

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07H 17/08 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480019264.6

[43] 公开日 2006 年 10 月 18 日

[11] 公开号 CN 1849328A

[22] 申请日 2004.5.11

[21] 申请号 200480019264.6

[30] 优先权

[32] 2003.5.13 [33] GB [31] 0310986.5

[86] 国际申请 PCT/EP2004/005082 2004.5.11

[87] 国际公布 WO2004/101586 英 2004.11.25

[85] 进入国家阶段日期 2006.1.5

[71] 申请人 葛兰素集团有限公司

地址 英国梅得塞克斯

共同申请人 普里瓦研究所有限公司

[72] 发明人 S·阿利霍兹克 A·K·福雷斯特

R·L·亚维斯特

G·拉扎雷夫斯基 D·帕夫洛维克

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝

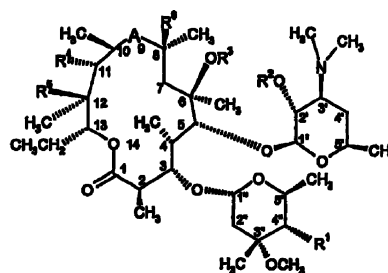
权利要求书 13 页 说明书 92 页

[54] 发明名称

新型 14 和 15 元环化合物

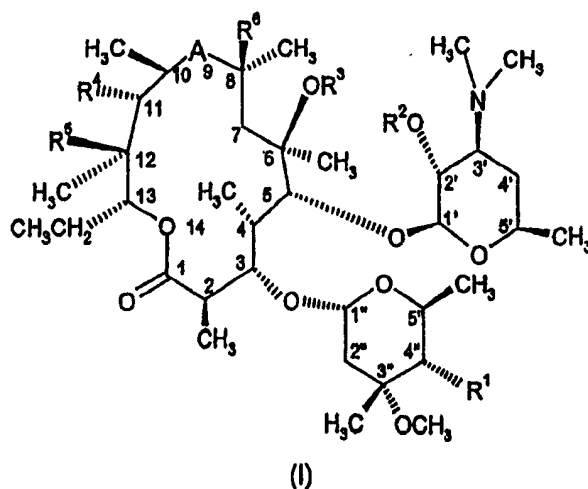
[57] 摘要

本发明涉及结构式(I)4''位取代的 14 - 或 15 - 元大环内酯类及其药物学上可接受的衍生物、它们的制备方法以及它们在治疗或预防人体或动物体的系统性或局部性微生物感染上的用途。



(I)

1. 一种以下结构式(I)化合物或其药学上可接受的衍生物:



其中

A 为选自以下的二价基团: $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{CH}(\text{NR}^8\text{R}^9)-$ 和 $-\text{C}(=\text{NR}^{10})-$;

R^1 为 $-\text{O}(\text{CH}_2)_d\text{XR}^{11}$;

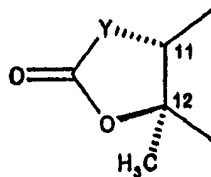
R^2 为氢或羟基保护基;

R^3 为氢、 C_{1-4} 烷基或任选被 9-10 元稠合双环杂芳基取代的 C_{3-6} 烯基;

R^4 为羟基、任选被 9-10 元稠合双环杂芳基取代的 C_{3-6} 烯基氧基、或任选被 C_{1-6} 烷氧基或 $-\text{O}(\text{CH}_2)_e\text{NR}^7\text{R}^{12}$ 取代的 C_{1-6} 烷氧基,

R^5 为羟基, 或者

R^4 和 R^5 与中间原子一起形成以下结构的环状基团:



其中 Y 为选自以下的二价基团: $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CN})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{13})-$ 和 $-\text{CH}(\text{SR}^{13})-$;

R^6 为氢或氟;

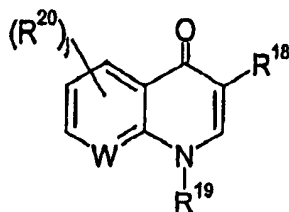
R^7 为氢或 C_{1-6} 烷基;

R^8 和 R^9 各自独立为氢、 C_{1-6} 烷基、 $-C(=NR^{10})NR^{14}R^{15}$ 或 $-C(O)R^{14}$, 或者

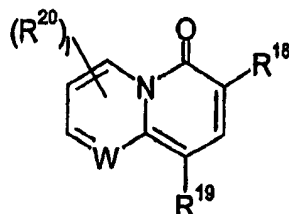
R^8 和 R^9 一起形成 $=CH(CR^{14}R^{15})_f$ 芳基、 $=CH(CR^{14}R^{15})_f$ 杂环基、 $=CR^{14}R^{15}$ 或 $=C(R^{14})C(O)OR^{14}$, 其中所述烷基、芳基和杂环基任选被至多 3 个独立选自 R^{16} 的基团取代;

R^{10} 为 $-OR^{17}$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_g$ 芳基、 $-(CH_2)_g$ 杂环基或 $-(CH_2)_hO(CH_2)_iOR^7$, 其中各 R^{10} 任选被至多 3 个独立选自 R^{16} 的基团取代;

R^{11} 为以下结构的杂环基:



或



R^{12} 为氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{13} 为氢或 C_{1-4} 烷基, 所述 C_{1-4} 烷基任选被选自以下的基团取代: 任选取代的苯基、任选取代的 5 或 6 元杂芳基和任选取代的 9-10 元稠合双环杂芳基;

R^{14} 和 R^{15} 各自独立为氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{16} 为卤素、氰基、硝基、三氟甲基、叠氮基、 $-C(O)R^{21}$ 、 $-C(O)OR^{21}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-OC(O)OR^{21}$ 、 $-NR^{22}C(O)R^{23}$ 、 $-C(O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 $-S(O)_kC_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-(CH_2)_m$ 芳基或 $-(CH_2)_m$ 杂芳基, 其中所述烷氧基任选被至多 3 个独立选自以下的基团取代:

-NR¹⁴R¹⁵、卤素和-OR¹⁴，而所述芳基和杂芳基任选被至多 5 个独立选自以下的基团取代：卤素、氰基、硝基、三氟甲基、叠氮基、-C(O)R²⁴、-C(O)OR²⁴、-OC(O)OR²⁴、-NR²⁵C(O)R²⁶、-C(O)NR²⁵R²⁶、-NR²⁵R²⁶、羟基、C₁₋₆烷基和 C₁₋₆烷氧基；

R¹⁷ 为氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、C₃₋₆烯基或者 5 或 6 元杂环基，其中所述烷基、环烷基、烯基和杂环基任选被至多 3 个独立选自以下的取代基取代：任选取代的 5 或 6 元杂环基、任选取代的 5 或 6 元杂芳基、-OR²⁷、-S(O)_nR²⁷、-NR²⁷R²⁸、-CONR²⁷R²⁸、卤素和氰基；

R¹⁸ 为氢、-C(O)OR²⁹、-C(O)NHR²⁹、-C(O)CH₂NO₂ 或 -C(O)CH₂SO₂R⁷；

R¹⁹ 为氢、任选被羟基或 C₁₋₄烷氧基取代的 C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基或者任选取代的苯基或苄基；

R²⁰ 为卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷硫基、C₁₋₄烷氧基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)或-N(C₁₋₄烷基)₂；

R²¹ 为氢、C₁₋₁₀烷基、-(CH₂)_p芳基或-(CH₂)_p杂芳基；

R²² 和 R²³ 各自独立为氢、-OR¹⁴、C₁₋₆烷基、-(CH₂)_q芳基或-(CH₂)_q杂环基；

R²⁴ 为氢、C₁₋₁₀烷基、-(CH₂)_r芳基或-(CH₂)_r杂芳基；

R²⁵ 和 R²⁶ 各自独立为氢、-OR¹⁴、C₁₋₆烷基、-(CH₂)_s芳基或-(CH₂)_s杂环基；

R²⁷ 和 R²⁸ 各自独立为氢、C₁₋₄烷基或 C₁₋₄烷氧基 C₁₋₄烷基；

R²⁹ 为氢、

C₁₋₆烷基，其任选被至多 3 个独立选自以下的基团取代：卤素、氰基、任选被苯基或 C₁₋₄烷氧基取代的 C₁₋₄烷氧基、-C(O)C₁₋₆烷基、-C(O)OC₁₋₆烷基、-OC(O)C₁₋₆烷基、-OC(O)OC₁₋₆烷基、-C(O)NR³²R³³、-NR³²R³³ 和任选被硝基或 -C(O)OC₁₋₆烷基取代的苯基、
-(CH₂)_wC₃₋₇环烷基、

$-(CH_2)_w$ 杂环基、

$-(CH_2)_w$ 杂芳基、

$-(CH_2)_w$ 芳基、

C_{3-6} 烯基或

C_{3-6} 炔基；

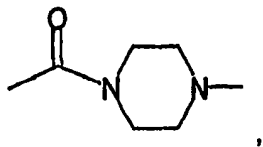
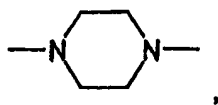
R^{30} 为氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、任选取代的苯基或苄基、乙酰基或苯甲酰基；

R^{31} 为氢或 R^{20} ，或者 R^{31} 和 R^{19} 连接形成二价基 $-O(CH_2)_2-$ 或 $-(CH_2)_t-$ ；

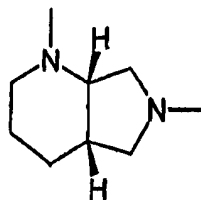
R^{32} 和 R^{33} 各自独立为氢或者任选被苯基或 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基，或者

R^{32} 和 R^{33} 与它们连接的氮原子一起形成 5 或 6 元杂环基，该杂环基还任选包含 1 个选自氧、氮和硫的杂原子；

X 为 $-U(CH_2)_vB-$ 、 $-U(CH_2)_v-$ 或选自以下的基团：



和



U 和 B 为独立选自以下的二价基： $-N(R^{30})-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^{30})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{30})-$ 和 $-N[C(O)R^{30}]-$ ；

W 为 $-C(R^{31})-$ 或氮原子；

d 为 2-6 的整数；

e 为 2-4 的整数;

f、g、h、m、p、q、r、s 和 w 各自独立为 0-4 的整数;

i 为 1-6 的整数;

j、k、n 和 z 各自独立为 0-2 的整数;

t 为 2 或 3;

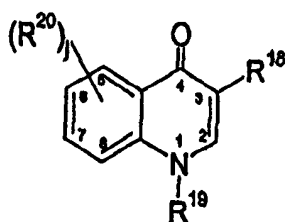
v 为 1-8 的整数。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 A 为 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{CH}_2-$ 。

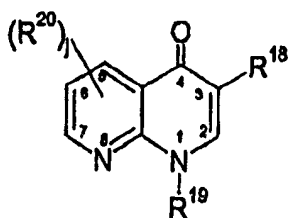
3. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 X 为 $-\text{U}(\text{CH}_2)_v\text{B}-$ 或 $-\text{U}(\text{CH}_2)_v$ 。

4. 任一前述权利要求的化合物, 其中 d 为 2 或 3。

5. 任一前述权利要求的化合物, 其中 R^{11} 为以下结构式的杂环基:

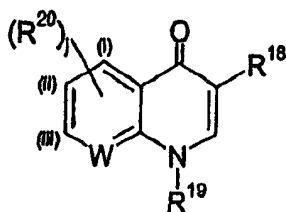


或



其中所述杂环于 6 位或 7 位连接, j、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 同权利要求 1 的定义;

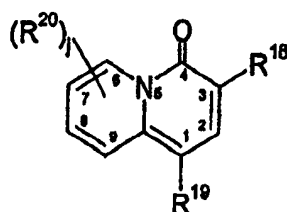
以下结构式的杂环基:



其中所述杂环于(ii)或(iii)位连接, W 为 $-\text{C}(\text{R}^{31})-$, R^{31} 和 R^{19} 连接形成同权利要求 1 定义的二价基 $-(\text{CH}_2)_t-$, 而 j、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 同权利要求 1

的定义；或

以下结构式的杂环基：



其中所述杂环于 7 位或 8 位连接，而 j 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 同权利要求 1 的定义。

6. 权利要求 1 的化合物，所述化合物为实施例 1-42 任一实施例定义的化合物或其药物学上可接受的衍生物。

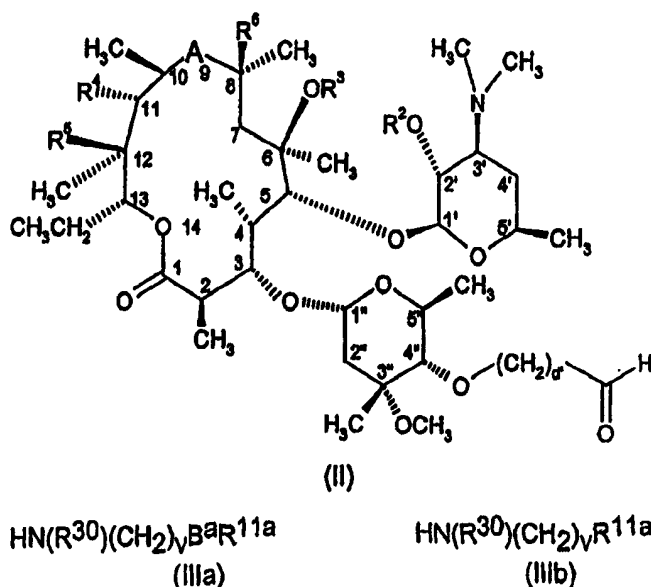
7. 一种化合物，其选自以下的化合物或其药物学上可接受的衍生物：

- 1) 4"-O-(2-{[2-(3-羧基-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-7-基氨基)-乙基]-甲基氨基}-乙基)-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯；
- 2) 4"-O-(3-{[2-(3-羧基-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-7-基氨基)乙基]-甲基氨基}-丙基)-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯；
- 3) 4"-O-{3-[2-(2-羧基-1-氧代-6,7-二氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基氧基)-乙基氨基]-丙基}-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯；
- 4) 4"-O-(3-{[3-(3-羧基-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)丙基]-甲基氨基}-丙基)-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯；
- 5) 4"-O-(3-{[2-(3-羧基-1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-[1,8]萘啶-7-基氨基)乙基]-甲基氨基}-丙基)-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯；
- 6) 4"-O-{2-[2-(3-羧基-1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-[1,8]萘啶-7-基氨基)乙基]-甲基氨基}-乙基}-6-O-甲基-红霉素 A；
- 7) 4"-O-{3-[[3-(3-羧基-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙基]-甲基氨基]-丙基}-6-O-甲基-11-脱氧-11-(R)-氨基-红霉素 A 11,12-氨基甲酸酯；

- 8) 4"-O-{3-[2-(3-羧基-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基硫基)-乙基]-甲基氨基]-丙基}-6-O-甲基-11-脱氧-11-(R)-氨基-红霉素 A 11,12-氨基甲酸酯;
- 9) 4"-O-{3-[2-(3-羧基-7-氯-1-环丙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基氨基)-乙基氨基甲酰基]-丙基}-阿奇霉素;
- 10) 4"-O-{2-[2-(3-羧基-6-氟-1-环丙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-7-基氨基)-乙基氨基]-乙基}-阿奇霉素 11,12-环状碳酸酯;
- 11) 4"-O-{2-[2-(3-羧基-7-氯-1-环丙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基氨基)-乙基氨基]-乙基}-阿奇霉素; 和
- 12) 4"-O-{2-[2-(3-羧基-6-氟-1-环丙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-7-基氨基)-乙基氨基]-乙基}-阿奇霉素。

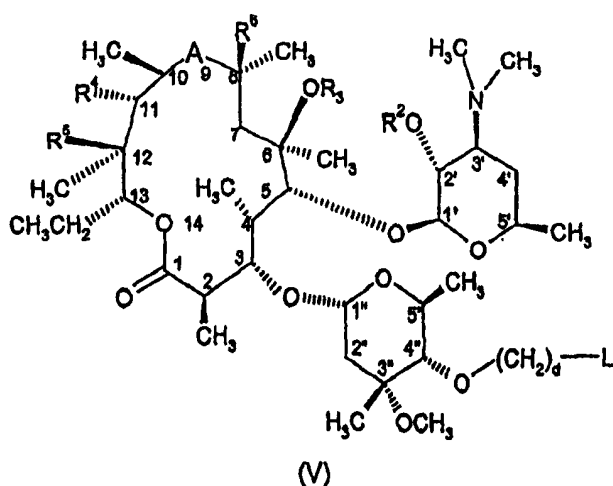
8. 一种制备权利要求 1 要求保护的化合物的方法, 该方法包括:

a) 使以下结构式(II)化合物



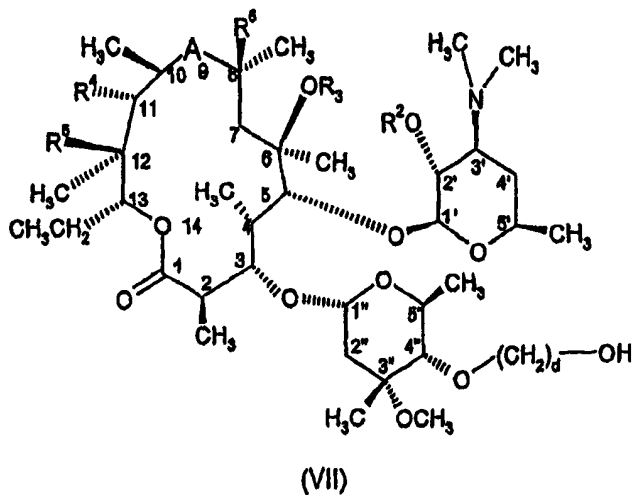
与合适的胺(IIIa)或(IIIb)反应, 其中 B^a 和 R^{11a} 为权利要求 1 定义的 B 和 R¹¹ 或者为可转化为 B 和 R¹¹ 的基团;

b) 使以下结构式(V)化合物



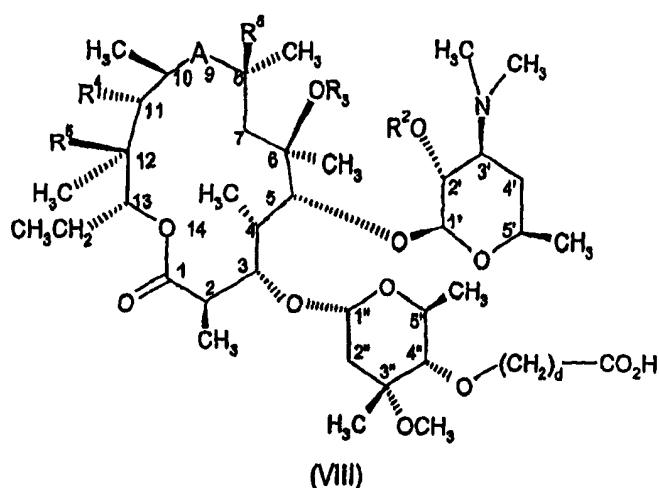
与结构式 $X^a R^{11a}$ (IV) 的化合物反应, 其中 R^{11a} 为权利要求 1 定义的 R^{11} 或者可转化为 R^{11} 的基团, 而 X^a 为 $-U(CH_2)_v-$ 或 $-U(CH_2)_vB-$ 或者可转化为 $-U(CH_2)_v-$ 或 $-U(CH_2)_vB-$ 的基团, 其中 U 选自 $-N(R^{30})-$ 和 $-S-$, L 为合适的离去基团, 该反应产生结构式 (I) 化合物, 其中 U 选自 $-N(R^{30})-$ 和 $-S-$;

- c) 将一种结构式 (I) 化合物转化为其它结构式 (I) 化合物;
- d) 当 U 为 $-O-$ 时, 使以下结构式 (VII) 化合物



与合适的结构式 $X^a R^{11a}$ 化合物在催化剂存在下反应; 或者

- e) 当 U 为 $-C(O)N(R^{30})-$ 时, 使以下结构式 (VIII) 化合物



与合适的胺化合物反应，

然后，如果需要，使所得化合物进行下列一种或多种操作：

- i) 除去保护基 R^2 ，
- ii) 将 X^aR^{11a} 转化为 XR^{11} ，
- iii) 将 B^aR^{11a} 转化为 R^{11} ，
- iv) 将 R^{11a} 转化为 R^{11} ，和
- v) 转化所得结构式(I)化合物为其药学上可接受的衍生物。

9. 权利要求 1-7 任一项要求保护的化合物，所述化合物用于治疗。

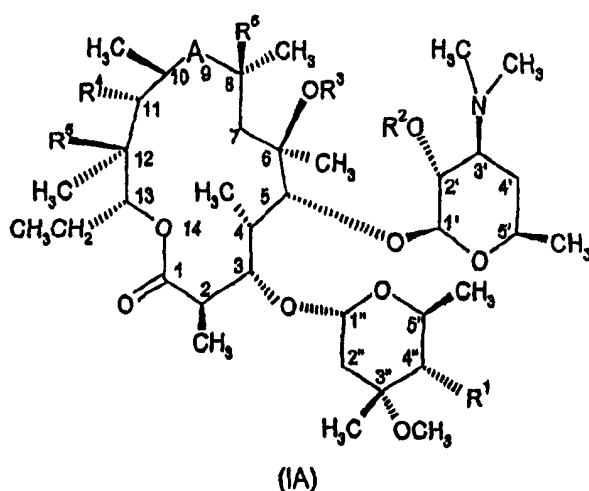
10. 权利要求 1-7 任一项要求保护的化合物在制备用于治疗或预防人体或动物体的系统性或局部性微生物感染的药物上的用途。

11. 权利要求 1-7 任一项要求保护的化合物的用途，所述化合物用于治疗或预防人体或动物体的系统性或局部性微生物感染。

12. 一种治疗人体或非人动物体的抗微生物感染的方法，该方法包括对需要这种治疗的患者给予有效量的权利要求 1-7 任一项要求保护的化合物。

13. 一种药用组合物，所述组合物包含至少一种权利要求 1-7 任一项要求保护的化合物和药学上可接受的赋形剂、稀释剂和/或载体。

14. 一种以下结构式(IA)化合物或其药学上可接受的衍生物，



其中

A 为选自以下的二价基团：-C(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-N(R⁷)-CH₂-、-CH₂-N(R⁷)-、-CH(NR⁸R⁹)-和-C(=NR¹⁰)-；

R¹ 为-O(CH₂)_dXR¹¹；

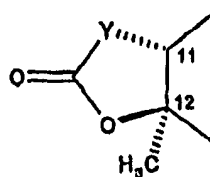
R² 为氢或羟基保护基；

R³ 为氢、C₁₋₄ 烷基或任选被 9-10 元稠合双环杂芳基取代的 C₃₋₆ 烯基；

R⁴ 为羟基、任选被 9-10 元稠合双环杂芳基取代的 C₃₋₆ 烯基氧基、或任选被 C₁₋₆ 烷氧基或-O(CH₂)_eNR⁷R¹² 取代的 C₁₋₆ 烷氧基，

R⁵ 为羟基，或者

R⁴ 和 R⁵ 与中间原子一起形成以下结构的环状基团：



其中 Y 为选自以下的二价基团：-CH₂-、-CH(CN)-、-O-、-N(R¹³)-和-CH(SR¹³)-；

R⁶ 为氢或氟；

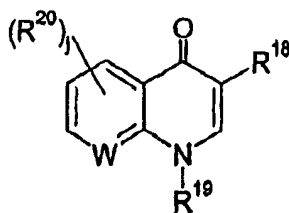
R⁷ 为氢或 C₁₋₆ 烷基；

R⁸ 和 R⁹ 各自独立为氢、C₁₋₆ 烷基、-C(=NR¹⁰)NR¹⁴R¹⁵ 或-C(O)R¹⁴，或者

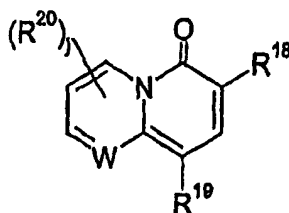
R^8 和 R^9 一起形成 $=CH(CR^{14}R^{15})_f$ 芳基、 $=CH(CR^{14}R^{15})_f$ 杂环基、 $=CR^{14}R^{15}$ 或 $=C(R^{14})C(O)OR^{14}$, 其中所述烷基、芳基和杂环基任选被至多 3 个独立选自 R^{16} 的基团取代;

R^{10} 为 $-OR^{17}$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_g$ 芳基、 $-(CH_2)_g$ 杂环基或 $-(CH_2)_hO(CH_2)_iOR^7$, 其中各 R^{10} 任选被至多 3 个独立选自 R^{16} 的基团取代;

R^{11} 为以下结构的杂环基:



或



R^{12} 为氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{13} 为氢或被选自以下的基团取代的 C_{1-4} 烷基: 任选取代的苯基、任选取代的 5 或 6 元杂芳基和任选取代的 9-10 元稠合双环杂芳基;

R^{14} 和 R^{15} 各自独立为氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{16} 为卤素、氰基、硝基、三氟甲基、叠氮基、 $-C(O)R^{21}$ 、 $-C(O)OR^{21}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-OC(O)OR^{21}$ 、 $-NR^{22}C(O)R^{23}$ 、 $-C(O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 $-S(O)_kC_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-(CH_2)_m$ 芳基或 $-(CH_2)_m$ 杂芳基, 其中所述烷氧基任选被至多 3 个独立选自 $-NR^{14}R^{15}$ 、卤素和 OR^{14} 的基团取代, 而所述芳基和杂芳基任选被至多 5 个独立选自以下的基团取代: 卤素、氰基、硝基、三氟甲基、叠氮基、 $-C(O)R^{24}$ 、 $-C(O)OR^{24}$ 、 $-OC(O)OR^{24}$ 、 $-NR^{25}C(O)R^{26}$ 、 $-C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-NR^{25}R^{26}$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基;

R^{17} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-6} 烯基或者 5 或 6 元杂环基,

其中所述烷基、环烷基、烯基和杂环基任选被至多 3 个独立选自以下的取代基取代：任选取代的 5 或 6 元杂环基、任选取代的 5 或 6 元杂芳基、 $-\text{OR}^{27}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{27}$ 、 $-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ 、 $-\text{CONR}^{27}\text{R}^{28}$ 、卤素和氰基；

R^{18} 为氢、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{29}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{29}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NO}_2$ ；

R^{19} 为氢、任选被羟基或 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或者任选取代的苯基或苄基；

R^{20} 为卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 或 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ ；

R^{21} 为氢、 C_{1-10} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基或 $-(\text{CH}_2)_p$ 杂芳基；

R^{22} 和 R^{23} 各自独立为氢、 $-\text{OR}^{14}$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_q$ 芳基或 $-(\text{CH}_2)_q$ 杂环基；

R^{24} 为氢、 C_{1-10} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_r$ 芳基或 $-(\text{CH}_2)_r$ 杂芳基；

R^{25} 和 R^{26} 各自独立为氢、 $-\text{OR}^{14}$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_s$ 芳基或 $-(\text{CH}_2)_s$ 杂环基；

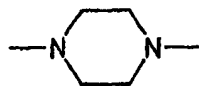
R^{27} 和 R^{28} 各自独立为氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基；

R^{29} 为氢或任选被至多 3 个独立选自以下的基团取代的 C_{1-6} 烷基：卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基和 $-\text{OC}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 烷基；

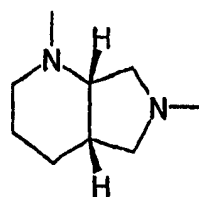
R^{30} 为氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、任选取代的苯基或苄基、乙酰基或苯甲酰基；

R^{31} 为氢或 R^{20} ，或者 R^{31} 和 R^{19} 连接形成二价基 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ 或 $-(\text{CH}_2)_t-$ ；

X 为 $-\text{U}(\text{CH}_2)_v\text{B}-$ 、 $-\text{U}(\text{CH}_2)_v-$ 或选自以下的基团：



和



U 和 B 为独立选自以下的二价基: $-N(R^{30})-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_z-$ 、 $-N(R^{30})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{30})-$ 和 $-N[C(O)R^{30}]-$;

W 为 $-C(R^{31})-$ 或氮原子;

d 为 2-6 的整数;

e 为 2-4 的整数;

f、g、h、m、p、q、r 和 s 各自独立为 0-4 的整数;

i 为 1-6 的整数;

j、k、n 和 z 各自独立为 0-2 的整数;

t 为 2 或 3;

v 为 2-8 的整数。

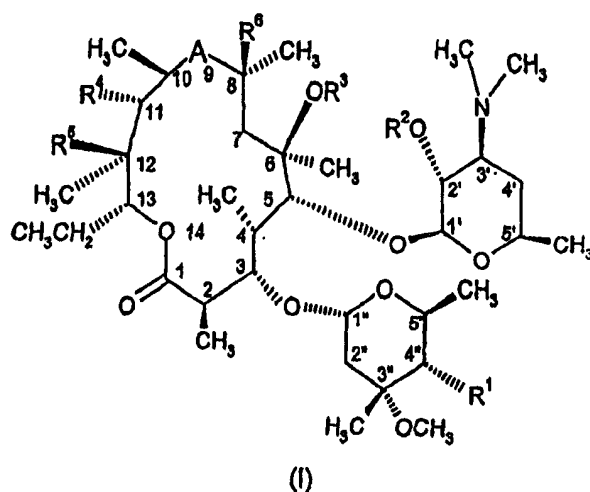
新型 14 和 15 元环化合物

本发明涉及新型半合成的大环内酯类，它们具有抗菌活性，特别是抗细菌活性。更具体地说，本发明涉及 4 位取代的 14-和 15-元大环内酯类、它们的制备方法、包含它们的组合物以及它们在医学上的用途。

已知大环内酯抗菌剂可用于治疗或预防细菌感染。然而，耐大环内酯菌株的出现导致需要开发新的大环内酯化合物。例如，EP 0 895 999 介绍了具有抗细菌活性的 4 位修饰的大环内酯环衍生物。

根据本发明，我们已经发现新型 4 位取代的 14-和 15-元大环内酯类，它们也具有抗微生物活性。

因此，本发明提供以下通式(I)化合物及其药学上可接受的衍生物：



其中

A 为选自以下的二价基团：-C(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-N(R⁷)-CH₂-、-CH₂-N(R⁷)-、-CH(NR⁸R⁹)-和-C(=NR¹⁰)-；

R¹ 为-O(CH₂)_dXR¹¹；

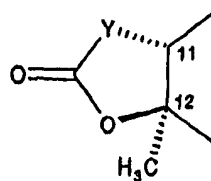
R² 为氢或羟基保护基；

R^3 为氢、 C_{1-4} 烷基或任选被 9-10 元稠合双环杂芳基取代的 C_{3-6} 烯基;

R^4 为羟基、任选被 9-10 元稠合双环杂芳基取代的 C_{3-6} 烯基氧基、或任选被 C_{1-6} 烷氧基或 $-O(CH_2)_eNR^7R^{12}$ 取代的 C_{1-6} 烷氧基,

R^5 为羟基, 或者

R^4 和 R^5 与中间原子一起形成以下结构的环状基团:



其中 Y 为选自以下的二价基团: $-CH_2-$ 、 $-CH(CN)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{13})-$ 和 $-CH(SR^{13})-$;

R^6 为氢或氟;

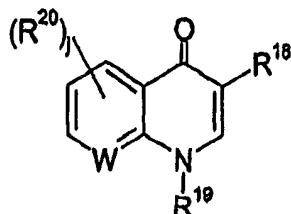
R^7 为氢或 C_{1-6} 烷基;

R^8 和 R^9 各自独立为氢、 C_{1-6} 烷基、 $-C(=NR^{10})NR^{14}R^{15}$ 或 $-C(O)R^{14}$, 或者

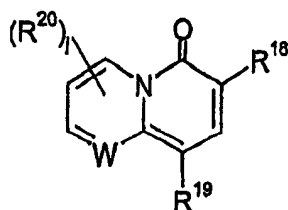
R^8 和 R^9 一起形成 $=CH(CR^{14}R^{15})_f$ 芳基、 $=CH(CR^{14}R^{15})_f$ 杂环基、 $=CR^{14}R^{15}$ 或 $=C(R^{14})C(O)OR^{14}$, 其中所述烷基、芳基和杂环基任选被至多 3 个独立选自 R^{16} 的基团取代;

R^{10} 为 $-OR^{17}$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_g$ 芳基、 $-(CH_2)_g$ 杂环基或 $-(CH_2)_hO(CH_2)_iOR^7$, 其中各 R^{10} 任选被至多 3 个独立选自 R^{16} 的基团取代;

R^{11} 为以下结构的杂环基:



或



R^{12} 为氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{13} 为氢或任选被选自以下的基团取代的 C_{1-4} 烷基: 任选取代的苯基、任选取代的 5 或 6 元杂芳基和任选取代的 9-10 元稠合双环杂芳基;

R^{14} 和 R^{15} 各自独立为氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{16} 为卤素、氰基、硝基、三氟甲基、叠氮基、 $-C(O)R^{21}$ 、 $-C(O)OR^{21}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-OC(O)OR^{21}$ 、 $-NR^{22}C(O)R^{23}$ 、 $-C(O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 $-S(O)_kC_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-(CH_2)_m$ 芳基或 $-(CH_2)_m$ 杂芳基, 其中所述烷氧基任选被至多 3 个独立选自 $-NR^{14}R^{15}$ 、卤素和 OR^{14} 的基团取代, 而所述芳基和杂芳基任选被至多 5 个独立选自以下的基团取代: 卤素、氰基、硝基、三氟甲基、叠氮基、 $-C(O)R^{24}$ 、 $-C(O)OR^{24}$ 、 $-OC(O)OR^{24}$ 、 $-NR^{25}C(O)R^{26}$ 、 $-C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-NR^{25}R^{26}$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基;

R^{17} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-6} 烯基或者 5 或 6 元杂环基, 其中所述烷基、环烷基、烯基和杂环基任选被至多 3 个独立选自以下的取代基取代: 任选取代的 5 或 6 元杂环基、任选取代的 5 或 6 元杂芳基、 $-OR^{27}$ 、 $-S(O)_nR^{27}$ 、 $-NR^{27}R^{28}$ 、 $-CONR^{27}R^{28}$ 、卤素和氰基;

R^{18} 为氢、 $-C(O)OR^{29}$ 、 $-C(O)NHR^{29}$ 、 $-C(O)CH_2NO_2$ 或 $-C(O)CH_2SO_2R^7$;

R^{19} 为氢、任选被羟基或 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或者任选取代的苯基或苄基;

R^{20} 为卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷硫基(thioalkyl)、 C_{1-4} 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)或 $-N(C_{1-4}$ 烷基)₂;

R^{21} 为氢、 C_{1-10} 烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基或 $-(CH_2)_p$ 杂芳基;

R^{22} 和 R^{23} 各自独立为氢、 $-OR^{14}$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_q$ 芳基或 $-(CH_2)_q$ 杂环基;

R^{24} 为氢、 C_{1-10} 烷基、 $-(CH_2)_r$ 芳基或 $-(CH_2)_r$ 杂芳基;

R^{25} 和 R^{26} 各自独立为氢、 $-OR^{14}$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_s$ 芳基或 $-(CH_2)_s$ 杂环基;

R^{27} 和 R^{28} 各自独立为氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基;

R^{29} 为氢;

C_{1-6} 烷基, 其任选被至多 3 个独立选自以下的基团取代: 卤素、氰基、任选被苯基或 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-OC(O)C_{1-6}$ 烷基、 $-OC(O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 和任选被硝基或 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基取代的苯基;

$-(CH_2)_w$ C_{3-7} 环烷基;

$-(CH_2)_w$ 杂环基;

$-(CH_2)_w$ 杂芳基;

$-(CH_2)_w$ 芳基;

C_{3-6} 烯基或

C_{3-6} 炔基;

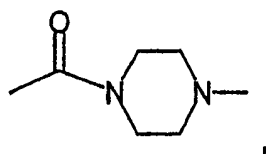
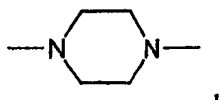
R^{30} 为氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、任选取代的苯基或苄基、乙酰基或苯甲酰基;

R^{31} 为氢或 R^{20} , 或者 R^{31} 和 R^{19} 连接形成二价基 $-O(CH_2)_2-$ 或 $-(CH_2)_t-$;

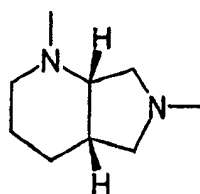
R^{32} 和 R^{33} 各自独立为氢或任选被苯基或 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基, 或者

R^{32} 和 R^{33} 与它们连接的氮原子一起形成 5 或 6 元杂环基, 该杂环基还任选包含 1 个选自氧、氮和硫的杂原子;

X 为 $-U(CH_2)_vB-$ 、 $-U(CH_2)_v-$ 或选自以下的基团:



和



U 和 B 为独立选自以下的二价基: $-N(R^{30})-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_z-$ 、 $-N(R^{30})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{30})-$ 和 $-N[C(O)R^{30}]-$;

W 为 $-C(R^{31})-$ 或氮原子;

d 为 2-6 的整数;

e 为 2-4 的整数;

f、g、h、m、p、q、r、s 和 w 各自独立为 0-4 的整数;

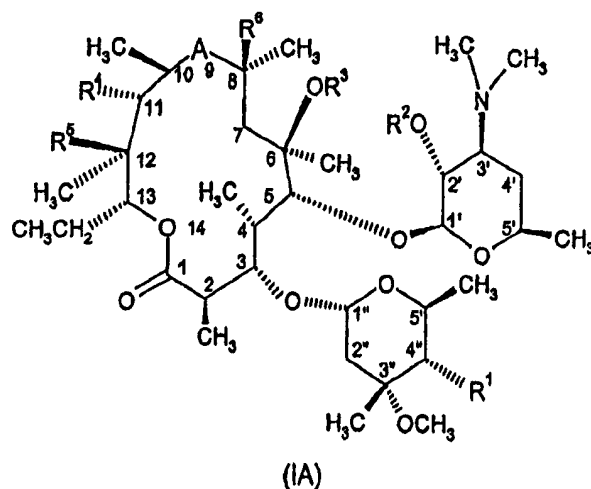
i 为 1-6 的整数;

j、k、n 和 z 各自独立为 0-2 的整数;

t 为 2 或 3;

v 为 1-8 的整数。

根据再一个实施方案, 本发明提供以下通式(IA)化合物及其药物学上可接受的衍生物:



其中

A 为选自以下的二价基团: $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{CH}(\text{NR}^8\text{R}^9)-$ 和 $-\text{C}(=\text{NR}^{10})-$;

R^1 为 $-\text{O}(\text{CH}_2)_d\text{XR}^{11}$;

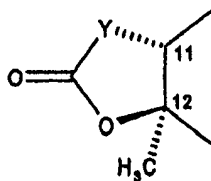
R^2 为氢或羟基保护基;

R^3 为氢、 C_{1-4} 烷基或任选被 9-10 元稠合双环杂芳基取代的 C_{3-6} 烯基;

R^4 为羟基、任选被 9-10 元稠合双环杂芳基取代的 C_{3-6} 烯基氧基、或任选被 C_{1-6} 烷氧基或 $-\text{O}(\text{CH}_2)_e\text{NR}^7\text{R}^{12}$ 取代的 C_{1-6} 烷氧基,

R^5 为羟基, 或者

R^4 和 R^5 与中间原子一起形成以下结构的环状基团:



其中 Y 为选自以下的二价基团: $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CN})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{13})-$ 和 $-\text{CH}(\text{SR}^{13})-$;

R^6 为氢或氟;

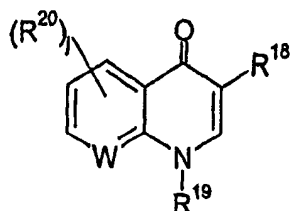
R^7 为氢或 C_{1-6} 烷基;

R^8 和 R^9 各自独立为氢、 C_{1-6} 烷基、 $-C(=NR^{10})NR^{14}R^{15}$ 或 $-C(O)R^{14}$, 或者

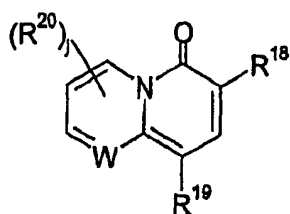
R^8 和 R^9 一起形成 $=CH(CR^{14}R^{15})_f$ 芳基、 $=CH(CR^{14}R^{15})_f$ 杂环基、 $=CR^{14}R^{15}$ 或 $=C(R^{14})C(O)OR^{14}$, 其中所述烷基、芳基和杂环基任选被至多 3 个独立选自 R^{16} 的基团取代;

R^{10} 为 $-OR^{17}$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_g$ 芳基、 $-(CH_2)_g$ 杂环基或 $-(CH_2)_hO(CH_2)_iOR^7$, 其中各 R^{10} 任选被至多 3 个独立选自 R^{16} 的基团取代;

R^{11} 为以下结构的杂环基:



或



R^{12} 为氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{13} 为氢或被选自以下的基团取代的 C_{1-4} 烷基: 任选取代的苯基、任选取代的 5 或 6 元杂芳基和任选取代的 9-10 元稠合双环杂芳基;

R^{14} 和 R^{15} 各自独立为氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{16} 为卤素、氰基、硝基、三氟甲基、叠氮基、 $-C(O)R^{21}$ 、 $-C(O)OR^{21}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-OC(O)OR^{21}$ 、 $-NR^{22}C(O)R^{23}$ 、 $-C(O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 $-S(O)_kC_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-(CH_2)_m$ 芳基或 $-(CH_2)_m$ 杂芳基, 其中所述烷氧基任选被至多 3 个独立选自 $-NR^{14}R^{15}$ 、卤素和 $-OR^{14}$ 的基团取代, 而所述芳基和杂芳基任选被至多 5 个独立选自以下的基团取代: 卤素、氰基、硝基、三氟甲基、叠氮基、 $-C(O)R^{24}$ 、

$-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{24}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{24}$ 、 $-\text{NR}^{25}\text{C}(\text{O})\text{R}^{26}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$ 、 $-\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基；

R^{17} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-6} 烯基或者5或6元杂环基，其中所述烷基、环烷基、烯基和杂环基任选被至多3个独立选自以下的取代基取代：任选取代的5或6元杂环基、任选取代的5或6元杂芳基、 $-\text{OR}^{27}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{27}$ 、 $-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ 、 $-\text{CONR}^{27}\text{R}^{28}$ 、卤素和氰基；

R^{18} 为氢、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{29}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{29}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NO}_2$ ；

R^{19} 为氢、任选被羟基或 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、或任选取代的苯基或苄基；

R^{20} 为卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 或 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ ；

R^{21} 为氢、 C_{1-10} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基或 $-(\text{CH}_2)_p$ 杂芳基；

R^{22} 和 R^{23} 各自独立为氢、 $-\text{OR}^{14}$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_q$ 芳基或 $-(\text{CH}_2)_q$ 杂环基；

R^{24} 为氢、 C_{1-10} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_r$ 芳基或 $-(\text{CH}_2)_r$ 杂芳基；

R^{25} 和 R^{26} 各自独立为氢、 $-\text{OR}^{14}$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_s$ 芳基或 $-(\text{CH}_2)_s$ 杂环基；

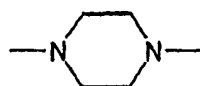
R^{27} 和 R^{28} 各自独立为氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基；

R^{29} 为氢或任选被至多3个独立选自以下的基团取代的 C_{1-6} 烷基：卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基和 $-\text{OC}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 烷基；

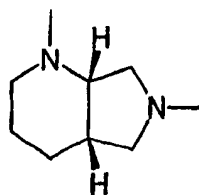
R^{30} 为氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、任选取代的苯基或苄基、乙酰基或苯甲酰基；

R^{31} 为氢或 R^{20} ，或者 R^{31} 和 R^{19} 连接形成二价基 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ 或 $-(\text{CH}_2)_t-$ ；

X为 $-\text{U}(\text{CH}_2)_v\text{B}-$ 、 $-\text{U}(\text{CH}_2)_v-$ 或选自以下的基团：



和



U 和 B 为独立选自以下的二价基: $-N(R^{30})-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^{30})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{30})-$ 和 $-N[C(O)R^{30}]-$;

W 为 $-C(R^{31})-$ 或氮原子;

d 为 2-6 的整数;

e 为 2-4 的整数;

f、g、h、m、p、q、r 和 s 各自独立为 0-4 的整数;

i 为 1-6 的整数;

j、k、n 和 z 各自独立为 0-2 的整数;

t 为 2 或 3;

v 为 2-8 的整数。

本文使用的术语“药学上可接受(的)”是指适合制药用途的化合物。适合用于医学的本发明化合物盐和溶剂化物为抗衡离子或缔合溶剂为药学上可接受的盐和溶剂化物。然而,含有非药学上可接受的抗衡离子或缔合溶剂的盐和溶剂化物也属于本发明范畴,例如,在制备本发明其它化合物以及它们的药学上可接受的盐和溶剂化物时用作中间体。

本文使用的术语“药学上可接受的衍生物”是指本发明化合物的任何药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物(例如酯),它们在给予接受者后能够(直接或间接)提供本发明化合物或其活性代谢产物或残基。本领域技术人员知道这样的衍生物,无需过度实验。尽管如此,可参见 Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Edition, Vol 1: Principles and Practice, 通过引用衍生物部分的内容将其结合到本文中。优选的药学上可接受的衍生物有盐、溶剂化物、酯、氨基甲酸酯和磷酸酯。尤其优选的药学上可接受的衍生

物是盐、溶剂化物和酯。最优选的药物学上可接受的衍生物是盐和酯，特别是盐。

本发明化合物可为药物学上可接受的盐的形式和/或作为药物学上可接受的盐给予。合适盐的综述参见 Berge *et al.*, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19。

通常，根据需要，用酸或碱可以很容易地制备药物学上可接受的盐。药物学上可接受的盐可以从溶液沉淀后过滤收集，或者可以蒸发溶剂回收。例如，可将酸水溶液(例如盐酸)加入结构式(I)化合物的水性悬浮液，然后将所得混合物蒸发至干(冷冻干燥)，获得固体酸加成盐。或者，可以将结构式(I)化合物溶于合适的溶剂(例如醇，如异丙醇)，而将酸加入相同的溶剂或其它合适的溶剂。然后可以直接沉淀所得酸加成盐，或者加入低极性溶剂(例如二异丙醚或己烷)，之后过滤分离。

无机酸或有机酸形成的合适加成盐为无毒盐，例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、重硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、延胡索酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、甲酸盐、葡萄糖酸盐、琥珀酸盐、丙酮酸盐、草酸盐、草酰乙酸盐、三氟乙酸盐、糖二酸盐、苯甲酸盐、烷基或芳基磺酸盐(例如甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐)和羧乙基磺酸盐。代表性实例包括三氟乙酸盐和甲酸盐，例如二或三氟乙酸盐和一或二甲酸盐。

药物学上可接受的碱盐包括铵盐、碱金属盐(例如钠盐和钾盐)、碱土金属盐(例如钙盐和镁盐)，以及与有机碱的盐，包括伯胺、仲胺和叔胺盐，例如异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺和 N-甲基-D-葡萄糖胺的盐。

本发明化合物可既具有碱性又具有酸性中心，因此可以为两性离子形式。

有机化学领域的技术人员应当知道,许多有机化合物可与用来反应(或用来沉淀或结晶)的溶剂形成复合物。这样的复合物称为“溶剂化物”。例如,与水的复合物被称为“水合物”。本发明化合物的溶剂化物属于本发明范畴。结构式(I)化合物的盐可形成溶剂化物(例如水合物),本发明也包括所有这样的溶剂化物。

本文使用的术语“前体药物”是指在体内转化(例如在血液中水解)为具有医疗作用的活性形式的化合物。药物学上可接受的前体药物参见 T. Higuchi 和 V. Stella, “Prodrugs as Novel Delivery Systems”, Vol. 14, A. C. S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., “Bioreversible Carriers in Drug Design”, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, D. Fleisher, S. Ramon 和 H. Barbra “Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs”, Advanced Drug Delivery Reviews(1996) 19(2) 115-130, 各自通过引用结合到本文中。

前体药物为任何共价结合的载体,当这样的前体药物给予患者时,其在体内释放结构式(I)化合物。前体药物通常通过修饰官能团制备,这样的修饰可通过常规处理或在体内裂解获得母体化合物。前体药物包括例如羟基、胺或巯基与任何基团结合的本发明化合物:当给予患者时,其中羟基、胺或巯基与结合基团裂解形成羟基、胺或巯基。因此,前体药物的代表性实例包括(但不限于)结构式(I)化合物的醇、巯基和胺官能团的乙酸酯或盐、甲酸酯或盐和苯甲酸酯或盐衍生物。此外,在羧酸(-COOH)的情况下,可以使用酯,例如甲酯、乙酯等。酯本身可在人体内发挥有效作用和/或可以在体内水解。合适的药物学上可接受的体内可水解的酯基包括在人体内很容易分解留下母体酸或其盐的酯基。

本发明下文提及化合物时包括结构式(I)化合物以及它们的药物学上可接受的衍生物。

关于立体异构体，结构式(I)化合物具有多个不对称碳原子。在提供的通式(I)中，实心楔形键表示水平面上的键。虚线楔形键表示水平面下的键。

应当知道，大环内酯的取代基也可具有 1 个或多个不对称碳原子。因此，结构式(I)化合物可以单独的对映异构体或非对映体异构体存在。所有这样的异构形式(包括其混合物)包括在本发明范围内。

当本发明化合物包含烯基时，也可存在顺式(Z)和反式(E)异构现象。本发明包括本发明化合物单独的立体异构体和(当适当时)其单独的互变异构形式以及它们的混合物。

可通过常规技术分离非对映异构体或顺式和反式异构体，例如分级结晶法、色谱法或 H.P.L.C.。根据情况，立体异构混合物也可用相应的光学纯中间体制备或利用合适的手性载体拆分(例如 H.P.L.C.)相应的混合物制备，或分级结晶相应混合物与合适的旋光性酸或碱反应形成的非对映异构盐制备。

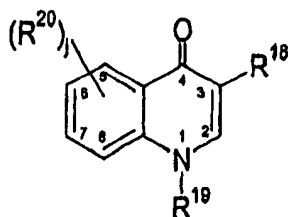
结构式(I)化合物可以为结晶形式或无定形形式。而且，结构式(I)化合物的某些结晶形式可以多晶形物形式存在，它们包括在本发明范畴内。

其中 R^2 代表羟基保护基的化合物通常为制备其它结构式(I)化合物的中间体。

当基团 OR^2 为保护性羟基时，其适宜为醚或酰氧基。尤其合适的醚基的实例包括其中 R^2 为三烷基甲硅烷基(即三甲基甲硅烷基)的基团。当基团 OR^2 代表酰氧基时，那么合适的 R^2 基团的实例包括乙酰基或苯甲酰基。

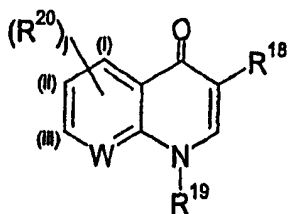
R^6 为氢或氟。然而，应当知道，当 A 为 $-C(O)NH-$ 或 $-CH_2-N(R^7)-$ 时， R^6 为氢。

当 R^{11} 为以下结构的杂环基时:



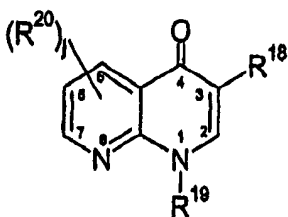
所述杂环于 5、6、7 或 8 位与上文定义的 X 基团连接。在一个实施方案中, 杂环于 6 位或 7 位连接。在再一个实施方案中, 杂环于 5 位或 8 位连接。当存在 R^{20} 基团时, R^{20} 基团可于环的任何位连接。在一个实施方案中, R^{20} 基团于 6 位或 7 位连接。

当 R^{11} 为以下结构的杂环基时:



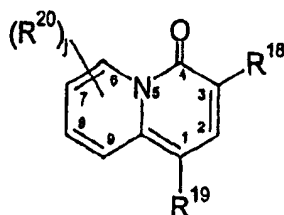
其中 W 为 $-C(R^{31})-$, 其中 R^{31} 为 R^{20} 或者 R^{31} 和 R^{19} 连接形成二价基 $-O(CH_2)_2-$ 或 $-(CH_2)_t-$, 所述杂环于 (i)、(ii) 或 (iii) 位与上文定义的 X 基团连接。在一个实施方案中, 所述杂环于 (i) 位连接。在再一个实施方案中, 所述杂环于 (ii) 或 (iii) 位连接。

当 R^{11} 为以下结构的杂环基时:



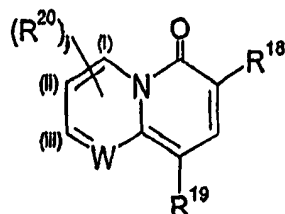
所述杂环于 5、6 或 7 位与上文定义的 X 基团连接。在一个实施方案中, 所述杂环于 6 位或 7 位连接。在再一个实施方案中, 所述杂环于 5 位连接。 R^{20} 基团可于环的任何位连接。在一个实施方案中, R^{20} 基团于 6 位连接。

当 R^{11} 为以下结构的杂环基时:



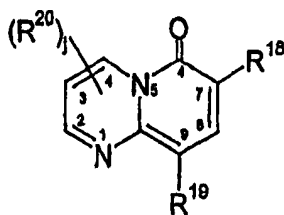
所述杂环于 6、7、8 或 9 位与上文定义的 X 基团连接。在一个实施方案中,所述杂环于 7 位或 8 位连接。在再一个实施方案中,所述杂环于 6 位或 9 位连接。

当 R^{11} 为以下结构的杂环基时:



其中 W 为 $-C(R^{31})-$, 其中 R^{31} 为 R^{20} 或者 R^{31} 和 R^{19} 连接形成二价基- $O(CH_2)_2-$ 或 $-(CH_2)_t-$, 所述杂环于(i)、(ii)或(iii)位与上文定义的 X 基团连接。在一个实施方案中,所述杂环于(i)位连接。在再一个实施方案中,所述杂环于(ii)或(iii)位连接。

当 R^{11} 为以下结构的杂环基时:



所述杂环于 2、3 或 4 位与上文定义的 X 基团连接。在一个实施方案中,所述杂环于 2 位或 3 位连接。在再一个实施方案中,所述杂环于 4 位连接。

本文使用的术语“烷基”无论是作为独立基团还是作为某基团的组成部分,其为包含特定碳原子数的直链或支链烃链。例如, C_{1-10} 烷基是指包含至少 1 个、最多 10 个碳原子的直链或支链烷基。本文使用的“烷基”的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、正丁

基、正戊基、异丁基、异丙基、叔丁基、己基、庚基、辛基、壬基和癸基。优选 C_{1-4} 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。

本文使用的术语“ C_{3-7} 环烷基”是指 3-7 个碳原子的非芳族单环烃环，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。

本文使用的术语“烷氧基”是指包含特定碳原子数的直链或支链烷氧基。例如， C_{1-6} 烷氧基是指包含至少 1 个、最多 6 个碳原子的直链或支链烷氧基。本文使用的“烷氧基”的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丙-2-氧基、丁氧基、丁-2-氧基、2-甲基丙-1-氧基、2-甲基丙-2-氧基、戊氧基和己氧基。优选 C_{1-4} 烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丙-2-氧基、丁氧基、丁-2-氧基或 2-甲基丙-2-氧基。

本文使用的术语“烯基”无论是作为独立基团还是作为某基团的组成部分，其为包括特定数目碳原子并且包含至少 1 个双键的直链或支链烃链。例如，术语“ C_{2-6} 烯基”是指包含至少 2 个、最多 6 个碳原子并且包含至少 1 个双键的直链或支链烯基。相似地，术语“ C_{3-6} 烯基”是指包含至少 3 个、最多 6 个碳原子并且包含至少 1 个双键的直链或支链烯基。本文使用的“烯基”的实例包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、3-丁烯基、2-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、3-甲基-2-丁烯基、3-甲基丁-2-烯基、3-己烯基和 1,1-二甲基丁-2-烯基。应当知道，在 $-O-C_{2-6}$ 烯基形式的基团中，优选双键不与氧相邻。

本文使用的术语“炔基”无论是作为独立基团还是作为某基团的组成部分，其为包括特定数目碳原子并且包含至少 1 个三键的直链或支链烃链。例如，术语“ C_{3-6} 炔基”是指包含至少 3 个、最多 6 个碳原子并且包含至少 1 个三键的直链或支链炔基。本文使用的“炔基”的实例包括但不限于丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基和 3-甲基-1-丁炔基。

本文使用的术语“芳基”是指芳族碳环部分，例如苯基、联苯基或萘基。

除非另有说明，否则本文使用的术语“杂芳基”是指 5-10 元芳族杂环，具有至少 1 个选自氮、氧和硫的杂原子并且包含至少 1 个碳原子，包括单环和双环系。杂芳环的实例包括但不限于呋喃基、噻吩基(thiophenyl)、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、四唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、1,3-苯并二噁唑基、吲哚基、苯并噻唑基、呋喃并吡啶(furypyridine)、噁唑并吡啶基和苯并噻吩基。

本文使用的术语“5 或 6 元杂芳基”无论是作为独立基团还是作为某基团的组成部分，其为包含至少 1 个独立选自氧、氮和硫的杂原子的 5 或 6 元芳族杂单环基团。实例包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基和三嗪基。

本文使用的术语“9-10 元稠合双环杂芳基”无论是作为独立基团还是作为某基团的组成部分，其为下列基团：喹啉基、异喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、1,3-苯并二噁唑基、吲哚基、苯并噻唑基、呋喃并吡啶、噁唑并吡啶基或苯并噻吩基。

除非另有说明，否则本文使用的术语“杂环基”是指单环或双环 3-至 10-元饱和或非芳族不饱和烃环，其包含至少 1 个选自氧、氮和硫的杂原子。优选杂环具有 5 或 6 个环原子。杂环基的实例包括但不限于吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉代、四氢吡喃基和硫代吗啉代基。

本文使用的术语“5 或 6 元杂环基”无论是作为独立基团还是作为某基团的组成部分，其为包含至少 1 个独立选自氧、氮和硫的杂原子的 5 或 6 元饱和单环烃基。这样的杂环基的实例包括但不限于吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉代、四氢吡喃基和硫代吗啉代基。

术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘原子。

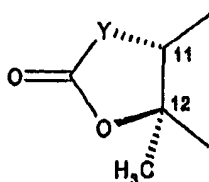
本文使用的术语“任选取代的苯基”、“任选取代的苯基或苄基”、“任选取代的 5 或 6 元杂芳基”、“任选取代的 9-10 元稠合双环杂芳基”或“任选取代的 5 或 6 元杂环基”是指被 1-3 个选自以下基团取代的基团：卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、硝基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基或二 C_{1-4} 烷基氨基、苯基以及 5 或 6 元杂芳基。

在一个实施方案中，A 为 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-N(R^7)-CH_2-$ 、 $-CH_2-N(R^7)-$ 或 $-CH(NR^8R^9)-$ 。在再一个实施方案中，A 为 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-CH_2-N(R^7)-$ 、 $-CH(NR^8R^9)-$ 或 $-C(=NR^{10})-$ 。在进一步的实施方案中，A 为 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-CH_2-NR^7-$ 或 $-CH(NR^8R^9)-$ 。A 的代表性实例包括 $-C(O)-$ 和 $-N(R^7)-CH_2-$ 。特别是 A 为 $-C(O)-$ 。

R^2 的代表性实例为氢。

R^3 的代表性实例包括氢和 C_{1-4} 烷基，例如氢和甲基。特别是 R^3 为甲基。

在一个实施方案中， R^4 和 R^5 都为羟基。或者， R^4 和 R^5 与中间原子一起形成以下结构的环状基团：

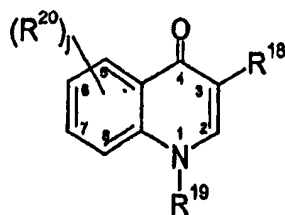


其中 Y 为选自 $-O-$ 和 $-N(R^{13})-$ 的二价基团。

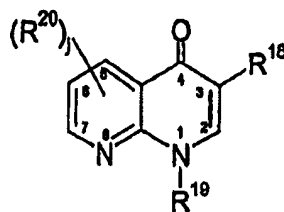
R^6 的代表性实例为氢。

R^7 的代表性实例为 C_{1-6} 烷基, 例如 C_{1-4} 烷基, 特别是甲基。

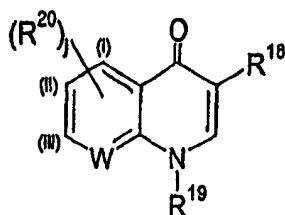
在一个实施方案中, R^{11} 包括具有以下结构的杂环基:



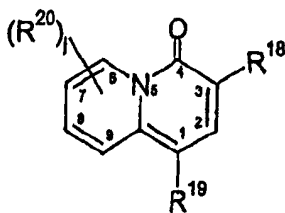
和



其中所述杂环于 6 位或 7 位与上文定义的 X 基团连接; 具有以下结构的杂环基:

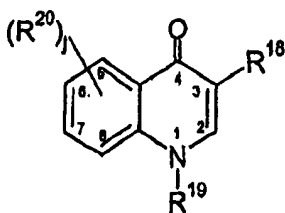


其中 W 为 $-C(R^{31})-$ 且 R^{31} 和 R^{19} 连接形成二价基 $-(CH_2)_t-$, 而杂环于(ii)或(iii)位与上文定义的 X 基团连接; 以及具有以下结构的杂环基:

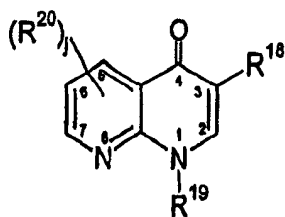


所述杂环于 7 位或 8 位与上文定义的 X 基团连接。

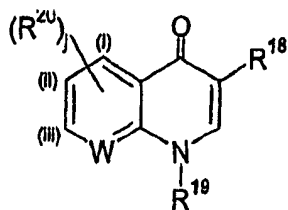
R^{11} 的代表性实例包括具有以下结构的杂环基:



和

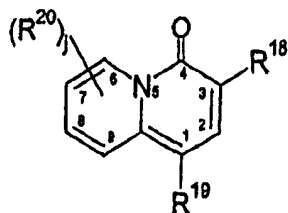


其中所述杂环于 6 位或 7 位与上文定义的 X 基团连接；具有以下结构的杂环基：



其中 W 为 $-C(R^{31})-$ 且 R^{31} 和 R^{19} 连接形成二价基 $-(CH_2)_t-$ ，而杂环于(ii)或(iii)位与上文定义的 X 基团连接。

R^{11} 的进一步代表性实例为具有以下结构的杂环基：



所述杂环于 7 位或 8 位与上文定义的 X 基团连接。

在一个实施方案中， R^{13} 为氢或，而所述 C_{1-4} 烷基被选自以下的基团取代：任选取代的苯基、任选取代的 5 或 6 元杂芳基和任选取代的 9-10 元稠合双环杂芳基。 R^{13} 的代表性实例包括氢和 C_{1-4} 烷基，例如氢和甲基。

在一个实施方案中， R^{18} 为氢、 $-C(O)OR^{29}$ 、 $-C(O)NHR^{29}$ 或 $-C(O)CH_2NO_2$ 。在进一步的实施方案中， R^{18} 为 $-C(O)OR^{29}$ 、 $-(CO)NHR^{29}$ 或 $-C(O)CH_2NO_2$ 。 R^{18} 的代表性实例为 $-C(O)OR^{29}$ ，其中 R^{29} 为氢。

R^{19} 的代表性实例包括 C_{1-4} 烷基，特别是乙基；以及 C_{3-7} 环烷基，特别是环丙基。

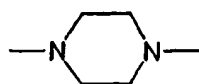
在一个实施方案中, R^{20} 为卤素或 C_{1-4} 烷基。 R^{20} 的代表性实例包括卤素, 特别是氯或氟。 R^{20} 的进一步代表性实例包括 C_{1-4} 烷基, 特别是甲基。

在一个实施方案中, R^{29} 为氢或 C_{1-6} 烷基, 而所述 C_{1-6} 烷基任选被至多 3 个独立选自以下的基团取代: 卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 $-OC(O)C_{1-6}$ 烷基和 $-OC(O)OC_{1-6}$ 烷基。 R^{29} 的代表性实例为氢。

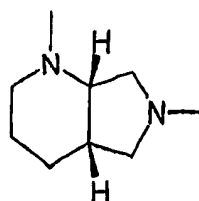
R^{30} 的代表性实例包括氢和 C_{1-4} 烷基, 特别是氢和甲基。

R^{31} 的代表性实例为氢, 或者 R^{31} 和 R^{19} 连接形成二价基 $-(CH_2)_t-$ 。

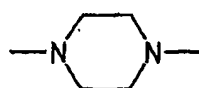
在一个实施方案中, X 为 $-U(CH_2)_vB-$ 、 $-U(CH_2)_v-$ 或选自以下的基团:



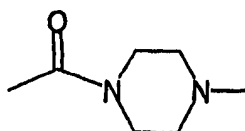
和



在再一个实施方案中, X 为 $-U(CH_2)_vB-$ 、 $-U(CH_2)_v-$ 或选自以下的基团:



和

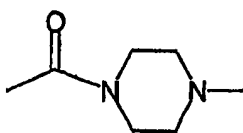


X 的代表性实例为 $-U(CH_2)_vB-$ 和 $-U(CH_2)_v-$ 。

X 的进一步代表性实例为



和



在一个实施方案中，U 和 B 为独立选自以下的二价基： $-N(R^{30})-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_z-$ 和 $-C(O)N(R^{30})-$ 。U 和 B 的代表性实例包括二价基 $-N(R^{30})-$ 、 $-O-$ 和 $-S(O)_z-$ 。U 和 B 的进一步代表性实例为 $-C(O)N(R^{30})-$ 。

在一个实施方案中，当 X 为 $-U(CH_2)_vB-$ 时，U 选自二价基 $-N(R^{30})-$ 和 $-C(O)N(R^{30})-$ ，而 B 选自二价基 $-N(R^{30})-$ 、 $-O-$ 和 $-S(O)_z-$ 。特别是 U 为 $-N(R^{30})-$ 而 B 选自二价基 $-N(R^{30})-$ 、 $-O-$ 和 $-S(O)_z-$ 。例如，U 为 $-N(R^{30})-$ 而 B 选自二价基 $-N(R^{30})-$ 和 $-S(O)_z-$ 。

在一个实施方案中，当 X 为 $-U(CH_2)_v-$ 时，U 选自二价基 $-N(R^{30})-$ 和 $-O-$ 。例如，U 为 $-N(R^{30})-$ 。

Y 的代表性实例包括二价基 $-O-$ 和 $-N(R^{13})-$ 。

d 的代表性实例包括 2 和 3。

t 的代表性实例为 3。

在一个实施方案中，v 为 2-8 的整数。v 的代表性实例是 2-4，特别是 2 或 3。

z 的代表性实例为 0。

j 的代表性实例包括 0 和 1。

应该知道的是，本发明包括上文介绍的具体优选基团的所有组合。还应该知道的是，本发明包括结构式(I)化合物：其中具体的基团或参数，例如 R^7 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{30} 、 R^{32} 、 R^{33} 、k、m、n、p、q、r、s 和 z 可能存在多个。应当知道，这样的化合物的各个基团或参数独立选自列出的值。

特别优选的本发明化合物为：

- 1) 4"-O-(2-{[2-(3-羧基-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-7-基氨基)-乙基]-甲基氨基}-乙基)-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯；
- 2) 4"-O-(3-{[2-(3-羧基-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-7-基氨基)-乙基]-甲基氨基}-乙基)-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯；

- 基)乙基]-甲基氨基}-丙基)-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯;
- 3) 4"-O-{3-[2-(2-羧基-1-氧代-6,7-二氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基氧基)-乙基氨基]-丙基}-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯;
- 4) 4"-O-(3-{[3-(3-羧基-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)丙基]-甲基氨基}-丙基)-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯;
- 5) 4"-O-(3-{[2-(3-羧基-1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-[1,8]萘啶-7-基氨基)乙基]-甲基氨基}-丙基)-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯;
- 以及它们的药物学上可接受的衍生物。

进一步特别优选的本发明化合物是:

- 1) 4"-O-{2-[2-(3-羧基-1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-[1,8]萘啶-7-基氨基)乙基]-甲基氨基}-乙基}-6-O-甲基-红霉素 A;
- 2) 4"-O-{3-[[3-(3-羧基-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙基]-甲基氨基]-丙基}-6-O-甲基-11-脱氧-11-(R)-氨基-红霉素 A 11,12-氨基甲酸酯;
- 3) 4"-O-{3-[[2-(3-羧基-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基硫基)-乙基]-甲基氨基]-丙基}-6-O-甲基-11-脱氧-11-(R)-氨基-红霉素 A 11,12-氨基甲酸酯;
- 4) 4"-O-{3-[2-(3-羧基-7-氟-1-环丙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基氨基)-乙基氨基甲酰基]-丙基}-阿奇霉素;
- 5) 4"-O-{2-[2-(3-羧基-6-氟-1-环丙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-7-基氨基)-乙基氨基]-乙基}-阿奇霉素 11,12-环状碳酸酯;
- 6) 4"-O-{2-[2-(3-羧基-7-氟-1-环丙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基氨基)-乙基氨基]-乙基}-阿奇霉素;
- 7) 4"-O-{2-[2-(3-羧基-6-氟-1-环丙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-7-基氨基)-乙基氨基]-乙基}-阿奇霉素;

以及它们的药物学上可接受的衍生物。

本发明化合物对大量临床病原微生物还表现出广谱抗微生物活性,特别是抗细菌活性。用标准微量肉汤培养基系列稀释测试,发

现本发明化合物对拮抗大量病原微生物具有有效活性。具体地说，本发明化合物可有效抗以下菌株：金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、卡他莫拉菌(*Moraxella catarrhalis*)、酿脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*)、流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*)、粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)、肺炎衣原体(*Chlamydia pneumoniae*)、肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*)和嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*)。本发明化合物还可以有效抗耐药菌株，例如耐红霉素的菌株。特别是本发明化合物可以有效抗耐红霉素的肺炎链球菌、酿脓链球菌和金黄色葡萄球菌菌株。

因此，本发明化合物可用于治疗人和动物中病原微生物(特别是细菌)引起的各种疾病。应当知道，治疗包括急性治疗或预防以及减轻确诊的症状。

因此，根据本发明的再一方面，我们提供用于治疗的结构式(I)化合物或其药物学上可接受的衍生物。

根据本发明的进一方面，我们提供用于治疗或预防人或动物受治疗者的系统性或局部性微生物感染的结构式(I)化合物或其药物学上可接受的衍生物。

根据本发明的进一方面，我们提供结构式(I)化合物或其药物学上可接受的衍生物在制备用于治疗或预防人体或动物体的系统性或局部性微生物感染的药物上的用途。

根据本发明的又一方面，我们提供一种治疗人体或非人的动物体对抗微生物感染的方法，该方法包括对需要这种治疗的患者给予有效量的结构式(I)化合物或其药物学上可接受的衍生物。

当本发明化合物可以原料化学药给予用于治疗时，优选有效成分为药用制剂，例如药用制剂为药物与根据给药途径和标准药物学实践选择的合适药用赋形剂、稀释剂或载体的混合物。

因此，本发明一方面提供一种药用组合物或制剂，所述组合物或制剂包含至少一种本发明化合物或其药学上可接受的衍生物和药学上可接受的赋形剂、稀释剂和/或载体。所述赋形剂、稀释剂和/或载体必须是“可接受(的)”，即与制剂的其它成分匹配并且对其接受者无有害作用。

再一方面，本发明提供一种用于治疗、特别用于治疗患有通过抗微生物化合物缓解的疾病的人或动物受治疗者的药用组合物，所述组合物包含作为有效成分的至少一种本发明化合物或其药学上可接受的衍生物和药学上可接受的赋形剂、稀释剂和/或载体。

再一方面，本发明提供一种药用组合物，所述组合物包含治疗有效量的本发明化合物和药学上可接受的赋形剂、稀释剂和/或载体(包括它们的各种组合物)。

本发明进一步提供一种制备药用组合物的方法，该方法包括将至少一种本发明化合物或其药学上可接受的衍生物与药学上可接受的赋形剂、稀释剂和/或载体混合。

本发明化合物可以配制以便以任何适宜用于人或动物医学的方式给予，因此，本发明包括适合用于人或动物医学的包含本发明化合物的药用组合物。这样的组合物可以借助于一种或多种适当的赋形剂、稀释剂和载体以常规方式使用。治疗用的可接受的赋形剂是药学领域公知的，参见例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985)。可以根据给药途径和标准药理学实践选取药用赋形剂、稀释剂和/或载体。药用组合物可以包含作为所述赋形剂、稀释剂和/或载体的任何合适的粘合剂、润滑剂、悬浮剂、包衣剂、增溶剂，或者所述药用组合物除了包含所述赋形剂、稀释剂和/或载体之外还包含任何合适的粘合剂、润滑剂、悬浮剂、包衣剂、增溶剂。

药用组合物中可以存在防腐剂、稳定剂、着色剂、甚至调味剂。防腐剂的实例包括苯甲酸钠、山梨酸和对羟基苯甲酸酯。也可以使用抗氧化剂和悬浮剂。

对于某些实施方案，本发明药物还可以掺入环糊精。已知环糊精与药物分子形成包合复合物和非包合复合物。形成的药物环糊精复合物可以改善药物分子的溶解度、溶解速率、生物利用度和/或稳定性。药物环糊精复合物一般可用于大多数剂型和给予途径。作为与药物直接复合的替代方式，环糊精可以用作辅助性添加剂，例如载体、稀释剂或增溶剂。最常使用 α -、 β -和 γ -环糊精，合适的实例参见 WO 91/11172、WO 94/02518 和 WO 98/55148。

本发明化合物可以用已知的碾磨方法例如湿磨法碾磨获得适于片剂和其它制剂类型的粒度。本发明化合物的细小颗粒制品(纳米颗粒)可以通过本领域已知方法制备，例如参见国际专利申请号 WO 02/00196 (SmithKline Beecham)。

给药(输送)的途径包括但不限于下列一种或多种途径：口服(例如片剂、胶囊剂或可摄入溶液剂)、局部、粘膜(例如吸入用鼻喷雾剂或气雾剂)、鼻、肠胃外(例如通过注射形式)、胃肠、脊柱内、腹膜内、肌肉内、静脉内、子宫内、眼内、真皮内、颅内、气管内、阴道内、脑室内、脑内、皮下、眼(包括玻璃体腔内或前房内)、透皮、直肠、口腔、硬膜外和舌下。

根据不同的输送系统需要不同的组合物/制剂。例如，本发明药用组合物可以配制为用微型泵或通过粘膜途径输送的制剂，例如，吸入或可摄入溶液的鼻喷雾剂或气雾剂，或可以配制为肠胃外给药制剂，其中组合物配制为通过例如静脉内、肌肉内或皮下途径输送的注射形式。或者，制剂可以设计为适合两种途径输送的形式。

当药物通过胃肠粘膜的粘膜输送时，其在经过胃肠道时应当能够保持稳定；例如，药物应当耐蛋白分解的降解作用、在酸性 pH 中保持稳定并且耐胆汁的洗涤作用。

当合适时，药用组合物可以下列形式给予：吸入；栓剂或阴道栓剂形式；局部应用的洗剂、溶液剂、霜剂、软膏剂或撒布粉形式；皮肤贴剂；包含赋形剂(例如淀粉或乳糖)的片剂；或者单独的药物或者药物与赋形剂的混合物的胶囊或小体(ovule)形式；或者包含调味剂或着色剂的酏剂、溶液剂或混悬剂形式；或者它们可以肠胃外注射给予，例如静脉内、肌肉或皮下。肠胃外给予时，组合物最好以无菌水溶液形式使用，其可包含其它物质，例如足够盐或单糖以使溶液与血液等渗。当口腔或舌下给药时，组合物可以常规方法配制的片剂或锭剂形式给予。

应当知道，并非所有化合物必须通过同一途径给予。同样，如果组合物包含多种有效成分，那么这些成分可以通过不同的途径给予。

本发明组合物包括特别配制用于下列给药途径的形式：肠胃外、口服、口腔、直肠、局部、植入、眼、鼻或生殖泌尿道。针对某些用法，可系统给予(例如口服、口腔、舌下)本发明药物，更优选口服。因此，优选药物为适于口服给予的形式。

如果肠胃外给予本发明化合物，那么这样给予的实例包括一种或多种以下形式：静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌肉或皮下给药；和/或通过输注方法给予。

肠胃外给予时，化合物最好以无菌水溶液形式使用，其可包含其它物质，例如，足够盐或葡萄糖以使溶液与血液等渗。如果需要，水溶液剂应当适当缓冲(优选 pH 值 3-9)。本领域技术人员通过公知的标准制药技术很容易在无菌条件下制备合适的肠胃外制剂。

本发明化合物可以配制为注射(例如，静脉内推注或输注或者经肌肉、皮下或鞘内途径)使用的人药或兽药，并且可以为安瓿或其它单位剂量容器或者多剂量容器的单位剂量形式(如果需要，添加防腐剂)。注射用组合物可为油性或水性溶媒的混悬剂、溶液剂或乳剂形式，并且可以包含配制剂，例如悬浮剂、稳定剂、增溶剂和/或分散

剂。或者有效成分可以无菌粉剂形式,使用前再将其用适当的溶媒(例如,不含热原的无菌水)重新配制。

本发明化合物可以为立即释放、延迟释放、改进释放、持续释放、脉动释放或控释的以下剂型(例如,口服或局部给予):片剂、胶囊剂、小体、酏剂、溶液剂或混悬剂,它们可以包含调味剂或着色剂。

本发明化合物还可以为适于口服或口腔给予的人用或兽用形式,例如:溶液剂、凝胶剂、糖浆剂、漱口剂或混悬剂、或者干粉剂,其中干粉剂使用前用水或其它合适的媒介物重新配制,所述制剂任选含调味剂和着色剂。还可以使用固体组合物,例如片剂、胶囊剂、锭剂、软锭剂、丸剂、大丸剂、散剂、糊剂、颗粒剂、弹丸剂(bullet)或者预混制剂。口服固体和液体组合物可以根据本领域公知的方法制备。这类组合物还可以包含一种或多种药物学上可接受的载体和赋形剂,所述载体和赋形剂可以为固体或液体形式。

片剂可以包含赋形剂,例如微晶纤维素、乳糖、柠檬酸钠、碳酸钙、磷酸氢钙和甘氨酸;分解剂,例如淀粉(优选玉米、马铃薯或木薯淀粉)、羟乙酸淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠和某些络合硅酸盐;以及颗粒粘合剂,例如聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、蔗糖、明胶和阿拉伯胶。

此外,可以包括润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸、山嵛酸甘油酯和滑石粉。

相似类型的固体组合物还可用作明胶胶囊的填料。优选赋形剂包括乳糖、淀粉、纤维素、乳糖或高分子量聚乙二醇。水性混悬剂和/或酏剂可以是所述药物与各种甜味剂或调味剂、着色剂、乳化和/或悬浮剂、稀释剂(例如水、乙醇、丙二醇和丙三醇)以及它们的混合物。

本发明化合物还可以兽用液体顿服剂(例如有效成分和药物学上可接受的载体或赋形剂的溶液、悬浮液或分散体)形式口服给予。

本发明化合物还可配制为例如人用或兽用栓剂(例如包含常规栓剂基质)或阴道栓剂(例如包含常规阴道栓剂基质)。

本发明化合物可以配制为以下列形式局部给予的人药和兽药: 软膏剂、霜剂、凝胶剂、水凝胶剂、洗剂、溶液剂、洗发剂、散剂(包括喷雾或撒布粉)、阴道栓剂、卫生栓剂、喷雾剂、蘸浸剂、气雾剂、滴剂(例如眼、耳或鼻滴剂)或泼浇剂(pouren)。

局部应用于皮肤的本发明化合物可以配制为包含活性化合物的合适软膏剂, 所述活性化合物悬浮于或溶解于例如一种或多种下列物质的混合物: 矿物油、液体石蜡、白凡士林、丙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。

或者, 本发明化合物可以配制为悬浮于或溶解于一种或多种下列物质的混合物的合适洗剂或霜剂: 矿物油、山梨醇酐单硬脂酸酯、聚乙二醇、液状石蜡、聚山梨酯 60、十六醇酯蜡、棕榈醇、2-辛基十二烷醇、苧醇和水。

本发明化合物还可以经皮或透皮给予, 例如, 透皮贴。

用于眼部给药的本发明化合物可配制为微粒化调节 pH 后的无菌等渗盐水的混悬剂, 优选调节 pH 后的无菌等渗盐水溶液剂, 任选含有防腐剂例如苯扎氯胺。或者, 它们可配制为软膏例如凡士林软膏。

如上所述, 本发明化合物可鼻内给药或吸入给药, 通常以干粉吸入剂或利用压力型容器、泵、喷雾器或喷洒器使用合适推进剂形成的气雾喷雾剂形式输送, 所述推进剂例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、氟烷例如 1,1,1,2-四氟乙烷(HFA 134AT[™])或 1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷(HFA 227EA)、二氧化碳或其它合适气体。使用加压气雾剂时, 可通过阀输送计量气雾剂来决定剂量单位。压力型容器、泵、喷雾或喷洒器可以装有活性化合物的溶液或悬浮液, 例如用乙醇和推进剂的混合物作溶剂, 另外可以包含润滑剂, 例如山梨糖醇酐三油酸酯。

用于吸入器或吹入器的胶囊和药筒(例如用明胶制备)可配制为包含本发明化合物与合适散剂基质(例如乳糖或淀粉)混合的散剂。

通过吸入局部给予时,本发明化合物可通过喷洒器用于人或动物。

本发明化合物还可与其它治疗药物联合使用。因此,本发明进一步提供包含本发明化合物或其药物学上可接受的衍生物以及其它治疗药物的联合药物。

当本发明化合物或其药物学上可接受的衍生物与有效抗同一疾病的第二种治疗药物联合使用时,每种化合物的剂量可与该化合物单独使用时的剂量不同。本领域技术人员很容易确定合适的剂量。应当知道,治疗所需的本发明化合物的剂量应当根据所治疗病症的性质以及患者的年龄和病情而变化,最后由主治医师或兽医决定。举例来说,本发明化合物可与其它有效成分(例如根据情况,可以是皮质类固醇或抗真菌剂)一起局部使用。

上述联合药物可以药用制剂形式常规使用,因此,本发明进一步包括含上述联合药物以及药物学上可接受的载体或赋形剂的药用制剂。这种联合药物的各个成分可通过任何常规途径以独立或联合的药用制剂形式序贯或同时给药。

当序贯给药时,首先给予本发明化合物或者首先第二种治疗药物均可。当同时给药时,可以以同一药用组合物或不同药用组合物方式给予联合药物。

当同一制剂给予联合药物时,应当知道两种化合物必须是稳定的,并且彼此与制剂的其它成分匹配。当单独配制时,可以本领域已知的这类化合物的常规方法配制它们的任何常规制剂。

组合物可以包含 0.01-99%活性物质。例如,局部应用的组合物通常包含 0.01-10%活性物质,更优选包含 0.01-1%活性物质。

通常由主治医师确定最适合个体受治疗者的实际剂量。任何特定个体的具体剂量水平和剂量频率可以不同,它们将根据许多因素

而变化, 这些因素包括使用的具体化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用时间长度、年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、给予方式和时间、排泄率、联合应用的药物、具体病症的严重程度以及个体经历的治疗。

用于人口服和肠胃外给药时, 药物的日剂量可以 1 次或分次给予。

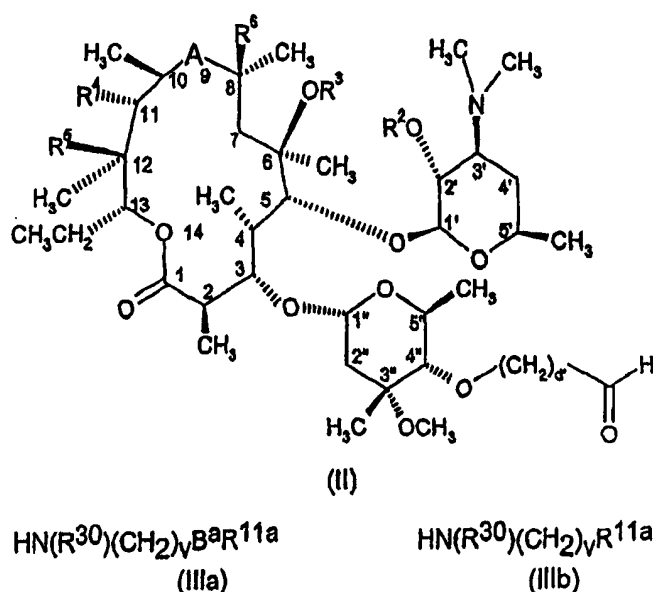
系统给药的成人治疗日剂量为 2-100mg/kg(体重), 优选 5-60mg/kg(体重), 根据给药途径和患者的病情, 例如日剂量可以分成 1-4 次给药。当组合物为剂量单位时, 优选每个单位包含 200mg-1g 有效成分。应当根据反应率而非任意天数来确定治疗的持续时间。

通式化合物(I)和其盐可以通过下文所述的通用方法制备, 所述方法构成本发明的进一方面。除非另有说明, 否则以下说明中基团 R^1 - R^{33} 、A、B、X、Y、U、W、d、e、f、g、h、i、j、k、m、n、p、q、r、s、t、v、w 和 z 与结构式(I)化合物的定义相同。

基团 R^{11a} 、 B^aR^{11a} 和 X^aR^{11a} 为结构式(I)定义的 R^{11} 、 BR^{11} 和 XR^{11} 或者可转换为 R^{11} 、 BR^{11} 和 XR^{11} 的基团。进行下述反应时如果需要保护基, 通常存在这样的转换。以下文献综述了可保护这类基团和分解产生的被保护衍生物的方法, 参见例如 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* 2nd ed., John Wiley & Son, Inc 1991; P. J. Kocienski, *Protective Groups*, Georg Thieme Verlag 1994, 它们通过引用结合到本文中。合适的氨基保护基团的实例包括酰基类保护基团(例如甲酰基、三氟乙酰基和乙酰基)、芳族尿烷类保护基团(例如苄氧基羰基(Cbz)和取代的 Cbz 以及 9-苄基甲氧基羰基(Fmoc))、脂肪族尿烷保护基团(例如叔丁氧基羰基(Boc)、异丙氧基羰基和环己氧基羰基)和烷基类保护基团(例如苄基、三苯甲基和氯三苯甲基)。合适的氧保护基团的实例可包括例如烷基甲硅烷基, 例如三甲基甲硅烷基或叔丁基二甲基甲硅烷基; 烷基醚例如四氢吡喃基或叔丁基; 或酯例如乙酸酯。通过例如乙酸酐、苯甲酸酐或三烷基

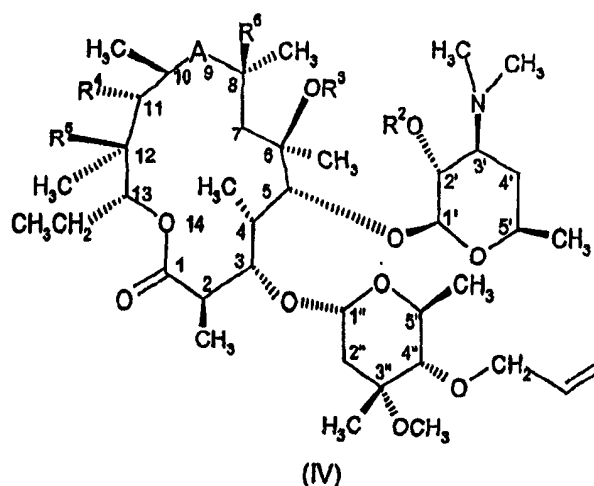
甲硅烷基氯在惰性溶剂中反应可以保护羟基。惰性溶剂的实例为二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、四氢呋喃等。

结构式(I)化合物(其中 U 为 $-N(R^{30})-$)可如下制备: 使结构式(II)的 4'' 醛化合物(其中 A、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 可适当保护, 例如当 A 为 $-C(O)-$ 且 d' 为 1-5 的整数时, 在 9 和 12 位之间进行环化保护)与适当保护的胺(IIIa)或(IIIb)衍生物反应, 然后如果需要, 除去羟基保护基团 R^2 并转化 B^aR^{11a} 或 R^{11a} 为 BR^{11} 或 R^{11} ,

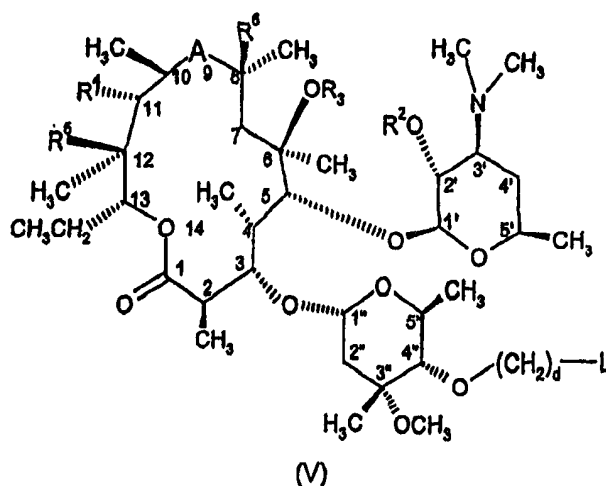


所述还原性胺化反应优选在溶剂(例如甲醇和 DMF)中进行。合适的还原剂为例如氰基硼氢化钠。

结构式(II)化合物(其中 d' 为 1 或 2)可以如下制备: 用适当保护的 9-BBN 或其它合适的硼烷硼氢化, 然后氧化 (d'=2), 或者通过四氧化锇/高碘酸盐(peridate)裂解(d'=1)。结构式(IV)化合物利用适当保护的 4'' 羟基化合物进行钨催化的烯丙基化来制备。



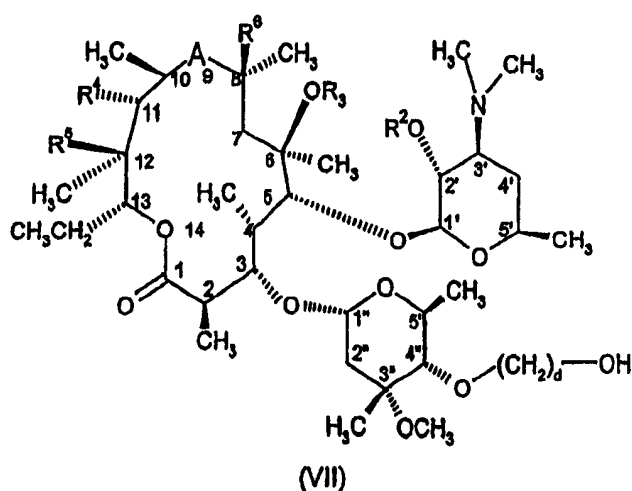
在本发明再一个实施方案中，结构式(I)化合物(其中 U 选自 -N(R³⁰)-和-S-)可以通过结构式(V)化合物



(其中 d 为 2-6 的整数而 L 为合适的离去基团)与 X^aR^{11a}(VI)(其中 U 选自 -N(R³⁰)-和-S-)反应制备。优选该反应在溶剂例如卤代烃(例如二氯甲烷)、醚(例如四氢呋喃或二甲氧基乙烷)、乙腈或乙酸乙酯等、二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺或 1-甲基-吡咯烷酮中并且在存在碱的条件下进行，如果需要，然后除去羟基保护基团 R² 并转化 X^aR^{11a} 为 XR¹¹。可使用的碱的实例包括有机碱例如二异丙基乙胺、三乙胺和 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)，以及无机碱例如氢氧化钾、氢氧化铯、四烷基氢氧化铵、氢化钠、氢化钾等。该反应合适的离去基团包括卤素(例如氯、溴或碘)或磺酰基氧基(例如甲苯磺酰基氧基或甲磺酰基氧基)。

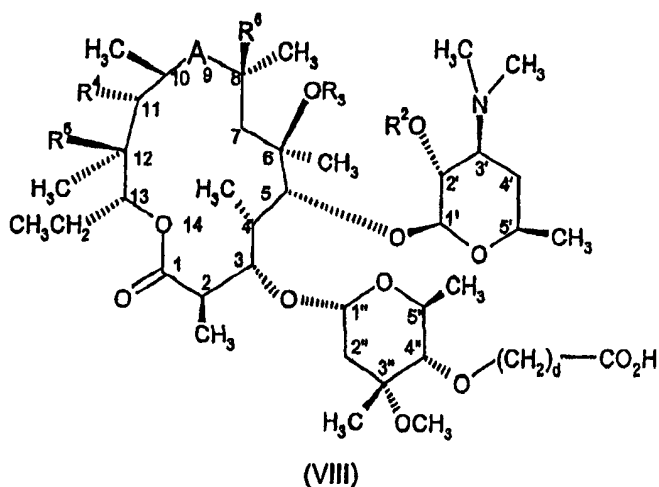
结构式(I)化合物可以转化为其它结构式(I)化合物。因此, 结构式(I)化合物(其中 U 或 B 为 $-S(O)_z-$ 且 z 为 1 或 2)可通过氧化相应的结构式(I)化合物(其中 z 为 0)制备。优选利用过酸(例如过苯甲酸)进行氧化, 然后用磷(例如三苯基磷)处理。该反应适宜在有机溶剂例如二氯甲烷中进行。结构式(I)化合物(其中 U 或 B 为 $-N(R^{30})-$ 且 R^{30} 为 C_{1-4} 烷基)可以通过还原性烷化化合物(其中 R^{30} 为氢)制备。

在本发明再一个实施方案中, 结构式(I)化合物(其中 U 为 $-O-$)可通过以下结构式(VII)化合物



与合适的结构式 X^aR^{11a} 化合物反应制备, 该反应存在催化剂例如四(三苯基磷)钨。

在本发明的进一步实施方案中, 结构式(I)化合物(其中 U 为 $-C(O)N(R^{30})-$)可通过以下结构式(VIII)化合物

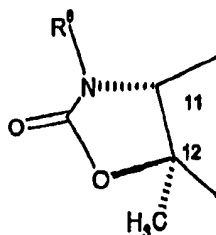


与合适的胺化合物反应制备。

其中 A 为 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 或 $-\text{NHC}(\text{O})-$, R^4 或 R^5 为羟基, R^3 为氢且 R^6 为氢的结构式(II)化合物为已知化合物, 或者它们可以通过本领域已知方法的类似方法制备。因此它们可以根据 EP 507595 和 EP 503932 所述的方法制备。

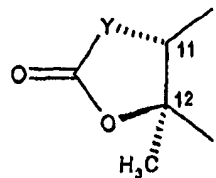
结构式(II)化合物, 其中 A 为 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 或 $-\text{NHC}(\text{O})-$, R^4 或 R^5 为羟基, R^3 为 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 烯基, 其任选被 9-10 元稠合双环杂芳基取代, 且 R^6 为氢的化合物为已知化合物, 或者它们可以通过本领域已知方法的类似方法制备。因此它们可以根据 WO 9951616 和 WO 0063223 所述的方法制备。

结构式(II)化合物, 其中 A 为 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, R^4 和 R^5 与中间原子一起形成以下结构的环状基团:



R^3 为 C_{1-4} 烷基或任选被 9-10 元稠合双环杂芳基取代的 C_{3-6} 烯基且 R^6 为氢的化合物为已知化合物, 或者它们可以通过本领域已知方法的类似方法制备。因此它们可以根据 US 6262030 所述的方法制备。

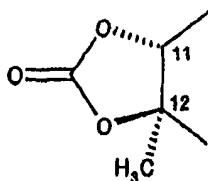
结构式(II)化合物, 其中 A 为 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-$ 或 $-\text{CH}(\text{NR}^8\text{R}^9)-$, R^4 或 R^5 为羟基或者 R^4 和 R^5 与中间原子一起形成以下结构的环状基团:



其中 Y 为选自 $-\text{O}-$ 和 $-\text{N}(\text{R}^{13})-$ 的二价基, 而 R^3 为 C_{1-4} 烷基或任选被 9-10 元稠合双环杂芳基取代的 C_{3-6} 烯基的化合物为已知化合物, 或者它们

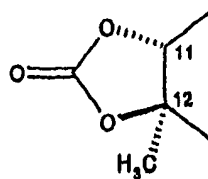
可以通过本领域已知方法的类似方法制备。因此它们可以根据 EP 307177、EP 248279、WO 0078773、WO 9742204 所述的方法制备。

结构式(II)化合物, 其中 A 为 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-$, R^4 或 R^5 为羟基或者 R^4 和 R^5 与中间原子一起形成以下结构的环状基团:



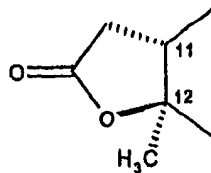
且 R^6 为氢的化合物为已知化合物, 或者它们可以通过本领域已知方法的类似方法制备。因此它们可以根据 EP 508699 和 J. Chem. Res. Synop(1988, 152-153 页)、US 6262030 所述的方法制备。

结构式(II)化合物, 其中 A 为 $-\text{C}(=\text{NR}^{10})-$, R^4 或 R^5 为羟基或者 R^4 和 R^5 与中间原子一起形成以下结构的环状基团:

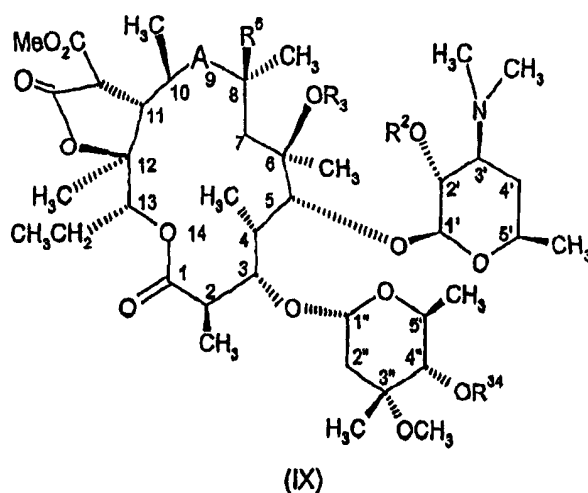


且 R^6 为氢的化合物为已知化合物, 或者它们可以通过本领域已知方法的类似方法制备。因此它们可以根据 EP 284203 所述的方法制备。

结构式(II)化合物, 其中 A 为 $-\text{C}(\text{O})-$, R^4 和 R^5 与中间原子一起形成以下结构的环状基团:

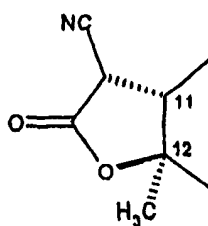


R^6 为氢且 R^3 为 C_{1-4} 烷基的化合物可以通过使结构式(IX)化合物脱羧来制备, 其中 R^{34} 为氨基保护基团, 如果需要, 然后除去保护基团 R^2 或 R^{34} 。



脱羧反应可在锂盐例如氯化锂存在下进行，优选在有机溶剂例如二甲亚砜中进行。

结构式(II)化合物，其中 A 为 $-C(O)-$ ， R^4 和 R^5 与中间原子一起形成以下结构的环状基团：



且 R^3 为 C_{1-4} 烷基的化合物可以根据 WO 02/50091 和 WO 02/50092 所述的方法制备。

为了更充分理解本发明，给出下面的实施例，但仅用作举例说明。

本文使用下列缩写词：

Ac 乙酰基，

Ac_2O 乙酸酐，

9-BBN 9-硼杂双环[3.3.1]壬烷，

BINAP 2,2'-二(二苯基膦)-1,1'-联萘基，

BOC 叔丁氧基羰基，

DBU 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯，

DCM 二氯甲烷，

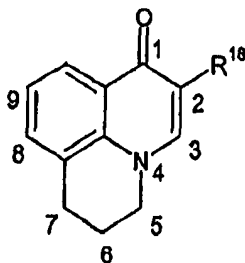
DIPEA	N,N-二异丙基乙胺,
DMF	N,N-二甲基甲酰胺,
DMSO	二甲亚砜,
Et ₂ O	二乙醚,
EtOAc	乙酸乙酯,
EtOH	乙醇,
HBTU	2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐,
HOAc	乙酸,
LDA	二异丙基酰胺锂,
MeCN	乙腈,
MeOH	甲醇
THF	四氢呋喃。

实施例

2'-O-乙酰基-阿奇霉素-11,12-碳酸酯可通过 S. Djokic *et al*, *J. Chem. Res. (S)*1988, 152 所述的方法制备。

命名原则

在实施例中, 结构式(I)化合物(其中 R¹¹ 为三环杂环基)使用下图所示的编号系统:



1-氧代-6,7-二氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉

中间体 1: 6-[(2-氨基乙基)氨基]-7-氯-1-环丙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸

将 7-氯-1-环丙基-1,4-二氢-6-氟-4-氧代-喹啉-3-羧酸(56.3 g)和乙二胺(36 g)于 100°C 溶于 N,N-二甲基乙酰胺(650 mL), 于 115°C 搅拌 8.5 小时。将水(700 mL)加入室温下冷却的反应混合物。于室温搅拌反应混合物 2 小时, 于 0-5°C 冷却, 搅拌 1 小时。过滤获得的沉淀物, 经冷水、冷 EtOH 洗涤, 于 110°C 减压干燥 1 小时。粗产物经 HCl(6% 水溶液)处理并在木炭存在下加热 1 小时。过滤后, 冷却溶液至 35-40°C, 首先产生沉淀。过滤沉淀物, 经水洗涤后于 110°C 干燥 1 小时。获得盐酸盐标题化合物(6.4 g)。然后在标准条件下将盐酸盐转化为游离碱; ESMS m/z 320 $[M-H]^-$ 。

中间体 2: 6-(2-氨基-乙氧基)-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸盐

a) 6-(2-二苄基氨基-乙氧基)-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-甲酸 2-二苄基氨基-乙酯。

将 1-乙基-6-羟基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸(GB 1433774)(1.4 g, 6 mmol)溶于干燥 DMF(80 mL)。向该溶液加入碳酸钾(5 g, 36 mmol)和二苄基-(2-氯乙基)胺盐酸盐(4.37 g, 14.8 mmol)。于 65°C 加热混合物并搅拌 72 小时, 然后让其冷却过夜。蒸发混合物至较小体积, 用水稀释后经乙酸乙酯萃取($\times 2$)。合并的有机萃取物经盐水洗涤, 干燥后减压蒸发, 获得深色粘性油(4.9 g)。该残余物经硅胶(100 g)色谱法提纯, 用 0.2-3.8% 甲醇/二氯甲烷洗脱, 获得褐色固体标题化合物(2.46 g, 60%); ESMS m/z 680 $[M+H]^+$ (100%)。

b) 6-(2-二苄基氨基-乙氧基)-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-甲酸钠盐

将中间体 2a(2.44 g, 3.59 mmol)溶于甲醇(25 mL)和 1,4-二氧杂环己烷(25 mL), 然后加入氢氧化钠水溶液(0.4N, 8.75 mL, 3.5 mmol)。

搅拌 40 小时然后再加入少许氢氧化钠,再持续搅拌 72 小时。然后加入过量固体二氧化碳,减压蒸发混合物至干。与二乙醚研磨,获得淡褐色粉状标题化合物(1.382 g, 84%); ESMS m/z 457 $[M+H]^+$ (游离酸)(100%)。

c) 6-(2-氨基-乙氧基)-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸。

将中间体 2b(1.38 g, 2.89 mmol)溶于 1,4-二氧杂环己烷(80 mL)、水(40 mL)和盐酸(2N, 2.9 mL, 5.8 mmol)。该溶液于 50 psi 经 20%碳载氢氧化钡(II)(0.6 g)氢化 18 小时。混合物经硅藻土过滤,水充分洗涤。然后减压蒸发滤液至干,获得淡黄色固体标题化合物(1 g, 94%)(包含 1 当量氯化钠); ESMS m/z 277 $[M+H]^+$ (游离酸)(100%)。

中间体 3: 6-(2-氨基乙基硫基)-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-甲酸三氟乙酸盐

a) 6-溴-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-甲酸乙酯。

将碳酸钾(2.95 g, 21.2 mmol)和 6-溴喹诺酮-3-羧酸(2.84 g, 10.6 mmol)在二甲基甲酰胺(25 mL)中的混合物在氩气氛下加热至 40°C 持续 10 分钟,加入碘化乙烷(3.4 mL, 42.4 mmol)。14 小时后,冷却混合物后蒸发 DMF。残余物经水(40 mL)处理,冷却至 5°C 后真空过滤。真空干燥所得奶油色固体,获得标题化合物; 1H NMR δ [(CD₃)₂SO] 1.41(3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.54(3H, $J=7.2$ Hz), 4.24(2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.40(2H, q, $J=7.1$ Hz), 7.34(1H, d, $J=9$ Hz), 7.76(1H, dd, $J=2.4$ & 9Hz), 8.65(1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.49(1H, s)。

b) 6-(2-叔丁氧基羰基氨基乙基硫基)-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-甲酸乙酯。

将 N-Boc-半胱氨酸胺(0.35 g, 2 mmol)、中间体 3a(0.32 g, 1 mmol)和碳酸钾(0.28 g, 2 mmol)在 DMSO(10 mL)中的混合物于 90°C 加热 16 小时。经硅胶色谱法提纯后,用包含递增浓度的甲醇/氢氧化铵的

二氯甲烷洗脱，获得白色固体标题化合物；ESMS m/z 421 $[M+H]^+$ (100%)。

c) 6-(2-叔丁氧基羰基氨基乙基硫基)-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-甲酸钠盐。

向中间体 3b(0.11 g, 0.27 mmol)的 THF(2 mL)溶液加入 2M 氢氧化钠(0.13 mL, 0.27 mmol)。于室温搅拌 16 小时后，混合物经二氧化碳饱和，蒸发溶剂。残余物经甲醇(10 mL)处理，过滤后蒸发溶剂，获得淡黄色固体标题化合物；ESMS m/z 393 $[M+H]^+$ (25%)。

d) 6-(2-氨基乙基硫基)-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-甲酸三氟乙酸盐。

向中间体 3c(0.068 g, 0.17 mmol)加入三氟乙酸(1 mL)。1 小时后，蒸发溶剂，获得绿色树胶状物； 1H NMR $\delta[(CD_3)_2SO]$ 1.54(3H, t, $J=7.2Hz$), 3.20(2H, q, $J=6.8Hz$), 3.38(2H, t, $J=6.8Hz$), 4.56(2H, q, $J=7.2Hz$), 7.98-7.90(2H, m), 8.40(1H, d, $J=2.0Hz$), 8.94(1H, s)。

中间体 4: 6-(3-氨基丙基)-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-甲酸三氟乙酸盐

a) 1-乙基-6-碘-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-甲酸乙酯。

将 1,4-二氢-6-碘-4-氧代-喹啉-3-羧酸(J. Ellis *et al*, *Aust. J. Chem.*, **1973**, 26, 907)(3.15 g, 10 mmol)、碳酸钾(6.9 g, 50 mmol)和碘化乙烷(15.6 g, 100 mmol)在干燥 DMF 中的混合物于 70°C 加热并剧烈搅拌。16 小时后，冷却混合物，用乙酸乙酯稀释。所得混合物经水洗涤，分离有机相，干燥后蒸发，获得淡黄色固体标题化合物， 1H NMR $\delta((CDCl_3)$ 1.41(3H, t, $J=7.1Hz$), 1.54(3H, t, $J=7.3Hz$), 4.23(2H, q, $J=7.2Hz$), 4.40(2H, q, $J=7.1Hz$), 7.20(1H, d, $J=8.9Hz$), 7.95(1H, dd, $J=2.1$ & 8.9Hz), 8.48(1H, s), 8.86(1H, d, $J=2.1Hz$)。

b) 6-(3-叔丁氧基羰基氨基-丙-1-炔基)-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-甲酸乙酯。

将中间体 4a(0.371 g, 1 mmol)、碘化亚铜(I)(26 mg, 0.13 mmol)和三乙胺(6.16 mL, 44 mmol)悬浮于干燥乙腈(22 mL)。加热淡绿色悬浮液至 50°C 同时鼓泡通入氩气。20 分钟后, 加入二氯二(三苯基膦)钯(II)(0.026 g, 0.0379 mmol)和叔丁氧基羰基炔丙胺(0.264 g, 1.7 mmol), 回流加热褐色悬浮液。2 小时后, 冷却反应混合物, 过滤后浓缩。将残余物溶于二氯甲烷后用水洗涤。干燥有机相后浓缩, 获得棕色油状物, 经硅胶色谱法提纯, 用 0-2.5%(9:1 MeOH/20 M 氨水溶液)/二氯甲烷洗脱, 获得黄色固体标题化合物; ESMS m/z 399($M+H^+$)。

c) 6-(3-叔丁氧基羰基氨基丙基)-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-甲酸乙酯。

将含中间体 4b(0.366 mg, 0.77 mmol)的二氯甲烷(10 mL)经 10% 炭载钯(50 mg)氢化 16 小时。过滤所得混合物后蒸发溶剂, 获得黄色油状标题化合物; ESMS m/z 403[$M+H$] $^+$ 。

d) 6-(3-氨基丙基)-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-甲酸乙酯。

通过制备中间体 3d 所述的相似方法, 用中间体 4c(355 mg, 0.88 mmol)获得黄色油状标题化合物; ESMS m/z 303[$M+H$] $^+$ 。

e) 6-(3-氨基丙基)-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-甲酸钠盐。

通过制备中间体 3c 所述的相似方法, 用中间体 4d(250 mg, 0.83 mmol)获得黄色固体标题化合物; ESMS m/z 275[$M+H$] $^+$ 。

f) 6-(3-氨基丙基)-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-甲酸三氟乙酸盐。

将中间体 4e(0.06 g, 0.2 mmol)经过反相 HPLC 提纯, 获得白色固体标题化合物; 1H NMR $\delta[(CD_3)_2SO]$ 1.54(3H, t, $J=7.2Hz$), 2.0-

2.1(2H, m), 2.9-3.0(4H, m), 4.58(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.85(1H, dd, $J=2.2 \text{ \& } 8.8\text{Hz}$), 7.96(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.36(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8.97(1H, s)。

中间体 5: 9-(2-氨基-乙氧基)-1-氧代-6,7-二氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-2-甲酸盐酸盐

a) 9-(2-二苄基氨基-乙氧基)-1-氧代-6,7-二氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-2-甲酸 2-二苄基氨基-乙酯。

将 9-羟基-1-氧代-6,7-二氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-2-羧酸 (GB1417129)(0.905 g, 3.69 mmol)悬浮于干燥 DMF(50 mL)。向该悬浮液加入碳酸钾(3.06 g, 22 mmol)和二苄基-(2-氯乙基)胺盐酸盐(2.37 g, 8 mmol)。于 60°C 加热混合物 16 小时, 然后再加入碳酸钾(0.55 g)和二苄基-(2-氯乙基)胺盐酸盐(1.18 g, 4 mmol)。于 75°C 25 小时后蒸发混合物。残余物经水稀释, 乙酸乙酯萃取($\times 3$)。合并的有机萃取物经盐水洗涤, 干燥后减压蒸发。粗产物(4.0 g)经硅胶(100 g)色谱法提纯, 用 0-4% 甲醇/二氯甲烷洗脱, 获得标题化合物(2.25 g, 89%); ESMS m/z 692 $[M+H]^+$ (100%)。

b) 9-(2-二苄基氨基-乙氧基)-1-氧代-6,7-二氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-2-甲酸钠盐。

将中间体 5a(2.22 g, 3.21 mmol)溶于甲醇(30 mL)和 1,4-二氧杂环己烷(20 mL), 用氢氧化钠水溶液(0.4N, 8.03 mL, 3.21 mmol)处理。于 20°C 搅拌混合物 88 小时。然后加入固体二氧化碳, 减压蒸发混合物至干。将残余物与二乙醚研磨, 获得白色粉末状标题化合物(1.6 g, 100%); ESMS m/z 469 $[M+H]^+$ (游离酸)(100%)。

c) 9-(2-氨基-乙氧基)-1-氧代-6,7-二氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-2-甲酸盐酸盐。

将中间体 5b(0.8 g, 1.63 mmol)溶于 1,4-二氧杂环己烷(100 mL)、水(15 mL)和盐酸(2N, 1.6 mL, 3.2 mmol)。该溶液于 50 psi 经 20%碳载氢氧化钡(II)(0.4 g)氢化 42 小时。混合物经水稀释, 硅藻土过滤, 水充分洗涤。然后减压蒸发滤液至干, 获得乳白色固体标题化合物(0.54 g, 87%)(包含 1 当量氯化钠); ESMS m/z 289 $[M+H]^+$ (游离酸)(100%)。

中间体 6: 7-(2-氨基-乙基氨基)-1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-[1,8]萘啶-3-甲酸三氟乙酸盐

a) 7-(2-叔丁氧基羰基氨基-乙基氨基)-1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-[1,8]萘啶-3-甲酸乙酯。

将 7-氟-1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-[1,8]萘啶-3-甲酸乙酯(2.20 g, 7.37 mmol)在 THF(20 mL)和 MeCN(20 mL)中用三乙胺(3.07 mL, 22.0 mmol)、(2-氨基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯(1.41 g, 8.80 mmol)依次处理, 加热混合物至 70°C。26 小时后加入(2-氨基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯(300 mg, 1.87 mmol)。15 小时后停止加热, 真空除去溶剂。将残余物溶于乙酸乙酯后用水洗涤, 干燥后过滤, 真空浓缩获得残余物, 其经色谱法(硅胶, 30-100%乙酸乙酯/石油醚(b.p. 40-60°C))提纯, 获得标题化合物(2.89 g); ESMS m/z 423 $[M+H]^+$ 。

b) 7-(2-叔丁氧基羰基氨基-乙基氨基)-1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-[1,8]萘啶-3-羧酸。

向含中间体 6a(2.89 g, 6.84 mmol)的 THF(30 mL)加入 2N 氢氧化钠水溶液(3.4 mL, 6.8 mmol), 于室温搅拌混合物。24 小时后加入 2N 氢氧化钠水溶液(0.6 mL, 1.2 mmol), 搅拌持续 24 小时。然后真空除

去溶剂，将残余物溶于水(10 mL)。加入固体二氧化碳，滤出产生的沉淀后真空干燥，获得标题化合物(2.65 g); ESMS m/z 395 $[M+H]^+$ 。

c) 7-(2-氨基-乙基氨基)-1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-[1,8]萘啶-3-甲酸三氟乙酸盐。

将中间体 6b(2.65 g, 6.72 mmol)悬浮于二氯甲烷(30 mL)，加入三氟乙酸(15 mL)，搅拌溶液 35 分钟。真空浓缩混合物，依次用甲苯、己烷处理，获得黄褐色粉末状标题化合物(2.92 g); ESMS m/z 295 $[M+H]^+$ 。

中间体 7: 2'-O-乙酰基-6-O-甲基-11-脱氧-11-(R)-甲基氨基-红霉素 A 11,12-氨基甲酸酯

将 6-O-甲基-11-脱氧-11-(R)-甲基氨基-红霉素 A 11,12-氨基甲酸酯(W. R. Baker et al., J. Org. Chem., 1988, 53(10), 2340-5)(0.87 g)溶于 DCM(20 mL)和丙酮(3 mL)。加入固体 NaHCO_3 (0.6 g)和 Ac_2O (0.6 mL)，搅拌反应混合物 1 小时，然后加入 DCM(50 mL)和水(50 mL)。分离有机相，经盐水(20 mL)洗涤， K_2CO_3 干燥，过滤后减压浓缩，获得标题化合物(0.875 g); ESMS m/z 829 $[MH]^+$ 。

中间体 8: 6-((Z)-3-叔丁氧基羰基氧基丙-1-烯基)-1,4-二氢-1-乙基-4-氧代-喹啉-3-甲酸乙酯

a) 1,4-二氢-1-乙基-6-碘-4-氧代-喹啉-3-甲酸乙酯。

将 1,4-二氢-6-碘-4-氧代-喹啉-3-羧酸(J. Ellis, E. Gellert, J. Robson, Aust. J. Chem., 1973, 26, 907)(3.15 g, 10 mmol)、碳酸钾(6.9 g, 50 mmol)和碘化乙烷(15.6 g, 100 mmol)在干燥 DMF 中的混合物于 70°C 加热并剧烈搅拌。16 小时后冷却混合物，用乙酸乙酯稀释。所得混合物经水洗涤，分离有机相，干燥后蒸发，获得淡黄色固体标题化合物， ^1H NMR δ ((CDCl_3))1.41(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.54(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.23(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.40(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.20(1H,

d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.95(1H, dd, $J=2.1$ & 8.9Hz), 8.48(1H, s), 8.86(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$).

b) 6-(3-羟基丙-1-炔基)-1,4-二氢-1-乙基-4-氧代-喹啉-3-甲酸乙酯。

将中间体 **8a**(3.71 g, 10 mmol)、碘化亚铜(I)(0.209 g, 1.1 mmol)悬浮于干燥乙腈(100 mL)和三乙胺(49 mL)。加热淡绿色悬浮液至 50°C 同时鼓泡通入氩气。20 分钟后, 加入二氯二(三苯基膦)钯(II)(0.21 g, 0.3 mmol)和炔丙醇(0.92 mL, 17 mmol), 在氩气氛下于 50°C 加热褐色悬浮液 3.5 小时。粗产物经硅胶色谱法提纯, 用梯度二氯甲烷/己烷、梯度甲醇/二氯甲烷洗脱。蒸发包含产物的部分至干, 将残余物溶于氯仿后过滤。蒸发滤液至干, 获得米色固体标题化合物(1.62 g, 54%); ESMS m/z 300 $[M+H]^+$ 。

c) 6-((Z)-3-羟基丙-1-烯基)-1,4-二氢-1-乙基-4-氧代-喹啉-3-甲酸乙酯。

将含中间体 **8a**(0.39 g, 1.3 mmol)的乙醇(10 mL)和 1,4-二氧杂环己烷(5 mL)于 20°C 和 1 atm 经林德乐催化剂(0.05 g)氢化。5 小时后, 加入二氯甲烷(10 mL), 氢化持续 18 小时。滤出催化剂, 用乙醇/二氯甲烷充分洗涤。蒸发合并的滤液至干, 将残余物溶于乙醇(4 mL)和二氯甲烷(12 mL), 于 20°C 和 1 atm 经林德乐催化剂(0.2 g)再氢化 3 小时。滤出催化剂, 用乙醇/二氯甲烷充分洗涤。蒸发合并的滤液至干, 获得白色固体标题产物(0.394 g), ESMS m/z 302 $[M+H]^+$ 。

d) 6-((Z)-3-叔丁氧基羰基氧基丙-1-烯基)-1,4-二氢-1-乙基-4-氧代-喹啉-3-甲酸乙酯。

将中间体 **8a**(0.393 g, 1.3 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中用二碳酸二叔丁酯(0.327 g, 1.5 mmol)和 *N*-甲基咪唑(0.01 g)处理。于 20°C 4 天后, 粗产物经硅胶色谱法提纯, 用梯度乙酸乙酯/己烷洗脱, 获得标题产物(0.40 g, 77%)。 ^1H NMR δ ((CDCl_3))1.42(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.49(9H, s), 1.51(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.26(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.41(2H,

q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.89(2H, dd, $J=6.4, 2.0\text{Hz}$), 5.93(1H, dt, $J=11.8, 6.4\text{Hz}$), 6.73(1H, bd, $J=11.8\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.58(1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 8.35(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.49(1H, s)。

中间体 9: 6-(3-氨基丙基)-1-乙基-5-甲基-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲酸三氟乙酸盐

a) {[(4-碘-3-甲基苯基)氨基]亚甲基}丙二酸二乙酯。

将4-碘-3-甲基苯胺(5.75 g)悬浮于乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯(5.5 mL)。于 130°C 加热混合物 2.5 小时。冷却至约 90°C 后, 加入己烷, 搅拌混合物同时冷却至室温。结晶出产物后滤出, 经己烷充分洗涤。真空干燥固体, 获得浅灰色粉末状标题化合物(7.947 g); ^1H NMR $\delta((\text{CDCl}_3))$ 1.33(3H, t), 1.38(3H, t), 2.43(3H, s), 4.25(2H, q), 4.3(2H, q), 6.69(1H, dd), 7.01(1H, d), 7.75(1H, d), 8.46(1H, d) 和 10.95(1H, br d)。

b) 6-碘-5-甲基-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲酸乙酯。

将中间体 9a(8.73 g)悬浮于道氏热载体(Dowtherm) (30 mL), 然后于 250°C 加热 1 小时。冷却混合物, 加入石油醚后滤出固体, 经石油醚充分洗涤。真空干燥固体, 获得浅灰色粉末状标题化合物和 7-甲基异构体(7.8 g)。

c) 1-乙基-6-碘-5-甲基-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲酸乙酯。

将中间体 9b(3.57 g)悬浮于 DMF(25 mL), 加入碳酸钾(1.66 g)和碘化乙烷(3.2 mL), 于 55°C - 60°C 加热混合物 89 小时。64 和 69 小时后, 再加入碘化乙烷(2×2 mL)。蒸发混合物, 经水稀释后用乙酸乙酯萃取($\times 7$)。合并的有机萃取物经硫代硫酸钠水溶液、盐水依次洗涤, 干燥后蒸发。残余物经硅胶(100 g)色谱法提纯, 用 40-100% 乙酸乙酯/石油醚, 然后 5% 甲醇/二氯甲烷洗脱, 获得淡褐色固体标题化合物(0.492 g); ESMS m/z 386 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

d) 6-[3-([(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}氨基)-1-丙炔-1-基]-1-乙基-5-甲基-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲酸乙酯。

通过制备中间体 4b 所述的相似方法，用中间体 9c(0.485 g)和叔丁氧基羰基炔丙胺(0.332 g)，获得黄色固体标题化合物(0.62 g)；ESMS m/z 413[M+H]⁺。

e) 6-[3-([(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}氨基)丙基]-1-乙基-5-甲基-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲酸乙酯。

将中间体 9d(0.52 g)在 DCM(30 mL)中用 10%Pd/C(0.4 g)处理。过滤混合物后经 10%Pd/C(0.4 g)氢化 1 小时。过滤所得混合物后蒸发溶剂，获得黄色泡沫状标题化合物(0.58 g)；ESMS m/z 417[M+H]⁺。

f) 6-[3-([(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}氨基)丙基]-1-乙基-5-甲基-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉羧酸。

通过制备中间体 6b 所述的相似方法，使中间体 9e(0.524 g)反应，获得奶油色粉末状标题化合物(0.457 g)；ESMS m/z 389[M+H]⁺。

g) 6-(3-氨基丙基)-1-乙基-5-甲基-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲酸三氟乙酸盐。

通过制备中间体 6c 所述的相似方法，使中间体 9f(0.453 g)反应，获得淡褐色粉末状标题化合物(0.505 g)；ESMS m/z 289[M+H]⁺。

中间体 10: 7-(2-氨基-乙基氨基)-1-乙基-4-氧代-4-H-喹啉-3-羧酸

a) 4-氯-2-丙基吡啶

向 LDA(0.13 mole)的 THF/己烷(40 mL/40 mL)溶液于-60°C 及氩气氛下在 20 分钟内加入 4-氯-2-甲基吡啶(15 g)的 THF(250 mL)溶液。再于-60°C 30 分钟后，在 20 分钟内加入含碘化乙烷(10.4 mL)的 THF(60 mL)，于-60°C 搅拌反应物 1.5 小时，然后让其升至-30°C。将混合物倒入盐水中，用二氯甲烷萃取。(MgSO₄)干燥后，经色谱法提纯，用

二氯甲烷/石油醚(70-100%)、包含甲醇的二氯甲烷(0-5%)依次洗脱, 获得棕色油状标题化合物(12.35 g)。¹H NMR δ (CDCl₃) 0.97(3H, t), 1.75(2H, m), 2.75(2H, t), 7.12(1H, m), 7.16(1H, d), 8.42(1H, d)。

b) [2-(4-氯-吡啶-2-基)-1-乙氧基-丁基]-丙二酸二乙酯。

向 LDA(87.5 mmole)的 THF/己烷(40 mL/40 mL)溶液于-60°C 及氩气氛下在 20 分钟内加入实施例 10a(12.31 g)的干燥 THF(150 mL)溶液。于-60°C 30 分钟后, 在 20 分钟内加入含乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯(18.81 g)的 THF(40 mL), 于-60°C 搅拌反应物 1.5 小时, 然后让其升至-30°C。将混合物倒入盐水后用乙酸乙酯萃取。(MgSO₄)干燥后经色谱法提纯, 用二氯甲烷/石油醚(70-100%)、包含甲醇的二氯甲烷(0-5%)依次洗脱, 获得油状标题化合物(27.38 g)。ESMS m/z 372[M+H]。

c) 7-氯-1-乙基-4-氧代-4-H-喹啉-3-甲酸乙酯。

将中间体 10b(27.38 g)和 DBU(10 滴)的二甲苯溶液回流加热。16 小时后冷却混合物, 经色谱法提纯, 用包含甲醇的二氯甲烷(0-10%)洗脱。将所得黄色/褐色固体与二乙醚研磨后过滤, 获得黄色固体标题化合物。ESMS m/z 280(M+H)。

d) 7-(2-叔丁氧基羰基氨基乙基氨基)-1-乙基-4-氧代-4-H-喹啉-3-甲酸乙酯。

将中间体 10c(0.63 g)、单 Boc 乙二胺(0.45 g)和三乙胺(0.9 mL)的吡啶(15 mL)溶液于 60°C 加热 16 小时。蒸发后粗产物经色谱法提纯, 用包含甲醇的二氯甲烷(0-5%)洗脱, 获得黄色固体标题产物(0.37 g)。ESMS m/z 404(M+H)。

e) 7-(2-叔丁氧基羰基氨基乙基氨基)-1-乙基-4-氧代-4-H-喹啉-3-羧酸。

通过制备中间体 6b 所述的类似方法，用中间体 10d(0.334 g)获得黄色固体标题化合物。ESMS m/z 376(M+H)。

f) 7-(2-氨基乙基氨基)-1-乙基-4-氧代-4-H-喹啉-3-羧酸。

通过制备中间体 6c 所述的类似方法，用中间体 10e(0.172 g)获得黄色固体标题化合物。ESMS m/z 276(M+H)。

中间体 11: 6-(3-氨基丙基)-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸三氟乙酸盐

a) 2-[(2-氯-5-碘-3-吡啶基)羰基]-3-(乙基氨基)-2-丙烯酸乙酯。

将 5-碘-2-羟基吡啶-3-羧酸(T. R. Elworthy et al., J. Med. Chem., 40, 17, 1997, 2674-2687)(7.95 g)悬浮于亚硫酸氯(40 mL)。加入 DMF(4 滴)，回流混合物 4 小时。蒸发所得溶液至干。然后将这种酰基氯溶于 1,4-二氧杂环己烷(40 mL)，于 0°C 滴加入 3-(乙基氨基)-2-丙烯酸乙酯(5.15 g)和三乙胺(10.5 mL)的 1,4-二氧杂环己烷溶液。1 小时后除去冷却浴，于室温搅拌反应物 16 小时。然后蒸发混合物，加入饱和碳酸氢钠溶液，用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取物经盐水洗涤，干燥后蒸发，获得深色油状物。其经硅胶色谱法提纯，用 33-45%二乙醚/石油醚洗脱，获得标题化合物(5.35 g)；ESMS m/z 409[M+H]⁺。

b) 1-乙基-6-碘-4-氧代-1,4-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯。

将中间体 11a(4.92 g)溶于 DMF(50 mL)，加入碳酸钾(1.662 g)，于 50°C 加热混合物 16 小时，于 60°C 加热 2 小时。蒸发后，混合物经水稀释和 DCM 萃取。干燥合并的有机萃取物后蒸发，获得油状物。其经硅胶色谱法提纯，用 0-20%二乙醚/DCM 洗脱，获得淡黄色固体标题化合物(4.33 g)；ESMS m/z 373[M+H]⁺。

c) 6-[3-(叔丁氧基羰基氨基)-1-丙炔-1-基]-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯。

将中间体 11b(2.176 g)、碘化亚铜(I)(115 mg, 0.6 mmol)和三乙胺(27.9 mL, 200 mmol)的混合物悬浮于干燥乙腈(40 mL)。加热淡绿色悬浮液至 43°C 同时鼓泡通入氩气。30 分钟后, 加入二氯二(三苯基膦)钯(II)(0.127 g, 0.018 mmol)和 N-叔丁氧基羰基炔丙胺(1.542 g), 于 43°C 加热混合物 25 分钟。冷却反应混合物, 过滤后浓缩。将残余物溶于二氯甲烷后用水洗涤。干燥有机相后浓缩, 获得深色固体, 其经硅胶色谱法提纯, 用 0-25%(甲醇/二乙醚[1:24])/二氯甲烷洗脱, 获得淡黄色固体标题化合物(1.8 g); ESMS m/z 400[M+H]⁺。

d) 6-[3-(叔丁氧基羰基氨基)-1-丙基]-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯。

将中间体 11c(0.91 g)在二氯甲烷(50 mL)中用 10%碳载钯(60 mg)处理, 于室温和大气压下氢化 75 分钟。过滤反应混合物后浓缩, 残余物经硅胶色谱法提纯, 用 0-4%甲醇/二氯甲烷洗脱, 获得乳白色固体标题化合物(0.83 g); ESMS m/z 404[M+H]⁺。

e) 6-[3-(叔丁氧基羰基氨基)-1-丙基]-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-1,8-萘啶-3-羧酸。

将中间体 11d(0.825 g)溶于 THF(15 mL), 加入 0.2N 氢氧化钠(15 mL), 于室温搅拌反应物 16 小时。蒸发混合物至较小体积后加入固体二氧化碳。滤出形成的沉淀, 用水充分洗涤, 经五氧化二磷真空干燥, 获得乳白色粉末状标题化合物(0.709 g); ESMS m/z 376[M+H]⁺。

f) 6-(3-氨基丙基)-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸三氟乙酸盐。

将中间体 11e(0.72 g)溶于 DCM(12 mL), 加入三氟乙酸(4 mL), 在氩气氛下于室温搅拌反应物 0.75 小时。蒸发溶液至干, 将残余物

与二乙醚研磨后干燥, 获得乳白色粉末状标题化合物(0.859 g)。NMR 数据: ^1H NMR (DMSO- d_6) 1.43(3H, t), 1.95(2H, m), 2.84(2H, m), 2.92(2H, t), 4.68(2H, q), 7.78(3H, br s), 8.63(1H, d), 8.95(1H, d), 9.24(1H, s) 和 14.8(1H, br s)。

中间体 12: 9-(3-氨基-丙基)-1-氧代-6,7-二氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-2-甲酸三氟乙酸盐

a) 2-((3,4-二氢-2H-喹啉-1-基)亚甲基)丙二酸二乙酯。

将四氢喹啉(13.32 g, 100 mmol)和乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯(21.62 g, 100 mol)的混合物用 Dean-Stark 装置加热至 130°C。1 小时后浓缩反应混合物, 获得棕色油状标题化合物。ESMS m/z 304(MH^+)。

b) 1-氧代-6,7-二氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-2-甲酸乙酯。

将 2-((3,4-二氢-2H-喹啉-1-基)亚甲基)丙二酸二乙酯(2.5 g, 8.24 mmol)溶于多磷酸, 于 110°C 搅拌粘性混合物 4 小时。冷却反应混合物后加入冰。滤出产生的沉淀, 用水洗涤, 在干燥器中用五氧化二磷干燥, 获得米色固体标题化合物。ESMS m/z 258(MH^+)。 ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 8.55(s, 1H), 8.05(dd, 1H), 7.54(dd, 1H), 7.36(dd, 1H), 4.27(q, 2H), 4.22(q, 2H), 3.00(t, 2H), 2.10(tt, 2H), 1.28(t, 3H)。

c) 9-溴-1-氧代-6,7-二氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-2-甲酸乙酯。

将 1-氧代-6,7-二氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-2-甲酸乙酯(290 mg, 1.13 mmol)溶于乙酸(3 mL), 滴加入溴(197 mg, 1.23 mmol)。反应使用 LC/MS 监测, 再加入溴(2×197 mg)。24 小时后加入水, 滤出沉淀, 用二乙醚洗涤, 然后在干燥器中用五氧化二磷干燥, 获得橙色固体, 其经硅胶色谱法提纯, 用 0-1.5%(9:1 MeOH/20M NH_3)/二氯甲烷洗脱, 获得白色固体标题化合物。ESMS m/z 336/338(MH^+)。 ^1H

NMR (CDCl₃) δ 8.34(d, 1H), 8.31(s, 1H), 7.48(d, 1H), 4.37(q, 2H), 4.17(t, 2H), 3.03(t, 2H), 2.23(tt, 2H), 1.40(t, 3H)。

d) 9-(3-叔丁氧基羰基氨基-丙-1-炔基)-1-氧代-6,7-二氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-2-甲酸乙酯。

将乙酸钼(73 mg, 0.32 mmol)和三苯基膦(191 mg, 0.72 mmol)的干燥四氢呋喃(6 mL)黄色悬浮液在氩气氛下冷却至 0°C。滴加入正丁基锂溶液(2.5M/己烷, 284 μ L), 15 分钟后将深绿色悬浮液升至室温 15 分钟。然后在氩气氛下将该悬浮液经导管通入 9-溴-1-氧代-6,7-二氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-2-甲酸乙酯(337 mg, 1 mmol)、碘化亚铜(84 mg, 0.44 mmol)和叔丁氧基羰基炔丙胺(198 mg, 1.28 mmol)的二乙胺(6 mL)白色悬浮液。将褐色悬浮液升至 45°C 持续 2 小时然后滤出, 用硅胶预吸收。经硅胶色谱法提纯, 用 0-5%(9:1 MeOH/20M NH₃)/二氯甲烷洗脱, 获得棕色油状标题化合物。ESMS m/z 411(MH⁺)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.23(s, 1H), 8.12(d, 1H), 7.29(d, 1H), 5.1(m, 1H), 4.35(q, 2H), 4.15(m, 2 $\times$ 2H), 2.97(t, 2H), 2.19(tt, 2H), 1.49(s, 9H), 1.38(t, 3H)。

e) 9-(3-叔丁氧基羰基氨基-丙基)-1-氧代-6,7-二氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-2-甲酸乙酯。

将 9-(3-叔丁氧基羰基氨基-丙-1-炔基)-1-氧代-6,7-二氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-2-甲酸乙酯(318 mg, 0.77 mmol)溶于二氯甲烷(50 mL), 用 10%碳载钼(200 mg)处理, 于室温和大气压氢化过夜。过滤反应混合物后浓缩, 获得棕色油, 其经硅胶色谱法提纯, 用 0-1%(9:1 MeOH/20M NH₃)/二氯甲烷洗脱, 获得棕色油状标题化合物。ESMS m/z 415(MH⁺)。¹H NMR ((CDCl₃) δ 8.34(s, 1H), 8.11(bs, 1H), 7.25(bs, 1H), 4.60(m, 1H), 4.37(q, 2H), 4.17(t, 2H), 3.13(q, 2H), 3.02(t,

2H), 2.71(t, 2H), 2.20(tt, 2H), 1.85(tt, 2H), 1.44(s, 9H), 1.40(t, 3H)。

f) 9-(3-叔丁氧基羰基氨基-丙基)-1-氧代-6,7-二氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-2-甲酸钠盐。

将 9-(3-叔丁氧基羰基氨基-丙基)-1-氧代-6,7-二氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-2-甲酸乙酯(240 mg, 0.59 mmol)溶于四氢呋喃(3 mL), 用 2N 氢氧化钠水溶液(0.32 mL)处理。加热溶液至 50°C 过夜, 然后用过量固体二氧化碳处理。蒸发溶剂, 获得米色固体标题化合物。ESMS m/z 387(MH^+)。NMR (DMSO- d_6) δ 8.83(s, 1H), 8.11(bs, 1H), 7.99(s, 1H), 7.57(s, 1H), 6.89(bt, 1H), 4.41(bt, 2H), 3.04(t, 2H), 2.94(q, 2H), 2.71(t, 2H), 2.13(m, 2H), 1.74(m, 2H), 1.37(s, 9H)。

g) 9-(3-氨基-丙基)-1-氧代-6,7-二氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-2-甲酸三氟乙酸盐。

将 9-(3-叔丁氧基羰基氨基-丙基)-1-氧代-6,7-二氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-2-甲酸钠盐(224 mg, 0.58 mmol)溶于三氟乙酸(3 mL)。于室温 0.5 小时后浓缩反应混合物, 获得米色固体标题化合物。ESMS m/z 287(MH^+)。NMR (MeOD- d_4) δ 8.83(s, 1H), 8.15(d, 1H), 7.62(d, 1H), 4.43(t, 2H), 3.14(t, 2H), 2.98(t, 2H), 2.89(t, 2H), 2.66(tt, 2H), 2.05(tt, 2H)。

中间体 13: 4''-O-[3-[2-(3-羧基-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基硫基)-乙基氨基]-丙基]-6-O-甲基-11-脱氧-11-(R)-氨基-红霉素 A 11,12-氨基甲酸酯甲酸盐

用中间体 3 根据下述方法制备标题化合物(参见下文实施例 26 的表格)。

中间体 14: 4''-O-烯丙基-2'-O-乙酰基阿奇霉素-11,12-环状碳酸酯

向 2'-O-乙酰基阿奇霉素-11,12-碳酸酯(0.408 g, 0.5 mmol)的干燥 THF(4 mL)溶液在氮气氛围下加入四三苯基磷钨(0.057 g, 0.05 mmol)和叔丁基碳酸烯丙酯(0.30 g, 1.9 mmol)。回流下搅拌所得混合物。回流 18 小时后, TLC 显示 50%转化为所需产物。蒸发溶剂, 将粗产物溶于 4 mL 甲醇。于室温搅拌混合物过夜, 然后减压浓缩。粗产物经快速硅胶色谱法提纯, 用 90:9:0.5; 二氯甲烷/MeOH/NH₃ 水溶液洗脱, 获得浅黄色晶体 0.24 g(56%)。MS(m/z) 815 (MH⁺)。

中间体 15: 4''-(2-氧代-乙氧基)-阿奇霉素 11,12-环状碳酸酯

向中间体 14(0.20 g, 0.23 mmol)的 THF(1 mL)和水(1 mL)溶液加入四氧化锇(2.0 mL, 2.5%的 THF 溶液)。搅拌 5 分钟后, 一次性加入高碘酸钠(0.213 g, 1 mmol)。于 25°C 剧烈搅拌混合物 12 小时, 然后用饱和 Na₂SO₃ 水溶液(10 mL)淬灭。于 25°C 搅拌所得溶液 2 小时, 然后在 EtOAc(22 mL)和水(5.0 mL)之间分配。分离有机相, 水相经 EtOAc 萃取(2×10 mL)。(K₂CO₃)干燥合并的有机萃取物, 减压除去溶剂。经快速柱色谱法(硅胶, 90:9:0.5; 二氯甲烷/MeOH/NH₃ 水溶液)提纯, 获得相应的嫩黄色固体醛(约 160 mg; 81%产率)。MS(m/z) 817(MH⁺)。

中间体 16: 4''-(3-羧基-丙氧基)-阿奇霉素**a) 4''-(3-甲氧基羧基-烯丙氧基)-阿奇霉素 11,12-环状碳酸酯。**

将中间体 15(587.6 mg, 0.719 mmol)和甲氧基羧基亚甲基三苯基正膦(360 mg, 1.08 mmol, 1.5 mol 当量)在苯(7.2 mL)中的混合物回流加热 18 小时。冷却至 25°C 后, 减压除去溶剂。经快速柱色谱法(硅胶, 90:9:0.5 CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ 水溶液)提纯, 获得不饱和甲酯(313.8 mg, 50%), 根据 LC/MS 分析, 其为 1:1 的 Z 和 E 异构体混合物。MS(m/z) 873 (MH⁺)。

b) 4''-(3-甲氧基羰基-丙氧基)-阿奇霉素 11,12-环状碳酸酯。

将上述中间体 16a(200 mg, 0.23 mmol)的混合物溶于 MeOH(5 mL), 经 Pd/C(50 mg, 10 wt% Pd)处理后, 用 Parr 装置催化氢化 5 小时。经赛力特硅藻土垫过滤后, 真空浓缩滤液, 残余物经柱色谱法(用 90:9:0.5; 二氯甲烷/MeOH/NH₃ 水溶液洗脱)提纯, 获得无色晶体状固体纯酯 125 mg(62%)。MS(m/z) 875(MH⁺)。

c) 4''-(3-羧基-丙氧基)-阿奇霉素。

向中间体 16b(875 mg, 1.0 mmol)的 1:1 THF-水(10.0 mL)溶液于室温加入 LiOH(192 mg, 4.57 mmol), 于相同温度搅拌所得反应混合物 12 小时。减压除去溶剂, 将固体与苯共沸(5 mL×5), 最后真空干燥。将酸性盐溶于水, 滴加入 2M HCl 水溶液将所得溶液制成酸性。过滤沉淀, 获得纯标题化合物 787 mg(90%)。MS(m/z) 835(MH⁺)。

中间体 17: 1-乙基-4-氧代-6-哌嗪-1-基-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸**a) 6-(4-叔丁氧基羰基-哌嗪-1-基)-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-甲酸乙酯。**

向烘箱干燥的派热克斯玻璃烧瓶加入叔丁醇钠(134.5 mg, 1.4 mmol)、Pd₂(dba)₃(2.3-9.2 mg, 0.0025-0.01 mmol)和 BINAP(4.7-18.7 mg, 0.0075-0.03 mmol)。将派热克斯玻璃管装上隔片, 用氩气代替空气, 经注射管加入干燥 THF(2-9 mL)、6-碘-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-甲酸乙酯(371.2 mg, 1.0 mmol)和 N-Boc-哌嗪(223.5 mg, 1.2 mmol)。加热反应物至 80°C 并搅拌, 直到 LC-MS 分析显示起始原料耗尽。冷却反应混合物至室温, 经乙醚(15 mL)稀释, 过滤后浓缩。粗制反应混合物然后经硅胶快速色谱法进一步提纯, 获得淡黄色固体标题化合物 356.5 mg(83%)。MS(m/z) 430(MH⁺)。

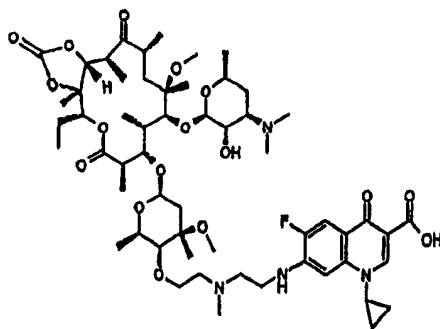
b) 1-乙基-4-氧代-6-哌嗪-1-基-1,4-二氢-喹啉-3-甲酸乙酯。

将中间体 17a(429.5 mg, 1.0 mmol)的 10 mL CH_2Cl_2 和三氟乙酸(1:1)溶液于 0°C 搅拌 5 小时。减压蒸发挥发物, 将残余物与二乙醚研磨后过滤。所得产物(354.7 mg, 80%)无需进一步提纯直接用于下一步骤。MS(m/z) 330(MH^+)。

c) 1-乙基-4-氧代-6-哌嗪-1-基-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸。

将中间体 17b 溶于混合物 THF、水和 5 当量 NaOH, 于 80°C 搅拌, 直到 TLC 显示完全转化为标题化合物。MS(m/z) 302(MH^+)。

实施例 1: 4''-O-(2-[[2-(3-羧基-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-7-基氨基)-乙基]-甲基氨基]-乙基)-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯二三氟乙酸盐



a) 2'-O,3'-N-二(苄氧基羰基)-3'-N-去甲基-6-O-甲基-红霉素 A。

向 6-O-甲基-红霉素 A (20 g, 26.8 mmol)和碳酸氢钠(30 g)的冰浴冷却的搅拌混合物分批加入氯甲酸苄酯(60 mL)。10 分钟后除去冰浴, 搅拌混合物 15 分钟。然后于 $60-70^\circ\text{C}$ 加热反应物 1 小时。冷却后, 将反应混合物加样于硅胶柱(150 g), 用梯度 10-50%乙酸乙酯/己烷洗脱。蒸发包含产物的部分, 获得白色固体泡沫状标题产物(20.22 g); ESMS m/z 1024 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1060 $[\text{M}+\text{NH}_4+\text{乙腈}]^+$ 。

b) 4''-O-烯丙氧基羰基-2'-O,3'-N-二(苄氧基羰基)-3'-N-去甲基-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯。

将含实施例 1a(13 g, 12.97 mmol)的二氯甲烷(50 mL)于 0°C 及氩气氛下加入吡啶(11.5 mL)和光气的甲苯溶液(20%, 30 mL)。30 分钟后, 让混合物升至 20°C。2.5 小时后, 再冷却反应物至 0°C, 滴加入烯丙醇(5 mL)。于 0°C 搅拌 15 分钟和 20°C 搅拌 30 分钟后, 将混合物倒于冰上。用二乙醚萃取, 经水、5%柠檬酸水溶液和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 获得粗产物溶液, 将其干燥后蒸发, 经色谱法(硅胶, 20-50%乙酸乙酯/己烷)提纯, 获得白色固体泡沫状标题产物(12.5 g); ESMS m/z 1129[M+NH₄]⁺, 1134[M+Na]⁺, 1170[M+NH₄+乙腈]⁺。

c) 4''-O-烯丙基-2'-O,3'-N-二(苄氧基羰基)-3'-N-去甲基-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯。

将含实施例 1b(7.9 g, 7.1 mmol)的四氢呋喃(50 mL)用四(三苯基膦)钯(0.16 g)处理。加热反应物至回流 30 分钟, 然后加入碳酸烯丙基甲基酯(1.7 mL)。回流 1.75 小时后, 冷却反应物后蒸发至干。残余物经色谱法(硅胶, 0-30%乙酸乙酯/二氯甲烷)提纯, 获得白色固体泡沫状标题产物(3.93 g); ESMS m/z 1085[M+NH₄]⁺, 1090[M+Na]⁺, 1126[M+NH₄+乙腈]⁺。

d) 2'-O,3'-N-二(苄氧基羰基)-4''-O-{2-[2-(3-羧基-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-7-基氨基)-乙基氨基]-乙基}-6-O-甲基-3'-N-去甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯。

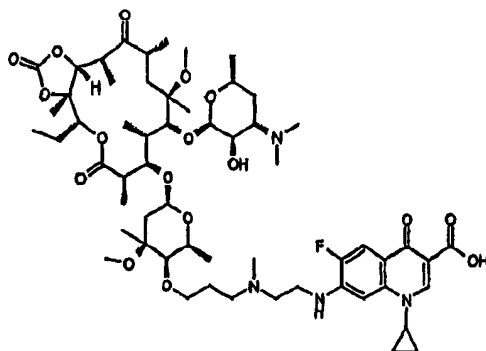
向含实施例 1c(0.256 g, 0.25 mmol)的四氢呋喃(1 mL)和水(1 mL)在氩气氛下加入四氧化锇(4%的水溶液, 0.015 mL)。5 分钟后加入高碘酸钠(0.213 g, 1 mmol)。2.5 小时后, 混合物经二乙醚和水稀释。有机相经饱和硫代硫酸钠水溶液洗涤, 干燥后蒸发至干, 获得白色固体泡沫状粗制醛(0.255 g)。这种物质(0.094 g)在甲醇(1.5 mL)和二甲

基甲酰胺(1.5 mL)中经乙酸(0.15 mL)、7-(2-氨基乙基氨基)-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸(Yoshida et al, J. Pharm. Soc. Japan, 1990, 110, 258)(0.031 g, 0.1 mmol)和氰基硼氢化钠(0.013 g, 0.2 mmol)处理。3 小时后蒸发反应物至干, 残余物经色谱法(硅胶, 0-10% 2M 甲醇氨水/二氯甲烷)提纯, 获得白色固体泡沫状标题产物(0.066 g); ESMS m/z 1359[M+H]⁺。

e) 4''-O-(2-{{2-(3-羧基-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-7-基氨基)-乙基}-甲基氨基}-乙基)-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯二三氟乙酸盐。

将实施例 1d(0.066 g)在乙醇(20 mL)和二氧杂环己烷(10 mL)中于 50 psi 经氢氧化钡(20%碳载, 0.080 g)氢化 72 小时。过滤除去催化剂, 经二氧杂环己烷和乙醇充分洗涤, 蒸发合并的滤液至干。将残余物溶于乙醇(20 mL)和二氧杂环己烷(10 mL), 加入 28%甲醛水溶液(2 mL)、0.7M pH 4.5 乙酸盐缓冲液(2 mL)和氢氧化钡(20%碳载, 0.080 g)。混合物于 50 psi 氢化 5 天, 然后过滤除去催化剂, 经二氧杂环己烷和乙醇充分洗涤, 蒸发合并的滤液至干。残余物经色谱法(硅胶, 5-10%甲醇/二氯甲烷, 然后 10-20% 2M 甲醇氨水/二氯甲烷)提纯。后洗脱部分包含不纯标题产物。先洗脱部分包含 3'-N-苄氧基羰基-4''-O-(2-{{2-(3-羧基-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-7-基氨基)-乙基}-甲基氨基}-乙基)-6-O-甲基-3'-N-去甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯, 将其(0.01 g)溶于乙醇(10 mL)和二氧杂环己烷(5 mL), 于 50 psi 经钡(10%碳载, 0.1 g)氢化。3 小时后加入 28%甲醛水溶液(1.5 mL)、0.7M pH 4.5 乙酸盐缓冲液(2.5 mL), 氢化持续 24 小时。过滤后蒸发, 残余物经色谱法(硅胶, 2-15% 2M 甲醇氨水/二氯甲烷)提纯, 获得不纯产物。两批不纯产物经制备型 HPLC(乙腈/水/0.1%三氟乙酸洗脱液)提纯, 获得树胶状标题化合物(0.004 g); ESMS m/z 1119[M+H]⁺。

实施例 2: 4''-O-(3-{[2-(3-羧基-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-7-基氨基)乙基]-甲基氨基}-丙基)-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯



a) 2'-O,3'-N-二(苄氧基羰基)-4''-O-(3-羟基丙基)-3'-N-去甲基-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯。

将实施例 1c(0.97 g, 0.908 mmol)在四氢呋喃(6 mL)中用 9-BBN(0.5M 的四氢呋喃溶液, 3.6 mL)处理。1.5 小时后冷却反应物至 0°C, 加入氢氧化钠(2M, 1.5 mL)和过氧化氢(27%的水溶液, 2.1 mL)。5 分钟后除去冷却浴, 搅拌反应物 15 m, 然后经二乙醚和水稀释。有机相经水和盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)后蒸发至干。残余物经色谱法(硅胶, 0-50%乙酸乙酯/二氯甲烷)提纯, 获得白色固体泡沫状标题产物(0.80 g, 76%); ESMS m/z 1103[M+NH₄]⁺, 1108[M+Na]⁺。

b) 2'-O,3'-N-二(苄氧基羰基)-4''-O-{3-[2-(3-羧基-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-7-基氨基)-乙基氨基]-丙基}-6-O-甲基-3'-N-去甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯三氟乙酸盐。

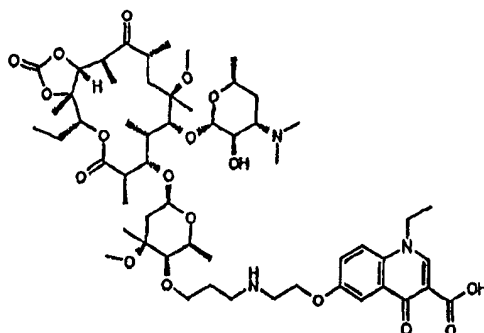
向含实施例 2a(0.411 g, 0.378 mmol)的二氯甲烷(6 mL)于 0°C 及氩气氛下加入 Dess-Martin 过碘烷(0.176 g, 0.41 mmol)。1.5 小时后, 除去冷却浴, 搅拌反应物 30 分钟, 然后经二氯甲烷稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥(MgSO₄)后蒸发至干, 获得白色固体泡沫状标题产物(0.42 g)。这种物质(0.169 g)在甲醇(2 mL)和二甲基甲酰胺(2 mL)中经乙酸(0.2 mL)、7-(2-氨基乙基氨基)-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-

二氢-喹啉-3-羧酸(0.048 g, 0.16 mmol)和氰基硼氢化钠(0.02 g, 0.32 mmol)处理。1.5 小时后蒸发反应物至干, 残余物经制备型 HPLC(乙腈/水/0.1%三氟乙酸洗脱液)提纯, 获得标题产物(0.10 g); ESMS m/z 1373 $[M+H]^+$ 。

c) 4''-O-(3-{[2-(3-羧基-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-7-基氨基)-乙基]-甲基氨基}-丙基)-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯。

将实施例 2b(0.1 g)在乙醇(20 mL)和二氧杂环己烷(10 mL)中于 50 psi 经钨(10%碳载, 0.050 g)氢化 7 小时。加入 28%甲醛水溶液(2.5 mL)、0.7M pH 4.5 乙酸盐缓冲液(5 mL), 氢化持续 24 小时。过滤后蒸发, 将二氯甲烷(10 mL)和甲醇(2 mL)加入残余物, 过滤除去不溶物。可溶物通过硅胶柱, 用 2-15% 2M 甲醇氨水/二氯甲烷洗脱。将包含标题化合物的部分溶于乙醇(10 mL)、28%甲醛水溶液(1 mL)和 0.7M pH 4.5 乙酸盐缓冲液(2 mL), 混合物于 50 psi 经钨(10%碳载, 0.1 g)氢化 30 小时。过滤除去催化剂, 蒸发残余物至干。将二氯甲烷(10 mL)和甲醇(2 mL)加入残余物, 过滤除去不溶物。将可溶物通过硅胶柱, 用 2-15% 2M 甲醇氨水/二氯甲烷洗脱, 获得树胶状标题产物(0.012 g); $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD)(*inter alia*)1.8(2H, m), 2.4(3H, s), 2.6(2H, m), 2.8(2H, m), 3.5(2H, m), 3.7(2H, m), 4.55(1H, d), 4.65(1H, s), 4.85(1H, d), 5.0(1H, dd), 7.2(1H, d), 7.8(1H, d), 8.7(1H, s); ESMS m/z 1133 $[M+H]^+$ 。

实施例 3: 4''-O-{3-[2-(3-羧基-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基氧基)-乙基氨基]-丙基}-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯二三氟乙酸盐



a) 4''-O-(3-羟基丙基)-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯。

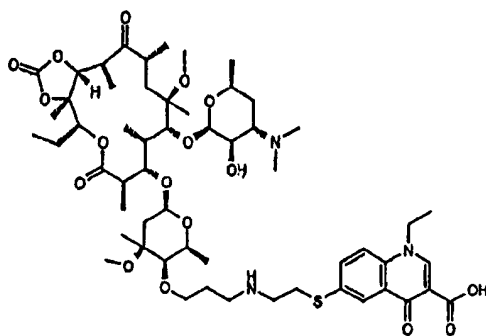
将实施例 2a(2.57 g, 2.37 mmol)在乙醇(25 mL)和二氧杂环己烷(25 mL)中于 50 psi 经钨(10%碳载, 0.2 g)氢化 26 小时。过滤除去催化剂, 将可溶物溶于乙醇(50 mL), 加入 pH 4.5 缓冲液(4 mL)和 37% 甲醛水溶液(4 mL), 混合物于 50 psi 经钨(10%碳载, 0.5 g)氢化。18 小时后, 过滤反应混合物, 催化剂经乙醇和二氧杂环己烷充分洗涤。合并的滤液经硅胶色谱法提纯, 用 0-10% 2M 甲醇氨水/二氯甲烷洗脱, 获得白色泡沫状标题产物(1.21 g); ESMS m/z 832[M+H]⁺。

b) 4''-O-{3-[2-(3-羧基-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基氧基)-乙基氨基]-丙基}-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯二三氟乙酸盐。

向含实施例 3a(0.099 g, 0.119 mmol)的二氯甲烷(2 mL)于 0°C 及氩气氛下加入 Dess-Martin 过碘烷(0.176 g, 0.41 mmol)。15 分钟后让反应升至 20°C。总反应时间 100 分钟后, 反应混合物经二氯甲烷稀释, 饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥后蒸发至干, 获得白色固体泡沫状粗制醛。这种物质在 DMF(1 mL)和甲醇(1 mL)中经乙酸(0.1 mL)、中间体 2(0.038 g, 0.12 mmol)、乙酸钠(0.01 g)和氰基硼氢化钠(0.015 g, 0.24 mmol)处理。14 小时后, 蒸发反应物至干, 残余物部分经硅胶色谱法提纯, 用 5-20% 2M 甲醇氨水/二氯甲烷, 然后制备型 HPLC(乙

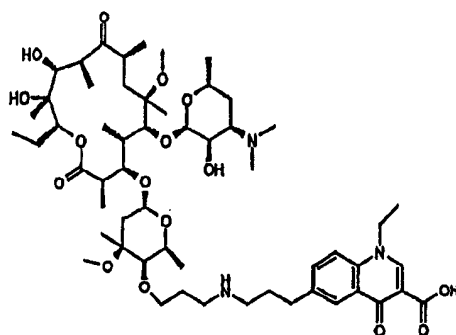
腈/水/0.1%三氟乙酸洗脱液)洗脱, 获得标题产物(0.013 g); ESMS m/z 1090 $[M+H]^+$ 。

实施例 4: 4''-O-[3-[2-(3-羧基-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基硫基)-乙基氨基]-丙基]-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯二甲酸盐



向含实施例 3a(0.125 g, 0.119 mmol)的二氯甲烷(2.5 mL)在氩气氮下加入 Dess-Martin 过碘烷(0.095 g, 0.22 mmol)。3.5 小时后, 反应混合物经二氯甲烷稀释, 饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥后蒸发至干, 获得白色固体泡沫状粗制醛。将这种物质溶于二甲基甲酰胺(1.5 mL)和甲醇(1.5 mL), 用乙酸(0.3 mL)、中间体 3(0.081 g, 0.2 mmol)、乙酸钠(0.024 g)和氰基硼氢化钠(0.015 g)处理。3 小时后, 蒸发反应物至干, 残余物经制备型 HPLC(乙腈/水/0.1%甲酸洗脱液)提纯, 获得标题产物(0.024 g); $^1\text{H NMR } \delta(\text{CDCl}_3)(\text{inter alia})$ 1.6(3H, t), 2.0(2H, m), 3.05(2H, m), 3.65(1H, m), 3.85(1H, m), 4.4(2H, q), 4.55(1H, d), 4.6(1H, s), 4.85(1H, d), 5.0(1H, dd), 7.65(1H, d), 7.85(1H, d), 8.35(2H, s), 8.4(1H, s); ESMS m/z 1106 $[M+H]^+$ 。

实施例 5: 4''-O-[3-[3-(3-羧基-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙基]-6-O-甲基-红霉素 A 二甲酸盐



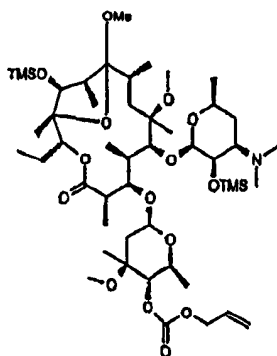
a) 4''-O-(1-咪唑-1-基-羧基)-6-O-甲基-红霉素 A。

将含 6-O-甲基-红霉素 A (30 g, 40.1 mmol) 的四氢呋喃(100 mL) 分次用羧基二咪唑(16 g, 97 mmol)处理并冰浴冷却。1 小时后, 除去冷却浴。48 小时后, 将四氢呋喃(100 mL)和水(200 mL)缓慢加入沉淀标题化合物, 过滤收集后干燥, 获得标题化合物(24.7 g)。用二乙醚萃取母液, 获得物质(8.5 g), 其经四氢呋喃溶液和水沉淀, 获得标题化合物(3.92 g, 总量 28.64 g); ESMS m/z 842 $[M+H]^+$ 。

b) 4''-O-(烯丙氧基羧基)-6-O-甲基-红霉素 A。

将含实施例 5a(28.64 g, 34 mmol)的二氯甲烷(100 mL)冷却至 0°C, 用烯丙醇(13.6 mL)和 DBU(5.23 mL)处理。于 0°C 搅拌反应物 2.5 小时, 于 20°C 搅拌 1.75 小时。用 3%柠檬酸水溶液(100 mL)淬灭反应混合物, 分离相, 有机相经饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤。干燥后蒸发至干, 将残余物与石油醚(bp 40-60°C)研磨, 获得固体标题化合物(25.08 g); ESMS m/z 832 $[M+H]^+$ 。

c) 4''-O-(烯丙氧基羰基)-9-二氢-9-甲氧基-2',11-二-O-三甲基甲硅烷基-6-O-甲基-9,12-脱水-红霉素 A。



实施例 5b(22.29 g, 25.6 mmol)在吡啶(100 mL)中经三甲基氯硅烷(26 mL)处理。于 20°C 搅拌反应物 6 小时，于 4°C 放置 16 小时。减压蒸发反应混合物至干，将残余物溶于甲醇(100 mL)，于 20°C 80 分钟后，减压蒸发除去溶剂，将残余物溶于乙酸乙酯和水。分离相，干燥有机层，减压蒸发至干。加入甲苯(500 mL×2)后减压蒸发，获得白色泡沫状粗制标题化合物(26.27 g)。这种物质(5.8 g)经硅胶色谱法提纯，用 0-3% 2M 甲醇氨水/二氯甲烷洗脱，获得白色泡沫状标题化合物(3.0 g); ESMS m/z 990 $[M+H]^+$ 。

d) 4''-O-烯丙基-9-二氢-9-甲氧基-2',11-二-O-三甲基甲硅烷基-6-O-甲基-9,12-脱水-红霉素 A。

将**实施例 5c**(3.0 g, 3.03 mmol)在四氢呋喃(20 mL)中于回流及氩气氛下用四三苯基磷钨(0.1 g)处理。35 分钟后，加入碳酸烯丙基叔丁酯(F. Houlihan et al, Can. J. Chem. 1985, 63, 153; 1.2 mL)和四(三苯基磷)钨(0.1 g)，回流持续 1 小时。冷却反应物后减压蒸发至干，残余物经硅胶色谱法提纯，用 0-5% 2M 甲醇氨水/二氯甲烷洗脱，获得白色泡沫状标题产物，1.07 g, ESMS m/z 946 $[M+H]^+$ 。

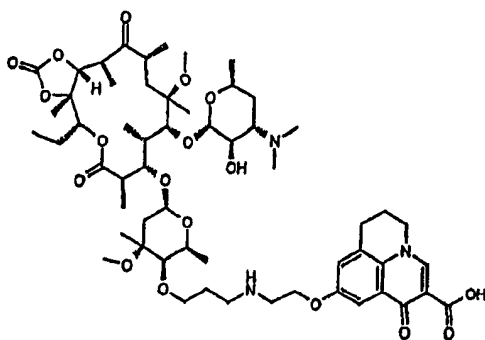
e) 9-二氢-4''-O-(3-羟基丙基)-9-甲氧基-2',11-二-O-三甲基甲硅烷基-6-O-甲基-9,12-脱水-红霉素 A。

将实施例 5d(0.255 g, 0.27 mmol)在四氢呋喃(4 mL)中于氩气氛下用 9-BBN(0.5M 的四氢呋喃溶液, 1.6 mL)处理。30 分钟后, 冷却反应物至 0°C, 加入氢氧化钠(2M, 0.5 mL)和过氧化氢(27%的水溶液, 0.68 mL)的预冷却混合物。于 0°C 搅拌 10 分钟, 然后加入冷二乙醚和水。分离相, 有机相经水和盐水洗涤。干燥后减压蒸发, 残余物经硅胶色谱法提纯, 用 0-10% 2M 甲醇氨水/二氯甲烷洗脱, 获得白色泡沫状标题产物(0.16 g); ESMS m/z 964[M+H]⁺。

f) 4''-O-{3-[3-(3-羧基-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-噻啉-6-基)-丙基氨基]-丙基}-6-O-甲基-红霉素 A 二甲酸盐。

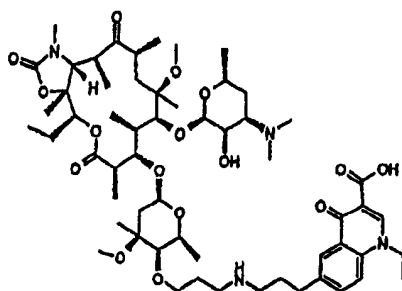
向含实施例 5e(0.16 g, 0.166 mmol)的二氯甲烷(5 mL)在氩气氛下加入 Dess-Martin 过碘烷(0.085 g, 0.2 mmol)。1 小时后, 用二氯甲烷稀释反应混合物, 经饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥后蒸发至干, 获得树脂状粗制醛。将这种物质溶于甲醇(2.5 mL)和二氯甲烷(2.5 mL), 用乙酸(0.25 mL)、乙酸钠(0.028 g)、3A 分子筛(0.3 g)、中间体 4(0.0625 g, 0.16 mmol)和氰基硼氢化钠(0.030 g)处理。2 小时后蒸发反应物至干, 加入甲苯(5 mL)后蒸发。残余物经制备型 HPLC(乙腈/水/0.1%甲酸洗脱液)提纯, 把洗脱流分于 20°C 放置 1 小时, 使其去保护。经制备型 HPLC(乙腈/水/0.1%甲酸洗脱液)进一步提纯, 获得标题产物(0.034 g); ESMS m/z 1062[M+H]⁺。

实施例 6: 4''-O-{3-[2-(2-羧基-1-氧代-6,7-二氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基氧基)-乙基氨基]-丙基}-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯二甲酸盐



向含实施例 3a(0.25 g, 0.33 mmol)的二氯甲烷(5 mL)在氩气氛下加入 Dess-Martin 过碘烷(0.14 g, 0.33 mmol)。2 小时后, 再加入 Dess-Martin 过碘烷(0.03 g), 搅拌反应物 1.5 小时。反应混合物经二氯甲烷稀释, 饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥后蒸发至干, 获得白色固体泡沫状粗制醛。将含这种物质(0.042 g, 0.05 mmol)的甲醇/DCM(1:1, 2 mL)加入乙酸钠(0.008 g, 0.1 mmol)、乙酸(0.1 mL)、中间体 5(0.02 g, 80%纯度, 0.05 mmol)和 3A 分子筛(0.1 g)。搅拌混合物 15 分钟, 然后加入氰基硼氢化钠(0.0063 g, 0.1 mmol)的甲醇(0.2 mL)溶液, 搅拌持续 3 小时。然后过滤反应物, 用甲醇充分洗涤后蒸发滤液。残余物经制备型反相 HPLC(MeCN/H₂O/0.1%HCO₂H 洗脱液)提纯, 获得淡黄色固体标题化合物(0.031 g); ESMS m/z 1102[M+H]⁺。

实施例 7: 4''-O-{3-[2-(3-羧基-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙基氨基]-丙基}-6-O-甲基-11-脱氧-11-(R)-甲基氨基-红霉素 A 11,12-氨基甲酸酯甲酸盐



a) 2'-O-乙酰基-4''-O-烯丙基-6-O-甲基-11-脱氧-11-(R)-甲基氨基-红霉素 A 11,12-氨基甲酸酯。

将含中间体 7(0.315 g, 0.38 mmol)、碳酸烯丙基叔丁酯(0.079 g, 0.5 mmol)和四(三苯基膦)钯(0.035 g, 0.03 mmol)的 THF(10 mL)回流 4 小时。再加入碳酸烯丙基叔丁酯(0.079 g, 0.5 mmol), 回流持续 2 小时。再加入碳酸烯丙基叔丁酯(0.04 g, 0.25 mmol), 回流持续 1.5 小时。然后蒸发混合物至干, 残余物经硅胶(40 g)色谱法提纯。用 0-4.5% 2M 甲醇氨水/二氯甲烷洗脱, 获得标题化合物(0.294 g); ESMS m/z 869[M+H]⁺。

b) 4''-O-烯丙基-6-O-甲基-11-脱氧-11-(R)-甲基氨基-红霉素 A 11,12-氨基甲酸酯。

将含实施例 7a(0.27 g, 0.31 mmol)的甲醇(10 mL)于 60°C 加热 8.5 小时, 45°C 加热 15 小时, 60°C 加热 3 小时。然后蒸发混合物至干, 获得白色固体标题化合物(0.244 g); ESMS m/z 827[M+H]⁺。

c) 2'-O,3'-N-二(苄氧基羰基)-3'-N-去甲基-4''-O-烯丙基-6-O-甲基-11-脱氧-11-(R)-甲基氨基-红霉素 A 11,12-氨基甲酸酯。

将含实施例 7b(0.24 g, 0.29 mmol)和碳酸氢钠(0.4 g)的氯甲酸苄酯(2 mL)于 60°C 加热 3 小时。冷却后, 混合物经硅胶(50 g)色谱法提纯。用 0-50%乙酸乙酯/石油醚洗脱, 获得白色固体标题化合物(0.272 g); ESMS m/z 1098[M+NH₄]⁺。

d) 2'-O,3'-N-二(苄氧基羰基)-3'-N-去甲基-4''-O-(3-羟基丙基)-6-O-甲基-11-脱氧-11-(R)-甲基氨基-红霉素 A 11,12-氨基甲酸酯。

将实施例 7c(0.27 g, 0.25 mmol)在 THF(8 mL)中用 9-硼杂双环[3.3.1]壬烷(0.5M 的 THF 溶液, 1.5 mL, 0.75 mmol)处理。4 小时后, 再加入 9-硼杂双环[3.3.1]壬烷(0.5M 的 THF 溶液, 0.5 mL, 0.25 mmol)。1 小时后, 再加入 9-硼杂双环[3.3.1]壬烷(0.5M 的 THF 溶液, 1 mL,

0.5 mmol)。1 小时后，冰浴冷却溶液，然后加入含预混合的过氧化氢(30% aq, 1.7 mL, 15 mmol)的氢氧化钠(2N, 2.5 mL, 5 mmol)。除去冷却浴，搅拌混合物 0.5 小时。反应物经水稀释，乙酸乙酯萃取($\times 3$)。合并的有机萃取物经盐水洗涤，干燥后蒸发，获得粗产物。这种物质经硅胶(40 g)色谱法提纯，用 30-80%乙酸乙酯/石油醚洗脱，获得白色固体标题化合物(0.139 g); ESMS m/z 1116 $[M+NH_4]^+$ 。

e) 4''-O-(3-羟基丙基)-6-O-甲基-11-脱氧-11-(R)-甲基氨基-红霉素 A 11,12-氨基甲酸酯。

将实施例 7d(0.137 g, 0.125 mmol)溶于乙醇(4 mL)和 1,4-二氧杂环己烷(6 mL)，经 10%炭载钨(50%糊状水溶液, 0.06 g)氢化 6.5 小时。然后加入甲醛(37% aq, 0.3 mL)、pH 4.5 乙酸盐缓冲液(0.3 mL)和催化剂(0.05 g)，氢化混合物 16 小时。过滤混合物，经乙醇和 1,4-二氧杂环己烷充分洗涤。蒸发滤液，残余物经硅胶(5 g)色谱法提纯。用 0-6% 2M 甲醇氨水/二氯甲烷洗脱，获得白色泡沫状标题化合物(0.083 g); ESMS m/z 845 $[M+H]^+$ 。

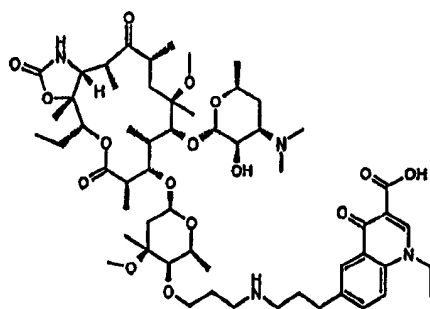
f) 4''-O-(3-氧代丙基)-6-O-甲基-11-脱氧-11-(R)-甲基氨基-红霉素 A 11,12-氨基甲酸酯。

向含实施例 7e(0.082 g, 0.097 mmol)的 DCM(3 mL)加入 Dess-Martin 过碘烷(0.047 g, 0.11 mmol)。搅拌反应物 1.75 小时，然后再加入氧化剂(0.018 g)。1.5 小时后，反应物经 DCM 稀释，碳酸氢钠水溶液洗涤，干燥后蒸发，获得白色泡沫状粗制标题化合物(0.086 g)，其直接使用不再提纯; ESMS m/z 843 $[M+H]^+$ 。

g) 4''-O-{3-[2-(3-羧基-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙基氨基]-丙基}-6-O-甲基-11-脱氧-11-(R)-甲基氨基-红霉素 A 11,12-氨基甲酸酯甲酸盐。

将含实施例 7f(0.082 g, 0.097 mmol)的甲醇/DCM(1:1, 4 mL)加入乙酸钠(0.0164 g, 0.2 mmol)、乙酸(0.2 mL)、中间体 4(0.0274 g, 0.1 mmol)和 3A 分子筛(0.2 g)。搅拌混合物 20 分钟, 然后加入氰基硼氢化钠(0.0126 g, 0.2 mmol)的甲醇(0.3 mL)溶液, 搅拌持续 16 小时。然后过滤反应物, 经甲醇和 DCM 充分洗涤, 蒸发滤液。残余物经制备型反相 HPLC(MeCN/H₂O/0.1% HCO₂H 洗脱液)提纯, 获得乳白色粉末状标题化合物(0.038 g, 35%); ESMS m/z 1101[M+H]⁺。

实施例 8: 4''-O-{3-[3-(3-羧基-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙基氨基]-丙基}-6-O-甲基-11-脱氧-11-(R)-氨基-红霉素 A 11,12-氨基甲酸酯甲酸盐



a) 2'-O,3'-N-二(苄氧基羰基)-3'-N-去甲基-4''-O-[3-(叔丁基二甲基甲硅烷基-氧基)丙基]-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯。

将实施例 2a(1.85 g, 1.71 mmol)在 DMF(10 mL)中用咪唑(0.128 g, 1.88 mmol)和叔丁基二甲基甲硅烷基氯(0.283 g, 1.88 mmol)依次处理。搅拌混合物 20 小时后蒸发。加入水, 混合物经二乙醚萃取。合并的有机萃取物经盐水洗涤。干燥后蒸发。残余物经硅胶(100 g)色谱法提纯, 用 12-42% 乙酸乙酯/石油醚洗脱, 获得白色泡沫状标题化合物(1.923 g); ESMS m/z 1217[M+NH₄]⁺。

b) 2'-O,3'-N-二(苄氧基羰基)-3'-N-去甲基-4''-O-[3-(叔丁基二甲基甲硅烷基-氧基)丙基]-6-O-甲基-11-脱氧-11-(R)-氨基-红霉素 A 11,12-氨基甲酸酯。

将实施例 8a(1.9 g, 1.58 mmol)、羧基二咪唑(1.28 g, 7.2 mmol)、咪唑(0.01 g)和 DBU(0.08 g, 0.52 mmol)溶于 THF(10 mL), 加热至 40°C, 搅拌 17 小时。再加入羧基二咪唑和 DBU, 于 60°C 加热反应物 6 小时, 然后于 50°C 加热 16 小时。冰浴冷却混合物, 鼓泡通入氨气 8 小时。然后冰箱贮藏反应物 14 小时。将混合物鼓泡通入氨气, 然后加入叔丁醇钾(1M 的 THF 溶液, 1.74 mL, 1.74 mmol)。于室温 5 小时后, 再加入叔丁醇钾(1M 的 THF 溶液, 1 mL, 1 mmol)。2 小时后再加入叔丁醇钾(1M 的 THF 溶液, 0.5 mL, 0.5 mmol)。然后搅拌混合物 64 小时。加入碳酸氢钠水溶液, 混合物经乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取物经盐水洗涤, 干燥后蒸发。残余物经硅胶(100 g)色谱法提纯, 用 20-52%乙酸乙酯/石油醚洗脱, 获得白色泡沫状标题化合物(1.3 g); ESMS m/z 1216 $[M+NH_4]^+$ 。

c) 4''-O-[3-(叔丁基二甲基甲硅烷基-氧基)丙基]-6-O-甲基-11-脱氧-11-(R)-氨基-红霉素 A 11,12-氨基甲酸酯。

将实施例 8b(1.4 g, 1.17 mmol)溶于甲醇(10 mL)和 1,4-二氧杂环己烷(15 mL), 经 10%炭载钨(50%糊状水溶液, 0.4 g)氢化 6 小时。然后加入甲醛(37% aq, 4 mL)、pH 4.5 乙酸盐缓冲液(4 mL)和催化剂(0.2 g), 氢化混合物 24 小时。过滤混合物, 经甲醇和 1,4-二氧杂环己烷充分洗涤。蒸发滤液, 残余物经硅胶(100 g)色谱法提纯。用 0-7% 2M 甲醇氨水/二氯甲烷洗脱, 获得白色泡沫状标题化合物(0.969 g); ESMS m/z 945 $[M+H]^+$ 。

d) 4''-O-(3-羟基丙基)-6-O-甲基-11-脱氧-11-(R)-氨基红霉素 A 11,12-氨基甲酸酯。

将实施例 8c(0.17 g, 0.18 mmol)在 THF(4 mL)和乙酸(0.023 mL, 0.4 mmol)中用氟化四丁铵(1M 的 THF 溶液, 0.4 mL, 0.4 mmol)处理, 于 35°C 搅拌混合物 72 小时, 然后蒸发至干。残余物经硅胶(40 g)色谱法提纯。用 0-11% 2M 甲醇氨水/二氯甲烷洗脱, 获得白色泡沫状标题化合物(0.15 g); ESMS m/z 831[M+H]⁺。

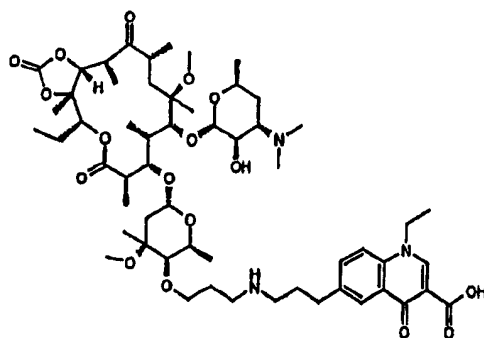
e) 4''-O-(3-氧代丙基)-6-O-甲基-11-脱氧-11-(R)-氨基红霉素 A 11,12-氨基甲酸酯。

向含实施例 8d(0.085 g, 0.1 mmol)的 DCM(2 mL)加入含 Dess-Martin 过碘烷(0.051 g, 0.12 mmol)的 DCM(1 mL)。搅拌 1.3 小时, 然后用 DCM 稀释, 经碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥后蒸发, 获得白色泡沫状粗制标题化合物(0.097 g), 其直接使用不再提纯; ESMS m/z 829[M+H]⁺。

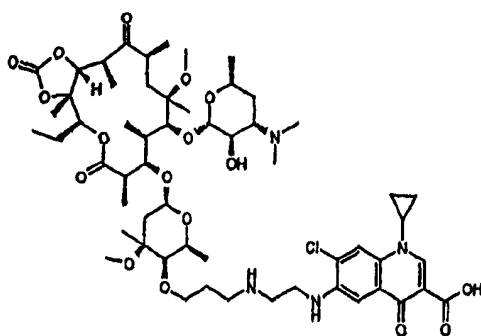
f) 4''-O-{3-[3-(3-羧基-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙基氨基]-丙基}-6-O-甲基-11-脱氧-11-(R)-氨基-红霉素 A 11,12-氨基甲酸酯甲酸盐。

将含实施例 8e(0.082 g, 0.1 mmol)的甲醇/DCM(1:1, 4 mL)加入乙酸钠(0.025 g, 0.3 mmol)、乙酸(0.2 mL)、中间体 4(0.043 g, 0.11 mmol)和 3A 分子筛(0.2 g)。搅拌混合物 30 分钟, 然后加入氰基硼氢化钠(0.0126 g, 0.2 mmol)的甲醇(0.3 mL)溶液, 搅拌持续 2.5 小时。然后过滤反应物, 经甲醇和 DCM 充分洗涤, 蒸发滤液。残余物经制备型反相 HPLC(MeCN/H₂O/0-1% HCO₂H 洗脱液)提纯, 获得淡黄色固体标题化合物(0.054 g, 46%); ESMS m/z 1087[M+H]⁺。

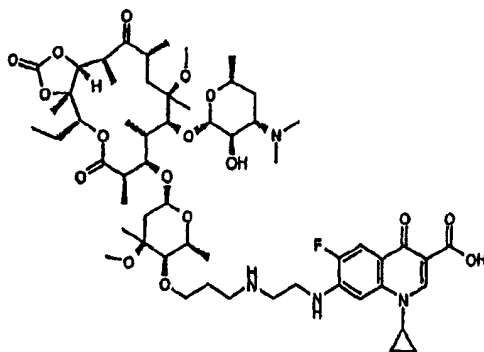
实施例 9: 4''-O-{3-[3-(3-羧基-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)丙基氨基]-丙基}-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯甲酸盐



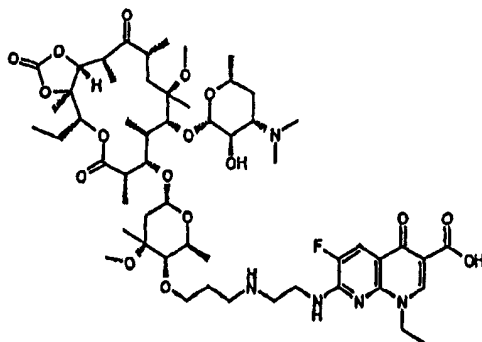
实施例 10: 4''-O-{3-[2-(3-羧基-7-氯-1-环丙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基氨基)乙基氨基]-丙基}-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯甲酸盐



实施例 11: 4''-O-{3-[2-(3-羧基-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-7-基氨基)乙基氨基]-丙基}-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯甲酸盐



实施例 12: 4''-O-{3-[2-(3-羧基-1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-[1,8]萘啶-7-基氨基)乙基氨基]-丙基}-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯甲酸盐



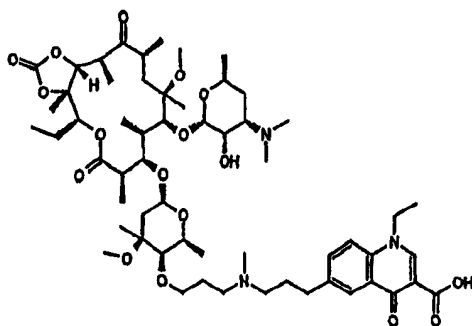
向含 4''-O-(3-羟基丙基)-6-O-甲基红霉素 A 11,12-碳酸酯(0.883 g, 1.06 mmol)的二氯甲烷(20 mL)在氩气氛下加入 Dess-Martin 过碘烷(0.495 g, 1.17 mmol)。3 小时后, 再加入 Dess-Martin 过碘烷(0.1 g, 0.24 mmol), 1.5 小时后再加入 Dess-Martin 过碘烷(0.11 g, 0.26 mmol)。搅拌混合物 35 分钟, 然后经二氯甲烷稀释, 饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥后过滤, 真空浓缩, 获得白色固体泡沫状粗制醛。将这种物质溶于甲醇(20 mL)和二氯甲烷(20 mL), 然后分为四等份, 它们用于还原性胺化的通用方法中。

还原性胺化的通用方法

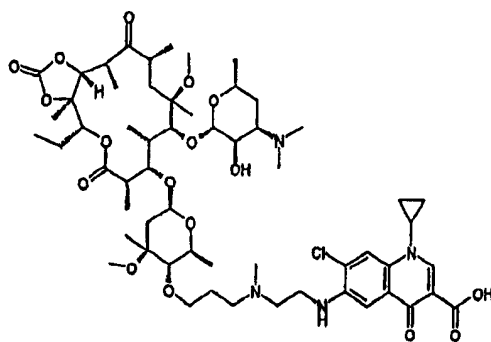
向醛的甲醇(5 mL)和二氯甲烷(5 mL)溶液加入乙酸钠(0.044 g, 0.54 mmol)、乙酸(0.5 mL)、3A 分子筛(0.5 g)和胺(0.26 mmol)。搅拌混合物 10 分钟, 然后加入氰基硼氢化钠(0.033 g, 0.5 mmol)的甲醇(0.5 mL)溶液, 搅拌持续 20 小时。反应物然后经赛力特硅藻土过滤, 真空浓缩, 获得残余物, 其经制备型反相 HPLC(MeCN/H₂O/0.1% HCO₂H 洗脱液)提纯, 然后经色谱法(硅胶, 0-20% 2M 甲醇氨水/二氯甲烷)进一步提纯, 获得标题化合物。

胺中间体	实施例	产物质谱(g)	ESMS m/z [M+H] ⁺
4	9	0.096	1088
1	10	0.111	1135
7-(2-氨基乙基氨基)-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸	11	0.103	1119
6	12	0.084	1108

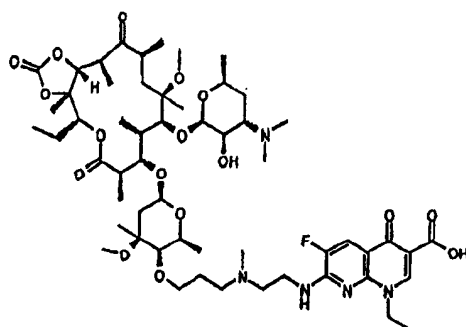
实施例 13: 4''-O-(3-{[3-(3-羧基-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)丙基]-甲基氨基}-丙基)-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯甲酸盐



实施例 14: 4''-O-(3-{[2-(3-羧基-7-氯-1-环丙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基氨基)乙基]-甲基氨基}-丙基)-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯



实施例 15: 4''-O-(3-{[2-(3-羧基-1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-[1,8]萘啶-7-基氨基)乙基]-甲基氨基}-丙基)-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯

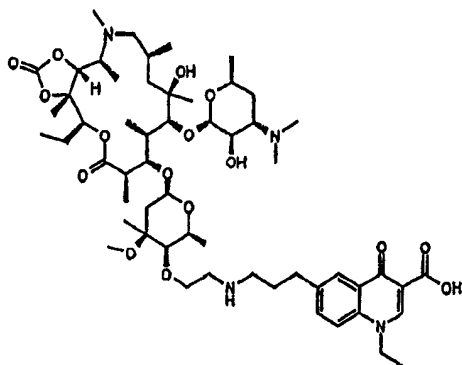


N-甲基化的通用方法

向下表所示的起始原料胺(0.072 mmol)的氯仿(2 mL)溶液加入甲酸(0.005 mL, 0.144 mmol)和甲醛(37%重量的水溶液)(0.011 mL, 0.144 mmol)。加热混合物至 60°C 持续 3 小时, 然后真空浓缩, 获得残余物, 其经色谱法(硅胶, 0-20% 2M 甲醇氨水/二氯甲烷)或制备型反相 HPLC(MeCN/H₂O/0.1% HCO₂H 洗脱液)提纯, 获得标题化合物。

起始原料	实施例	ESMS m/z [M+H] ⁺
实施例 9	13	1102
实施例 10	14	1149
实施例 12	15	1122

实施例 16: 4''-O-{2-[3-(3-羧基-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)丙基氨基]乙基}阿奇霉素 11,12-碳酸酯



a) 2'-O-乙酰基-阿奇霉素 11,12-碳酸酯。

向阿奇霉素 11,12-碳酸酯(B. A. Jones et al., Tet. Lett., 1993, 34, 4913; 100 g, 0.13 mol)和碳酸氢钠(44 g, 0.52mol)在二氯甲烷(400 mL)中的悬浮液滴加入乙酸酐(20.4 mL, 0.2 mol)。搅拌过夜后, 用水(400 mL)稀释混合物, 分离有机层, 干燥后蒸发, 获得白色固体标题化合物; ESMS m/z 818(MH^+)。

b) 2'-O-乙酰基-4''-O-烯丙基-阿奇霉素 11,12-碳酸酯。

向实施例 16a(0.408 g, 0.5 mmol)的干燥 THF(4 mL)和四(三苯基膦)钯(0.057 mg, 0.05 mmol)溶液加入叔丁基碳酸烯丙酯(0.300 g, 1.89 mmol)。氩气氛下回流加热 8 小时后, 冷却混合物, 蒸发溶剂。残余物经硅胶色谱法提纯, 用包含递增浓度甲醇的二氯甲烷(0-1%)洗脱, 获得淡黄色树胶状标题化合物; ESMS m/z 857(MH^+)。

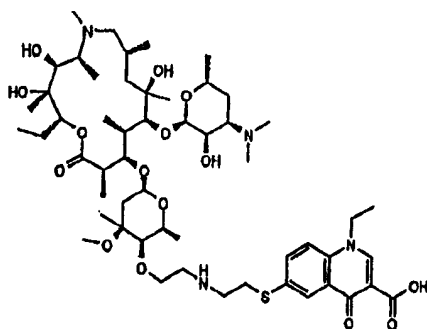
c) 2'-O-乙酰基-4''-O-(2-氧代乙氧基)阿奇霉素 11,12-碳酸酯。

向实施例 16b(0.20 g, 0.23 mmol)的 THF(1 mL)和水(1 mL)的冷却溶液加入四氧化锇(15 μ L, 4%的水溶液)。5 分钟后, 一次性加入固体高碘酸钠(0.21 g, 1 mmol), 所得混合物于室温搅拌 4 小时。加入亚硫酸氢钠(0.19 g, 1 mmol), 有机物经乙酸乙酯萃取(2 $\times$ 15 mL)。干燥合并的有机部分后蒸发, 获得褐色树胶状标题化合物; ESMS m/z 877(MNH_4^+)。

d) 4''-O-{2-[3-(3-羧基-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)丙基氨基]乙基}阿奇霉素 11,12-碳酸酯。

将实施例 16c(0.054 g, 0.063 mmol)、中间体 4(0.05 g, 0.127 mmol)和乙酸钠(0.011 g, 0.127 mmol)的 1%乙酸/甲醇(2 mL)溶液于室温搅拌 0.5 小时。加入氰基硼氢化钠(0.016 mg, 0.25 mmol)。16 小时后浓缩混合物, 经反相液相色谱法提纯, 获得白色固体标题化合物; ESMS m/z 1076(MH^+)。

实施例 17: 4''-O-{2-[2-(3-羧基-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基硫基)乙基氨基]乙基}阿奇霉素三三氟乙酸盐



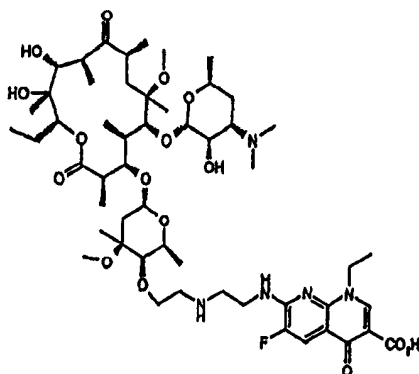
a) 2'-O-乙酰基-4''-O-{2-[2-(3-羧基-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基硫基)乙基氨基]乙基}阿奇霉素 11,12-碳酸酯。

通过制备实施例 16d 所述的相似方法,用实施例 16c(0.055 g, 0.063 mmol)和中间体 3(0.030 g, 0.95 mmol)获得白色固体标题化合物; ESMS m/z 1136(MH^+)。

b) 4''-O-{2-[2-(3-羧基-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基硫基)乙基氨基]乙基}阿奇霉素三三氟乙酸盐。

将实施例 17a 溶于含碳酸氢钠(0.010 g, 0.12 mmol)的甲醇(2 mL)的溶液于 50°C 搅拌。4 小时后冷却混合物, 过滤后蒸发溶剂, 获得粗产物。经反相液相色谱法提纯, 获得无色树胶状标题化合物; ESMS m/z 1094(MH^+)。

实施例 18: 4''-O-{2-[2-(3-羧基-1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-[1,8]萘啶-7-基氨基)乙基]-氨基}-乙基}-6-O-甲基-红霉素 A 一甲酸盐



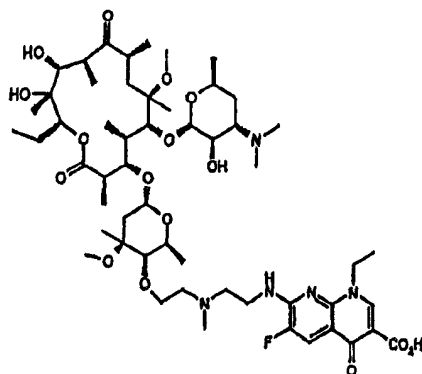
a) 9-二氢-9-甲氧基-4''-O-2-氧代乙基-2',11-二-O-三甲基甲硅烷基-6-O-甲基-9,12-脱水-红霉素 A。

向含实施例 5d(0.6 g, 0.64 mmol)的 THF(2.5 mL)和水(2.5 mL)在氩气氛下加入四氧化锇(4%的水溶液, 0.04 mL)。5 分钟后加入高碘酸钠(0.535 g, 2.5 mmol)。搅拌 4.5 小时后, 反应物经乙酸乙酯(20 mL)稀释, 饱和硫代硫酸钠水溶液(5 mL)和盐水(5 mL)洗涤。经硫酸镁干燥后, 蒸发溶液, 获得白色泡沫状标题化合物(0.62 g); ESMS m/z 966 $[M+H_2O+H]^+$ 。

b) 4''-O-{2-[2-(3-羧基-1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-[1,8]萘啶-7-基氨基)乙基]-氨基}-乙基}-6-O-甲基-红霉素 A 一甲酸盐。

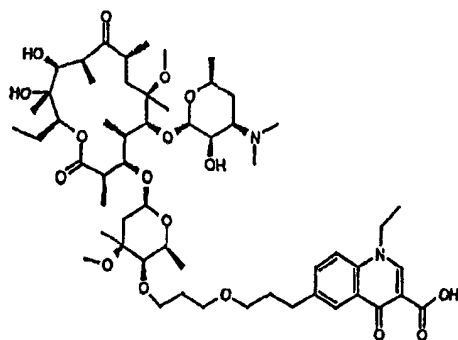
向含实施例 18a(0.1 g, 0.1 mmol)的甲醇/DCM(1:1, 3 mL)加入乙酸钠(0.025 g, 0.3 mmol)、乙酸(0.15 mL)、中间体 6(0.041 g, 0.01 mmol)和 3A 分子筛(0.2 g)。搅拌混合物 45 分钟, 然后加入氟基硼氢化钠(0.0128 g, 0.2 mmol)的甲醇(0.8 mL)溶液, 搅拌持续 3 小时。然后过滤反应物, 经甲醇充分洗涤, 蒸发合并的滤液。将残余物于 20°C 溶于乙腈(20 mL)和 1%甲酸水溶液(15 mL)10 分钟, 然后蒸发至干。粗产物经制备型反相 HPLC(MeCN/H₂O/0.1%HCO₂H 洗脱液)提纯, 获得黄色泡沫状标题化合物(0.037 g); ESMS m/z 1068 $[M+H]^+$ 。

实施例 19: 4''-O-{2-[2-(3-羧基-1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-[1,8]萘啶-7-基氨基)乙基]-甲基氨基}-乙基}-6-O-甲基-红霉素 A



向实施例 18(0.033 g)的氯仿(1 mL)溶液加入甲酸(0.005 mL, 0.144 mmol)和甲醛(37%重量的水溶液)(0.005 mL, 0.144 mmol)。加热混合物至 60°C 持续 3 小时同时分批加入 0.005 mL 试剂。加热 1.5 小时后真空浓缩反应混合物, 获得残余物, 其经制备型反相 HPLC(MeCN/H₂O/0.1% HCO₂H 洗脱液)提纯, 获得标题化合物(0.016 g)。ESMS m/z 1082[M+H]⁺。

实施例 20: 4''-O-{3-[3-(3-羧基-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-丙基}-6-O-甲基-红霉素 A 一甲酸盐



a) 4''-O-{3-[3-(3-羧基-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-丙-1-烯基}-6-O-甲基-红霉素 A 乙酯。

向含实施例 5e(0.12 g, 0.125 mmol)和中间体 8(0.1 g)的 THF(2 mL)在氩气氛下加入四(三苯基膦)钯(0.007 g)。加热反应物至回流 15 分钟

后, 再加入中间体 8(0.1 g)和四(三苯基膦)钯(0.007 g)。回流 40 分钟后, 再加入中间体 8(0.075 g)和四(三苯基膦)钯(0.007 g)。回流反应物 35 分钟, 冷却后蒸发至干。将残余物溶于乙腈/0.2M 甲酸水溶液(50 mL, 50:50), 于 20°C 放置 20 小时。蒸发至干后, 残余物经硅胶色谱法提纯, 用 0-10% 2M 甲醇氨水/二氯甲烷洗脱, 获得树胶状标题化合物(0.175 g); ESMS m/z 1089[M+H]⁺。

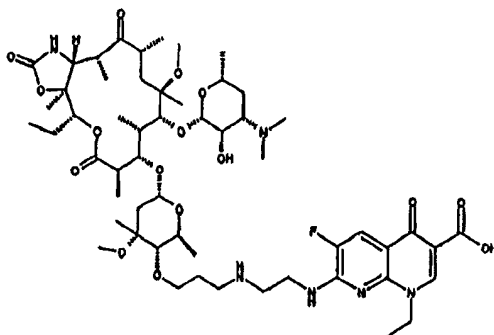
b) 4''-O-{3-[3-(3-羧基-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-丙基}-6-O-甲基-红霉素 A 乙酯。

将实施例 20a(0.175 g)在乙醇中于 20°C 和 1 atm 经 10%Pd/C(0.05 g)氢化 3 小时。过滤反应物, 蒸发滤液, 获得树胶状标题产物(0.175 g), ESMS m/z 1091[M+H]⁺。

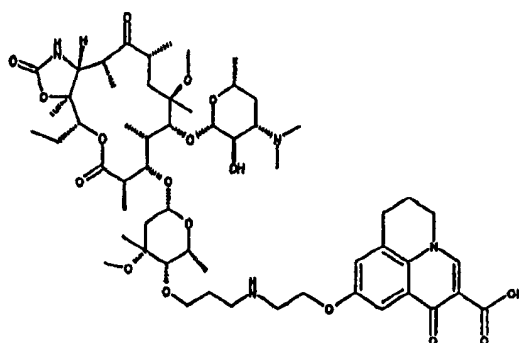
c) 4''-O-{3-[3-(3-羧基-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-丙基}-6-O-甲基-红霉素 A。

将实施例 20b(0.175 g)在 1,4-二氧杂环己烷(5 mL)中于氩气氛下用包含氢氧化锂(0.012 g)的水(1 mL)处理。搅拌 75 分钟后, 蒸发反应混合物至较小体积, 将残余物溶于水, 加入固体 CO₂。蒸发至干后, 残余物经制备型反相 HPLC(MeCN/H₂O/0.1%HCO₂H 洗脱液)提纯, 获得标题化合物(0.036 g), ESMS m/z 1063[M+H]⁺。

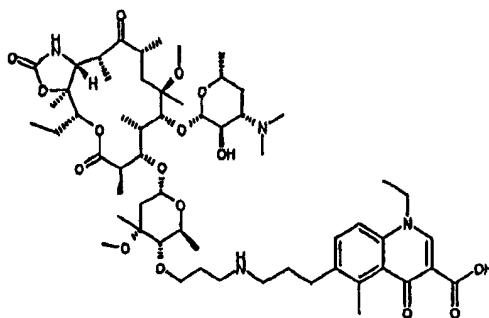
实施例 21: 4''-O-{3-[2-(3-羧基-1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-[1,8]萘啶-7-基氨基)-乙基氨基]-丙基}-6-O-甲基-11-脱氧-11-(R)-氨基-红霉素 A 11,12-氨基甲酸酯甲酸盐



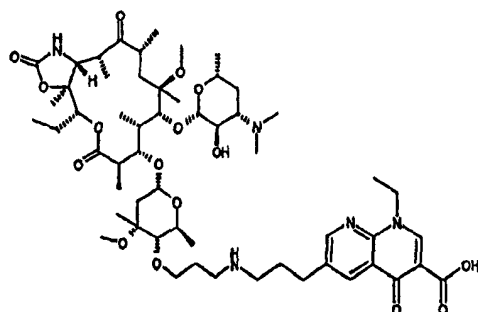
实施例 22: 4''-O-{3-[2-(2-羧基-1-氧代-6,7-二氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基氧基)-乙基氨基]-丙基}-6-O-甲基-11-脱氧-11-(R)-氨基-红霉素 A 11,12-氨基甲酸酯甲酸盐



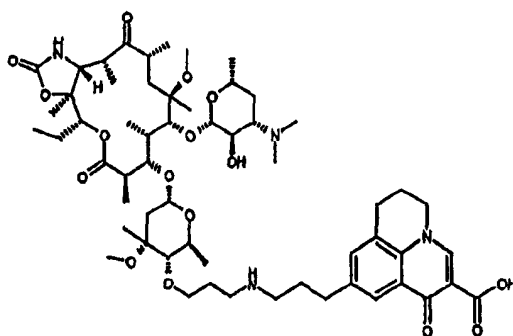
实施例 23: 4''-O-{3-[3-(3-羧基-1-乙基-5-甲基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙基氨基]-丙基}-6-O-甲基-11-脱氧-11-(R)-氨基-红霉素 A 11,12-氨基甲酸酯甲酸盐



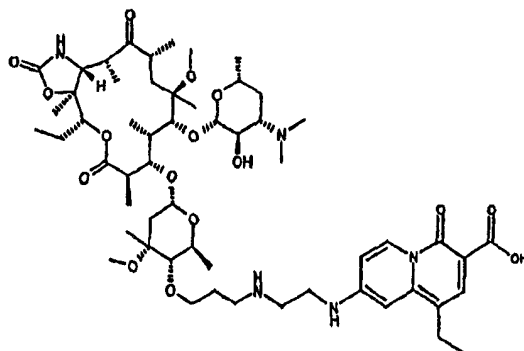
实施例 24: 4''-O-{3-[3-(3-羧基-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-6-[1,8]萘啶基)-丙基氨基]-丙基}-6-O-甲基-11-脱氧-11-(R)-氨基-红霉素 A 11,12-氨基甲酸酯甲酸盐



实施例 25: 4''-O-{3-[3-(2-羧基-1-氧代-6,7-二氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基)-丙基氨基]-丙基}-6-O-甲基-11-脱氧-11-(R)-氨基-红霉素 A 11,12-氨基甲酸酯甲酸盐



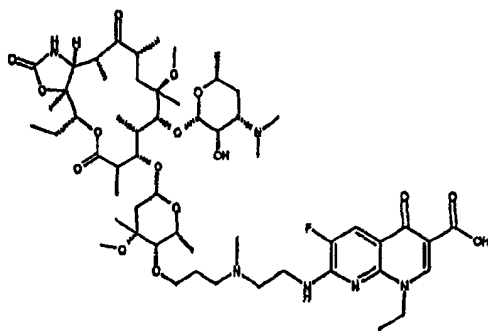
实施例 26: 4''-O-{3-[2-(3-羧基-1-乙基-4-氧代-4-H-喹啉-7-基氨基)-乙基氨基]-丙基}-6-O-甲基-11-脱氧-11-(R)-氨基-红霉素 A 11,12-氨基甲酸酯甲酸盐



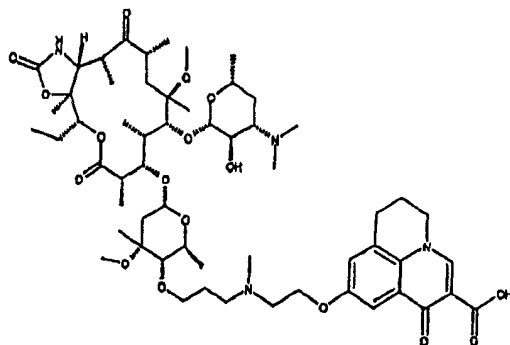
用制备实施例 8f 的方法，将下表所示的氨基酸转化为标题化合物。根据情况用色谱法(硅胶，0-20% 2M 甲醇氨水/二氯甲烷)和/或制备型反相 HPLC(MeCN/H₂O/0.1%HCO₂H 洗脱液)提纯。

中间体	实施例	ESMS m/z [M+H] ⁺
6	21	1107
5	22	1101
9	23	1101
11	24	1088
12	25	1099
3	中间体 13	1105
10	26	1088

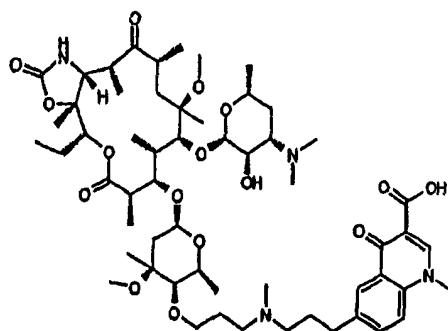
实施例 27: 4''-O-{3-[2-(3-羧基-1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-[1,8]萘啶-7-基氨基)-乙基]-甲基氨基}-丙基}-6-O-甲基-11-脱氧-11-(R)-氨基-红霉素 A 11,12-氨基甲酸酯甲酸盐



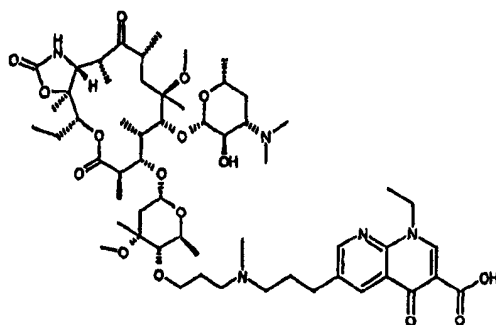
实施例 28: 4''-O-{3-[2-(2-羧基-1-氧代-6,7-二氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-
ij]喹啉-9-基氧基)-乙基]-甲基氨基}-丙基}-6-O-甲基-11-脱氧-11-(R)-氨基-红霉素 A 11,12-氨基甲酸酯甲酸盐



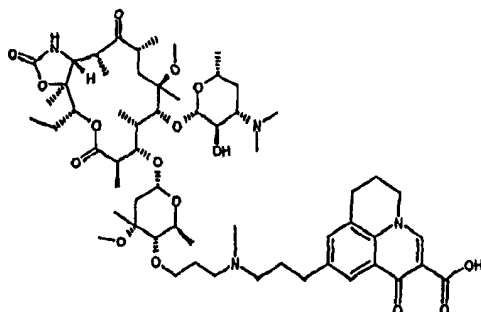
实施例 29: 4''-O-{3-[3-(3-羧基-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-
丙基]-甲基氨基}-丙基}-6-O-甲基-11-脱氧-11-(R)-氨基-红霉素 A
11,12-氨基甲酸酯甲酸盐



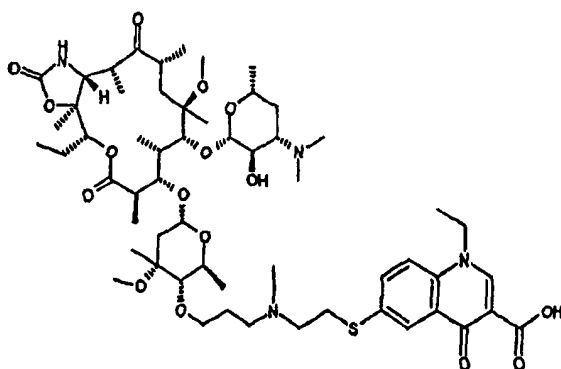
实施例 30: 4''-O-{3-[3-(3-羧基-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-6-[1,8]萘啶
基)-丙基]-甲基氨基}-丙基}-6-O-甲基-11-脱氧-11-(R)-氨基-红霉素 A
11,12-氨基甲酸酯



**实施例 31: 4''-O-{3-[3-(2-羧基-1-氧代-6,7-二氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-
ij]喹啉-9-基)-丙基]-甲基氨基}-丙基}-6-O-甲基-11-脱氧-11-(R)-氨基-
红霉素 A 11,12-氨基甲酸酯**



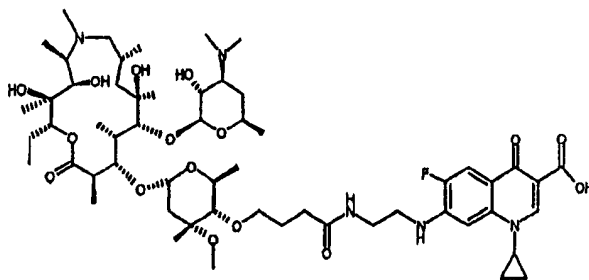
**实施例 32: 4''-O-{3-[2-(3-羧基-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基硫
基)-乙基]-甲基氨基}-丙基}-6-O-甲基-11-脱氧-11-(R)-氨基-红霉素 A
11,12-氨基甲酸酯**



向下表所示的起始原料的氯仿(30 mL/mmol)溶液加入甲酸(4 当量)和甲醛(37%重量的水溶液)(2 当量)。加热混合物至 60°C 持续 3 小时, 然后真空浓缩, 获得残余物, 其经色谱法(硅胶, 0-20% 2M 甲醇氨水/二氯甲烷)和/或经制备型反相 HPLC(MeCN/H₂O/0.1% HCO₂H 洗脱液)提纯, 获得标题化合物。

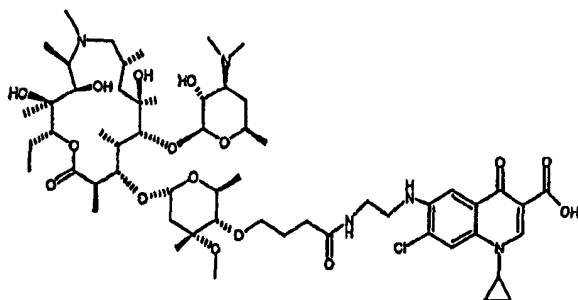
起始原料	实施例	ESMS m/z [M+H] ⁺
实施例 21	27	1121
实施例 22	28	1115
实施例 8	29	1101
实施例 24	30	1102
实施例 25	31	1113
中间体 13	32	1119

实施例 33: 4''-O-[3-[2-(3-羧基-6-氟-1-环丙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-7-基氨基)-乙基氨基甲酰基]-丙基]-阿奇霉素



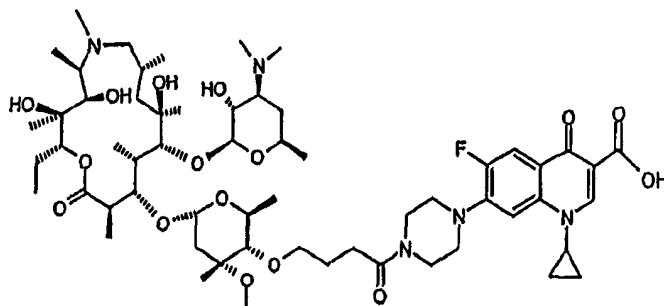
将 DIPEA(201.4 μ L, 1.4 mol.当量)经注射器于 0°C 滴加入中间体 16c(181.7 mg, 0.22 mmol)和 HBTU(81.7 mg, 0.22 mmol)的干燥 DMF(2.6 mL)溶液。搅拌混合物 15 分钟, 然后在 30 分钟内加入 7-(2-氨基-乙基氨基)-6-氟-1-环丙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸(48.7 mg, 0.16 mmol)。于室温搅拌反应混合物过夜, 然后用水(30 mL)稀释。水相经 EtOAc 萃取 2 次(2 $\times$ 50 mL), 合并的有机相经饱和 NaHCO₃ 水溶液(30 mL)和盐水(30 mL)依次洗涤。经 Na₂SO₄ 干燥后蒸发, 获得无色固体标题化合物 127.5 mg(71%)。MS(m/z) 1122(MH⁺)。

实施例 34: 4''-O-{3-[2-(3-羧基-7-氯-1-环丙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基氨基)-乙基氨基甲酰基]-丙基}-阿奇霉素



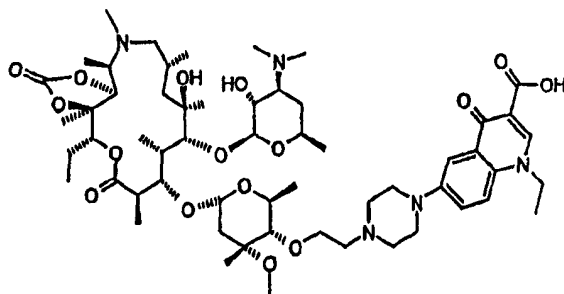
用中间体 16c(834 mg, 1.0 mmol)和中间体 1(234.9 mg, 0.73 mmol)作为起始原料, 通过制备实施例 33 所述的相似方法获得标题化合物(620.5 mg)。MS(m/z) 1138(MH⁺)。

实施例 35: 4''-O-{4-[4-(3-羧基-6-氟-1-环丙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-7-基)-哌嗪-1-基]-4-氧代-丁基}-阿奇霉素



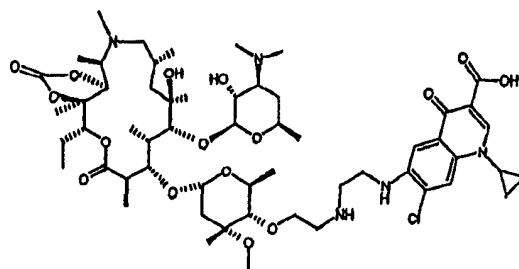
用中间体 16c(667.2 mg, 0.8 mmol)和 1-环丙基-6-氟-4-氧代-7-哌嗪-1-基-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸(192.7 mg, 0.58 mmol)作为起始原料, 通过制备实施例 33 所述的相似方法获得标题化合物(460.3 mg)。MS(m/z) 1148(MH⁺)。

实施例 36: 4''-O-{2-[4-(3-羧基-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-哌嗪-1-基]-乙基}-阿奇霉素 11,12-环状碳酸酯



将中间体 15(114.4 mg, 0.14 mmol)溶于 0.9 mL 甲醇。将 3 当量中间体 17c(126.6 mg, 0.42 mmol)的 1M 甲醇(0.42 mL)溶液加入, 然后加入 0.43mL 1M 乙酸的甲醇溶液。检查 pH, 如果需要, 用乙酸调节至约 6。加入刚制备的 0.3M NaCNBH₃ 的甲醇溶液(0.19 mL), 于室温搅拌混合物 2 小时。用几滴水淬灭反应后减压浓缩。残余物经硅胶色谱法(1-5%MeOH/0.5-1%三乙胺/二氯甲烷)提纯, 获得黄色固体标题化合物 100.3 mg(75%)。MS(m/z) 1102(MH⁺)。

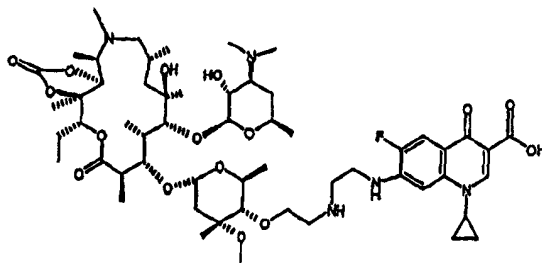
实施例 37: 4''-O-{2-[2-(3-羧基-7-氯-1-环丙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基氨基)-乙基氨基]-乙基}-阿奇霉素 11,12-环状碳酸酯



这种方法改编自 Debono et al.(J. Antibiot. 1989, 42, 1253-1267)所述的方法。将中间体 15(955.9 mg, 1.17 mmol)、中间体 1(563.1 mg, 1.75 mmol)和 22.5 mL EtOAc 的溶液加热至 70°C 并搅拌。将甲酸(58.9 mg, 1.28 mmol)滴加入溶液, 降温至 65°C。搅拌和加热持续 5 小时。冷却至室温后, 反应溶液经 25 mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤 2 次, 然后经 20 mL 饱和 NaCl 水溶液洗涤 1 次。合并的萃取物经无水 MgSO₄

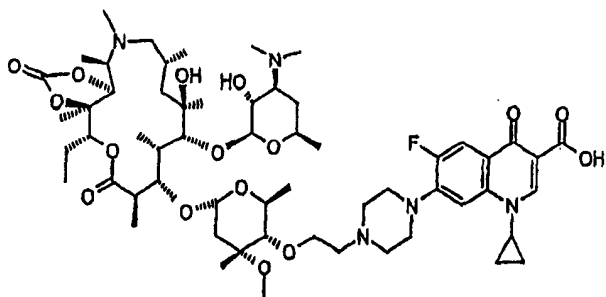
干燥, 过滤后减压蒸发, 获得黄色泡沫状粗产物。将这种物质溶于 100 mL 热 Et₂O; 过滤不溶物后保存。滤液经 30 mL 热己烷处理, 过滤所得不溶物后保存。煮掉过量溶剂浓缩滤液至约 7.5 mL。让所得溶液冷却至室温, 然后冷却至 5°C 若干小时。形成无色沉淀(630.6 mg)。滤液与保存的不溶物合并, 然后混合物经硅胶色谱法提纯。用包含 1%NH₄OH 的 9:1 CH₂Cl₂-MeOH 洗脱, 获得额外量的标题产物(420.3 mg, 80%总产率)。MS(m/z) 1122(MH⁺)。

实施例 38: 4''-O-{2-[2-(3-羧基-6-氟-1-环丙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-7-基氨基)-乙基氨基]-乙基}-阿奇霉素 11,12-环状碳酸酯



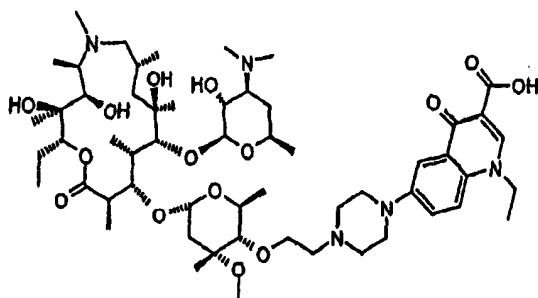
向中间体 15(2.17 g, 2.65 mmol)的 8 mL 甲醇的磁搅拌溶液加入 7-(2-氨基-乙基氨基)-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸(1.62 g, 5.3 mmol)。于室温搅拌 30 分钟后, 溶液经 0.15 mL(2.65 mmol)HOAc 处理后冷却至 0°C。在 2 mL 的 MeOH 中, 然后在 10 分钟内加入 563.4 mg(2.66 mmol)NaBH(OAc)₃。搅拌和冷却持续 10 分钟。后续处理反应混合物。粗产物经硅胶色谱法提纯, 获得标题产物 1.99 g(68%)。MS(m/z) 1108(MH⁺)。

实施例 39: 4''-O-{2-[4-(3-羧基-6-氟-1-环丙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-7-基)-哌嗪-1-基]-乙基}-阿奇霉素 11,12-环状碳酸酯



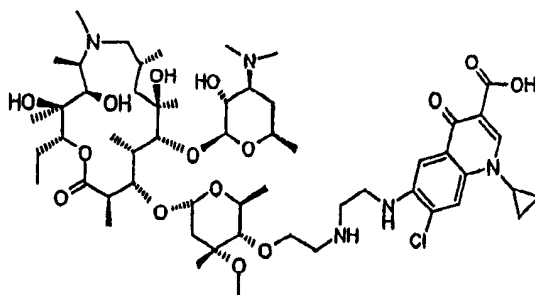
用中间体 14(817 mg, 1.0 mmol)和 1-环丙基-6-氟-4-氧代-7-哌嗪-1-基-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸(994.1 mg, 3.0 mmol)作为起始原料, 通过制备实施例 36 所述的类似方法, 获得标题化合物(702.1 mg)。MS(m/z) 1132(MH⁺)。

实施例 40: 4''-O-{2-[4-(3-羧基-1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-哌嗪-1-基]-乙基}-阿奇霉素



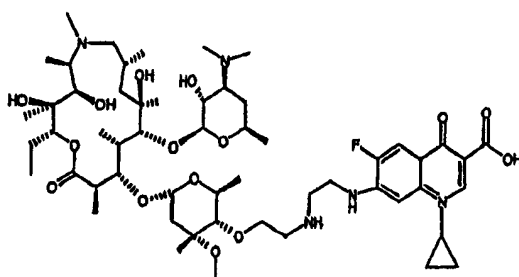
向实施例 36(1.101 g, 1.0 mmol)溶于 THF-水混合物(1:1, 10.0 mL)的溶液于室温加入 LiOH(192 mg, 4.6 mmol), 于相同温度搅拌所得反应混合物 12 小时。减压除去溶剂, 将固体与甲苯共沸(5×5 mL), 最后真空干燥。将酸性盐溶于水, 滴加入 HCl 水溶液(2M)将所得溶液制成酸性。滤出沉淀, 获得无色固体标题化合物 688.9 mg(64%)。MS(m/z) 1076(MH⁺)。

实施例 41: 4''-O-{2-[2-(3-羧基-7-氯-1-环丙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基氨基)-乙基氨基]-乙基}-阿奇霉素



用实施例 37(504.9 mg, 0.45 mmol)作为起始原料, 根据制备实施例 40 的方法, 获得标题化合物(399.8 mg)。MS(m/z) 1096(MH⁺)。

实施例 42: 4''-O-{2-[2-(3-羧基-6-氟-1-环丙基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-7-基氨基)-乙基氨基]-乙基}-阿奇霉素



用实施例 38(686.3 mg, 0.62 mmol)作为起始原料, 根据制备实施例 40 的方法, 获得标题化合物(671.1 mg)。MS(m/z) 1082(MH⁺)。

生物学数据

在微量滴定板中使用标准肉汤培养基稀释法, 测试化合物的抗菌活性。测得上述实施例化合物对肺炎链球菌和酿脓链球菌的红霉素敏感和耐红霉素菌株的最小抑制浓度(MIC)小于 1 微克/毫升。

另外, 测定了受试化合物抗各种微生物的 MIC(μg/ml), 包括:
S. aureus Smith ATCC 13709、*S. pneumoniae* SP030、*S. pyogenes* 3565、
E. faecalis ATCC 29212、*H. influenzae* ATCC 49247、*M. catarrhalis* ATCC 23246。

实施例 1、2、5-7、13、15、18-23、25 和 27-32 的化合物对 *S. aureus* Smith ATCC 13709、*S. pneumoniae* SP030、*S. pyogenes* 3565 和 *E. faecalis* ATCC 29212 的 MIC $\leq$ 1 μ g/mL。

实施例 1、2、4、6、13-16、18-21、23 和 27-32 的化合物对 *H. influenzae* ATCC 49247 和 *M. catarrhalis* ATCC 23246 的 MIC $\leq$ 4 μ g/mL。

实施例 1-4、6、7、9-15 和 18-32 的化合物对耐红霉素菌株肺炎链球菌和酿脓链球菌的 MIC $\leq$ 1 μ g/mL。

本申请的本说明书和权利要求书可以作为任何随后申请的优先权基础。这样的随后申请可以针对本文所述的任何特征或特征组合。它们可以为产品、组合物、方法或应用权利要求形式，并且可以包括但不限于下面的权利要求。