,琥珀酸盐,酒石酸盐,烷基磺酸盐,芳基磺酸盐,铝盐,钙盐,铁盐,镁盐或锰盐。

6. 如权利要求 1 的化合物,其特征在于它为:

[4S-(4 α ,12 α)]-9-[[[(环丙甲基)氨基]乙酰基]氨基]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧化代-2-并四苯甲酰胺二氢氯化物;

[4S-(4 α ,12 α)]-9-[[[(2,2-二乙氧乙基)氨基]乙酰基]氨基]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧化代-2-并四苯甲酰胺二氢氯化物;

[4S-(4 α ,12 α)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-9-[[[2-(甲氧乙基)氨基]乙酰基]氨基]-1,11-二氧化代-2-并四苯甲酰胺二氢氯化物;

[4S-(4 α ,12 α)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧化-9-[[[(2-丙烯氨基)乙酰基]氨基]-2-并四苯甲酰胺二氢氯化物;

[4S-(4 α ,12 α)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-9-[[[(3-甲氧丙基)氨基]乙酰基]氨基]-1,11-二氧化-2-并四苯甲酰胺二氢氯化物;

[7S-(7 α ,10 α)]-N-[9-(氨基羰基)-4,7-双(二甲氨基)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-八氢-1,8,10a,11-四羟基-10,12-二氧化-2-并四苯基]-4-硫代吗啉乙酰胺二氢氯化物;

[7S-(7 α ,10 α)]-N-[9-(氨基羰基)-4,7-双(二甲氨基)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-八氢-1,8,10a,11-四羟基-10,12-二氧化-2-并四苯基]-4-甲基-1-哌啶乙酰胺二氢氯化物;

[7S-(7 α ,10 α)]-N-[9-(氨基羰基)-4,7-双(二甲氨基)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-八氢-1,8,10a,11-四羟基-10,12-二氧化-2-并四苯基]-4-甲基-1-哌嗪乙酰胺二氢氯化物;

[4S-(4 α ,12 α)]-4,7-双(二甲氨基)-9-[[[(庚氨基)乙酰基]氨基]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧化-2-并四苯甲酰胺二氢氯化物;

[4S-(4 α ,12 α)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧化-9-[[[(十一烷氨基)乙酰基]氨基]-2-并四苯甲酰胺二氢氯化物;

[4S-(4 α ,12 α)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧化-9-[[[(2-吡啶甲基)氨基]乙酰基]氨基]-2-并四苯甲酰胺二氢氯化物;

[4S-(4 α ,12 α)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-9-[[[(2-羟乙基)氨基]乙酰基]氨基]-1,11-二氧化-2-并四苯甲酰胺一氢氯化物;

[4S-(4 α ,12 α)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-9-[[[(2-羟乙基)甲氨基]乙酰基]氨基]1,11-二氧代-2-并四苯甲酰胺;

[4S-(4 α ,12 α)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-9-[[[(4-(羟丁基)氨基]乙酰基]氨基]1,11-二氧代-2-并四苯甲酰胺;

[4S-(4 α ,12 α)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧代-9-[[[(2,2,2-三氟乙基)氨基]-2-并四苯甲酰胺;

[4S-(4 α ,12 α)]-4,7-双(二甲氨基)-9-[[[(2-氟乙基)氨基]乙酰基]氨基]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧代-2-并四苯甲酰胺;

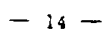
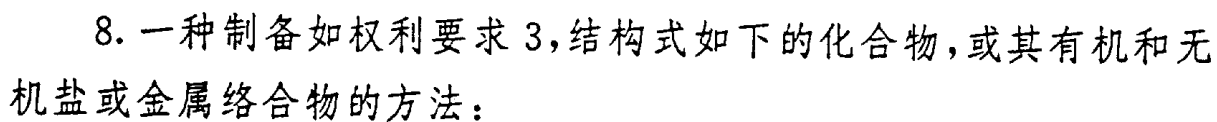
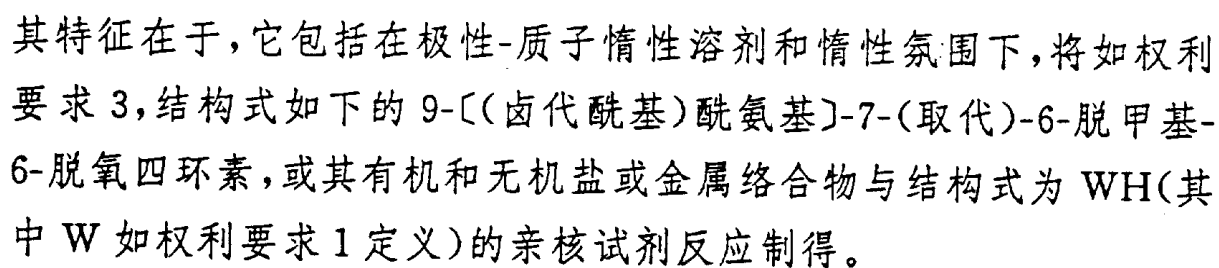
[4S-(4 α ,12 α)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧代-9-[[[(2-(1-哌啶基)乙基)氨基]乙酰基]氨基]-2-并四苯甲酰胺;

[4S-(4 α ,12 α)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-9-[[[甲基-2-丙炔氨基]乙酰基]氨基]-1,11-二氧代-2-并四苯甲酰胺;

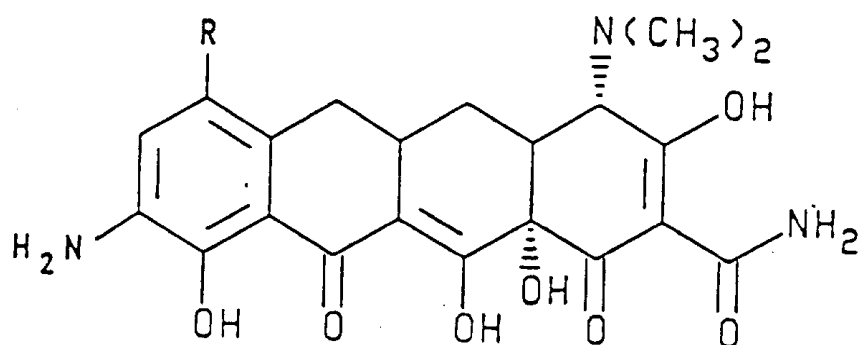
[4S-(4 α ,12 α)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧代-9-[[[(1-哌啶氨基)乙酰基]氨基]-2-并四苯甲酰胺;或

[4S-(4 α ,12 α)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧代-9-[[[(苯甲氧基)氨基]乙酰基]氨基]-2-并四苯甲酰胺;

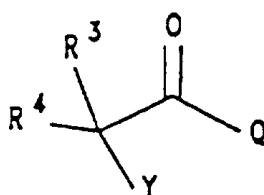
7. 一种制备如权利要求1,结构式如下的化合物,或其有机和无机盐或金属络合物的方法:



其特征在于,它包括在惰性溶剂,极性-质子惰性溶剂和碱存在下,将结构式如下的 9-氨基-7-(取代)-6-脱甲基-6-脱氧四环素,或其有机和无机盐或金属络合物:



与结构式如下的直链或带支链的卤代酰基卤化物(其中 Y, R³ 和 R⁴ 如权利要求 1 定义, Q 为选自溴, 氯, 碘和氟的卤素)反应制得。



9. 一种药物组合物,其特征在于,它包括含药理学上有效量的权利要求 1 化合物和药学上可接受的载体。

10. 一种兽药组合物,其特征在于,它包含药理学上有效量的权利要求 1 化合物和药学上可接受的载体。

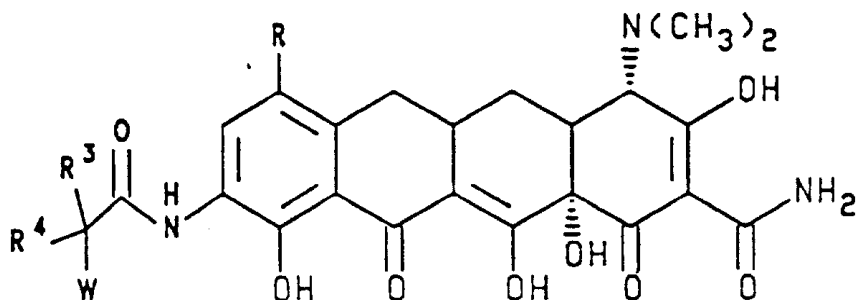
说明书

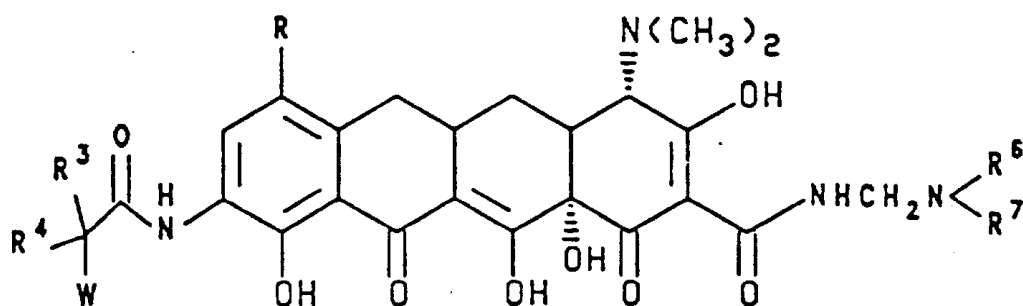
7-(取代)-9-[(取代甘氨酸)酰氨基]-6- 脱甲基-6-脱氧四环素

本发明涉及新颖的[4S-(4 α ,12 α)]-4-(二甲氨基)-7-(取代)-9-[(取代甘氨酸)酰氨基]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四氢-1,11-二氧化-2-并四苯羧酰胺,以下称为 7-(取代)-9-[(取代甘氨酸)酰氨基]-6-脱甲基-6-脱氧四环素,该化合物抗菌谱广,并对一些对四环素已产生耐药的细菌有效,可作为抗菌剂用。

本发明也涉及用于制备本发明新颖化合物的新颖的 9-[(卤酰基)酰氨基]-7-(取代)-6-脱甲基-6-脱氧四环素中间体,以及制备新颖化合物和中间体化合物的新颖方法。

本发明涉及新颖的具有抗菌活性的 7-(取代)-9-[(取代甘氨酸)酰氨基]-6-脱甲基-6-脱氧四环素,由式 I 和 II 代表;涉及使用这些新化合物来治疗温血动物传染疾病的方法,涉及含这些化合物的药物制备;涉及新颖的中间体化合物和制备这些化合物的方法。特别是,本发明涉及式 I 和 II 的化合物,此类化合物对抗四环素的菌株有高的抗菌活性,且对四环素敏感的菌株有高抗菌活性。





II

式 I 和 II 中,

R 为选自溴, 氯, 氟和碘的卤素; 或 $R = -NR^1R^2$;

当 $R = -NR^1R^2$, $R^1 =$ 氢时, $R^2 =$ 甲基, 乙基, 正-丙基, 1-甲乙基, 正-丁基, 1-甲丙基, 2-甲丙基或 1,1-二甲乙基;

当 $R^1 =$ 甲基或乙基时, $R^2 =$ 甲基, 乙基, 正-丙基, 1-甲乙基, 正-丁基, 1-甲丙基或 2-甲丙基;

当 $R^1 =$ 正-丙基时, $R^2 =$ 正-丙基, 1-甲乙基, 正-丁基, 1-甲丙基或 2-甲丙基;

当 $R^1 =$ 1-甲乙基时, $R^2 =$ 正-丁基, 1-甲丙基或 2-甲丙基;

当 $R^1 =$ 正-丁基时, $R^2 =$ 正-丁基, 1-甲丙基或 2-甲丙基;

当 $R^1 =$ 1-甲丙基时, $R^2 =$ 2-甲丙基;

R^3 选自氢; 选自丁基, 异丁基, 戊基, 己基, 庚基和辛基的直链或带支链 (C_4-C_8) 烷基; 选自巯甲基, α -巯乙基, α -巯基-1-甲乙基和 α -巯丙基的 α -巯基 (C_1-C_4) 烷基; 选自羟甲基, α -羟乙基, α -羟基-1-甲乙基和 α -羟丙基的 α -羟基 (C_1-C_4) 烷基; 羧基 (C_1-C_8) 烷基; 选自苯基, α -萘基和 β -萘基的 (C_6-C_{10}) 芳基; 取代 (C_6-C_{10}) 芳基 (取代基选自羟基, 卤素, (C_1-C_4) 烷氧基, 三卤代 (C_1-C_3) 烷基, 硝基, 氨基, 氰基, (C_1-C_4) 烷氧羰基, (C_1-C_3) 烷氧基和羧基); 选自苄基, 1-苯乙基, 2-苯乙基和苯丙基的 (C_7-C_9) 芳烷基; 取代 (C_7-C_9) 芳烷基 (取代基选自卤素, (C_1-C_4) 烷基, 硝基, 羟基, 氨基, 单或二-取代 (C_1-

C₄)烷氨基, (C₁—C₄)烷氧基, (C₁—C₄)烷磺酰基, 氰基和羧基);

R⁴选自氢和选自甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 戊基和己基的(C₁—C₆)烷基;

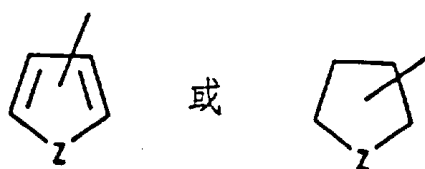
当R³与R⁴不同时, 不对称碳原子(即带取代基W的碳原子)的立体化学可以是外消旋物(DL)或单个对映体(L或D);

W选自羟氨基; 庚基, 辛基, 壬基, 癸基, 十一烷基或十二烷基取代的(C₇—C₁₂)直链或带支链烷基单取代氨基及所述带支链烷基单取代氨基的非对映体和对映体; 选自三氟甲基, 2,2,2-三氟乙基, 3,3,-三氟丙基, 3,3,3,2,2-五氟丙基, 2,2-二氟丙基, 4,4,4-三氟丁基和3,3-二氟丁基的(C₁—C₄)直链或带支链的氟烷氨基; 环丙基, 反式-1,2-二甲环丙基, 顺式-1,2-二甲环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 环庚基, 环辛基, 双环[2,2,1]-2-庚基或双环[2,2,2]-2-辛基取代的(C₃—C₈)环烷单取代氨基及所述(C₃—C₈)环烷单取代氨基的非对映体和对映体; (环丙)甲基, (环丙)乙基, (环丁)甲基, (反式-2-甲环丙)甲基或(顺式-2-甲环丁)甲基取代的[(C₄—C₁₀环烷)烷单取代氨基; 烯丙基, 3-丁烯基, 2-丁烯基(顺式或反式), 2-戊烯基, 丙炔基, 4-辛烯基, 2,3-二甲基-2-丁烯基, 3-甲基-2-丁烯基, 2-环戊烯基或2-环己烯基取代的(C₃—C₁₀)链烯基和炔基单取代氨基; 苯基或萘基取代的(C₆—C₁₀)芳基单取代氨基; 苄基, 2-苄乙基, 1-苄乙基, 2-(萘)甲基, 1-(萘)甲基或苯丙基取代的(C₇—C₁₀)芳烷氨基; 取代(C₆—C₁₀)芳基单取代氨基[取代基选自(C₁—C₅)酰基, (C₁—C₅)酰氨基, (C₁—C₄)烷基, 单或二取代(C₁—C₈)烷氨基, (C₁—C₄)烷氧基, (C₁—C₄)烷氧羰基, (C₁—C₄)烷磺酰基, 氨基, 羧基, 氰基, 卤素, 羟基, 硝基和三卤代(C₁—C₃)烷基]; 二丁基, 二异丁基, 二-仲-丁基, 二戊基, 二异戊基, 二-仲-戊基, 二己基, 二异己基和二-仲-己基取代的直链或带支链的对称二取代(C₆—C₁₄)烷氨基; 二环丙基, 二环丁基, 二环戊基, 二(二环丙)甲基, 二环己基和二环庚基取代的对称二取代(C₆—C₁₄)

环烷基；碳原子总数不超过 14 的直链或带支链的不对称二取代 (C_3-C_{14}) 烷基；碳原子总数不超过 14 的不对称二取代 (C_4-C_{14}) 环烷基；(C_2-C_8) 氮杂环烷基及取代基选自 4-甲基哌啶, 4-羟基哌啶, 4-(羟甲基)哌啶, 4-(氨基)哌啶, 顺式-3,4-二甲吡咯烷基, 反式-3,4-二甲吡咯烷基, 2-氮杂双环[2.1.1]-2-己基, 5-氮杂双环[2.1.1]-5-己基, 2-氮杂双环[2.2.1]-2-庚基, 7-氮杂双环[2.2.1]-7-庚基, 2-氮杂双环[2.2.2]-2-辛基的取代 (C_2-C_8) 氮杂环烷基及所述 (C_2-C_8) 氮杂环烷基和取代的 (C_2-C_8) 氮杂环烷基的非对映体和对映体；2- (C_1-C_3) 烷吗啉基, 3- (C_1-C_3) 烷异噁唑烷基, 四氢噁嗪基或 3,4-二氢噁嗪基取代的取代 1-氮杂氧杂环烷基；[1,n]-二氮杂环烷基和选自哌嗪基, 2- (C_1-C_3) 烷哌嗪基, 4- (C_1-C_3) 烷哌嗪基, 2,4-二甲哌嗪基, 4- (C_1-C_4) 烷氧哌嗪基, 4- (C_6-C_{10}) 芳氧哌嗪基, 4-羟哌嗪基, 2,5-二氮杂双环[2.2.1]-2-庚基, 2,5-二氮杂-5-甲双环[2.2.1]-2-庚基, 2,3-二氮杂-3-甲双环[2.2.2]-2-辛基或 2,5-二氮杂-5,7-二甲双环[2.2.2]-2-辛基的取代 [1,n]-二氮杂环烷基及所述 [1,n]-二氮杂环烷基和取代的 [1,n]-二-氮杂环烷基的非对映体或对映体；1-氮杂硫杂环烷基和选自硫代吗啉基, 2- (C_1-C_3) 烷硫代吗啉基或 3- (C_3-C_6) 环烷硫代吗啉基的取代 1-氮杂硫杂环烷基；N-吡咯基及选自 1-咪唑基, 2- (C_1-C_3) -烷基-1-咪唑基, 3- (C_1-C_3) 烷基-1-咪唑基, 1-吡咯基, 2- (C_1-C_3) 烷基-1-吡咯基, 3- (C_1-C_3) 烷基-1-吡咯基, 1-吡唑基, 3- (C_1-C_3) 烷基-1-吡唑基, 吲哚基, 1-(1,2,3-三唑基), 4- (C_1-C_3) 烷基-1-(1,2,3-三唑基), 5- (C_1-C_3) 烷基-1-(1,2,3-三唑基), 4-(1,2,4-三唑基), 1-四唑基, 2-四唑基或苯并咪唑基的取代 N-吡咯基；所述杂环选自 2-或 3-呋喃基(furanyl), 2-或 3-噻吩基, 2-, 3-或 4-吡啶基, 2-或 5-哒嗪基, 2-吡嗪基, 2-(咪唑基), (苯并咪唑基)或(苯并噻吩基)的(杂环)氨基和取代的(杂环)氨基(取代基选自直链或带支链的 (C_1-C_6) 烷基)；选自 2-或 3-呋喃甲氨基, 2-

或 3-噻吩甲氨基, 2-, 3-或 4-吡啶甲氨基, 2-或 5-哒嗪甲氨基, 2-吡嗪甲氨基, 2-(咪唑)甲氨基, (苯并咪唑)甲氨基, 或(苯并噻吩)甲氨基的(杂环)甲氨基及取代的(杂环)甲氨基(取代基选自直链或带支链的(C₁—C₆)烷基); 选自氨基乙酸, α-氨基丙酸, β-氨基丙酸, α-丁酸或 β-氨基丁酸的羧酸(C₂—C₄)烷氨基及所述羧酸(C₂—C₄)烷氨基的对映体; 选自 1,1-二甲胂基, N-氨基哌啶基, 1,1-二乙胂基或 N-氨基吡咯烷基的 1,1-二取代胂基; 取代基选自甲氧基, 乙氧基, 正-丙氧基, 1-甲乙氧基, 正-丁氧基, 2-甲丙氧基或 1,1-二甲乙氧基的取代(C₁—C₄)烷氧氨基; 选自环丙氧基, 反式-1,2-二甲环丙氧基, 顺式-1,2-二甲环丙氧基, 环丁氧基, 环戊氧基, 环己氧基, 环庚氧基, 环辛氧基, 双环[2.2.1]-2-庚氧基或双环[2.2.2]-2-辛氧基的(C₃—C₈)环烷氧氨基及所述(C₃—C₈)环烷氧氨基的非对映体和对映体; 选自苯氧氨基, 1-萘氧氨基或 2-萘氧氨基的(C₆—C₁₀)芳氧氨基; 苄氧基, 2-苯乙氧基, 1-苯乙氧基, 2-(萘)甲氧基, 1-(萘)甲氧基或苯丙氧基取代的(C₇—C₁₁)芳烷氧氨基; 2-(甲酰氨基)乙基, 2-(乙酰氨基)乙基, 2-(丙酰氨基)乙基, 2-(乙酰氨基)丙基或 2-(甲酰氨基)丙基取代的[β 或 γ-(C₁—C₃)酰基酰氨基]烷氧基及所述[β 或 γ-(C₁—C₃)酰基酰氨基]烷氨基的对映体; 2-甲氧乙基, 2-乙氧乙基, 2,2-二乙氧乙基, 2-甲氧丙基, 3-甲氧丙基, 3-乙氧丙基或 3,3-二乙氧丙基取代的 β 或 γ(C₁—C₃)烷氧烷氨基及所述 β 或 γ-(C₁—C₃)烷氧烷氨基的对映体; 2-羟乙基, 2-羟丙基, 3-羟丙基或 4-羟丁基取代的 β, γ 或 δ(C₂—C₄)羟烷氨基; 或 R³ 和 W 都选自-(CH₂)_n(R⁵)N-, n=3—4, 和-CH₂CH(OH)CH₂(R⁵)N-, 其中 R⁵ 选自氢和(C₁—C₃)酰基, 此酰基选自甲酰基, 乙酰基, 丙酰基和(C₂—C₃)卤代酰基, 此卤代酰基选自氯代乙酰基, 溴代乙酰基, 三氟乙酰基, 3,3,3-三氟丙酰基或 2,3,3-三氟丙酰基; R⁶ 选自氢; 选自甲基, 乙基, 正-丙基或 1-甲乙基的直链或带支链(C₁—C₃)烷基; 选自苄基, α-萘基或 β-萘基的(C₆—C₁₀)芳基; (C₇—

C₉)芳烷基例如苄基,1-苯乙基,2-苯乙基或苯丙基;选自五元芳族杂环或带有 N,O,S 或 Se 之一杂原子含苯并或吡啶并环的饱和杂环,其结构式:



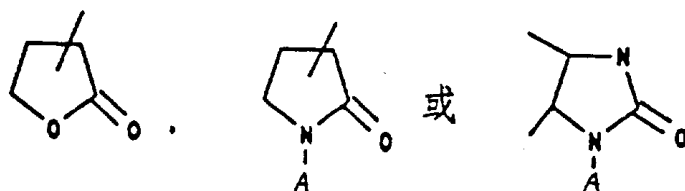
Z=N,O,S 或 Se

例如吡咯基,N-甲基吡咯基,吡咯基,2-吡咯烷基,3-吡咯烷基,2-吡咯啉基,四氢呋喃基,呋喃基,苯并呋喃基,四氢噻吩基,噻吩基,苯并噻吩基或硒唑基,或带有 N,O,S 或 Se 中任何二个杂原子的含苯并或吡啶并环的五元芳环,其结构式:



Z 或 Z'=N,O,S 或 Se

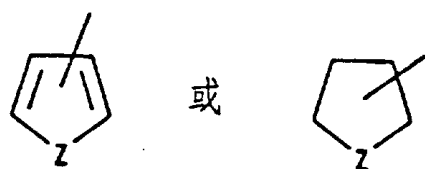
例如咪唑基,吡唑基,苯并咪唑基,噁唑基,苯并噁唑基,吡唑基,噻唑基,苯并噻唑基,3-烷基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或吡啶咪唑基,或带有一个或二个 N,O,S 或 Se 杂原子且在其邻位碳原子上带有 O 杂原子的五元饱和环;



(A 选自氢;直链或带支链的(C₁—C₄)烷基;C₆-芳基,取代的 C₆-芳基(取代基选自卤素,(C₁—C₄)烷氧基,三卤代(C₁—C₃)烷基,硝基,氨基,氰基,(C₁—C₄)烷氧羰基,(C₁—C₃)烷氨基或羧基);选自苄基,1-苯乙基,2-苯乙基或苯丙基的(C₇—C₉)芳烷基)

例如 γ-丁内酰胺,γ-丁内酯,咪唑啉酮或 N-氨基咪唑啉酮,或带有一

到三个 N 杂原子的六元芳环,例如吡啶基,哒嗪基,吡嗪基,对称-三嗪基,不对称-三嗪基,嘧啶基或 (C_1-C_3) 烷基硫代哒嗪基,或带有一个或二个 N,O,S 或 Se 杂原子且在其邻位碳原子上带有 O 杂原子的六元饱和环,例如 2,3-二氧化-1-哌嗪基,4-乙基-2,3-二氧化-1-哌嗪基,4-甲基-2,3-二氧化-1-哌嗪基,4-环丙基-2-二氧化-1-哌嗪基,2-二氧化吗啉基,2-二氧化硫代吗啉基;或 $-(CH_2)_nCOOR^8$,其中 $n=0-4$ 且 R^8 选自氢;选自甲基,乙基,正-丙基或 1-甲乙基的直链或带支链的 (C_1-C_3) 烷基;或选自苯基, α -萘基,或 β -萘基的 (C_6-C_{10}) 芳基; R^7 选自氢,选自甲基,乙基,正-丙基或 1-甲乙基的直链或带支链的 (C_1-C_3) 烷基;选自苯基, α -萘基或 β -萘基的 (C_6-C_{10}) 芳基;如为苄基,1-苯乙基,2-苯乙基或苯丙基的 (C_7-C_9) 芳烷基,选自五元芳族杂环或带 N,O,S 或 Se 杂原子之一的含苯并或吡啶并环的饱和杂环,其结构式:



$Z=N, O, S$ 或 Se

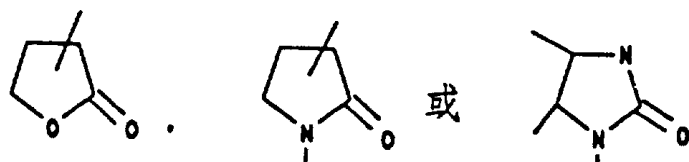
例如吡咯基,N-甲基吡咯基,吡咯基,2-吡咯烷基,3-吡咯烷基,2-吡咯啉基,四氢呋喃基,呋喃基,苯并呋喃基,四氢噻吩基,噻吩基,苯并噻吩基或硒唑基,或带有 N,O,S 或 Se 中任何二个杂原子含苯并或吡啶并环的五元芳环,其结构式:



Z 或 $Z^1=N, O, S$ 或 Se

例如咪唑基,吡唑基,苯并咪唑基,噁唑基,苯并噁唑基,吡唑基,噻唑基,苯并噻唑基,3-烷基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或吡啶咪唑基,或

带有一个或二个 N, O, S 或 Se 杂原子且在其邻位碳原子上带有 O 杂原子的五元饱和环;



(A 选自氢;直链或带支链的(C_1-C_4)烷基; C_6 -芳基;取代的 C_6 -芳基(取代基选自卤素, (C_1-C_4)烷氧基, 三卤代(C_1-C_3)烷基, 硝基, 氨基, 氰基, (C_1-C_4)烷氧羰基, (C_1-C_3)烷氨基或羧基);选自苄基, 1-苯乙基, 2-苯乙基或苯丙基的(C_7-C_9)芳烷基)

例如 γ -丁内酰胺, γ -丁内酯, 咪唑啉酮或 N-氨基咪唑啉酮, 或带有一到三个 N 杂原子的六元芳环, 例如吡啶基, 哒嗪基, 吡嗪基, 对称-三嗪基, 不对称-三嗪基, 嘧啶基或(C_1-C_3)烷基硫代哒嗪基, 或带有一个或二个 N, O, S 或 Se 杂原子且在其邻位碳原子上带有 O 杂原子的六元饱和环, 例如 2,3-二氧化-1-哌嗪基, 4-乙基-2,3-二氧化-1-哌嗪基, 4-甲基-2,3-二氧化-1-哌嗪基, 4-环丙基-2-二氧化-1-哌嗪基, 2-二氧化吗啉基, 2-二氧化硫代吗啉基;或 $-(CH_2)_nCOOR^8$, 其中 $n=0-4$ 且 R^8 选自氢;选自甲基, 乙基, 正-丙基或 1-甲乙基的直链或带支链的(C_1-C_3)烷基;或选自苯基, α -萘基, 或 β -萘基的(C_6-C_{10})芳基; R^6 和 R^7 不同时为氢;

或 R^6 和 R^7 同时为 $-(CH_2)_2B(CH_2)_2-$, 其中 B 选自 $(CH_2)_n$ ($n=0-1$), $-NH-$, $-N(C_1-C_3)$ 烷基(直链或带支链), $-N(C_1-C_4)$ 烷氧基, 氧, 硫或选自(L 或 D)脯氨酸, 乙基(L 或 D)脯氨酸酯, 吗啉, 吡咯烷或哌啶的取代同族元素;和药理学可接受的有机和无机盐或金属络合物,

按上述式 I 和 II 优选的化合物中:R 为选自溴, 氯, 氟和碘的卤素;或 $R=-NR^1R^2$,

当 $R=-NR^1R^2$, R^1 =氢时, R^2 =甲基, 乙基, 正-丙基, 1-甲乙基, 正-丁

基,1-甲丙基,2-甲丙基或1,1-二甲乙基;当 R^1 = 二甲基或乙基时, R^2 = 甲基,乙基,正-丙基,1-甲乙基,正-丁基,1-甲丙基或2-甲丙基; R^3 选自氢;选自丁基,异丁基,戊基,己基,庚基和辛基的直链或带支链的(C_4 — C_8)烷基;选自羟甲基, α -羟乙基, α -羟基-1-甲乙基和 α -羟丙基的 α -羟(C_1 — C_4)烷基;羧(C_1 — C_8)烷基;选自苯基, α -萘基和 β -萘基的(C_1 — C_{10})芳基;取代的(C_6 — C_{10})芳基(取代基选自羟基,卤素, (C_1 — C_4)烷氧基, (C_1 — C_4)烷氧羰基或羧基);选自苄基,1-苯乙基,2-苯乙基和苯丙基的(C_7 — C_9)芳烷基;取代的(C_7 — C_9)芳烷基(取代基选自卤素, (C_1 — C_4)烷基, (C_1 — C_4)烷氧基, (C_1 — C_4)烷磺酰基,氰基和羧基);

R^4 选自氢和选自甲基,乙基,丙基,异丙基,丁基或异丁基的(C_1 — C_4)烷基;

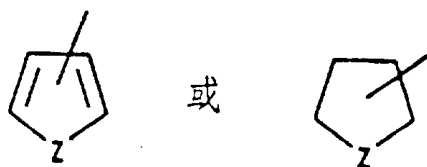
当 R^3 与 R^4 不同时,不对称碳原子(即带取代基 W 的碳原子)的立体化学可以是外消旋物(DL)或单个对映体(L 或 D);

W 选自羟氨基;庚基,辛基,壬基,癸基,十一烷基或十二烷基取代的(C_7 — C_{12})直链或带支链烷基单取代氨基及所述带支链烷基单取代氨基的非对映体和对映体;环丙基,反式-1,2-二甲环丙基,顺式-1,2-二甲环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环庚基或环辛基取代的(C_3 — C_8)环烷单取代氨基及所述(C_3 — C_8)环烷单取代氨基的非对映体和对映体;选自2,2,2-三氟乙基,3,3,3-三氟丙基,2,2-二氟丙基或3,3-二氟丁基的(C_1 — C_4)直链或带支链的氟烷基;(环丙)甲基,(环丙)乙基,(环丁)甲基,(反式-2-甲环丙)甲基或(顺式-2-甲环丁)甲基取代的[(C_4 — C_{10})环烷]烷单取代氨基;烯丙基,3-丁烯基,2-丁烯基(顺式或反式),2-戊烯基,丙炔基,4-辛烯基,2,3-二甲基-2-丁烯基或3-甲基-2-丁烯基取代的(C_1 — C_{10})链烯基和炔基单取代氨基;苯基或萘基取代的(C_6 — C_{10})芳基单取代氨基;苄基,2-苯乙基,1-苯乙基,2-(萘)甲基,1-(萘)甲基或苯丙基取代的(C_7 — C_{10})芳烷氨

基;二丁基,二异丁基,二-仲-丁基,二戊基,二异戊基或二-仲-戊基取代的直链或带支链的对称二取代(C_6-C_{14})烷氨基;二环丙基,二环丁基,二环戊基或二(二环丙)甲基取代的对称二取代(C_6-C_{14})环烷氨基;取代碳原子总数不超过 14 的直链或带支链的不对称二取代(C_3-C_{14})烷氨基;取代碳原子总数不超过 14 的不对称二取代(C_4-C_{14})环烷氨基;(C_2-C_8)氮杂环烷基和 4-甲基哌啶,4-羟基哌啶,4-(羟甲基)哌啶,4-(氨甲基)哌啶,顺式-3,4-二甲吡咯烷基,反式-3,4-二甲吡咯烷基,2-氮杂双环[2.2.1]-2-庚基,7-氮杂双环[2.2.1]-7-庚基或 2-氮杂双环[2.2.2]-2-辛基取代的(C_2-C_8)氮杂环烷基及所述(C_2-C_8)氮杂环烷基和取代的(C_2-C_8)氮杂环烷基的非对映体和对映体;2-(C_1-C_3)烷吗啉基,3-(C_1-C_3)烷异噁唑烷基或四氢噁嗪基取代的 1-氮杂氧杂环烷基;选自哌嗪基,2-(C_1-C_3)烷哌嗪基,4-(C_1-C_3)烷哌嗪基,2,4-二甲哌嗪基,4-(C_1-C_4)烷氧哌嗪基,4-(C_6-C_{10})芳氧哌嗪基,4-羟哌嗪基,2,3-二氮杂-3-甲双环[2.2.2]-2-辛基,2,5-二氮杂-5,7-二甲双环[2.2.2]-2-辛基的[1,n]-二氮杂环烷基和取代的[1,n]-二氮杂环烷基及所述[1,n]-二氮杂环烷基和取代的[1,n]-二氮杂环烷基的非对映体或对映体;选自硫代吗啉基,2-(C_1-C_3)烷硫代吗啉基或 3-(C_3-C_6)环烷硫代吗啉基的 1-氮杂硫杂环烷基和取代的 1-氮杂硫杂环烷基;选自 1-咪唑基,1-吡咯基,1-吡唑基,3-(C_1-C_3)烷吡唑基,吡嗪基,1-(1,2,3-三唑基),4-(1,2,4-三唑基),1-四唑基,2-四唑基或苯并咪唑基的 N-吡咯基和取代的 N-吡咯基;选自 2-或 3-呋喃甲氨基,2-或 3-噻吩甲氨基,2-,3-或 4-吡啶甲氨基,2-或 5-哒嗪甲氨基,2-吡嗪甲氨基,2-(咪唑)甲氨基,(苯并咪唑)甲氨基,或(苯并噻吩)甲氨基的(杂环)甲氨基和取代的(杂环)甲氨基(取代基选自直链或带支链的(C_1-C_6)烷基);选自氨基乙酸, α -氨基丙酸, β -氨基丙酸, α -丁酸或 β -氨基丁酸的羧酸(C_2-C_4)烷氨基及所述羧酸(C_2-C_4)烷氨基的对映体;选自 1,1-二甲胂基,N-氨

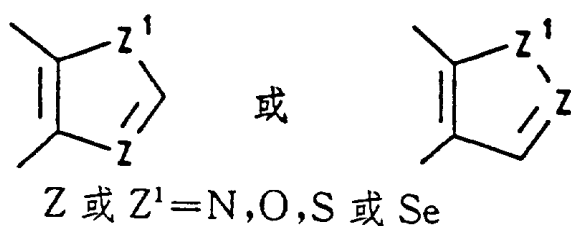
基哌啶基或 1,1-二乙胥基的 1,1-二取代胥基; 甲氧基, 乙氧基, 正-丙氧基, 1-甲乙氧基, 正-丁氧基, 2-甲丙氧基或 1,1-二甲乙氧基取代的 (C_1-C_4) 烷氧氨基; 选自环丙氧基, 反式-1,2-二甲环丙氧基, 顺式-1,2-二甲环丙氧基或环丁氧基的 (C_3-C_8) 环烷氧氨基及所述 (C_3-C_8) 环烷氧氨基的非对映体和对映体; 选自苯氧氨基, 1-萘氧氨基和 2-萘氧氨基的 (C_6-C_{10}) 芳氧氨基; 苄氧基, 2-苄乙氧基, 1-苄乙氧基, 2-(萘)甲氧基, 1-(萘)甲氧基或苯丙氧基取代的 (C_7-C_{11}) 芳烷氧氨基; 2-(甲酰氨基)乙基, 2-(乙酰氨基)乙基, 2-(丙酰氨基)乙基, 2-(乙酰氨基)丙基或 2-(甲酰氨基)丙基取代的 [β 或 γ -(C_1-C_3) 酰基酰氨基] 烷氨基及所述 [β 或 γ -(C_1-C_3) 酰基酰氨基] 烷氨基的对映体; 2-甲氧乙基, 2-乙氧乙基, 2,2-二乙氧乙基, 2-甲氧丙基, 3-甲氧丙基, 3-乙氧丙基或 3,3-二乙氧丙基取代的 β 或 γ -(C_1-C_3) 烷氧烷氨基及所述 β 或 γ -(C_1-C_3) 烷氧烷氨基的对映体; 2-羟乙基, 3-羟丙基或 4-羟丁基取代的 β , γ 或 δ -(C_2-C_4) 羟烷氨基; 或 R^3 和 W 都选自- $(CH_2)_n(R^5)N-$, $n=3-4$, 和 $-CH_2CH(OH)CH_2(R^5)N-$, 其中 R^5 选自氢和 (C_1-C_3) 酰基, 此酰基选自甲酰基, 乙酰基, 丙酰基和 (C_2-C_3) 卤代酰基, 此卤代酰基选自氯代乙酰基, 溴代乙酰基, 三氟乙酰基, 3,3,3-三氟丙酰基或 2,3,3-三氟丙酰基;

R^6 选自氢; 选自甲基, 乙基, 正-丙基或 1-甲乙基的直链或带支链 (C_1-C_3) 烷基; 选自苯基, α -萘基或 β -萘基的 (C_6-C_{10}) 芳基; 例如为苄基, 1-苄乙基, 2-苄乙基或苯丙基的 (C_7-C_9) 芳烷基; 选自五元芳族杂环或带有 N, O, S 或 Se 中任何一个杂原子的含苯并或吡啶并环的饱和杂环, 其结构式:

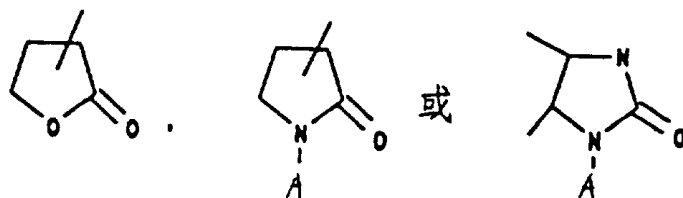


$Z = N, O, S$ 或 Se

例如吡咯基, N-甲基吡咯基, 吡咯基, 2-吡咯烷基, 3-吡咯烷基, 2-吡咯啉基, 四氢呋喃基, 呋喃基, 苯并呋喃基, 四氢噻吩基, 噻吩基, 苯并噻吩基或硒唑基, 或带有 N, O, S 或 Se 中任何二个杂原子的含苯并或吡啶并环的五元芳环, 其结构式:



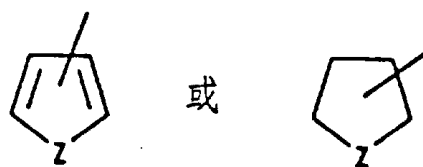
例如咪唑基, 吡唑基, 苯并咪唑基, 噁唑基, 苯并噁唑基, 吡唑基, 噻唑基, 苯并噻唑基, 3-烷基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或吡啶咪唑基, 或带有一个或二个 N, O, S 或 Se 杂原子且在其邻位碳原子上带有 O 杂原子的五元饱和环;



(A 选自氢; 直链或带支链的 (C_1-C_4) 烷基; C_6 -芳基; 选自苄基, 1-苯乙基, 2-苯乙基或苯丙基的 (C_7-C_9) 芳烷基)。

例如 γ -丁内酰胺, γ -丁内酯, 咪唑啉酮或 N-氨基咪唑啉酮; 或 $-(CH_2)_nCOOR^8$, 其中 $n=0-4$ 且 R^8 选自氢, 选自甲基, 乙基, 正-丙基或 1-甲乙基的直链或带支链的 (C_1-C_3) 烷基; 或选自苯基, α -萘基, 或 β -萘基的 (C_6-C_{10}) 芳基;

R^7 选自氢; 选自甲基, 乙基, 正-丙基或 1-甲乙基的直链或带支链的 (C_1-C_3) 烷基; 选自苯基, α -萘基或 β -萘基的 (C_6-C_{10}) 芳基; 如为苄基, 1-苯乙基, 2-苯乙基或苯丙基的 (C_7-C_9) 芳烷基; 选自五元芳族杂环或带 N, O, S 或 Se 中任何一个杂原子的含苯并或吡啶并环的饱和杂环, 其结构式:



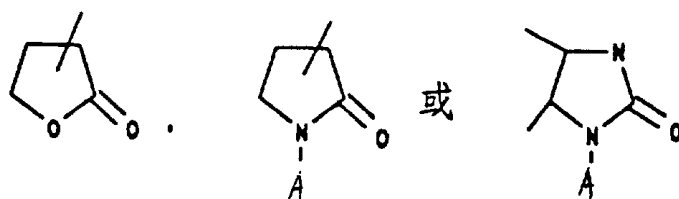
$Z = \text{N}, \text{O}, \text{S} \text{ 或 } \text{Se}$

例如吡咯基, N-甲基吡咯基, 吡咯基, 2-吡咯烷基, 3-吡咯烷基, 2-吡咯啉基, 四氢呋喃基, 呋喃基, 苯并呋喃基, 四氢噻吩基, 噻吩基, 苯并噻吩基或硒唑基, 或带有 N, O, S 或 Se 中任何二个杂原子的含苯并或吡啶并环的五元芳环, 其结构式:



$Z \text{ 或 } Z' = \text{N}, \text{O}, \text{S} \text{ 或 } \text{Se}$

例如咪唑基, 吡唑基, 苯并咪唑基, 噁唑基, 苯并噁唑基, 吡唑基, 噻唑基, 苯并噻唑基, 3-烷基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或吡啶咪唑基, 或带有一个或二个 N, O, S 或 Se 杂原子且在其邻位碳原子上带有 O 杂原子的五元饱和环:



(A 选自氢; 直链或带支链的 (C_1-C_4) 烷基; C_6 -芳基; 选自苄基, 1-苯乙基, 2-苯乙基或苯丙基的 (C_7-C_9) 芳烷基)

例如 γ -丁内酰胺, γ -丁内酯, 咪唑啉酮或 N-氨基咪唑啉酮; 或 $-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^8$, 其中 $n=0-4$ 且 R^8 选自氢; 选自甲基, 乙基, 正-丙基或 1-甲乙基的直链或带支链的 (C_1-C_3) 烷基; 或选自苯基, α -萘基, 或 β -萘基的 $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基; R^6 和 R^7 不同时为氢;

或 R^6 和 R^7 同时为 $-(\text{CH}_2)_2\text{B}(\text{CH}_2)_2-$, 其中 B 选自 $(\text{CH}_2)_n (n=0-$

1), -NH-, -N(C₁—C₃)烷基(直链或带支链), -N(C₁—C₄)烷氧基, 氧, 硫或选自(L或D)脯氨酸, 乙基(L或D)脯氨酸酯, 吗啉, 吡咯烷或哌啶的取代同族元素; 和药理学可接受的有机和无机盐或金属络合物。

按式 I 和 II 特别优选的化合物中: R 为选自溴, 氯, 氟和碘的卤素; 或 R = -NR¹R², 当 R = -NR¹R², R¹ = 氢时, R² = 甲基, 乙基, 正-丙基, 1-甲乙基, 正-丁基, 1-甲丙基, 2-甲丙基或 1,1-二甲乙基; 和当 R¹ = 甲基或乙基时, R² = 甲基, 乙基, 正-丙基, 1-甲乙基, 正-丁基, 1-甲丙基或 2-甲丙基;

R³ 选自氢; 选自丁基, 异丁基, 戊基或己基的直链或带支链的(C₄—C₆)烷基; 选自苯基, α-萘基和 β-萘基的(C₆—C₁₀)芳基; 选自苄基, 1-苯乙基, 2-苯乙基和苯丙基的(C₇—C₉)芳烷基;

R⁴ 选自氢和选自甲基, 乙基, 丙基或异丙基的(C₁—C₃)烷基;

当 R³ 与 R⁴ 不同时, 不对称碳原子(即带取代基 W 的碳原子)的立体化学可以是外消旋物(DL)或单个对映体(L或D);

W 选自由庚基, 辛基, 壬基, 癸基, 十一烷基或十二烷基取代的(C₇—C₁₂)直链或带支链烷基单取代氨基及所述带支链烷基单取代氨基的非对映体和对映体; 选自 2,2,2-三氟乙基, 3,3,3-三氟丙基或 2,2-二氟丙基的(C₁—C₄)直链或带支链的氟烷基; 环丙基, 反式-1,2-二甲环丙基, 顺式-1,2-二甲环丙基, 环丁基, 环戊基或环己基取代的(C₃—C₈)环烷单取代氨基及所述(C₃—C₈)环烷单取代氨基的非对映体和对映体; (环丙)甲基, (环丙)乙基或(环丁)甲基取代的[(C₄—C₁₀)环烷]烷单取代氨基; 烯丙基, 丙炔基, 3-丁烯基, 2-丁烯基(顺式或反式)或 2-戊烯基取代的(C₃—C₁₀)链烯基和炔基单取代氨基; 苄基, 2-苯乙基, 1-苯乙基, 2-(萘)甲基, 1-(萘)甲基或苯丙基取代的(C₇—C₁₀)芳烷基; 二丁基, 二异丁基, 二-仲-丁基或二戊基取代的直链或带支链的对称二取代(C₆—C₁₄)烷基; 二环丙基, 二环丁基,

二环戊基或二环丙甲基取代的对称二取代(C_6-C_{14})环烷氨基;取代碳原子总数不超过14的直链或带支链的不对称二取代(C_3-C_{14})烷氨基;取代碳原子总数不超过14的不对称二取代(C_4-C_{14})环烷氨基;

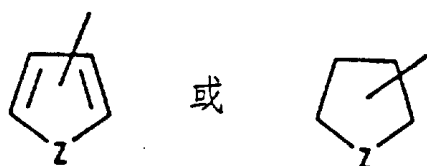
(C_2-C_8)氮杂环烷基和由4-甲基哌啶,4-羟基哌啶,4-(羟甲基)哌啶,4-(氨基)哌啶,顺式-3,4-二甲吡咯烷基或反式-3,4-二甲吡咯烷基取代的(C_2-C_8)氮杂环烷基及所述(C_2-C_8)氮杂环烷基和取代的(C_2-C_8)氮杂环烷基的非对映体和对映体;由2-(C_1-C_3)烷吗啉基或3-(C_1-C_3)烷异噁唑烷基取代的取代1-氮杂氧杂环烷基;选自哌嗪基,2-(C_1-C_3)烷哌嗪基,4-(C_1-C_3)烷哌嗪基,2,4-二甲哌嗪基,或4-羟哌嗪基的[1,n]-二氮杂环烷基和取代的[1,n]-二氮杂环烷基及所述[1,n]-二氮杂环烷基和取代的[1,n]-二氮杂环烷基的非对映体或对映体;选自硫代吗啉基或2-(C_1-C_3)烷硫代吗啉基的1-氮杂硫杂环烷基和取代的1-氮杂硫杂环烷基;选自2-或3-呋喃甲氨基,2-或3-噻吩甲氨基,2-,3-或4-吡啶甲氨基,2-或5-哒嗪甲氨基,2-吡嗪甲氨基,2-(咪唑)甲氨基的(杂环)甲氨基和取代的(杂环)甲氨基(取代基选自直链或带支链的(C_1-C_6)烷基);选自1,1-二甲胍基,N-氨基哌啶基或1,1-二乙胍基的1,1-二取代胍基;

甲氧基,乙氧基,正-丙氧基,1-甲乙氧基,正-丁氧基,2-甲丙氧基或1,1-二甲乙氧基取代的(C_1-C_4)烷氧氨基;

苄氧基,2-苄乙氧基,1-苄乙氧基,2-(萘)甲氧基,1-(萘)甲氧基或苯丙氧基取代的(C_7-C_{11})芳烷氧氨基;

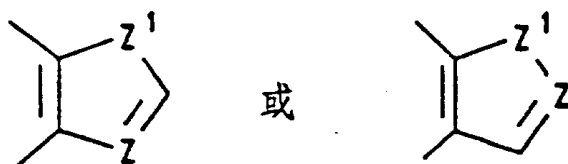
2-(甲酰氨基)乙基,2-(乙酰氨基)乙基,2-(丙酰氨基)乙基,2-(乙酰氨基)丙基或2-(甲酰氨基)丙基取代的[β 或 γ -(C_1-C_3)酰基酰氨基]烷氨基及所述[β 或 γ -(C_1-C_3)酰基酰氨基]烷氨基的对映体;2-甲氧乙基,2-乙氧乙基,2,2-二乙氧乙基,2-甲氧丙基,3-甲氧丙基,3-乙氧丙基或3,3-二乙氧丙基取代的 β 或 γ -(C_1-C_3)烷氧烷氨基及所

述 β 或 γ -(C_1-C_3) 烷氧烷氨基的对映体;选自 3-羟丙基或 4-羟丁基的 β, γ 或 δ (C_2-C_4) 羟烷氨基;或 R^3 和 W 都选自 $-(CH_2)_n(R^5)N-$, $n=3-4$, 和 $-CH_2CH(OH)CH_2(R^5)N-$, 其中 R^5 选自氢和 (C_1-C_3) 酰基, 此酰基选自甲酰基, 乙酰基, 丙酰基和 (C_2-C_3) 卤代酰基, 此卤代酰基选自三氟乙酰基, 3,3,3-三氟丙酰基或 2,3,3-三氟丙酰基;
 R^6 选自氢;选自甲基, 乙基, 正-丙基或 1-甲乙基的直链或带支链 (C_1-C_3) 烷基;选自苯基, α -萘基或 β -萘基的 (C_6-C_{10}) 芳基;例如为苄基, 1-苯乙基, 2-苯乙基或苯丙基的 (C_7-C_9) 芳烷基;选自五元芳族杂环或带有 N, O, S 或 Se 中任何一个杂原子的含苯并或吡啶并环的饱和杂环, 其结构式:



$Z=N, O, S$ 或 Se

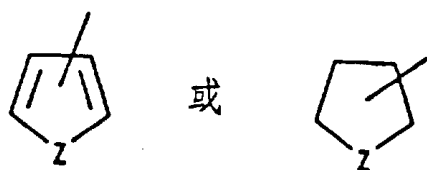
例如吡咯基, N-甲基吡咯基, 吡咯基, 2-吡咯烷基, 3-吡咯烷基, 2-吡咯啉基, 四氢呋喃基, 呋喃基, 苯并呋喃基, 四氢噻吩基, 噻吩基, 苯并噻吩基或硒唑基, 或带有 N, O, S 或 Se 中任何二个杂原子的含苯并或吡啶并环的五元芳环, 其结构式:



Z 或 $Z'=N, O, S$ 或 Se

例如咪唑基, 吡唑基, 苯并咪唑基, 噁唑基, 苯并噁唑基, 吡唑基, 噻唑基, 苯并噻唑基, 3-烷基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或吡啶咪唑基;或 $-(CH_2)_nCOOR^8$, 其中 $n=0-4$ 且 R^8 选自氢;选自甲基, 乙基, 正-丙基或 1-甲乙基的直链或带支链的 (C_1-C_3) 烷基;或选自苯基, α -萘基, 或 β -萘基的 (C_6-C_{10}) 芳基;

R' 选自氢;选自甲基,乙基,正-丙基或 1-甲乙基的直链或带支链的 (C_1-C_3) 烷基;选自苯基, α -萘基或 β -萘基的 (C_6-C_{10}) 芳基;如为苄基, 1-苯乙基, 2-苯乙基或苯丙基的 (C_7-C_9) 芳烷基选自五元芳族杂环或带 N, O, S 或 Se 中任何一个杂原子的含苯并或吡啶并环的饱和杂环, 其结构式:



$Z = N, O, S$ 或 Se

例如吡咯基, N-甲基吡咯基, 吡咯基, 2-吡咯烷基, 3-吡咯烷基, 2-吡咯啉基, 四氢呋喃基, 呋喃基, 苯并呋喃基, 四氢噻吩基, 噻吩基, 苯并噻吩基或硒唑基, 或带有 N, O, S 或 Se 中任何二个杂原子的含苯并或吡啶并环的五元芳环, 其结构式:



Z 或 $Z' = N, O, S$ 或 Se

例如咪唑基, 吡唑基, 苯并咪唑基, 噁唑基, 苯并噁唑基, 吡唑基, 噻唑基, 苯并噻唑基, 3-烷基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或吡啶咪唑基;或 $-(CH_2)_nCOOR^8$, 其中 $n=0-4$ 且 R^8 选自氢;选自甲基, 乙基, 正-丙基或 1-甲乙基的直链或带支链的 (C_1-C_3) 烷基;或选自苯基, α -萘基, 或 β -萘基的 (C_6-C_{10}) 芳基; R^6 和 R^7 不同时为氢;

或 R^6 和 R^7 同时为 $-(CH_2)_2B(CH_2)_2-$, 其中 B 选自 $(CH_2)_n$ ($n=0-1$), $-NH-$, $-N(C_1-C_3)$ 烷基(直链或带支链), $-N(C_1-C_4)$ 烷氧基, 氧, 硫或选自(L 或 D)脯氨酸, 乙基(L 或 D)脯氨酸酯, 吗啉, 吡咯烷或哌啶的取代同族元素;和药理学可接受的有机和无机盐或金属络合物。

特别感兴趣的是结构式为 I 和 II 的化合物,其中 R 为选自溴,氯和碘和卤素;或 $R = -NR^1R^2$ 和当 $R = -NR^1R^2$, $R^1 =$ 甲基或乙基时, $R^2 =$ 甲基或乙基,

R^3 选自氢;

R^4 选自氢和选自甲基或乙基的 (C_1-C_2) 烷基;

当 R^3 与 R^4 不同时,不对称碳原子(即带取代基 W 的碳原子)的立体化学可以是外消旋物(DL)或单个对映体(L 或 D);

W 选自由庚基,辛基,壬基,癸基,十一烷基或十二烷基取代的 (C_7-C_{12}) 直链或带支链烷基单取代氨基及所述带支链烷基单取代氨基的非对映体和对映体;选自 2,2,2-三氟乙基,或 3,3,3-三氟丙基的 (C_2) 氟烷氨基;

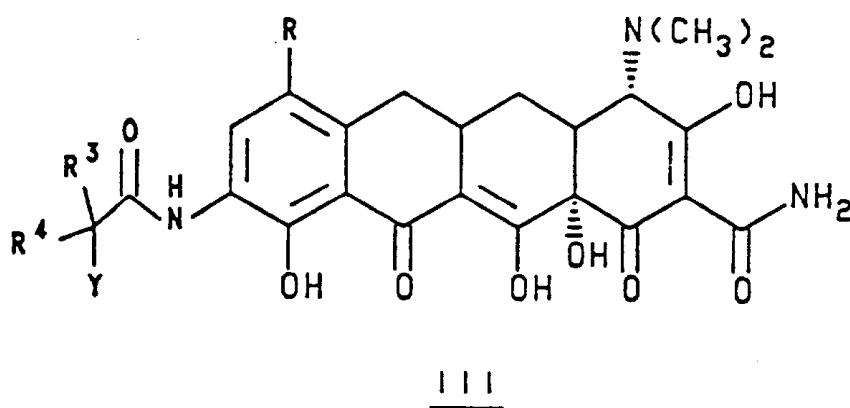
由环丙基;环丁基,环戊基或环己基取代的 (C_3-C_6) 环烷单取代氨基及所述 (C_3-C_6) 环烷单取代氨基的非对映体和对映体;由(环丙)甲基或(环丙)乙基取代的 $[(C_4-C_5)$ 环烷]烷单取代氨基;由烯丙基或丙炔基取代的 (C_3-C_4) 链烯基和炔基单取代氨基; (C_2-C_7) 氮杂环烷基及由 4-甲基哌啶,4-羟基哌啶或 4-(羟甲基)哌啶取代的 (C_2-C_7) 氮杂环烷基;由 2- (C_1-C_3) 烷吗啉基取代的取代 1-氮杂氧杂环烷基;选自哌嗪基和 4- (C_1-C_3) 烷哌嗪基的 $[1,n]$ -二氮杂环烷基和取代的 $[1,n]$ -二氮杂环烷基;选自硫代吗啉基或 2- (C_1-C_3) 烷硫代吗啉基的 1-氮杂硫杂环烷基和取代的 1-氮杂硫杂环烷基;选自 2-或 3-噻吩甲氨基或 2-,3-或 4-吡啶甲氨基的(杂环)甲氨基;选自 1,1-二甲胂基或 N-氨基哌啶基的 1,1-二取代胂基;由 2-(乙酰氨基)乙基取代的 $[\beta$ 或 γ - (C_1-C_3) 酰基酰氨基]烷氨基;由 2-甲氧乙基,2-乙氧乙基,2,2-二乙氧乙基,2-甲氧丙基或 3-甲氧丙基取代的 β 或 γ - (C_1-C_3) 烷氧烷氨基;选自 4-羟丁基或 3-羟丙基的 β , γ 或 δ (C_2-C_4) 羟烷氨基;或 R^3 和 W 都选自 $-(CH_2)_n(R^5)N-$, $n=3$ 和 R^5 选自氢和三氟乙酰基;

R^6 选自氢;选自甲基,乙基,正-丙基或 1-甲乙基的直链或带支链 (C_1-C_3) 烷基;

R^7 选自氢;选自甲基,乙基,正-丙基或 1-甲乙基的直链或带支链的 (C_1-C_3) 烷基; R^6 和 R^7 不同时为氢;

或 R^6 和 R^7 同时为 $-(CH_2)_2B(CH_2)_2-$, 其中 B 选自 $(CH_2)_n$ ($n=0-1$), $-NH$, $-N(C_1-C_3)$ 烷基(直链或带支链), $-N(C_1-C_4)$ 烷氧基, 氧, 硫或选自 (L 或 D) 脯氨酸, 乙基 (L 或 D) 脯氨酸酯, 吗啉, 吡咯烷或哌啶的取代同族元素;和药理学可接受的有机和无机盐或金属络合物。

本发明也包括作为制备上述式 I 和 I 化合物中间体的化合物, 这种中间体包括那些具有式 III 的化合物:



其中:

Y 选自 $(CH_2)_nX$, $n=0-5$, X 为选自溴, 氯, 氟或碘的卤素; R 为选自溴, 氯, 氟和碘的卤素;或 $R=-NR^1R^2$ 和当 $R=-NR^1R^2$, $R^1=$ 氢时, $R^2=$ 甲基, 乙基, 正-丙基, 1-甲乙基, 正-丁基, 1-甲丙基, 2-甲丙基或 1,1-二甲乙基;

和当 $R^1=$ 甲基或乙基时,

$R^2=$ 甲基, 乙基, 正-丙基, 1-甲乙基, 正-丁基, 1-甲丙基或 2-甲丙基;

和当 $R^1=$ 正-丙基时,

R^2 = 正-丙基, 1-甲乙基, 正-丁基, 1-甲丙基或 2-甲丙基;

和当 R^1 = 1-甲乙基时,

R^2 = 正-丁基, 1-甲丙基或 2-甲丙基;

和当 R^1 = 正-丁基时,

R^2 = 正-丁基, 1-甲丙基或 2-甲丙基;

和当 R^1 = 1-甲丙基时,

R^2 = 2-甲丙基;

R^3 选自氢; 选自丁基, 异丁基, 戊基, 己基, 庚基和辛基的直链或带支链的 (C_4-C_8) 烷基; 选自巯甲基, α -巯乙基, α -巯基-1-甲乙基和 α -巯丙基的 α -巯基 (C_1-C_4) 烷基; 选自羟甲基, α -羟乙基, α -羟基-1-甲乙基和 α -羟丙基的 α -羟基 (C_1-C_4) 烷基; 羧基 (C_1-C_8) 烷基; 选自苯基, α -萘基和 β -萘基的 (C_6-C_{10}) 芳基; 取代 (C_6-C_{10}) 芳基 (取代基选自羟基, 卤素, (C_1-C_4) 烷氧基, 三卤代 (C_1-C_3) 烷基, 硝基, 氨基, 氰基, (C_1-C_4) 烷氧羰基, (C_1-C_3) 烷氨基和羧基); 选自苄基, 1-苯乙基, 2-苯乙基和苯丙基的 (C_7-C_9) 芳烷基; 取代 (C_7-C_9) 芳烷基 (取代基选自卤素, (C_1-C_4) 烷基, 硝基, 羟基, 氨基, 单或二-取代 (C_1-C_4) 烷氨基, (C_1-C_4) 烷氧基, (C_1-C_4) 烷磺酰基, 氰基和羧基);

R^4 选自氢和选自甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 戊基和己基的 (C_1-C_6) 烷基;

当 R^3 与 R^4 不同时, 不对称碳原子 (即带取代基 W 的碳原子) 的立体化学可以是外消旋物 (DL) 或单个对映体 (L 或 D); 和药理学可接受的有机和无机盐或金属络合物;

按上述式 III, 优选的化合物是那些其中:

Y 选自 $(CH_2)_nX$, $n=0-5$, X 为选自溴, 氯, 氟或碘的卤素; R 为选自溴, 氯, 氟和碘的卤素; 或 $R = -NR^1R^2$ 和当 $R = -NR^1R^2$, R^1 = 氢时, R^2 = 甲基, 乙基, 正-丙基, 1-甲乙基, 正-丁基, 1-甲丙基, 2-甲丙基或 1,1-二甲乙基;

和当 R^1 = 甲基或乙基时,

R^2 = 甲基, 乙基, 正-丙基, 1-甲乙基, 正-丁基, 1-甲丙基或 2-甲丙基;
 R^3 选自氢; 选自丁基, 异丁基, 戊基, 己基, 庚基和辛基的直链或带支链的 (C_4 — C_8) 烷基; 选自羟甲基, α -羟乙基, α -羟基-1-甲乙基和 α -羟丙基的 α -羟基 (C_1 — C_4) 烷基; 羧基 (C_1 — C_8) 烷基; 选自萘基, α -萘基和 β -萘基的 (C_6 — C_{10}) 芳基; 取代 (C_6 — C_{10}) 芳基 (取代基选自羟基, 卤素, (C_1 — C_4) 烷氧基, (C_1 — C_4) 烷氧羰基和羧基); 选自苄基, 1-苯乙基, 2-苯乙基和苯丙基的 (C_7 — C_9) 芳烷基; 取代 (C_7 — C_9) 芳烷基 (取代基选自卤素, (C_1 — C_4) 烷基, (C_1 — C_4) 烷氧基, (C_1 — C_4) 烷磺酰基, 氰基和羧基);

R^4 选自氢和选自甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基和异丁基的 (C_1 — C_4) 烷基;

当 R^3 与 R^4 不同时, 不对称碳原子 (即带取代基 W 的碳原子) 的立体化学可以是外消旋物 (DL) 或单个对映体 (L 或 D); 和药理学可接受的有机和无机盐或金属络合物。

按式 III, 特别优选的化合物是那些其中:

Y 选自 $(CH_2)_nX$, $n=0-5$, X 为选自溴, 氯, 氟或碘的卤素; R 为选自溴, 氯, 氟和碘的卤素; 或 $R = -NR^1R^2$ 和当 $R = -NR^1R^2$, R^1 = 氢时, R^2 = 甲基, 乙基, 正-丙基, 1-甲乙基, 正-丁基, 1-甲丙基, 2-甲丙基或 1,1-二甲乙基;

和当 R^1 = 甲基或乙基时,

R^2 = 甲基, 乙基, 正-丙基, 1-甲乙基, 正-丁基, 1-甲丙基或 2-甲丙基;
 R^3 选自氢; 选自丁基, 异丁基, 戊基和己基的直链或带支链的 (C_4 — C_6) 烷基; 选自苯基, α -萘基和 β -萘基的 (C_6 — C_{10}) 芳基; 选自苄基, 1-苯乙基, 2-苯乙基和苯丙基的 (C_7 — C_9) 芳烷基;

R^4 选自氢和选自甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基和异丁基的 (C_1 — C_3) 烷基; 当 R^3 与 R^4 不同时, 不对称碳原子 (即带取代基 W 的碳原

子)的立体化学可以是外消旋物(DL)或单个对映体(L或D),和药理学可接受的有机和无机盐或金属络合物。

按式Ⅲ,特别感兴趣的化合物是那些其中

Y选自 $(\text{CH}_2)_n\text{X}$, $n=0-5$, X为选自溴,氯,氟或碘的卤素;R为选自溴,氯,氟和碘的卤素;或 $\text{R}=-\text{NR}^1\text{R}^2$ 和当 $\text{R}=-\text{NR}^1\text{R}^2$,

和当 $\text{R}=-\text{NR}^1\text{R}^2$, R^1 =甲基或乙基时,

R^2 =甲基或乙基

R^3 选自氢,

R^4 选自氢和选自甲基,乙基,丙基和异丙基的 (C_1-C_3) 烷基;

当 R^3 和 R^4 不同时,不对称碳原子(即带取代基W的碳原子)的立体化学可以是外消旋物(DL)或单个对映体(L或D);和药理学可接受的有机和无机盐或金属络合物。

按式Ⅲ,特别感兴趣的化合物是那些其中

Y选自 $(\text{CH}_2)_n\text{X}$, $n=0-5$, X为选自溴,氯,氟或碘的卤素;R为选自溴,氯和碘的卤素;

或 $\text{R}=-\text{NR}^1\text{R}^2$

和当 $\text{R}=-\text{NR}^1\text{R}^2$, R^1 =甲基或乙基时,

R^2 =甲基或乙基,

R^3 选自氢;

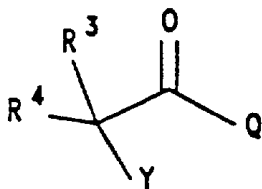
R^4 选自氢和选自甲基和乙基的 (C_1-C_2) 烷基;

当 R^3 与 R^4 不同时,不对称碳原子(即带取代基W的碳原子)的立体化学可以是外消旋物(DL)或单个对映体(L或D);和药理学可接受的有机和无机盐或金属络合物。

本发明的新颖化合物可按下述方案容易地制得。

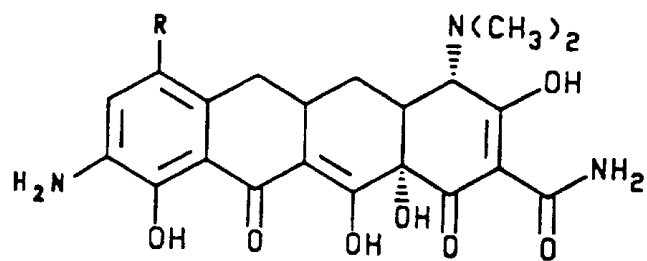
制备 7-(取代)-9-[(取代甘氨酸)酰氨基]-6-脱甲基-6-脱氧四环素或无机酸盐,3 的优选方法列于方案 I。此方法使用常用的中间体,此中间体可通过将可商业购得的下述结构式的卤代酰基卤化物与

9-氨基-7-(取代)-6-脱甲基-6-脱氧四环素或其无机酸盐,1 以几乎定量的产率产生直链或带支链的 9-[(卤代酰基)酰氨基]-7-(取代)-6-脱甲基-6-脱氧四环素或无机酸盐,2 而容易地制备:



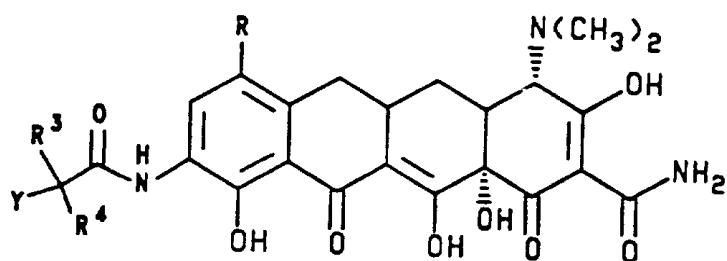
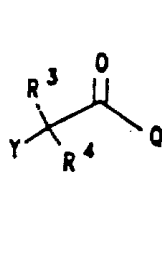
其中 Y, R³ 和 R⁴ 如上定义, Q 为选自溴, 氯, 碘和氟的卤素。上述中间体, 直链或带支链的 9-[(卤代酰基)酰氨基]-7-(取代)-6-脱甲基-7-脱氧四环素或无机酸盐,2 可与许多种亲核试剂, 特别是具有结构式为 WH(其中 W 如上定义)的胺反应制得本发明新颖的 7-(取代)-9-[(取代甘氨酰)酰氨基]-7-(取代)-6-脱甲基-6-脱氧四环素或无机酸盐,3。

方案 I



1

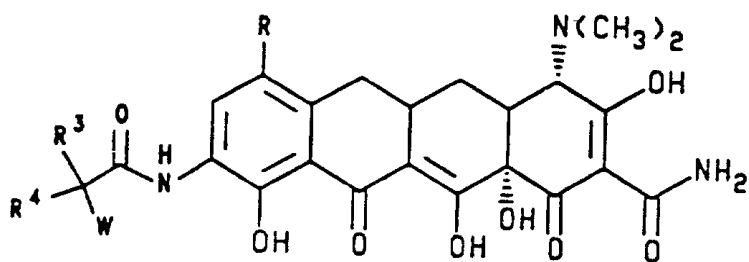
无机酸盐



2

无机酸盐

WH



3

无机酸盐

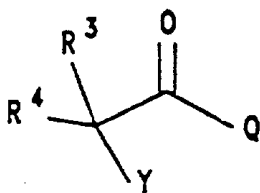
按方案 I, 9-氨基-7-(取代)-6-脱甲基-6-脱氧四环素或其无机酸盐, 1 与下述物质混合:

a) 极性质子惰性溶剂如 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)嘧啶酮, 此处称为 DWPU, 六甲基磷酰胺, 此处称为 HMRA, 二甲基甲酰胺, 二甲基乙酰胺, N-甲基吡咯烷酮, 1,2-二甲氧基乙烷或其类似物;

b) 惰性溶剂如乙腈, 二氯甲烷, 四氢呋喃, 氯仿, 四氯化碳, 1,2-二氯乙烷, 四氯乙烷, 二乙醚, 叔-丁基甲基醚, 异丙醚或其类似物;

c) 碱如碳酸钠, 碳酸氢钠, 乙酸钠, 碳酸钾, 碳酸氢钾, 三乙胺, 碳酸铯, 碳酸锂或碳酸氢锂类似物; 和

d) 直链或带支链的卤代酰基卤化物, 其结构式:



其中 Y, R³, R⁴ 和 Q 如上定义, 如为溴乙酰溴, 溴乙酰氯, 2-溴丙酰溴或其类似物; 卤代酰基卤化物中的卤代基, Y, 和卤化物, Q 可为相同或不同的选自溴, 氯, 碘和氟的卤素; Y 为 (CH₂)_nX, n=0—5, X 为卤素;

e) 在从室温到反应回流温度的温度下进行 0.5—5 小时, 形成相应的 9-[(卤代酰基)酰氨基]-7-(取代)-6-脱甲基-6-脱氧四环素, 2 或其无机酸盐。

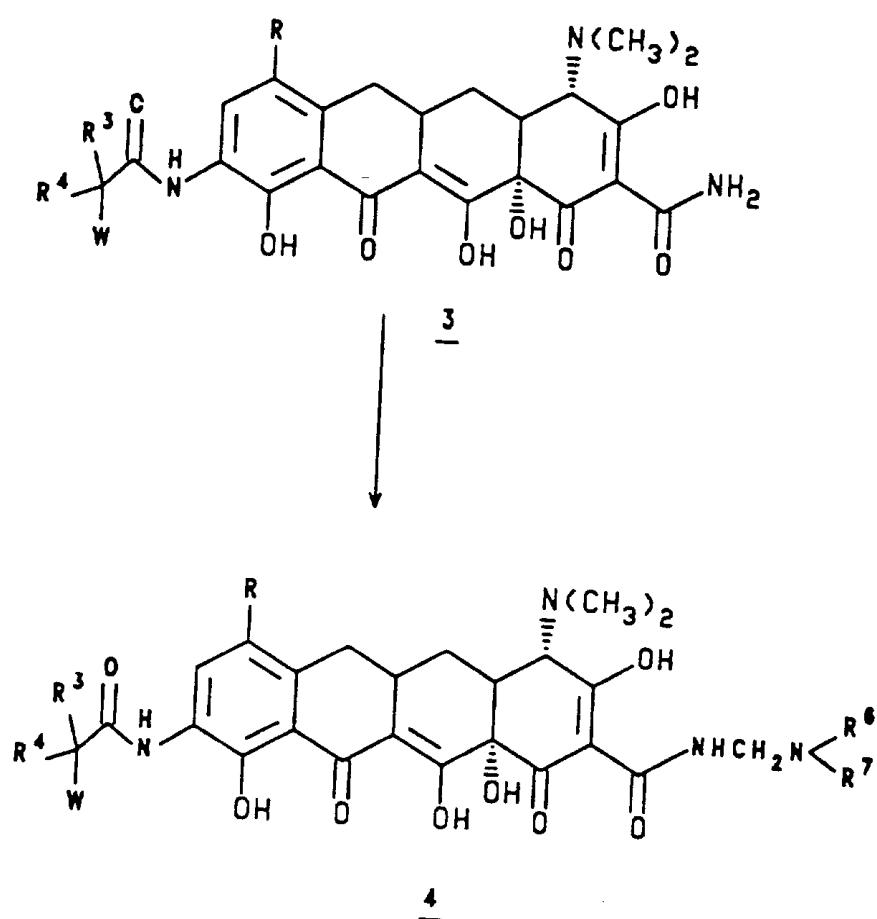
在氮、氩或氮的惰性气体下, 中间体 9-[(卤代酰基)酰氨基]-7-(取代)-6-脱甲基-6-脱氧四环素或其无机酸盐, 2 经下述处理:

a) 亲核试剂 WH 如胺, 取代胺或其类似物, 例如甲胺, 二甲胺, 乙胺, 正-丁胺, 丙胺或正-己胺;

b) 极性质子惰性溶剂如 DMPU, HMPA 二甲基甲酰胺, 二甲基乙酰胺, N-甲基吡咯烷酮或 1,2-二甲氧基乙烷;

c) 在室温或回流温度下进行 0.5—2 小时制得所要的 7-(取代)-9-[(取代甘氨酸)酰氨基]-6-脱甲基-6-脱氧四环素, 3 或其无机酸盐。

方案 II



按方案 I, 在甲醛和或伯胺如甲胺, 乙胺, 苄胺, 甘氨酸甲酯, (L 或 D) 丙氨酸, (L 或 D) 赖氨酸或它们的取代同族物; 或仲胺如吗啉, 吡咯烷, 哌啶或它们的取代同族物存在下, 式 3 化合物烷基化制得相应的曼尼期碱加合物 4。

利用专业人员熟悉的方法 (Richard C. Larock, 综合有机转换, VCH 出版者, 411—415, 1989), 7-(取代)-9-[(取代甘氨酸)酰氨基]-6-脱甲基-6-脱氧四环素可作为铝, 钙, 铁, 镁或锰的含金属复合物及络合盐; 无机和有机盐和相应的曼尼期碱加合物的形式得到, 专业人员都知道, 合适盐形式的选择是基于物理和化学稳定性, 流动性, 吸湿性和溶解性。7-(取代)-9-[(取代甘氨酸)酰氨基]-6-脱甲基-6-脱氧四环素最好由无机盐如氢氯酸, 氢溴酸, 氢碘酸, 磷酸, 硝酸或硫酸的盐的形式; 或有机酸盐如乙酸盐, 苯甲酸盐, 柠檬酸盐, 巯基丙氨酸盐的形式或其它氨基酸, 富马酸盐, 甘醇酸盐, 马来酸盐, 琥珀酸盐, 酒石酸盐, 烷基磺酸盐或芳基磺酸盐的形式制得。根据所用酸的 stoichiometry, 可在 C(4)-二甲氨基 (1 当量酸) 或 C(4)-二甲氨基和 W 基团 (2 当量酸) 上形成盐, 此类盐口服和非肠道使用较好。

前述方案中的一些化合物在带 W 取代基的碳原子上有非对称中心, 因而, 这些化合物至少可以 2 种 (2) 立体异构体的形式存在。本发明包括该化合物立体异构体的外消旋混合物, 该化合物的所有立体异构体以任何比率对映体混合组成的化合物。该类化合物中的任何一个绝对构型可由常规 X-射线结晶学决定。

四环素单元的立体化学中心 (即 C-4, C-4a, C-5a 和 C-12a) 立体化学中心经反应各步骤后仍保持完整。

生物活性

体外抗菌评价的方法

(表 I)

最低抑制浓度 (MIC) 即抑制实验微生物生长的最低抗菌浓度由

琼脂稀释法测得,在每个孔上用 0.1 ml Muller-Hinton I 琼脂(Baltimore 生物实验室),接种密度为 $1-5 \times 10^5$ CFU/ml,抗菌浓度范围为 32—0.004 微克/ml。MIC 是通过板在加压空气培育箱中在 35℃ 下培育 18 小时决定的。实验微生物包含四环素敏感的菌株以及经遗传学检定的对四环素耐药的菌株,四环素不能与该菌株(tetM)核蛋白体结合。

体外大肠杆菌蛋白质翻译系统(表 I)

根据文献方法[J. M. Pratt,无原核细胞系统中的转录—翻译,转录和翻译,实用方法,(B. D. Hames 和 S. J. Higgins, eds) p. 179—209, IRL Press, 牛津-华盛顿,1984],使用从大肠杆菌菌株 MRE 600(四环素敏感)和含tetM 决定基的 MRE 600 变异株中提取的提取液建立了体外无细胞蛋白质翻译系统。

用如上所述的系统,对本发明四环素化合物进行体外抑制蛋白质合成能力的实验,简单地说,每 10 微升反应包含从四环素敏感的细胞或同基因对四环素耐药(tetM)的菌株中提取的 S30 提取液(全部提取液),转录和翻译(即 ATP 和 GTP)必需的低分子组分,19 种氨基酸(无甲硫氨酸)的混合物, ^{35}S 标记的甲硫氨酸,DNA 模板(pBR 322 或 pUC 119),和 DMSO(对照)或溶于 DMSO 的待测新颖四环素化合物(“新颖 TC”)。

反应液在 37℃ 培育 30 分钟,加入 S30 提取液,这个最后的组分加入后开始计时,30 分钟后,取出 2.5 μl 反应液并与 0.5 ml 1N NaOH 混合以破坏 RNA 和 tRNA,加入 2ml 25% 三氯乙酸,混合物在室温下培育 15 分钟,在 Whatman GF/C 滤纸上收集三氯乙酸沉淀物并用 10% 三氯乙酸洗涤,干燥滤纸,用标准液体闪烁方法来测定存留放射性以表示 ^{35}S -甲硫氨酸掺入到多肽的量。

蛋白质合成的抑制百分数(P. I.)由下述公式计算:

$$P.I = 100 - \left(\frac{\text{含新颖 TC 反应液的存留放射性}}{\text{含 DMSO 对照反应液的存留放射性}} \right) \times 100$$

体内抗菌评价

四环素类的治疗作用根据其抗金黄色葡萄球菌菌株 Smith(四环素敏感)急性致死感染来决定。雌性 CD-1 小鼠(Charles River 实验室)20±2g 腹腔内注射一定量的细菌(悬浮于猪粘蛋白内),使未处理对照组在 24—48 小时内死亡。0.5ml 含有抗菌试剂的 0.2%琼脂水溶液在感染后 30 分钟皮下给药或口服。当使用口服剂量时,动物在感染前 5 小时和感染后 2 小时禁食,每个剂量组有 5 只小鼠进行上述处理,分别收集 3 批实验的 7 天存活率来计算半数有效量(ED₅₀)。

实验结果

所提出的化合物对四环素敏感和耐受的革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌呈抗菌活性,特别是对含 tetM 和 tetD 耐药决定基的大肠杆菌(E. coli),金黄色葡萄球菌(S. aureus)和粪肠球菌(E. faecalis)的菌株,和含 tetB 和 tetD 耐药决定基的大肠杆菌具抗菌活性。列于表 I 的化合物 D, G, 和 K 是值得注意的,它们对抗含 tetM 耐药决定基的四环素耐药菌株(例如金黄色葡萄球菌 UBMS 88—5,金黄色葡萄球菌 UBMS 90—1 和 90—2,大肠杆菌 UBMS 89—1 和 90—4)和含 tetB 耐药决定基的四环素耐药菌株(例如大肠杆菌 UBMS 88—1 和大肠杆菌 TN 10C tetB)显示出优异的体外抗菌活性,这些化合物同样对大肠杆菌 tetA, 大肠杆菌 tetC 和大肠杆菌 tetD 具有好的活性,其作用与二甲胺四环素类似,对目前许多从临床中新分离的细菌的抗菌活性优于二甲胺四环素(表 I)。

用转录和翻译配对实验系统在野生型或核糖体受到保护的 tetM 菌株中测试二甲胺四环素和化合物 B, C, D, G 和 H 的体外抑制蛋白质合成作用,发现所有化合物对抑制发生在野生型核糖体中

的蛋白质合成都是有效的,且具有同样的活性。二甲胺四环素不能抑制发生在核糖体受到保护的tetM的蛋白质合成,相反,化合物B, C, D, G和H抑制核糖体受到保护的tetM蛋白质合成(表Ⅲ)。

当洗涤上述细菌将药物从培养中移去后细菌可恢复生长,因而化合物B, C, D, G和H对其靶组(核糖体)的作用是可逆的。因此,这些化合物抑制细菌生长的能力似乎是它在核糖体水平抑制蛋白质合成的一个直接结果。

用动物体内感染金黄色葡萄球菌Smith的方法同样观察了化合物G的抗菌活性,当静脉内给药时,ED₅₀为1—2mg/kg,口服时ED₅₀为4—8mg/kg。

化合物D, G和K的改进的功效通过对基因变异菌株的体外活性加以证明,这些基因变异菌株克隆有耐药决定基如tetM和tetB(表I),上述化合物的活性也通过对tetM核糖体进行蛋白质合成的抑制作用来证明(表Ⅱ)。

由表I和Ⅱ可见,本发明的化合物同样可用于预防或控制重要的兽类疾病,诸如腹泻,泌尿道感染,皮肤和皮肤构造感染,耳朵鼻子和咽喉感染,伤口感染,乳腺炎和类似疾病。

表中化合物代号

- A [7S-(7 α , 10 α)]-N-[9-(氨基羰基)-4, 7-双(二甲氨基)-5, 5a, 6, 6a, 7, 10, 10a, 12-八氢-1, 8, 10a, 11-四羟基-10, 12-二氧代-2-并四苯基]-1-(三氟乙酰基)-2-吡咯烷甲酰胺二氢氯化物
- B [4S-(4 α , 12 α)]-4, 7-双(二甲氨基)-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-八氢-3, 10, 12, 12a-四羟基-9-[[[(2-甲氧乙基)氨基]乙酰基]氨基]-1, 11-二氧代-2-并四苯甲酰胺二氢氯化物
- C [4S-(4 α , 12 α)]-9-[[[(2, 2-二乙氧乙基)氨基]乙酰基]氨基]-4, 7-双(二甲氨基)-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-八氢-3, 10, 12, 12a-四羟基-1, 11-二氧代-2-并四苯甲酰胺二氢氯化物

- D [4S-(4 α ,12a α)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧代-9-[[[(2-丙烯基氨基)乙酰基]氨基]-2-并四苯甲酰胺二氢氯化物
- E [4S-(4 α ,12a α)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧代-9-[[[(2-吡啶基甲基)氨基]乙酰基]氨基]-2-并四苯甲酰胺二氢氯化物
- F [7S-(7 α ,10a α)]-N-[9-(氨基羰基)-4,7-双(二甲氨基)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-八氢-1,8,10a,11-四羟基-10,12-二氧代-2-并四苯基]-4-硫代吗啉乙酰胺二氢氯化物
- G [7S-(7 α ,10a α)]-N-[9-(氨基羰基)-4,7-双(二甲氨基)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-八氢-1,8,10a,11-四羟基-10,12-二氧代-2-并四苯基]-4-甲基-1-哌啶乙酰胺二氢氯化物
- H [4S-(4 α ,12a α)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-9-[[[(3-甲氧丙基)氨基]乙酰基]氨基]-1,11-二氧代-2-并四苯甲酰胺二氢氯化物
- I 7[7S-(7 α ,10a α)]-N-[9-(氨基羰基)-4,7-双(二甲氨基)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-八氢-1,8,10a,11-四羟基-10,12-二氧代-2-并四苯基]-4-甲基-1-哌嗪乙酰胺二氢氯化物
- J [4S-(4 α ,12a α)]-4,7-双(二甲氨基)-9-[[[(庚氨基)乙酰基]氨基]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧代-2-并四苯甲酰胺二氢氯化物
- K [4S-(4 α ,12a α)]-9-[[[(环丙甲基)氨基]乙酰基]氨基]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧代-2-并四苯甲酰胺二氢氯化物
- L [4S-(4 α ,12a α)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧代-9-[[[(十一烷氨基)乙酰基]氨基]-2-并四苯甲酰胺二氢氯化物

- M [4S-(4 α ,12 α)]-9-[(溴乙酰基)氨基]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧化-2-并四苯甲酰胺二氢氯化物
- N 四环素
- O 二甲胺四环素
- P [4S-(4 α ,12 α)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-9-[[[(2-羟乙基)氨基]乙酰基]氨基]-1,11-二氧化-2-并四苯甲酰胺一氢氯化物
- Q [4S-(4 α ,12 α)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-9-[[[(2-羟乙基)甲氨基]乙酰基]氨基]-1,11-二氧化-2-并四苯甲酰胺
- R [4S-(4 α ,12 α)]-4,7-双(二甲基-4-氨基-1-氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-9-[[[(4-(羟丁基)氨基]乙酰基]氨基]-1,11-二氧化-2-并四苯甲酰胺
- S [4S-(4 α ,12 α)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧化-9-[[[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙酰基]氨基]-2-并四苯甲酰胺
- T [4S-(4 α ,12 α)]-4,7-双(二甲氨基)-9-[[[(2-氟乙基)氨基]乙酰基]氨基]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧化-2-并四苯甲酰胺
- U [4S-(4 α ,12 α)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧化-9-[[[(2-(1-哌啶基)乙基)氨基]乙酰基]氨基]-2-并四苯甲酰胺
- V [4S-(4 α ,12 α)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-9-[[[甲基-2-丙炔氨基]乙酰基]氨基]-1,11-二氧化-2-并四苯甲酰胺
- W [4S-(4 α ,12 α)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-

八氢-3,10,12,12a-四羟基-羟基-1,11-二氧代-9-[[[(1-哌啶
氨基)乙酰基]氨基]-2-并四苯甲酰胺

X [4S-(4 α ,12 α)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-
八氢-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧代-9-[[[(苯乙氧基)氨
基]乙酰基]氨基]-2-并四苯甲酰胺

表 1

9-[(取代甘氨酸)酰氨基]-6-脱甲基-6-脱氧四环素类化合物的抗菌活性
最小抑菌浓度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

化合物

细菌	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
大肠杆菌 UBMS 88-1 Tet B	8	2	16	1	16	>32	2	2	8	2	0.5	32	>32	>32	16
大肠杆菌 J3272 Tet 敏感	8	2	8	0.5	NT	>32	1	1	NT	NT	NT	NT	16	0.5	0.5
大肠杆菌 MC 4100 Tet 敏感	NT	NT	NT	NT	2	NT	NT	NT	1	1	0.12	2	NT	NT	NT
大肠杆菌 PRP1 Tet A	>32	8	>32	8	32	>32	2	4	16	2	4	32	>32	32	4
大肠杆菌 MC 4100 INOC Tet B	8	2	8	1	NT	>32	2	2	NT	NT	NT	NT	>32	>32	8
大肠杆菌 J3272 Tet C	8	4	16	1	16	>32	1	1	8	2	0.5	32	>32	>32	2
大肠杆菌 UBMS 89-1 Tet M	8	2	4	0.5	8	>32	0.5	2	8	0.5	0.5	16	4	8	8
大肠杆菌 UBMS 89-2 Tet 敏感	8	2	8	0.5	16	>32	2	1	8	2	0.5	16	32	1	0.5
大肠杆菌 J2175	8	2	8	0.5	16	>32	1	1	8	2	0.5	16	32	1	0.5
大肠杆菌 BAJ9003 IMP MUT	1	0.25	0.5	0.12	1	0.5	0.12	0.12	0.5	0.25	0.12	1	0.25	0.25	0.03
大肠杆菌 UBMS 90-4 Tet M	NT	2	4	0.5	8	>32	1	1	8	2	0.5	32	NT	16	>32
大肠杆菌 UBMS 90-5	4	2	8	0.5	16	>32	2	1	8	2	0.5	16	16	1	0.5
大肠杆菌 #311 (MP)	8	2	8	0.5	8	>32	1	1	8	2	0.5	8	8	1	0.25
大肠杆菌 ATCC 25922	8	2	8	0.5	8	32	1	1	8	2	0.5	8	16	0.5	0.5
大肠杆菌 J3272 Tet D	2	1	4	0.25	8	16	0.25	0.5	4	2	0.25	32	32	>32	8
枯质沙雷氏菌 FPOB 8733	>32	>32	>32	8	>32	>32	16	16	>32	16	8	>32	>32	32	2
嗜麦芽黄单胞菌 NEMC 87210															
绿脓杆菌 ATCC 27853	>32	>32	>32	16	>32	>32	32	32	>32	>32	16	>32	>32	8	8
金黄色葡萄球菌 NEMC 8769	1	0.5	0.25	0.12	8	0.25	0.12	0.25	0.5	no growth	1	0.5	0.12	0.03	<0.015

表 1(续)
9-[(取代甘氨酸)酰氨基]-6-脱甲基-6-脱氧四环素类化合物的抗菌活性
最小抑菌浓度 ($\mu\text{g/ml}$)

细菌	化合物															
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	
金黄色葡萄球菌 UBMS 88-4	4	0.5	1	0.25	8	1	0.5	1	2	0.5	0.5	0.5	0.5	0.06	0.03	
金黄色葡萄球菌 UBMS 88-5 Tet M	4	1	1	0.25	8	1	0.5	0.5	4	0.5	1	16	1	>32	4	
金黄色葡萄球菌 UBMS 88-7 Tet K	16	16	8	8	32	4	0.5	8	16	1	4	2	2	>32	0.12	
金黄色葡萄球菌 UBMS 90-1 Tet M	8	2	1	0.5	8	1	0.5	2	8	1	1	16	1	32	4	
金黄色葡萄球菌 UBMS 90-3	1	0.5	0.5	0.25	4	1	0.5	0.5	2	0.5	0.5	0.5	0.5	0.06	0.03	
金黄色葡萄球菌 UBMS 90-2 Tet M	2	0.5	1	0.25	8	1	0.5	0.5	2	0.5	0.5	4	0.5	32	2	
金黄色葡萄球菌 IVES 2943	16	32	8	8	>32	4	0.5	16	>32	0.5	8	16	4	>32	2	
金黄色葡萄球菌 ROSE (MP)	32	32	16	8	>32	8	1	16	>32	2	8	16	8	>32	0.5	
金黄色葡萄球菌 SMITH (MP)	2	0.5	0.5	0.12	4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.06	0.03	
金黄色葡萄球菌 IVES 1 983	16	32	16	8	>32	4	0.5	16	>32	1	8	16	4	>32	2	
金黄色葡萄球菌 ATCC 29213	4	1	1	0.25	8	1	0.5	1	2	0.5	1	1	0.5	0.06	0.03	
溶血性链球菌 AVHAK 88-3	8	2	2	0.5	16	4	1	2	16	2	2	8	2	0.5	0.12	
肠球菌 12201	0.5	0.5	1	0.25	4	1	0.25	0.5	2	0.5	0.25	4	1	32	8	
粪肠球菌 ATCC 29212	2	0.25	0.5	0.12	2	0.25	0.12	0.25	1	0.25	0.25	2	0.5	8	1	

表 1(续)

9-[(取代甘氨酸)酰氨基]-6-脱甲基-6-脱氧四环素类化合物的抗菌活性
最小抑菌浓度 ($\mu\text{g/ml}$)

细菌	化合物											
	P	Q	R	S	T	U	V	W	X			
大肠杆菌 U8MS 88-1 Tet B	>32	32	>32	32	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
大肠杆菌 J3272 Tet 敏感	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
大肠杆菌 MC 4100 Tet 敏感	4	4	8	16	2	4	32	32	32	4		
大肠杆菌 PRP1 Tet A	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
大肠杆菌 MC 4100 TMI0C Tet B	>32	>32	>32	>32	16	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
大肠杆菌 J3272 Tet C	>32	>32	>32	>32	>32	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32
大肠杆菌 U8MS 89-1 Tet M	>32	32	32	32	8	16	>32	>32	>32	>32	16	
大肠杆菌 U8MS 89-2 Tet 敏感	>32	32	32	>32	16	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
大肠杆菌 J2175	32	32	32	>32	16	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
大肠杆菌 BAJ9003 IMP MUT	2	2	4	1	1	2	4	16	16	1		
大肠杆菌 U8MS 90-4 Tet M	32	16	32	>32	8	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32
大肠杆菌 U8MS 90-5	32	32	32	>32	16	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32
大肠杆菌 #311 (MP)	16	32	32	>32	16	16	>32	>32	>32	>32	16	
大肠杆菌 ATCC 25922	16	32	32	>32	8	16	>32	>32	>32	>32	16	
大肠杆菌 J3272 Tet D	16	32	8	>32	8	8	>32	>32	>32	>32	16	
粘质沙雷氏菌 FPOR 8733	>32	16	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
嗜麦芽黄单胞菌 NEMC 87210	>32	8	8	16	16	16	32	>32	>32	>32	16	
绿脓杆菌 ATCC 27853	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
金黄色葡萄球菌 NEMC 8769	4	8	8	4	4	8	4	>32	>32	>32	1	

表 1(续)

9-[(取代甘氨酸)酰氨基]-6-脱甲基-6-脱氧四环素类化合物的抗菌活性
最小抑菌浓度 ($\mu\text{g/ml}$)

细菌	化合物										
	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	
金黄色葡萄球菌 UBMS 88-4	8	8	8	4	4	8	4	>32	1		
金黄色葡萄球菌 UBMS 88-5 Tet H	32	16	32	8	4	16	8	>32	2		
金黄色葡萄球菌 UBMS 88-7 Tet K	32	32	32	32	>32	16	32	>32	4		
金黄色葡萄球菌 UBMS 90-1 Tet H	32	32	32	16	4	32	16	>32	2		
金黄色葡萄球菌 UBMS 90-3	8	8	8	4	2	8	4	16	1		
金黄色葡萄球菌 UBMS 90-2 Tet H	16	16	16	4	4	8	8	>32	2		
金黄色葡萄球菌 IVES 2943	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	8		
金黄色葡萄球菌 ROSE (MP)	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	16		
金黄色葡萄球菌 SMITH (MP)	4	8	8	1	1	8	4	16	0.5		
金黄色葡萄球菌 IVES 1 983	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	8		
金黄色葡萄球菌 ATCC 29213	8	16	16	4	4	8	4	32	1		
溶血性链球菌 AVHAB 88-3	32	16	32	16	8	32	32	>32	4		
肠球菌 12201	8	4	8	4	2	8	8	>32	4		
粪肠球菌 ATCC 29212	4	4	8	2	1	8	4	>32	1		

NT = 未实验

表 II

体外转录和翻译对四环素化合物的敏感度

化合物	浓度	抑制率	
		野生型	S30 TetM S30
B	1.0 mg/ml	98	97
	0.25 mg/ml	96	95
	0.06 mg/ml	92	91
C	1.0 mg/ml	98	96
	0.25 mg/ml	95	84
	0.06 mg/ml	88	65
D	1.0 mg/ml	99	98
	0.25 mg/ml	98	96
	0.06 mg/ml	93	83
G	1.0 mg/ml	99	99
	0.25 mg/ml	97	92
	0.06 mg/ml	90	83
H	1.0 mg/ml	99	98
	0.25 mg/ml	96	94
	0.06 mg/ml	88	85
O	1.0 mg/ml	98	68
	0.25 mg/ml	89	43
	0.06 mg/ml	78	0

当化合物用作抗菌剂时,可与一种或一种以上药物学上可接受的载体如溶剂,稀释剂等合用,可以如下形式口服给予,如片剂、胶囊剂、可分散的粉剂、颗粒剂或含例如约 0.05—5% 悬浮剂的混悬剂、含例如约 10—50% 蔗糖的糖浆剂,和含例如约 20—50% 乙醇的配剂等,或以如下形式非胃肠道给予,如灭菌可注射溶液或在等渗溶液中含约 0.05—5% 悬浮剂的灭菌可注射悬浮液。这样的药物制剂可含有约 25—90% 活性成分,伴有载体,较常为约 5%—60% (重量)。

2.0mg/kg 体重—100.0mg/kg 体重的有效量化合物,以含有药理学上可接受的常规无毒载体如辅助剂和赋形剂的剂量单位制剂形式给药,每天给有效量化合物 2.0mg/kg 体重—100.0mg/kg 体重,一至五次经任何典型的给药途径,包括口服、非胃肠道(包括皮下、静脉内、肌肉内、胸骨内注射或输注技术)、表面的或直肠内给药。但是,可以理解,对于任何具体病人,剂量水平和给药次数可作变动,应根据各种因素,包括使用的具体化合物的活性,该化合物的代谢稳定性和作用维持时间、患者的年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药的方式和时间、排泄速率、合度用药、特殊病情的严重性和病人正在进行的治疗来决定。

这些活性化合物可经口服给予,也可经静脉内、肌肉内或皮下途径给予。固体载体包括淀粉、乳糖、磷酸二钙、微晶纤维素、蔗糖和高岭土,而液体载体包括灭菌水、聚乙二醇、非离子型表面活性剂和食用油如玉米油、花生油和芝麻油,根据活性成分的性质和所需的特别给药形式来决定。在制备药物组合物中常用的辅助剂可有益地包括在制剂中诸如调味剂、着色剂、防腐剂 and 抗氧化剂如维生素 E、抗坏血酸、BHT 和 BHA。

从易于制备和使用的观点出发,较佳的药物组合物为固体组合物,特别是片剂和硬填充或液体填充的胶囊剂。化合物的口服给予是较可取的。

这些活性化合物也可非胃肠道或腹膜内给予。作为游离碱或药理学上可接受的盐的这些活性化合物的溶液剂或混悬剂可以在甘油、液体、乙二醇及其在油中的混合物中进行制备。在通常的贮存和使用条件下,这些制剂含有防腐剂以阻止微生物的生长。

适于注射用的药物剂型包括无菌水溶液或水悬浮液及为临时配制成无菌注射液或悬浮液的无菌粉末。在所有情况下这些药剂必需是无菌的且必须有一定的流动性以便于注射。它必须在生产和储存条件下稳定,而且必须防止诸如细菌和真菌等微生物的污染。载体可以是溶剂或用作悬浮液的介质,如水,乙醇,多羟基化合物(如甘油,丙二醇,和液态聚乙二醇),上述化合物的适宜混和物及植物油。

下列具体实施例将配合充分说明此发明,但不能将它们解释为是对发明范围的限定。

实施例 1

[4S-(4 α ,12 α)]-9-[(氯乙酰基)氨基]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧化-2-并四苯甲酰胺二氢氯化物

室温下将 0.318g 碳酸钠加至 0.334g 9-氨基-4,7-双(二甲氨基)-6-脱甲基-6-脱氧四环素二硫酸盐,6ml 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮(下面称作 DMPU),和 2ml 乙腈的溶液中,搅拌混合物 5 分钟,然后加入 0.068g 氯乙酰氯,搅拌反应 30 分钟,过滤,将滤液滴加至 100ml 含 1ml 溶于二乙醚的 1M 盐酸的二乙醚中,收集所得固体并干燥获得 0.340g 所要中间体,MS(FAB):m/z 549(M+H)。

实施例 2

[4S-(4 α ,12 α)]-9-[(溴乙酰基)氨基]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧化-2-并四苯甲酰胺一氢溴化物

由实施例 1 的过程制备标题化合物,使用 6.68g 9-氨基-4,7-双(二甲氨基)-6-脱甲基-6-脱氧四环素二硫酸盐,50ml DMPU,30ml 乙腈,6.68g 碳酸钠和 0.215g 溴乙酰溴,获得 5.72g 所要中间体。
MS(FAB):m/z 593(M+H)。

实施例 3

[4S-(4 α ,12 α)]-9-[(2-溴-1-氧代丙基)氨基]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧化代-2-并四苯甲酰胺硫酸盐

由实施例 1 的过程制备标题化合物,使用 1.00g 9-氨基-4,7-双(二甲氨基)-6-脱甲基-6-脱氧四环素二硫酸盐,1.0g 碳酸钠和 0.648g 2-溴丙酰溴,获得 0.981g 所要产物。

MS(FAB):m/z 607(M+H)

实施例 4

[4S-(4 α ,12 α)]-9-[(4-溴-1-氧代丁基)氨基]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧化代-2-并四苯甲酰胺二氢氯化物

由实施例 1 的过程制备标题化合物,使用 1.34g 9-氨基-4,7-双(二甲氨基)-6-脱甲基-6-脱氧四环素二硫酸盐,1.3g 碳酸钠,24ml DMPU,8ml 乙腈和 0.389g 4-溴丁酰氯,获得 1.45g 所要产物。

实施例 5

[7S-(7 α ,10 α)]-N-[9-(氨基羰基)-4,7-双(二甲氨基)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-八氢-1,8,10a,11-四羟基-10,12-二氧化代-2-并四苯基]-1-三氟乙酰基-2-吡咯烷甲酰胺二氢氯化物

由实施例 1 的过程制备标题化合物,使用 0.334g 9-氨基-4,7-双(二甲氨基)-6-脱甲基-6-脱氧四环素二硫酸盐,10ml DMPU,2ml 乙腈,0.34g 碳酸钠和 7.5ml 0.1M(S)-(-)-N-(三氟乙酰基)丙基

氯化物,获得 0.292g 所要产物。

MS(FAB):m/z 666(M+H)

实施例 6

[4S-(4 α ,12 α)]-9-[[[(环丙甲基)氨基]乙酰基]氨基]-4,7-双
(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-1,
11-二氧化-2-并四苯甲酰胺二氢氯化物

室温下,在氩气中搅拌 0.20g 实施例 2 的产物和 0.50g(氨基)环丙烷及 5ml DMPU 的混合物 1 小时。在真空中除去过量的胺并用少量的甲醇稀释存留物,将稀释反应溶液滴加至二乙醚和 5ml 2-丙醇的混合液中,加入 1M 溶于二乙醚的盐酸溶液直至形成固体,收集所得固体并干燥,获得 0.175g 所要产物。

MS(FAB):m/z 584(M+H)

列于实施例 7—16 中本发明的化合物基本上根据实施例 6 中已详细描述的方法制备。

实施例 #	名称	起始材料 实施例产物	反应剂	反应时间	MS(FAB) m/z
7	[4S-(4 α ,12 α)]-9-[[[(2,2-二乙氧乙基)氨基]乙酰基]氨基]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧代-2-并四苯甲酰胺二氢氯化物	2 或 1	2,2-二乙氧乙胺	3 小时	646(M+H)
8	[4S-(4 α ,12 α)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-9-[[[(2-(甲氧乙基)氨基)乙酰基]氨基]-1,11-二氧代-2-并四苯甲酰胺二氢氯化物	2 或 1	2-甲氧乙胺	2 小时	588(M+H)
9	[4S-(4 α ,12 α)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧代-9-[[[(2-丙烯氨基)乙酰基]氨基]-2-并四苯甲酰胺二氢氯化物	2 或 1	烯丙基胺	2 小时	570(M+H)
10	[4S-(4 α ,12 α)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-9-[[[(3-甲氧丙基)氨基]乙酰基]氨基]-1,11-二氧代-2-并四苯甲酰胺二氢氯化物	2 或 1	3-甲氧丙胺	2 小时	602(M+H)
11	[7S-(7 α ,10 α)]-N-(9-(氨基羰基)-4,7-双(二甲氨基)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-八氢-1,8,10a,11-四羟基-10,12-二氧代-2-并四苯基]-4-硫代吗啉二氢氯化物	2	硫代吗啉	3 小时	616(M+H)

实施例 #	名称	起始材料 实施例产物	反应剂	反应时间	MS(FAB) m/z
12	[7S-(7 α ,10 $\alpha\alpha$)]-N-[9-(氨基羰基)-4,7-双(二甲氨基)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-八氢-1,8,10a,11-四羟基-10,12-二氧代-2-并四苯基]-4-甲基-1-哌啶乙酰胺二氢氯化物	2	4-甲基哌啶	2 小时	612(M+H)
13	[7S-(7 α ,10 $\alpha\alpha$)]-N-[9-(氨基羰基)-4,7-双(二甲氨基)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-八氢-1,8,10a,11-四羟基-10,12-二氧代-2-并四苯基]-4-甲基-1-哌嗪乙酰胺二氢氯化物	2	4-甲基-1-哌嗪	0.75 小时	613(M+H)
14	[4S-(4 α ,12 $\alpha\alpha$)]-4,7-双(二甲氨基)-9-[(庚氨基)乙酰胺]氨基]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧代-2-并四苯甲酰胺二氢氯化物	2	N-庚胺	2 小时	628(M+H)
15	[4S-(4 α ,12 $\alpha\alpha$)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧代-9-[(十一烷氨基)乙酰胺]氨基]-2-并四苯甲酰胺二氢氯化物	2	十一烷胺	3.5 小时	684(M+H)
16	[4S-(4 α ,12 $\alpha\alpha$)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧代-9-[(2-吡啶基甲基)氨基]乙酰胺]氨基]-2-并四苯甲酰胺二氢氯化物	2	2-(氨基甲基)吡啶	1.5 小时	621(M+H)

实施例 17

[4S-(4 α ,12 α)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-9-[[[(2-羟乙基)氨基]乙酰基]氨基]-1,11-二氧代-2-并四苯甲酰胺一氢氯化物

将 0.7ml 2-氨基-1-乙醇加至 0.10g 溶于 2ml 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮的实施例 7A 产物的溶液中,室温下搅拌溶液 20 分钟,加至 100ml 二乙醚中,收集所得沉淀获得 0.55g 所要产物。

MS(FAB):m/z 574(M+H)。

列于实施例 18—24 中本发明的化合物基本上按实施例 17 中详细描述的方法制备。

实施例 #	名称	起始材料 实施例产物	反应剂	反应时间	MS(FAB) m/z
18	[4S-(4 α ,12 α)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4 α ,5,5 α ,6,11,12 α -八氢-3,10,12,12 α -四羟基-9-[[[(2-羟乙基)甲氨基]乙酰基]-1,11-二氧代-2-并四苯甲酰胺	7A	4-氨基-1-丁醇	0.5 小时	588(M+H)
19	[4S-(4 α ,12 α)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4 α ,5,5 α ,6,11,12 α -八氢-3,10,12,12 α -四羟基-9-[[[(4-羟丁基)氨基]乙酰基]-1,11-二氧代-2-并四苯甲酰胺	7A	4-氨基-1-丁醇	0.5 小时	602(M+H)
20	[4S-(4 α ,12 α)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4 α ,5,5 α ,6,11,12 α -八氢-3,10,12,12 α -四羟基-1,11-二氧代-9-[[[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙酰基]-2-并四苯甲酰胺	7A	2,2,2-三氟甲胺	2 小时	612(M+H)
21	[4S-(4 α ,12 α)]-4,7-双(二甲氨基)-9-[[[(2-氟乙基)氨基]乙酰基]-1,4,4 α ,5,5 α ,6,11,12 α -八氢-3,10,12,12 α -四羟基-1,11-二氧代-2-并四苯甲酰胺	7A	2-氟乙胺	2 小时	576(M+H)

实施例 #	名称	起始材料 实施例产物	反应剂	反应时间	MS(FAB) m/z
22	[4S-(4 α ,12 α)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧代-9-[[[(2-(1-哌啶基)乙基)氨基]乙酰基]氨基]-2-并四苯甲酰胺	7A	1-(2-氨基乙基)吡咯 烷	2 小时	627(M+H)
23	[4S-(4 α ,12 α)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-9-[[[(甲基-2-丙炔氨基)乙酰基]氨基]-1,11-二氧代-2-并四苯甲酰胺	7A	N-甲基炔丙胺	2 小时	581(M+H)
24	[4S-(4 α ,12 α)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧代-9-[[[(1-哌啶氨基)乙酰基]氨基]-2-并四苯甲酰胺	7A	1-氨基哌啶	2 小时	613(M+H)

实施例 25

[4S-(4 α ,12 α)]-4,7-双(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧代-9-[[[(苯甲氧基)氨基]乙酰基]氨基]-2-并四苯甲酰胺

将 0.80g 碳酸氢钠加至 0.50g O-苄羟胺和 2.5ml 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮的混合物中,室温下搅拌此混合物 2 小时,过滤,并将滤液加至 0.10g 实施例 7A 的产物中,室温下搅拌反应溶液 2 小时,然后加至 100ml 二乙醚中,收集所得沉淀并干燥,获得 0.90g 所要产物。

MS(FAB):m/z 636(M+H)