



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101811980 A

(43) 申请公布日 2010.08.25

(21) 申请号 201010175452.5

(22) 申请日 2008.07.07

(30) 优先权数据

60/948385 2007.07.06 US

61/060351 2008.06.10 US

(62) 分案原申请数据

200880105304.7 2008.07.07

(71) 申请人 帕拉特克药品公司

地址 美国麻萨诸塞州

(72) 发明人 F·塞耶迪 T·瓦乔尔 M·格里尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

72001

代理人 李进 李连涛

(51) Int. Cl.

C07C 237/26(2006.01)

C07C 231/12(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 22 页

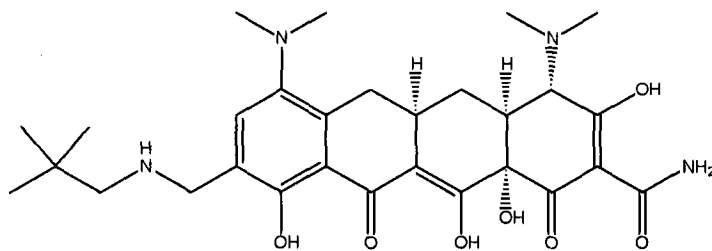
(54) 发明名称

合成取代的四环素化合物的方法

(57) 摘要

合成甲醛取代的四环素化合物的方法,包括使四环素活性中间体在合适条件下与一氧化碳、钯催化剂、膦配体、甲硅烷和碱反应,以便合成所述甲醛取代的四环素化合物。钯催化剂选自PdCl<sub>2</sub>(tBu<sub>2</sub>PhP)<sub>2</sub>[双(二叔丁基苯基膦)二氯化钯(II)]或PdCl<sub>2</sub>(DPEPhos)[双(二苯基膦苯基)醚氯化钯(II)]。四环素活性中间体包含选自卤素和三氟甲磺酸基的部份。合成取代的四环素化合物的方法,包括使甲醛取代的四环素化合物在钯催化的偶合条件、氢解条件或还原性氨化条件下反应。

1. 一种合成下式的 9- 取代米诺环素化合物的方法，



包括：

a) 使活性米诺环素中间体与一氧化碳、钯催化剂、甲硅烷和碱在合适条件下反应，产生 9- 甲醛取代的米诺环素化合物；和

b) 使步骤 a) 的所述 9- 甲醛取代的米诺环素化合物在钯催化的偶合条件、氢解条件或还原性氨化条件下反应，产生所述式的 9- 取代的米诺环素化合物，或其药学上可接受的盐、酯或前药。

2. 权利要求 1 的方法，其中所述活性米诺环素中间体是 9- 卤代米诺环素中间体。

3. 权利要求 2 的方法，其中所述 9- 卤代米诺环素中间体是 9- 碘取代的米诺环素中间体、9- 氯取代的米诺环素中间体或 9- 溴取代的米诺环素中间体。

4. 权利要求 1 的方法，其中所述钯催化剂是  $\text{PdCl}_2(\text{tBu}_2\text{PhP})_2$  [双(二叔丁基苯基膦)二氯化钯(II)] 或  $\text{PdCl}_2(\text{DPEPhos})$  [双(二苯基膦苯基)醚氯化钯(II)]。

5. 权利要求 1 的方法，包括使步骤 a) 的所述 9- 甲醛取代的米诺环素化合物在还原性氨化条件下反应。

## 合成取代的四环素化合物的方法

[0001] 本申请是申请日为 2008 年 7 月 7 日, 申请号为 200880105304.7(国际申请号为 PCT/US2008/008355), 发明名称为“合成取代的四环素化合物的方法”的专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求以下临时申请的优先权: 2007 年 7 月 6 日提交的美国临时专利申请序列号 60/948, 385 和 2008 年 6 月 10 日提交的美国临时专利申请序列号 61/060, 351, 其各自通过引用完全结合到本文中。

[0004] 发明背景

[0005] 四环素类抗生素的研制是系统筛选从全世界许多地方收集的土壤样品以寻找能够产生杀菌和 / 或抑菌组合物的微生物证据的直接结果。第一种这些新化合物在 1948 年引入, 名称为金霉素。2 年后, 可市售获得土霉素。对这些化合物化学结构的阐述证实其相似性, 提供在 1952 年制备这组化合物第三种成员四环素的分析基础。四环素类化合物的新家族 (不包含存在于早期四环素类中的连接环的甲基) 在 1957 年制备, 在 1967 年可市售获得; 至 1972 年使用米诺环素。

[0006] 最近, 研究重点在于研制在各种治疗条件和给药途径下有效的新的四环素类抗生素组合物。也已研究证明可与最初引入的四环素类化合物相等或更有效的新的四环素类似物。实例包括美国专利号 2, 980, 584、2, 990, 331、3, 062, 717、3, 165, 531、3, 454, 697、3, 557, 280、3, 674, 859、3, 957, 980、4, 018, 889、4, 024, 272 和 4, 126, 680。这些专利是药学活性四环素和四环素类似物组合物的代表。

[0007] 历史上, 在最初研制和引入后不久, 就发现四环素类在药理学上可非常有效地对抗立克次体; 多种革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌; 和引起性病淋巴肉芽肿、包涵体结膜炎和鹦鹉热的物质。因此, 四环素类被称为“广谱”抗生素。随着后来其体外抗微生物活性、在实验性感染中的功效和其药理特性的确立, 四环素类迅速广泛用于治疗目的。但是, 在主要和次要疾病和病症中四环素类的这种广泛使用直接导致对这些抗生素耐药的出现, 即使在高度敏感的细菌中也是如此, 包括共生菌和致病菌 (如肺炎球菌和沙门氏菌)。耐四环素生物体的增加已经导致选择抗生素时使用四环素类和四环素类似物组合物的全面下降。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明总体涉及合成取代的四环素类化合物的方法。在一个实施方案中, 本发明 (至少部份) 涉及合成甲醛取代的四环素化合物的方法, 该方法使四环素活性中间体在合适条件下与一氧化碳、钨催化剂、膦配体、甲硅烷和碱反应, 以便合成甲醛取代的四环素化合物。在一些实施方案中, 甲醛取代的四环素化合物是 7-、9- 和 / 或 10- 甲醛取代的四环素化合物。

[0010] 例如, 四环素活性中间体是卤代四环素中间体或三氟甲磺酸基取代的四环素中间体。实例包括碘取代的四环素中间体、氯取代的四环素中间体、溴取代的四环素中间体、碘和氯取代的四环素中间体或者溴和碘取代的四环素中间体。在一个实施方案中, 化合物是 10- 三氟甲磺酸基取代的四环素中间体。其它典型中间体包括 7- 碘代山环素、9- 碘代多西

环素、7-氯代-9-碘代山环素或7-溴代-9-碘代山环素。

[0011] 在一个实施方案中,方法还包括使甲醛取代的四环素化合物在溶剂如非极性溶剂中沉淀。非极性溶剂实例包括乙醚、MBTE、庚烷及其组合。

[0012] 在一些实施方案中,方法还包括使甲醛取代的四环素化合物在钯催化的偶合条件、氢解条件或还原性氨化条件下反应。

[0013] 在另一个实施方案中,本发明(至少部份)涉及合成取代的四环素化合物的方法,包括使活性四环素中间体与一氧化碳、钯催化剂、膦配体、甲硅烷和碱在合适条件下反应,其中将活性四环素中间体在第一个位置用第一种活性部份取代,在第二个位置用第二种活性部份取代,以便第一种活性部份被甲醛取代基置换,第二种活性部份不反应。通常,第一种和第二种活性部份选自卤素和三氟甲磺酸基。例如,第一种活性部份是碘,第二种活性部份是溴。在一个实施方案中,活性四环素中间体是7-溴代-9-碘代山环素。

[0014] 在一个实施方案中,方法还包括使甲醛取代的四环素化合物在溶剂如非极性溶剂中沉淀。非极性溶剂实例包括乙醚、MBTE、庚烷及其组合。

[0015] 在一些实施方案中,方法还包括使第二种活性部份在氢解条件或钯催化的偶合条件下反应。

[0016] 在一些实施方案中,使甲醛取代基在还原性氨化条件下进一步反应以制备氨基甲基取代的四环素化合物;使第二种活性部份在钯偶合条件或在氢解条件下进一步反应。例如,氨基甲基取代的四环素化合物是7-或9-氨基甲基取代的四环素化合物。

[0017] 本发明还涉及合成氨基甲基取代的四环素化合物的方法,包括步骤:a)使活性四环素中间体与一氧化碳、钯催化剂、膦配体、甲硅烷和碱在合适条件下反应,其中将活性四环素中间体在第一个位置上用第一种活性部份取代,在第二个位置上用第二种活性部份取代,其中第一种活性部份被甲醛取代基置换;b)使甲醛取代基在还原性氨化条件下反应;和c)使第二种活性部份在钯偶合条件或在氢解条件下反应。

[0018] 例如,第一种活性部份是碘,第二种活性部份是溴。在一个实施方案中,活性四环素中间体是7-溴代-9-碘代山环素。例如,氨基甲基取代的四环素化合物是7-或9-氨基甲基取代的四环素化合物。

[0019] 在一个实施方案中,方法还包括使甲醛取代的四环素化合物在溶剂如非极性溶剂中沉淀。非极性溶剂实例包括乙醚、MBTE、庚烷及其组合。

[0020] 在一些实施方案中,本发明方法还包括加入路易斯酸与一氧化碳、钯催化剂、膦配体、甲硅烷和碱。例如,路易斯酸是 $\text{InCl}_3$ 。在一些实施方案中,在三烷基胺碱的存在下使用路易斯酸。

[0021] 钯催化剂的一个实例是 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 。膦配体的一个实例是xantphos配体,如xantphos。甲硅烷实例包括 $\text{Ph}_2\text{SiH}_2$ 和 $\text{Et}_3\text{SiH}$ 。碱的实例包括碳酸盐碱和三烷基胺碱。例如,碱可以是碳酸钠或二异丙基乙胺。

[0022] 在本发明的各种实施方案中,合成至少约90%收率的取代的四环素化合物。在其它实施例中,合成约91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%收率的取代的四环素化合物。

[0023] 本发明总体涉及合成取代的米诺环素化合物的方法。在一个实施方案中,本发明(至少部份)涉及合成甲醛取代的米诺环素化合物的方法,该方法使米诺环素活性中间体

在合适条件下与一氧化碳、钯催化剂、甲硅烷和碱反应，以便合成甲醛取代的米诺环素化合物。

[0024] 例如，钯催化剂是  $\text{PdCl}_2(\text{tBu}_2\text{PhP})_2$  [双(二叔丁基苯基膦)二氯化钯 (II)] 或  $\text{PdCl}_2(\text{DPEPhos})$  [双(二苯基膦苯基)醚氯化钯 (II)]。

[0025] 在一个实施方案中，甲硅烷是  $\text{Et}_3\text{SiH}$ 。在一个实施方案中，碱是碳酸盐碱，如碳酸钠。

[0026] 在一个实施方案中，方法还包括使甲醛取代的米诺环素化合物在溶剂如非极性溶剂中沉淀。非极性溶剂实例包括乙醚、MBTE、庚烷及其组合。

[0027] 例如，米诺环素活性中间体是卤代米诺环素中间体，如碘取代的米诺环素中间体、氯取代的米诺环素中间体或溴取代的米诺环素中间体。例如，化合物是 9- 卤代米诺环素。一个实例是 9- 碘代米诺环素。

[0028] 例如，钯催化剂是  $\text{PdCl}_2(\text{tBu}_2\text{PhP})_2$  [双(二叔丁基苯基膦)二氯化钯 (II)] 或  $\text{PdCl}_2(\text{DPEPhos})$  [双(二苯基膦苯基)醚氯化钯 (II)]。

[0029] 在一个实施方案中，甲硅烷是  $\text{Et}_3\text{SiH}$ 。在一个实施方案中，碱是碳酸盐碱，如碳酸钠。

[0030] 在还有另一个实施方案中，本发明(至少部份)涉及合成取代的米诺环素化合物的方法，使甲醛取代的米诺环素化合物在钯催化的偶合条件、氢解条件或还原性氨化条件下反应。

[0031] 本发明还(至少部份)涉及合成氨基甲基取代的米诺环素化合物的方法，包括步骤：a) 使活性米诺环素中间体与一氧化碳、钯催化剂、甲硅烷和碱在合适条件下反应，以形成甲醛取代的米诺环素，和 b) 使甲醛取代的米诺环素在还原性氨化条件下反应以形成氨基甲基取代的米诺环素化合物。

[0032] 在一个实施方案中，氨基甲基取代的米诺环素化合物是 9- 氨基甲基取代的米诺环素化合物。

[0033] 例如，钯催化剂是  $\text{PdCl}_2(\text{tBu}_2\text{PhP})_2$  [双(二叔丁基苯基膦)二氯化钯 (II)] 或  $\text{PdCl}_2(\text{DPEPhos})$  [双(二苯基膦苯基)醚氯化钯 (II)]。

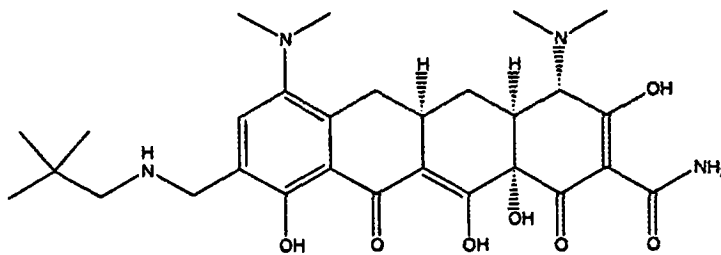
[0034] 在一个实施方案中，甲硅烷是  $\text{Et}_3\text{SiH}$ 。在一个实施方案中，碱是碳酸盐碱，如碳酸钠。

[0035] 在一个实施方案中，方法还包括使甲醛取代的米诺环素化合物在溶剂如非极性溶剂中沉淀。非极性溶剂实例包括乙醚、MBTE、庚烷及其组合。

[0036] 在一个实施方案中，取代的米诺环素化合物为至少约 51% 纯。例如，取代的米诺环素化合物为约 55%、60%、65%、69% 或 70% 纯。

[0037] 本发明确定合成 9- 氨基 - 甲基 - 取代的米诺环素如化合物 1 的有效途径：

[0038]



[0039] 发明详述

[0040] 四环素类治疗剂中 D- 环位置的区域选择性官能化已经成为发展实用性合成方法中需克服的重要障碍。可通过选择性官能化实现的化学多样性可对发现具有药学意义的新化合物具有重要影响。在四环素类 D- 环的 C7 和 C9 位上安装区域选择性化学“手柄”的常规技术通常是必须使用临时阻断基团或其它官能度（如  $\text{NH}_2$  基团），这在区域选择性、收率和实用性方面可能存在重要缺点。这样，需要一种可以克服这些问题并补充被广泛接受的转化的方法，这将非常有利于研制新的化学多样性四环素类化合物。

[0041] 在钯偶合反应研制中的进展已经对实用性四环素衍生、特别是在 D- 环上 C7 和 C9 位的衍生产生重要影响。四环素类的实用性大规模甲醛官能化已经面临重要障碍，因为现有方法不利于工业规模（processscale）。因为在 C7 和 C9 位被甲醛取代的四环素类化合物是合成广泛多种化合物的重要中间体，所以需要一种有利于工业规模的改善的方法是至关重要的。四环素类的常规羰基化用  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  作为还原剂，但这种方法在工业规模方面具有显著缺点，通常避免用于合成药物。这样，研制应用备选还原剂、钯催化剂和可以克服锡基试剂固有问题的添加剂的方法很重要。

[0042] 在钯催化的羰基化中使用硅基还原剂是有机锡还原剂的有效备选方案。在成本方面，硅基还原剂是非常有吸引力的  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  替代品，已证实对于四环素类化合物形成甲醛方面是令人满意的。使用  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  方法的类似条件，可以高收率获得所需的甲醛四环素类化合物。硅基还原剂与  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  相比质量好，其中形成所需甲醛的趋势明显优于过早还原的副产物，所述副产物在  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  反应中大量出现。而且，C4 位置差向异构化的发生率已成为四环素衍生的主要问题，可对减少总收率具有深远影响。使用螯合路易斯酸作为添加剂可预防差向异构化，具有保护作用。

[0043]  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  方法中的常规水处理通常导致一些分解和快速差向异构化，进一步引入了减少总收率的有害作用。因此，使用硅基还原剂与常规有机锡方法相比的另一种改进是容易在非极性溶剂中分离所需产物，从而避免浪费时间的层析。

[0044] 合成取代的四环素类的这种新方法使用毒性较小的还原剂，以及低催化剂负荷，提供所需差向异构体纯度和收率的产物。收率改善、毒性特征（profile）更好和人工成本减少的结合应当对工业规模合成取代的四环素类具有深远影响。

[0045] 研究可以克服锡基试剂固有问题的备选还原剂。容易获得的碘代四环素类是转化为四环素甲醛的底物。通过 C10 三氟甲磺酸基中间体，用相同催化性羰基化反应将 C10 位置转化为甲醛官能度。

[0046] 例如，将来自  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  的催化剂和配体 xantphos 用于与几种常用甲硅烷进行甲酰基化过程。可在锡方法的类似条件下使用各种硅试剂，以便简单处理制备高收率的所需甲醛四环素。有利于甲醛形成的这一特征导致收率明显改善，反应时间更短，避免所需

产物差向异构化。通过使产物在混合物 MTBE 和庚烷中沉淀可以很容易分离可接受纯度的产物。这种处理避免繁杂的过滤和层析,水处理导致少于  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  方法的分解和差向异构化(从而改善收率)。收率改善、毒性特征更好和人工成本减少的结合深深地影响甲醛四环素类的工业合成(process synthesis)。

[0047] 在 9-碘代米诺环素上进行钨催化的羰基化反应,导致高收率,如果有任何差向异构化也只是少许。许多其它甲醛四环素类也可用以下碘代四环素类制备,包括 7-碘代山环素、9-碘代多西环素、7-氯代-9-碘代山环素、7-溴代-9-碘代山环素及其它 C7 和或 C9 组合四环素类。在 7-溴代-9-碘代山环素的情况下,将 C9 碘代基区域选择性羰基化,其中 C7 溴代基在所示条件下不反应。反应以优良的收率进行,得到 7-溴代-9-甲醛山环素化合物,这是制备具有药学意义的各种新化合物的有用中间体。

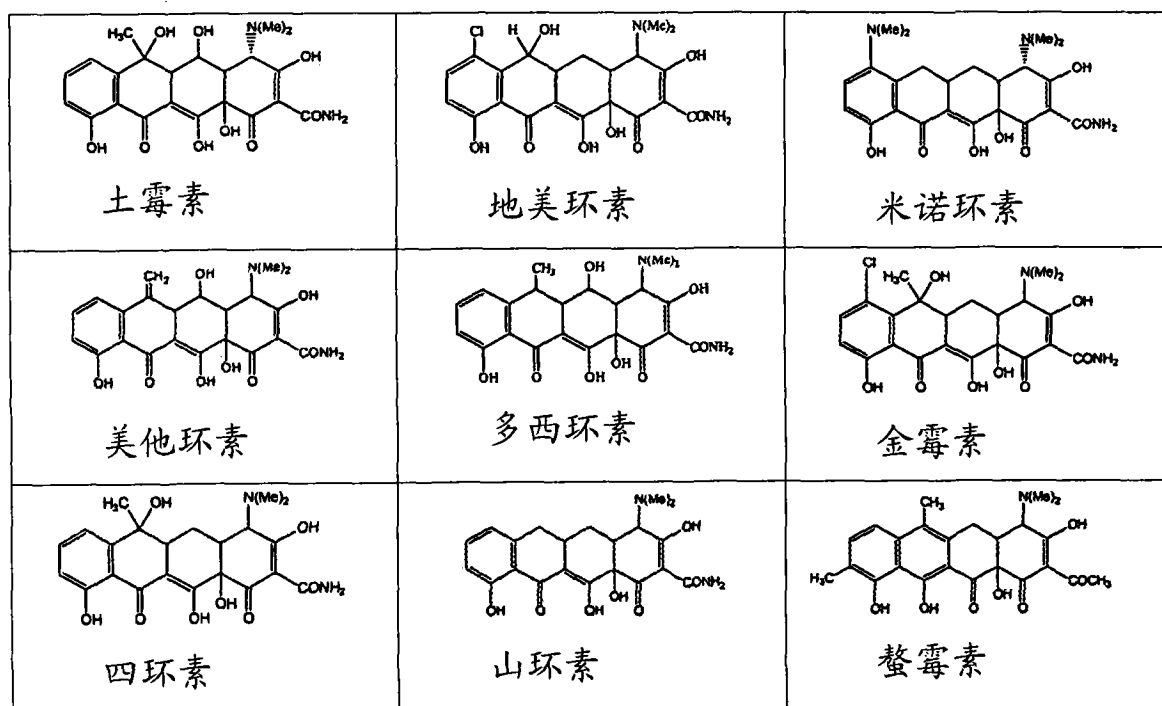
[0048] 本发明总体涉及合成取代的四环素类化合物的方法。在一个实施方案中,本发明(至少部份)涉及合成甲醛取代的四环素化合物的方法。

[0049] 本发明总体涉及合成取代的米诺环素化合物的方法。在一个实施方案中,本发明(至少部份)涉及合成甲醛取代的米诺环素化合物的方法。

[0050] 术语“四环素化合物”包括具有类似于四环素的环结构的一种或多种取代或未被取代的四环素类化合物。四环素类化合物实例包括:金霉素、土霉素、地美环素、美他环素、山环素、螯霉素、罗利环素、赖甲环素、阿哌环素、氯莫环素、胍甲环素、甲葡环素、mepylcycline、米诺环素、青哌环素、匹哌环素、乙莫环素、培莫环素等。还包括含有类似四环结构的其它衍生物和类似物(参阅 Rogalski, "Chemical Modifications of Tetracyclines(四环素类的化学修饰)",由此其全部内容通过引用结合到本文中)。表 1 描述四环素和几种已知的其它四环素类衍生物。

[0051] 表 1

[0052]



[0053] 可用本发明方法改进的其它四环素类化合物包括但不限于,6-去甲基-6-脱氧-4-去二甲基氨基四环素;四环素-吡唑;7-氯代-4-去二甲基氨基四环素;4-羟基-4-去二甲基氨基四环素;12 $\alpha$ -脱氧-4-去二甲基氨基四环素;5-羟基-6 $\alpha$ -脱氧-4-去二甲基氨基四环素;4-去二甲基氨基-12 $\alpha$ -脱氧脱水四环素;7-二甲基氨基-6-去甲基-6-脱氧-4-去二甲基氨基四环素;四环素脒;4-氧代-4-去二甲基氨基四环素;4,6-半缩酮;4-氧代-11a-C1-4-去二甲基氨基四环素-4,6-半缩酮;5a,6-脱水-4-脞-4-去二甲基氨基四环素;4-羟基亚氨基-4-去二甲基氨基四环素;4-羟基亚氨基-4-去二甲基氨基-5a,6-脱水四环素;4-氨基-4-去二甲基氨基-5a,6-脱水四环素;4-甲基氨基-4-去二甲基氨基四环素;4-亚联氨基-11a-氯代-6-脱氧-6-去甲基-6-亚甲基-4-去二甲基氨基四环素;四环素季铵化合物;脱水四环素甜菜碱;4-羟基-6-甲基pretetramides;4-酮基四环素;5-酮基四环素;5a,11a-脱氢四环素;11a-C1-6,12-半缩酮四环素;11a-C1-6-亚甲基四环素;6,13-二醇四环素;6-苄硫基亚甲基四环素;7,11a-二氯代-6-氟代-甲基-6-脱氧四环素;6-氟代( $\alpha$ )-6-去甲基-6-脱氧四环素;6-氟代( $\beta$ )-6-去甲基-6-脱氧四环素;6- $\alpha$ -乙酰氧基-6-去甲基四环素;6- $\beta$ -乙酰氧基-6-去甲基四环素;7,13-表硫四环素;土霉素类;吡唑四环素;四环素11a-卤素;四环素12a-甲酰基及其它酯;四环素的5,12a-酯;四环素的10,12a-二酯;异四环素;1-a-脱氧脱水四环素;6-去甲基-12a-脱氧-7-氯代脱水四环素;B-正四环素;7-甲氧基-6-去甲基-6-脱氧四环素;6-去甲基-6-脱氧-5a-表四环素;8-羟基-6-去甲基-6-脱氧四环素;monardene;chromocycline;5a-甲基-6-去甲基-6-脱氧四环素;6-氧杂四环素和6-硫杂四环素。

[0054] 术语“取代的四环素化合物”包括具有一个或多个其它取代基的四环素类化合物,所述取代基位于如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、11a、12、12a或13位或者允许本发明取代的四环素化合物发挥其预期功能的任何其它位置上。

[0055] 术语“甲醛取代的四环素化合物”包括在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、11a、12、12a或13位或者允许本发明取代的四环素化合物发挥其预期功能的任何其它位置上被一个或多个醛部份(如-C(O)H)取代的四环素类化合物。在一个实施方案中,甲醛取代的四环素化合物是7-、9-和/或10-甲醛取代的四环素化合物。

[0056] 在一个实施方案中,本发明涉及通过在合适条件下使四环素活性中间体反应合成甲醛取代的四环素的方法。术语“合适条件”包括适合实施将四环素活性中间体转化为甲醛取代的四环素的反应的任何条件。合适条件包括任何合适的溶剂、温度、催化剂和反应物。技术人员将很容易能够确定实施本发明方法的合适条件。

[0057] 术语“四环素活性中间体”包括具有化学活性并进行所需反应以形成本发明取代的四环素类化合物的四环素类化合物。在一个实施方案中,四环素活性中间体是卤代四环素中间体,包括碘取代的四环素中间体(如7-碘代山环素、9-碘代多西环素)、氯取代的四环素中间体、溴取代的四环素中间体、碘和氯取代的四环素中间体(如7-氯代-9-碘代山环素)或溴和碘取代的四环素中间体(如7-溴代-9-碘代山环素)。在另一个实施方案中,四环素活性中间体是三氟甲磺酸基取代的四环素中间体(如10-三氟甲磺酸基取代的四环素中间体)。术语三氟甲磺酸基包括三氟甲磺酸基部份,具有结构CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>-。在另一个实施方案中,四环素活性中间体是卤代米诺环素中间体,包括碘、氯或溴取代的四环素中间体(如9-碘代米诺环素)。



[0058] 在一个实施方案中,本发明涉及合成甲醛取代的四环素的方法,通过使四环素活性中间体在合适条件下与一氧化碳、钯催化剂、膦配体、甲硅烷和碱反应;以便合成甲醛取代的四环素化合物。

[0059] 在一个实施方案中,本发明涉及合成甲醛取代的四环素的方法,通过使四环素活性中间体在合适条件下与一氧化碳、钯催化剂、甲硅烷和碱反应;以便合成甲醛取代的四环素化合物。

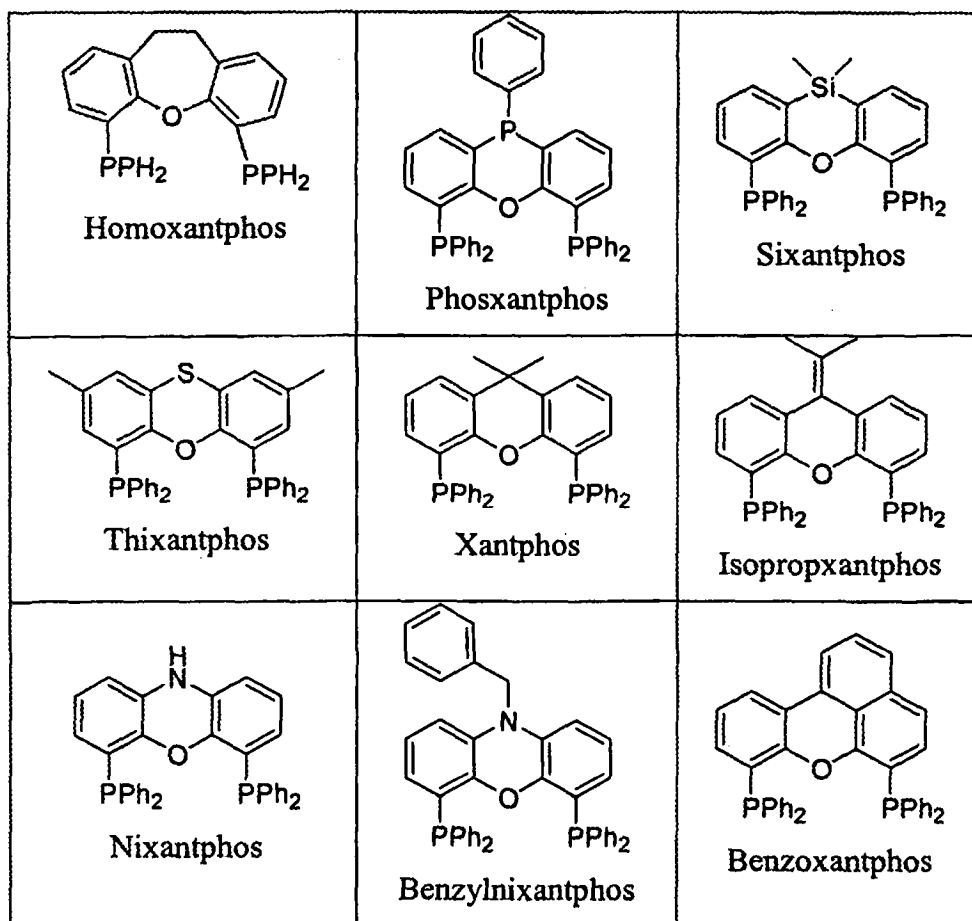
[0060] 术语“钯催化剂”包括氯化钯(II) ( $\text{PdCl}_2$ )、二(乙腈)二氯化钯、乙酸钯(II) ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ )、2-(二环己基膦)联苯、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II) 复合物、双(三苯基膦)二氯化钯(II)、双(三环己基膦)二氯化钯(II)、双(三苯基膦)二乙酸钯(II)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、烯丙基氯化钯二聚体、四(三苯基膦)钯(0)、双[三(4-(十七氟代辛基)苯基)膦]二氯化钯(II) 或双[三(3-(1H, 1H, 2H, 2H-全氟代癸基)苯基)膦]二氯化钯(II)。术语“钯催化剂”还包括可适合催化将四环素活性中间体转化为甲醛取代的四环素化合物的任何钯催化剂。在一个具体实施方案中,钯催化剂是乙酸钯(II) ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ )。

[0061] 术语“钯催化剂”还包括含膦钯(II) 催化剂如  $\text{PdCl}_2(\text{tBu}_2\text{PhP})_2$  [双(二叔丁基苯基膦)二氯化钯(II)] 和  $\text{PdCl}_2(\text{DPEPhos})$  [双(二苯基膦苯基)醚氯化钯(II)]。术语“钯催化剂”还包括可适合催化将米诺环素活性中间体转化为甲醛取代的米诺环素化合物的任何钯催化剂。

[0062] 术语“膦配体”包括含有一个或多个与烷基、烯基、炔基或芳基三价结合的磷原子的螯合非手性和手性膦配体。术语“膦配体”还包括可适合用于将四环素活性中间体转化为甲醛取代的四环素类化合物的任何膦配体。在一个实施方案中,膦配体是 xantphos 配体。xantphos 配体的实例显示于表 2。在一个具体实施方案中,xantphos 配体是 xantphos。

[0063] 表 2

[0064]



[0065] 术语“甲硅烷”包括化学式  $R_2SiH_2$  或  $R_3SiH$  的化合物,其中每个 R 独立是  $C_1-C_{10}$  支链或直链烷基或  $C_5-C_{14}$  芳基。甲硅烷的实例包括例如三丙基甲硅烷 ( $Pr_3SiH$ )、三异丙基甲硅烷 ( $iPr_3SiH$ )、苄基二甲基甲硅烷、二叔丁基甲硅烷 ( $tBu_2SiH_2$ )、三乙基甲硅烷 ( $Et_3SiH$ )、环己基二甲基甲硅烷、二甲基苯基甲硅烷、二乙基异丙基甲硅烷、甲基苯基甲硅烷、二甲基异丙基甲硅烷、二乙基甲基甲硅烷、二甲基乙基甲硅烷、二乙基甲硅烷 ( $Et_2SiH_2$ )、三辛基甲硅烷、二甲基十八烷基甲硅烷、三己基甲硅烷、三苯基甲硅烷 ( $Ph_3SiH$ )、二异丙基辛基甲硅烷、甲基二苯基甲硅烷、三异丁基甲硅烷 ( $iBu_3SiH$ )、三丁基甲硅烷 ( $Bu_3SiH$ )、二苯基甲硅烷 ( $Ph_2SiH_2$ ) 和二甲基苯乙基甲硅烷。在一个具体实施方案中,甲硅烷是  $Ph_2SiH_2$  或  $Et_3SiH$ 。

[0066] 术语“碱”包括接受质子的化学物质,如碳酸盐碱和三烷基胺。碳酸盐碱的实例包括例如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸镁、碳酸钙、碳酸锶和碳酸镧。在一个实施方案中,碳酸盐碱是碳酸钠。三烷基胺的实例包括例如三甲胺、三乙胺、三丁胺、三异丙胺、二甲基乙胺、二异丙基乙胺、二乙基甲胺、二甲基异丙胺和二甲基丁胺。在一个实施方案中,三烷基胺是二异丙基乙胺。

[0067] 本发明还(至少部份)涉及通过在钯催化的偶合条件、氢解条件或还原性氨化条件下使甲醛取代的四环素化合物反应合成取代的四环素化合物的方法。

[0068] 例如,可以将 7-溴代-9-碘代山环素的 C9 位选择性在钯催化的还原性羰基化反应中选择性转化为醛基。反应具有优良的区域选择性,其中 C9 碘代基优选与  $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Bu_3SnH$  和 CO 在 NMP 中在  $70^\circ C$  反应。反应以良好的收率得到 7-溴代-9-甲醛山环素化合物,这是可用于制备各种新化合物的中间体。

[0069] 7-溴代-9-甲醛山环素化合物可参与还原性烷基化反应以得到 C9 位氨基甲基衍生物。在另一种顺序中,接着可将 C7 溴代基在氢解下还原或者溴代基可参与各种钯催化的偶合过程以得到多种 C7 官能化、C9 氨基甲基山环素衍生物。

[0070] 在使用钯催化的偶合反应时,可将 C9 位用合适的区域选择性催化剂选择性偶合以得到 9 位烷基、芳基、杂环、羰基或其它类型官能团。如上所述,可使 C7 溴代基还原或偶合以得到各种 C7 取代的山环素衍生物。在 7-溴代-9-甲醛山环素化合物的溴代基进行偶合过程时,可制备各种 C7 和 C9 位组合取代的化合物。

[0071] 在一个实施方案中,本发明涉及通过在合适条件下使活性米诺环素中间体与一氧化碳、钯催化剂、甲硅烷和碱反应合成 9-取代的米诺环素化合物的方法,其中将活性米诺环素中间体在 9-位用活性部份取代以便该活性部份被甲醛取代基置换。

[0072] 短语“钯催化的偶合条件”指包括钯催化剂的反应条件,所述反应条件通过在四环素化合物的 7、8、9 和 / 或 10 位或者允许本发明取代的四环素化合物发挥其预期功能的任何其它位置上形成碳-碳键,将本发明的四环素化合物转化为取代的四环素化合物。钯催化的偶合条件实例包括还原性氨化、Stille 反应、Suzuki 偶合反应和 Heck 反应。技术人员将能够很容易确定将本发明的四环素化合物转化为取代的四环素化合物的其它适用的钯催化偶合条件。在一个实施方案中,钯催化的偶合条件包括有机锡化合物(如  $\text{Bu}_3\text{SnR}'$ , 其中  $\text{R}'$  是  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$  直链或支链烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$  支链或直链烯基或炔基或  $\text{C}_5$ - $\text{C}_{14}$  芳基)、卤素或三氟甲磺酸基取代的化合物(如卤素取代的四环素化合物或三氟甲磺酸基取代的四环素化合物)、钯催化剂(如  $\text{Pd/C}$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  或  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ) 和溶剂。在另一个实施方案中,钯催化的偶合条件包括链烯(如  $\text{R}^1\text{C}=\text{CR}^2$ , 其中  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  各自独立是氢、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$  直链或支链烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$  支链或直链烯基或炔基或  $\text{C}_5$ - $\text{C}_{14}$  芳基)、卤素或三氟甲磺酸基取代的化合物(如芳基、苄基或乙烯基卤素或三氟甲磺酸基化合物,如卤素取代的四环素化合物或三氟甲磺酸基取代的四环素化合物)、钯催化剂(如  $\text{Pd/C}$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2$  或  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ )、膦配体(如三苯基膦或 2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘(BINAP))、碱(如三乙胺、碳酸钾或乙酸钠)和溶剂。在还有另一个实施方案中,钯催化的偶合反应包括芳基或乙烯基硼酸(如式  $\text{R}^3\text{B}(\text{OH})_2$  化合物,其中  $\text{R}^3$  可以是例如  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$  支链或直链烯基或炔基或  $\text{C}_5$ - $\text{C}_{14}$  芳基)、芳基或乙烯基卤素或三氟甲磺酸基化合物(如卤素或三氟甲磺酸基取代的  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$  支链或直链烯基、卤素或三氟甲磺酸基取代的  $\text{C}_5$ - $\text{C}_{14}$  芳基或卤素取代的四环素化合物或三氟甲磺酸基取代的四环素化合物)、钯催化剂(如  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ) 和溶剂。

[0073] 短语“氢解条件”指通过在四环素化合物的 7、8、9 和 / 或 10 位或者允许本发明取代的四环素化合物发挥其预期功能的任何其它位置上添加氢分子将本发明的四环素化合物转化为取代的四环素化合物的反应条件。技术人员将能够很容易确定将本发明的四环素化合物转化为取代的四环素化合物的其它适用氢解条件。在一个实施方案中,氢解条件包括钯催化剂(如 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)复合物( $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{dppf})$ ))、铵化合物(如甲酸铵)和一种或多种溶剂(如 1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)和水)。在一些实例中,钯/碳( $\text{Pd/C}$ )是氢解催化剂。在其它实例中,硼氢化物试剂是氢解催化剂。

[0074] 短语“还原性氨化条件”指在四环素化合物的 7、8、9 和 / 或 10 位或者允许本发明取代的四环素化合物发挥其预期功能的任何其它位置上将羰基(如甲醛部份)转化为胺的反应条件。技术人员将能够很容易确定将本发明的四环素化合物转化为取代的四环素化合

物的其它适用还原性氨化条件。在一个实施方案中,还原性氨化条件包括还原剂(如氰基硼氢化钠或三乙酸硼氢化钠),伯胺或仲胺,其中胺是 $C_1$ - $C_{10}$ 支链或直链烷基胺(如甲胺、二甲胺、乙胺、二乙胺、异丙胺、二异丙胺、叔丁胺、丙胺、丁胺等)或 $C_5$ - $C_{14}$ 芳胺(如苯胺、二苯胺等),和溶剂(如二甲基甲酰胺(DMF)或1,2-二氯乙烷)。在一些实施方案中,还原性氨化在Pd/C的存在下进行。在一些反应中,还原性氨化反应不包括Pd/C。

[0075] 在一个实施方案中,本发明涉及通过在合适条件下使活性四环素中间体与一氧化碳、钯催化剂、膦配体、甲硅烷和碱反应合成取代的四环素化合物的方法,其中将活性四环素中间体在第一个位置上用第一种活性部份取代,在第二个位置上用第二种活性部份取代,以便第一种活性部份被甲醛取代基置换,第二种活性部份不反应。

[0076] 在一个实施方案中,本发明涉及通过在合适条件下使活性米诺环素中间体与一氧化碳、钯催化剂、甲硅烷和碱反应合成9-取代的米诺环素化合物的方法,其中将活性米诺环素中间体在9-位用活性部份取代,以便活性部份被甲醛取代基置换。

[0077] 在一个实施方案中,合成取代的四环素类化合物的方法以高收率提供所需取代的四环素类化合物。例如,收率是至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%,或至少约99%。在另一个实施方案中,以大约定量收率合成所需取代的四环素。

[0078] 在一个实施方案中,合成取代的米诺环素化合物的方法以高收率提供所需取代的四环素类化合物。例如,收率是至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%,或至少约99%。在另一个实施方案中,以大约定量收率合成所需取代的四环素。

[0079] 在另一个实施方案中,本发明涉及合成氨基甲基取代的四环素化合物的方法,包括步骤:a)使活性四环素中间体与一氧化碳、钯催化剂、甲硅烷和碱在合适条件下反应,其中将活性四环素中间体在9-位用活性部份取代,其中用甲醛取代基置换活性部份;b)使甲醛取代基在还原性氨化条件下反应。

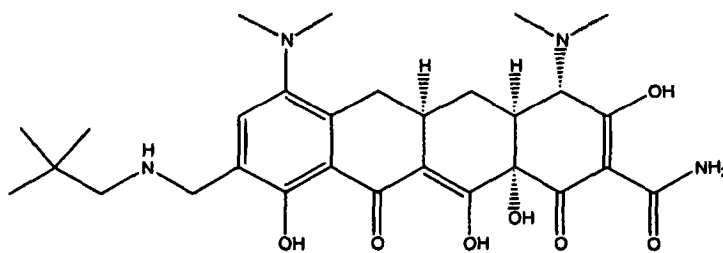
[0080] 例如,氨基甲基取代的四环素化合物是9-氨基甲基取代的米诺环素化合物。

[0081] 在一个实施方案中,用本发明的方法合成基本纯的9-氨基甲基米诺环素化合物。例如,纯度大于50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约69%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%,或至少约99%。

[0082] 在还有另一个实施方案中,合成本发明四环素化合物的方法还包括使取代的四环素化合物在溶剂如非极性溶剂中沉淀。术语“非极性溶剂”包括介电常数小于约15的那些溶剂。非极性溶剂的实例包括例如己烷、庚烷、苯、甲苯、乙醚( $Et_2O$ )、氯仿、乙酸乙酯、二氯甲烷和甲基叔丁基醚(MBTE或TMBE)或其组合。在一个实施方案中,溶剂是 $Et_2O$ 、MBTE、庚烷或其组合。

[0083] 本发明确定合成9-氨基-甲基-取代的米诺环素如化合物1的有效途径:

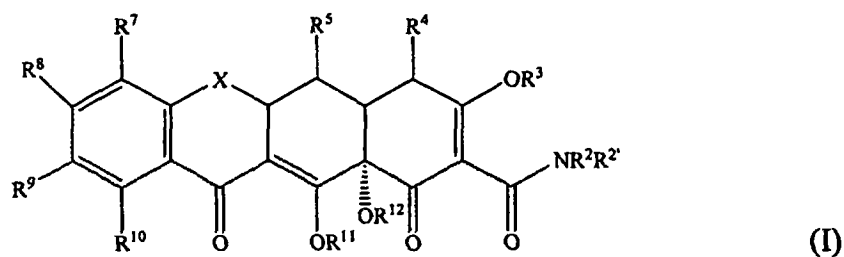
[0084]



[0085] 本发明的方法应用选择性钯-膦催化剂如  $\text{PdCl}_2(\text{tBu}_2\text{PhP})_2$  或  $\text{PdCl}_2(\text{DPEPhos})$  将 9-碘代化合物转化为 9-甲酰基化合物。与先前描述的合成相比,该方法使碘代米诺环素向甲酰基米诺环素的转化高许多和更具有选择性。通过这些方法制备的甲酰基米诺环素的高质量导致接着的还原性氨化质量和收率的相应改善。可用各种胺进行还原性氨化,例如,可用新戊胺制备化合物 1。

[0086] 在一个实施方案中,取代的四环素化合物是式 (I) 化合物:

[0087]



[0088] 其中:

[0089] X 是  $\text{CHC}(\text{R}^{13}\text{Y}')\text{Y}$ 、 $\text{CR}^{6'}$ 、 $\text{R}^6$ 、S、 $\text{NR}^6$  或 O;

[0090]  $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^{2'}$ 、 $\text{R}^{4'}$  和  $\text{R}^{4''}$  各自独立是氢、烷基、烯基、炔基、羟氧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基、芳基烷基、芳基、杂环、杂芳族或前药部份;

[0091]  $\text{R}^4$  是  $\text{NR}^{4'}$ 、 $\text{R}^{4''}$ 、烷基、烯基、炔基、羟基、卤素或氢;

[0092]  $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{11}$  和  $\text{R}^{12}$  各自是氢或前药部份;

[0093]  $\text{R}^5$  是羟基、氢、巯基、烷酰基、芳酰基、烷基芳酰基、芳基、杂芳族、烷基、烯基、炔基、羟氧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基、芳基烷基、烷基羰氧基或芳基羰氧基;

[0094]  $\text{R}^6$  和  $\text{R}^{6'}$  各自独立是氢、亚甲基、不存在、羟基、卤素、巯基、烷基、烯基、炔基、芳基、羟氧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基或芳基烷基;

[0095]  $\text{R}^8$  是烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基或芳基炔基、甲酰基或羰基;

[0096]  $\text{R}^7$  是烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基或芳基炔基、甲酰基或羰基;

[0097]  $\text{R}^9$  是烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基或芳基炔基、甲酰基或羰基;

[0098]  $\text{R}^{10}$  是羟基、羟氧基、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、甲酰基或羰基;

[0099]  $\text{R}^{13}$  是氢、羟基、烷基、烯基、炔基、羟氧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基或芳基烷基;和

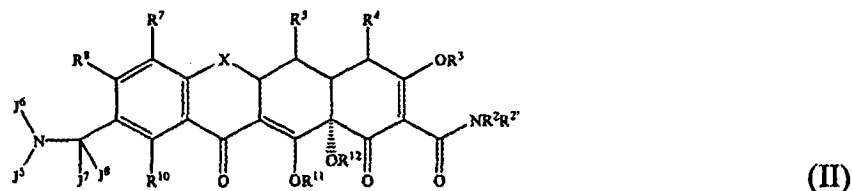
[0100]  $\text{Y}'$  和 Y 各自独立是氢、卤素、羟基、氰基、巯基、氨基、烷基、烯基、炔基、羟氧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基或芳基烷基,及其药学上可接受的盐。

[0101] 在另一个实施方案中,本发明涉及合成氨基甲基取代的四环素化合物的方法,包

括步骤:a)使活性四环素中间体与一氧化碳、钯催化剂、膦配体、甲硅烷和碱在合适条件下反应,其中将活性四环素中间体在第一个位置上用第一种活性部份取代,在第二个位置上用第二种活性部份取代,其中用甲醛取代基置换第一种活性部份;b)使甲醛取代基在还原性氨化条件下反应;和c)使第二种活性部份在钯偶合条件或在氢解条件下反应。

[0102] 在一个实施方案中,氨基甲基取代的四环素化合物是式(II)的9-氨基甲基取代的化合物:

[0103]



[0104] 其中:

[0105]  $J^5$  和  $J^6$  各自独立是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、磺酰基、酰基、羟氧基羰基、羟氨基羰基、羟氨基硫代羰基、取代的硫代羰基、取代的羰基、羟氧基硫代羰基,或连接以形成环;

[0106]  $J^7$  和  $J^8$  各自是烷基、卤素或氢;

[0107] X 是  $\text{CHC}(\text{R}^{13}\text{Y}' \text{ Y})$ 、 $\text{CR}^{6'}$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{C} = \text{CR}^{6'}$ 、 $\text{R}^6$ 、S、 $\text{NR}^6$  或 O;

[0108]  $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^{2'}$ 、 $\text{R}^4$  和  $\text{R}^{4''}$  各自独立是氢、烷基、烯基、炔基、羟氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基、芳基烷基、芳基、杂环、杂芳族或前药部份;

[0109]  $\text{R}^4$  是  $\text{NR}^{4'}$ 、 $\text{R}^{4''}$ 、烷基、烯基、炔基、芳基、羟基、卤素或氢;

[0110]  $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{11}$  和  $\text{R}^{12}$  各自是氢或前药部份;

[0111]  $\text{R}^5$  是羟基、氢、巯基、烷酰基、芳酰基、烷基芳酰基、芳基、杂芳族、烷基、烯基、炔基、羟氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基、芳基烷基、烷基羰氧基或芳基羰氧基;

[0112]  $\text{R}^6$  和  $\text{R}^{6'}$  各自独立是氢、亚甲基、不存在、羟基、卤素、巯基、烷基、烯基、炔基、芳基、羟氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基或芳基烷基;

[0113]  $\text{R}^8$  是烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基或芳基炔基、甲酰基或羰基;

[0114]  $\text{R}^7$  是烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基或芳基炔基、甲酰基或羰基;

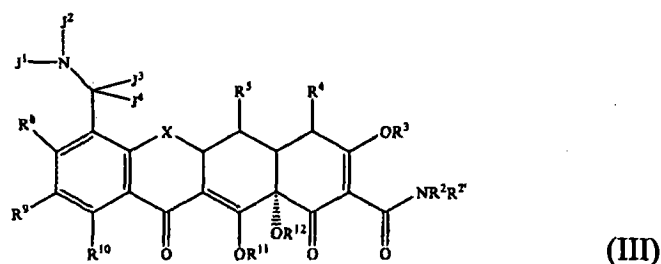
[0115]  $\text{R}^{10}$  是羟基、羟氧基、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、甲酰基或羰基;

[0116]  $\text{R}^{13}$  是氢、羟基、烷基、烯基、炔基、羟氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基或芳基烷基;和

[0117]  $\text{Y}'$  和 Y 各自独立是氢、卤素、羟基、氰基、巯基、氨基、烷基、烯基、炔基、羟氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基或芳基烷基,及其药学上可接受的盐。

[0118] 在另一个实施方案中,氨基甲基取代的四环素化合物是式(III)的7-氨基甲基取代的化合物:

[0119]



[0120] 其中：

[0121]  $J^1$  和  $J^2$  各自独立是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、磺酰基、酰基、羟氧基羰基、羟氨基羰基、羟氨基硫代羰基、取代的硫代羰基、取代的羰基、羟氧基硫代羰基，或连接以形成环；

[0122]  $J^3$  和  $J^4$  各自是烷基、卤素或氢；

[0123] X 是  $\text{CHC}(\text{R}^{13}\text{Y}' \text{ Y})$ 、 $\text{CR}^{6'} \text{ R}^6$ 、 $\text{C} = \text{CR}^{6'} \text{ R}^6$ 、S、 $\text{NR}^6$  或 O；

[0124]  $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^{2'}$ 、 $\text{R}^{4'}$  和  $\text{R}^{4''}$  各自独立是氢、烷基、烯基、炔基、羟氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基、芳基烷基、芳基、杂环、杂芳族或前药部份；

[0125]  $\text{R}^4$  是  $\text{NR}^{4'}$   $\text{R}^{4''}$ 、烷基、烯基、炔基、芳基、羟基、卤素或氢；

[0126]  $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{11}$  和  $\text{R}^{12}$  各自是氢或前药部份；

[0127]  $\text{R}^5$  是羟基、氢、巯基、烷酰基、芳酰基、烷基芳酰基、芳基、杂芳族、烷基、烯基、炔基、羟氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基、芳基烷基、烷基羰氧基或芳基羰氧基；

[0128]  $\text{R}^6$  和  $\text{R}^{6'}$  各自独立是氢、亚甲基、不存在、羟基、卤素、巯基、烷基、烯基、炔基、芳基、羟氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基或芳基烷基；

[0129]  $\text{R}^8$  是烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基或芳基炔基、甲酰基或羰基；

[0130]  $\text{R}^9$  是烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基或芳基炔基、甲酰基或羰基；

[0131]  $\text{R}^{10}$  是羟基、羟氧基、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、甲酰基或羰基；

[0132]  $\text{R}^{13}$  是氢、羟基、烷基、烯基、炔基、羟氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基或芳基烷基；和

[0133]  $\text{Y}'$  和 Y 各自独立是氢、卤素、羟基、氰基、巯基、氨基、烷基、烯基、炔基、羟氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基或芳基烷基，及其药学上可接受的盐、酯和前药。

[0134] 可用本文公开的方法合成的取代的四环素类化合物实例可参阅美国专利号 6,818,634、6,642,270、6,500,812、6,849,615、6,818,635、6,683,068、6,846,939、7,208,482、7,001,918、6,617,318、7,067,681、7,202,235、6,833,365、6,624,168 和 7,094,806 和美国专利公开号 20040176334、2006-0148765、20050143353、2007-0072834、20040138183、20040214801、2005-0288262、2006-0084634、20040266740、20050026875、20050038002、20050026876、20050143352、2006-0003971、20050137174、2006-0166945、2006-0166944、2006-0281717、2007-0093455、20040157807、20050250744、20050187198、20050119235、2006-0234988、2006-0229282、2006-0205698；这些专利和专利申请各自的全部内容通过引用结合到本文中。

[0135] 在一个实施方案中，本发明合成四环素类化合物的方法还包括加入路易斯酸和一

氧化碳、钨催化剂、膦配体、甲硅烷和碱。术语“路易斯酸”包括溴化铝(III) ( $\text{AlBr}_3$ )、氯化铝(III) ( $\text{AlCl}_3$ )、氯化硼(III) ( $\text{BCl}_3$ )、氟化硼(III) ( $\text{BF}_3$ )、溴化铁(III)、氯化铁(III)、氯化锡(IV) ( $\text{SnCl}_4$ )、氯化钛(IV) ( $\text{TiCl}_4$ ) 或氯化铟(III) ( $\text{InCl}_3$ )。在一个实施方案中,路易斯酸是  $\text{InCl}_3$ 。在另一个实施方案中,当碱是三烷基胺(如二异丙基乙胺)时使用路易斯酸。

[0136] 在还有另一个实施方案中,合成本发明四环素类化合物的方法还包括使取代的四环素化合物在溶剂如非极性溶剂中沉淀。术语“非极性溶剂”包括介电常数小于约 15 的那些溶剂。非极性溶剂的实例包括例如己烷、庚烷、苯、甲苯、乙醚 ( $\text{Et}_2\text{O}$ )、氯仿、乙酸乙酯、二氯甲烷和甲基叔丁基醚 (MBTE) 或其组合。在一个实施方案中,溶剂是  $\text{Et}_2\text{O}$ 、MBTE、庚烷或其组合。

[0137] 术语“烷基”包括饱和脂族基团,包括直链烷基(如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等)、支链烷基(异丙基、叔丁基、异丁基等)、环烷基(脂环族)(环丙基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基)、烷基取代的环烷基和环烷基取代的烷基。术语烷基还包括以下烷基,其可进一步包括置换烃主链一个或多个碳的氧、氮、硫或磷原子。在某些实施方案中,直链或支链烷基具有 10 个或更少碳原子在其主链中(如  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$  直链,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$  支链)。术语  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$  包括含有 1-10 个碳原子的烷基。

[0138] 术语取代的烷基包括具有置换烃主链的一个或多个碳上的氢的取代基的烷基部份。此类取代基可包括例如烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、羟氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸基、烷基羰基、芳基羰基、羟氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、羟氧基、磷酸基、膦酸基、次磷酸基、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸基、硫酸基、烷基亚磺酰基、磺酸基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或者芳族或杂芳族部份。可将环烷基用例如上文描述的取代基进一步取代。“烷基芳基”或“芳基烷基”部份是被芳基取代的烷基(如苯基甲基(苄基))。术语“烷基”还包括天然和非天然氨基酸的侧链。

[0139] 术语“芳基”包括基团,包括可含有 0-4 个杂原子的 5- 和 6- 元单环芳族基团,例如苯、苯基、吡咯、呋喃、噻吩、噻唑、异噻唑、咪唑、三唑、四唑、吡唑、噁唑、异噁唑、吡啶、吡嗪、哒嗪和嘧啶等。而且,术语“芳基”包括多环芳基,如三环、双环芳基,如萘、苯并噁唑、苯并二噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并噻吩、亚甲二氧基苯基、喹啉、异喹啉、萘啶 (naphthridine)、吲哚、苯并呋喃、嘌呤、苯并呋喃、氮杂嘌呤 (deazapurine) 或吲哚。在环结构中具有杂原子的那些芳基也可称为“芳基杂环”、“杂环”、“杂芳基”或“杂芳族”。可将芳环在一个或多个环位置上用如上描述的取代基取代,所述取代基如卤素、羟基、羟氧基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、羟氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸基、烷基羰基、烷基氨基羰基、芳基烷基氨基羰基、烯基氨基羰基、烷基羰基、芳基羰基、芳基烷基羰基、烯基羰基、羟氧基羰基、氨基羰基、烷硫基羰基、磷酸基、膦酸基、次磷酸基、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸基、硫酸基、烷基亚磺酰基、磺酸基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或者芳族或杂芳族部份。也可将芳基与非芳族的脂环族或杂环族环稠合或桥接,以便形成多环(如四氢萘)。



[0140] 术语“烯基”包括长度和可能的取代类似于上文描述的烷基、但含有至少一个双键的不饱和脂族基团。

[0141] 例如,术语“烯基”包括直链烯基(如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基等)、支链烯基、环烯基(脂环族)基团(环丙烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基)、烷基或烯基取代的环烯基和环烷基或环烯基取代的烯基。术语烯基还包括含有置换烃主链的一个或多个碳的氧、氮、硫或磷原子的烯基。在某些实施方案中,直链或支链烯基具有10个或更少碳原子在其主链中(如C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>直链,C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>支链)。同样,环烯基可具有3-10个碳原子在其环结构中。术语C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>包括含有2-10个碳原子的烯基。

[0142] 术语取代的烯基包括具有置换烃主链的一个或多个碳上的氢的取代基的烯基部份。此类取代基可包括例如烷基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、炔氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸基、烷基羰基、芳基羰基、炔氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、炔氧基、磷酸基、膦酸基、次磷酸基、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脘基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸基、硫酸基、烷基亚磺酰基、磺酸基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或者芳族或杂芳族部份。

[0143] 术语“酰基”包括含有酰基(CH<sub>3</sub>CO-)或羰基的化合物和部份。它包括取代的酰基部份。术语“取代的酰基”包括其中一个或多个氢原子被例如以下基团置换的酰基:烷基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、炔氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸基、烷基羰基、芳基羰基、炔氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、炔氧基、磷酸基、膦酸基、次磷酸基、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脘基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸基、硫酸基、烷基亚磺酰基、磺酸基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或者芳族或杂芳族部份。

[0144] 术语“酰基氨基”包括其中酰基部份与氨基结合的部份。例如,术语包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基。

[0145] 术语“芳酰基”包括其中芳基或杂芳族部份与羰基结合的化合物和部份。芳酰基的实例包括苯基羧基、萘基羧基等。

[0146] 术语“炔氧基烷基”、“烷基氨基烷基”和“硫代炔氧基烷基”包括如上文描述的烷基,其还包含置换烃主链的一个或多个碳的氧、氮或硫原子,如氧、氮或硫原子。

[0147] 术语“炔氧基(alkoxy)”包括与氧原子共价连接的取代和未被取代的烷基、烯基和炔基。炔氧基实例包括甲氧基、乙氧基、异丙氧基、丙氧基、丁氧基和戊氧基。取代的炔氧基实例包括卤代炔氧基。可将炔氧基用例如以下基团取代:烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、炔氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸基、烷基羰基、芳基羰基、炔氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸基、膦酸基、次磷酸基、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脘基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸基、硫酸基、烷基亚磺酰基、磺酸基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲

基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或者芳族或杂芳族部份。卤素取代的烃氧基实例包括但不限于氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基、三氯甲氧基等。

[0148] 术语“胺”或“氨基”包括其中氮原子与至少一个碳或杂原子共价结合的化合物。术语“烷基氨基”包括其中氮与至少一个其它烷基结合的基团和化合物。术语“二烷基氨基”包括其中氮原子与至少两个其它烷基结合的基团。术语“芳基氨基”和“二芳基氨基”包括其中氮分别与至少一个或两个芳基结合的基团。术语“烷基芳基氨基”、“烷基氨基芳基”或“芳基氨基烷基”指与至少一个烷基和至少一个芳基结合的氨基。术语“烃氨基烷基”指与氮原子结合的烷基、烯基或炔基,所述氮原子还与烷基结合。

[0149] 术语“酰胺”或“氨基羰基”包括含有与羰基或硫代羰基的碳结合的氮原子的化合物或部份。术语包括含有与氨基(与羰基结合)结合的烷基、烯基、芳基或炔基的“烃氨基羰基”或“烷基氨基羰基”。它包括含有与氨基(与羰基或硫代羰基的碳结合)结合的芳基或杂芳基部份的芳基氨基羰基。术语“烷基氨基羰基”、“烯基氨基羰基”、“炔基氨基羰基”、“芳基氨基羰基”、“烷基羰基氨基”、“烯基羰基氨基”、“炔基羰基氨基”和“芳基羰基氨基”包括在术语“酰胺”范围内。酰胺还包括脲基(氨基羰基氨基)和氨基甲酸基(氧基羰基氨基)。

[0150] 术语“羰基”或“羧基”包括含有与氧原子连接形成双键的碳的化合物和部份。可将羰基用允许本发明化合物发挥其预期功能的任何部份进一步取代。例如,可将羰基部份用烷基、烯基、炔基、芳基、烃氧基、氨基等取代。含羰基部份的实例包括醛、酮、羧酸、酰胺、酯、酞等。术语“甲酰基”包括式  $-C(O)H$  化合物。

[0151] 术语“硫代羰基”或“硫代羧基”包括含有与硫原子连接形成双键的碳的化合物和部份。

[0152] 术语“醚”包括含有与两个不同的碳原子或杂原子结合的氧的化合物或部份。例如,术语包括“烃氧基烷基”,指与氧原子共价结合的烷基、烯基或炔基,所述氧原子与另一个烷基共价结合。

[0153] 术语“酯”包括含有与氧原子结合的碳或杂原子的化合物和部份,所述氧原子与羰基的碳结合。术语“酯”包括烃氧基羧基,如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、丁氧羰基、戊氧羰基等。烷基、烯基或炔基如上文限定。

[0154] 术语“硫醚”包括含有与两个不同的碳或杂原子结合的硫原子的化合物和部份。硫醚的实例包括但不限于烃硫基烷基、烃硫基烯基和烃硫基炔基。术语“烃硫基烷基”包括具有与硫原子结合的烷基、烯基或炔基的化合物,所述硫原子与烷基结合。同样,术语“烃硫基烯基”和“烃硫基炔基”指其中烷基、烯基或炔基与硫原子结合的化合物或部份,所述硫原子与炔基共价结合。

[0155] 术语“羟基”或“羟基”包括  $-OH$  或  $-O^-$  基团。

[0156] 术语“卤素”包括氟、溴、氯、碘等。术语“全卤代”通常指其中所有氢都被卤素原子置换的部份。

[0157] 术语“多环基”或“多环基团”指两个或多个环状的环(如环烷基、环烯基、环炔基、芳基和/或杂环基),其中两个相邻的环共用两个或多个碳,例如所述环是“稠环”。通过不相邻原子连接的环是“桥接”环。可将多环的每个环用如上文描述的取代基取代,例如卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烃氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸基、烷基羰基、烃氧

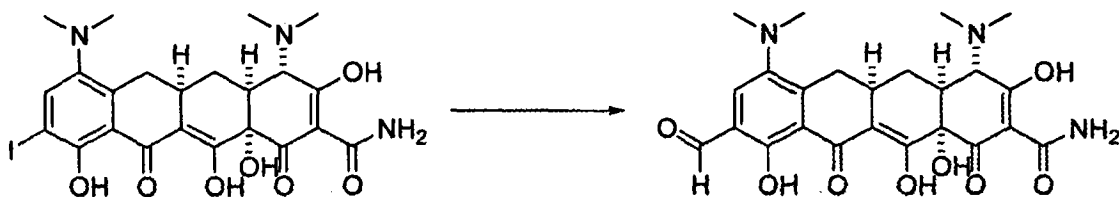
基羰基、烷基氨基羰基、芳基烷基氨基羰基、烯基氨基羰基、烷基羰基、芳基羰基、芳基烷基羰基、烯基羰基、氨基羰基、烷硫基羰基、炔氧基、磷酸基、膦酸基、次磷酸基、氰基、氨基（包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基）、酰基氨基（包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脒基）、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸基、硫酸基、烷基亚磺酰基、磺酸基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基、烷基芳基或者芳族或杂芳族部份。

[0158] 术语“杂原子”包括除了碳或氢之外的任何元素原子。优选杂原子是氮、氧、硫和磷。

[0159] 发明举例

[0160] 实施例 1. 制备 9- 甲醛米诺环素

[0161]

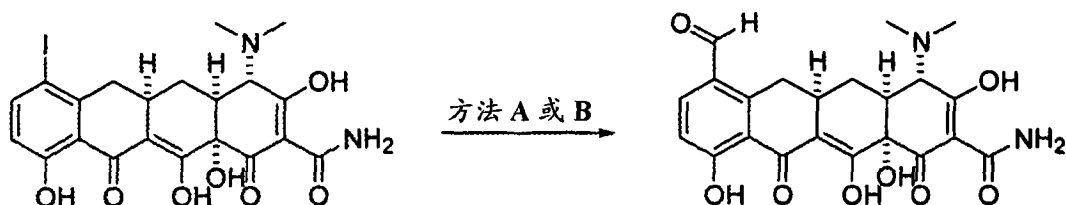


[0162] 方法 A. 将无水 9- 碘代米诺环素游离碱 (14.6g, 25.0mmol)、无水  $\text{InCl}_3$  (11.1g, 50.0mmol)、无水  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (8.73mL, 50.0mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.11g, 0.50mmol) 和 xantphos (0.29g, 0.50mmol) 在无水 NMP (100mL) 中的溶液在配备内部温度计的干燥 3- 颈烧瓶中用 CO 吹扫使溶液饱和, 然后将一氧化碳大气囊附着于烧瓶顶部以维持正压。将溶液加热以获得内部温度为  $70^\circ\text{C}$ , 此时用 90 分钟通过注射泵加入  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (4.44mL, 27.5mmol)。反应完成之后, 使反应物冷却至环境温度, 用  $\text{CH}_3\text{CN}$  (50mL) 稀释。将溶液转移至另一个烧瓶内, 在剧烈搅拌的同时缓慢加入  $\text{Et}_2\text{O}$  (约 500mL) 使产物沉淀。将所得混悬液收集在精细的多孔漏斗上, 用  $\text{Et}_2\text{O}$  冲洗。将产物进一步高真空干燥以 99% 收率得到 12.1g。

[0163] 方法 B. 将无水 9- 碘代米诺环素游离碱 (14.6g, 25.0mmol)、无水  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (10.6g, 100.0mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.11g, 0.50mmol) 和 xantphos (0.29g, 0.50mmol) 在无水 NMP (100mL) 中的溶液在配备内部温度计的干燥 3- 颈烧瓶内用 CO 吹扫使溶液饱和, 然后将一氧化碳大气囊附着于烧瓶顶部以维持正压。将溶液加热以获得内部温度为  $70^\circ\text{C}$ , 此时用 90 分钟通过注射泵加入  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (4.44mL, 27.5mmol)。反应完成之后, 使反应物冷却至环境温度, 用  $\text{CH}_3\text{CN}$  (50mL) 稀释, 用多孔漏斗过滤。将溶液转移至另一个烧瓶内, 在剧烈搅拌的同时缓慢加入 1 : 1MTBE/ 庚烷 (约 500mL) 使产物沉淀。将所得混悬液收集在精细的多孔漏斗上, 用 1 : 1MTBE/ 庚烷冲洗。将产物进一步高真空干燥以 99% 收率得到 12.1g。

[0164] 实施例 2. 合成 9- 甲醛山环素

[0165]



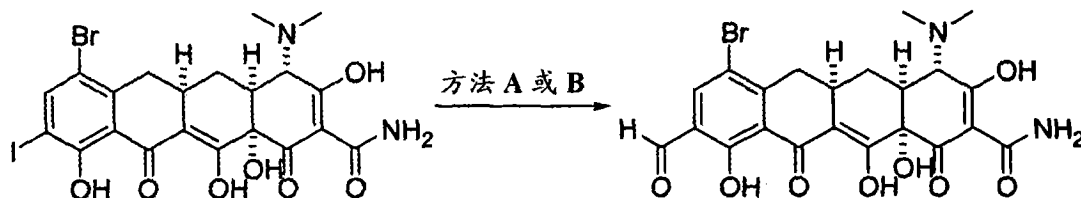
[0166] 方法 A. 将无水 9- 碘代山环素游离碱 (13.5g, 25.0mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.11g, 0.50mmol) 和 xantphos (0.29g, 0.50mmol) 在无水 NMP (100mL) 中的溶液在配备内部温度计

的干燥 3- 颈烧瓶内用 CO 吹扫使溶液饱和,然后将一氧化碳大气囊附着于烧瓶顶部以维持正压。将溶液加热以获得内部温度为 70℃,此时用 90 分钟通过注射泵加入  $\text{Et}_3\text{SiH}$ (4.44mL, 27.5mmol)。反应完成之后,使反应物冷却至环境温度,用  $\text{CH}_3\text{CN}$ (50mL) 稀释。将溶液转移至另一个烧瓶内,在剧烈搅拌的同时缓慢加入  $\text{Et}_2\text{O}$ (约 500mL) 使产物沉淀。将所得混悬液收集在精细的多孔漏斗上,用  $\text{Et}_2\text{O}$  冲洗。将产物进一步高真空干燥以 99% 收率得到 11.1g。

[0167] 方法 B. 将无水 9- 碘代山环素游离碱 (13.5g, 25.0mmol)、无水  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (10.6g, 100.0mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.11g, 0.50mmol) 和 xantphos(0.29g, 0.50mmol) 在无水 NMP(100mL) 中的溶液在配备内部温度计的干燥 3- 颈烧瓶内用 CO 吹扫使溶液饱和,然后将一氧化碳大气囊附着于烧瓶顶部以维持正压。将溶液加热以获得内部温度为 70℃,此时用 90 分钟通过注射泵加入  $\text{Et}_3\text{SiH}$ (4.44mL, 27.5mmol)。反应完成之后,使反应物冷却至环境温度,用  $\text{CH}_3\text{CN}$ (50mL) 稀释,用多孔漏斗过滤。将溶液转移至另一个烧瓶内,在剧烈搅拌的同时缓慢加入 1 : 1MTBE/ 庚烷(约 500mL) 使产物沉淀。将所得混悬液收集在精细的多孔漏斗上,用 1 : 1MTBE/ 庚烷冲洗。将产物进一步高真空干燥以 99% 收率得到 11.1g。

[0168] 实施例 3. 制备 7- 溴代 -9- 甲醛山环素

[0169]

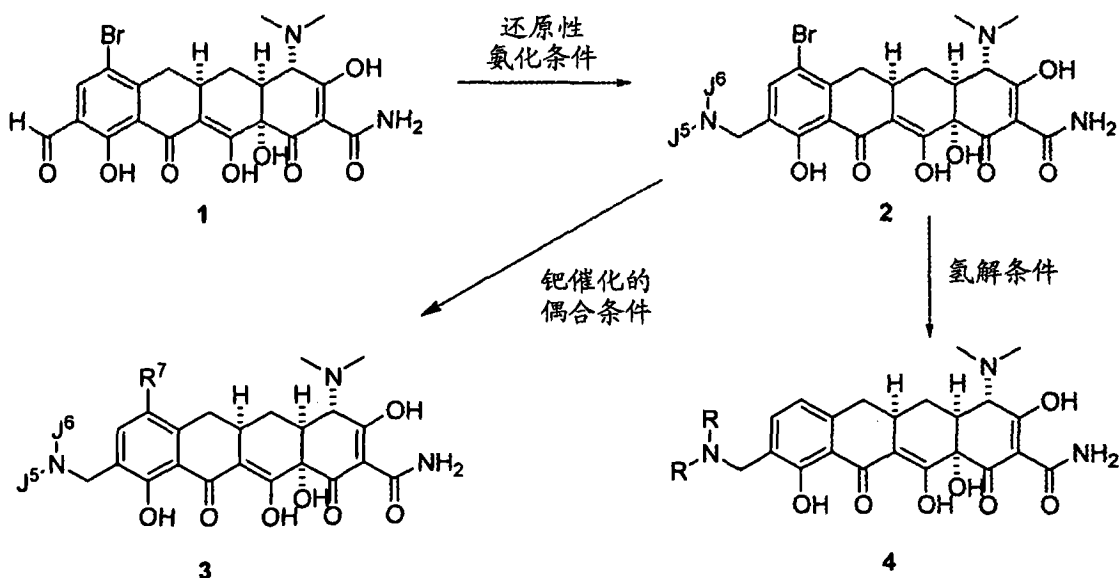


[0170] 方法 A. 将无水 7- 溴代 -9- 碘代山环素游离碱 (15.5g, 25.0mmol)、无水  $\text{InCl}_3$ (11.1g, 50.0mmol)、无水  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (8.73mL, 50.0mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.11g, 0.50mmol) 和 xantphos(0.58g, 1.00mmol) 在无水 NMP(100mL) 中的溶液在配备内部温度计的干燥 3- 颈烧瓶内用 CO 吹扫使溶液饱和,然后将一氧化碳大气囊附着于烧瓶顶部以维持正压。将溶液加热以获得内部温度为 70℃,此时用 90 分钟通过注射泵加入  $\text{Et}_3\text{SiH}$ (4.44mL, 27.5mmol)。反应完成之后,使反应物冷却至环境温度,用  $\text{CH}_3\text{CN}$ (50mL) 稀释。将溶液转移至另一个烧瓶内,在剧烈搅拌的同时缓慢加入  $\text{Et}_2\text{O}$ (约 500mL) 使产物沉淀。将所得混悬液收集在精细的多孔漏斗上,用  $\text{Et}_2\text{O}$  冲洗。将产物进一步高真空干燥以 99% 收率得到 13.0g。

[0171] 方法 B. 将无水 7- 溴代 -9- 碘代山环素游离碱 (15.5g, 25.0mmol)、无水  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (10.6g, 100.0mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.11g, 0.50mmol) 和 xantphos(0.58g, 1.00mmol) 在无水 NMP(100mL) 中的溶液在配备内部温度计的干燥 3- 颈烧瓶内用 CO 吹扫使溶液饱和,然后将一氧化碳大气囊附着于烧瓶顶部以维持正压。将溶液加热以获得内部温度为 70℃,此时用 90 分钟通过注射泵加入  $\text{Et}_3\text{SiH}$ (4.44mL, 27.5mmol)。反应完成之后,使反应物冷却至环境温度,用  $\text{CH}_3\text{CN}$ (50mL) 稀释,用多孔漏斗过滤。将溶液转移至另一个烧瓶内,在剧烈搅拌的同时缓慢加入 1 : 1MTBE/ 庚烷(约 500mL) 使产物沉淀。将所得混悬液收集在精细的多孔漏斗上,用 1 : 1MTBE/ 庚烷冲洗。将产物进一步高真空干燥以 99% 收率得到 13.0g。

[0172] 实施例 4. 制备 9- 氨基甲基山环素衍生物

[0173]

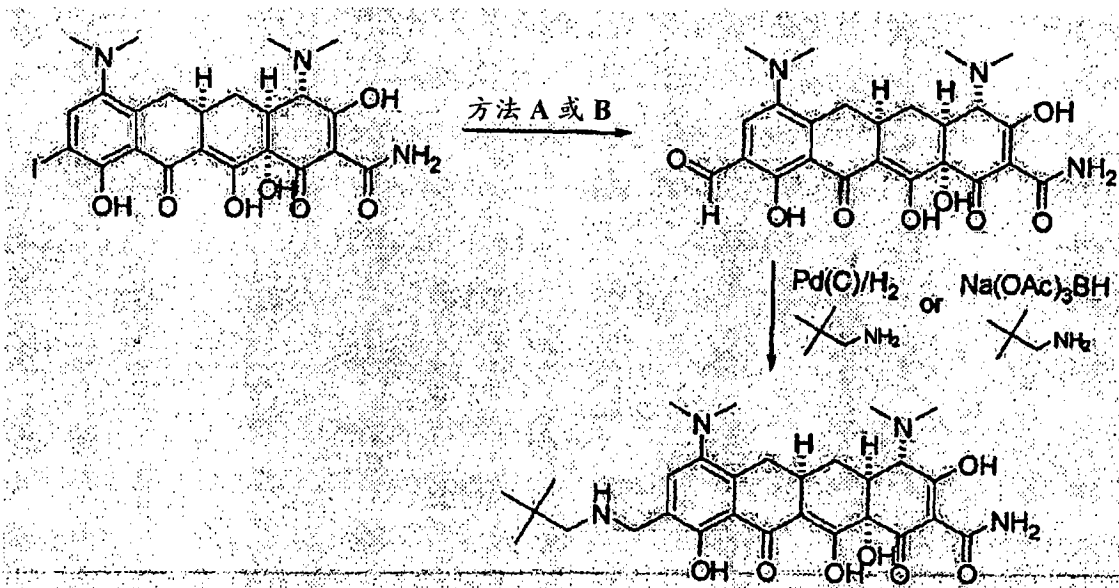


[0174] 将一定量的9-甲醛-7-溴代四环素(1)在还原性氨化条件下(如伯胺或仲胺、DMF或1,2-二氯乙烷和 $\text{NaCNBH}_3$ 或 $\text{Na(OAc)}_2$ )反应以形成9-氨基甲基-7-溴代四环素(2)。使溴化中间体经受钯催化的偶合条件(有机锡试剂、钯催化剂和溶剂;链烯、钯催化剂、膦配体和碱;或者芳基或乙烯基硼酸和钯催化剂)和溶剂以形成9-氨基甲基-7-取代的四环素类化合物(3)。或者,可使9-氨基甲基-7-溴代四环素(2)经受氨解条件(如钯催化剂、甲酸铵和一种或多种溶剂)以形成9-氨基甲基山环素类化合物。

[0175] 实施例5

[0176] 制备化合物1

[0177]



[0178] 方法A制备9-甲醛米诺环素的过程。

[0179] 将无水9-碘代米诺环素游离碱(14.6g, 25.0mmol)、无水 $\text{InCl}_3$ (11.1g, 50.0mmol)、无水 $\text{iPr}_2\text{NEt}$ (8.73mL, 50.0mmol)、 $\text{Pd(OAc)}_2$ (0.11g, 0.50mmol)和xantphos(0.29g, 0.50mmol)在无水NMP(100mL)中的溶液在配备内部温度计的干燥3-颈烧瓶内用CO吹扫使溶液饱和,然后将一氧化碳大气囊附着于烧瓶顶部以维持正压。将溶液

加热以获得内部温度为 70℃,此时用 90 分钟通过注射泵加入  $\text{Et}_3\text{SiH}$ (4.44mL, 27.5mmol)。反应完成之后,使反应物冷却至环境温度,用  $\text{CH}_3\text{CN}$ (50mL) 稀释。将溶液转移至另一个烧瓶内,在剧烈搅拌的同时缓慢加入  $\text{Et}_2\text{O}$ (约 500mL) 使产物沉淀。将所得混悬液收集在精细的多孔漏斗上,用  $\text{Et}_2\text{O}$  冲洗。将产物进一步高真空干燥以 99% 收率得到 12.1g。

[0180] 方法 B 制备 9- 甲醛米诺环素的过程。

[0181] 将无水 9- 碘代米诺环素游离碱(14.6g, 25.0mmol)、无水  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (10.6g, 100.0mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.11g, 0.50mmol) 和 xantphos(0.29g, 0.50mmol) 在无水 NMP(100mL) 中的溶液在配备内部温度计的干燥 3- 颈烧瓶内用 CO 吹扫使溶液饱和,然后将一氧化碳大气囊附着于烧瓶顶部以维持正压。将溶液加热以获得内部温度为 70℃,此时用 90 分钟通过注射泵加入  $\text{Et}_3\text{SiH}$ (4.44mL, 27.5mmol)。反应完成之后,使反应物冷却至环境温度,用  $\text{CH}_3\text{CN}$ (50mL) 稀释,用多孔漏斗过滤。将溶液转移至另一个烧瓶内,在剧烈搅拌的同时缓慢加入 1 : 1MTBE/ 庚烷(约 500mL) 使产物沉淀。将所得混悬液收集在精细的多孔漏斗上,用 1 : 1 MTBE/ 庚烷冲洗。将产物进一步高真空干燥以 99% 收率得到 12.1g。

[0182] 方法 A 制备 9- 甲醛山环素的过程。

[0183] 将无水 9- 碘代山环素游离碱(13.5g, 25.0mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.11g, 0.50mmol) 和 xantphos(0.29g, 0.50mmol) 在无水 NMP(100mL) 中的溶液在配备内部温度计的干燥 3- 颈烧瓶内用 CO 吹扫使溶液饱和,然后将一氧化碳大气囊附着于烧瓶顶部以维持正压。将溶液加热以获得内部温度为 70℃,此时用 90 分钟通过注射泵加入  $\text{Et}_3\text{SiH}$ (4.44mL, 27.5mmol)。反应完成之后,使反应物冷却至环境温度,用  $\text{CH}_3\text{CN}$ (50mL) 稀释。将溶液转移至另一个烧瓶内,在剧烈搅拌的同时缓慢加入  $\text{Et}_2\text{O}$ (约 500mL) 使产物沉淀。将所得混悬液收集在精细的多孔漏斗上,用  $\text{Et}_2\text{O}$  冲洗。将产物进一步高真空干燥以 99% 收率得到 11.1g。

[0184] 方法 B 制备 9- 甲醛山环素的过程。

[0185] 将无水 9- 碘代山环素游离碱(13.5g, 25.0mmol)、无水  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (10.6g, 100.0mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.11g, 0.50mmol) 和 xantphos(0.29g, 0.50mmol) 在无水 NMP(100mL) 中的溶液在配备内部温度计的干燥 3- 颈烧瓶内用 CO 吹扫使溶液饱和,然后将一氧化碳大气囊附着于烧瓶顶部以维持正压。将溶液加热以获得内部温度为 70℃,此时用 90 分钟通过注射泵加入  $\text{Et}_3\text{SiH}$ (4.44mL, 27.5mmol)。反应完成之后,使反应物冷却至环境温度,用  $\text{CH}_3\text{CN}$ (50mL) 稀释,用多孔漏斗过滤。将溶液转移至另一个烧瓶内,在剧烈搅拌的同时缓慢加入 1 : 1MTBE/ 庚烷(约 500mL) 使产物沉淀。将所得混悬液收集在精细的多孔漏斗上,用 1 : 1 MTBE/ 庚烷冲洗。将产物进一步高真空干燥以 99% 收率得到 11.1g。

[0186] 方法 A 制备 7- 溴代 -9- 甲醛山环素的过程。

[0187] 将无水 7- 溴代 -9- 碘代山环素游离碱(15.5g, 25.0mmol)、无水  $\text{InCl}_3$ (11.1g, 50.0mmol)、无水  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (8.73mL, 50.0mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.11g, 0.50mmol) 和 xantphos(0.58g, 1.00mmol) 在无水 NMP(100mL) 中的溶液在配备内部温度计的干燥 3- 颈烧瓶内用 CO 吹扫使溶液饱和,然后将一氧化碳大气囊附着于烧瓶顶部以维持正压。将溶液加热以获得内部温度为 70℃,此时用 90 分钟通过注射泵加入  $\text{Et}_3\text{SiH}$ (4.44mL, 27.5mmol)。反应完成之后,使反应物冷却至环境温度,用  $\text{CH}_3\text{CN}$ (50mL) 稀释。将溶液转移至另一个烧瓶内,在剧烈搅拌的同时缓慢加入  $\text{Et}_2\text{O}$ (约 500mL) 使产物沉淀。将所得混悬液收集在精细的多孔漏斗上,用  $\text{Et}_2\text{O}$  冲洗。将产物进一步高真空干燥以 99% 收率得到 13.0g。

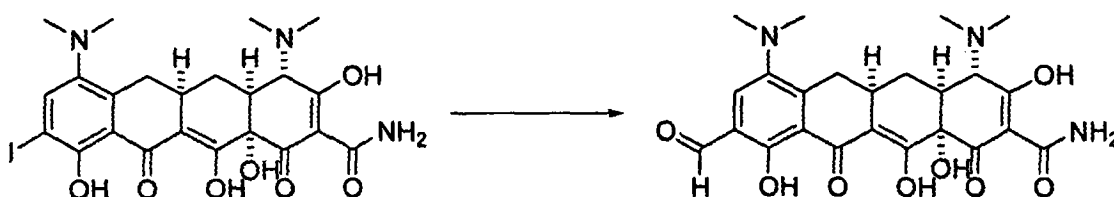
[0188] 方法 B 制备 7- 溴代 -9- 甲醛山环素的过程。

[0189] 将无水 7- 溴代 -9- 碘代山环素游离碱 (15.5g, 25.0mmol)、无水  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (10.6g, 100.0mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.11g, 0.50mmol) 和 xantphos (0.58g, 1.00mmol) 在无水 NMP (100mL) 中的溶液在配备内部温度计的干燥 3- 颈烧瓶内用  $\text{CO}$  吹扫使溶液饱和, 然后将一氧化碳大气囊附着于烧瓶顶部以维持正压。将溶液加热以获得内部温度为  $70^\circ\text{C}$ , 此时用 90 分钟通过注射泵加入  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (4.44mL, 27.5mmol)。反应完成之后, 使反应物冷却至环境温度, 用  $\text{CH}_3\text{CN}$  (50mL) 稀释, 用多孔漏斗过滤。将溶液转移至另一个烧瓶内, 在剧烈搅拌的同时缓慢加入 1 : 1MTBE/ 庚烷 (约 500mL) 使产物沉淀。将所得混悬液收集在精细的多孔漏斗上, 用 1 : 1MTBE/ 庚烷冲洗。将产物进一步高真空干燥以 99% 收率得到 13.0g。

[0190] 实施例 6. 化合物 1 的备选制备方法

[0191] 9- 甲醛米诺环素

[0192]

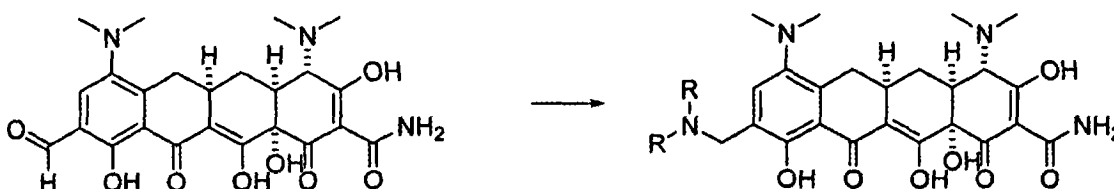


[0193] 将配备加热罩、机械搅拌棒和搅拌器轴承、温度传感器、加液漏斗、冷凝器和复合进气阀的 2L 压力反应器用  $\text{CO}(\text{g})$  吹扫。将 625mL 4/1THF/DMF 装入压力反应器内, 接着加入 9- 碘代米诺环素 70g (120mmol)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  24.18g (228mmol) 和  $\text{PdCl}_2[\text{tBu}_2\text{PhP}]_2$  0.76g (1.2mmol), 剧烈搅拌。将三乙基甲硅烷 15.32g (132mmol) 装入加液漏斗内, 将反应混合物用 30psi  $\text{CO}(\text{g})$  吹扫 3 次, 然后加压至 30psi, 边搅拌边加热至  $70^\circ\text{C}$ 。一旦温度达到  $70^\circ\text{C}$ , 打开加液漏斗用 2 小时滴加三乙基甲硅烷, 将反应物在  $70^\circ\text{C}$  和 30psi  $\text{CO}(\text{g})$  下搅拌过夜。

[0194] 用 LCMS 确认反应完成, 让反应溶液逐渐恢复至室温, 然后用硅藻土垫过滤。将硅藻土饼用 1000mL THF 洗涤, 将滤液缓慢加入 12L 圆底烧瓶中的 8000mL TBME (叔丁基甲基醚) 内使粗制的 9- 甲酰基米诺环素沉淀。将溶液搅拌, 用冰浴冷却 30 分钟, 然后过滤。将滤饼用 1000mL TBME 冲洗, 然后在具有牙科橡皮障的 Buchner 漏斗上滴干, 接着在室温下用真空烘箱干燥过夜。理论收率 = 58.2g; 实际收率 = 90.4g; LCMS 上 AUC 的纯度 = 97%。

[0195] 制备 9- 氨基甲基米诺环素衍生物

[0196]



[0197] 将 9- 甲酰基米诺环素、新戊胺 (9.34mL)、5%  $\text{Pd-C}$  (DegussaE-196)、湿 (10g) 和甲醇 (100mL) 的混合物在 Paar 振荡器以 30psi 氢化。18 小时和转化 13% 后, 加入另外的催化剂 (5g), 再继续反应 24 小时。在这段时间之后完成转化。

[0198] 将反应混合物用 10%  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  稀释和过滤。将漏斗用 MeOH 和水洗涤, 总计得到 300mL 滤液。

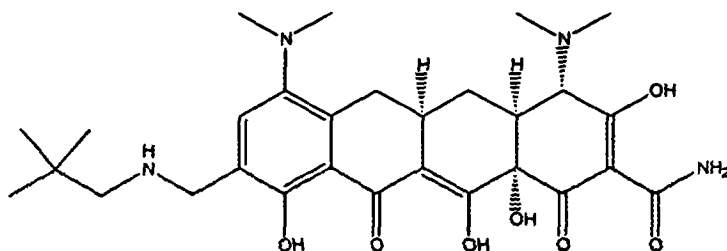
[0199] 将滤液的 pH 调节至 4.5, 用二氯甲烷 (DCM) (2×100mL) 提取, 倒出提取物, 使水相的 pH 达到 7.5。

[0200] 将该溶液再用 DCM(4×180mL) 提取, 将合并的提取物蒸发和干燥以得到黄色 - 绿色固体 (5.41g)。使一部分该固体再溶于 DCM 中, 从 TBME/ 戊烷中沉淀, 过滤、干燥和分析, 纯度 (w/w%) = 64.91%。

[0201] 与在已知的羟甲基邻苯二甲酰胺方法中用 100g 米诺环素得到 44g 粗化合物 1 的产量相比, 应用本发明用相应进料量的米诺环素得到 59g 粗化合物 1 的产量。在校正测定之后, 与羟甲基邻苯二甲酰胺方法的 22g 相比, 本发明化合物 1 的产量是 38g。

[0202] 与羟甲基邻苯二甲酰胺方法的 50% 相比, 测定通过本发明制备的粗化合物 1 是 69%。

[0203]



[0204] 等同物

[0205] 本领域技术人员将理解或者能够确定只使用常规实验, 本文描述的具体操作有许多等同物。此类等同物视为在本发明范围之内, 包括在权利要求内。在本申请引用的所有文献、专利和专利申请的内容通过引用结合到本文中。可选择那些专利、申请及其它文件的合适成分、过程和方法用于本发明及其实施方案。