



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101423539 B

(45) 授权公告日 2011. 04. 27

(21) 申请号 200810238167. 6

(22) 申请日 2008. 12. 09

(73) 专利权人 山东大学

地址 250012 山东省济南市历下区文化西路
44 号

(72) 发明人 马淑涛 戚瑞卿

(74) 专利代理机构 济南金迪知识产权代理有限
公司 37219

代理人 赵会祥

(51) Int. Cl.

C07H 17/08(2006. 01)

A61K 31/7052(2006. 01)

A61P 31/04(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101074252 A, 2007. 11. 21, 全文.

EP 1024145 A2, 2000. 08. 02, 全文.

US 6043227 A, 2000. 03. 28, 全文.

CN 101074251 A, 2007. 11. 21, 全文.

US 6100240 A, 2000. 08. 08, 全文.

CN 101142225 A, 2008. 03. 12, 全文.

审查员 杜国顺

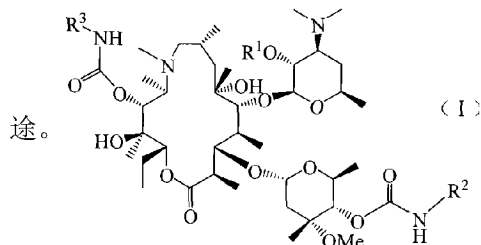
权利要求书 3 页 说明书 13 页

(54) 发明名称

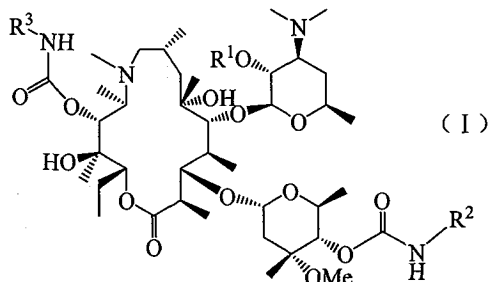
4", 11- 二氨基甲酸酯阿奇霉素衍生物、制
备方法及其药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及具有通式 (I) 的来自阿奇霉素的
新型 15 元大环内酯衍生物类, 其中 R¹代表氢、乙
酰基或苯甲酰基, R², R³分别代表脂肪烃基、取代
芳香脂肪烃基或取代芳杂环脂肪烃基, 本发明还
涉及其制备的中间产物及方法、涉及其与无机或
有机酸形成的可接受的加成盐、涉及药物组合物
的制备方法及其用于制备药物组合物用于治疗细菌感染的用



1. 通式 (I) 化合物或该化合物与无机和有机酸类药物上可接受的加成盐,



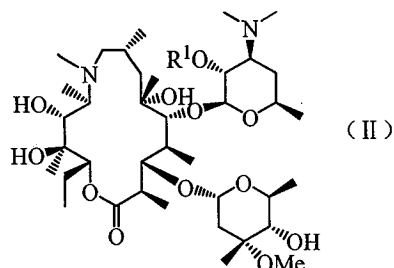
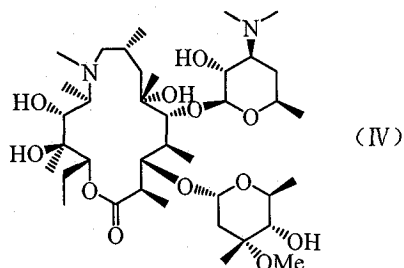
其中, R^1 代表氢、乙酰基或苯甲酰基, R^2 是 4-氟苄基、4-甲氧基苄基、2-氯苯乙基或 4-羟基苯乙基; R^3 是苄基、4-氟苄基、2-氯苯乙基、4-羟基苯乙基、正丁基或正戊基。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其特征在于包含如下几种:

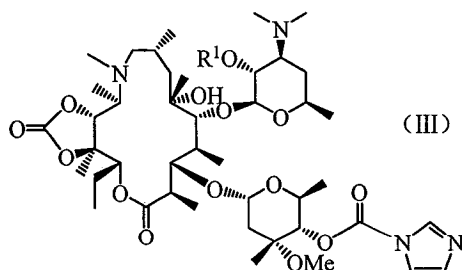
- 1) 4''-O-(4-羟基苯乙基-氨基甲酰基)-11-O-正丁基氨基甲酰基-阿奇霉素、
- 2) 4''-O-(4-羟基苯乙基-氨基甲酰基)-11-O-(2-氯苯乙基-氨基甲酰基)-阿奇霉素、
- 3) 4''-O-(4-羟基苯乙基-氨基甲酰基)-11-O-苄基氨基甲酰基-阿奇霉素、
- 4) 4''-O-(4-甲氧基苄基-氨基甲酰基)-11-O-戊基氨基甲酰基-阿奇霉素、
- 5) 4''-O-(4-甲氧基苄基-氨基甲酰基)-11-O-正丁基氨基甲酰基-阿奇霉素、
- 6) 4''-O-(4-氟苄基-氨基甲酰基)-11-O-(β -苯乙基-氨基甲酰基)-阿奇霉素、
- 7) 4''-O-(4-氟苄基-氨基甲酰基)-11-O-(2-氯苯乙基-氨基甲酰基)-阿奇霉素、
- 8) 4''-O-(2-氯苯乙基-氨基甲酰基)-11-O-正戊基氨基甲酰基-阿奇霉素、
- 9) 4''-O-(2-氯苯乙基-氨基甲酰基)-11-O-苄基氨基甲酰基-阿奇霉素、
- 10) 4''-O-(2-氯苯乙基-氨基甲酰基)-11-O-(4-氟苄基-氨基甲酰基)-阿奇霉素、
- 11) 4''-O-(2-氯苯乙基-氨基甲酰基)-11-O-(4-羟基苯乙基-氨基甲酰基)-阿奇霉素。

3. 权利要求 1 或 2 所述化合物的制备方法, 步骤如下:

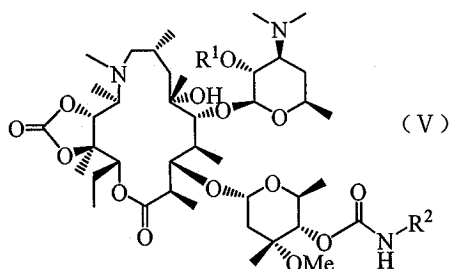
(1) 将通式 (IV) 的阿奇霉素的 2'-OH 酰化保护, 酰化试剂用醋酐、醋酸, 乙酰氯, 或苯甲酸酐、苯甲酸或苯甲酰氯, 在三乙胺存在下, 以丙酮、乙酸乙酯、四氢呋喃或二氯甲烷作为溶剂, 在 0 ~ 40°C 的温度下进行反应, 生成具有上述通式 (II) 的化合物;



(2) 将具有通式 (II) 的化合物在甲苯中,在三乙胺存在下,与 N, N' - 二羰基咪唑于 0 ~ 110°C 反应 2 ~ 72h, 生成具有通式 (III) 的化合物;

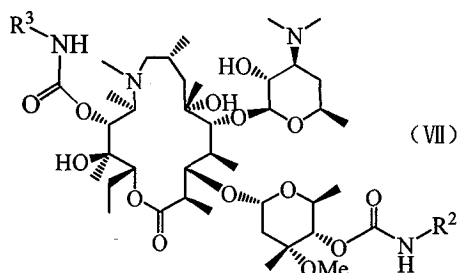


(3) 上述通式 (III) 的化合物与有机胺 R²-NH₂, 在 N, N- 二甲基甲酰胺、四氢呋喃、乙腈、乙腈 - 水之一或它们的混合溶剂中反应, 催化剂 1, 8- 二氮杂二环 (5. 4. 0) 十一烯 -7, 于 0 ~ 65°C 反应 2 ~ 24h, 生成通式 (V) 的化合物; 其中 R¹ 代表乙酰基或苯甲酰基, 同时 R² 是 4- 氟苄基、4- 甲氧基苄基、2- 氯苄基或 4- 羟基苄基;

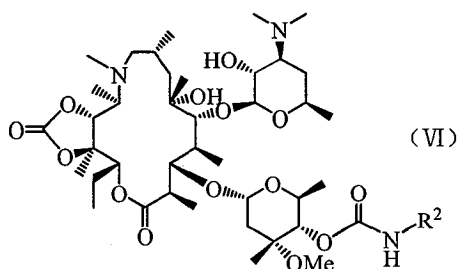


(4) 当上述通式 (V) 的化合物 R¹ 为乙酰基或苯甲酰基时, 与有机胺 R²-NH₂ 反应, 或溶于 N- 甲基咪唑、三乙胺、乙二胺中, 盐酸吡啶或咪唑作为催化剂, 于 0 ~ 40°C 反应 12 ~ 120h, 生成通式 (I) 的化合物; 其中 R¹ 代表乙酰基或苯甲酰基, 同时 R² 是 4- 氟苄基、4- 甲氧基苄基、2- 氯苄基或 4- 羟基苄基; R³ 是苄基、4- 氟苄基、2- 氯苄基、4- 羟基苄基、正丁基或正戊基;

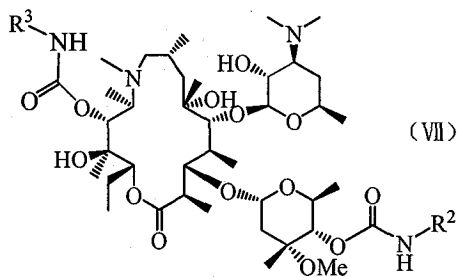
(5) 当上述通式 (I) 的化合物 R¹ 为乙酰基或苯甲酰基时, 进一步在甲醇中醇解脱去 2' 位上的酰基, 产生通式 (VII) 的化合物; 其中 R² 是 4- 氟苄基、4- 甲氧基苄基、2- 氯苄基或 4- 羟基苄基; R³ 是苄基、4- 氟苄基、2- 氯苄基、4- 羟基苄基、正丁基或正戊基;



(6) 当通式 (V) 的化合物 R¹ 为乙酰基或苯甲酰基时, 进一步在甲醇中醇解脱去 2' - 位上的酰基, 产生通式 (VI) 的化合物; 其中 R² 是 4- 氟苄基、4- 甲氧基苄基、2- 氯苄基或 4- 羟基苄基; R³ 是苄基、4- 氟苄基、2- 氯苄基、4- 羟基苄基、正丁基或正戊基;



(7) 当上述通式 (VI) 的化合物中 R^2 , R^3 为脂肪烃基时, 与有机胺 R^2-NH_2 反应, 或溶于 N-甲基咪唑、三乙胺或乙二胺中, 盐酸吡啶或咪唑作为催化剂, 于 $0 \sim 40^\circ C$ 反应 $12 \sim 120h$, 生成通式 (VII) 的化合物; 其中 R^2 是 4-氟苄基、4-甲氧基苄基、2-氯苄乙基或 4-羟基苄乙基; R^3 是苄基、4-氟苄基、2-氯苄乙基、4-羟基苄乙基、正丁基或正戊基;



4. 如权利要求 4 所述化合物的制备方法, 其特征在于步骤 (4)、(7) 中所述的有机胺 R^2-NH_2 反应条件下为液态时, 催化剂为盐酸吡啶; 所述的有机胺 R^2-NH_2 反应条件下为固态时, 溶剂为 N-甲基咪唑。

5. 用于治疗人体和动物中细菌感染的药物组合物, 包括抗菌有效量的权利要求 1 的通式 (I) 的化合物或其药物上可接受的加成盐, 与药物上可接受的载体。

4",11-二氨基甲酸酯阿奇霉素衍生物、制备方法及其药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及阿奇霉素衍生物及其制备,尤其涉及4",11-二氨基甲酸酯阿奇霉素衍生物、制备方法及其药物组合物。

背景技术

[0002] 大环内酯类抗生素作为一类重要的抗感染药物,因其抗菌活性好,无过敏反应,副作用小,安全性高,经过近50年的发展,已成为临床应用仅次于 β -内酰胺类抗生素的第二大类抗感染药物,在临床治疗上具有重要的地位。红霉素作为第一代大环内酯抗生素,曾广泛用于治疗金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、溶血链球菌以及肺炎支原体等引起的感染,尤其适用于青霉素过敏者,然而由于对酸介质不稳定性致使其应用受到限制。以阿奇霉素为代表的第二代大环内酯抗生素解决了此问题,并在药效和药物动力学方面有了极大改善。阿奇霉素(9-脱氧-9a-甲基-9a-氮杂-9a-高红霉素A)是Bright(美国专利US 4,474,768)和Kobrehel(美国专利US 4,517,357)等发现的第一个15元大环内酯抗生素。它是红霉素经脞化、贝克曼重排于内酯环上引入一个氮原子,然后经还原、甲基化而得到的一类特殊大环内酯抗生素。其突出特点是:对酸性介质稳定、组织渗透性好、血浆半衰期长、临床适应症广、疗效显著和不良反应少。特别是阿奇霉素具有更广泛的抗菌谱,具有抑制多种革兰氏阳性球菌、支原体、衣原体及嗜肺军团菌的活性,尤其是对一些重要的革兰阴性杆菌如流感嗜血杆菌等具有良好的抗菌活性,弥补了大环内酯抗生素在抗革兰阴性菌方面的不足。但是,随着抗生素的广泛应用,特别是持续、不当使用,细菌几乎对所有临床使用的抗生素都产生了耐药性,给临床治疗带来了极大困难。因此,为应对耐药菌感染这一严峻问题,对大环内酯类抗生素深入研究,开发抗菌活性强、抗菌谱广的新颖大环内酯抗生素已经成为抗感染领域的研究热点。

[0003] 4"-氨基甲酸酯大环内酯类化合物是1998年报道的一类新型大环内酯类衍生物。该类化合物是在大环内酯克拉定糖的C-4"位引入氨基甲酸酯侧链而得到的。抗菌活性与酮内酯和酰内酯相似,而且不受耐药菌携带基因种类的影响。目前,已报道的4"-氨基甲酸酯大环内酯衍生物(美国专利US6025350、世界专利W02004101589、W02005108413、W02006050941、W02006050942、W02006050943等)在抗耐药菌方面均有较好表现,该类化合物的研究受到广泛关注。大环内酯C-11位羟基的修饰也越来越受到重视,通过醚化、酰化等引入不同侧链合成了许多具有抗耐药菌活性的大环内酯衍生物。已报道的11-氨基甲酸酯大环内酯类化合物,尤其是11-氨基甲酸酯阿奇霉素衍生物(美国专利US 6043227)具有抗耐药菌和抗原虫的作用。C-4"位和C-11位是大环内酯十分有潜力的修饰位点,在这两个位点同时引入相同或不同的氨基甲酸酯侧链是开发抗耐药菌大环内酯抗生素的有效方法。

[0004] 根据公知和确定的现有技术,迄今为止还没有描述过来自4",11-二氨基甲酸酯阿奇霉素衍生物、涉及其制备的中间产物及方法、涉及其与无机或有机酸形成的可接受的

加成盐、涉及药物组合物的制备方法以及药物组合物用于治疗细菌感染的用途。

发明内容

[0005] 本发明提供一种新型 4",11-二氨基甲酸酯阿奇霉素衍生物、制备方法及其药物组合物。

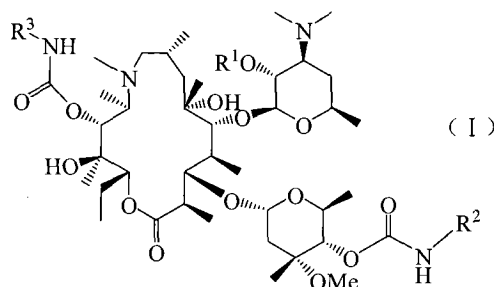
[0006] 本发明还提供 4",11-二氨基甲酸酯阿奇霉素衍生物的药物组合物的用途。

[0007] 本发明的技术方案如下：

[0008] 一、4",11-二氨基甲酸酯阿奇霉素衍生物

[0009] 本发明的 4",11-二氨基甲酸酯阿奇霉素衍生物，具有如下通式 (I) 及其与无机和有机酸形成的可接受的加成盐：

[0010]



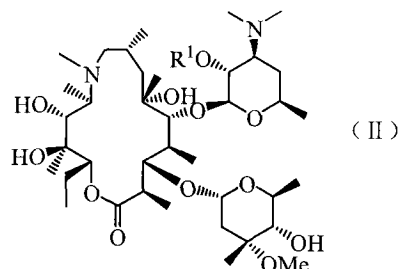
[0011] 其中， R^1 代表氢、乙酰基或苯甲酰基， R^2 ， R^3 分别代表脂肪烃基、取代芳香脂肪烃基或取代芳杂环脂肪烃基。

[0012] 优选的， R^2 是 4-氟苄基、4-甲氧基苄基、2-氯苯乙基、4-羟基苯乙基等， R^3 是苄基、4-氟苄基、2-氯苯乙基、4-羟基苯乙基、正丁基、正戊基等。

[0013] 二、阿奇霉素 4",11-二氨基甲酸酯衍生物制备所用的中间体

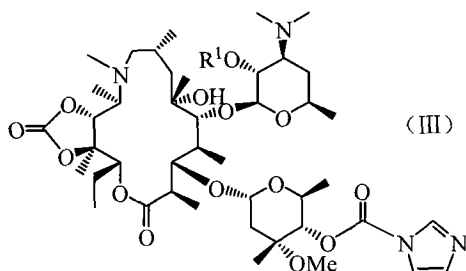
[0014] 第一中间体具有如下通式 (II)：其中 R^1 代表乙酰基或苯甲酰基。

[0015]



[0016] 第二中间体具有如下通式 (III)：其中 R^1 代表乙酰基或苯甲酰基。

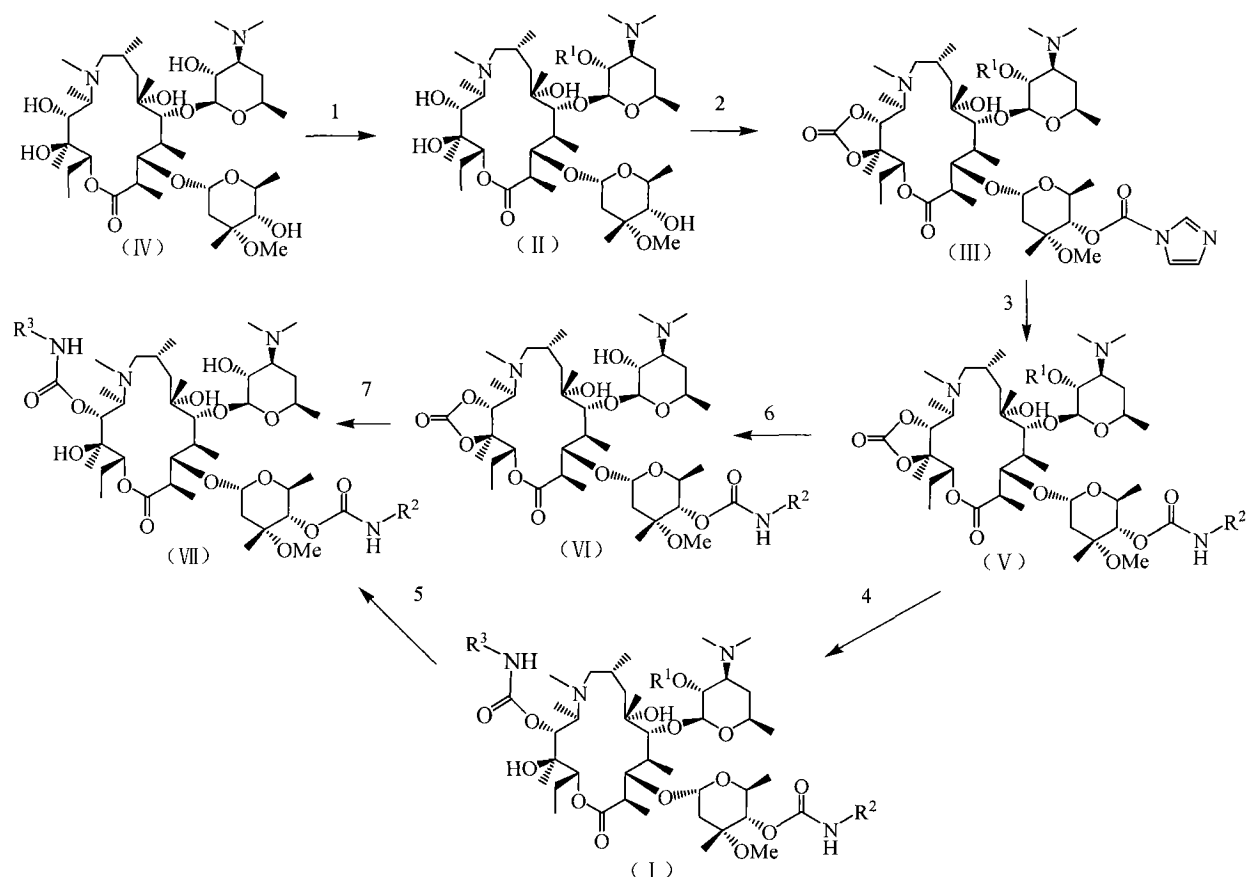
[0017]



[0018] 三、4",11-二氨基甲酸酯阿奇霉素衍生物的制备方法

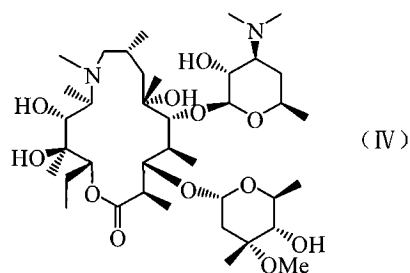
[0019] 本发明的 4",11-二氨基甲酸酯阿奇霉素衍生物的制备方法，步骤如下：

[0020]



[0021] 1. 将通式 (IV) 的阿奇霉素的 2'-OH 酰化保护, 酰化试剂用醋酐、醋酸, 乙酰氯, 苯甲酸酐、苯甲酸或苯甲酰氯, 在无机或有机碱类存在下, 以丙酮、乙酸乙酯、四氢呋喃或二氯甲烷作为溶剂, 在 $0 \sim 40^\circ\text{C}$ 的温度下进行反应, 生成具有上述通式 (II) 的化合物;

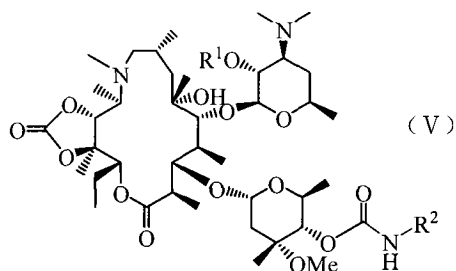
[0022]



[0023] 2. 将具有通式 (II) 的化合物在惰性溶剂中, 在无机或有机碱存在下, 与 N, N'-二羰基咪唑 (CDI) 于 $0 \sim 110^\circ\text{C}$ 反应 $2 \sim 72\text{h}$, 生成具有通式 (III) 的化合物;

[0024] 3. 上述通式 (III) 的化合物与脂肪胺、取代芳香脂肪胺或取代芳杂环脂肪胺, 在 N, N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、乙腈、乙腈-水之一或混合溶剂中反应, 催化剂 1,8-二氮杂二环 (5.4.0) 十一烯-7 (DBU), 于 $0 \sim 65^\circ\text{C}$ 反应 $2 \sim 24\text{h}$, 生成通式 (V) 的化合物。其中 R^1 代表乙酰基或苯甲酰基, 同时 R^2 代表脂肪烃基、取代芳香脂肪烃基或取代芳杂环脂肪烃基;

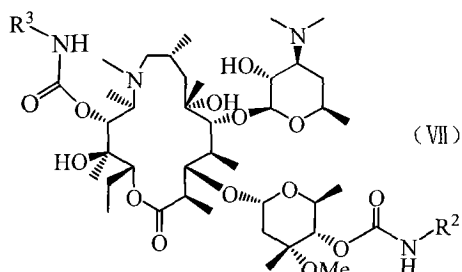
[0025]



[0026] 4. 当上述通式 (V) 的化合物 R^1 为乙酰基或苯甲酰基时,与脂肪胺、取代芳香脂肪胺或取代芳杂环脂肪胺反应,或溶于 N-甲基咪唑、三乙胺、乙二胺等碱性溶剂中,催化剂盐酸吡啶或咪唑,于 $0 \sim 40^\circ\text{C}$ 反应 $12 \sim 120\text{h}$,生成通式 (I) 的化合物;其中 R^1 代表乙酰基或苯甲酰基,同时 R^2, R^3 分别代表脂肪烃基、取代芳香脂肪烃基或取代芳杂环脂肪烃基;

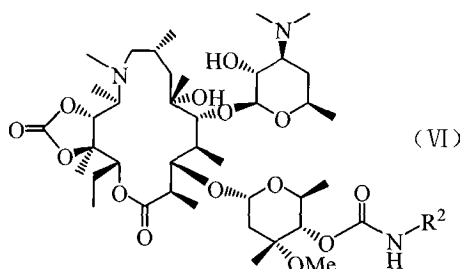
[0027] 5. 当上述通式 (I) 的化合物 R^1 为乙酰基或苯甲酰基时,进一步在低级醇类溶剂中醇解脱去 $2'$ - 位上的酰基,产生通式 (VII) 的化合物;其中 R^2, R^3 分别代表脂肪烃基、取代芳香脂肪烃基或取代芳杂环脂肪烃基;

[0028]



[0029] 6. 当通式 (V) 的化合物 R^1 为乙酰基或苯甲酰基时,进一步在低级醇类溶剂中醇解脱去 $2'$ - 位上的酰基,产生通式 (VI) 的化合物;其中 R^2 代表脂肪烃基、取代芳香脂肪烃基或取代芳杂环脂肪烃基;

[0030]



[0031] 7. 当上述通式 (VI) 的化合物 R^2 为脂肪烃基、取代芳香脂肪烃基或取代芳杂环脂肪烃基时,与脂肪胺、取代芳香脂肪胺或取代芳杂环脂肪胺反应,或溶于 N-甲基咪唑、三乙胺或乙二胺等碱性溶剂中,催化剂盐酸吡啶、咪唑等,于 $0 \sim 40^\circ\text{C}$ 反应 $12 \sim 120\text{h}$,生成通式 (VII) 的化合物;其中 R^2, R^3 分别代表脂肪烃基、取代芳香脂肪烃基或取代芳杂环脂肪烃基。

[0032] 上述步骤 1 中:酰化试剂与阿奇霉素的摩尔比 $1:1 \sim 5$,优选 $1:3$ 。

[0033] 上述步骤 1 中:优选的乙酰化试剂是醋酐。

[0034] 上述步骤 1 中:优选的有机碱是三乙胺。

[0035] 上述步骤 1 中:优选的溶剂是二氯甲烷。

[0036] 上述步骤 1 中:优选在 25°C 条件下进行反应 $3 \sim 24\text{h}$ 。

[0037] 优选的,上述步骤 1 中后处理方法如下:在碱介质中,优选在 $\text{pH}8.0 \sim 10.0$ 下萃

取,通过分离有机层并蒸干溶剂来分离产物。必要时,再通过重结晶(丙酮-水)或使用二氯甲烷-甲醇(20:1)系统的硅胶柱层析进行纯化,可产生色谱均相的具有 R_f 值为0.52的通式(II)的化合物。

[0038] 上述步骤2中:控制通式(II)的化合物与N,N'-二羰基咪唑(CDI)的摩尔比1:1~6,优选摩尔比1:4。

[0039] 上述步骤2中:优选在25℃条件下反应36h,可产生90%以上的通式(III)的化合物。

[0040] 上述步骤2中:惰性溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃或甲苯,优选甲苯。

[0041] 上述步骤2中:所述的无机或有机碱选自碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺、吡啶或4-二甲氨基吡啶,优选三乙胺。

[0042] 上述步骤3中:反应溶剂优选N,N-二甲基甲酰胺。

[0043] 上述步骤4,7中:所述的脂肪胺、取代芳香脂肪胺或取代芳杂环脂肪胺反应条件下为液态时,优选催化剂为盐酸吡啶;所述的脂肪胺、取代芳香脂肪胺或取代芳杂环脂肪胺反应条件下为固态时,优选溶剂为N-甲基咪唑。

[0044] 上述步骤5、6中:低级醇优选甲醇。

[0045] 上述通式(I)化合物与至少等摩尔量的无机或有机酸在惰性溶剂中反应,获得的药物上可接受的加成盐,也属于本发明的目标化合物。

[0046] 上述无机酸选自盐酸、氢碘酸、硫酸或磷酸。

[0047] 上述有机酸选自乙酸、丙酸、三氟乙酸、马来酸、富马酸、乳糖酸、柠檬酸、硬脂酸、琥珀酸、乙基琥珀酸、甲磺酸、苯甲磺酸、对苯甲磺酸或月桂基磺酸。

[0048] 如果所得的加成盐在惰性溶剂中是可溶的,一般通过用非极性溶剂沉淀、溶剂蒸发或冻干法来分离加成盐。

[0049] 如果所得的加成盐在惰性溶剂中是不溶的,可通过过滤来分离所述的加成盐。

[0050] 以上反应中没有限定用量的组分,均按该类反应的现有技术进行即可。

[0051] 四、药物组合物

[0052] 本发明的4",11-二氨基甲酸酯阿奇霉素衍生物的药物组合物,该组合物包括抗菌有效量的通式(I)的化合物或其药物上可接受的加成盐,以及药物上可接受的载体。其药物组合物有效量以相应4",11-二氨基甲酸酯阿奇霉素衍生物折算。

[0053] 五、应用

[0054] 4",11-二氨基甲酸酯阿奇霉素衍生物的药物组合物用于抗细菌感染的用途。

[0055] 采用试管二倍稀释法测定了部分目标化合物对敏感肺炎链球菌 ATCC49619、MLS_B型耐药肺炎链球菌 B1(erm)、M型耐药肺炎链球菌 A22072(mef) 和 MLS_B+M型耐药肺炎链球菌(erm+mef)的体外抗菌活性。测定结果见表1:

[0056] 表1 部分4",11-二氨基甲酸酯阿奇霉素衍生物与现有主要大环内酯抗生素的MIC值(μ g/mL)

[0057]

菌株 化合物	敏感肺炎链球 菌 ATCC49619	MLS _B 型耐药肺 炎链球菌 B1	M 型耐药肺炎链球 菌 A22072	MLS _B +M 型耐 药肺炎链球菌
红霉素	<0.03	128	8	256
克拉霉素	<0.03	32	4	128
阿奇霉素	<0.03	64	4	256
1	<0.03	0.25	1	128
2	<0.03	0.25	0.25	16
3	<0.03	0.25	0.12	128
4	0.06	0.5	1	32
5	0.06	0.5	1	128
6	<0.03	0.25	0.06	32
7	<0.03	0.25	0.12	2
8	<0.03	0.5	0.5	16
9	<0.03	0.25	0.25	4
10	0.06	0.25	0.25	4
11	<0.03	0.25	0.06	16

[0059] 其中,1~11 依次代表化合物如下:

[0060] 4"-0-(4-羟基苯乙基-氨基甲酰基)-11-0-正丁基氨基甲酰基-阿奇霉素、

[0061] 4"-0-(4-羟基苯乙基-氨基甲酰基)-11-0-(2-氯苯乙基-氨基甲酰基)-阿奇霉素、

[0062] 4"-0-(4-羟基苯乙基-氨基甲酰基)-11-0-苄基氨基甲酰基-阿奇霉素、

[0063] 4"-0-(4-甲氧基苄基-氨基甲酰基)-11-0-戊基氨基甲酰基-阿奇霉素、

[0064] 4"-0-(4-甲氧基苄基-氨基甲酰基)-11-0-正丁基氨基甲酰基-阿奇霉素、

[0065] 4"-0-(4-氟苄基-氨基甲酰基)-11-0-(β-苯乙基-氨基甲酰基)-阿奇霉素、

[0066] 4"-0-(4-氟苄基-氨基甲酰基)-11-0-(2-氯苯乙基-氨基甲酰基)-阿奇霉素、

[0067] 4"-0-(2-氯苯乙基-氨基甲酰基)-11-0-正戊基氨基甲酰基-阿奇霉素、

[0068] 4"-0-(2-氯苯乙基-氨基甲酰基)-11-0-苄基氨基甲酰基-阿奇霉素、

[0069] 4"-0-(2-氯苯乙基-氨基甲酰基)-11-0-(4-氟苄基-氨基甲酰基)-阿奇霉素、

[0070] 4"-0-(2-氯苯乙基-氨基甲酰基)-11-0-(4-羟基苯乙基-氨基甲酰基)-阿奇霉素。

[0071] 由表 1 可知:所列的目标化合物 1~11 对抗敏感肺炎链球菌表现出较强的抗菌活性;与对照药物红霉素、克拉霉素、阿奇霉素相比,所列的目标化合物 1~11 对不同耐药基因介导的耐药肺炎链球菌表现出明显的抗耐药菌趋势。

具体实施方式:

[0072] 通过下列实施例来举例说明本方法,它们不以任何方式来限定本发明的范围。

[0073] 实施例 1.

[0074] a) 2'-0-乙酰基-阿奇霉素的制备

[0075] 将阿奇霉素 (2.0g, 2.67mmol) 溶解于无水二氯甲烷 (20mL), 加入醋酐 (0.75mL, 7.96mmol) 和三乙胺 (3.00mL, 21.6mmol), 室温搅拌 24h。反应完毕后, 加入等体积 5% 碳酸氢钠溶液, 分液, 二氯甲烷提取 (10mL×2), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸干, 得白色泡沫状固体, 丙酮-水 (2:1) 重结晶得白色目标产物 (1.84g), 收率 92%。熔点 167 ~ 170°C, R_f 为 0.522 (展开剂为二氯甲烷: 甲醇 = 10:1)。分子式为 $C_{40}H_{74}N_2O_{13}$, 分子量为 791.0, MS 792.0 (M+H⁺)。

[0076] b) 2'-O-苯甲酰基-阿奇霉素的制备

[0077] 将阿奇霉素 (2.0g, 2.67mmol) 溶解于无水二氯甲烷 (20mL), 室温下加入 95% 的苯甲酸酐 (1.25g, 5.34mmol) 和三乙胺 (0.74mL, 5.33mmol), 室温搅拌 48h。加入饱和碳酸氢钠溶液 (15mL), 搅拌 20min, 静置分层, 有机层分别用水和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸除溶剂, 蒸至浆状, 加入热的正己烷-乙酸乙酯 (20:1), 有白色固体析出, 过滤, 正己烷洗涤, 真空干燥, 得 1.81g, 收率 95.5%。熔点 181 ~ 184°C, R_f 为 0.585 (展开剂为二氯甲烷: 甲醇 = 10:1)。分子式为 $C_{45}H_{76}N_2O_{13}$, 分子量为 853.0, MS 为 853.9 (M+H⁺)。

[0078] 实施例 2.

[0079] 4"-O-(1-H-咪唑-1-羰基)-2'-O-乙酰基-阿奇霉素 11,12-环碳酸酯的制备

[0080] 将 2'-O-乙酰基-阿奇霉素溶解 (1.5g, 1.90mmol) 于无水甲苯 (20mL), 加入三乙胺 (0.60mL, 4.33mmol) 和 N, N'-二羰基咪唑 (CDI) (N, N'-二羰基咪唑) (1.23g, 7.6mmol), 110°C 加热搅拌 2h。反应完毕后, 加入饱和碳酸氢钠溶液 (40mL), 分液, 甲苯提取 (6mL×2), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸干, 得白色泡沫状固体 1.65g, 收率 95.5%。熔点 117 ~ 120°C, R_f 为 0.610 (展开剂为二氯甲烷: 甲醇 = 10:1)。分子式为 $C_{45}H_{74}N_4O_{15}$, 分子量为 911.1, MS 912.1 (M+H⁺)。

[0081] 实施例 3.

[0082] a) :4"-O-(4-羟基苯乙基-氨基甲酰基)-2'-O-乙酰基-阿奇霉素 11,12-环碳酸酯的制备

[0083] 将"-O-(1-H-咪唑-1-羰基)-2'-O-乙酰基-阿奇霉素 11,12-环碳酸酯 (1.5g, 1.65mmol) 溶解于 N, N-二甲基甲酰胺 (DMF) (15mL) 中, 加入 1,8-二氮杂二环 (5.4.0) 十一烯-7 (DBU) (0.33mL, 2.25mmol) 和 4-羟基苯乙胺 (0.31g, 2.25mmol), 室温搅拌 12h。反应完毕后, 加入水 (30mL), 乙酸乙酯 (15mL×3) 萃取, 合并有机层, 饱和食盐水 (15mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸干得白色泡沫状固体 1.33g, 收率 82.0%。熔点 155-157°C, R_f 为 0.556 (展开剂为二氯甲烷: 甲醇 = 10:1), 分子式为 $C_{50}H_{81}N_3O_{16}$, 分子量为 980.2, MS 981.1 (M+H⁺)。

[0084] b) :4"-O-(4-甲氧基苄基-氨基甲酰基)-2'-O-乙酰基阿奇霉素 11,12-环碳酸酯的制备

[0085] 将 4"-O-(1-H-咪唑-1-羰基)-2'-O-乙酰基-阿奇霉素 11,2-环碳酸酯 (1.5g, 1.65mmol) 溶解于 N, N-二甲基甲酰胺 (DMF) (15mL) 中, 加入 1,8-二氮杂二环 (5.4.0) 十一烯-7 (DBU) (0.33mL, 2.25mmol) 和 4-甲氧基苄胺 (0.31g, 2.25mmol), 室温搅拌 12h。反应完毕后, 加入水 (30mL), 乙酸乙酯 (15mL×3) 萃取, 合并有机层, 饱和食盐水 (15mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸干得白色泡沫状固体 1.40g, 收率 86.5%。熔点

133-135℃, R_f 为 0.632(展开剂为二氯甲烷:甲醇=10:1),分子式为 C₅₀H₈₁N₃O₁₆,分子量为 980.2, MS 981.1(M+H⁺)。

[0086] c):4"-0-(4-氟苄基-氨基甲酰基)-2'-0-乙酰基阿奇霉素 11,12-环碳酸酯的制备

[0087] 将 4"-0-(1-H-咪唑-1-羰基)-2'-0-乙酰基-阿奇霉素 11,12-环碳酸酯(1.5g,1.65mmol)溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(15mL)中,加入 1,8-二氮杂二环(5.4.0)十一烯-7(DBU)(0.33mL,2.25mmol)和对氟苄胺(0.28g,2.25mmol),室温搅拌 12h。反应完毕后,加入水(30mL),乙酸乙酯(15mL×3)萃取,合并有机层,饱和食盐水(15mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,减压蒸干得白色泡沫固体 1.39g,收率 87.2%。熔点 135-137℃, R_f 为 0.612(展开剂为二氯甲烷:甲醇=10:1),分子式为 C₄₉H₇₈FN₃O₁₅,分子量为 968.1, MS969.1(M+H⁺)。

[0088] d):4"-0-(2-氯苄基-氨基甲酰基)-2'-0-乙酰基阿奇霉素 11,12-环碳酸酯的制备

[0089] 将 4"-0-(1-H-咪唑-1-羰基)-2'-0-乙酰基-阿奇霉素 11,12-环碳酸酯(1.5g,1.65mmol)溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(15mL)中,加入 1,8-二氮杂二环(5.4.0)十一烯-7(DBU)(0.33mL,2.25mmol)和 2-氯苄胺(0.35g,2.25mmol),室温搅拌 12h。反应完毕后,加入水(30mL),乙酸乙酯(15mL×3)萃取,合并有机层,饱和食盐水(15mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,减压蒸干得白色泡沫固体 1.41g,收率 85.5%。熔点 124-126℃, R_f 为 0.620(展开剂为二氯甲烷:甲醇=10:1),分子式为 C₅₀H₈₀ClN₃O₁₅,分子量为 998.6, MS 999.4(M+H⁺)。

[0090] 其它实施例采用与实施例 3 相同的方法,但用其它脂肪胺、取代芳香脂肪胺、取代芳香脂肪胺代替实施例 3a) 中的 4-羟基苄胺、b) 中的 4-甲氧基苄胺、c) 中的对氟苄胺或 d) 中的 2-氯苄胺。

[0091] 实施例 4.

[0092] a):4"-0-(4-羟基苄基-氨基甲酰基)-阿奇霉素 11,12-环碳酸酯的制备

[0093] 将 4"-0-(4-羟基苄基-氨基甲酰基)-2'-0-乙酰基-阿奇霉素 11,12-环碳酸酯(1.35g)溶解于甲醇(15mL)中,55℃搅拌 20h,减压蒸干得白色泡沫状固体。硅胶柱层析(洗脱剂为二氯甲烷:甲醇=20:1),得白色泡沫状固体(1.02g),收率 78.5%。熔点 152-155℃, R_f 为 0.598(展开剂为二氯甲烷:甲醇=5:1),分子式为 C₄₈H₇₉N₃O₁₅,分子量为 938.2, MS 939.1(M+H⁺)。

[0094] b):4"-0-(4-甲氧基苄基-氨基甲酰基)-阿奇霉素 11,12-环碳酸酯的制备

[0095] 将 4"-0-(4-甲氧基苄基-氨基甲酰基)-2'-0-乙酰基阿奇霉素 11,12-环碳酸酯(1.35g)溶解于甲醇(15mL)中,55℃搅拌 20h,减压蒸干得白色泡沫状固体。硅胶柱层析(洗脱剂为二氯甲烷:甲醇=20:1),得白色泡沫状固体(1.10g),收率 84.5%。熔点 138-142℃, R_f 为 0.657(展开剂为二氯甲烷:甲醇=5:1),分子式为 C₄₈H₇₉N₃O₁₅,分子量为 938.2, MS 939.1(M+H⁺)。

[0096] c):4"-0-(4-氟苄基-氨基甲酰基)阿奇霉素 11,12-环碳酸酯的制备

[0097] 将 4"-0-(4-氟苄基-氨基甲酰基)-2'-0-乙酰基阿奇霉素 11,12-环碳酸酯(1.35g)溶解于甲醇(15mL)中,55℃搅拌 20h,减压蒸干得白色泡沫状固体。硅胶柱层

析(洗脱剂为二氯甲烷:甲醇=20:1),得白色泡沫状固体(1.29g),收率82.0%。熔点140-142°C, R_f 为0.622(展开剂为二氯甲烷:甲醇=5:1),分子式为 $C_{47}H_{76}N_3O_{14}$, 分子量为926.1, MS 927.1(M+H⁺)。

[0098] d):4"-0-(2-氯苯乙基-氨基甲酰基)-阿奇霉素11,12-环碳酸酯的制备

[0099] 将4"-0-(2-氯苯乙基-氨基甲酰基)-2'-0-乙酰基阿奇霉素11,12-环碳酸酯(1.35g)溶解于甲醇(15mL)中,55°C搅拌20h,减压蒸干得白色泡沫状固体。硅胶柱层析(洗脱剂为二氯甲烷:甲醇=20:1),得白色泡沫状固体(1.29g),收率86.0%。熔点130-133°C, R_f 为0.641(展开剂为二氯甲烷:甲醇=5:1),分子式为 $C_{48}H_{78}ClN_3O_{14}$, 分子量为956.6, MS 957.1(M+H⁺)。

[0100] 其它实施例采用与实施例4相同的方法,但用实施例3得到的其它目标产物代替实施例4a)中的4"-0-(4-羟基苯乙基-氨基甲酰基)-2'-0-乙酰基-阿奇霉素11,12-环碳酸酯、b)中的4"-0-(4-甲氧基苄基-氨基甲酰基)-2'-0-乙酰基阿奇霉素11,12-环碳酸酯、c)中的4"-0-(4-氟苄基-氨基甲酰基)-2'-0-乙酰基阿奇霉素11,12-环碳酸酯、或d)中的4"-0-(2-氯苯乙基-氨基甲酰基)-2'-0-乙酰基阿奇霉素11,12-环碳酸酯。

[0101] 实施例5.

[0102] a):4"-0-(4-羟基苯乙基-氨基甲酰基)-11-0-正丁基氨基甲酰基-阿奇霉素(目标化合物1)的制备

[0103] 将4"-0-(4-羟基苯乙基-氨基甲酰基)-阿奇霉素11,12-环碳酸酯(1.40g, 1.50mmol)溶解于正丁胺(5mL)中,加入盐酸吡啶(0.34g, 3.00mmol)室温搅拌2~5天,反应完毕后,加入水(30mL),二氯甲烷(15mL×3)萃取,合并有机层,饱和食盐水洗涤至中性,无水硫酸钠干燥,减压蒸干得白色泡沫状固体。硅胶柱层析(洗脱剂为二氯甲烷:甲醇=20:1),得白色泡沫状固体(1.21g),收率78.6%。熔点104-107°C, R_f 为0.445(展开剂为二氯甲烷:甲醇=5:1);IR(KBr):3419,2974,2934,2874,1724,1615,1516,1459,1382,1301,1251,1170,1118,1072,1049,1034,1016cm⁻¹, ¹H NMR(600MHz, CDCl₃, δ ppm)7.02-7.01(m, 4H, HAr), 5.05(m, 1H, 1'-CH), 4.98(d, 1H, 1"-CH), 4.50-4.46(m, 3H, 4"-CH, 5"-CH and 11-CH), 4.36(m, 1H, 13-CH), 4.26(m, 2H, CH₂CH₂Ar), 3.57-3.50(m, 3H, 5'-CH, 3-CH and 2'-CH), 3.48(m, 2H, -NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 3.32(m, 2H, CH₂CH₂Ar), 3.29(s, 3H, 3"-OCH₃), 3.15-3.13(m, 3H, 10-CH, 3'-CH and 2-CH), 2.97(d, 1H, 5-CH), 2.74(m, 7H, 3"-N(CH₃)₂ and 9b-CH), 2.22(s, 3H, 9a-NCH₃), 2.10(m, 1H, 4-CH), 2.01(m, 2H, 9a-CH and 2"-b-CH), 1.90(m, 1H, 8-CH), 1.74(d, 1H, 2"-a-CH), 1.73(dd, 1H, 4'-b-CH), 1.65(dd, 1H, 4'-a-CH), 1.36(m, 6H, -NHCH₂CH₂CH₂CH₃, 7b-CH and 7a-CH), 1.26(s, 3H, 6-CH₃), 1.22(m, 2H, 13-CH₂CH₃), 1.20-1.17(m, 6H, 2-CH₃ and 5"-CH₃), 1.14(d, 3H, 3"-CH₃), 0.99-0.95(m, 12H, 5'-CH₃, 10-CH₃, 12-CH₃ and 8-CH₃), 0.92-0.89(m, 9H, -NHCH₂CH₂CH₂CH₃, 4-CH₃ and 13-CH₂CH₃);MS:m/z calcd. for C₅₂H₉₀N₄O₁₅ 1011.3;found(M+1)⁺1012.0

[0104] 化合物2-10采用与实施例5a)相同的方法,但用其它相应的实施例4中目标产物代替实施例5a)中4"-0-(4-羟基苯乙基-氨基甲酰基)-阿奇霉素11,12-环碳酸酯,用其他液态胺代替实施例5a)中正丁胺。

[0105] 4"-0-(4-羟基苯乙基-氨基甲酰基)-11-0-(2-氯苯乙基-氨基甲酰基)-阿奇

霉素(目标化合物2)白色晶体;收率:75.6%;熔点:110-113°C;Rf为0.448(甲醇:二氯甲烷,1:5);IR(KBr):3426,2974,2937,2877,2830,1708,1614,1516,1457,1382,1344,1253,1170,1111,1093,1073,1046,1037,1015 cm^{-1} , ^1H NMR(600MHz, CDCl_3 , δ ppm)7.37(m,1H, HAr),7.20-7.02(m,3H, HAr),7.01(m,4H, HAr),5.05(d,1H,1'-CH),4.99(d,1H,1''-CH),4.50-4.44(m,3H,4''-CH,5''-CH and 11-CH),4.42(m,1H,13-CH),4.29-4.26(m,3H,5'-CH,3-CH and 2'-CH),3.59-3.56(m,4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$ and $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$),3.55(m,4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$ and $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$),3.30(s,3H,3''-OCH₃),3.00(m,3H,10-CH,3'-CH and 2-CH),2.74(m,6H,3''-N(CH₃)₂),2.65(d,1H,5-CH),2.22(d,1H,9b-CH),2.21(s,3H,9a-NCH₃),2.10(m,1H,4-CH),2.01(m,2H,9a-CH and 2''b-CH),1.90(m,2H,8-CH),1.74(d,1H,2''a-CH),1.73(dd,1H,4' b-CH),1.65(dd,1H,4' a-CH),1.47(m,2H,7b-CH,7a-CH),1.26(s,3H,6-CH₃),1.20(m,2H,13- CH_2CH_3),1.18-1.17(m,6H,2-CH₃,5''-CH₃),1.11(d,3H,3''-CH₃),1.04-1.01(m,9H,5'-CH₃,10-CH₃ and 12-CH₃),0.97(d,3H,8-CH₃),0.89-0.88(m,6H,4-CH₃ and 13- CH_2CH_3);MS:m/z calcd. for C₅₆H₈₉ClN₄O₁₅1093.7;found(M+H)⁺1094.0.

[0106] 4''-O-(4-羟基苯乙基-氨基甲酰基)-11-O-苄基氨基甲酰基-阿奇霉素(目标化合物3)白色晶体;收率:77.5%;熔点:118-120°C;Rf为0.415(甲醇:二氯甲烷,1:5);IR(KBr):3423,2975,2937,2874,1728,1615,1516,1456,1379,1301,1253,1170,1111,1073,1047,1034,1016 cm^{-1} , ^1H NMR(600MHz, CDCl_3 , δ ppm)7.36(m,2H, HAr),7.30(m,3H, HAr),7.21(m,3H, HAr),7.03(m,2H, HAr),5.00(d,1H,1'-CH),4.98(d,1H,1''-CH),4.46-4.36(m,4H,4''-CH,5''-CH and 11-CH and 13-CH),4.26(m,2H, NHCH_2Ar),3.62(m,1H,2'-CH),3.57(m,2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$),3.50(m,2H,5'-CH and 3-CH),3.45(m,1H,10-CH),3.27(s,3H,3''-OCH₃),3.00(m,2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$),2.62(m,2H,3'-CH and 2-CH),2.50(m,6H,3''-N(CH₃)₂),2.32(m,2H,5-CH and 9b-CH),2.25(s,3H,9a-NCH₃),2.10(m,1H,4-CH),2.02(m,2H,9a-CH and 2''b-CH),1.90(m,2H,8-CH),1.74(m,3H,2''a-CH,4' b-CH and 4' a-CH),1.45(m,2H,7b-CH,7a-CH),1.26-1.24(m,9H,6-CH₃,13- CH_2CH_3 and 2-CH₃),1.18-1.17(d,3H,5''-CH₃),1.13(m,9H,3''-CH₃,5'-CH₃ and 10-CH₃),1.07(m,6H,12-CH₃,8-CH₃),1.01(d,3H,4-CH₃),0.89-0.88(m,3H,13- CH_2CH_3);MS:m/z calcd. for C₅₅H₈₈N₄O₁₅1045.3;found(M+H)⁺1045.9

[0107] 4''-O-(4-甲氧基苄基)氨基甲酰基-11-O-戊基氨基甲酰基-阿奇霉素(目标化合物4)白色晶体;收率:68.5%;熔点:115-117°C;Rf为0.501(甲醇:二氯甲烷,1:5);IR(KBr):3427,2974,2934,2873,1728,1613,1514,1489,1379,1301,1248,1173,1109,1093,1072,1049,1034,1015 cm^{-1} , ^1H NMR(600MHz, CDCl_3 , δ ppm)7.21(m,2H, HAr),6.86(m,2H, HAr),5.05(d,1H,1'-CH),5.00(d,1H,1''-CH),4.61(m,2H,4''-CH,5''-CH),4.44(m,1H,11-CH),4.34(m,2H, CH_2Ar),3.85(m,1H,13-CH),3.81(s,3H, Ar-OCH₃),3.63-3.60(m,3H,2'-CH,5'-CH,3-CH),3.33(s,3H,3''-OCH₃),3.17(m,2H,3'-CH,10-CH),2.68(m,2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),2.42-2.39(m,3H,2-CH,5-CH,9b-CH),2.30(s,6H,3''-N(CH₃)₂),2.23(s,3H,9a-NCH₃),2.10-2.01(m,3H,4-CH,9a-CH and 2''b-CH),1.90(m,2H,8-CH,2''a-CH),1.65(m,2H,4' b-CH,4' a-CH),1.51(m,4H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ and 13- CH_2CH_3),1.37(m,6H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,7b-CH and 7a-CH),1.26(s,3H,6-CH₃),1.25-1.23(m,6H,2-CH₃ and 5''-CH₃),1.19(m,6H,

3 " -CH₃ and 5 ' -CH₃), 0.99-0.96 (m, 9H, 10-CH₃, 12-CH₃ and 8-CH₃), 0.92-0.89 (m, 9H, -NHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, 4-CH₃ and 13-CH₂CH₃); MS :m/z calcd. for C₅₃H₉₂N₄O₁₅ 1025.3; found (M+H)⁺ 1026.1

[0108] 4 " -O-(4-甲氧基苄基-氨基甲酰基)-11-O-正丁基氨基甲酰基-阿奇霉素(目标化合物5)白色晶体;收率:63.5%;熔点:106-109℃;Rf为0.500(甲醇:二氯甲烷,1:5);IR(KBr):3419,2974,2935,2854,1726,1610,1513,1460,1379,1301,1248,1173,1109,1092,1073,1049,1033,1015cm⁻¹,¹H NMR(600MHz, CDCl₃, δ ppm)7.20(m, 2H, HAr), 6.87(m, 2H, HAr), 5.04(d, 1H, 1' -CH), 4.97(d, 1H, 1" -CH), 4.61(m, 2H, 4" -CH and 5" -CH), 4.44(m, 1H, 11-CH), 4.34(m, 2H, CH₂Ar), 3.85(m, 1H, 13-CH), 3.81(s, 3H, Ar-OCH₃), 3.63-3.60(m, 3H, 2' -CH, 5' -CH and 3-CH), 3.33(s, 3H, 3" -OCH₃), 3.17(m, 2H, 3' -CH and 10-CH), 2.68(m, 2H, -NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 2.42-2.39(m, 3H, 2-CH, 5-CH and 9b-CH), 2.30(s, 6H, 3" -N(CH₃)₂), 2.23(s, 3H, 9a-NCH₃), 2.10-2.01(m, 3H, 4-CH, 9a-CH and 2" b-CH), 1.90(m, 2H, 8-CH and 2" a-CH), 1.65(m, 2H, 4' b-CH and 4' a-CH), 1.37(m, 6H, -NHCH₂CH₂CH₂CH₃, 7b-CH and 7a-CH), 1.26(s, 3H, 6-CH₃), 1.22(m, 2H, 13-CH₂CH₃), 1.25-1.23(m, 6H, 2-CH₃ and 5" -CH₃), 1.19(m, 6H, 3" -CH₃ and 5' -CH₃), 0.99-0.96 (m, 9H, 10-CH₃, 12-CH₃ and 8-CH₃), 0.95-0.89 (m, 9H, -NHCH₂CH₂CH₂CH₃, 4-CH₃ and 13-CH₂CH₃); MS :m/z calcd. for C₅₂H₉₀N₄O₁₅ 1011.2; found (M+H)⁺ 1012.0

[0109] 4 " -O-(4-氟苄基-氨基甲酰基)-11-O-(β-苄乙基-氨基甲酰基)-阿奇霉素(目标化合物6)白色晶体;收率:64.5%;熔点:105-108℃;Rf为0.503(甲醇:二氯甲烷,1:5);IR(KBr):3435,2974,2935,2854,1727,1604,1511,1456,1379,1339,1254,1169,1112,1093,1073,1049,1036,1015cm⁻¹,¹H NMR(600MHz, CDCl₃, δ ppm)7.31(m, 2H, HAr), 7.24(m, 5H, HAr), 7.02(m, 2H, HAr), 5.01(m, 2H, 1' -CH, 1" -CH), 4.70(m, 1H, 11-CH), 4.58(m, 1H, 13-CH), 4.47(m, 2H, 4" -CH, 5" -CH), 4.40(m, 2H, CH₂Ar), 4.25-4.20(m, 3H, 2' -CH, 5' -CH and 3-CH), 3.54(m, 1H, 10-CH), 3.45(m, 2H, CH₂CH₂Ar), 3.32(s, 3H, 3" -OCH₃), 3.19(m, 1H, 5-CH), 2.86(m, 2H, 2-CH and 3' -CH), 2.63(m, 2H, CH₂CH₂Ar), 2.37(d, 1H, 9b-CH), 2.32(m, 6H, 3" -N(CH₃)₂), 2.23(s, 3H, 9a-NCH₃), 2.20(m, 1H, 4-CH), 2.05(m, 2H, 9a-CH and 2" b-CH), 1.95(m, 2H, 8-CH and 2" a-CH), 1.81(m, 2H, 4' b-CH and 7a-CH), 1.64(m, 2H, 7b-CH and 4' a-CH), 1.50(m, 2H, 13-CH₂CH₃), 1.26(s, 3H, 12-CH₃), 1.25-1.21(m, 12H, 3" -CH₃, 2-CH₃, 6-CH₃ and 5' -CH₃), 1.20(d, 3H, 5" -CH₃), 1.10(d, 3H, 10-CH₃), 1.03(d, 3H, 8-CH₃), 0.97(d, 3H, 4-CH₃), 0.88(m, 3H, 13-CH₂CH₃); MS :m/z calcd. for C₅₅H₈₇FN₄O₁₄ 1048.3; found (M+H)⁺ 1048.0

[0110] 4 " -O-(4-氟苄基-氨基甲酰基)-11-O-(2-氯苄乙基-氨基甲酰基)-阿奇霉素(目标化合物7)白色晶体;收率:66.5%;熔点:104-106℃;Rf为0.498(甲醇:二氯甲烷,1:5);IR(KBr):3428,2974,2928,2854,1727,1605,1511,1456,1380,1344,1254,1169,1111,1093,1073,1049,1036,1015cm⁻¹,¹H NMR(600MHz, CDCl₃, δ ppm)7.36(m, 1H, HAr), 7.25(m, 2H, HAr), 7.24(m, 3H, HAr), 7.02(m, 2H, HAr), 5.01(m, 2H, 1' -CH and 1" -CH), 4.70(m, 1H, 11-CH), 4.59(m, 1H, 13-CH), 4.41-4.40(m, 2H, 4" -CH and 5" -CH), 4.38(m, 2H, CH₂Ar), 4.30-4.27(m, 2H, 2' -CH, 5' -CH), 4.19(m, 1H, 3-CH), 3.55(m, 1H, 10-CH), 3.48(m, 2H, CH₂CH₂Ar), 3.32(s, 3H, 3" -OCH₃), 2.99(m, 3H, 5-CH, 2-CH and 3' -CH),

2.70 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 2.38 (d, 1H, 9b-CH), 2.33 (m, 6H, 3 " $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.23 (s, 3H, 9a- NCH_3), 2.20 (m, 1H, 4-CH), 2.05 (m, 2H, 9a-CH and 2 " b-CH), 1.95 (m, 2H, 8-CH and 2 " a-CH), 1.81 (m, 2H, 4' b-CH and 7a-CH), 1.64 (m, 2H, 7b-CH and 4' a-CH), 1.50 (m, 2H, 13- CH_2CH_3), 1.26 (s, 3H, 12- CH_3), 1.26-1.22 (m, 12H, 3 " $-\text{CH}_3$, 2- CH_3 , 6- CH_3 and 5' $-\text{CH}_3$), 1.20 (d, 3H, 5 " $-\text{CH}_3$), 1.10 (d, 3H, 10- CH_3), 1.03 (d, 3H, 8- CH_3), 0.90-0.88 (m, 6H, 4- CH_3 , 13- CH_2CH_3); MS: m/z calcd. for $\text{C}_{55}\text{H}_{84}\text{ClFN}_4\text{O}_{14}$ 1081.7; found (M+H)⁺ 1082.0

[0111] 4 " -O-(2-氯苯乙基-氨基甲酰基)-11-O-戊基氨基甲酰基-阿奇霉素(目标化合物8)白色晶体;收率:66.8%;熔点:98-111℃;Rf为0.530(甲醇:二氯甲烷,1:5);IR(KBr):3435,2974,2935,2872,2830,1727,1515,1457,1379,1344,1254,1169,1110,1092,1073,1046,1036,1015 cm^{-1} ,¹H NMR(600MHz, CDCl_3 , δ ppm)7.36 (m, 1H, HAr), 7.26-7.18 (m, 3H, HAr), 5.09 (m, 2H, 1' -CH and 1 " -CH), 4.53 (d, 1H, 11-CH), 4.41 (t, 1H, 13-CH), 4.29 (m, 2H, 4 " -CH and 5 " -CH), 3.63-3.50 (m, 5H, 2' -CH, 5' -CH, 3-CH, 10-CH and 5-CH), 3.32 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 3.31 (s, 3H, 3 " $-\text{OCH}_3$), 3.15 (m, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.98 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 2.68 (m, 2H, 2-CH and 3' -CH), 2.44 (d, 1H, 9b-CH), 2.38 (m, 6H, 3 " $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.24 (s, 3H, 9a- NCH_3), 2.18 (m, 1H, 4-CH), 2.09-1.98 (m, 2H, 9a-CH and 2 " b-CH), 1.89 (m, 2H, 8-CH, 2 " a-CH), 1.61 (m, 1H, 4' b-CH), 1.50-1.47 (m, 4H, 4' a-CH, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ and 7b-CH), 1.44 (s, 3H, 12- CH_3), 1.33-1.29 (m, 7H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 7a-CH and 13- CH_2CH_3), 1.25-1.19 (m, 12H, 3 " $-\text{CH}_3$, 2- CH_3 , 6- CH_3 and 5' $-\text{CH}_3$), 1.15 (s, 3H, 6- CH_3), 1.10 (s, 3H, 5 " $-\text{CH}_3$), 1.08 (d, 3H, 10- CH_3), 1.06 (d, 3H, 8- CH_3), 0.91 (m, 9H, 4- CH_3 , $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ and 13- CH_2CH_3); MS: m/z calcd. for $\text{C}_{55}\text{H}_{91}\text{ClN}_4\text{O}_{14}$ 1043.7; found (M+H)⁺ 1043.9.

[0112] 4 " -O-(2-氯苯乙基-氨基甲酰基)-11-O-苄基氨基甲酰基-阿奇霉素(目标化合物9)白色晶体;收率:65.8%;熔点:115-117℃;Rf为0.480(甲醇:二氯甲烷,1:5);IR(KBr):3449,2974,2937,2877,2830,1728,1634,1510,1455,1379,1344,1253,1170,1111,1093,1073,1046,1037,1015 cm^{-1} ,¹H NMR(600MHz, CDCl_3 , δ ppm)7.38 (m, 1H, HAr), 7.35 (m, 2H, HAr), 7.33 (m, 3H, HAr), 7.20 (m, 3H, HAr), 4.96 (d, 1H, 1' -CH), 4.95 (d, 1H, 1 " -CH), 4.46-4.41 (m, 4H, 4 " -CH, 5 " -CH, 11-CH and 13-CH), 4.33-4.31 (m, 2H, NHCH_2Ar), 3.62 (m, 1H, 2' -CH), 3.56 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 3.51 (m, 2H, 5' -CH, 3-CH), 3.49 (m, 1H, 10-CH), 3.28 (s, 3H, 3 " $-\text{OCH}_3$), 2.99 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 2.62 (m, 2H, 3' -CH and 2-CH), 2.36 (m, 6H, 3 " $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.29 (m, 2H, 5-CH and 9b-CH), 2.26 (s, 3H, 9a- NCH_3), 2.10 (m, 1H, 4-CH), 2.02 (m, 2H, 9a-CH and 2 " b-CH), 1.90 (m, 2H, 8-CH), 1.74 (m, 3H, 2 " a-CH, 4' b-CH and 4' a-CH), 1.45 (m, 2H, 7b-CH and 7a-CH), 1.26-1.24 (m, 8H, 6- CH_3 , 13- CH_2CH_3 and 2- CH_3), 1.18 (d, 3H, 5 " $-\text{CH}_3$), 1.13 (m, 9H, 3 " $-\text{CH}_3$, 5' $-\text{CH}_3$ and 10- CH_3), 1.07 (m, 6H, 12- CH_3 and 8- CH_3), 1.01 (d, 3H, 4- CH_3), 0.90-0.89 (m, 3H, 13- CH_2CH_3); MS: m/z calcd. for $\text{C}_{55}\text{H}_{87}\text{ClN}_4\text{O}_{14}$ 1063.7; found (M+H)⁺ 1064.1.

[0113] 4 " -O-(2-氯苯乙基-氨基甲酰基)-11-O-(4-氟苄基-氨基甲酰基)-阿奇霉素(目标化合物10)白色晶体;收率:78.6%;熔点:119-121℃;Rf为0.425(甲醇:二氯甲烷,1:5);IR(KBr):3445,2975,2938,2854,1727,1605,1511,1456,1380,1344,1254,1169,1111,1093,1073,1049,1037,1015 cm^{-1} ,¹H NMR(600MHz, CDCl_3 , δ ppm)7.36 (m, 1H,

HAr), 7.35(m, 2H, HAr), 7.21(m, 3H, HAr), 7.02(m, 2H, HAr), 4.96(d, 1H, 1' -CH), 4.95(d, 1H, 1" -CH), 4.46-4.41(m, 4H, 4" -CH, 5" -CH, 11-CH and 13-CH), 4.33-4.31(m, 2H, NHCH₂Ar), 3.62(m, 1H, 2' -CH), 3.56(m, 2H, CH₂CH₂Ar), 3.51(m, 2H, 5' -CH and 3-CH), 3.49(m, 1H, 10-CH), 3.27(s, 3H, 3" -OCH₃), 2.99(m, 2H, CH₂CH₂Ar), 2.62(m, 2H, 3' -CH and 2-CH), 2.36(m, 6H, 3" -N(CH₃)₂), 2.29(m, 2H, 5-CH and 9b-CH), 2.25(s, 3H, 9a-NCH₃), 2.10(m, 1H, 4-CH), 2.02(m, 2H, 9a-CH and 2" b-CH), 1.91(m, 2H, 8-CH), 1.60-1.59(m, 3H, 2" a-CH, 4' b-CH and 4' a-CH), 1.48(m, 2H, 7b-CH and 7a-CH), 1.26-1.24(m, 8H, 6-CH₃, 13-CH₂CH₃ and 2-CH₃), 1.18(d, 3H, 5" -CH₃), 1.13(m, 9H, 3" -CH₃, 5' -CH₃ and 10-CH₃), 1.07(m, 6H, 12-CH₃ and 8-CH₃), 1.01(d, 3H, 4-CH₃), 0.91-0.89(m, 3H, 13-CH₂CH₃); MS :m/z calcd. for C₅₅H₈₄ClFN₄O₁₄ 1081.7; found (M+H)⁺ 1082.0

[0114] 4" -O-(2-氯苯乙基-氨基甲酰基)-11-O-(4-羟基苯乙基-氨基甲酰基)-阿奇霉素 (目标化合物 11)

[0115] 白色晶体; 收率: 64.5%; 熔点: 121-124 °C; R_f 为 0.485(甲醇:二氯甲烷, 1:5); IR(KBr): 3429, 2974, 2936, 2854, 1728, 1614, 1594, 1515, 1457, 1376, 1344, 1245, 1170, 1111, 1093, 1073, 1050, 1036, 1015cm⁻¹, ¹H NMR(600MHz, CDCl₃, δ ppm) 7.28(m, 1H, HAr), 7.21(m, 3H, HAr), 7.09(m, 2H, HAr), 6.84(m, 2H, HAr), 5.00-4.95(m, 2H, 1' -CH and 1" -CH), 4.56(m, 2H, 4" -CH and 5" -CH), 4.40(m, 1H, 11-CH), 4.42(m, 1H, 13-CH), 4.29-4.26(m, 3H, 5' -CH, 3-CH and 2' -CH), 3.59-3.56(m, 4H, CH₂CH₂Ar and CH₂CH₂Ar), 3.55(m, 4H, CH₂CH₂Ar and CH₂CH₂Ar), 3.30(s, 3H, 3" -OCH₃), 3.00(m, 3H, 10-CH, 3' -CH and 2-CH), 2.74(m, 6H, 3" -N(CH₃)₂), 2.65(d, 1H, 5-CH), 2.22(d, 1H, 9b-CH), 2.23(s, 3H, 9a-NCH₃), 2.10(m, 1H, 4-CH), 2.01(m, 2H, 9a-CH and 2" b-CH), 1.90(m, 2H, 8-CH), 1.74(d, 1H, 2" a-CH), 1.73(dd, 1H, 4' b-CH), 1.65(dd, 1H, 4' a-CH), 1.47(m, 2H, 7b-CH and 7a-CH), 1.26(s, 3H, 6-CH₃), 1.20(m, 2H, 13-CH₂CH₃), 1.25-1.13(m, 18H, 2-CH₃, 5" -CH₃, 3" -CH₃, 5' -CH₃, 10-CH₃ and 12-CH₃), 1.02(m, 6H, 8-CH₃ and 4-CH₃), 0.89(m, 3H, 13-CH₂CH₃); MS :m/z calcd. for C₅₆H₈₉ClN₄O₁₅ 1093.7; found (M+H)⁺ 1094.0

[0116] b): 4" -O-(2-氯苯乙基-氨基甲酰基)-11-O-(4-羟基苯乙基-氨基甲酰基)-阿奇霉素 (目标化合物 11) 的制备

[0117] 将 4" -O-(2-氯苯乙基-氨基甲酰基)-阿奇霉素 11, 12-环碳酸酯酯 (1.43g, 1.50mmol) 和酪胺 (0.41g, 3.00mmol) 溶解于 N-甲基咪唑 (15mL) 中, 室温搅拌 2~5 天, 反应完毕后, 加入水 (30mL), 二氯甲烷 (15mL×3) 萃取, 合并有机层, 饱和食盐水洗涤至中性, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸干得白色泡沫固体。硅胶柱层析 (洗脱剂为二氯甲烷:甲醇=20:1), 得白色泡沫状固体 (1.06g), 即为目标化合物。收率 64.5%。熔点 121-124 °C, R_f 为 0.485 (展开剂为二氯甲烷:甲醇=5:1)。

[0118] 其它实施例所述的胺反应条件下为液态时, 采用与实施例 5a) 相同的方法; 所述的胺反应条件下为固态时, 采用与实施例 5b) 相同的方法。