



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101830949 B

(45) 授权公告日 2012. 05. 23

(21) 申请号 200910047499. 0

EP 0467331 A1, 1992. 01. 22, 权利要求 1.

(22) 申请日 2009. 03. 13

王章跃等. 阿奇霉素 4"-取代亚苄肼基甲酸酯衍生物的合成和抗菌活性. 《中国医药工业杂志》. 2007, 第 38 卷 (第 3 期), 第 215~220 页.

(73) 专利权人 上海医药工业研究院
地址 200040 上海市北京西路 1320 号

审查员 李冰

(72) 发明人 沈舜义 葛涵 刘毓彬

(74) 专利代理机构 上海智信专利代理有限公司

31002

代理人 薛琦 朱水平

(51) Int. Cl.

C07H 17/00 (2006. 01)

C07H 1/00 (2006. 01)

A61K 31/7052 (2006. 01)

A61P 31/04 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 2006069047 A1, 2006. 03. 03, 权利要求 1-3.

CN 101074251 A, 2007. 11. 21, 权利要求 1.

权利要求书 6 页 说明书 29 页

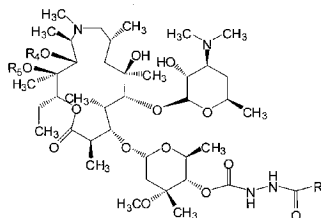
(54) 发明名称

一种阿奇霉素衍生物、其中间体及其制备方法和应用

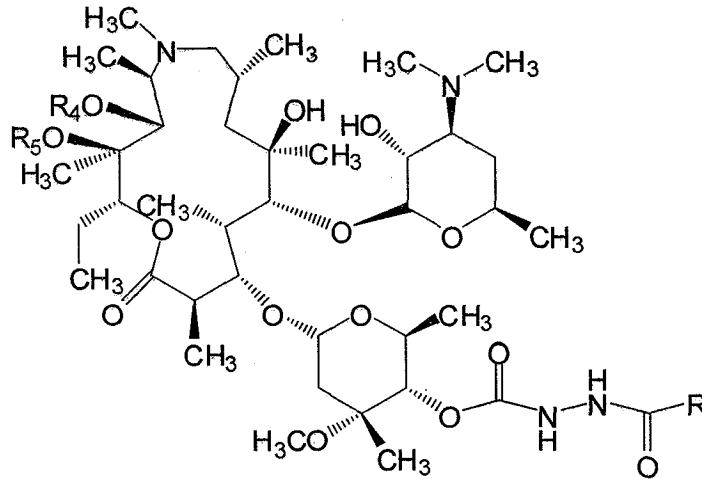
(57) 摘要

本发明公开了一种阿奇霉素衍生物 I、其中间体及其制备方法和应用。本发明的阿奇霉素衍生物具有较强的抗菌活性, 尤其对革兰阳性菌的抗

菌活性较强。

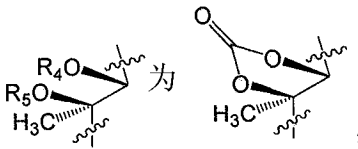


1. 一种如式 I 所示的阿奇霉素衍生物或其药学上可接受的盐；

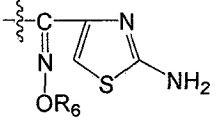


式 I

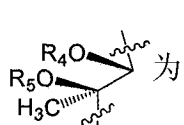
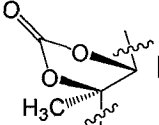
其中, R_4 和 R_5 均为氢或者成环使

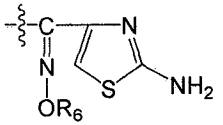


当 R_4 和 R_5 均为氢时, R 为被 1 个苯基取代的 $C_1 \sim C_{15}$ 烷基、十五烷基、异丙基、叔丁基、

未取代的 $C_6 \sim C_{10}$ 芳基或者  R_6 为被 2 个甲基和 1 个叔丁氧羰基取代的甲

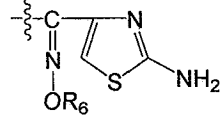
基或者被 3 个苯基取代的 $C_1 \sim C_3$ 烷基；

当 R_4 和 R_5 成环使  为  时, R 为十五烷基、异丙基、未取代的 $C_6 \sim$

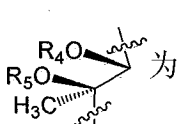
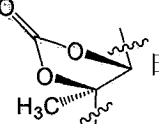

C_{10} 芳基或者  R_6 为 $C_1 \sim C_3$ 烷基或者被 2 个甲基和 1 个叔丁氧羰基取代的

甲基。

2. 如权利要求 1 所述的阿奇霉素衍生物 I 或其药学上可接受的盐,其特征在于：

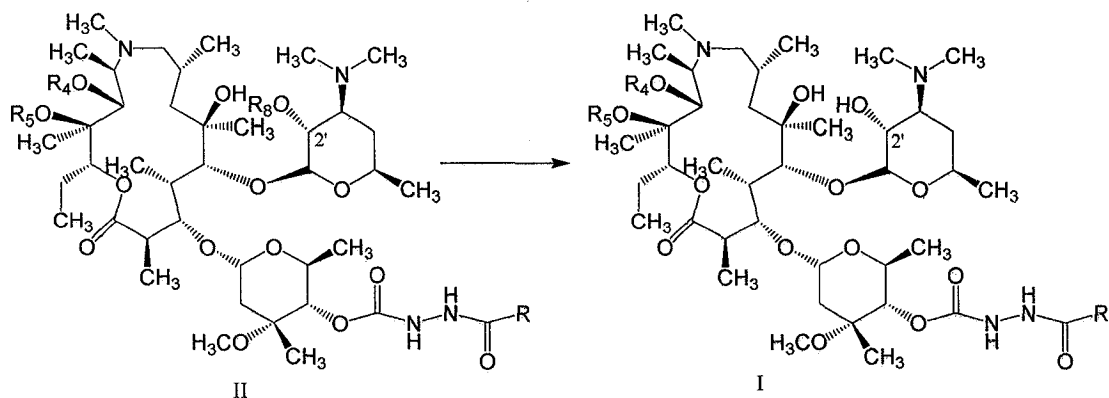
当 R_4 和 R_5 均为氢时, R 为苄基、苯基或者  R_6 为被 3 个苯基取代的甲

基；

当 R_4 和 R_5 成环使  为  时, R 为苯基或者  R_6 为甲

基。

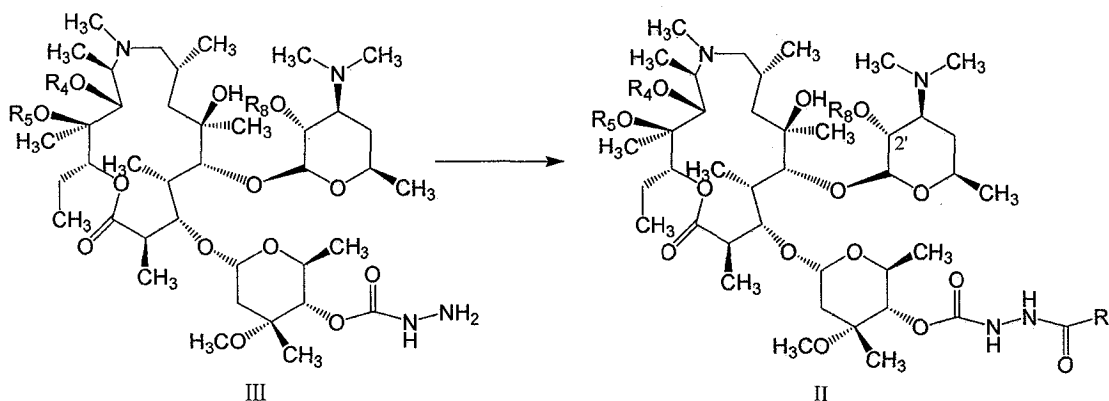
3. 如权利要求 1 所述的阿奇霉素衍生物 I 的制备方法,其特征在于包含下列步骤:将化合物 II 进行脱去 2' 位羟基的酰基保护基 R_6 的反应,即可；



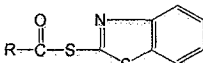
其中, R_4 、 R_5 和 R 的定义均同权利要求 1 或 2 所述, R_8 为本领域常用的酰基保护基。

4. 如权利要求 3 所述的制备方法, 其特征在于: R_8 为乙酰基, 所述的制备方法包含下列步骤: 在温度 0°C ~ 回流温度下, 在甲醇中, 化合物 II 进行脱去 2'-羟基的保护基乙酰基的反应, 即可; 其中, 所述的甲醇与化合物 II 的体积质量比为 $0.1 \sim 100\text{ml/g}$; 所述的温度为 10°C ~ 50°C 或者回流温度; 所述的反应的时间以检测反应完全为止。

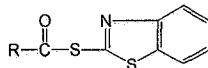
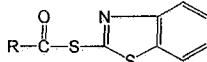
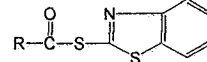
5. 如权利要求 3 或 4 所述的制备方法, 其特征在于: 所述的化合物 II 由下列方法制得: 将化合物 III 进行氨基的酰化反应, 即可;



其中, R_4 、 R_5 和 R 的定义同权利要求 1 或 2 所述, R_8 的定义同权利要求 3 或 4 所述。

6. 如权利要求 5 所述的制备方法, 其特征在于: 将化合物 III 与 RCOOH 或酯  进行酰化反应;

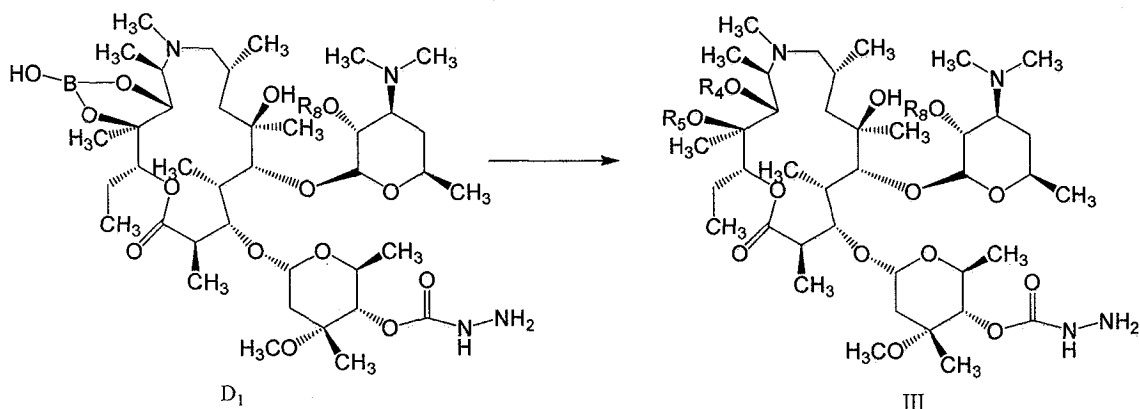
当化合物 III 与酸 RCOOH 进行反应时, 步骤如下: 有机溶剂中, 在缩合剂的作用下, 化合物 III 与酸 RCOOH 进行酰化反应, 即可; 其中, 所述的缩合剂为 N, N' -二异丙基碳二亚胺、 N -乙基- N' -(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐和 N, N' -二环己基碳二亚胺中的一种或多种; 所述的缩合剂的用量为化合物 III 摩尔量的 $0.5 \sim 10$ 倍; 所述的酸 RCOOH 的用量为化合物 III 摩尔量的 $1 \sim 10$ 倍; 所述的有机溶剂为乙酸乙酯、 N, N -二甲基甲酰胺、二氯甲烷、二甲亚砜和四氢呋喃中的一种或多种; 所述的反应的温度为 $0 \sim 80^\circ\text{C}$; 所述的反应的时间以检测反应完全为止;

当化合物 III 与酯  进行反应时, 步骤如下: 有机溶剂中, 化合物 III 与酯 RCOOR' 或  进行酰化反应, 即可; 其中, 所述的酯  的用量为

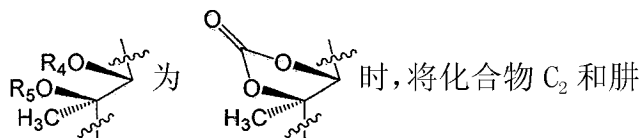
化合物 III 摩尔量的 1 ~ 5 倍 ;所述的有机溶剂为 N,N- 二甲基甲酰胺、二氯甲烷、二甲亚砜和四氢呋喃中的一种或多种 ;所述的反应的温度为 -10 ~ 10℃ ;所述的反应的时间以检测反应完全为止。

7. 如权利要求 5 所述的制备方法,其特征在于 :所述的化合物 III 由下列方法中的任一种制得 :

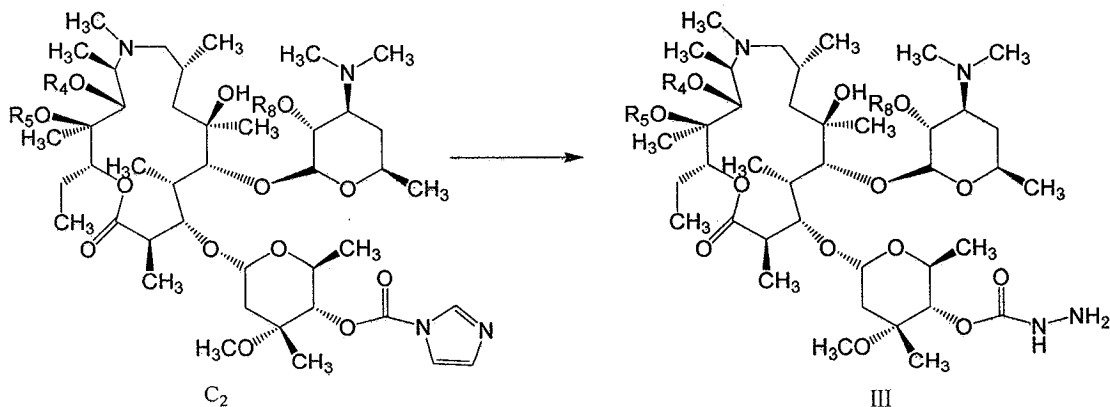
(1) 当化合物 III 中的 R_4 和 R_5 均为氢时,将化合物 D_1 进行环硼酸酯的水解反应,即可 ;



(2) 当化合物 III 中的 R_4 和 R_5 成环使



进行反应,即可 ;



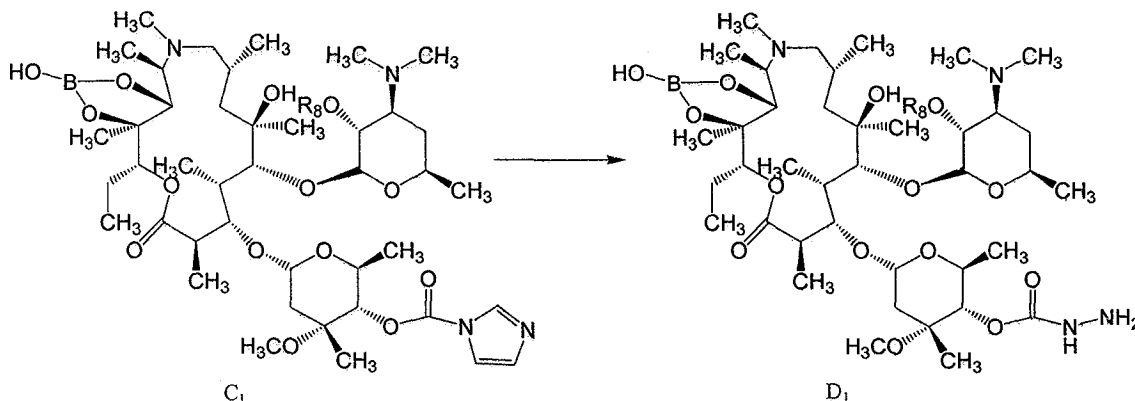
其中,两方法中 R_8 的定义均同权利要求 3 或 4 所述。

8. 如权利要求 7 所述的制备方法,其特征在于 :所述的方法 (1) 包含下列步骤 :有机溶剂中,在无机酸的作用下,将化合物 D_1 进行环硼酸酯的水解反应,即可 ;其中,所述的无机酸为盐酸、硫酸和磷酸中的一种或多种 ;所述的无机酸的用量为化合物 D_1 摩尔量的 3 ~ 8 倍 ;所述的有机溶剂为乙酸乙酯、乙醇和二氯甲烷中的一种或多种 ;所述的有机溶剂与化合物 D_1 的体积质量比为 1 ~ 20ml/g ;所述的反应的温度为 -10 ~ 30℃ ;所述的反应的时间以检测反应完全为止 ;

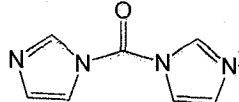
所述的方法 (2) 包含下列步骤 :极性非质子溶剂中,将化合物 C_2 与水合肼反应,即可 ;其中,所述的水合肼的质量分数为 50% ~ 100% ;所述的肼的用量为化合物 C_2 摩尔量的 1 ~ 20 倍 ;所述的极性非质子溶剂为 N,N- 二甲基甲酰胺、二甲亚砜和四氢呋喃中的一种或多

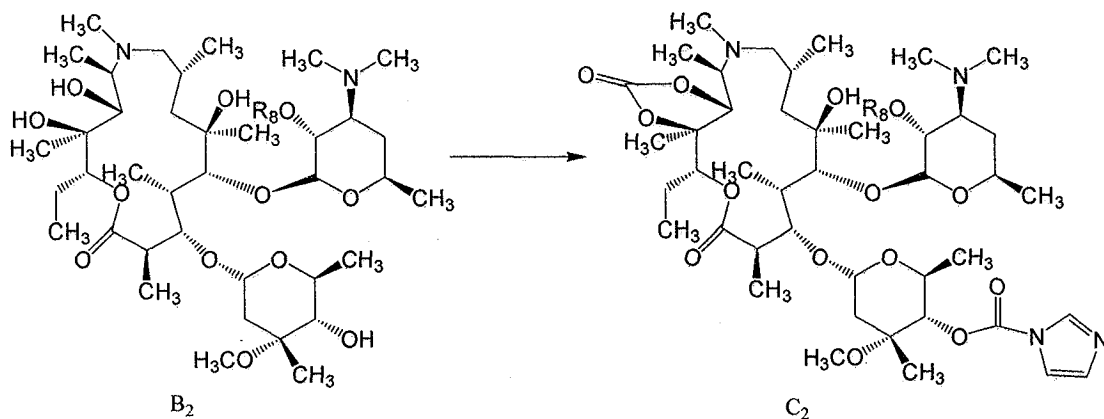
种 ;所述的反应的温度为 $-10 \sim 10^{\circ}\text{C}$;所述的反应的时间以检测反应完全为止。

9. 如权利要求 7 所述的制备方法,其特征在于:所述的化合物 D_1 由下列方法制得:将化合物 C_1 和肼进行反应,即可;



所述的化合物 C_2 由下列方法制得:有机溶剂中,在碱的作用下,将化合物 B_2 和羰基二咪唑

啖  进行反应,即可;



其中, R_8 的定义同权利要求 3 或 4 所述。

10. 如权利要求 9 所述的制备方法,其特征在于:

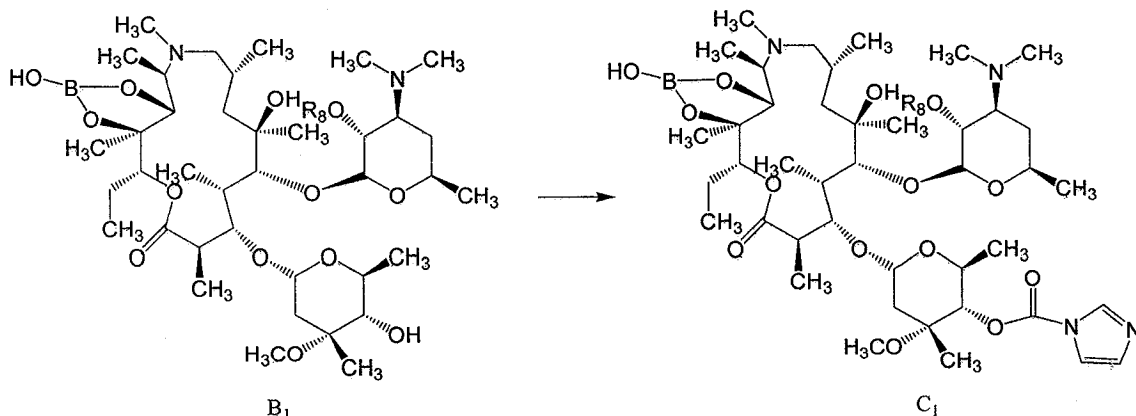
所述的化合物 D_1 由下列方法制得:极性非质子溶剂中,将化合物 C_1 与水合肼反应,即可;其中,所述的水合肼的质量分数为 $50\% \sim 100\%$;肼的用量为化合物 C_1 摩尔量的 $1 \sim 20$ 倍;所述的极性非质子溶剂为 N,N -二甲基甲酰胺、二甲亚砜和四氢呋喃中的一种或多种;所述的反应的温度为 $-10 \sim 10^{\circ}\text{C}$;所述的反应的时间以检测反应完全为止;

所述的化合物 C_2 由下列方法制得:惰性气体保护下,极性非质子溶剂中,在无机强碱的作用下,将化合物 B_2 和羰基二咪唑啖进行反应,即可;其中,所述的惰性气体为氮气和/或氩气;所述的无机强碱为氢化铝锂、氢化钠和正丁基锂中的一种或多种;所述的无机强碱的用量为化合物 B_2 摩尔量的 $0.5 \sim 10$ 倍;所述的羰基二咪唑啖的用量为化合物 B_2 摩尔量的 $1 \sim 20$ 倍;所述的极性非质子溶剂为 N,N -二甲基甲酰胺、二甲亚砜和四氢呋喃中的一种或多种;所述的反应的温度为 $-10 \sim 10^{\circ}\text{C}$;所述的反应的时间以检测反应完全 为止。

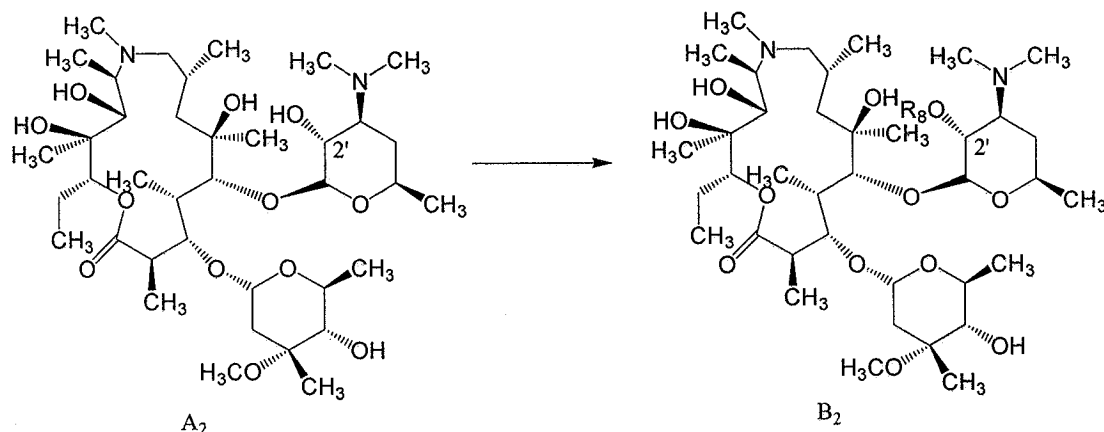
11. 如权利要求 9 所述的制备方法,其特征在于:

所述的化合物 C_1 由下列方法制得:在碱的作用下,有机溶剂中,将化合物 B_1 和羰基二咪

咪唑进行反应,即可;



所述的化合物 B₂ 由下列方法制得:将化合物 A₂ 进行 2' 位羟基的酰化反应,即可;



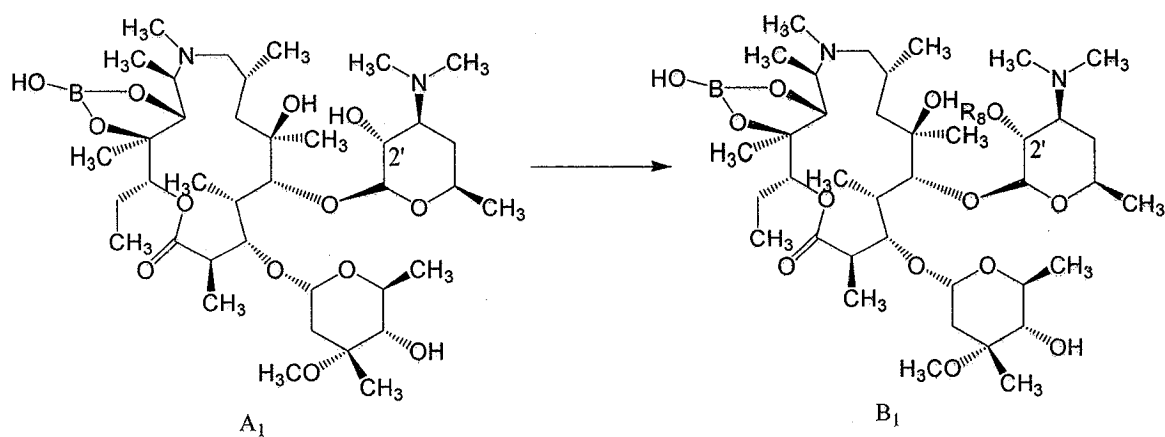
其中, R₈ 的定义同权利要求 3 或 4 所述。

12. 如权利要求 11 所述的制备方法,其特征在于:

所述的化合物 C₁ 由下列方法制得:惰性气体保护下,极性非质子溶剂中,在无机强碱的作用下,将化合物 B₁ 和羰基二咪唑进行反应,即可;其中,所述的惰性气体为氮气和/或氩气;所述的无机强碱为氢化铝锂、氢化钠和正丁基锂中的一种或多种;所述的无机强碱的用量为化合物 B₁ 摩尔量的 0.5 ~ 10 倍;所述的羰基二咪唑的用量为化合物 B₁ 摩尔量的 1 ~ 20 倍;所述的极性非质子溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜和四氢呋喃中的一种或多种;所述的反应的温度为 -10 ~ 10℃;所述的反应的时间以检测反应完全为止;

R₈ 为乙酰基,所述的化合物 B₂ 由下列方法制得:有机溶剂中,将化合物 A₂ 和乙酸酐进行反应,即可;其中,所述的乙酸酐的用量为化合物 A₂ 摩尔量的 1 ~ 2 倍;所述的有机溶剂为乙酸乙酯、乙腈和二氯甲烷中的一种或多种;所述的反应的温度为 0 ~ 40℃;所述的反应的时间以检测反应完全为止。

13. 如权利要求 11 所述的制备方法,其特征在于:所述的化合物 B₁ 由下列方法制得:将化合物 A₁ 进行 2' 位羟基的酰化反应,即可;



其中, R_8 的定义同权利要求 3 或 4 所述。

14. 如权利要求 13 所述的制备方法, 其特征在于: R_8 为乙酰基, 化合物 B_1 由下列方法制得: 将化合物 A_1 和乙酸酐进行反应, 即可; 其中, 所述的乙酸酐的用量为化合物 A_1 摩尔量的 1 ~ 2 倍; 所述的有机溶剂为乙酸乙酯、乙腈和二氯甲烷中的一种或多种; 所述的反应的温度为 0 ~ 40°C; 所述的反应的时间以检测反应完全为止。

15. 如权利要求 1 所述的阿奇霉素衍生物 I 在制备抗菌药物中的应用。

一种阿奇霉素衍生物、其中间体及其制备方法和应用

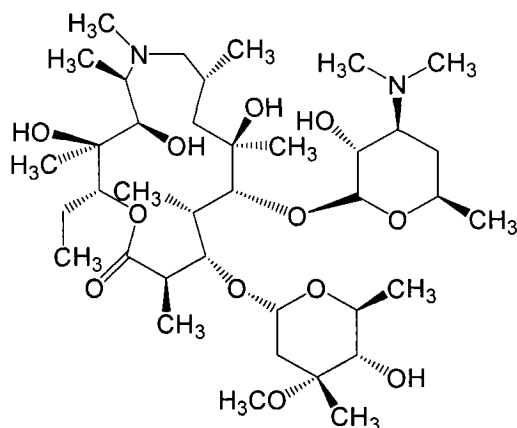
技术领域

[0001] 本发明涉及一种新化合物、其中间体及其制备方法和应用,具体的涉及一种阿奇霉素衍生物、其中间体及其制备方法和应用。

背景技术

[0002] 红霉素以其良好的抗菌活性和安全性至今仍然被广泛应用。20 世纪 80 年代,第二代大环内酯类抗生素如克拉霉素、罗红霉素、地红霉素、阿奇霉素等先后问世。这类抗生素较红霉素耐酸性增强、抗菌谱扩大,药物动力学特性得到改善,对革兰氏阳性菌、某些革兰氏阴性菌、支原体等具有强抗菌活性,已广泛用作由这些细菌引起的感染的治疗药。其中某些已在临床用作出色的抗生素。例如,阿奇霉素(参见美国专利 USP4, 474, 768 和 USP 4, 517, 359 J. Chem. Research (S) (1988) 152, J. Chem. Research (M) (1988) 1239) 其结构如下:

[0003]



[0004] 但这些抗生素仍然对大环内酯类耐药菌活性差。目前,细菌对大环内酯类、林可酰胺类抗生素和奎奴普丁(链阳菌素 B) 的诱导耐药作用($iMLS_B$) 和内在耐药作用($cMLS_B$) 正日益盛行,因此,近十年来世界上许多制药公司和研究机构都先后投入到寻找对耐药菌有效的化合物。

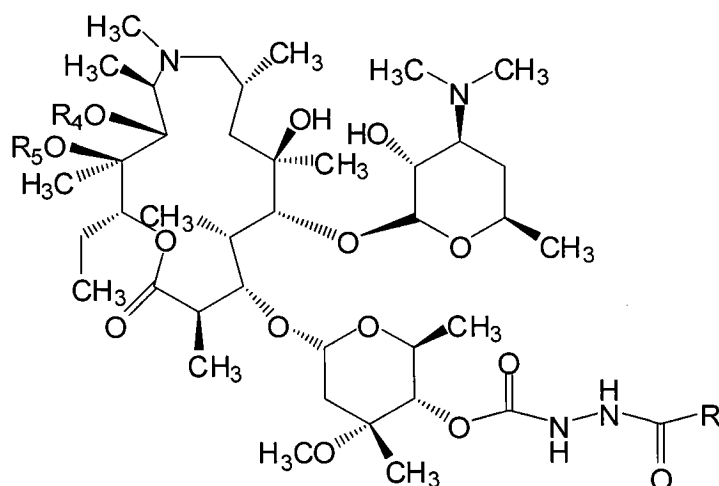
[0005] 发明内容

[0006] 本发明所要解决的技术问题是提供了一种新的阿奇霉素衍生物、其中间体及其制备方法和应用。本发明的阿奇霉素衍生物具有较强的抗菌活性,尤其对革兰阳性菌的抗菌活性较强。

[0007] 发明人发现:现有技术中的 15 元大环内酯类抗生素具有良好的生物利用度及动力学特性,但对耐药菌的抗菌活性相对较弱,而本发明通过在 15 元大环内酯类抗生素(即阿奇霉素)的 C-4" 位上引入酰肼基甲酸酯结构并在 11,12 位引入环碳酸酯,可以提高 15 元大环内酯类抗生素(阿奇霉素)对革兰阳性菌的抗菌活性。并且本发明还可以在酰肼基甲酸酯结构上连接芳香环,其可进一步提高本发明的阿奇霉素衍生物对革兰阳性菌的抗菌活性;该芳香环可被任意的推电子基团或吸电子基团随意取代,也可以不被取代。

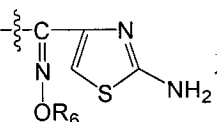
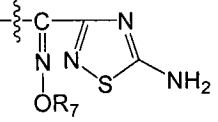
[0008] 因此,本发明涉及一种如式 I 所示的阿奇霉素衍生物或其药学上可接受的盐;

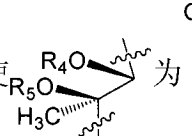
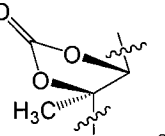
[0009]



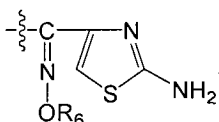
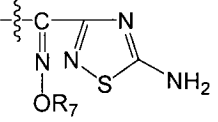
[0010] 式 I

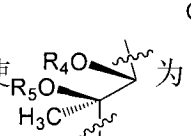
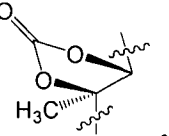
[0011] 其中,R为被 $C_6 \sim C_{10}$ 芳基取代或未取代的 $C_1 \sim C_{15}$ 烷基,卤素取代或未取代的 $C_6 \sim$

C_{10} 芳基,  或者  ; R_6 和 R_7 各自的为 $C_1 \sim C_4$ 烷基、被1个连接 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基的羰基取代的 $C_1 \sim C_4$ 烷基、或者被1~3个 $C_6 \sim C_{10}$ 芳基取代的 $C_1 \sim C_4$ 烷基;

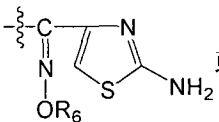
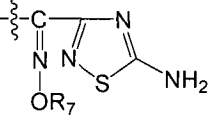
R_4 和 R_5 均为氢或者成环使  为  。

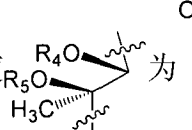
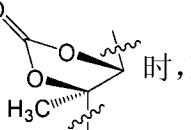
[0012] 本发明中,较佳的,R为被1个苯基取代或未取代的 $C_1 \sim C_{15}$ 烷基,被1个溴取代或

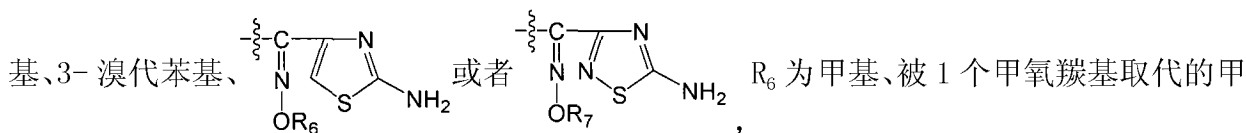
未取代的苯基,  或者  ; R_6 和 R_7 各自的为 $C_1 \sim C_3$ 烷基、被1个连接 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基的羰基取代的 $C_1 \sim C_3$ 烷基、或者被3个苯基取代的 $C_1 \sim C_3$ 烷基; R_4 和

R_5 均为氢或者成环使  为  。

[0013] 最佳的,当 R_4 和 R_5 均为氢时,R为甲基、十五烷基、异丙基、叔丁基、苯基、苄基、

 或者  , R_6 为甲基、被1个连接甲氧基的羰基取代的甲基、被2个甲基和1个叔丁氧羰基取代的甲基、或者被3个苯基取代的甲基, R_7 为甲基;

[0014] 当 R_4 和 R_5 成环使  为  时,R为甲基、十五烷基、异丙基、苯基、苄基、



基、被 2 个甲基和 1 个叔丁氧羰基取代的甲基或者被 3 个苯基取代的甲基, R₇ 为甲基。

[0015] 上述最佳的化合物 I 即为如下具体化合物:

[0016] 4''-(2-乙酰基)肼基甲酸酯阿奇霉素(化合物 1)、

[0017] 4''-(2-十六碳酰基)肼基甲酸酯阿奇霉素(化合物 2)、

[0018] 4''-[2-(2-甲基丙酰基)]肼基甲酸酯阿奇霉素(化合物 3)、

[0019] 4''-[2-(2,2-二甲基丙酰基)]肼基甲酸酯阿奇霉素(化合物 4)、

[0020] 4''-(2-苯甲酰基)肼基甲酸酯阿奇霉素(化合物 5)、

[0021] 4''-(2-苯乙酰基)肼基甲酸酯阿奇霉素(化合物 6)、

[0022] 4''-{2-[2-甲氧亚氨基-2-(2-氨基噻唑-4-基)]乙酰基}肼基甲酸酯阿奇霉素(化合物 7)、

[0023] 4''-{2-[2-甲氧羰基甲氧亚氨基-2-(2-氨基噻唑-4-基)]乙酰基}肼基甲酸酯阿奇霉素(化合物 8)、

[0024] 4''-{2-[2-(1-甲基-1-叔丁氧羰基)乙氧亚氨基-2-(2-氨基噻唑-4-基)]乙酰基}肼基甲酸酯阿奇霉素(化合物 9)、

[0025] 4''-{2-[2-三苯甲氧亚氨基-2-(2-氨基噻唑-4-基)]乙酰基}肼基甲酸酯阿奇霉素(化合物 10)、

[0026] 4''-{2-[2-甲氧亚氨基-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)]乙酰基}肼基甲酸酯阿奇霉素(化合物 11)、

[0027] 11,12-环碳酸酯-4''-(2-乙酰基)肼基甲酸酯阿奇霉素(化合物 12)、

[0028] 11,12-环碳酸酯-4''-(2-十六碳酰基)肼基甲酸酯阿奇霉素(化合物 13)、

[0029] 11,12-环碳酸酯-4''-[2-(2-甲基丙酰基)]肼基甲酸酯阿奇霉素(化合物 14)、

[0030] 11,12-环碳酸酯-4''-(2-苯甲酰基)肼基甲酸酯阿奇霉素(化合物 15)、

[0031] 11,12-环碳酸酯-4''-(2-苯乙酰基)肼基甲酸酯阿奇霉素(化合物 16)、

[0032] 11,12-环碳酸酯-4''-[2-(3-溴苯甲酰基)]肼基甲酸酯阿奇霉素(化合物 17)、

[0033] 11,12-环碳酸酯-4''-{2-[2-甲氧亚氨基-2-(2-氨基噻唑-4-基)]乙酰基}肼基甲酸酯阿奇霉素(化合物 18)、

[0034] 11,12-环碳酸酯-4''-{2-[2-甲氧羰基甲氧亚氨基-2-(2-氨基噻唑-4-基)]乙酰基}肼基甲酸酯阿奇霉素(化合物 19)、

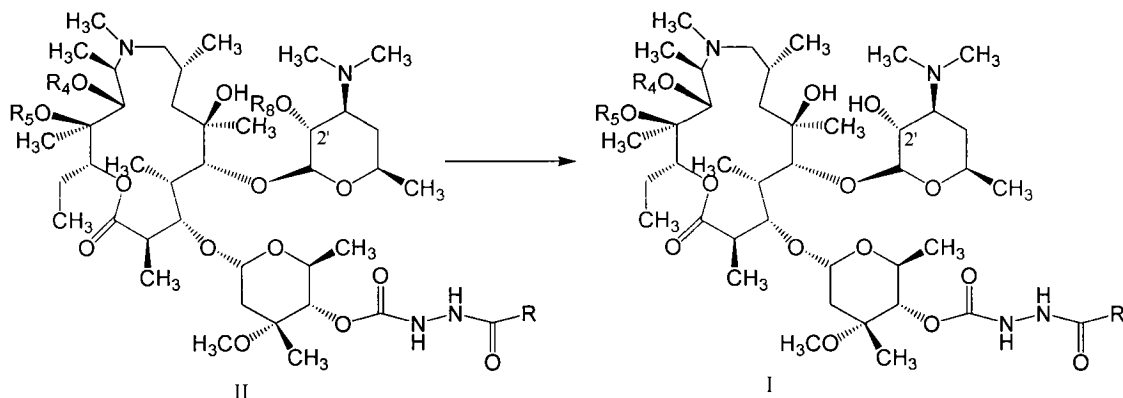
[0035] 11,12-环碳酸酯-4''-{2-[2-(1-甲基-1-叔丁氧羰基)乙氧亚氨基-2-(2-氨基噻唑-4-基)]乙酰基}肼基甲酸酯阿奇霉素(化合物 20)、

[0036] 11,12-环碳酸酯-4''-{2-[2-三苯甲氧亚氨基-2-(2-氨基噻唑-4-基)]乙酰基}肼基甲酸酯阿奇霉素(化合物 21)、

[0037] 或者 11,12-环碳酸酯-4''-{2-[2-甲氧亚氨基-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)]乙酰基}肼基甲酸酯阿奇霉素(化合物 22)。

[0038] 本发明进一步涉及上述化合物 I 的制备方法,其包含下列步骤:将化合物 II 进行脱去 2' 位羟基的酰基保护基 R₆ 的反应,即可;

[0039]

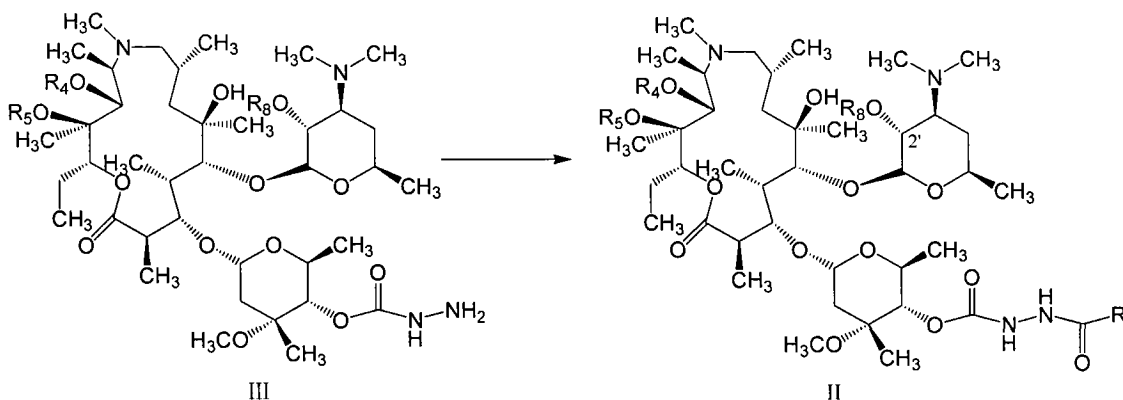


[0040] 其中, R_4 、 R_5 和 R 的定义均同前所述, R_8 为本领域常用的酰基保护基, 如乙酰基 (Ac)、丙酰基或苯甲酰基, 优选乙酰基。

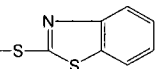
[0041] 其中, 所述的脱去 2' 位羟基保护基 R_8 的反应方法和条件均可为本领域此类反应的常规方法和条件, 当 R_8 为乙酰基时, 本发明优选下述方法和条件: 在温度 0°C ~ 回流温度下, 在甲醇中, 化合物 II 进行脱去 2' - 羟基保护基 Ac 的反应, 即可; 其中, 所述的甲醇与化合物 II 的体积质量比较佳的为 $0.1 \sim 100\text{ml/g}$, 更佳的为 $1 \sim 50\text{ml/g}$; 所述的温度可以为 $10^\circ\text{C} \sim 50^\circ\text{C}$ 或者回流温度, 较佳的为回流温度; 所述的反应的时间较佳的以检测反应完全为止, 一般为 $2 \sim 48$ 小时。

[0042] 本发明中, 所述的化合物 II 可由下列方法制得: 将化合物 III 进行氨基的酰化反应, 即可;

[0043]

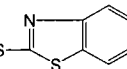
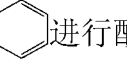
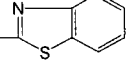


[0044] 其中, R_4 、 R_5 、 R 和 R_8 的定义均同前所述。

[0045] 其中, 所述的氨基的酰化反应的方法和条件均可为本领域此类反应的常规方法和条件, 可以将化合物 III 与酸 RCOOH 或酯 RCOOR' 、 RCOSR' 进行酰化反应, R 的定义同前所述, R' 可以根据本领域常识进行选择, 以使 RCOOR' 或 RCOSR' 有与氨基进行酰化反应的活性即可, RCOSR' 优选 $\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{S}-$ .

[0046] 当化合物 III 与酸 RCOOH 进行反应时, 较佳的步骤如下: 有机溶剂中, 在缩合剂的作用下, 化合物 III 与酸 RCOOH 进行酰化反应, 即可。其中, 所述的缩合剂较佳的为 N , N' - 二异丙基碳二亚胺、 N - 乙基 - N' - (3- 二甲氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐和 N , N' - 二环己基碳二亚胺 (DCC) 中的一种或多种, 更佳的为 DCC; 缩合剂的用量较佳的为化合物 III 摩尔量的 $0.5 \sim 10$ 倍, 更佳的为 $2 \sim 5$ 倍; 所述的酸 RCOOH 的用量较佳的为化合物 III 摩

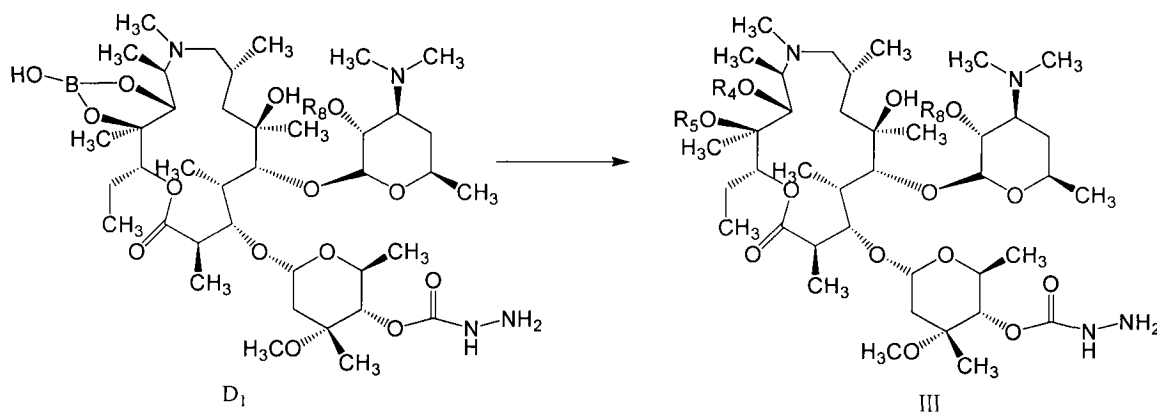
尔量的 1 ~ 10 倍, 更佳的为 2 ~ 5 倍; 所述的有机溶剂较佳的为乙酸乙酯 (EtOAc)、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、二氯甲烷 (CH_2Cl_2)、二甲亚砜 (DMSO) 和四氢呋喃 (THF) 中的一种或多种, 更佳的为 CH_2Cl_2 ; 有机溶剂与化合物 III 的体积质量比较佳的为 1 ~ 20ml/g; 反应的温度较佳的为 0 ~ 80°C, 更佳的为 10 ~ 40°C; 反应的时间较佳的以检测反应完全为止, 一般为 5 ~ 50 小时。

[0047] 当化合物 III 与酯 RCOOR' 或 $\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{S}-$  进行反应时, 较佳的步骤如下: 有机溶剂中, 化合物 III 与酯 RCOOR' 或 $\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{S}-$  进行酰化反应, 即可。其中, 所述的酯 RCOOR' 或 $\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{S}-$  的用量较佳的为化合物 III 摩尔量的 1 ~ 5 倍, 更佳的为 1 ~ 2 倍; 所述的有机溶剂较佳的为 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、二氯甲烷 (CH_2Cl_2)、二甲亚砜 (DMSO) 和四氢呋喃 (THF) 中的一种或多种, 更佳的为二氯甲烷 (CH_2Cl_2); 有机溶剂与化合物 III 的体积质量比较佳的为 1 ~ 20ml/g; 反应的温度较佳的为 -10 ~ 10°C, 更佳的为 -5 ~ 5°C; 反应的时间较佳的以检测反应完全为止, 一般为 2 ~ 10 小时。

[0048] 本发明中, 所述的化合物 III 较佳的由下列方法中的任一种制得:

[0049] (1) 当化合物 III 中的 R_4 和 R_5 均为氢时, 将化合物 D_1 进行环硼酸酯的水解反应, 即可;

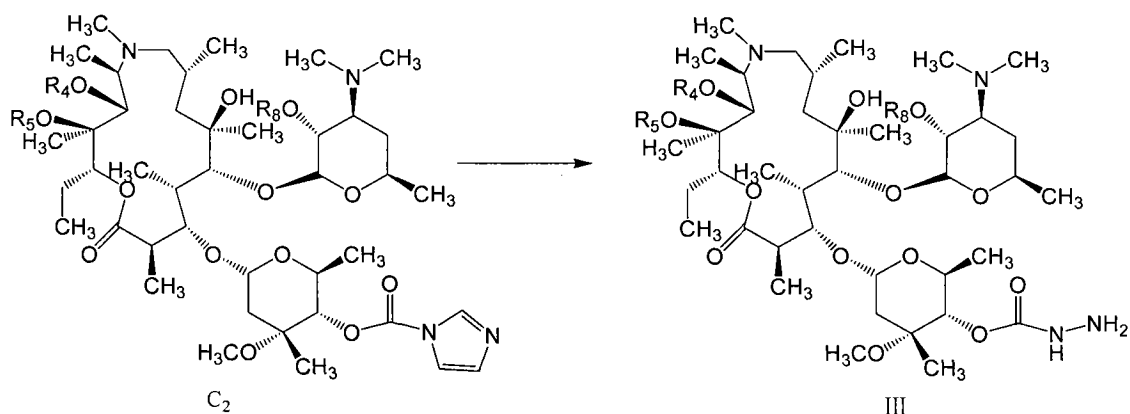
[0050]



[0051] (2) 当化合物 III 中的 R_4 和 R_5 成环使  为  时, 将化合物 C_2 和

肼进行反应, 即可。

[0052]



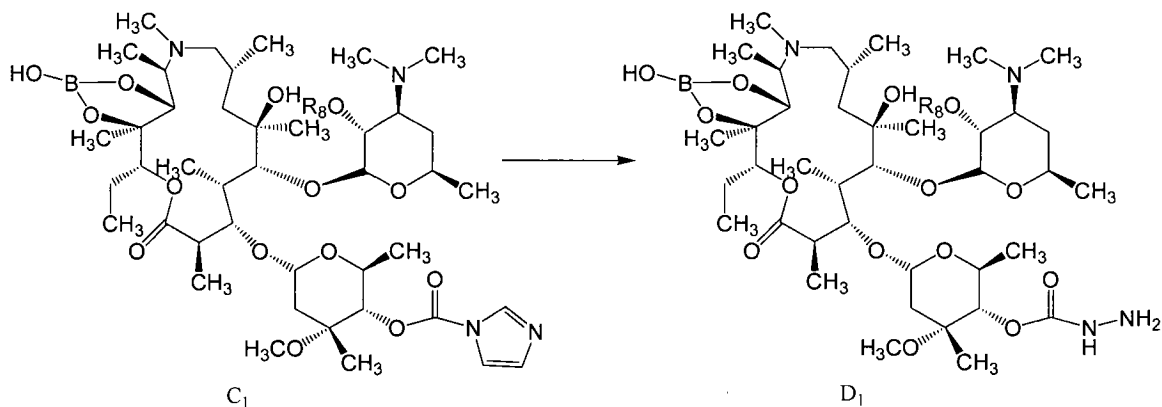
[0053] 其中,两方法中 R₈ 的定义均同前所述,所述的方法(1)中的水解反应的方法和条件均可为本领域此类反应的常规方法和条件,本发明特别优选下述方法和条件:有机溶剂中,在无机酸的作用下,将化合物 D₁ 进行环硼酸酯的水解反应,即可。其中,所述的无机酸较佳的为盐酸、硫酸和磷酸中的一种或多种,更佳的为盐酸;无机酸的用量较佳的为化合物 D₁ 摩尔量的 3~8 倍,更佳的为 5~6 倍;所述的有机溶剂较佳的为乙酸乙酯 (EtOAc)、乙醇 (EtOH) 和二氯甲烷 (CH₂Cl₂) 中的一种或多种,更佳的为 EtOAc;有机溶剂与化合物 D₁ 的体积质量比较佳的为 1~20ml/g;反应的温度较佳的为 -10~30℃,更佳的为 0~10℃;反应的时间较佳的以检测反应完全为止,一般为 0.3~1 小时。

[0054] 本发明中,化合物 D₁ 是由化合物 C₁ 反应制得,为操作方便,避免化合物变质,在经过由化合物 C₁ 制化合物 D₁ 的反应之后,不将产物化合物 D₁ 分离出来,而直接进行制备化合物 III 的反应。本发明假设化合物 C₁ 完全转化为 D₁,因此,在由化合物 D₁ 制化合物 III 的反应中,与化合物 D₁ 相关的各物质的量均可参照化合物 C₁。

[0055] 所述的方法(2)中的反应的方法和条件均为此类反应的常规方法和条件,本发明特别优选下述方法和条件:极性非质子溶剂中,将化合物 C₂ 与水合肼反应,即可。其中,所述的水合肼的质量分数较佳的为 50%~100%,更佳的为 85%;肼的用量较佳的为化合物 C₂ 摩尔量的 1~20 倍,更佳的为 2~10 倍;所述的极性非质子溶剂较佳的为 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲亚砜 (DMSO) 和四氢呋喃 (THF) 中的一种或多种,更佳的为 DMF;极性非质子溶剂与化合物 C₂ 的体积质量比较佳的为 1~20ml/g;反应的温度较佳的为 -10~10℃,更佳的为 -5~5℃;反应的时间较佳的以检测反应完全为止,一般为 1~6 小时。

[0056] 本发明中,所述的化合物 D₁ 可由下列方法制得:将化合物 C₁ 和肼进行反应,即可。

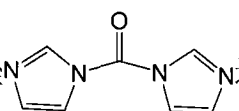
[0057]



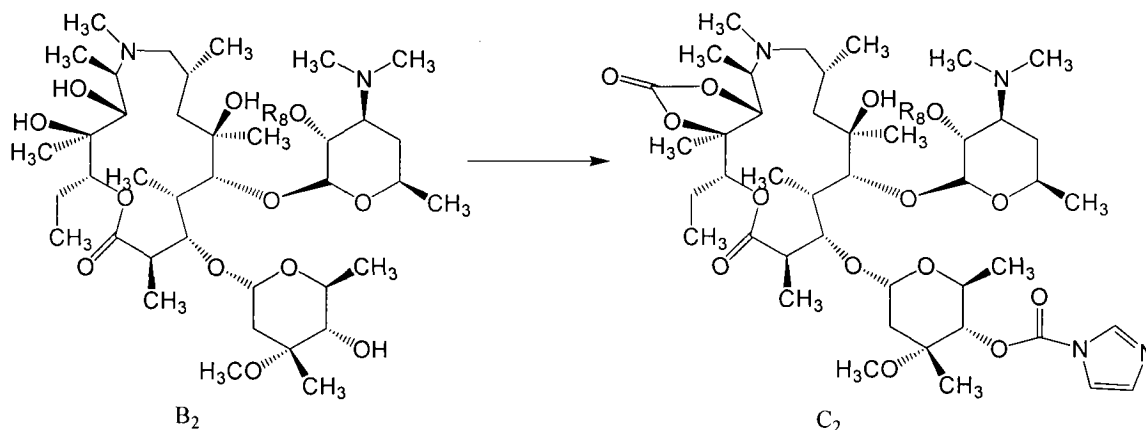
[0058] 其中, R₈ 的定义同前所述,反应的方法和条件均为此类方法的常规方法和条件,本

发明特别优选下述方法和条件：极性非质子溶剂中，将化合物 C₁ 与水合肼反应，即可。其中，所述的水合肼的质量分数较佳的为 50%~100%，更佳的为 85%；肼的用量较佳的为化合物 C₁ 摩尔量的 1~20 倍，更佳的为 2~10 倍；所述的极性非质子溶剂较佳的为 DMF、DMSO 和 THF 中的一种或多种，更佳的为 DMF；极性非质子溶剂与化合物 C₁ 的体积质量比较佳的为 1~20ml/g；反应的温度较佳的为 -10~10℃，更佳的为 -5~5℃；反应的时间较佳的以检测反应完全为止，一般为 1~6 小时。

[0059] 本发明中，所述的化合物 C₂ 可由下列方法制得：有机溶剂中，在碱的作用下，将化

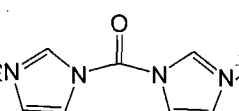
合物 B₂ 和羰基二咪唑  进行反应，即可；

[0060]

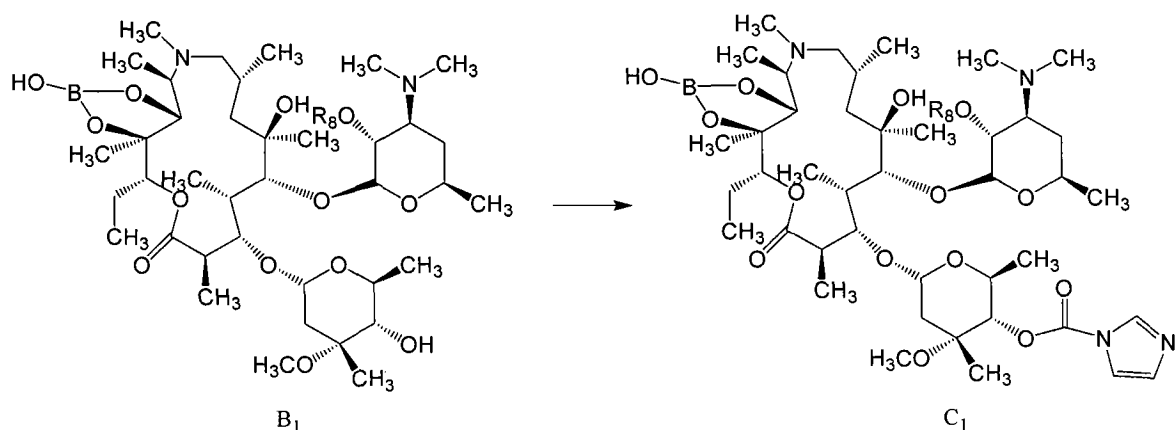


[0061] 其中，R₈ 的定义同前所述，所述的反应的方法和条件均可为此类反应的常规方法和条件，优选的方法和条件如下：惰性气体保护下，极性非质子溶剂中，在无机强碱的作用下，将化合物 B₂ 和羰基二咪唑进行反应，即可；其中，所述的惰性气体可以为氮气和 / 或氩气；所述的无机强碱较佳的为氢化铝锂 (LiAlH₄)、氢化钠 (NaH) 和正丁基锂 (n-BuLi) 中的一种或多种，更佳的为氢化钠；无机强碱的用量较佳的为化合物 B₂ 摩尔量的 0.5~10 倍，更佳的为 1~5 倍；所述的羰基二咪唑的用量较佳的为化合物 B₂ 摩尔量的 1~20 倍，更佳的为 3~6 倍；所述的极性非质子溶剂较佳的为 DMF、DMSO 和 THF 中的一种或多种，更佳的为 DMF；所述的极性非质子溶剂与化合物 B₂ 的体积质量比较佳的为 1~20ml/g；反应的温度较佳的为 -10~10℃，更佳的为 -5~5℃；反应的时间较佳的以检测反应完全为止，一般为 1~6 小时。

[0062] 本发明中，所述的化合物 C₁ 可由下列方法制得：在碱的作用下，有机溶剂中，将化

合物 B₁ 和羰基二咪唑  进行反应，即可。

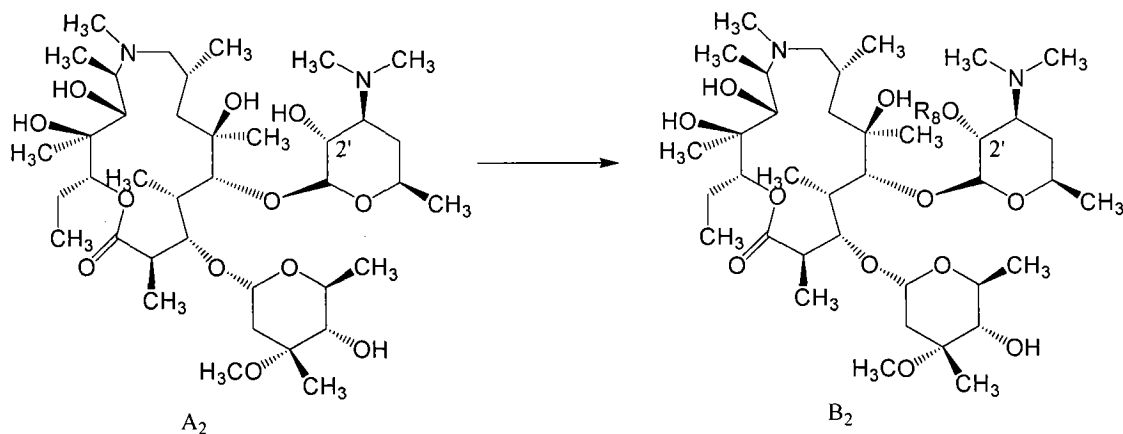
[0063]



[0064] 其中, R_8 的定义同前所述, 所述的反应的方法和条件均可为此类反应的常规方法和条件, 优选的方法和条件如下: 惰性气体保护下, 极性非质子溶剂中, 在无机强碱的作用下, 将化合物 B_1 和羰基二咪唑进行反应, 即可; 其中, 所述的惰性气体可以为氮气和 / 或氩气; 所述的无机强碱较佳的为 $LiAlH_4$ 、 NaH 和 $n-BuLi$ 中的一种或多种, 更佳的为氢氧化钠; 无机强碱的用量较佳的为化合物 B_1 摩尔量的 0.5 ~ 10 倍, 更佳的为 1 ~ 5 倍; 所述的羰基二咪唑的用量较佳的为化合物 B_1 摩尔量的 1 ~ 20 倍, 更佳的为 3 ~ 6 倍; 所述的极性非质子溶剂较佳的为 DMF、DMSO 和 THF 中的一种或多种, 更佳的为 DMF; 所述的极性非质子溶剂与化合物 B_1 的体积质量比较佳的为 1 ~ 20ml/g; 反应的温度较佳的为 $-10 \sim 10^\circ C$, 更佳的为 $-5 \sim 5^\circ C$; 反应的时间较佳的以检测反应完全为止, 一般为 1 ~ 6 小时。

[0065] 本发明中, 所述的化合物 B_2 可由下列方法制得: 将化合物 A_2 进行 2' 位羟基的酰化反应, 即可;

[0066]



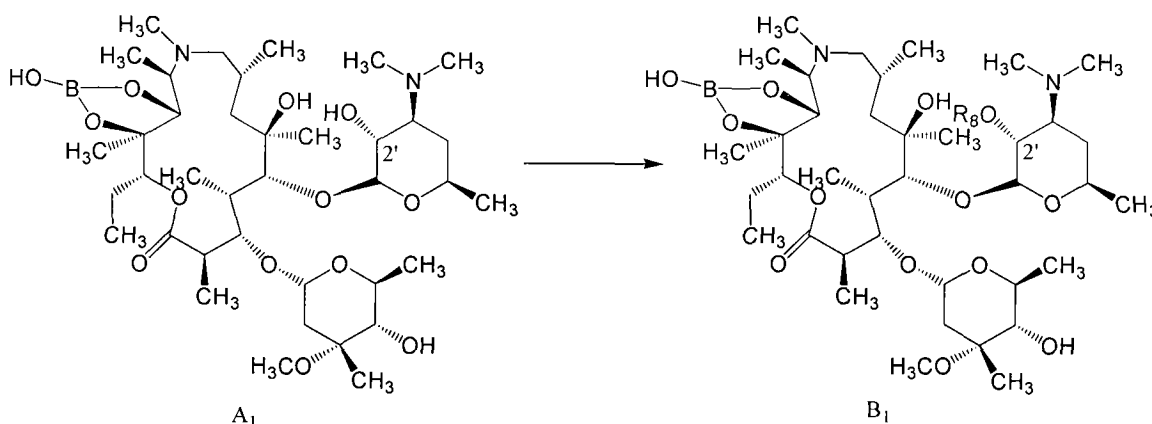
[0067] 其中, R_8 的定义同前所述。

[0068] 其中, 所述的酰化反应的方法和条件均可为本领域此类反应的常规方法和条件, 当 R_8 为乙酰基时, 本发明优选下述方法和条件: 有机溶剂中, 将化合物 A_2 和乙酸酐进行反应, 即可; 其中, 所述的乙酸酐的用量较佳的为化合物 A_2 摩尔量的 1 ~ 2 倍, 更佳的为 1 ~ 1.5 倍; 所述的有机溶剂较佳的为乙酸乙酯 ($EtOAc$)、乙腈 (CH_3CN) 和二氯甲烷 (CH_2Cl_2) 中的一种或多种, 更佳的为 CH_2Cl_2 ; 所述的有机溶剂与化合物 A_2 的体积质量比较佳的为 1 ~ 20ml/g; 反应的温度较佳的为 $0 \sim 40^\circ C$; 反应的时间较佳的以检测反应完全为止, 一般为 1 ~ 20 小时。

[0069] 本发明中, 所述的化合物 B_1 可由下列方法制得: 将化合物 A_1 进行 2' 位羟基的酰化

反应,即可;

[0070]

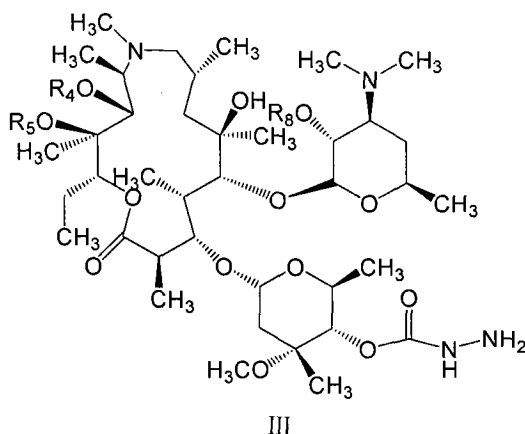


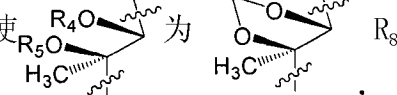
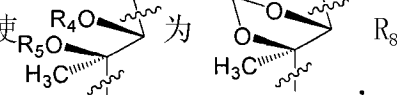
[0071] 其中, R_8 的定义同前所述。所述的酰化反应的方法和条件均可为本领域此类反应的常规方法和条件,当 R_8 为乙酰基时,本发明优选下述方法和条件:有机溶剂中,将化合物 A_1 和乙酸酐进行反应,即可;其中,所述的乙酸酐的用量较佳的为化合物 A_1 摩尔量的 1 ~ 2 倍,更佳的为 1 ~ 1.5 倍;所述的有机溶剂较佳的为 EtOAc、 CH_3CN 和 CH_2Cl_2 中的一种或多种,更佳的为 CH_2Cl_2 ;所述的有机溶剂与化合物 A_1 的体积质量比较佳的为 1 ~ 20ml/g;反应的温度较佳的为 0 ~ 40°C;反应的时间较佳的以检测反应完全为止,一般为 1 ~ 20 小时。

[0072] 本发明的制备方法中,上述各工艺步骤的优选条件可任意组合,即得到本发明的各较佳实例。

[0073] 本发明还涉及制备阿奇霉素衍生物 I 的中间体 III;

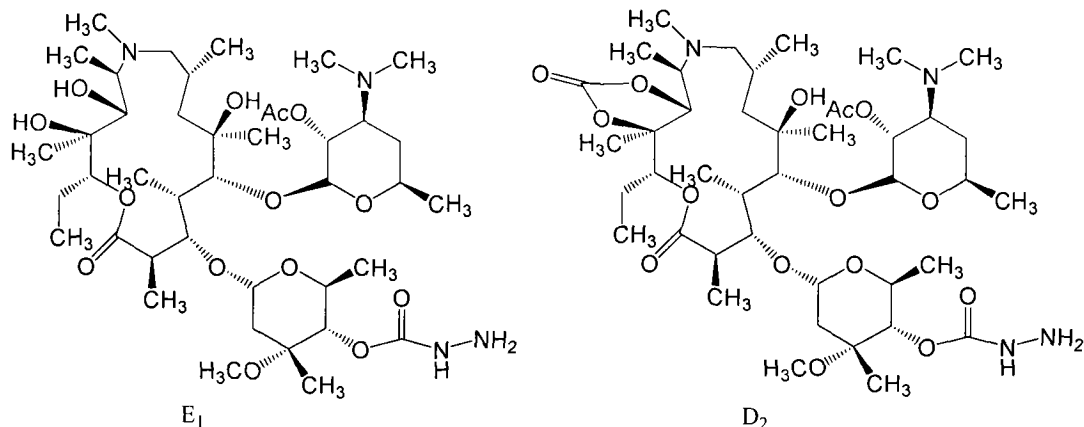
[0074]



[0075] 其中, $R_4 = R_5 = H$, R_8 为乙酰基;或者 R_4 和 R_5 成环使  为  R_8 ,

为乙酰基,即化合物 E_1 或 D_2 。

[0076]

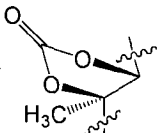


[0077] 本发明进一步涉及上述化合物 I 在制备抗菌药物中的应用。其中,所述的抗菌药物较佳的为预防或治疗细菌感染性疾病的药物。

[0078] 本发明中,化合物 A₁ 和 A₂ 的制备方法可参照文献 J. Org. Chem. 1997, 62, 7479-7481。

[0079] 除特殊说明外,本发明涉及的原料及试剂均市售可得。

[0080] 本发明中,当 R₄ = R₅ = H 时,化合物 II 即为化合物 F₁; 当 R₄ 和 R₅ 成环使

为  时,化合物 II 即为化合物 E₂。

[0081] 本发明的积极进步效果在于:本发明的阿奇霉素衍生物具有较强的抗菌活性,尤其对革兰阳性菌的抗菌活性较强,对部分革兰阳性菌的抗菌活性要优于阿奇霉素。

具体实施方式

[0082] 下面用实施例来进一步说明本发明,但本发明并不受其限制。

[0083] 表 1 为本发明的阿奇霉素衍生物 I 中最佳的各具体化合物的结构,其中,系列一为 4''-取代酰肼基甲酸酯阿奇霉素;系列二为 11,12-环碳酸酯-4''-取代酰肼基甲酸酯阿奇霉素。

[0084] 表 1 本发明的阿奇霉素衍生物 I 中最佳的各具体化合物的结构

[0085] (其中 R₆ 均为乙酰基 Ac)

化合物	R	R ₄ 、R ₅	
系列一	1		R ₄ = R ₅ = H
	2		
	3		
	4		
	5		
	6		
	7		
	8		
	9		
	10		
	11		
系列二	12		R ₄ +R ₅ =
	13		

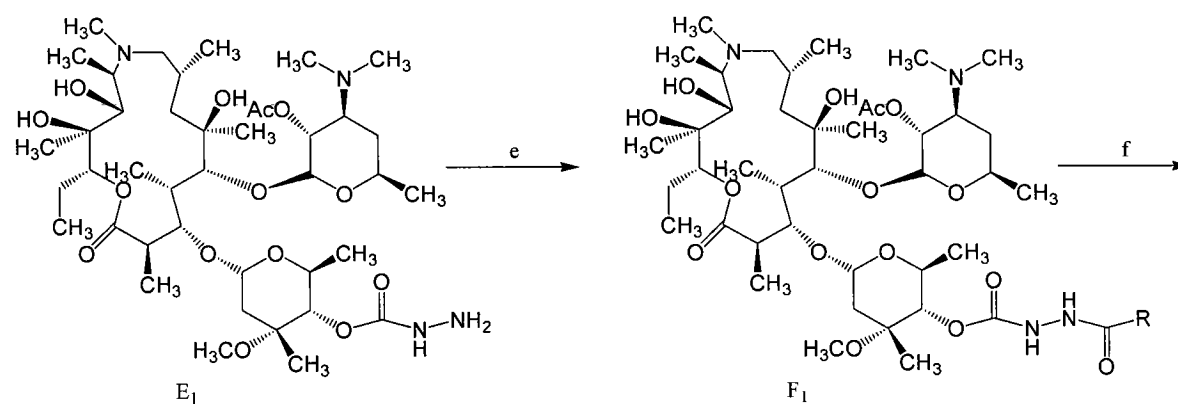
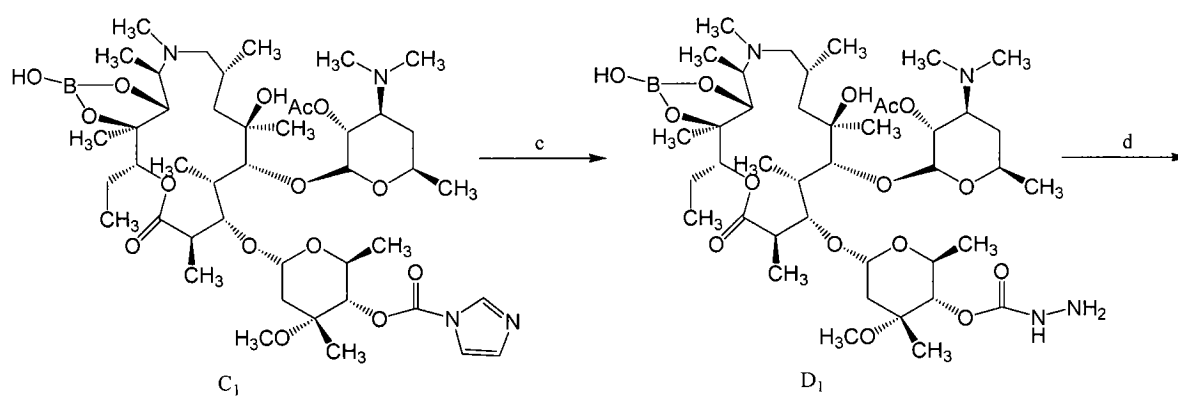
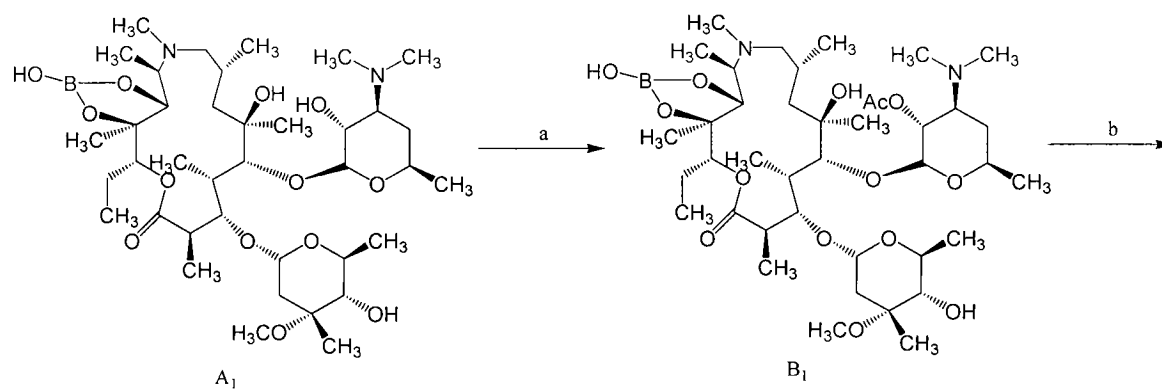
[0086]

[0087]

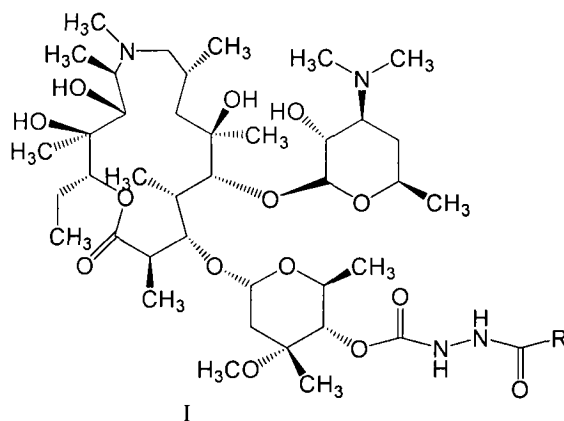
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	

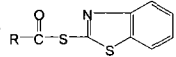
[0088] 其中,系列一化合物的合成路线如下:

[0089]



[0090]



[0091] a :Ac₂O ; b :CDI, NaH ; c :85 % a. q. NH₂NH₂ ; d :HCl ; e :RCOOH, DCC ; or  ; f :CH₃OH.

[0092] 系列一化合物的合成步骤 :

[0093] 化合物 B₁ 的合成

[0094] 将 11,12-环硼酸酯阿奇霉素 (A₁) (100.0g, 0.13mol) 加至二氯甲烷 (300.0ml) 中, 缓慢加入乙酸酐 (18.3ml, 0.19mol), 室温 (25℃) 下搅拌 15h 后加入水 (120.0ml), 搅拌 30min, 滴加 3N 氢氧化钠溶液至 pH = 7.0 ~ 7.5, 搅拌 30min, 分出有机相, 水洗, 合并水相, 调 pH = 9.3 ~ 9.7, 用二氯甲烷抽提, 干燥, 过滤, 抽干, 以丙酮重结晶, 得 2'-O-乙酰基-11,12-环硼酸酯阿奇霉素 (B₁), 收率 78%。

[0095] 化合物 C₁ 的合成

[0096] 将 2'-O-乙酰基-11,12-环硼酸酯阿奇霉素 (B₁) (30.0g, 0.0368mol) 溶解于干燥 N,N-二甲基甲酰胺中 (150.0ml), 充 N₂, 冷至 -8.0℃, 逐批加入氢化钠 (5.15g, 0.129mol), 温度低于 -5.0℃, 搅拌 17min, 滴加羰基二咪唑 /N,N-二甲基甲酰胺溶液 (17.88g, 0.1103mol/150.0ml), 温度低于 -4.0℃, 30min 滴毕。0.0℃ 搅拌 1.5h, 倒入水 (400.0ml) 中, 二氯甲烷萃取, 洗涤, 干燥, 过滤, 抽干得 2'-O-乙酰基-11,12-环硼酸酯-4''-咪唑甲酸酯阿奇霉素 (C₁), 收率 94%。

[0097] 化合物 E₁ 的合成

[0098] 将 2'-O-乙酰基-11,12-环硼酸酯-4''-咪唑甲酸酯阿奇霉素 (C₁) (20.0g, 0.022mol) 溶解于干燥 N,N-二甲基甲酰胺中 (80.0ml), 0.0℃ 滴加 85% 水合肼 (6.28ml, 0.110mol), 搅拌 2.5h, 倒入水 (60.0ml) 中, 加乙酸乙酯, 调 pH = 4.0 ~ 4.5, 迅速分出水相。水相调 pH = 9.7, 乙酸乙酯萃取, 萃取液冷至 0.0℃, 加 1N 冰盐酸 (120.0ml), 搅拌 50min, 调 pH = 8 ~ 9, 分出有机相, 洗涤, 干燥, 过滤, 抽干得粗品 (14.9g)。以乙腈 (47.7ml) 结晶, 得 2'-O-乙酰基-4''-肼基甲酸酯阿奇霉素 (E₁), 收率 50%。化合物 E₁: MS (ESI⁺, m/e) : 850 [M+H]⁺。

[0099] 化合物 B₁ 的合成

[0100] 将 11,12-环硼酸酯阿奇霉素 (A₁) (100.0g, 0.13mol) 加至乙酸乙酯 (300.0ml) 中, 缓慢加入乙酸酐 (0.13mol), 0℃ ~ 25℃ 下搅拌 15h 后加入水 (120.0ml), 搅拌 30min, 滴加 3N 氢氧化钠溶液至 pH = 7.0 ~ 7.5, 搅拌 30min, 分出有机相, 水洗, 合并水相, 调 pH = 9.3 ~ 9.7, 用二氯甲烷抽提, 干燥, 过滤, 抽干, 以丙酮重结晶, 得 2'-O-乙酰基-11,12-环硼酸酯阿奇霉素 (B₁), 收率 70%。

[0101] 化合物 C₁ 的合成

[0102] 将 2'-O-乙酰基-11,12-环硼酸酯阿奇霉素 (B₁) (30.0g, 0.0368mol) 溶解于干燥二甲亚砜中 (150.0ml), 充 Ar₂, 冷至 -8.0℃, 逐批加入 LiAlH₄ (0.0184mol), 温度低于 -5.0℃, 搅拌 17min, 滴加羰基二咪唑 / 二甲亚砜溶液 (0.0368mol/150.0ml), 温度低于 -4.0℃, 30min 滴毕。-10℃ 搅拌 1.5h, 倒入水 (400.0ml) 中, 二氯甲烷萃取, 洗涤, 干燥, 过滤, 抽干得 2'-O-乙酰基-11,12-环硼酸酯-4"-咪唑甲酸酯阿奇霉素 (C₁), 收率 85%。

[0103] 化合物 E₁ 的合成

[0104] 将 2'-O-乙酰基-11,12-环硼酸酯-4"-咪唑甲酸酯阿奇霉素 (C₁) (20.0g, 0.022mol) 溶解于干燥二甲亚砜中 (80.0ml), -10℃ 滴加 50% 水合肼 (0.022mol), 搅拌 4h, 倒入水 (60.0ml) 中, 加二氯甲烷, 调 pH = 4.0 ~ 4.5, 迅速分出水相。水相调 pH = 9.7, 二氯甲烷萃取, 萃取液冷至 -10℃, 加 1N 冰硫酸 (0.066mol), 搅拌 50min, 调 pH = 8 ~ 9, 分出有机相, 洗涤, 干燥, 过滤, 抽干得粗品 (13.41g)。以乙腈 (47.7ml) 结晶, 得 2'-O-乙酰基-4"-肼基甲酸酯阿奇霉素 (E₁), 收率 45%。

[0105] 化合物 B₁ 的合成

[0106] 将 11,12-环硼酸酯阿奇霉素 (A₁) (100.0g, 0.13mol) 加至乙腈 (300.0ml) 中, 缓慢加入乙酸酐 (0.26mol), 25℃ ~ 40℃ 下搅拌 15h 后加入水 (120.0ml), 搅拌 30min, 滴加 3N 氢氧化钠溶液至 pH = 7.0 ~ 7.5, 搅拌 30min, 分出有机相, 水洗, 合并水相, 调 pH = 9.3 ~ 9.7, 用二氯甲烷抽提, 干燥, 过滤, 抽干, 以丙酮重结晶, 得 2'-O-乙酰基-11,12-环硼酸酯阿奇霉素 (B₁), 收率 69%。

[0107] 化合物 C₁ 的合成

[0108] 将 2'-O-乙酰基-11,12-环硼酸酯阿奇霉素 (B₁) (30.0g, 0.0368mol) 溶解于干燥四氢呋喃中 (150.0ml), 充 Ar₂, 冷至 -8.0℃, 逐批加入正丁基锂 (0.368mol), 温度低于 -5.0℃, 搅拌 17min, 滴加羰基二咪唑 / 和四氢呋喃溶液 (0.736mol/150.0ml), 温度低于 -4.0℃, 30min 滴毕。10℃ 搅拌 1.5h, 倒入水 (400.0ml) 中, 二氯甲烷萃取, 洗涤, 干燥, 过滤, 抽干得 2'-O-乙酰基-11,12-环硼酸酯-4"-咪唑甲酸酯阿奇霉素 (C₁), 收率 83%。

[0109] 化合物 E₁ 的合成

[0110] 将 2'-O-乙酰基-11,12-环硼酸酯-4"-咪唑甲酸酯阿奇霉素 (C₁) (20.0g, 0.022mol) 溶解于干燥四氢呋喃中 (80.0ml), 10℃ 滴加 90% 水合肼 (0.44mol), 搅拌 4h, 倒入水 (60.0ml) 中, 加乙酸乙酯, 调 pH = 4.0 ~ 4.5, 迅速分出水相。水相调 pH = 9.7, 二氯甲烷萃取, 将萃取液蒸干, 加入乙醇, 加 1N 冰磷酸 (0.176mol), 在 30℃ 搅拌 50min, 调 pH = 8 ~ 9, 倒入水中, 二氯甲烷萃取, 洗涤, 干燥, 过滤, 抽干得粗品 (13.41g)。以乙腈 (47.7ml) 结晶, 得 2'-O-乙酰基-4"-肼基甲酸酯阿奇霉素 (E₁), 收率 43%。

[0111] 4"-取代酰肼基甲酸酯阿奇霉素 (I) 的合成 (通法一)

[0112] 将 2'-O-乙酰基-4"-肼基甲酸酯阿奇霉素 (E₁) (0.353mmol) 溶解于 5mL 二氯甲烷中, 加入取代的酸 (1.767mmol) 和 N,N'-二环己基碳二亚胺 (DCC) (1.767mmol), 10℃ ~ 80℃ 搅拌反应 10 ~ 50 小时, 分离纯化得中间体 2'-O-乙酰基-4"-取代酰肼基甲酸酯阿奇霉素 (F₁)。

[0113] 将 2'-O-乙酰基-4"-取代酰肼基甲酸酯阿奇霉素 (F₁) 溶于甲醇 (5.0ml) 中, 回流 16 ~ 24h, 抽干, 分离纯化得本发明的阿奇霉素衍生物 (I), 收率 10% ~ 63%。

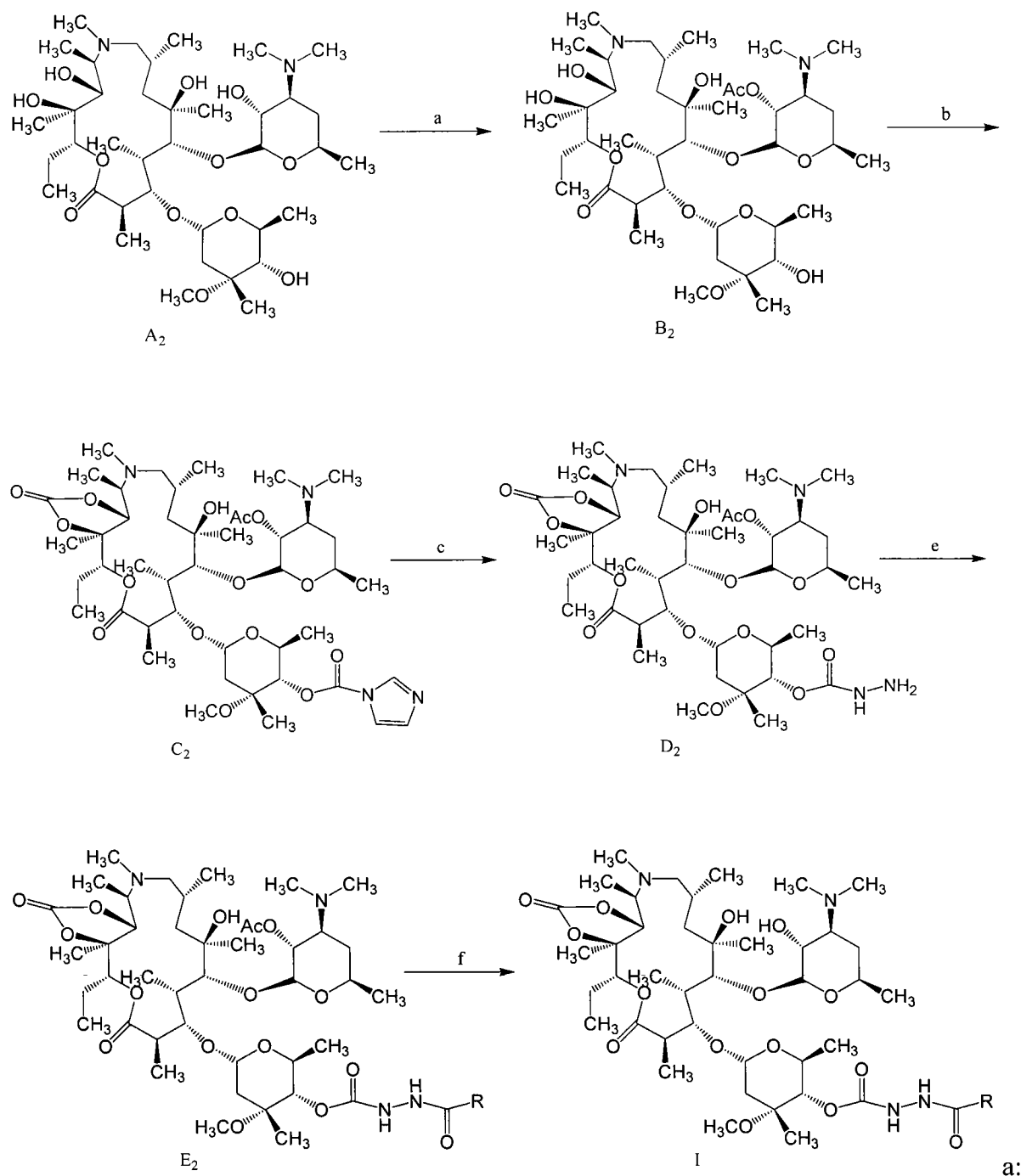
[0114] 4''-取代酰肼基甲酸酯阿奇霉素(I)的合成(通法二)

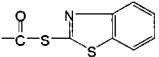
[0115] 将2'-O-乙酰基-4''-肼基甲酸酯阿奇霉素(E₁)(2.356mmol)溶解于15mL二氯甲烷中,加入取代的活性酯(2.591mmol),-10℃~10℃搅拌反应3~5小时,分离纯化得中间体2'-O-乙酰基-4''-取代酰肼基甲酸酯阿奇霉素(F₁)。

[0116] 将2'-O-乙酰基-4''-取代酰肼基甲酸酯阿奇霉素(F₁)溶于甲醇(10.0ml)中,10℃~50℃搅拌反应24~96小时,抽干,分离纯化得本发明的阿奇霉素衍生物(I),收率21%~39%。

[0117] 系列二化合物的合成路线如下:

[0118]



[0119] Ac₂O ; b : CDI, NaH ; c : 85% a. q. NH₂NH₂ ; e : RCOOH, DCC ; or  ; f : CH₃OH.

[0120] 系列二化合物的合成步骤：

[0121] 化合物 B₂ 的合成

[0122] 将阿奇霉素 (A₂) (20.0g, 0.0261mol) 加至二氯甲烷 (80.0ml) 中, 缓慢加入乙酸酐 (3.7ml, 0.0391mol), 室温下 (25℃) 搅拌 18h 后加入水 (50.0ml), 搅拌 30min, 滴加 3N 氢氧化钠溶液至 pH = 9.3 ~ 9.7, 搅拌 15min, 分出有机相, 水洗, 合并水相, 用二氯甲烷抽提, 干燥, 过滤, 抽干, 得 2'-O-乙酰基阿奇霉素 (B₂), 收率 96.9%。

[0123] 化合物 C₂ 的合成

[0124] 将 2'-O-乙酰基阿奇霉素 (B₂) (15.0g, 0.0190mol) 溶解于干燥 N,N-二甲基甲酰胺中 (80.0ml), 充 N₂, 冷至 -8.0℃, 逐批加入氢化钠 (3.0g, 0.075mol), 温度低于 -5.0℃, 搅拌 15min, 滴加羰基二咪唑 /N,N-二甲基甲酰胺溶液 (12.0g, 0.074mol/80.0ml), 温度低于 -5.0℃, 19min 滴毕。0.0℃ 搅拌 4h, 倒入水 (600.0ml) 中, 乙酸乙酯萃取, 洗涤, 干燥, 过滤, 抽干得 2'-O-乙酰基-11,12-环碳酸酯-4"-咪唑甲酸酯阿奇霉素 (C₂), 收率 88.0%。

[0125] 化合物 D₂ 的合成

[0126] 将 2'-O-乙酰基-11,12-环碳酸酯-4"-咪唑甲酸酯阿奇霉素 (C₂) (17.0g, 0.0187mol) 溶解于干燥 N,N-二甲基甲酰胺中 (80.0ml), 冷至 -5.0℃, 滴加 85% 水合肼 (2.80ml, 0.0491mol), 0.0℃ 搅拌 4h, 倒入水 (300.0ml) 中, 加乙酸乙酯, 调 pH = 4.0 ~ 4.5, 分出水相, 调 pH = 9.7, 乙酸乙酯抽提, 洗涤, 干燥, 过滤, 抽干得粗品 (16.5g)。以乙醚 (82.5ml) 结晶, 得 2'-O-乙酰基-11,12-环碳酸酯-4"-肼基甲酸酯阿奇霉素 (D₂), 收率 61.5%。化合物 D₂: MS (ESI⁺, m/e): 876 [M+H]⁺。

[0127] 化合物 B₂ 的合成

[0128] 将阿奇霉素 (A₂) (20.0g, 0.0261mol) 加至乙酸乙酯 (80.0ml) 中, 缓慢加入乙酸酐 (3.7ml, 0.0261mol), 0℃ ~ 20℃ 搅拌 18h 后加入水 (50.0ml), 搅拌 30min, 滴加 3N 氢氧化钠溶液至 pH = 9.3 ~ 9.7, 搅拌 15min, 分出有机相, 水洗, 合并水相, 用二氯甲烷抽提, 干燥, 过滤, 抽干, 得 2'-O-乙酰基阿奇霉素 (B₂), 收率 89%。

[0129] 化合物 C₂ 的合成

[0130] 将 2'-O-乙酰基阿奇霉素 (B₂) (15.0g, 0.0190mol) 溶解于干燥二甲亚砜中 (80.0ml), 充 Ar₂, 冷至 -8.0℃, 逐批加入 LiAlH₄ (0.0095mol), 温度低于 -5.0℃, 搅拌 15min, 滴加羰基二咪唑 / 二甲亚砜 (0.0190mol/80.0ml), 温度低于 -10℃, 19min 滴毕。0.0℃ 搅拌 4h, 倒入水 (600.0ml) 中, 乙酸乙酯萃取, 洗涤, 干燥, 过滤, 抽干得 2'-O-乙酰基-11,12-环碳酸酯-4"-咪唑甲酸酯阿奇霉素 (C₂), 收率 84.0%。

[0131] 化合物 D₂ 的合成

[0132] 将 2'-O-乙酰基-11,12-环碳酸酯-4"-咪唑甲酸酯阿奇霉素 (C₂) (17.0g, 0.0187mol) 溶解于干燥二甲亚砜中 (80.0ml), 冷至 -5.0℃, 滴加 50% 水合肼 (0.1870mol), -10℃ 搅拌 4h, 倒入水 (300.0ml) 中, 加乙酸乙酯, 调 pH = 4.0 ~ 4.5, 分出水相, 调 pH = 9.7, 乙酸乙酯抽提, 洗涤, 干燥, 过滤, 抽干得粗品 (16.5g)。以乙醚 (82.5ml) 结晶, 得 2'-O-乙酰基-11,12-环碳酸酯-4"-肼基甲酸酯阿奇霉素 (D₂), 收率 60%。

[0133] 化合物 B₂ 的合成

[0134] 将阿奇霉素 (A₂) (20.0g, 0.0261mol) 加至乙腈 (80.0ml) 中, 缓慢加入乙酸酐 (0.0522mol), 20℃ ~ 40℃ 搅拌 18h 后加入水 (50.0ml), 搅拌 30min, 滴加 3N 氢氧化钠溶液

至 pH = 9.3 ~ 9.7, 搅拌 15min, 分出有机相, 水洗, 合并水相, 用二氯甲烷抽提, 干燥, 过滤, 抽干, 得 2'-O-乙酰基阿奇霉素 (B₂), 收率 92%。

[0135] 化合物 C₂ 的合成

[0136] 将 2'-O-乙酰基阿奇霉素 (B₂) (15.0g, 0.0190mol) 溶解于干燥四氢呋喃中 (80.0ml), 充 Ar₂, 冷至 -8.0℃, 逐批加入正丁基锂 (0.190mol), 温度低于 -5.0℃, 搅拌 15min, 滴加羰基二咪唑 / 四氢呋喃 (0.380mol/80.0ml), 温度低于 -10℃, 19min 滴毕。10℃ 搅拌 4h, 倒入水 (600.0ml) 中, 乙酸乙酯萃取, 洗涤, 干燥, 过滤, 抽干得 2'-O-乙酰基-11,12-环碳酸酯-4"-咪唑甲酸酯阿奇霉素 (C₂), 收率 84.0%。

[0137] 化合物 D₂ 的合成

[0138] 将 2'-O-乙酰基-11,12-环碳酸酯-4"-咪唑甲酸酯阿奇霉素 (C₂) (17.0g, 0.0187mol) 溶解于干燥四氢呋喃中 (80.0ml), 冷至 -5.0℃, 滴加 90% 水合肼 (0.3740mol), 10℃ 搅拌 4h, 倒入水 (300.0ml) 中, 加乙酸乙酯, 调 pH = 4.0 ~ 4.5, 分出水相, 调 pH = 9.7, 乙酸乙酯抽提, 洗涤, 干燥, 过滤, 抽干得粗品 (16.5g)。以乙醚 (82.5ml) 结晶, 得 2'-O-乙酰基-11,12-环碳酸酯-4"-肼基甲酸酯阿奇霉素 (D₂), 收率 62%。

[0139] 11,12-环碳酸酯-4"-取代酰肼基甲酸酯阿奇霉素 (I) 的合成 (通法三)

[0140] 将 2'-O-乙酰基-11,12-环碳酸酯-4"-肼基甲酸酯阿奇霉素 (D₂) (0.571mmol) 溶解于 5mL 二氯甲烷中, 加入取代的酸 (2.857mmol) 和 DCC (2.857mmol), 10℃ ~ 80℃ 搅拌反应 3 ~ 100 小时, 分离纯化得中间体 2'-O-乙酰基-11,12-环碳酸酯-4"-取代酰肼基甲酸酯阿奇霉素 (E₂)。

[0141] 将 2'-O-乙酰基-11,12-环碳酸酯-4"-取代酰肼基甲酸酯阿奇霉素 (E₂) 溶于甲醇 (5.0ml) 中, 回流 19 ~ 48h, 抽干, 分离纯化得本发明的阿奇霉素衍生物 (I), 收率 8% ~ 79%。

[0142] 11,12-环碳酸酯-4"-取代酰肼基甲酸酯阿奇霉素 (I) 的合成 (通法四)

[0143] 将 2'-O-乙酰基-11,12-环碳酸酯-4"-肼基甲酸酯阿奇霉素 (D₂) (2.286mmol) 溶解于 15mL 二氯甲烷中, 加入取代的活性酯 (2.514mmol), -10℃ ~ 10℃ 搅拌反应 3 ~ 5 小时, 分离纯化得中间体 2'-O-乙酰基-11,12-环碳酸酯-4"-取代酰肼基甲酸酯阿奇霉素 (E₂)。

[0144] 将 2'-O-乙酰基-11,12-环碳酸酯-4"-取代酰肼基甲酸酯阿奇霉素 (E₂) 溶于甲醇 (10.0ml) 中, 10℃ ~ 50℃ 搅拌反应 27 ~ 30 小时, 抽干, 分离纯化得本发明的阿奇霉素衍生物 (I), 收率 21% ~ 62%。

[0145] 以下为化合物 1 ~ 化合物 22 的制备实施例。

[0146] 实施例 1 4"- (2-乙酰基) 肼基甲酸酯阿奇霉素 (化合物 1)

[0147] 将 2'-O-乙酰基-4"-肼基甲酸酯阿奇霉素 (E₁) (0.353mmol), 乙酸 (1.767mmol) 和 DCC (1.767mmol) 按通法一合成, 然后过滤除去不溶物, 加水搅拌, 调 pH = 3.0 ~ 3.5, 分出水相, 水相用 3.0N 氢氧化钠溶液调 pH = 9.3 ~ 9.7, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 抽干得粗品。将其溶于甲醇中, 回流 18h, 减压蒸干溶剂, 干柱法层析, 乙酸乙酯 : 石油醚 : 二乙胺的体积比为 5 : 10 : 0.5 做洗脱剂, 得产物 0.101g, 收率 33.7%。

[0148] MS (ESI⁺, m/e) : 849 [M+H]⁺

[0149] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400M) δ (ppm) :

[0150] 5. 12 (d, 1H, 11-CH-), 3. 30 (s, 3H, 3''-OCH₃), 2. 43 (s, 3H, 9 α -NCH₃), 2. 30 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 1. 99 (s, 3H, 4''-OCONHNHCOCH₃ 中 CH₃)

[0151] $^{13}\text{C NMR}$ (400M, CDCl_3) δ (ppm) :

[0152] 178. 6 (1, C = O), 170. 1 (4'', -NHNHCO-), 156. 8 (4'', -OCONH-), 102. 4 (1', CH), 94. 9 (11, CH), 83. 6 (5, CH), 80. 4 (4'', CH), 78. 2 (3, CH), 77. 4 (1'', CH), 77. 3 (CDCl_3), 77. 0 (CDCl_3), 76. 7 (CDCl_3), 74. 2 (12, 6, C), 73. 7 (10, CH), 73. 1 (3'', C), 70. 8 (2', CH), 69. 9 (9, CH₂), 67. 8 (5', CH), 65. 5 (13, CH), 63. 2 (5'', CH), 62. 6 (3', CH), 49. 3 (3'', OCH₃), 45. 2 (2, CH), 42. 3 (2'', CH₂), 42. 1 (4, CH), 40. 3 (3', N(CH₃)₂), 36. 1 (9 α , NCH₃), 35. 1 (7, CH₂), 29. 7 (4', CH₂), 27. 3 (6, CH₃), 26. 6 (8, CH), 21. 9 (8, CH₃), 21. 4 (3'', CH₃), 21. 2 (13, CH₂CH₃ 中 CH₂), 20. 8 (5', CH₃), 20. 5 (4'', -NHNHCOCH₃ 中 CH₃), 17. 6 (5'', CH₃), 16. 3 (12, CH₃), 14. 6 (2, CH₃), 11. 2 (13, CH₂CH₃ 中 CH₃), 9. 1 (4, CH₃), 7. 2 (10, CH₃)

[0153] 实施例 2 4''-(2-十六碳酰基)胍基甲酸酯阿奇霉素 (化合物 2)

[0154] 将 2'-O-乙酰基-4''-胍基甲酸酯阿奇霉素 (E_1) (0. 353mmol), 十六烷酸 (1. 767mmol) 和 DCC (1. 767mmol) 按通法一合成, 然后过滤除去不溶物, 加水搅拌, 调 pH = 3. 0 ~ 3. 5, 分出水相, 水相用 3. 0N 氢氧化钠溶液调 pH = 9. 3 ~ 9. 7, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 抽干得粗品。将其溶于甲醇中, 回流 18h, 减压蒸干溶剂, 干柱法层析, 乙酸乙酯: 石油醚: 二乙胺的体积比为 5 : 13 : 0. 6 做洗脱剂, 得产物 0. 187g, 收率 50. 7%。

[0155] MS (ESI⁺, m/e) : 1045 [M+H]⁺

[0156] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400M) δ (ppm) :

[0157] 5. 21 (d, 1H, 11-CH-), 5. 11-5. 08 (d, 1H, -OH), 4. 96-4. 95 (d, 1H, -OH), 3. 36 (s, 3H, 3''-OCH₃), 2. 36 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2. 33 (s, 3H, 9 α -NCH₃), 2. 33-0. 90 (m, 31H, 4''-COC₁₅H₃₁)

[0158] $^{13}\text{C NMR}$ (400M, CDCl_3) δ (ppm) :

[0159] 178. 8 (1, C = O), 172. 9 (4'', -NHNHCO-), 156. 7 (4'', -OCONH-), 102. 5 (1', CH), 94. 7 (11, CH), 83. 2 (5, CH), 80. 7 (4'', CH), 77. 9 (3, CH), 77. 5 (1'', CH), 77. 3 (CDCl_3), 77. 0 (CDCl_3), 76. 7 (CDCl_3), 74. 2 (12, 6, C), 73. 7 (10, CH), 73. 0 (3'', C), 70. 9 (2', CH), 70. 1 (9, CH₂), 68. 0 (5', CH), 65. 5 (13, CH), 63. 0 (5'', CH), 62. 4 (3', CH), 49. 3 (3'', OCH₃), 45. 1 (2, CH), 42. 3 (2'', CH₂), 42. 1 (4, CH), 40. 3 (3', N(CH₃)₂), 36. 2 (9 α , NCH₃), 35. 1 (7, CH₂), 34. 4-29. 3 (4'', -COC₁₅H₃₁ 中 CH₂), 28. 8 (4', CH₂), 27. 4 (6, CH₃), 26. 7 (8, CH), 25. 1-22. 6 (4'', -COC₁₅H₃₁ 中 CH₂), 21. 9 (8, CH₃), 21. 6 (3'', CH₃), 21. 4 (5', CH₃), 21. 3 (13, CH₂CH₃ 中 CH₂), 20. 9 (4'', -COC₁₅H₃₁ 中 CH₃), 17. 7 (5'', CH₃), 16. 2 (12, CH₃), 14. 0 (2, CH₃), 11. 2 (13, CH₂CH₃ 中 CH₃), 9. 0 (4, CH₃), 7. 2 (10, CH₃)

[0160] 实施例 3 4''-[2-(2-甲基丙酰基)]胍基甲酸酯阿奇霉素 (化合物 3)

[0161] 将 2'-O-乙酰基-4''-胍基甲酸酯阿奇霉素 (E_1) (0. 353mmol), 异丁酸 (1. 767mmol) 和 DCC (1. 767mmol) 按通法一合成, 然后过滤除去不溶物, 加水搅拌, 调 pH = 3. 0 ~ 3. 5, 分出水相, 水相用 3. 0N 氢氧化钠溶液调 pH = 9. 3 ~ 9. 7, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 抽干得粗品。将其溶于甲醇中, 回流 24h, 减压蒸干溶剂, 干柱法层析, 乙酸乙酯: 石油醚: 二乙胺的体积比为 5 : 5 : 0. 3 做洗脱剂, 得产物 0. 163g, 收率

52.6%。

[0162] MS(ESI⁺, m/e) :877 [M+H]⁺

[0163] ¹HNMR(CDCl₃, 400M) δ (ppm) :

[0164] 9.45-7.40 (d, 2H, 4''-OCONHNH-), 5.15 (d, 1H, 11-CH-), 4.50 (d, 1H, -OH), 3.28 (s, 3H, 3''-OCH₃), 2.85 (m, 1H, 4''-COCH-), 2.31 (s, 3H, 9α-NCH₃), 2.30 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 1.21 (s, 6H, 4''-COCH(CH₃)₂ 中 CH₃)

[0165] ¹³CNMR(400M, CDCl₃) δ (ppm) :

[0166] 178.6 (1, C = O), 176.6 (4'', -NHNHCO-), 156.7 (4'', -OCONH-), 102.6 (1', CH), 95.0 (11, CH), 83.3 (5, CH), 80.8 (4'', CH), 78.2 (3, CH), 77.6 (1'', CH), 77.3 (CDCl₃), 77.0 (CDCl₃), 76.7 (CDCl₃), 74.4 (12, C), 74.2 (10, CH), 73.7 (6, C), 73.0 (3'', C), 71.1 (2', CH), 70.1 (9, CH₂), 68.0 (5', CH), 65.6 (13, CH), 63.1 (5'', CH), 62.3 (3', CH), 49.3 (3'', OCH₃), 45.1 (2, CH), 42.5 (2'', CH₂), 41.7 (4, CH), 40.3 (3', N(CH₃)₂), 36.3 (9α, NCH₃), 35.3 (7, CH₂), 33.4 (4'', -COCH(CH₃)₂ 中 CH), 28.9 (4', CH₂), 27.4 (6, CH₃), 26.8 (8, CH), 21.9 (8, CH₃), 21.7 (3'', CH₃), 21.3 (13, CH₂CH₃ 中 CH₂), 20.9 (5', CH₃), 19.2 (4'', -COCH(CH₃)₂ 中 CH₃), 19.1 (4'', -COCH(CH₃)₂ 中 CH₃), 17.7 (5'', CH₃), 16.2 (12, CH₃), 14.8 (2, CH₃), 11.2 (13, CH₂CH₃ 中 CH₃), 9.2 (4, CH₃), 7.3 (10, CH₃)

[0167] 实施例 4 4''-[2-(2,2-二甲基丙酰基)] 胍基甲酸酯阿奇霉素 (化合物 4)

[0168] 将 2'-O-乙酰基-4''-胍基甲酸酯阿奇霉素 (E₁) (0.353mmol), 三甲基乙酸 (1.767mmol) 和 DCC(1.767mmol) 按通法一合成, 然后过滤除去不溶物, 加水搅拌, 调 pH = 3.0 ~ 3.5, 分出水相, 水相用 3.0N 氢氧化钠溶液调 pH = 9.3 ~ 9.7, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 抽干得粗品。将其溶于甲醇中, 回流 18h, 减压蒸干溶剂, 干柱法层析, 乙酸乙酯: 石油醚: 二乙胺的体积比为 5 : 13 : 0.6 做洗脱剂, 得产物 0.069g, 收率 21.9%。

[0169] MS(ESI⁺, m/e) :891 [M+H]⁺

[0170] ¹HNMR(CDCl₃, 400M) δ (ppm) :

[0171] 9.35-7.40 (d, 2H, 4''-OCONHNH-), 5.18 (d, 1H, 11-CH-), 4.52 (d, 1H, -OH), 3.30 (s, 3H, 3''-OCH₃), 2.32 (s, 9H, 9α-NCH₃, 3'-N(CH₃)₂), 1.26 (s, 9H, 4''-COC(CH₃)₃ 中 CH₃)

[0172] ¹³CNMR(400M, CDCl₃) δ (ppm) :

[0173] 178.7 (1, C = O), 177.7 (4'', -NHNHCO-), 156.7 (4'', -OCONH-), 102.5 (1', CH), 94.8 (11, CH), 83.3 (5, CH), 80.9 (4'', CH), 78.1 (3, CH), 77.5 (1'', CH), 77.3 (CDCl₃), 77.0 (CDCl₃), 76.7 (CDCl₃), 74.3 (12, C), 73.9 (10, CH), 73.7 (6, C), 73.0 (3'', C), 71.1 (2', CH), 70.2 (9, CH₂), 68.0 (5', CH), 65.6 (13, CH), 63.1 (5'', CH), 62.5 (3', CH), 49.3 (3'', OCH₃), 45.2 (2, CH), 42.4 (2'', CH₂), 42.0 (4, CH), 40.4 (3', N(CH₃)₂), 38.1 (4'', -C(CH₃)₃ 中季 C), 36.2 (9α, NCH₃), 35.2 (7, CH₂), 29.0 (4', CH₂), 27.4 (6, CH₃), 27.2 (4'', -C(CH₃)₃ 中 CH₃), 26.8 (8, CH), 21.9 (8, CH₃), 21.7 (3'', CH₃), 21.3 (13, CH₂CH₃ 中 CH₂), 21.0 (5', CH₃), 17.8 (5'', CH₃), 16.2 (12, CH₃), 14.6 (2, CH₃), 11.2 (13, CH₂CH₃ 中 CH₃), 9.1 (4, CH₃), 7.3 (10, CH₃)

[0174] 实施例 5 4''-(2-苯甲酰基) 胍基甲酸酯阿奇霉素 (化合物 5)

[0175] 将 2'-O-乙酰基-4''-胍基甲酸酯阿奇霉素 (E₁) (0.353mmol), 苯甲酸 (1.767mmol) 和 DCC(1.767mmol) 按通法一合成, 然后过滤除去不溶物, 加水搅拌, 调 pH = 3.0 ~ 3.5, 分

出水相,水相用 3.0N 氢氧化钠溶液调 pH = 9.3 ~ 9.7,二氯甲烷萃取,合并有机相,水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,抽干得粗品。将其溶于甲醇中,回流 16h,减压蒸干溶剂,干柱法层析,甲醇:二氯甲烷的体积比为 1 : 7 做洗脱剂,得产物 0.203g,收率 63.1%。

[0176] MS(ESI⁺, m/e) :911 [M+H]⁺

[0177] 实施例 6 4''-(2-乙酰基)肼基甲酸酯阿奇霉素(化合物 6)

[0178] 将 2'-O-乙酰基-4''-肼基甲酸酯阿奇霉素(E₁) (0.353mmol), 苯乙酸(1.767mmol) 和 DCC(1.767mmol) 按通法一合成,然后过滤除去不溶物,加水搅拌,调 pH = 3.0 ~ 3.5,分出水相,水相用 3.0N 氢氧化钠溶液调 pH = 9.3 ~ 9.7,二氯甲烷萃取,合并有机相,水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,抽干得粗品。将其溶于甲醇中,回流 18h,减压蒸干溶剂,干柱法层析,乙酸乙酯:石油醚:二乙胺的体积比为 5 : 13 : 0.6 做洗脱剂,得产物 0.033g,收率 10.1%。

[0179] MS(ESI⁺, m/e) :925 [M+H]⁺

[0180] ¹HNMR(CDCl₃, 400M) δ (ppm) :

[0181] 7.37-7.29(m, 5H, 苯环 H), 5.11(d, 1H, 11-CH-), 4.48(d, 1H, -OH), 3.63(s, 2H, 4''-COCH₂Ph 中 CH₂), 3.28(s, 3H, 3''-OCH₃), 2.31(s, 3H, 9 α -NCH₃), 2.29(s, 6H, 3' -N(CH₃)₂)

[0182] ¹³CNMR(400M, CDCl₃) δ (ppm) :

[0183] 178.6(1, C = O), 170.4(4'', -NHNHCO-), 156.5(4'', -OCONH-), 129.5(4'', 苯环 C), 129.1(4'', 苯环 C), 127.6(4'', 苯环 C), 77.7(1'', CH), 77.3(CDCl₃), 77.0(CDCl₃), 76.7(CDCl₃), 74.4(12, C), 73.7(10, 6, CH), 73.0(3'', C), 71.2(2', CH), 70.2(9, CH₂), 68.1(5', CH), 65.6(13, CH), 63.1(5'', CH), 62.3(3', CH), 49.4(3'', OCH₃), 45.0(2, CH), 42.5(2'', CH₂), 41.6(4'', -COCH₂Ph 中 CH₂), 40.3(3', N(CH₃)₂), 36.4(9 α, NCH₃), 35.4(7, CH₂), 29.0(4', CH₂), 27.4(6, CH₃), 26.8(8, CH), 21.9(8, CH₃), 21.7(3'', CH₃), 21.3(13, CH₂CH₃ 中 CH₂), 21.0(5', CH₃), 17.8(5'', CH₃), 16.3(12, CH₃), 11.2(13, CH₂CH₃ 中 CH₃), 9.3(4, CH₃), 7.5(10, CH₃)

[0184] 实施例 7 4''-{2-[2-甲氧亚氨基-2-(2-氨基噻唑-4-基)]乙酰基}肼基甲酸酯阿奇霉素(化合物 7)

[0185] 将 2'-O-乙酰基-4''-肼基甲酸酯阿奇霉素(E₁) (2.356mmol) 和 (Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-甲氧亚氨基硫代乙酸(S-2-苯并噻唑)酯(AE 活性酯) (2.591mmol) 按通法二合成,然后加水搅拌,调 pH = 3.0 ~ 3.5,分出水相,水相用 3.0N 氢氧化钠溶液调 pH = 9.3 ~ 9.7,二氯甲烷萃取,合并有机相,水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,抽干得粗品。将其溶于甲醇中,25℃ 搅拌反应 48h,减压蒸干溶剂,干柱法层析,甲醇:二氯甲烷的体积比为 1 : 5 做洗脱剂,得产物 0.719g,收率 30.8%。

[0186] MS(ESI⁺, m/e) :990 [M+H]⁺

[0187] 实施例 8 4''-{2-[2-甲氧羰基甲氧亚氨基-2-(2-氨基噻唑-4-基)]乙酰基}肼基甲酸酯阿奇霉素(化合物 8)

[0188] 将 2'-O-乙酰基-4''-肼基甲酸酯阿奇霉素(E₁) (2.356mmol) 和 (Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-甲氧羰基甲氧亚氨基硫代乙酸(S-2-苯并噻唑)酯(克肱活性酯) (2.591mmol) 按通法二合成,然后加水搅拌,调 pH = 3.0 ~ 3.5,分出水相,水相用 3.0N 氢氧化钠溶液调 pH = 9.3 ~ 9.7,二氯甲烷萃取,合并有机相,水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,抽

干得粗品。将其溶于甲醇中, 25℃搅拌反应 48h, 减压蒸干溶剂, 干柱法层析, 甲醇: 二氯甲烷的体积比为 1 : 7 做洗脱剂, 得产物 0.893g, 收率 36.2%。

[0189] MS(ESI⁺, m/e) :1048[M+H]⁺

[0190] 实施例 9 4''-{2-[2-(1-甲基-1-叔丁氧羰基)乙氧亚氨基-2-(2-氨基噻唑-4-基)]乙酰基}肼基甲酸酯阿奇霉素(化合物 9)

[0191] 将 2'-O-乙酰基-4''-肼基甲酸酯阿奇霉素(E₁)(2.356mmol)和(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(1-叔丁氧羰基-1-甲基)乙氧亚氨基硫代乙酸(S-2-苯并噻唑)酯(他啉活性酯)(2.591mmol)按通法二合成, 然后加水搅拌, 调 pH = 3.0 ~ 3.5, 分出水相, 水相用 3.0N 氢氧化钠溶液调 pH = 9.3 ~ 9.7, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 抽干得粗品。将其溶于甲醇中, 25℃搅拌反应 48h, 减压蒸干溶剂, 干柱法层析, 甲醇: 二氯甲烷的体积比为 1 : 8 做洗脱剂, 得产物 1.025g, 收率 38.9%。

[0192] MS(ESI⁺, m/e) :1118[M+H]⁺

[0193] 实施例 10 4''-{2-[2-三苯甲氧亚氨基-2-(2-氨基噻唑-4-基)]乙酰基}肼基甲酸酯阿奇霉素(化合物 10)

[0194] 将 2'-O-乙酰基-4''-肼基甲酸酯阿奇霉素(E₁)(2.356mmol)和(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-三苯甲氧亚氨基硫代乙酸(S-2-苯并噻唑)酯(地尼活性酯)(2.591mmol)按通法二合成, 然后加水搅拌, 调 pH = 3.0 ~ 3.5, 分出水相, 水相用 3.0N 氢氧化钠溶液调 pH = 9.3 ~ 9.7, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 抽干得粗品。将其溶于甲醇中, 25℃搅拌反应 48h, 减压蒸干溶剂, 干柱法层析, 甲醇: 二氯甲烷的体积比为 1 : 10 做洗脱剂, 得产物 0.589g, 收率 20.5%。

[0195] MS(ESI⁺, m/e) :1218[M+H]⁺

[0196] 实施例 11 4''-{2-[2-甲氧亚氨基-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)]乙酰基}肼基甲酸酯阿奇霉素(化合物 11)

[0197] 将 2'-O-乙酰基-4''-肼基甲酸酯阿奇霉素(E₁)(2.356mmol)和(Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-甲氧亚氨基硫代乙酸(S-2-苯并噻唑)酯(唑兰活性酯)(2.591mmol)按通法二合成, 然后加水搅拌, 调 pH = 3.0 ~ 3.5, 分出水相, 水相用 3.0N 氢氧化钠溶液调 pH = 9.3 ~ 9.7, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 抽干得粗品。将其溶于甲醇中, 25℃搅拌反应 48h, 减压蒸干溶剂, 干柱法层析, 甲醇: 二氯甲烷的体积比为 1 : 7 做洗脱剂, 得产物 0.802g, 收率 34.3%。

[0198] MS(ESI⁺, m/e) :991[M+H]⁺

[0199] 实施例 12 11,12-环碳酸酯-4''-(2-乙酰基)肼基甲酸酯阿奇霉素(化合物 12)

[0200] 将 2'-O-乙酰基-11,12-环碳酸酯-4''-肼基甲酸酯阿奇霉素(D₂)(0.571mmol), 乙酸(2.857mmol)和 DCC(2.857mmol)按通法三合成, 然后过滤除去不溶物, 加水搅拌, 调 pH = 3.5 ~ 4.0, 分出水相, 水相用 3.0N 氢氧化钠溶液调 pH = 9.3 ~ 9.7, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 抽干得粗品。将其溶于甲醇中, 回流 48h, 减压蒸干溶剂, 干柱法层析, 乙酸乙酯: 石油醚: 二乙胺的体积比为 5 : 5 : 0.3 做洗脱剂, 得产物 0.151g, 收率 30.2%。

[0201] MS(ESI⁺, m/e) :875[M+H]⁺

[0202] ¹HNMR(CDCl₃, 400M) δ (ppm) :

[0203] 6.95-6.37(m, 2H, 4"-OCONHNH-), 5.08(d, 1H, 11-CH-), 3.30(s, 3H, 3"-OCH₃), 2.36(s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2.21(s, 3H, 9 α -NCH₃), 2.02(s, 3H, 4"-OCONHNHCOCH₃ 中 CH₃)

[0204] ¹³CNMR(400M, CDCl₃) δ (ppm) :

[0205] 177.1(1, C = O), 169.6(4", -NHNHCO-), 156.8(11, 12, -OCO-), 153.3(4", -OCONH-), 103.2(1', CH), 95.5(11, CH), 85.9(5, CH), 85.0(12, C), 80.8(4", CH), 80.3(3, CH), 78.2(1", CH), 77.3(CDCl₃), 77.0(CDCl₃), 76.7(CDCl₃), 76.3(10, CH), 73.5(6, C), 73.1(3", C), 70.9(2', CH), 68.5(5', CH), 67.6(9, CH₂), 65.4(13, CH), 63.1(5", CH), 61.2(3', CH), 49.5(3", OCH₃), 45.3(2, CH), 43.5(2", CH₂), 41.8(4, CH), 40.3(3', N(CH₃)₂), 35.5(7, CH₂), 34.3(9 α , NCH₃), 29.6(4', CH₂), 26.8(6, CH₃), 26.3(8, CH), 22.1(13, CH₂CH₃ 中 CH₂), 21.9(8, CH₃), 21.4(3", CH₃), 20.9(5', CH₃), 20.6(4", -NHNHCOCH₃ 中 CH₃), 17.6(5", CH₃), 14.8(12, CH₃), 14.2(2, CH₃), 11.1(13, CH₂CH₃ 中 CH₃), 10.3(4, CH₃), 5.5(10, CH₃)

[0206] 实施例 13 11,12-环碳酸酯-4"- (2-十六碳酰基) 胍基甲酸酯阿奇霉素 (化合物 13)

[0207] 将 2'-O-乙酰基-11,12-环碳酸酯-4"-胍基甲酸酯阿奇霉素 (D₂) (0.571mmol), 十六烷酸 (2.857mmol) 和 DCC (2.857mmol) 按通法三合成, 然后过滤除去不溶物, 加水搅拌, 调 pH = 3.5 ~ 4.0, 分出水相, 水相用 3.0N 氢氧化钠溶液调 pH = 9.3 ~ 9.7, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 抽干得粗品。将其溶于甲醇中, 回流 19h, 减压蒸干溶剂, 干柱法层析, 乙酸乙酯: 石油醚: 二乙胺的体积比为 5 : 5 : 0.3 做洗脱剂, 得产物 0.051g, 收率 8.3%。

[0208] MS (ESI⁺, m/e) : 1071 [M+H]⁺

[0209] ¹HNMR (CDCl₃, 400M) δ (ppm) :

[0210] 7.45(s, 1H, 4"-NHC=O), 6.67(s, 1H, 4"-OCONH-), 5.08(d, 1H, 11-CH-), 3.30(s, 3H, 3"-OCH₃), 2.33(s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2.20(s, 3H, 9 α -NCH₃), 2.16-0.90(m, 31H, 4"-COC₁₅H₃₁)

[0211] ¹³CNMR(400M, CDCl₃) δ (ppm) :

[0212] 177.0(1, C = O), 172.6(4", -NHNHCO-), 156.7(11, 12, -OCO-), 153.3(4", -OCONH-), 103.2(1', CH), 95.5(11, CH), 85.8(5, CH), 85.2(12, C), 80.9(4", CH), 80.3(3, CH), 78.1(1", CH), 77.3(CDCl₃), 77.0(CDCl₃), 76.7(CDCl₃), 76.3(10, CH), 73.4(6, C), 73.1(3", C), 70.9(2', CH), 68.5(5', CH), 67.6(9, CH₂), 65.4(13, CH), 63.1(5", CH), 61.2(3', CH), 49.5(3", OCH₃), 45.3(2, CH), 43.5(2", CH₂), 41.8(4, CH), 40.4(3', N(CH₃)₂), 35.5(7, CH₂), 34.3(9 α , NCH₃), 34.1-31.9(4", -COC₁₅H₃₁ 中 CH₂), 29.6(4', CH₂), 29.4-29.3(4", -COC₁₅H₃₁ 中 CH₂), 26.8(6, CH₃), 26.3(8, CH), 25.1-22.6(4", -COC₁₅H₃₁ 中 CH₂), 22.1(13, CH₂CH₃ 中 CH₂), 22.0(8, CH₃), 21.5(3", CH₃), 21.0(5', CH₃), 17.7(5", CH₃), 14.8(12, CH₃), 14.2(2, CH₃), 14.0(4", -COC₁₅H₃₁ 中 CH₃), 11.1(13, CH₂CH₃ 中 CH₃), 10.3(4, CH₃), 5.6(10, CH₃)

[0213] 实施例 14 11,12-环碳酸酯-4"-[2-(2-甲基丙酰基)] 胍基甲酸酯阿奇霉素 (化合物 14)

[0214] 将 2'-O-乙酰基-11,12-环碳酸酯-4"-胍基甲酸酯阿奇霉素 (D₂) (0.571mmol), 异丁酸 (2.857mmol) 和 DCC (2.857mmol) 按通法三合成, 然后过滤除去不溶物, 加水搅拌, 调 pH = 4.0 ~ 4.5, 分出水相, 水相用 3.0N 氢氧化钠溶液调 pH = 9.3 ~ 9.7, 二氯甲烷萃取,

合并有机相,水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,抽干得粗品。将其溶于甲醇中,回流 32h,减压蒸干溶剂,干柱法层析,乙酸乙酯:石油醚:二乙胺的体积比为 5 : 10 : 0.5 做洗脱剂,得产物 0.407g,收率 78.9%。

[0215] MS(ESI⁺, m/e) :903[M+H]⁺

[0216] ¹HNMR(CDCl₃, 400M) δ (ppm) :

[0217] 6.95(s, 1H, 4''-OCONH-), 5.09(d, 1H, 11-CH-), 3.30(s, 3H, 3''-OCH₃), 2.58(m, 1H, 4''-COCH-), 2.31(s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2.20(s, 3H, 9α-NCH₃), 1.18(s, 6H, 4''-COCH(CH₃)₂ 中 CH₃)

[0218] ¹³CNMR(400M, CDCl₃) δ (ppm) :

[0219] 177.1(1, C = O), 176.6(4'', -NHNHCO-), 156.6(11, 12, -OCO-), 153.1(4'', -OCONH-), 103.0(1', CH), 95.2(11, CH), 85.7(5, CH), 85.0(12, C), 80.4(4'', CH), 77.8(3, 1'', CH), 77.3(CDCl₃), 77.0(CDCl₃), 76.7(CDCl₃), 76.1(10, CH), 73.4(6, C), 73.0(3'', C), 70.7(2', CH), 68.4(5', CH), 67.3(9, CH₂), 65.1(13, CH), 62.9(5'', CH), 60.9(3', CH), 49.2(3'', OCH₃), 45.0(2, CH), 43.4(2'', CH₂), 41.6(4, CH), 40.1(3', N(CH₃)₂), 35.3(7, CH₂), 34.0(9α, NCH₃), 29.4(4', CH₂), 28.9(4'', -CO-CH(CH₃)₂ 中 CH), 26.5(6, CH₃), 26.1(8, CH), 21.9(13, CH₂CH₃ 中 CH₂), 21.7(8, CH₃), 21.2(3'', CH₃), 20.8(5', CH₃), 19.0(4'', -CO-CH(CH₃)₂ 中 CH₃), 17.4(5'', CH₃), 14.5(12, CH₃), 14.0(2, CH₃), 10.9(13, CH₂CH₃ 中 CH₃), 10.1(4, CH₃), 5.3(10, CH₃)

[0220] 实施例 15 11,12-环碳酸酯-4''-(2-苯甲酰基)胍基甲酸酯阿奇霉素(化合物 15)

[0221] 将 2'-O-乙酰基-11,12-环碳酸酯-4''-胍基甲酸酯阿奇霉素(D₂)(0.571mmol), 苯甲酸(2.857mmol)和 DCC(2.857mmol)按通法三合成,然后过滤除去不溶物,加水搅拌,用 3.0N 氢氧化钠溶液调 pH = 9.3 ~ 9.7,分出有机相,水相用二氯甲烷抽提,合并有机相,水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,抽干得粗品。将其溶于甲醇中,回流 24h,减压蒸干溶剂,干柱法层析,甲醇:二氯甲烷的体积比为 1 : 20 做洗脱剂,得产物 0.100g,收率 18.7%。

[0222] MS(ESI⁺, m/e) :937[M+H]⁺

[0223] ¹HNMR(CDCl₃, 400M) δ (ppm) :

[0224] 7.82-7.41(m, 5H, 苯环 H), 6.76(s, 1H, 4''-OCONH-), 5.10(d, 1H, 11-CH-), 3.31(s, 3H, 3''-OCH₃), 2.31(s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2.21(s, 3H, 9α-NCH₃)

[0225] ¹³CNMR(400M, CDCl₃) δ (ppm) :

[0226] 177.1(1, C = O), 166.7(4'', -NHNHCO-), 156.8(11, 12, -OCO-), 153.3(4'', -OCONH-), 132.3(4'', 苯环 C), 131.8(4'', 苯环 C), 128.7(4'', 苯环 C), 127.3(4'', 苯环 C), 103.3(1', CH), 95.5(11, CH), 85.9(5, CH), 85.2(12, C), 81.1(4'', CH), 78.1(3, 1'', CH), 77.3(CDCl₃), 77.0(CDCl₃), 76.7(CDCl₃), 76.3(10, CH), 73.5(6, C), 73.2(3'', C), 70.9(2', CH), 68.6(5', CH), 67.7(9, CH₂), 65.4(13, CH), 63.1(5'', CH), 61.2(3', CH), 49.5(3'', OCH₃), 45.3(2, CH), 43.6(2'', CH₂), 41.8(4, CH), 40.3(3', N(CH₃)₂), 35.5(7, CH₂), 34.3(9α, NCH₃), 29.0(4', CH₂), 26.8(6, CH₃), 26.3(8, CH), 22.1(13, CH₂CH₃ 中 CH₂), 22.0(8, CH₃), 21.5(3'', CH₃), 21.0(5', CH₃), 17.7(5'', CH₃), 14.8(12, CH₃), 14.2(2, CH₃), 11.2(13, CH₂CH₃ 中 CH₃), 10.3(4, CH₃), 5.5(10, CH₃)

[0227] 实施例 16 11,12-环碳酸酯-4''-(2-苯乙酰基)胍基甲酸酯阿奇霉素(化合物 16)

[0228] 将 2'-O-乙酰基-11,12-环碳酸酯-4''-胍基甲酸酯阿奇霉素(D₂)(0.571mmol), 苯乙酸(2.857mmol)和 DCC(2.857mmol)按通法三合成,然后过滤除去不溶物,加水搅拌,用 3.0N 氢氧化钠溶液调 pH = 9.3 ~ 9.7,分出有机相,水相用二氯甲烷抽提,合并有机相,水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,抽干得粗品。将其溶于甲醇中,回流 24h,减压蒸干溶剂,干柱法层析,甲醇:二氯甲烷的体积比为 1 : 20 做洗脱剂,得产物 0.287g,收率 52.8%。

[0229] MS(ESI⁺, m/e) :951[M+H]⁺

[0230] 实施例 17 11,12-环碳酸酯-4''-[2-(3-溴苯甲酰基)]胍基甲酸酯阿奇霉素(化合物 17)

[0231] 将 2'-O-乙酰基-11,12-环碳酸酯-4''-胍基甲酸酯阿奇霉素(D₂)(0.571mmol), 3-溴苯甲酸(2.857mmol)和 DCC(2.857mmol)按通法三合成,然后过滤除去不溶物,加水搅拌,用 3.0N 氢氧化钠溶液调 pH = 9.3 ~ 9.7,分出有机相,水相用二氯甲烷抽提,合并有机相,水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,抽干得粗品。将其溶于甲醇中,回流 28h,减压蒸干溶剂,干柱法层析,甲醇:二氯甲烷的体积比为 1 : 25 做洗脱剂,得产物 0.326g,收率 56.2%。

[0232] MS(ESI⁺, m/e) :1015[M+H]⁺

[0233] 实施例 18 11,12-环碳酸酯-4''-{2-[2-甲氧亚氨基-2-(2-氨基噻唑-4-基)]乙酰基}胍基甲酸酯阿奇霉素(化合物 18)

[0234] 将 2'-O-乙酰基-11,12-环碳酸酯-4''-胍基甲酸酯阿奇霉素(D₂)(2.286mmol)和(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-甲氧亚氨基硫代乙酸(S-2-苯并噻唑)酯(AE 活性酯)(2.514mmol)按通法四合成,然后加水搅拌,调 pH = 3.0 ~ 3.5,分出水相,水相用 3.0N 氢氧化钠溶液调 pH = 9.3 ~ 9.7,二氯甲烷萃取,合并有机相,水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,抽干得粗品。将其溶于甲醇中,25℃搅拌反应 30h,减压蒸干溶剂,干柱法层析,甲醇:二氯甲烷的体积比为 1 : 9 做洗脱剂,得产物 1.082g,收率 46.6%。

[0235] MS(ESI⁺, m/e) :1016[M+H]⁺

[0236] ¹HNMR(CDCl₃, 400M) δ (ppm) :

[0237] 7.08(s, 1H, 噻唑 5-H), 6.80(s, 2H, 噻唑 2-NH₂), 5.10(d, 1H, 11-CH-), 3.98(s, 3H, 4''-C = N-OCH₃), 3.34(s, 3H, 3''-OCH₃), 2.33(s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2.20(s, 3H, 9α-NCH₃)

[0238] ¹³CNMR(400M, CDCl₃) δ (ppm) :

[0239] 176.4(1, C = O), 167.7(4'', 噻唑 2-C), 161.8(4'', -C = N-O-), 155.8(4'', -NHNHCO-), 152.0(11, 12, -OCO-), 147.2(4'', -OCONH-), 141.7(4'', 噻唑 4-C), 111.5(4'', 噻唑 5-CH), 101.6(1', CH), 94.0(11, CH), 84.9(5, CH), 84.0(12, C), 83.0(4'', CH), 78.9(3, 1'', CH), 77.3(CDCl₃), 77.2(10, CH), 77.0(CDCl₃), 76.7(CDCl₃), 72.4(6, C), 72.0(3'', C), 69.6(2', CH), 67.2(5', CH), 66.3(9, CH₂), 64.1(13, CH), 61.9(5'', CH), 61.4(3', CH), 59.9(4'', = N-OCH₃), 48.2(3'', OCH₃), 43.9(2, CH), 42.0(2'', CH₂), 40.7(4, CH), 39.2(3', N(CH₃)₂), 34.3(7, CH₂), 33.1(9α, NCH₃), 28.2(4', CH₂), 25.9(8, CH), 25.0(6, 8, CH₃), 20.9(3'', CH₃), 20.8(13, CH₂CH₃ 中 CH₂), 20.3(5', CH₃), 19.7(5'', CH₃), 16.7(12, CH₃), 13.7(2, CH₃), 12.8(13, CH₂CH₃ 中 CH₃), 9.2(4, CH₃), 4.3(10, CH₃)

[0240] 实施例 19 11,12-环碳酸酯-4''-{2-[2-甲氧羰基甲氧亚氨基-2-(2-氨基噻

唑-4-基)] 乙酰基} 胍基甲酸酯阿奇霉素 (化合物 19)

[0241] 将 2'-O-乙酰基-11,12-环碳酸酯-4"-胍基甲酸酯阿奇霉素 (D_2) (2.286mmol) 和 (Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-甲氧羰基甲氧亚氨基硫代乙酸 (S-2-苯并噻唑) 酯 (克肱活性酯) (2.514mmol) 按通法四合成, 然后加水搅拌, 调 pH = 3.0 ~ 3.5, 分出水相, 水相用 3.0N 氢氧化钠溶液调 pH = 9.3 ~ 9.7, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 抽干得粗品。将其溶于甲醇中, 25℃ 搅拌反应 30h, 减压蒸干溶剂, 干柱法层析, 甲醇: 二氯甲烷的体积比为 1 : 10 做洗脱剂, 得产物 1.196g, 收率 48.7%。

[0242] MS (ESI⁺, m/e) : 1074 [M+H]⁺

[0243] ¹H NMR (CDCl₃, 400M) δ (ppm) :

[0244] 7.19 (s, 1H, 噻唑 5-H), 6.98-6.70 (d, 2H, 噻唑 2-NH₂), 5.10 (d, 1H, 11-CH-), 4.80 (s, 2H, 4"-C = N-OCH₂-), 3.75 (s, 3H, 4"-COOCH₃), 3.31 (s, 3H, 3"-OCH₃), 2.41 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2.20 (s, 3H, 9α-NCH₃)

[0245] ¹³C NMR (400M, CDCl₃) δ (ppm) :

[0246] 177.0 (1, C = O), 171.2 (4", -C = N-OCH₂CO- 中 CO), 168.5 (4", 噻唑 2-C), 161.9 (4", -C = N-O-), 156.3 (4", -NHNHCO-), 153.2 (11, 12, -OCO-), 148.3 (4", -OCONH-), 141.9 (4", 噻唑 4-C), 114.9 (4", 噻唑 5-CH), 103.0 (1', CH), 95.6 (11, CH), 85.7 (5, CH), 85.3 (12, C), 80.9 (4", CH), 78.3 (3, 1", CH), 77.3 (CDCl₃), 77.0 (CDCl₃), 76.7 (CDCl₃), 76.3 (10, CH), 73.4 (6, C), 73.3 (3", C), 70.9 (4", -C = N-OCH₂CO- 中 CH₂), 70.7 (2', CH), 68.2 (5', CH), 67.6 (9, CH₂), 65.4 (13, CH), 63.1 (5", CH), 61.1 (3', CH), 52.2 (4", -COOCH₃ 中 CH₃), 49.5 (3", OCH₃), 45.5 (2, CH), 43.3 (2", CH₂), 41.9 (4, CH), 40.2 (3', N(CH₃)₂), 35.5 (7, CH₂), 34.3 (9α, NCH₃), 29.7 (4', CH₂), 27.0 (8, CH), 26.2 (6, 8, CH₃), 22.1 (13, CH₂CH₃ 中 CH₂), 22.0 (3", CH₃), 21.3 (5', CH₃), 21.0 (5", CH₃), 17.7 (12, CH₃), 14.9 (2, CH₃), 14.2 (13, CH₂CH₃ 中 CH₃), 10.3 (4, CH₃), 5.5 (10, CH₃)

[0247] 实施例 20 11,12-环碳酸酯-4"-{2-[2-(1-甲基-1-叔丁氧羰基)乙氧亚氨基-2-(2-氨基噻唑-4-基)]乙酰基}胍基甲酸酯阿奇霉素 (化合物 20)

[0248] 将 2'-O-乙酰基-11,12-环碳酸酯-4"-胍基甲酸酯阿奇霉素 (D_2) (2.286mmol) 和 (Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(1-叔丁氧羰基-1-甲基)乙氧亚氨基硫代乙酸 (S-2-苯并噻唑) 酯 (他啉活性酯) (2.514mmol) 按通法四合成, 然后加水搅拌, 调 pH = 3.0 ~ 3.5, 分出水相, 水相用 3.0N 氢氧化钠溶液调 pH = 9.3 ~ 9.7, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 抽干得粗品。将其溶于甲醇中, 25℃ 搅拌反应 27h, 减压蒸干溶剂, 干柱法层析, 甲醇: 二氯甲烷的体积比为 1 : 10 做洗脱剂, 得产物 0.711g, 收率 27.2%。

[0249] MS (ESI⁺, m/e) : 1144 [M+H]⁺

[0250] 实施例 21 11,12-环碳酸酯-4"-{2-[2-三苯甲氧亚氨基-2-(2-氨基噻唑-4-基)]乙酰基}胍基甲酸酯阿奇霉素 (化合物 21)

[0251] 将 2'-O-乙酰基-11,12-环碳酸酯-4"-胍基甲酸酯阿奇霉素 (D_2) (2.286mmol) 和 (Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-三苯甲氧亚氨基硫代乙酸 (S-2-苯并噻唑) 酯 (地尼活性酯) (2.514mmol) 按通法四合成, 然后加水搅拌, 调 pH = 3.0 ~ 3.5, 分出水相, 水相用 3.0N 氢氧化钠溶液调 pH = 9.3 ~ 9.7, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 抽干得粗品。将其溶于甲醇中, 25℃ 搅拌反应 27h, 减压蒸干溶剂, 干柱法层析, 甲醇:

二氯甲烷的体积比为 1 : 15 做洗脱剂,得产物 0.592g,收率 20.8%。

[0252] MS(ESI⁺, m/e) :1244[M+H]⁺

[0253] 实施例 22 11,12-环碳酸酯-4''-{2-[2-甲氧亚氨基-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)]乙酰基}胍基甲酸酯阿奇霉素(化合物 22)

[0254] 将 2'-O-乙酰基-11,12-环碳酸酯-4''-胍基甲酸酯阿奇霉素(D₂)(2.286mmol)和(Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-甲氧亚氨基硫代乙酸(S-2-苯并噻唑)酯(唑兰活性酯)(2.514mmol)按通法四合成,然后加水搅拌,调 pH = 3.0 ~ 3.5,分出水相,水相用 3.0N 氢氧化钠溶液调 pH = 9.3 ~ 9.7,二氯甲烷萃取,合并有机相,水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,抽干得粗品。将其溶于甲醇中,25℃搅拌反应 29h,减压蒸干溶剂,干柱法层析,甲醇:二氯甲烷的体积比为 1 : 8 做洗脱剂,得产物 1.441g,收率 62.0%。

[0255] MS(ESI⁺, m/e) :1017[M+H]⁺

[0256] ¹HNMR(CDCl₃, 400M) δ (ppm) :

[0257] 7.011(s, 2H, 噻唑 2-NH₂), 5.06(d, 1H, 11-CH-), 4.03(s, 3H, 4''-C = N-OCH₃), 3.28(s, 3H, 3''-OCH₃), 2.33(s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2.19(s, 3H, 9α-NCH₃)

[0258] ¹³CNMR(400M, CDCl₃) δ (ppm) :

[0259] 183.7(1, C = O), 177.1(4'', 噻唑 2-C), 161.8(4'', -C = N-O-), 160.5(4'', -NHNHCO-), 156.3(11, 12, -OCO-), 153.3(4'', -OCONH-), 145.9(4'', 噻唑 4-C), 103.1(1', CH), 95.5(11, CH), 85.8(5, CH), 85.2(12, C), 80.9(4'', CH), 78.2(3, 1'', CH), 77.3(CDCl₃), 77.0(CDCl₃), 76.7(CDCl₃), 76.3(10, CH), 73.5(6, C), 73.3(3'', C), 70.9(2', CH), 68.5(5', CH), 67.6(9, CH₂), 65.3(13, CH), 63.7(5'', CH), 63.2(3', CH), 61.2(4'', = N-OCH₃), 49.5(3'', OCH₃), 45.3(2, CH), 43.4(2'', CH₂), 41.8(4, CH), 40.3(3', N(CH₃)₂), 35.5(7, CH₂), 34.3(9α, NCH₃), 29.4(4', CH₂), 26.9(8, CH), 26.3(6, 8, CH₃), 22.1(13, CH₂CH₃中 CH₂), 21.9(3'', CH₃), 21.4(5', CH₃), 21.2(5'', CH₃), 17.8(12, CH₃), 14.9(2, CH₃), 14.2(13, CH₂CH₃中 CH₃), 10.3(4, CH₃), 5.6(10, CH₃)

[0260] 本发明中,各最终产物也可以不按照四种通法中的条件进行制备,以下为一些具体实例。

[0261] 实施例 23 4''-(2-乙酰基)胍基甲酸酯阿奇霉素(化合物 1)

[0262] 将 2'-O-乙酰基-4''-胍基甲酸酯阿奇霉素(E₁)(0.353mmol)溶解于 5mL 乙酸乙酯中,加入乙酸(0.353mmol)和 N,N'-二异丙基碳二亚胺(0.1765mmol),0℃搅拌反应 40 小时,分离纯化得中间体 2'-O-乙酰基-4''-取代胍基甲酸酯阿奇霉素(F₁)251mg。

[0263] 将(F₁)溶于甲醇(25ml)中,0℃~25℃搅拌 48h,减压蒸干溶剂,干柱法层析,乙酸乙酯:石油醚:二乙胺的体积比为 5 : 10 : 0.5 做洗脱剂,得产物,收率 31.7%。

[0264] 实施例 24 4''-(2-十六碳酰基)胍基甲酸酯阿奇霉素(化合物 2)

[0265] 将 2'-O-乙酰基-4''-胍基甲酸酯阿奇霉素(E₁)(0.353mmol)溶解于 5mL N,N-二甲基甲酰胺中,加入十六烷酸(3.53mmol)和 N-乙基-N'-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(3.53mmol),40℃搅拌反应 20 小时,分离纯化得中间体 F₁311mg,产率 80%。

[0266] 将其溶于甲醇(3ml)中,回流 18h,减压蒸干溶剂,干柱法层析,乙酸乙酯:石油醚:二乙胺的体积比为 5 : 13 : 0.6 做洗脱剂,得产物,收率 49%。

[0267] 实施例 25 4''-(2-十六碳酰基)胍基甲酸酯阿奇霉素(化合物 2)

[0268] 将 2'-O-乙酰基-4"-肼基甲酸酯阿奇霉素 (E₁) (0.353mmol) 溶解于 5mL 四氢呋喃中,加入十六烷酸 (3.53mmol) 和 N-乙基-N'-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (3.53mmol), 40℃ 搅拌反应 20 小时,分离纯化得中间体 F₁311mg,产率 80%。

[0269] 将其溶于甲醇 (3ml) 中,回流 18h,减压蒸干溶剂,干柱法层析,乙酸乙酯:石油醚:二乙胺的体积比为 5:13:0.6 做洗脱剂,得产物,收率 49%。

[0270] 实施例 26 11,12-环碳酸酯-4"-{2-[2-甲氧亚氨基-2-(2-氨基噻唑-4-基)]乙酰基}肼基甲酸酯阿奇霉素 (化合物 18)

[0271] 将 2'-O-乙酰基-11,12-环碳酸酯-4"-肼基甲酸酯阿奇霉素 (D₂) (2.286mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺中,加入 (Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-甲氧亚氨基硫代乙酸 (S-2-苯并噻唑) 酯 (AE 活性酯) (5.715mmol), 10℃ 搅拌反应 3 小时,然后加水搅拌,调 pH = 3.0 ~ 3.5,分出水相,水相用 3.0N 氢氧化钠溶液调 pH = 9.3 ~ 9.7,二氯甲烷萃取,合并有机相,水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,抽干得粗品 E₂。

[0272] 将其溶于甲醇中,25℃ 搅拌反应 30h,减压蒸干溶剂,干柱法层析,甲醇:二氯甲烷的体积比为 1:9 做洗脱剂,得产物,收率 44%。

[0273] 实施例 27 11,12-环碳酸酯-4"-{2-[2-甲氧亚氨基-2-(2-氨基噻唑-4-基)]乙酰基}肼基甲酸酯阿奇霉素 (化合物 18)

[0274] 将 2'-O-乙酰基-11,12-环碳酸酯-4"-肼基甲酸酯阿奇霉素 (D₂) (2.286mmol) 溶解于四氢呋喃中,加入 (Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-甲氧亚氨基硫代乙酸 (S-2-苯并噻唑) 酯 (AE 活性酯) (11.43mmol), 10℃ 搅拌反应 3 小时,然后加水搅拌,调 pH = 3.0 ~ 3.5,分出水相,水相用 3.0N 氢氧化钠溶液调 pH = 9.3 ~ 9.7,二氯甲烷萃取,合并有机相,水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,抽干得粗品 E₂。

[0275] 将其溶于甲醇中,25℃ 搅拌反应 30h,减压蒸干溶剂,干柱法层析,甲醇:二氯甲烷的体积比为 1:9 做洗脱剂,得产物,收率 42%。

[0276] 本发明的具体实施例中所涉及到的原料均为市售,柱层析所使用的填料为 200-300 目硅胶 (中国医药集团上海化学试剂公司)。

[0277] 效果实施例 1

[0278] 药物:本发明的化合物 1 ~ 22 和阿奇霉素先用无水乙醇溶解,再用无菌水稀释成 250 μg/ml,然后依次对倍稀释。

[0279] 菌种:10 株 G⁺ 和 G⁻ 菌分别接种在肉汤培养基中,37℃ 培养过夜。

[0280] 方法:琼脂平板稀释法,用多点接种仪定量,接种每点 10⁵CFU。37℃ 培养箱内培养 18 小时观察结果,测量最低抑菌浓度 (MIC 值),最低抑菌浓度见表 2 所示。

[0281] 结论:本发明的化合物 1 ~ 22 具有良好的抑菌活性,其对某些细菌的抑制作用甚至大于阿奇霉素。

[0282] 表 2 本发明的阿奇霉素衍生物与现有技术中阿奇霉素的 MIC 值 (μg/ml)

[0283]

菌株 化合物	金葡萄 26003	表皮葡 萄球菌 26069	白色葡 萄球菌 26101	肺炎双 球 菌 31002	肠球菌 32220	丙型链 球 菌 32206	福 氏 志 贺 氏菌 51573	宋 氏 志 贺 氏菌 51081	鲍氏志 贺氏菌 51313	普通 变形 杆菌 49085
Azi	>6.25	0.195	0.39	0.098	6.25	0.78	0.78	1.56	0.78	>6.25
1	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25
2	6.25	>6.25	>6.25	6.25	0.195	0.78	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25
3	0.78	0.78	0.78	0.78	0.195	0.195	0.78	0.78	0.78	>6.25
4	3.13	6.25	3.13	3.13	1.56	6.25	6.25	6.25	6.25	>6.25
5	6.25	1.56	6.25	3.13	>6.25	3.13	3.13	>6.25	3.13	>6.25
6	3.13	6.25	3.13	3.13	>6.25	3.13	6.25	6.25	6.25	>6.25
7	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25
8	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25
9	3.13	3.13	6.25	3.13	>6.25	3.13	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25
10	>6.25	3.13	6.25	3.13	6.25	3.13	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25
11	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25
12	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25
13	6.25	>6.25	6.25	6.25	1.56	1.56	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25
14	>6.25	>6.25	>6.25	3.13	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25
15	1.56	0.098	3.13	0.78	0.39	0.39	0.195	6.25	3.13	>6.25
16										
17										
18	1.56	>6.25	3.13	1.56	1.56	1.56	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25
19	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25
20	3.13	3.13	6.25	3.13	>6.25	3.13	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25
21	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25
22	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25

[0284] 其中, Azi :阿奇霉素,左起第一列的化合物即为表 1 中的各化合物。