

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580046376.5

[51] Int. Cl.

C07H 17/08 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 1 月 2 日

[11] 公开号 CN 101098881A

[22] 申请日 2005.11.9

[21] 申请号 200580046376.5

[30] 优先权

[32] 2004.11.11 [33] GB [31] 0424959.5

[86] 国际申请 PCT/EP2005/012038 2005.11.9

[87] 国际公布 WO2006/050942 英 2006.5.18

[85] 进入国家阶段日期 2007.7.11

[71] 申请人 葛兰素集团有限公司

地址 英国米德尔塞克斯

共同申请人 葛兰素伊斯特拉齐瓦基森塔萨格勒布公司

[72] 发明人 德斯蒙德·J·贝斯特

约翰·S·埃尔德

安德烈亚·法德蒂克

安德鲁·K·福里斯特

罗伯特·J·谢波德

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 孔宪静

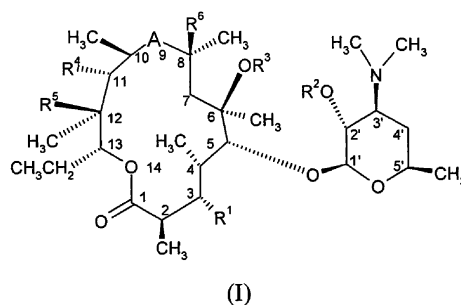
权利要求书 12 页 说明书 120 页

[54] 发明名称

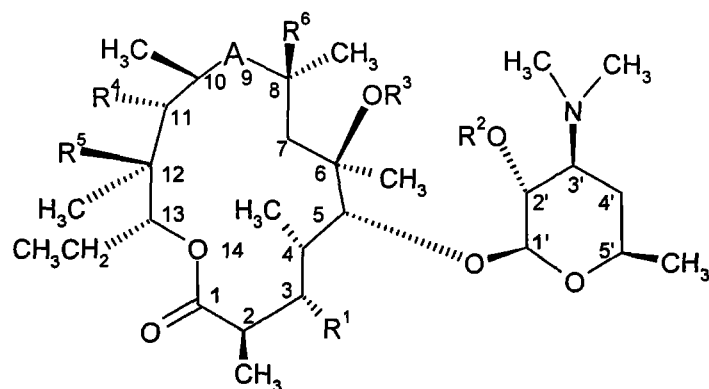
大环内酯 - 氨基取代的 2 - 羟基喹啉

[57] 摘要

本发明公开了具有抗微生物活性的式(I)化合物、或其可药用衍生物, 它们的制备方法, 含有它们的组合物以及它们在药物中的用途。



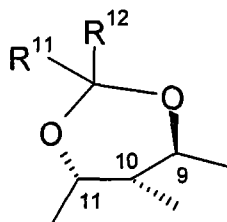
1. 式(I)化合物、或其可药用衍生物,



(I)

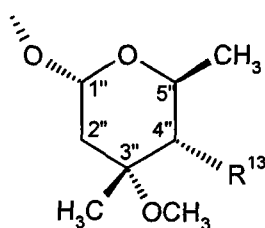
其中

A 是二价基团 $-C(O)-$ 、 $-N(R^7)-CH_2-$ 、 $-CH(NR^8R^9)-$ 或 $-C(=NR^{10})-$, 或者 A 和 R^4 与间隔原子一起形成具有下式的环状基团:



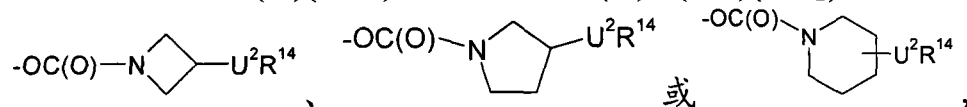
(IA)

且 R^1 是具有下式的基团:



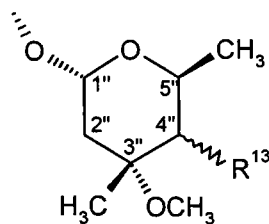
(IB)

其中 R^{13} 是 $-OC(O)(CH_2)_dU^1R^{14}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})(CH_2)_dU^1R^{14}$ 、 $-O(CH_2)_dU^1R^{14}$ 、



或者

A 是二价基团 $-N(R^7)-CH_2-$ 且 R^1 是具有下式的基团:



(IC)

其中 R^{13} 是 $-NHC(O)(CH_2)_dU^1R^{14}$;

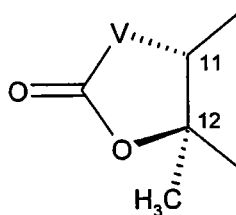
R^2 是氢或羟基保护基团;

R^3 是氢、 C_{1-4} 烷基、或任选被 9-或 10-员稠合二环杂芳基取代的 C_{3-6} 烯基;

R^4 是羟基、任选被 9-或 10-员稠合二环杂芳基取代的 C_{3-6} 烯氧基、或任选被 C_{1-6} 烷氧基或 $-O(CH_2)_eNR^7R^{16}$ 取代的 C_{1-6} 烷氧基, 或者 R^4 和 A 与间隔原子一起形成式(IA)的环状基团;

R^5 是羟基, 或者

R^4 和 R^5 与间隔原子一起形成具有下式的环状基团:



(ID)

其中 V 是二价基团 $-CH_2-$ 、 $-CH(CN)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{17})-$ 或 $-CH(SR^{17})-$, 条件是: 当 R^1 是式(IC)的基团时, V 是 $-O-$;

R^6 是氢或氟;

R^7 是氢或 C_{1-6} 烷基;

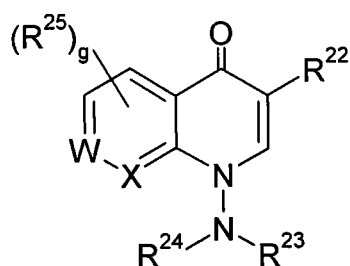
R^8 和 R^9 各自独立地是氢、 C_{1-6} 烷基或 $-C(O)R^{18}$, 或者

R^8 和 R^9 一起形成 $=CH(CR^{18}R^{19})_f$ 芳基、 $=CH(CR^{18}R^{19})_f$ 杂环基、 $=CR^{18}R^{19}$ 或 $=C(R^{18})C(O)OR^{18}$, 其中烷基、芳基和杂环基任选被至多 3 个独立选自 R^{20} 中的基团取代;

R^{10} 是 $-OR^{21}$;

R^{11} 和 R^{12} 各自独立地是氢、 C_{1-6} 烷基、杂芳基、或任选被 1 或 2 个独立地选自羟基和 C_{1-6} 烷氧基中的基团所取代的芳基;

R^{14} 是具有下式的杂环基团:



(IE)

R^{15} 、 R^{16} 、 R^{18} 和 R^{19} 各自独立地是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{17} 是氢或任选被选自下列的基团所取代的 C_{1-4} 烷基：任选被取代的苯基、任选被取代的 5-或 6-员杂芳基和任选被取代的 9-或 10-员稠合二环杂芳基；

R^{20} 是卤素、氰基、硝基、三氟甲基、叠氮基、 $-C(O)R^{26}$ 、 $-C(O)OR^{26}$ 、 $-OC(O)R^{26}$ 、 $-OC(O)OR^{26}$ 、 $-NR^{27}C(O)R^{28}$ 、 $-C(O)NR^{27}R^{28}$ 、 $-NR^{27}R^{28}$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 $-S(O)_hC_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-(CH_2)_i$ 芳基或 $-(CH_2)_i$ 杂芳基，其中该烷氧基任选被至多 3 个独立地选自 $-NR^{18}R^{19}$ 、卤素和 $-OR^{18}$ 中的基团取代，且芳基和杂芳基任选被至多 5 个独立地选自卤素、氰基、硝基、三氟甲基、叠氮基、 $-C(O)R^{29}$ 、 $-C(O)OR^{29}$ 、 $-OC(O)OR^{29}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基中的基团取代；

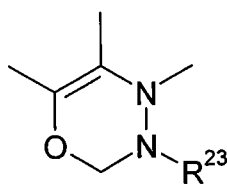
R^{21} 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-6} 烯基或者 5-或 6-员杂环基团，其中烷基、环烷基、烯基和杂环基团任选被至多 3 个独立地选自任选被取代的 5-或 6-员杂环基团、任选被取代的 5-或 6-员杂芳基、 $-OR^{32}$ 、 $-S(O)_jR^{32}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-CONR^{32}R^{33}$ 、卤素和氰基中的基团取代；

R^{22} 是氢、 $-C(O)OR^{34}$ 、 $-C(O)NHR^{34}$ 、 $-C(O)CH_2NO_2$ 或 $-C(O)CH_2SO_2R^7$ ；

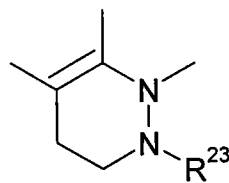
R^{23} 和 R^{24} 各自独立地是氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-7} 环烷基，其中烷基和环烷基任选被至多 3 个独立地选自羟基、氰基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-CONR^{35}R^{36}$ 和 $-NR^{35}R^{36}$ 中的基团取代，

R^{23} 和 R^{24} 与和它们结合的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和 N- R^{37} 中的一个其它杂原子的 5-或 6-员杂环，或者

R^{23} 是 C_{1-4} 烷基，X 是 $-C(R^{41})-$ ，且 R^{24} 和 R^{41} 连接形成具有下式的环状基团：



(IF)



(IF-a)

R^{25} 是卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 硫代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)或 $-N(C_{1-4}$ 烷基)₂;

R^{26} 是氢、 C_{1-10} 烷基、 $-(CH_2)_k$ 芳基或 $-(CH_2)_k$ 杂芳基;

R^{27} 和 R^{28} 各自独立地是氢、 $-OR^{18}$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_m$ 芳基或 $-(CH_2)_m$ 杂环基;

R^{29} 是氢、 C_{1-10} 烷基、 $-(CH_2)_n$ 芳基或 $-(CH_2)_n$ 杂芳基;

R^{30} 和 R^{31} 各自独立地是氢、 $-OR^{18}$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基或 $-(CH_2)_p$ 杂环基;

R^{32} 和 R^{33} 各自独立地是氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基;

R^{34} 是氢,

任选被至多 3 个独立地选自下述的基团取代的 C_{1-6} 烷基: 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、 $-C(O)NR^{38}R^{39}$ 、 $-NR^{38}R^{39}$ 和任选被硝基或 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基取代的苯基,

$-(CH_2)_q C_{3-7}$ 环烷基,

$-(CH_2)_q$ 杂环基,

$-(CH_2)_q$ 杂芳基,

$-(CH_2)_q$ 芳基,

C_{3-6} 烯基, 或

C_{3-6} 炔基;

R^{35} 和 R^{36} 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基;

R^{37} 是氢或甲基;

R^{38} 和 R^{39} 各自独立地是氢或任选被苯基或 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基, 或者

R^{38} 和 R^{39} 与和它们结合的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和 $N-R^{37}$ 中的一个其它杂原子的 5-或 6-员杂环基团;

R^{40} 是氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、任选被取代的苯基或苄基、乙酰基或苯甲酰基；

R^{41} 是氢或 R^{25} ，或者当 X 是 $-C(R^{41})-$ 时， R^{41} 和 R^{24} 可以连接形成式(IF)的环状基团；

U^1 是二价基团 $-Y(CH_2)_rZ-$ 或 $-Y(CH_2)_r-$ ；

U^2 是 U^1 或二价基团 $-O-$ 、 $-N(R^{40})-$ 、 $-S(O)_s-$ 或 $-CH_2-$ ；

Y 和 Z 各自独立地是二价基团 $-N(R^{40})-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_s-$ 、 $-N(R^{40})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{40})-$ 或 $-N[C(O)R^{40}]-$ ；

W 和 X 各自独立地是 $-C(R^{41})-$ 或氮，条件是： W 和 X 不都为氮；

d 是整数 2-5；

e 是整数 2-4；

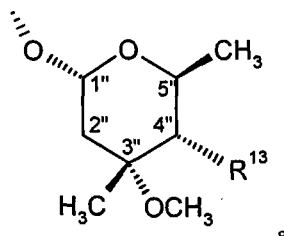
f 、 i 、 k 、 m 、 n 、 p 和 q 各自独立地是整数 0-4；

g 、 h 、 j 和 s 各自独立地是整数 0-2；

r 是整数 2-5。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中 A 是 $-C(O)-$ 、 $-N(R^7)-CH_2-$ 或 $-C(=NR^{10})-$ 。

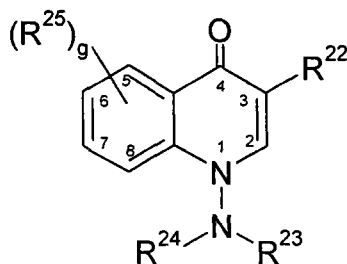
3. 根据权利要求 1 或权利要求 2 的化合物，其中 R^1 是



4. 根据前述权利要求中任意一项的化合物，其中 U^1 是 $-Y(CH_2)_r-$ 。

5. 根据前述权利要求中任意一项的化合物，其中 r 是 3。

6. 根据前述权利要求中任意一项的化合物，其中 R^{14} 是下式的杂环基团：



其中杂环于6或7位连接,且g、R²²、R²³和R²⁴同权利要求1中定义。

7.根据前述权利要求中任意一项的化合物,其中R²³和R²⁴各自独立地是氢或C₁₋₄烷基。

8.根据权利要求1的式(I)化合物或其可药用衍生物,同实施例1-26中任意一个的定义。

9.根据权利要求1的式(I)化合物或其可药用衍生物,同实施例27-55中任意一个的定义。

10.选自下述的化合物:

4"-O-{3-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-6-O-甲基红霉素A,

4"-O-{3-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-7-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-阿奇霉素-11,12-碳酸酯,

4"-O-{3-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-(吗啉-4-基)-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-6-O-甲基红霉素A,

4"-O-{3-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-甲氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-6-O-甲基红霉素A,

4"-O-{3-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-红霉素A(9E)-肟,

4"-O-{3-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-红霉素A(9E)-甲基肟,

4"-O-[3-[3-(3-羧基-1-(N,N-二甲基氨基)-1,4-二氢-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基丙酰基]-6-O-甲基红霉素A(9E)-肟,

4"-O-{3-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-6-O-甲基红霉素A乳糖酸盐,

4"-O-{3-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-6-O-甲基红霉素A柠檬酸盐,

4"-O-{3-[2-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-[1,7]萘啶-6-基硫基)-乙氨基]丙酰基}-6-O-甲基-红霉素A,

4"-O-{3-[2-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-7-喹啉基)氧基乙氨基]丙酰基}-6-O-甲基红霉素A,

4"-O-{3-[2-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-7-喹啉基)氧基乙氨基]

基]丙酰基}-阿奇霉素,

4"-O-{3-[2-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-7-喹啉基)氧基乙氧基]丙酰基}-红霉素 A (9E)-肟,

4"-O-{3-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-阿奇霉素,

4"-O-{3-[3-(6-羧基-2,3-二氢-3-甲基-7-氧代-7H-[1,3,4]噁二嗪并[6,5,4-ij]喹啉-9-基)丙氨基]丙酰基}-6-O-甲基红霉素 A

4"-O-{3-[3-(6-羧基-2,3-二氢-3-甲基-7-氧代-7H-[1,3,4]噁二嗪并[6,5,4-ij]喹啉-9-基)丙氨基]丙酰基}-红霉素 A-(9E)-O-甲氧基甲基肟,

4"-O-{3-[[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙基]-甲氨基]-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"-O-(2-{2-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-[1,7]-萘啶-6-基硫基)-乙氧基}-乙基)-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯,

4"-O-{3-[2-(3-羧基-1,4-二氢-1-(N,N-二甲基氨基)-4-氧代-6-喹啉基)硫基乙氧基]丙酰基}-6-O-甲基红霉素 A,

4"-O-{3-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-(N,N-二甲基氨基)-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-红霉素 A-(9E)-肟-11,12-碳酸酯,

4"-O-{3-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-丙基}-6-O-甲基-红霉素 A,

4"-O-{2-[(2-{[3-羧基-1-(二甲基氨基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-萘啶-6-基]硫基}乙基)氨基]乙基}-6-O-甲基-红霉素 A,

4"-O-{2-[(2-{[3-羧基-1-(二甲基氨基)-4-氧代-1,4-二氢-7-喹啉基]氧基}乙基)氨基]乙基}-6-O-甲基-红霉素 A,

4"-O-{3-[2-{[6-羧基-8-(二甲基氨基)-5-氧代-5,8-二氢-1,8-萘啶-3-基]硫基}乙氧基]丙酰基}-6-O-甲基红霉素 A,

4"-O-{3-[3-[6-羧基-8-(二甲基氨基)-5-氧代-5,8-二氢-1,8-萘啶-3-基]]丙氨基]丙酰基}-6-O-甲基红霉素 A,

4"-O-[3-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-1,4-二氢-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基]红霉素 A-(9E)-O-甲氧基甲基肟,

4"-O-{2-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]乙基}-6-O-甲基红霉素 A,

4"-O-{3-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-7-喹啉基氧基)丙氨基]丙酰基}-6-O-甲基红霉素 A,

4"-O-{2-[(2-{[3-羧基-1-(二甲基氨基)-4-氧代-1,4-二氢-7-喹啉基]氧基}乙基)甲氨基]乙基}-6-O-甲基-红霉素 A,

4"-O-{2-[(3-[3-羧基-1-(二甲基氨基)-4-氧代-1,4-二氢-6-喹啉基]丙基)甲氨基]乙基}-6-O-甲基-红霉素 A,

4"-O-{2-[(3-[3-羧基-1-(二甲基氨基)-4-氧代-1,4-二氢-6-喹啉基]丙基)甲氨基]乙基}-6-O-甲基-红霉素 AD-酒石酸盐,

4"-O-{2-[(3-[3-羧基-1-(二甲基氨基)-4-氧代-1,4-二氢-6-喹啉基]丙基)甲氨基]乙基}-6-O-甲基-红霉素 A 磷酸盐,

4"-O-{2-[(3-[3-羧基-1-(二甲基氨基)-4-氧代-1,4-二氢-6-喹啉基]丙基)甲氨基]乙基}-6-O-甲基-红霉素 A 延胡索酸盐,

4"-O-{2-[(3-[3-羧基-1-(吗啉-4-基)-4-氧代-1,4-二氢-6-喹啉基]丙基)氨基]乙基}-6-O-甲基-红霉素 A,

4"-O-{2-[(3-[3-羧基-1-(甲氨基)-4-氧代-1,4-二氢-6-喹啉基]丙基)氨基]乙基}-6-O-甲基-红霉素 A,

4"-O-{2-[(3-[3-羧基-1-(二甲基氨基)-4-氧代-1,4-二氢-6-喹啉基]丙基)甲氨基]乙基}-红霉素 A-(9E)-(氰基甲基)肟,

4"-O-{3-[3-(3-羧基-1-(二甲基氨基)-4-氧代-1,4-二氢-6-喹啉基]丙基)甲氨基]丙基}-6-O-甲基-红霉素 A,

4"-O-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-O-甲基肟-红霉素 A,

4"-O-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-O-甲氧基甲基肟-红霉素 A,

4"-O-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-乙基氨基甲酰基}-6-O-甲基-红霉素 A,

4"-O-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-乙基氨基甲酰基}-9-二氢-红霉素-9,11-乙缩醛

4"-O-{2-[2-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-硫基)-乙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-肟-红霉素 A,

4"-O-{2-[2-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-硫基)-乙氧基]

基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-肟-红霉素 A 三氟乙酸盐,

4"-O-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-肟-红霉素 A,

4"-O-{2-[2-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基硫基)-乙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-O-甲基肟-红霉素 A,

4"-O-{2-[2-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基硫基)-乙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-O-甲氧基甲基肟-红霉素 A,

4"-O-{2-[2-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基硫基)-乙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-O-甲氧基甲基肟-红霉素 A 三氟乙酸盐,

4"-O-{2-[2-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-硫基)-乙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-O-(2-二乙基氨基乙基)-肟-红霉素 A,

4"-O-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-O-(氰基甲基)肟-红霉素 A,

4"-O-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-O-(甲氧基羰基甲基)肟-红霉素 A,

4"-O-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-乙基氨基甲酰基}-9-O-(2-二乙基氨基乙基)-肟-红霉素 A,

4"-O-{3-[[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙基]-甲氨基]丙酰基}-6-O-甲基红霉素 A,

4"-O-{2-[[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙基]-环丙基氨基]乙基}-阿奇霉素,

4"-O-{2-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙基]-氧基乙基}-阿奇霉素,

4"-O-{3-[3-(3-羧基-1-(N,N-二甲基氨基)-1,4-二氢-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-红霉素 A (9E)-2-(二乙基氨基)乙基肟,

4"-O-{3-[2-(3-羧基-1-(N,N-二甲基氨基)-1,4-二氢-4-氧代-7-喹啉基)氧基乙氨基]丙酰基}-红霉素 A (9E)-2-(二乙基氨基)乙基肟,

4"-O-{3-[2-[[6-羧基-8-(二甲基氨基)-5-氧代-5,8-二氢-1,8-萘啶-3-基]硫基]乙氨基]丙酰基}-红霉素 A (9E)-2-(二乙基氨基)乙基肟,

4"-O-{3-[3-[6-羧基-8-(二甲基氨基)-5-氧代-5,8-二氢-1,8-萘啶-3-基]]丙氨基]丙酰基}-红霉素 A (9E)-2-(二乙基氨基)乙基肟,

4"-O-{3-[3-(3-羧基-1-(N,N-二甲基氨基)-1,4-二氢-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-红霉素 A (9E)-2-(N-吗啉基)乙基肟, 以及

4"-O-{2-[[3-(3-羧基-1-(*N,N*-二甲基氨基)-1,4-二氢-4-氧代-6-喹啉基)丙基]甲氨基]乙基}-阿奇霉素,
或其可药用衍生物。

11. 选自下述的化合物:

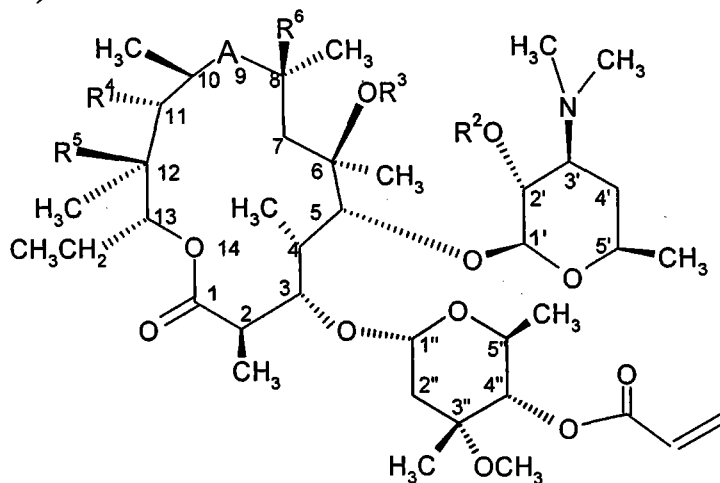
4"-O-{3-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-6-O-甲基红霉素 A; 和

4"-O-{3-[2-(3-羧基-1,4-二氢-1-(*N,N*-二甲基氨基)-4-氧代-6-喹啉基)硫基乙氨基]丙酰基}-6-O-甲基红霉素 A;
或其可药用衍生物。

12. 根据权利要求 1 的式(I)化合物, 其是 4"-O-{2-[(3-[3-羧基-1-(二甲基氨基)-4-氧代-1,4-二氢-6-喹啉基]丙基)甲氨基]乙基}-6-O-甲基-红霉素 A, 或其可药用衍生物。

13. 制备如权利要求 1-12 中任意一项所述的化合物、或其可药用衍生物的方法，所述方法包括：

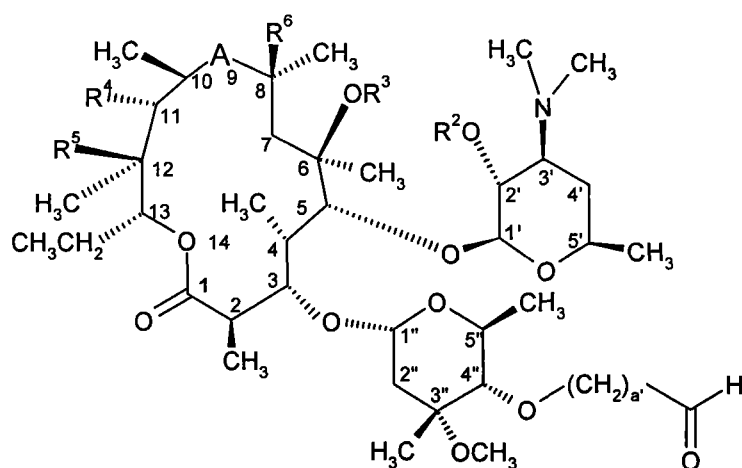
(a) 使式(XII)化合物, 其中 R^2 任选是羟基保护基团,



(XII)

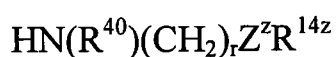
与式 $\text{HU}^{1z}\text{R}^{14z}$ (VIII) 化合物反应, 其中 R^{14z} 是同权利要求 1 中定义的 R^{14} 或者可转化为 R^{14} 的基团, 且 U^{1z} 是 $-\text{Y}(\text{CH}_2)_r\text{Z}$ 或 $-\text{Y}(\text{CH}_2)_r-$ 或者可转化为 $-\text{Y}(\text{CH}_2)_r\text{Z}$ 或 $-\text{Y}(\text{CH}_2)_r-$ 的基团, 其中 Y 是 $-\text{N}(\text{R}^{40})-$ 或 $-\text{S}-$, 生成式 (I) 化合物, 其中 a 是 2 且 Y 是 $-\text{N}(\text{R}^{40})-$ 或 $-\text{S}-$;

(b) 使式(IIC)化合物

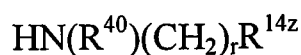


(IIC)

与适宜的胺(V)或(VA)在还原剂的存在下反应,



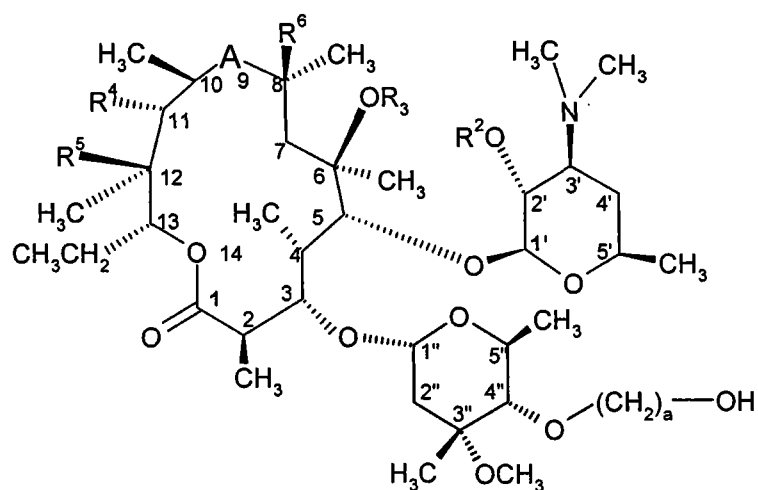
(V)



(VA)

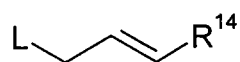
其中 $\text{Z}^{\text{R}^{14z}}$ 和 R^{14z} 是同权利要求 1 中定义的 Z 和 R^{14} 或者可转化为 Z 和 R^{14} 的基团; 或者

(c) 使式(X)化合物



(X)

与式(XI)化合物在催化剂的存在下反应



(XI)

其中 L 是适宜的离去基团, 且 R^{14} 同权利要求 1 中定义,

以及随后如果需要的话,将所得到的化合物进行一个或多个下述处理:

- i) 除去保护基团 R^2 ,
- ii) 将 $U^{1z}R^{14z}$ 转化为 U^1R^{14} , 以及
- iii) 将所得到的式(I)化合物转化成其可药用衍生物。

14. 用于治疗有如权利要求 1-12 中任意一项所述的式(I)化合物、或其可药用衍生物。

15. 如权利要求 1-12 中任意一项所述的式(I)化合物、或其可药用衍生物,其用于治疗或预防人或动物机体全身性或局部性微生物感染。

16. 如权利要求 1-12 中任意一项所述的式(I)化合物、或其可药用衍生物在制备用于治疗或预防人或动物机体全身性或局部性微生物感染的药物中的用途。

17. 治疗人或非人动物机体的抵抗微生物感染的方法,所述方法包括向需要该治疗的机体给药有效量的如权利要求 1-12 中任意一项所述的式(I)化合物、或其可药用衍生物。

18. 药物组合物,其含有如权利要求 1-12 中任意一项所述的式(I)化合物、或其可药用衍生物以及可药用赋形剂、稀释剂和/或载体。

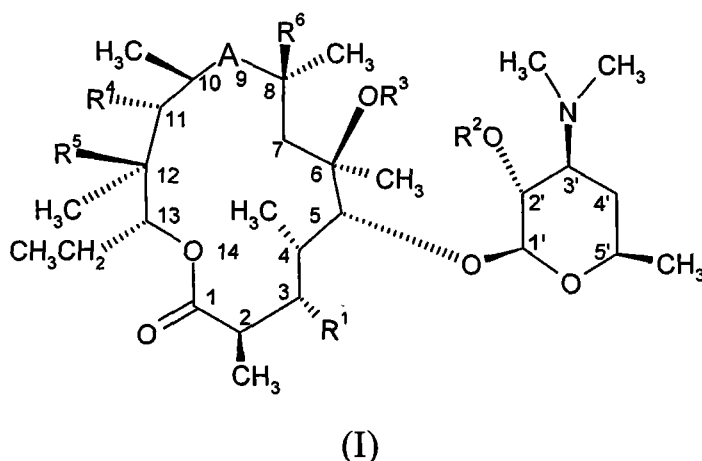
大环内酯 - 氨基取代的 2-羟基喹啉

本发明涉及具有抗微生物活性、特别是抗菌活性的新颖半合成大环内酯。更具体地说,本发明涉及在 3 位上被取代的 14-和 15-员大环内酯、它们的制备方法、含有它们的组合物以及它们在药物中的用途。

已知大环内酯抗菌剂可用于治疗或预防细菌感染。然而,大环内酯-抗性株的出现导致需要开发出新的大环内酯化合物。例如,EP 0 895 999、WO 03/042228 和 WO 04/039822 描述了在大环内酯环 4"位上进行修饰的具有抗菌活性的衍生物。

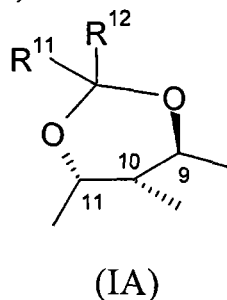
根据本发明,我们目前发现了在 3 位上被取代的新颖 14-和 15-员大环内酯,其同样具有抗微生物活性。

因此,本发明提供了通式(I)化合物

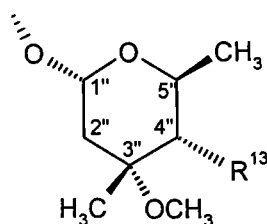


其中

A 是二价基团 $-C(O)-$ 、 $-N(R^7)-CH_2-$ 、 $-CH(NR^8R^9)-$ 或 $-C(=NR^{10})-$, 或者 A 和 R^4 与间隔原子(intervening atom)一起形成具有下式的环状基团:

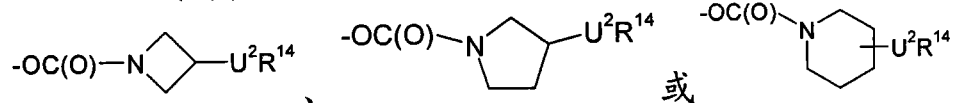


且 R^1 是具有下式的基团:



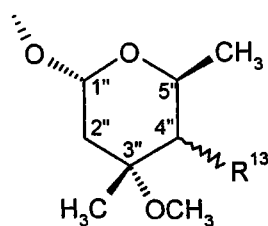
(IB)

其中 R^{13} 是 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_d\text{U}^1\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{CH}_2)_d\text{U}^1\text{R}^{14}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_d\text{U}^1\text{R}^{14}$ 、



或者

A 是二价基团 $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{CH}_2-$ 且 R^1 是具有下式的基团:



(IC)

其中 R^{13} 是 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_d\text{U}^1\text{R}^{14}$;

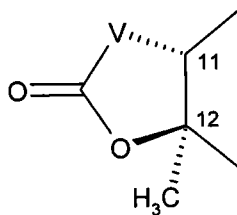
R^2 是氢或羟基保护基团;

R^3 是氢、 C_{1-4} 烷基、或任选被 9-或 10-员稠合二环杂芳基取代的 C_{3-6} 烯基;

R^4 是羟基、任选被 9-或 10-员稠合二环杂芳基取代的 C_{3-6} 烯氧基、或任选被 C_{1-6} 烷氧基或 $-\text{O}(\text{CH}_2)_e\text{NR}^7\text{R}^{16}$ 取代的 C_{1-6} 烷氧基, 或者 R^4 和 A 与间隔原子一起形成式(IA)的环状基团;

R^5 是羟基, 或者

R^4 和 R^5 与间隔原子一起形成具有下式的环状基团:



(ID)

其中 V 是二价基团 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CN})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})-$ 或 $-\text{CH}(\text{SR}^{17})-$ ，条件是：
当 R^1 是式(IC)的基团时，V 是 $-\text{O}-$ ；

R^6 是氢或氟；

R^7 是氢或 C_{1-6} 烷基；

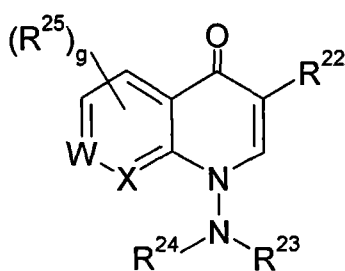
R^8 和 R^9 各自独立地是氢、 C_{1-6} 烷基或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ ，或者

R^8 和 R^9 一起形成 $=\text{CH}(\text{CR}^{18}\text{R}^{19})_f$ 芳基、 $=\text{CH}(\text{CR}^{18}\text{R}^{19})_f$ 杂环基、 $=\text{CR}^{18}\text{R}^{19}$ 或 $=\text{C}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ ，其中烷基、芳基和杂环基任选被至多 3 个独立选自 R^{20} 中的基团取代；

R^{10} 是 $-\text{OR}^{21}$ ；

R^{11} 和 R^{12} 各自独立地是氢、 C_{1-6} 烷基、杂芳基、或任选被 1 或 2 个独立地选自羟基和 C_{1-6} 烷氧基中的基团所取代的芳基；

R^{14} 是具有下式的杂环基团：



(IE)

R^{15} 、 R^{16} 、 R^{18} 和 R^{19} 各自独立地是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{17} 是氢或任选被选自下列的基团所取代的 C_{1-4} 烷基：任选被取代的苯基、任选被取代的 5-或 6-员杂芳基和任选被取代的 9-或 10-员稠合二环杂芳基；

R^{20} 是卤素、氰基、硝基、三氟甲基、叠氮基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{26}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{26}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{26}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{26}$ 、 $-\text{NR}^{27}\text{C}(\text{O})\text{R}^{28}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ 、 $-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_h\text{C}_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-(\text{CH}_2)_i$ 芳基或 $-(\text{CH}_2)_i$ 杂芳基，其中该烷氧基任选被至多 3 个独立地选自 $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、卤素和 $-\text{OR}^{18}$ 中的基团取代，且芳基和杂芳基任选被至多 5 个独立地选自卤素、氰基、硝基、三氟甲基、叠氮基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{29}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{29}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{29}$ 、 $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基中的基团取代；

R^{21} 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-6} 烯基或者 5-或 6-员杂环基团，其

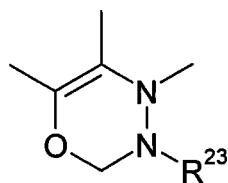
中烷基、环烷基、烯基和杂环基团任选被至多 3 个独立地选自任选被取代的 5-或 6-员杂环基团、任选被取代的 5-或 6-员杂芳基、 $-\text{OR}^{32}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_j\text{R}^{32}$ 、 $-\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$ 、 $-\text{CONR}^{32}\text{R}^{33}$ 、卤素和氰基中的基团取代；

R^{22} 是氢、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{34}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{34}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NO}_2$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}^7$ ；

R^{23} 和 R^{24} 各自独立地是氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-7} 环烷基，其中烷基和环烷基任选被至多 3 个独立地选自羟基、氰基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{CONR}^{35}\text{R}^{36}$ 和 $-\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$ 中的基团取代，

R^{23} 和 R^{24} 与和它们结合的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和 $\text{N}-\text{R}^{37}$ 中的一个其它杂原子的 5-或 6-员杂环，或者

R^{23} 是 C_{1-4} 烷基，X 是 $-\text{C}(\text{R}^{41})-$ ，且 R^{24} 和 R^{41} 连接形成具有下式的环状基团：



(IF)

R^{25} 是卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 硫代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)或 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)₂；

R^{26} 是氢、 C_{1-10} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_k$ 芳基或 $-(\text{CH}_2)_k$ 杂芳基；

R^{27} 和 R^{28} 各自独立地是氢、 $-\text{OR}^{18}$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_m$ 芳基或 $-(\text{CH}_2)_m$ 杂环基；

R^{29} 是氢、 C_{1-10} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n$ 芳基或 $-(\text{CH}_2)_n$ 杂芳基；

R^{30} 和 R^{31} 各自独立地是氢、 $-\text{OR}^{18}$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基或 $-(\text{CH}_2)_p$ 杂环基；

R^{32} 和 R^{33} 各自独立地是氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基；

R^{34} 是氢，

任选被至多 3 个独立地选自下述的基团取代的 C_{1-6} 烷基：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、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{38}\text{R}^{39}$ 、 $-\text{NR}^{38}\text{R}^{39}$ 和任选被硝基或 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 烷基取代的苯基，

$-(\text{CH}_2)_q\text{C}_{3-7}$ 环烷基，

$-(\text{CH}_2)_q$ 杂环基，

$-(\text{CH}_2)_q$ 杂芳基,

$-(\text{CH}_2)_q$ 芳基,

C_{3-6} 烯基, 或

C_{3-6} 炔基;

R^{35} 和 R^{36} 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基;

R^{37} 是氢或甲基;

R^{38} 和 R^{39} 各自独立地是氢或任选被苯基或 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基, 或者

R^{38} 和 R^{39} 与和它们结合的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和 $\text{N}-\text{R}^{37}$ 中的一个其它杂原子的 5-或 6-员杂环基团;

R^{40} 是氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、任选被取代的苯基或苄基、乙酰基或苯甲酰基;

R^{41} 是氢或 R^{25} , 或者当 X 是 $-\text{C}(\text{R}^{41})-$ 时, R^{41} 和 R^{24} 可以连接形成式(IF)的环状基团;

U^1 是二价基团 $-\text{Y}(\text{CH}_2)_r\text{Z}-$ 或 $-\text{Y}(\text{CH}_2)_r-$;

U^2 是 U^1 或二价基团 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{40})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_s-$ 或 $-\text{CH}_2-$;

Y 和 Z 各自独立地是二价基团 $-\text{N}(\text{R}^{40})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_s-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{40})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{40})-$ 或 $-\text{N}[\text{C}(\text{O})\text{R}^{40}]-$;

W 和 X 各自独立地是 $-\text{C}(\text{R}^{41})-$ 或氮, 条件是: W 和 X 不都为氮;

d 是整数 2-5;

e 是整数 2-4;

f、i、k、m、n、p 和 q 各自独立地是整数 0-4;

g、h、j 和 s 各自独立地是整数 0-2;

r 是整数 2-5;

及其可药用衍生物。

在另一方面, 本发明还提供了下述化合物, 其中 R^{23} 是 C_{1-4} 烷基, X 是 $-\text{C}(\text{R}^{41})-$, 且 R^{24} 和 R^{41} 连接形成具有下式的环状基团:



(IF-a)

本文使用的术语“可药用的”是指适合药物应用的化合物。适用于药物中的本发明化合物的盐和溶剂化物是指其中抗衡离子或结合溶剂是可药用的盐和溶剂化物。然而，具有不可药用抗衡离子或结合溶剂的盐和溶剂化物同样在本发明范围内，例如用作制备本发明其它化合物及其可药用盐和溶剂化物的中间体。

本文使用的术语“可药用衍生物”是指向接受者给药后能够提供(直接或间接)本发明化合物、或其活性代谢物或残余物的本发明化合物的任何可药用盐、溶剂化物或前药，例如酯。本领域技术人员不经过多试验就能识别这类衍生物。尽管如此，这里还是参考 Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 第5版, Vol 1: Principles and Practice 中有关教导，在此将其关于这类衍生物的教导引入作为参考。可药用衍生物的实例是盐、溶剂化物、酯、氨基甲酸酯和磷酸酯。可药用衍生物的其他实例是盐、溶剂化物和酯。可药用衍生物的进一步实例是盐和酯，例如盐。

本发明化合物可以为可药用盐形式和/或以可药用盐形式给药。有关适宜的盐的综述参见 Berge 等人, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19。

通常，在需要时可药用盐可以方便地由希望的酸或碱制备。盐可以由溶液沉淀析出后通过过滤收集，也可以通过蒸发除去溶剂加以回收。例如，可以将酸例如乳糖酸的水溶液加入至式(I)化合物在溶剂例如乙腈、丙酮或 THF 中的溶液中，所得到的混合物蒸发至干，重新溶解于水中，然后冻干得到固体形式的酸加成盐。或者，可以将式(I)化合物溶解于适宜溶剂例如醇如异丙醇中，酸可以加入相同溶剂或另一种适宜溶剂中。所得到的酸加成盐随后可以直接或者通过加入弱极性溶剂例如二异丙基醚或己烷沉淀析出，然后过滤分离。

本领域技术人员应该理解，如果式(I)化合物含有多于一个碱基的话，则也可以形成二盐(2:1 酸:式(I)化合物)或三盐(3:1 酸:式(I)化合物)，这些盐同样属于本发明的盐。

适宜的加成盐由形成无毒性盐的无机或有机酸形成，其实例是乳糖酸盐、扁桃酸盐(包括(S)-(+)-扁桃酸盐、(R)-(-)-扁桃酸盐和(R,S)-扁桃酸盐)、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、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、乙基琥珀酸盐(4-乙氧基-4-氧代-丁酸酯)、丙酮酸盐、草酸盐、草酰乙酸盐、蔗糖盐(saccharate)、苯甲酸盐、烷基或芳基磺酸盐(如甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐)和羟乙基磺酸盐。在一个实施方案中，适宜的盐包括乳糖酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、(L)-(+)-酒石酸盐、(S)-(+)-扁桃酸盐和双-(S)-(+)-扁桃酸盐，例如乳糖酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐和(L)-(+)-酒石酸盐，如乳糖酸盐和柠檬酸盐。

可药用碱盐包括铵盐、碱金属盐如钠和钾盐、碱土金属盐如钙和镁盐以及与有机碱的盐，包括伯、仲和叔胺，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。

本发明化合物可能具有碱性和酸性中心，因此可以为两性离子形式。

有机化学领域技术人员应该理解，很多有机化合物可以与溶剂形成络合物，它们在络合物中发生反应或者由该络合物沉淀或结晶析出。这类络合物被称作“溶剂化物”。例如，与水的络合物被称作“水合物”。本发明化合物的溶剂化物在本发明范围内。式(I)化合物的盐可以形成溶剂化物(例如水合物)，本发明同样包括所有的这类溶剂化物。

本文使用的术语“前药”是指通过例如在血液中水解而在体内转化为其具有医学作用的活性形式的化合物。可药用前药描述在 T. Higuchi 和 V. Stella, “prodrugs as Novel Delivery Systems”, Vol. 14, A.C.S. Symposium Series; Edward B. Roche 著, “Bioreversible carriers in Drug Design”, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987; 以及 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 中，在此将其引入作为参考。

前药是指当向患者施用上述前药时，在体内释出式(I)化合物的任何共价键合的载体。前药通常通过将官能基团以一定方式进行修饰后制备得到，这种方式使得该修饰可以通过常规操作或体内裂解得到母体化合物。前药包括

例如其中羟基、胺或巯基与在向患者施用时的裂解形成羟基、胺或巯基的任意基团相结合的本发明化合物。因此，前药的代表性实例包括(但不限于)式(I)化合物中醇基团、巯基和胺官能基团的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物。此外，对于羧酸($-\text{COOH}$)，可以使用酯，例如甲酯、乙酯等。酯类本身可以具有活性和/或在人体的体内条件下可以水解。适宜的可药用体内可水解酯包括在人体内可方便裂解留下母体酸或其盐的酯。

在下文中所涉及的本发明化合物包括式(I)化合物及其可药用衍生物。

对于立体异构体，式(I)化合物具有多于一个不对称碳原子。在所示通式(I)中，实心楔型键表示该键位于纸平面上方。虚线键表示该键位于纸平面下方。波状键($\sim$)表示该键可以位于纸平面上方或下方。因此，当 R^1 是式(IC)基团时，本发明包括 4"位碳上的差向异构体、及其混合物。

然而，当波状键($\sim$)以约 90° 角与另一键交叉时，则其用于识别该键，通过该键所述部分与分子剩余部分相连。

应该理解，大环内酯上的取代基也可能具有一个或多个不对称碳原子。因此，结构(I)化合物可以以各种对映异构体或非对映异构体形式存在。所有的这类异构形式包括其混合物均包括在本发明范围内。

当本发明化合物含有烯基时，还可能存在顺式(Z)和反式(E)异构现象。本发明包括本发明化合物的各种立体异构体，以及适宜的话还包括本发明化合物的各种互变异构形式及其混合物。

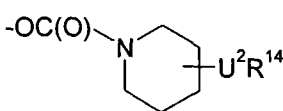
非对映异构体或者顺式和反式异构体的分离可以通过常规技术实现，例如分级结晶、色谱或 HPLC。该物质的立体异构混合物还可以由相应的光学纯的中间体制备，或者通过例如 HPLC 将相应混合物使用适宜的手性载体拆分，或者如果适宜的话，通过分级结晶相应混合物与适宜的光学活性的酸或碱反应形成的非对映异构盐来制备。

式(I)化合物可以为结晶或无定形形式。此外，结构(I)化合物的部分结晶形式可以以多晶型物形式存在，其包括在本发明范围内。

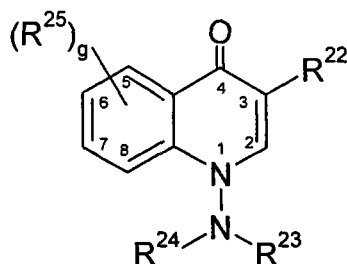
其中 R^2 表示羟基保护基团的化合物通常是用于制备其它式(I)化合物的中间体。

如果基团 OR^2 是被保护的羟基的话，其可以方便地是醚或酰氧基基团。特别适宜的醚基团的实例包括其中 R^2 是三烷基甲硅烷基(即三甲基甲硅烷基)的基团。当基团 OR^2 表示酰氧基时，则适宜基团 R^2 的实例包括乙酰基或苯

甲酰基。

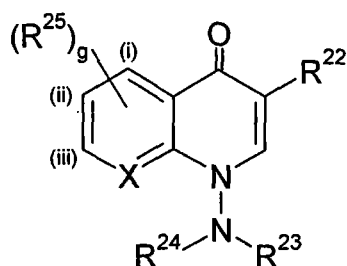
当 R^{13} 是  时, $-U^2R^{14}$ 基团通常连接于哌啶环的 3-或 4-位上。

当 R^{14} 是以下结构的杂环基团时:



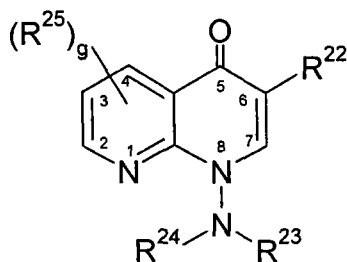
所述杂环在 5、6、7 或 8 位上与定义同上的 U^1 或 U^2 基团连接。在一个实施方案中, 杂环在 6 或 7 位上连接。如果存在的话, 一个或多个 R^{25} 基团可以连接在环上任意其它空位或者未被占用的位置上。

当 R^{14} 是以下结构的杂环基团时:



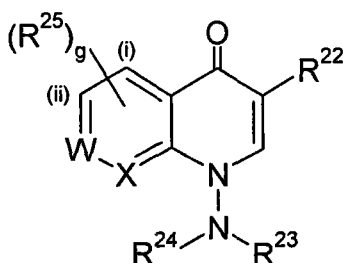
其中 X 是 $-C(R^{41})-$, 其中 R^{41} 是 R^{25} , 或者 R^{41} 和 R^{24} 连接形成式(IF)的环状基团, 所述杂环在(i)、(ii)或(iii)位上与定义同上的 U^1 或 U^2 基团连接。在一个实施方案中, 杂环连接于(ii)或(iii)位上。如果存在的话, 一个或多个 R^{25} 基团可以连接在环上任意其它空位或者未被占用的位置上。

当 R^{14} 是以下结构的杂环基团时:



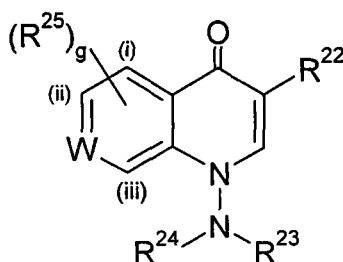
所述杂环在 2、3 或 4 位上与定义同上的 U^1 或 U^2 基团连接。在一个实施方案中，杂环连接于 2 或 3 位上。如果存在的话，一个或多个 R^{25} 基团可以连接在环上任意其它空位或者未被占用的位置上。

当 R^{14} 是以下结构的杂环基团时：



其中 W 是 N 且 X 是 $-C(R^{41})-$ ，其中 R^{41} 是 R^{25} 或者 R^{41} 和 R^{24} 连接形成式(IF)的环状基团，或者 W 是 $-C(R^{25})-$ 且 X 是 N 或 $-C(R^{41})-$ ，其中 R^{41} 是 R^{25} 或者 R^{41} 和 R^{24} 连接形成式(IF)的环状基团，所述杂环在(i)或(ii)位上与定义同上的 U^1 或 U^2 基团连接。在一个实施方案中，该杂环连接于(ii)位上。如果存在的话，一个或多个 R^{25} 基团可以连接在环上任意其它空位或者未被占用的位置上。

当 R^{14} 是以下结构的杂环基团时：



其中 W 是 N 或 $-C(R^{25})-$ ，所述杂环在(i)、(ii)或(iii)位上与定义同上的 U^1 或 U^2 基团连接。在一个实施方案中，该杂环连接于(ii)位上。如果存在的话，

一个或多个 R^{25} 基团可以连接在环上任意其它空位或者未被占用的位置上。

本文使用的术语“烷基”作为基团或者基团的一部分时，是指含有特定数目的碳原子的直链或支链烃链。例如， C_{1-10} 烷基是指含有至少一个、最多 10 个碳原子的直链或支链烷基。本文使用的“烷基”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、正丁基、己基、戊基、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”是指具有 3-7 个碳原子的非芳香性单环烃环，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”是指含有特定数目的碳原子的直链或支链烷氧基。例如， C_{1-6} 烷氧基是指含有至少一个、最多 6 个碳原子的直链或支链烷氧基。本文使用的“烷氧基”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”作为基团或者基团的一部分时，是指含有特定数目的碳原子和至少一个双键的直链或支链烃链。例如，术语“ C_{2-6} 烯基”是指含有至少 2 个、最多 6 个碳原子和至少一个双键的直链或支链烯基。类似地，术语“ C_{3-6} 烯基”是指含有至少 3 个、最多 6 个碳原子和至少一个双键的直链或支链烯基。本文使用的“烯基”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。应该理解在 $-O-C_{2-6}$ 烯基形式的基团中，双键优选不与氧相连。

本文使用的术语“炔基”作为基团或者基团的一部分时，是指含有特定数目的碳原子和至少一个叁键的直链或支链烃链。例如，术语“ C_{3-6} 炔基”是指含有至少 3 个、最多 6 个碳原子和至少一个叁键的直链或支链炔基。本文使用的“炔基”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”是指芳香性碳环基团例如苯基、联苯基或萘基，如苯基。

除非另有定义，本文使用的术语“杂芳基”是指具有至少一个选自氮、氧

和硫中的杂原子、和至少一个碳原子的 5-10 员芳香杂环，包括单环和二环环系。杂芳基环的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、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(furylpyridine)、噁唑并吡啶基和苯并噻吩基。

本文使用的术语“5-或 6-员杂芳基”作为基团或者基团的一部分时，是指含有至少一个独立地选自氧、氮和硫中的杂原子的单环 5-或 6-员芳香性杂环。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-或 10-员稠合二环杂芳基”作为基团或者基团的一部分时，是指含有至少一个独立地选自氧、氮和硫中的杂原子的 9-或 10-员稠合二环杂芳基。实例包括但不限于喹啉基、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、噁唑并吡啶基和苯并噻吩基。

除非另有定义，本文使用的术语“杂环基”是指含有至少一个选自氧、氮和硫中的杂原子的单环或二环 3-至 10-员饱和或非芳香性不饱和烃环。优选杂环基环具有 5 或 6 个环原子。杂环基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、吗啉代基、四氢吡喃基和硫吗啉代(thiomorpholino)。

本文使用的术语“5-或 6-员杂环基团”作为基团或者基团的一部分时，是指含有至少一个独立地选自氧、氮和硫中的杂原子的单环 5-或 6-员饱和烃环。这类杂环基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、四氢吡喃基和硫吗啉代。

本文使用的术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘原子。

本文使用的术语“任选被取代的苯基”、“任选被取代的苯基或苄基”、“任选被取代的 5-或 6-员杂芳基”、“任选被取代的 9-或 10-员稠合二环杂芳基”或者“任选被取代的 5-或 6-员杂环基团”是指被 1-3 个独立地选自卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、羟基、硝基、氰基、氨基、C₁₋₄烷基氨基或二 C₁₋₄烷基

氨基、苯基和 5-或 6-员杂芳基取代的基团。

本领域技术人员应该理解，式(I)化合物是衍生自己知的红霉素 A 的 14-和 15-员大环内酯的衍生物，红霉素 A 具有抗菌活性，且含有在 4"位上具有羟基或氨基的克拉定糖部分。可以根据本发明衍生的 14-和 15-员大环内酯包括例如下述：

阿奇霉素，

11-O-甲基-阿奇霉素，

阿奇霉素 11,12-碳酸酯，

6-O-甲基红霉素 A，

6-O-甲基红霉素 A 9-肟，

6-O-甲基红霉素 A 9-O-烷基-肟，

红霉素 9-肟，

红霉素 9-O-烷基-肟，

红霉素 11,12-碳酸酯，

红霉素 9-肟 11,12-碳酸酯，

6-O-甲基-11-脱氧-11-氨基-红霉素 A 11,12-氨基甲酸酯，

(9S)-9-二氢-红霉素，以及

(9S)-9-二氢-红霉素 9,11-乙缩醛(ethylidene acetal)，

以及上述大环内酯，其中 4"羟基被氨基替代得到在 4"位上具有(R)、(S)或(R,S)立体化学构型的大环内酯。

在式(I)化合物中，式(IE)的杂环基团(R^{14})与 14-或 15-员大环内酯的 4"位通过连接链相连。适合本发明使用的连接链包括例如下述：

-OC(O)(CH₂)₂NH(CH₂)₃-；

-OC(O)(CH₂)₂NH(CH₂)₂S-；

-OC(O)(CH₂)₂NH(CH₂)₂O-；

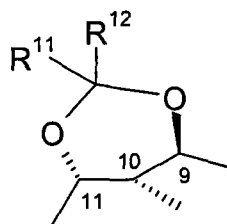
-O(CH₂)₃N(CH₃)(CH₂)₃-；

-O(CH₂)₂NH(CH₂)₂S-；

-O(CH₂)₃O(CH₂)₃-；和

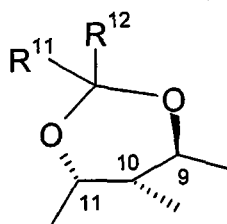
-O(CH₂)₂NH(CH₂)₂O-。

在一个实施方案中，A 是-N(R^7)-CH₂-、-CH(N R^8 R R^9)-或-C(=N R^{10})-，或者 A 和 R^4 与间隔原子一起形成具有下式的环状基团：



(IA)

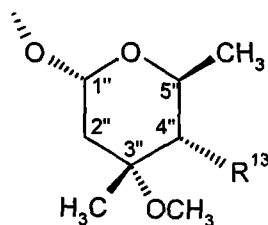
在另一个实施方案中, A 是 $-C(O)-$ 、 $-N(R^7)-CH_2-$ 或 $-CH(NR^8R^9)-$, 或者 A 和 R^4 与间隔原子一起形成具有下式的环状基团:



(IA)

在另一个实施方案中, A 是 $-C(O)-$ 、 $-N(R^7)-CH_2-$ 或 $-CH(NR^8R^9)-$ 。在另一个实施方案中, A 是 $-C(O)-$ 、 $-CH(NR^8R^9)-$ 或 $-C(=NR^{10})-$ 。在再一个实施方案中, A 是 $-C(O)-$ 或 $-CH(NR^8R^9)-$ 。A 的代表性实例包括 $-C(O)-$ 、 $-N(R^7)-CH_2-$ 和 $-C(=NR^{10})-$ 。

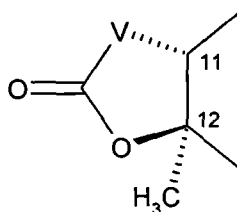
R^1 的代表性实例是



R^2 的代表性实例是氢。

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

在一个实施方案中, R^4 和 R^5 是羟基, 或者 R^4 和 R^5 与间隔原子一起形成具有以下结构的环状基团:



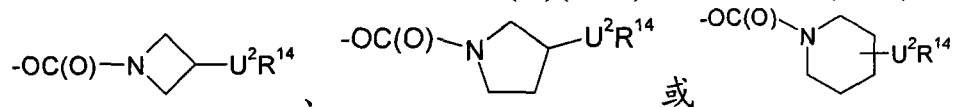
其中 V 是选自 $-CH_2-$ 、 $-CH(CN)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{17})-$ 或 $-CH(SR^{17})-$ 中的二价基团。在再一个实施方案中, R^4 和 R^5 是羟基。

R^6 的代表性实例是氢。

R^7 的代表性实例是 C_{1-4} 烷基, 例如甲基。

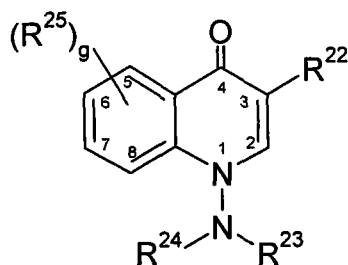
在一个实施方案中, R^{11} 和 R^{12} 各自独立地是氢或 C_{1-6} 烷基。在再一个实施方案中, R^{11} 和 R^{12} 之一是氢, 另一个是甲基。

在一个实施方案中, R^{13} 是 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_d\text{U}^1\text{R}^{14}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_d\text{U}^1\text{R}^{14}$ 、

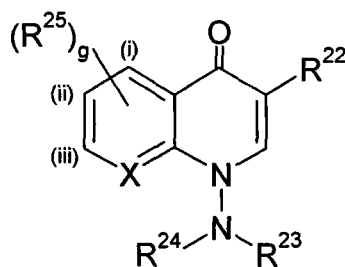


R^{13} 的代表性实例包括 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_d\text{U}^1\text{R}^{14}$ 和 $-\text{O}(\text{CH}_2)_d\text{U}^1\text{R}^{14}$, 例如 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_d\text{U}^1\text{R}^{14}$ 。

R^{14} 的代表性实例包括具有以下结构的杂环基团:

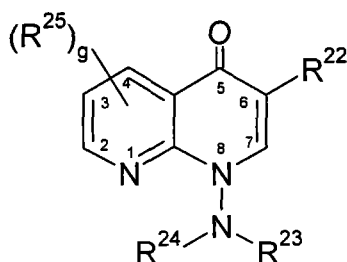


其中该杂环在 6 或 7 位、例如 6 位上与定义同上的 U^1 或 U^2 基团相连;
具有以下结构的杂环基团:



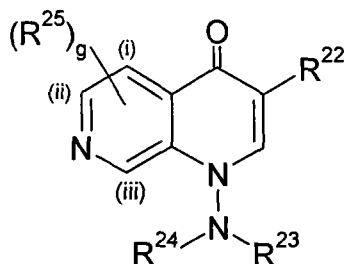
其中 X 是 $-\text{C}(\text{R}^{41})-$, 其中 R^{41} 和 R^{24} 连接形成式(IF)的环状基团, 且所述杂环在(ii)或(iii)位、例如(ii)位上与定义同上的 U^1 或 U^2 基团相连。

具有以下结构的杂环基团:



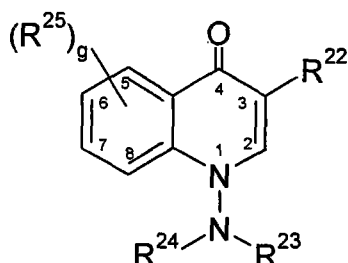
所述杂环在 2 或 3 位、例如 6 位上与定义同上的 U^1 或 U^2 基团相连; 以及

具有以下结构的杂环基团:



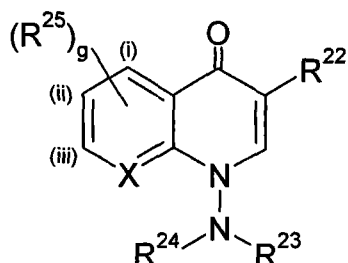
其中所述杂环在(ii)位上与定义同上的 U^1 或 U^2 基团相连。

例如, R^{14} 是具有以下结构的杂环基团:



其中该杂环在 6 或 7 位、例如 6 位上与定义同上的 U^1 或 U^2 基团相连。

R^{14} 的其它实例是具有以下结构的杂环基团:



其中 R^{23} 是 C_{1-4} 烷基, X 是 $-C(R^{41})-$, 其中 R^{41} 和 R^{24} 连接形成式(IF-a)的环状基团, 且所述杂环在(ii)或(iii)位、例如(ii)位上与定义同上的 U^1 或 U^2 基团相连。

在一个实施方案中, R^{15} 是氢。

R^{17} 的代表性实例是氢。

R^{21} 的代表性实例包括氢和任选被 $-OR^{32}$ 取代的 C_{1-4} 烷基, 例如氢和任选被 $-OR^{32}$ 取代的甲基。

在一个实施方案中, R^{22} 是氢、 $-C(O)OR^{34}$ 、 $-C(O)NHR^{34}$ 或 $-C(O)CH_2NO_2$ 。在再一个实施方案中, R^{22} 是 $-C(O)OR^{34}$ 、 $-C(O)NHR^{34}$ 或 $-C(O)CH_2NO_2$ 。 R^{22} 的代表性实例是 $-C(O)OR^{34}$ 。

在一个实施方案中， R^{23} 和 R^{24} 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基，例如 R^{23} 是氢且 R^{24} 是甲基或者 R^{23} 和 R^{24} 各自是甲基。在另一个实施方案中， R^{23} 和 R^{24} 和与它们结合的氮原子一起形成任选含有一个选自氧、硫和 $N-R^{37}$ 中的其它杂原子的 5-至 6-员杂环，例如含有一个选自氧、硫和 $N-R^{37}$ 中的其它杂原子的 6-员环，如吗啉代。在再一个实施方案中， R^{23} 是 C_{1-4} 烷基，X 是 $-C(R^{41})-$ ，且 R^{24} 和 R^{41} 连接形成式(IF)的环状基团。

在一个实施方案中， R^{25} 是卤素。

R^{32} 的代表性实例是 C_{1-4} 烷基，例如甲基。

R^{34} 的代表性实例是氢。

R^{40} 的代表性实例包括氢和 C_{1-4} 烷基，例如氢和甲基，如氢。

R^{41} 的代表性实例包括氢，以及当 X 是 $-C(R^{41})-$ 时， R^{41} 和 R^{24} 连接形成式(IF)的环状基团。

U^1 的代表性实例包括 $-Y(CH_2)_rZ-$ 和 $-Y(CH_2)_r-$ ，例如 $-Y(CH_2)_r-$ 。

V 的代表性实例包括 $-O-$ 和 $-N(R^{17})-$ 。

在一个实施方案中，W 和 X 各自是 $-C(R^{41})-$ ，W 是 $-C(R^{41})-$ 且 X 是氮或者 W 是氮且 X 是 $-C(R^{41})-$ 。

W 的代表性实例包括 $-CH-$ 和氮。

X 的代表性实例包括 $-CH-$ 、氮和 $-C(R^{41})-$ ，其中 R^{41} 和 R^{24} 连接形成式(IF)的环状基团。

Y 的代表性实例包括 $-N(R^{40})-$ 和 $-O-$ 。

Z 的代表性实例包括 $-O-$ 和 $-S-$ 。

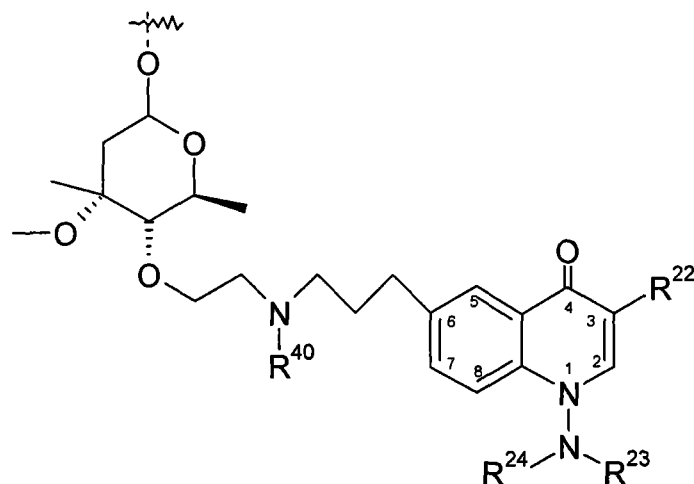
d 的代表性实例包括 2 和 3，例如 2。

g 的代表性实例是 0。

r 的代表性实例包括 2 和 3，例如 3。

s 的代表性实例是 0。

在一方面，本发明提供了式(I)化合物，其中 R^1 表示：



在该方面， R^2 可以表示例如 H。

在该方面， R^3 可以表示例如 C_{1-4} 烷基，例如甲基。

在该方面， R^4 可以表示例如羟基。

在该方面， R^5 可以表示例如羟基。

在该方面， R^6 可以表示例如 H。

应该理解的是，本发明覆盖上文所述的各种实施方案和代表性实例的所有组合。还应该理解本发明包括其中特定基团或参数例如 R^7 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 、h、i、j、k、m、n、p 和 s 可能存在不止一次的式(I)化合物。在这类化合物中，应该理解各基团或参数独立地选自前面所列举的含义。

本发明化合物包括：

4"-O-{3-[3-(3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-6-O-甲基红霉素 A,

4"-O-{3-[3-(3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-7-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-阿奇霉素-11,12-碳酸酯,

4"-O-{3-[3-(3-(3-羧基-1,4-二氢-1-(吗啉-4-基)-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-6-O-甲基红霉素 A,

4"-O-{3-[3-(3-(3-羧基-1,4-二氢-1-甲氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-6-O-甲基红霉素 A,

4"-O-{3-[3-(3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-红霉素 A (9E)-肟,

4"-O-{3-[3-(3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-红霉素 A (9E)-甲基肟,

4"-O-[3-[3-(3-羧基-1-(*N,N*-二甲基氨基)-1,4-二氢-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基丙酰基]-6-O-甲基红霉素 A (9E)-肟,

4"-O-{3-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-6-O-甲基红霉素 A 乳糖酸盐(lactobionate salt),

4"-O-{3-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-6-O-甲基红霉素 A 柠檬酸盐,

4"-O-{3-[2-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-[1,7]萘啶-6-基硫基)-乙氨基]丙酰基}-6-O-甲基-红霉素 A,

4"-O-{3-[2-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-7-喹啉基)氧基乙氨基]丙酰基}-6-O-甲基红霉素 A,

4"-O-{3-[2-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-7-喹啉基)氧基乙氨基]丙酰基}-阿奇霉素,

4"-O-{3-[2-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-7-喹啉基)氧基乙氨基]丙酰基}-红霉素 A (9E)-肟,

4"-O-{3-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-阿奇霉素,

4"-O-{3-[3-(6-羧基-2,3-二氢-3-甲基-7-氧代-7*H*-[1,3,4]噁二嗪并(oxadiazino)[6,5,4-*ij*]喹啉-9-基)丙氨基]丙酰基}-6-O-甲基红霉素 A

4"-O-{3-[3-(6-羧基-2,3-二氢-3-甲基-7-氧代-7*H*-[1,3,4]噁二嗪并[6,5,4-*ij*]喹啉-9-基)丙氨基]丙酰基}-红霉素 A-(9E)-O-甲氧基甲基肟,

4"-O-{3-[[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙基]-甲氨基]-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"-O-(2-{2-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-[1,7]-萘啶-6-基硫基)-乙氨基}-乙基)-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯,

4"-O-{3-[2-(3-羧基-1,4-二氢-1-(*N,N*-二甲基氨基)-4-氧代-6-喹啉基)硫基乙氨基]丙酰基}-6-O-甲基红霉素 A,

4"-O-{3-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-(*N,N*-二甲基氨基)-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-红霉素 A-(9E)-肟-11,12-碳酸酯,

4"-O-{3-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-丙基}-6-O-甲基-红霉素 A,

4"-O-{2-[(2-{[3-羧基-1-(二甲基氨基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-萘啶-6-基]硫

基}乙基)氨基]乙基}-6-O-甲基-红霉素 A,

4"-O-{2-[(2-{[3-羧基-1-(二甲基氨基)-4-氧代-1,4-二氢-7-喹啉基]氧基}乙基)氨基]乙基}-6-O-甲基-红霉素 A,

4"-O-{3-[2-{[6-羧基-8-(二甲基氨基)-5-氧代-5,8-二氢-1,8-萘啶-3-基]硫基}乙氨基]丙酰基}-6-O-甲基红霉素 A,

4"-O-{3-[3-[6-羧基-8-(二甲基氨基)-5-氧代-5,8-二氢-1,8-萘啶-3-基]]丙氨基]丙酰基}-6-O-甲基红霉素 A,

4"-O-[3-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-1,4-二氢-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基]红霉素 A-(9E)-O-甲氧基甲基脞,

4"-O-{2-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]乙基}-6-O-甲基红霉素 A,

4"-O-{3-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-7-喹啉基氧基)丙氨基]丙酰基}-6-O-甲基红霉素 A,

4"-O-{2-[(2-{[3-羧基-1-(二甲基氨基)-4-氧代-1,4-二氢-7-喹啉基]氧基}乙基)甲氨基]乙基}-6-O-甲基-红霉素 A,

4"-O-{2-[(3-[3-羧基-1-(二甲基氨基)-4-氧代-1,4-二氢-6-喹啉基]丙基)甲氨基]乙基}-6-O-甲基-红霉素 A,

4"-O-{2-[(3-[3-羧基-1-(二甲基氨基)-4-氧代-1,4-二氢-6-喹啉基]丙基)甲氨基]乙基}-6-O-甲基-红霉素 A D-酒石酸盐,

4"-O-{2-[(3-[3-羧基-1-(二甲基氨基)-4-氧代-1,4-二氢-6-喹啉基]丙基)甲氨基]乙基}-6-O-甲基-红霉素 A 磷酸盐,

4"-O-{2-[(3-[3-羧基-1-(二甲基氨基)-4-氧代-1,4-二氢-6-喹啉基]丙基)甲氨基]乙基}-6-O-甲基-红霉素 A 延胡索酸盐,

4"-O-{2-[(3-[3-羧基-1-(吗啉-4-基)-4-氧代-1,4-二氢-6-喹啉基]丙基)氨基]乙基}-6-O-甲基-红霉素 A,

4"-O-{2-[(3-[3-羧基-1-(甲氨基)-4-氧代-1,4-二氢-6-喹啉基]丙基)氨基]乙基}-6-O-甲基-红霉素 A,

4"-O-{2-[(3-[3-羧基-1-(二甲基氨基)-4-氧代-1,4-二氢-6-喹啉基]丙基)甲氨基]乙基}-红霉素 A-(9E)-(氰基甲基)脞,

4"-O-{3-[3-[3-羧基-1-(二甲基氨基)-4-氧代-1,4-二氢-6-喹啉基]丙基)甲氨基]丙基}-6-O-甲基-红霉素 A,

4"-O-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-O-甲基脞-红霉素 A,

4"-O-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-O-甲氧基甲基脞-红霉素 A,

4"-O-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-乙基氨基甲酰基}-6-O-甲基-红霉素 A,

4"-O-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-乙基氨基甲酰基}-9-二氢-红霉素-9,11-乙缩醛(ethylidene acetal),

4"-O-{2-[2-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉(quinolyn)-6-硫基)-乙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-脞-红霉素 A,

4"-O-{2-[2-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-硫基)-乙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-脞-红霉素 A 三氟乙酸盐,

4"-O-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-脞-红霉素 A,

4"-O-{2-[2-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基硫基)-乙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-O-甲基脞-红霉素 A,

4"-O-{2-[2-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基硫基)-乙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-O-甲氧基甲基脞-红霉素 A,

4"-O-{2-[2-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基硫基)-乙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-O-甲氧基甲基脞-红霉素 A 三氟乙酸盐,

4"-O-{2-[2-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-硫基)-乙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-O-(2-二乙基氨基乙基)-脞-红霉素 A,

4"-O-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-O-(氰基甲基)脞-红霉素 A,

4"-O-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-O-(甲氧基羰基甲基)脞-红霉素 A,

4"-O-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-乙基氨基甲酰基}-9-O-(2-二乙基氨基乙基)-脞-红霉素 A,

4"-O-{3-[[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙基]-甲氨基]丙酰基}-6-O-甲基红霉素 A,

4"-O-{2-[[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙基]-环

丙基氨基]乙基}-阿奇霉素,

4"-O-{2-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙基]-氧基乙基}-阿奇霉素,

4"-O-{3-[3-(3-羧基-1-(N,N-二甲基氨基)-1,4-二氢-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-红霉素 A (9E)-2-(二乙基氨基)乙基肟,

4"-O-{3-[2-(3-羧基-1-(N,N-二甲基氨基)-1,4-二氢-4-氧代-7-喹啉基)氧基乙氨基]丙酰基}-红霉素 A (9E)-2-(二乙基氨基)乙基肟,

4"-O-{3-[2-{[6-羧基-8-(二甲基氨基)-5-氧代-5,8-二氢-1,8-萘啶-3-基]硫基}乙氨基]丙酰基}-红霉素 A (9E)-2-(二乙基氨基)乙基肟,

4"-O-{3-[3-[6-羧基-8-(二甲基氨基)-5-氧代-5,8-二氢-1,8-萘啶-3-基])丙氨基]丙酰基}-红霉素 A (9E)-2-(二乙基氨基)乙基肟,

4"-O-{3-[3-(3-羧基-1-(N,N-二甲基氨基)-1,4-二氢-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-红霉素 A (9E)-2-(N-吗啉基)乙基肟, 以及

4"-O-{2-[[3-(3-羧基-1-(N,N-二甲基氨基)-1,4-二氢-4-氧代-6-喹啉基)丙基]甲氨基]乙基}-阿奇霉素,

或其可药用衍生物。

特别的本发明化合物包括:

4"-O-{3-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-6-O-甲基红霉素 A; 和

4"-O-{3-[2-(3-羧基-1,4-二氢-1-(N,N-二甲基氨基)-4-氧代-6-喹啉基)硫基乙氨基]丙酰基}-6-O-甲基红霉素 A;

或其可药用衍生物。

本发明化合物具有对抗各种各样的临床致病性微生物的宽谱抗微生物活性, 特别是抗菌活性。采用标准微量滴定肉汤连续稀释测试, 发现本发明化合物具有对抗各种致病性微生物例如革兰氏阳性菌的有益活性水平。本发明化合物可以有效对抗各种菌株, 包括金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、粘膜炎莫拉菌(*Moraxella catarrhalis*)、化脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*)、流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*)、粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)、肺炎衣原体(*Chlamydia pneumoniae*)、肺炎枝原体(*Mycoplasma pneumoniae*)和嗜肺性军团病杆菌(*Legionella pneumophila*)。本发明化合物还可以有效对抗各种抗性株, 例如红霉素抗性株。因此, 例如

本发明化合物可以有效对抗肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、化脓链球菌和金黄色葡萄球菌的红霉素抗性株。

因此,本发明化合物可用于治疗人和动物中各种由致病性微生物、特别是细菌引起的疾病。应该理解,这里所称治疗包括对所指症状的急性治疗或预防以及缓解。

此外,相对于常规截短侧耳素(pleuromutilin)衍生的化合物而言,据信一种或多种式(I)化合物具有提高了的生物利用度和/或 pKa。因此,这类一种或多种化合物特别适合口服给药。此外,本发明化合物可能比其它已知的截短侧耳素衍生物具有更好的物理性质例如结晶性。

相对于类似的已知化合物而言,本发明化合物还可能更有效,显示出更强的选择性,具有更小的副作用,具有更长的作用持续时间,通过优选途径更易生物利用,具有更适宜的药效或药代动力学性质。

因此,本发明另一方面我们提供了用于治疗的式(I)化合物或其可药用衍生物。

本发明另一方面我们提供了用于治疗或预防人或动物机体内全身性或局部性微生物感染的式(I)化合物或其可药用衍生物。

本发明再一方面我们提供了式(I)化合物或其可药用衍生物在制备用于治疗或预防人或动物机体内全身性或局部性微生物感染的药物中的用途。

本发明又一方面我们提供了治疗人或非人动物机体以对抗微生物感染的方法,所述方法包括向需要该治疗的机体给药有效量的式(I)化合物或其可药用衍生物。

在用于治疗时,尽管本发明化合物可以以粗化学品形式给药,但是优选将活性成分以药物制剂形式递送,例如将药剂与根据预期给药途径和标准药理学实践而言适宜的药物赋形剂、稀释剂或载体相混合。

因此在一方面,本发明提供了药物组合物或制剂,其中含有本发明化合物或其可药用衍生物和可药用赋形剂、稀释剂和/或载体。该赋形剂、稀释剂和/或载体在可与制剂中其它成分配伍方面必须是"可接受的",且对其受试者无害。

在另一方面,本发明提供了用于治疗、特别是治疗患有容易通过抗微生物化合物获得改善的病症的人或动物对象的药物组合物,其中含有本发明化合物或其可药用衍生物作为活性成分以及可药用赋形剂、稀释剂和/或载体。

在另一方面,本发明提供了药物组合物,其中含有治疗有效量的本发明化合物和可药用赋形剂、稀释剂和/或载体(包括其组合(combination))。

本发明进一步提供了制备药物组合物的方法,所述方法包括将本发明化合物或其可药用衍生物与可药用赋形剂、稀释剂和/或载体一起混合。

可以将本发明化合物配制成以任何常规方式给药用于人用或兽用药品,因此本发明范围包括适合用于人用或兽用药品的药物组合物,其中含有本发明化合物。这类组合物可以以常规方式递送使用,同时借助于一种或多种适宜的赋形剂、稀释剂和/或载体。用于治疗用途的可接受的赋形剂、稀释剂和载体是药物领域众所周知的,描述在例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro 著, 1985)中。选择药物赋形剂、稀释剂和/或载体可以根据预期的给药途径和标准药学实践进行。药物组合物可以含有赋形剂、稀释剂和/或载体或者除此之外,还可以含有任何适宜的(一种或多种)粘合剂、润滑剂、助悬剂、包衣剂、增溶剂。

药物组合物中可以含有防腐剂、稳定剂、染料甚至调味剂。防腐剂的实例包括苯甲酸钠、山梨酸和对羟基苯甲酸的酯。也可以使用抗氧化剂和助悬剂。

对于部分实施方案,本发明的药剂也可以与环糊精联合使用。已知环糊精与药物分子形成包合(inclusion)或非包合络合物。形成药物-环糊精络合物可以改良药物分子的溶解性、溶出速率、生物利用度和/或稳定性。药物-环糊精络合物通常适用于大部分剂型和给药途径。作为与药物直接络合的替代方式,可以使用环糊精作为辅助添加剂,例如作为载体、稀释剂或增溶剂。 α -、 β -和 γ -环糊精是最常用的,其适宜实例描述在 WO 91/11172、WO 94/02518 和 WO 98/55148 中。

本发明化合物可以采用已知的研磨方法例如湿法研磨进行研磨,得到适合片剂和其它制剂类型的粒径。本发明化合物的细分(纳微粒)制剂可以通过本领域已知的各种方法制备,参见例如国际专利申请号 WO 02/00196 (SmithKline Beecham)。

给药(递送)途径包括但不限于下述中的一种或多种:口服(例如片剂、胶囊剂、或可摄入的溶液剂形式)、局部、粘膜(例如鼻腔喷雾剂或吸入气雾剂)、鼻、肠胃外(例如注射形式)、胃肠道、脊柱内、腹膜内、肌肉内、静脉内、子宫内、眼内、皮内、颅内、气管内、阴道内、脑室内、大脑内、皮下、眼的

(包括玻璃体内或 intracameral)、经皮、直肠、口含(buccal)、硬膜外和舌下给药。

根据不同的递送体系可能有不同的组合物/制剂要求。举例来说,可以将本发明药物组合物配制成使用微型泵或通过粘膜途径递送,例如鼻腔喷雾剂或吸入气雾剂或可摄入的溶液剂,或者肠胃外通过例如静脉内、肌内或皮下途径递送,其中组合物被配制成可注射形式。或者,也可以将制剂设计成通过两种途径递送。

当将药剂以经粘膜方式通过胃肠道粘膜递送时,其在转运通过胃肠道期间应当能够保持稳定;例如,其应当耐受蛋白水解降解、在酸性 pH 下稳定且能耐受胆汁的清洁效应。

如果适合的话,药物组合物可以以栓剂或阴道栓剂形式通过吸入给药,以洗剂、溶液剂、乳剂、软膏剂或扑粉形式通过局部给药,采用皮肤贴剂形式给药,以含有赋形剂例如淀粉或乳糖的片剂形式给药,或者以单独或与赋形剂混合的胶囊剂或卵泡(ovules)形式给药,或者以含有调味剂或着色剂的酏剂、溶液剂或混悬剂形式给药,或者它们也可以通过肠胃外注射,例如静脉内、肌内或皮下。对于肠胃外给药而言,组合物最好以无菌水溶液剂形式使用,其中可以含有其它物质例如足以使溶液与血液等渗的盐或单糖。对于口含或舌下给药,可以将组合物按照常规方式配制的片剂或锭剂形式给药。

应该理解,并非所有化合物都必须通过相同途径给药。类似地,如果组合物含有不止一种活性成分,则这些组分可以通过不同途径给药。

本发明组合物包括那些以特别配制用于肠胃外、口服、口含、直肠、局部、植入、眼内、鼻腔或泌尿生殖器使用形式的组合物。对于一些应用,将本发明药剂全身性给药(例如口服、口含、舌下),更优选口服给药。因此,优选该药剂为适合口服给药的形式。

如果本发明化合物通过肠胃外给药的话,所述给药方式的实例包括下述中的一种或多种:静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌内或皮下给药药剂和/或采用输注技术给药。

对于肠胃外给药而言,化合物最好以无菌水溶液剂形式使用,其中可以含有其它物质,例如足以使溶液与血液等渗的盐或葡萄糖。如果需要的话,这种水溶液应当是被稳定缓冲后的(优选 pH 为 3-9)。在无菌条件下制备适宜的肠胃外制剂,可以方便地通过本领域技术人员熟知的标准药学技术实现。

可以将本发明化合物配制成通过注射用于人用或兽用药品(例如静脉内快速浓注或输注或者通过肌内、皮下或鞘内途径),且如果需要加入防腐剂的话,可以以单位剂型形式存在于安瓿或其它单位剂量容器、或多剂量容器中。注射用组合物可以为混悬剂、溶液剂或乳剂形式,在油性或水性载体中,且可以含有配制剂例如助悬剂、稳定剂、增溶剂和/或分散剂。或者,活性成分还可以是无菌粉末形式,用于与适宜载体如无菌无热原水在使用前重新配制(reconstitution)。

本发明化合物可以以片剂、胶囊剂、卵泡、酏剂、溶液剂或混悬剂形式给药(例如口服或局部),其中可以含有调味剂或着色剂,用于即时、延迟、限制、持续、脉冲式或控制释出应用。

本发明化合物还可以以适合口服或口含给药的形式用于人用或兽用,例如为溶液剂、凝胶剂、糖浆剂、口洗剂或混悬剂形式,或者为与水或其它适宜载体在使用前重新配制的干燥粉末形式,其中任选含有调味剂或着色剂。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、粉剂、糊剂、颗粒剂、弹丸剂(bullet)或预混制剂。用于口服的固体和液体组合物可以按照本领域熟知的方法制备。这类组合物还可以含有一种或多种固体或液体形式的可药用载体和赋形剂。

片剂可以含有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,崩解剂例如淀粉(优选玉米、马铃薯或木薯淀粉)、淀粉乙醇酸钠、交联羧甲基纤维素钠和某些硅酸盐络合物,以及制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、甘油二十二烷酸酯和滑石。

相似类型的固体组合物也可用作明胶胶囊剂中的填充剂。在该方面优选的赋形剂包括乳糖、淀粉、纤维素、乳糖或高分子量聚乙二醇。对于含水混悬剂和/或酏剂而言,药剂可以与各种甜味剂或调味剂、着色物质或染料、乳化剂和/或助悬剂以及稀释剂例如水、乙醇、丙二醇和甘油及其组合物混合。

本发明化合物还可以以液体兽用顿服药(drench)形式的兽用药经口给药,例如活性成分和可药用载体或赋形剂的溶液剂、混悬剂或分散体。

本发明化合物还可以配制成例如含有用于人用或兽用药品的常规栓剂

基质的栓剂形式或者含有常规阴道栓剂基质的阴道栓剂形式。

本发明化合物可以配制成用于局部给药，以软膏剂、乳剂、凝胶剂、水凝胶剂、洗剂、溶液剂、香波、粉剂(包括喷雾剂或扑粉)、阴道栓剂、棉塞、喷雾剂、洗液(dip)、气雾剂、滴剂(例如眼或鼻滴剂)或者倾泻剂(pour-on)形式用于人用和兽用药品中。

为了向皮肤局部应用，可以将本发明药剂配制成适宜的软膏剂，其中含有悬浮或溶解在例如含有下述中一种或多种的混合物中的活性化合物：矿物油、液体石蜡、白石蜡、丙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。

或者，也可以将其配制成悬浮或溶解在例如下述中的一种或多种的混合物中的适宜洗剂或乳剂：矿物油、脱水山梨醇单硬脂酸酯、聚乙二醇、液体石蜡、聚山梨酯 60、十六烷基酯蜡、十六十八醇(cetearyl alcohol)、2-辛基十二烷醇、苜醇和水。

化合物还可以通过真皮或经皮给药，例如使用皮肤贴剂。

对于眼用，可以将化合物配制成在等渗、调节过 pH 的无菌盐水中的微粉化混悬剂，或者优选为在等渗、调节过 pH 的无菌盐水中的溶液剂，其中任选含有防腐剂例如苯扎氯铵(benzylalkonium chloride)。或者，也可以将其配制在软膏剂例如矿脂中。

如上所示，本发明化合物可以鼻内或吸入给药，从而方便地以来自加压容器、泵、雾化器或喷雾器中的干粉吸入剂或气溶胶喷雾剂形式递送，同时使用适宜的推进剂例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、氢氟烷如 1,1,1,2-四氟乙烷(HFA 134AT[™])或 1,1,1,2,3,3,3-八氟丙烷(HFA 227EA)、二氧化碳或者其它适宜的气体。对于加压气雾剂而言，剂量单位可以通过提供一阀门以递送计量用量。加压容器、泵、雾化器或喷雾器可以含有活性化合物的溶液或悬浮液，例如使用乙醇和推进剂的混合物作为溶剂，此外其还可以含有润滑剂，例如去水山梨糖醇三油酸酯。

可以将吸入器或吹入器中使用的胶囊剂和柱(cartridge)(例如由明胶制得)配制成含有所述化合物与适宜粉末基质如乳糖或淀粉的粉末混合物。

对于通过吸入局部给药而言，可以将本发明化合物通过喷雾器递送用于人用或兽用药品。

本发明化合物还可以与其它治疗剂组合使用。因此在又一方面，本发明提供了组合药物(combination)，其中含有本发明化合物或其可药用衍生物和

其它治疗剂。

当本发明化合物或其可药用衍生物与对抗相同疾病的第二治疗活性剂组合使用时，每种化合物的剂量可以与单独使用该化合物时的剂量不同。本领域技术人员可以方便地确定适宜的剂量。应该理解，在治疗中需要本发明化合物的用量取决于待治疗病症的性质和患者年龄及情况，这最终可以由主治医生或兽医判断。如果适合的话，本发明化合物可以例如与其它活性成分例如皮质类固醇或抗真菌剂组合用于局部给药。

前面所称组合给药可以方便地以药物制剂形式使用，因此含有上述组合药物和可药用载体或赋形剂的药物制剂构成了本发明又一方面。这类组合药物中的各个组分可以分开或者组合药物制剂形式通过任意的常规途径连续或同时给药。

当连续给药时，本发明化合物或第二治疗剂均可以首先施用。当同时给药时，该组合药物可以以同一或不同的药物组合物形式给药。

当组合在相同制剂中时，应该理解两种化合物必须是稳定的，并且相互以及与制剂中的其它组分能够配伍。当单独配制时，它们可以以任意的常规制剂形式，通常以本领域对于这类化合物已知的方式提供。

所述组合物可以含有 0.01-99%活性物质。对于局部给药而言，例如该组合物通常可以含有 0.01-10%、更优选 0.01-1%活性物质。

通常，医生可以确定最适合于个体患者的实际剂量。针对任何特定个体的具体剂量水平和给药频率可以不同，取决于各种因素，包括：所使用具体化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用时间、年龄、体重、一般健康状况、性别、食欲、给药方式和时间、排泄速率、药物组合情况、具体病症的严重程度、以及个体正在接受的治疗。

对于针对人的口服和肠胃外给药而言，药剂的日剂量水平可以是单份或分份剂量。

对于全身性给药，用于成人治疗的日剂量可以为 2-100mg/kg 体重，优选为 5-60mg/kg 体重，其可以以每日剂量 1-4 次给药，这取决于例如给药途径和患者病症。当组合物含有剂量单位时，每个单位优选含有 200mg 至 1g 活性成分。治疗持续时间可以通过响应速率确定而不是通过任意天数确定。

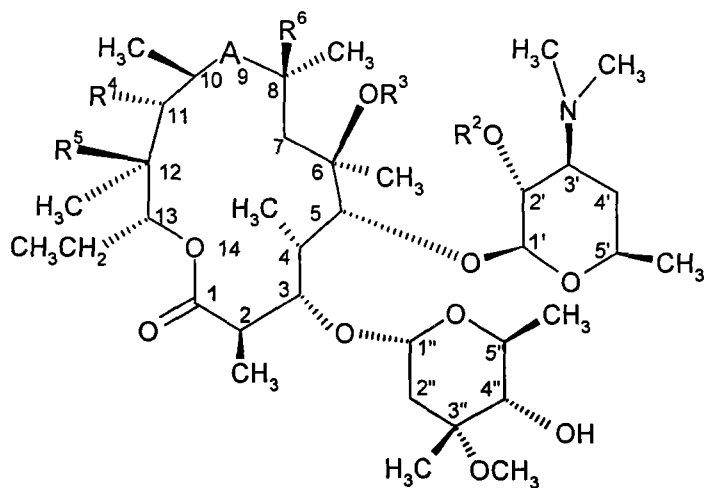
通式(I)化合物及其可药用衍生物可以由下文中概述的一般方法制备，所述方法构成了本发明又一方面。在下面的描述中，除非另有描述，基团 R^1

至 R^{41} 、U、V、W、X、Y、Z、d、e、f、g、h、i、j、k、m、n、p、q、r 和 s 具有如式(I)化合物中定义的含义。

基团 $U^{1z}R^{14z}$ 、 $U^{2z}R^{14z}$ 、 Z^zR^{14z} 和 R^{14z} 是如式(I)中定义的 U^1R^{14} 、 U^2R^{14} 、 ZR^{14} 和 R^{14} 或者可转化为 U^1R^{14} 、 U^2R^{14} 、 ZR^{14} 和 R^{14} 的基团。在下述反应中如果需要保护基团的话,通常进行基团 $U^{1z}R^{14z}$ 、 $U^{2z}R^{14z}$ 、 Z^zR^{14z} 或 R^{14z} 向 U^1R^{14} 、 U^2R^{14} 、 ZR^{14} 或 R^{14} 基团的转化。有关保护这类基团的方法以及裂解所得到的被保护衍生物的方法的广泛讨论参见例如 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* 第2版, John Wiley & Son, Inc 1991 和 P.J. Kocienski, *保护基团*, Georg Thieme Verlag 1994, 在此将其引入作为参考。适宜的氨基保护基团的实例包括酰基类型保护基团(例如甲酰基、三氟乙酰基和乙酰基)、芳香族尿烷(urethane)类型保护基团(例如苄氧羰基(Cbz)和被取代的 Cbz、以及 9-苄基甲氧基羰基(Fmoc))、脂肪族尿烷保护基团(例如叔丁氧羰基(Boc)、异丙氧羰基和环己氧羰基)和烷基类型保护基团(例如苄基、三苯甲基和氯代三苯甲基)。适宜的氧保护基团的实例可以包括例如烷基甲硅烷基,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。羟基可以通过例如乙酸酐、苯甲酸酐或三烷基甲硅烷基氯化物在疏质子溶剂中的反应进行保护。疏质子溶剂的实例是二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、四氢呋喃等。

通式(I)化合物及其衍生物可以通过本领域已知的常规方法纯化。例如,所述化合物可以使用酸例如甲酸或三氟乙酸的水溶液与有机共溶剂例如乙腈或甲醇,通过 HPLC 纯化。

在本发明一个实施方案中,其中 R^{13} 是 $-OC(O)(CH_2)_dU^1R^{14}$ 且 d 是整数 2-5 的式(I)化合物,可以通过将其中 R^2 可以是羟基保护基团的式(II)的 4'' 羟基化合物与被适当活化和保护的羧酸(III)衍生物反应,然后视需要接着除去羟基保护基团 R^2 , 并将 $U^{1z}R^{14z}$ 基团转化为 U^1R^{14} 制备得到。

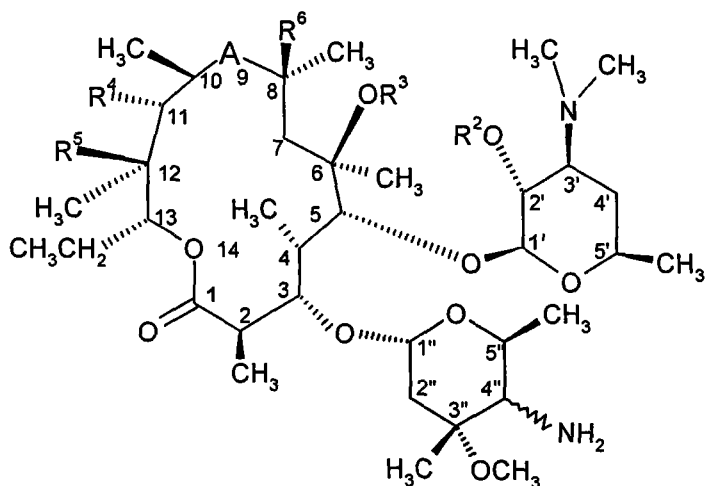


(II)



(III)

其中 R^{13} 是 $-\text{NHC(O)(CH}_2\text{)}_d\text{U}^1\text{R}^{14}$ 且 d 是整数 2-5 的式(I)化合物可以通过使式(IIA)的 4'' 胺化合物与式(IIIA)的羧酸化合物、或其被适当活化和保护的衍生物反应, 然后视需要接着将 $\text{U}^{1z}\text{R}^{14z}$ 基团转化为 U^1R^{14} 制备得到。



(IIA)

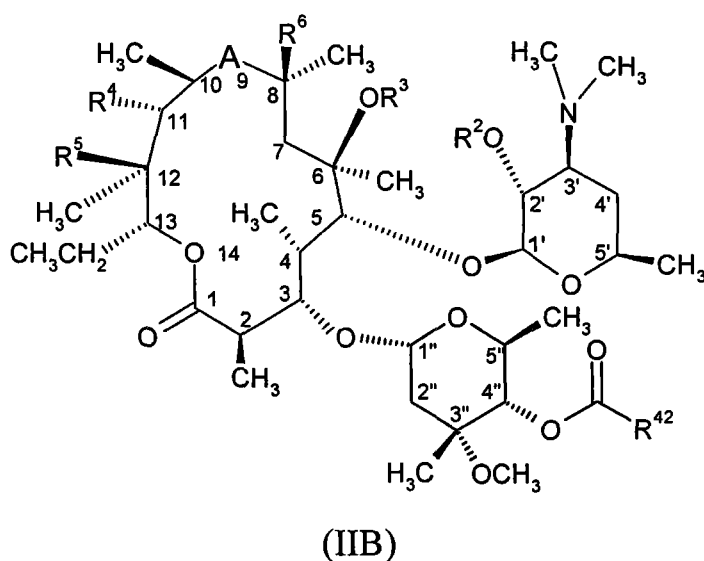


(IIIA)

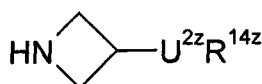
式(III)或(IIIA)化合物中羧基被适当活化的衍生物包括相应的酰基卤化物、混合酐或活化酯例如硫代酸酯(thioester)。上述反应优选在适宜的疏质子溶剂例如卤代烃(如二氯甲烷)或 N,N -二甲基甲酰胺中、任选在叔有机碱例如二甲基氨基吡啶或三乙胺存在下或者在无机碱(如氢氧化钠)存在下、在 $0^\circ\text{--}120^\circ\text{C}$ 的温度下进行。式(II)或(IIA)和(III)或(IIIA)化合物还可以在碳化二亚胺例如二环己基碳化二亚胺(DCC)存在下进行反应。

在本发明另一个实施方案中, 其中 R^{13} 是 $-\text{OC(O)N(R}^{15}\text{)(CH}_2\text{)}_d\text{U}^1\text{R}^{14}$ 、

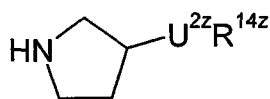
$\text{-OC(O)-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{-U}^2\text{R}^{14}$ 、 $\text{-OC(O)-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{-U}^2\text{R}^{14}$ 或 $\text{-OC(O)-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{-U}^2\text{R}^{14}$ 的式(I)化合物，
 可以通过使其中 R^2 是任选的羟基保护基团且 R^{42} 是活化基团例如咪唑基或卤素的被适当活化的式(IIB)化合物与胺(IV)、(IVA)、(IVB)或(IVC)的被适当保护的衍生物反应，然后视需要接着除去羟基保护基团 R^2 ，并将 $\text{U}^{1z}\text{R}^{14z}$ 或 $\text{U}^{2z}\text{R}^{14z}$ 基团转化为 U^1R^{14} 或 U^2R^{14} 制备得到。



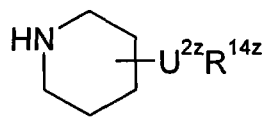
(IV)



(IVA)



(IVB)

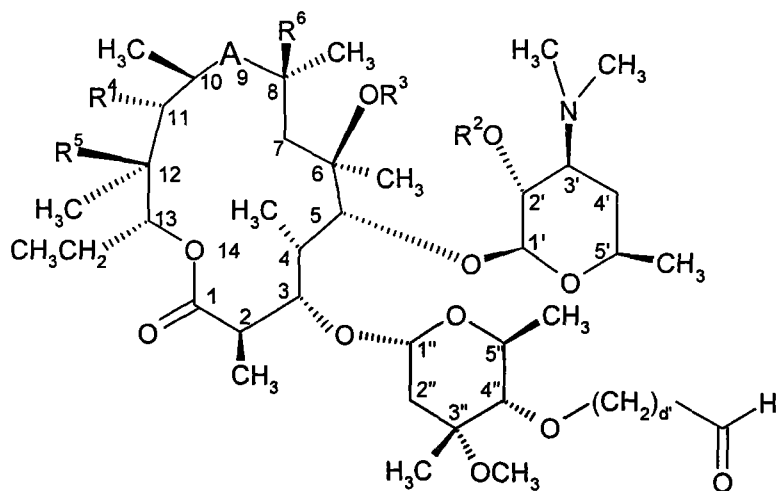


(IVC)

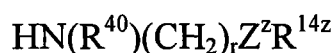
上述反应优选在适宜的疏质子溶剂例如 N,N -二甲基甲酰胺中、在有机碱例如 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)存在下进行。

在本发明另一个实施方案中，其中 R^{13} 是 $\text{-O(CH}_2\text{)}_d\text{U}^1\text{R}^{14}$ 、 U^1 是 $\text{-Y(CH}_2\text{)}_r\text{-}$ 或 $\text{-Y(CH}_2\text{)}_r\text{-}$ 、且 Y 是 $\text{-N(R}^{40})\text{-}$ 的式(I)化合物，可以通过使其中 A 、 R^4 和 R^5 可以被适当保护且 d 是整数 1-4 的式(IIC)的 4'' 醛化合物与被适当保护的胺(V)或(VA)衍生物反应，然后视需要接着除去羟基保护基团 R^2 ，并将 Z^zR^{14z} 或

R^{14z} 基团转化为 ZR^{14} 或 R^{14} 制备得到。



(IIC)



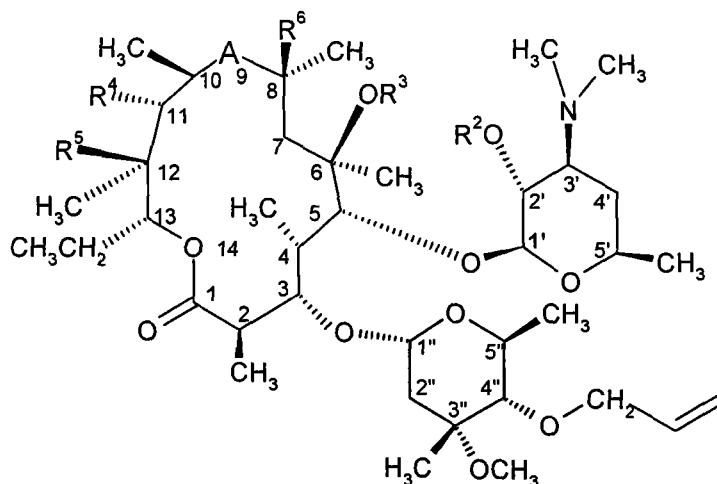
(V)



(VA)

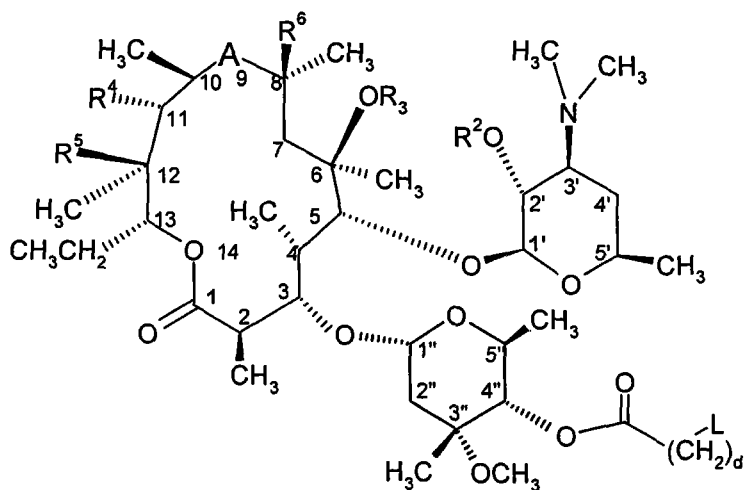
上述还原胺化反应优选在溶剂例如甲醇和 DMF 中、在中性至弱酸性条件下进行。适宜的还原剂是例如氰基硼氢化钠，调节酸度的适宜试剂是乙酸和乙酸钠。

其中 d' 是 1 的式(IIC)化合物可以由被适当保护的式(VI)化合物通过使用例如四氧化锇和高碘酸钠进行氧化裂解制备得到。当 d' 是 2 时，被适当保护的式(VI)化合物使用 9-BBN、或者其它适宜的硼烷硼氢化后，接着用过氧化物处理，然后氧化得到其中 d' 是 2 的式(IIC)化合物。对于 d' = 3 或 4 时，式(VI)化合物可以使用被适当官能化的烯烃例如丁-2-烯-1,4-二醇，使用烯烃交联-易位反应(metathesis)(H.E. Blackwell 等人. J. Am. Chem. Soc., **2000**, 122, 58-71)扩链，然后将末端醇双键还原和氧化。式(VI)化合物可以通过将被适当保护的 4'' 羟基化合物钨催化烯丙基化来形成，例如当 A 是 -C(O)- 时，通过 2',11-双-甲硅烷基化，然后通过 12-OH 和醇例如甲醇相互反应，将 9-酮转化为二环缩酮。



(VI)

在本发明另一个实施方案中，其中 R^{13} 是 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_d\text{U}^1\text{R}^{14}$ 、 d 是整数 2-5、 U^1 是 $-\text{Y}(\text{CH}_2)_r\text{Z}-$ 、且 Y 是 $-\text{N}(\text{R}^{40})-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ 的式(I)化合物可以通过使式(VII)化合物

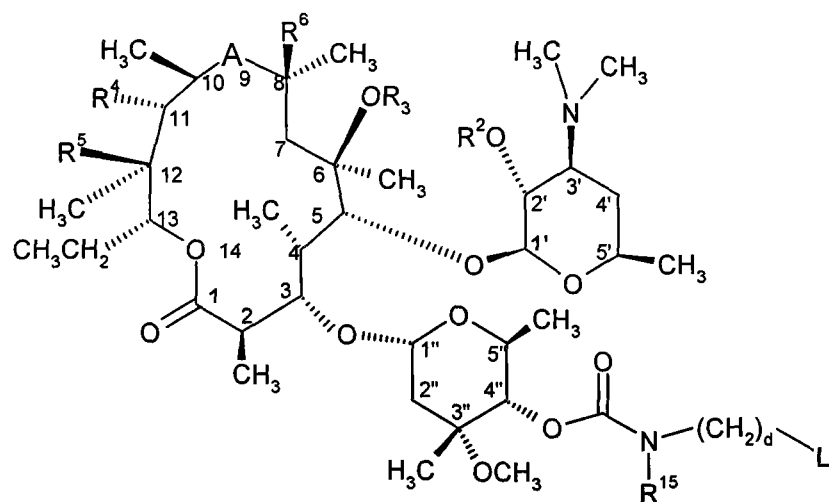


(VII)

其中 d 是整数 2-5 且 L 是适宜的离去基团，

与 $\text{HU}^{1z}\text{R}^{14z}$ (VIII) 反应制备得到，其中 Y 是 $-\text{N}(\text{R}^{40})-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ 。

类似地，其中 R^{13} 是 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{CH}_2)_d\text{U}^1\text{R}^{14}$ 、 U^1 是 $-\text{Y}(\text{CH}_2)_r\text{Z}-$ 或 $-\text{Y}(\text{CH}_2)_r-$ 、且 Y 是 $-\text{N}(\text{R}^{40})-$ 或 $-\text{S}-$ 的式(I)化合物可以通过使式(VIIA)化合物

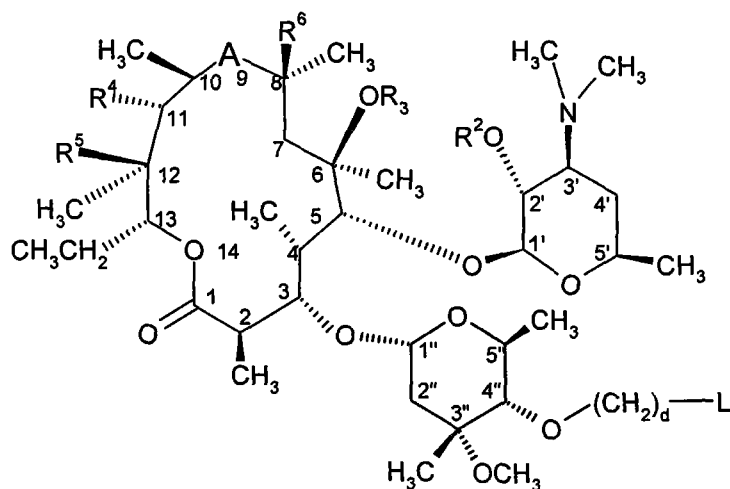


(VIIA)

其中 d 是整数 2-5 且 L 是适宜的离去基团,

与 $\text{HU}^{1z}\text{R}^{14z}$ (VIII) 反应制备得到, 其中 Y 是 $-\text{N}(\text{R}^{40})-$ 或 $-\text{S}-$ 。

类似地, 其中 R^{13} 是 $-O(CH_2)_dU^1R^{14}$ 、 U 是 $-Y(CH_2)_rZ-$ 或 $-Y(CH_2)_r-$ 、且 Y 是 $-N(R^{40})-$ 或 $-S-$ 的式(I)化合物可以通过使式(VIIB)化合物

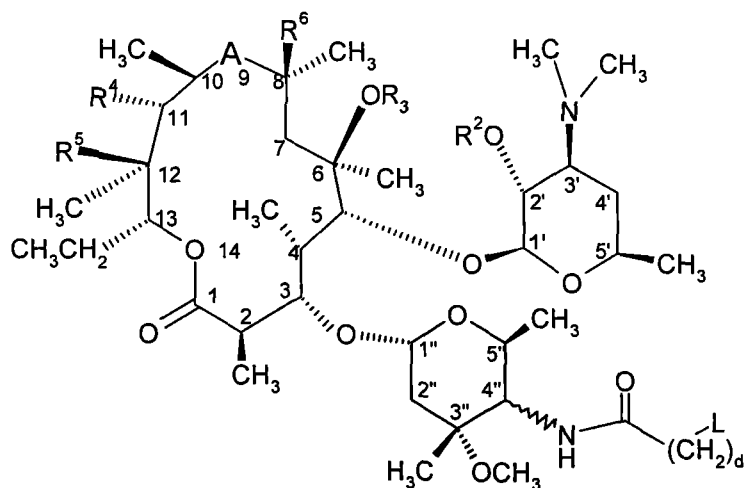


(VIIB)

其中 d 是整数 2-5 且 L 是适宜的离去基团,

与 $\text{HU}^{1z}\text{R}^{14z}$ (VIII) 反应制备得到, 其中 Y 是 $\text{-N(R}^{40}\text{)-}$ 或 -S- 。

此外，其中 R^{13} 是 $-NHC(O)(CH_2)_dU^1R^{14}$ 、 d 是整数 2-5、 U^1 是 $-Y(CH_2)_rZ-$ 或 $-Y(CH_2)_r-$ 、且 Y 是 $-N(R^{40})-$ 或 $-S-$ 的式(I)化合物可以通过使式(VIIC)化合物



(VIIC)

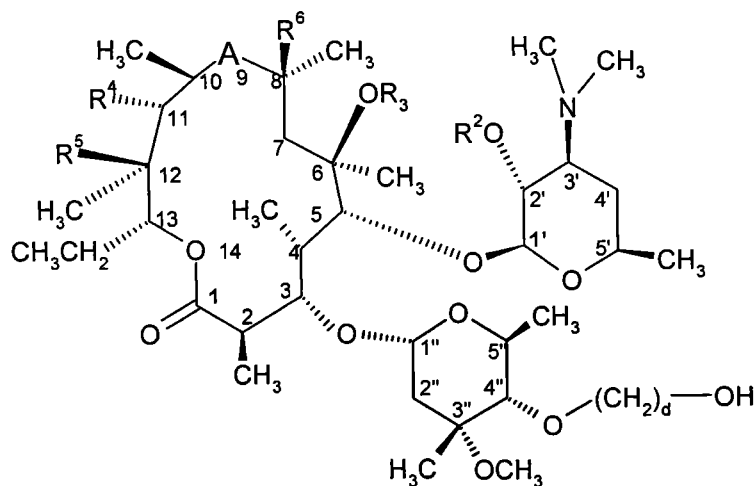
其中 d 是整数 2-5 且 L 是适宜的离去基团,

与 $\text{HU}^{12}\text{R}^{14\text{z}}$ (VIII) 反应制备得到, 其中 Y 是 $-\text{N}(\text{R}^{40})-$ 或 $-\text{S}-$ 。

(VII)、(VIIA)、(VIIB) 或 (VIIC) 与 (VIII) 之间的反应优选在溶剂例如卤代烃(如二氯甲烷)、醚(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, 在碱存在下进行, 然后如果需要的话除去羟基保护基团 R^2 , 并将 $\text{U}^{12}\text{R}^{14\text{z}}$ 基团转化为 U^1R^{14} 。可使用的碱实例包括有机碱例如二异丙基乙基胺、三乙胺和 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯, 和无机碱例如氢氧化钾、氢氧化铯、氢氧化四烷基铵、氯化钠和氯化钾。上述反应适合的离去基团包括卤根(halide)(例如氯根(chloride)、溴根(bromide)或碘根(iodide))或磺酰氧基(例如甲苯磺酰氧基或甲磺酰氧基)。

式(VII)和(VIIC)化合物可以通过使其中 R^2 是羟基保护基团的式(II)或(IIA)化合物与羧酸 $\text{HOC}(\text{O})(\text{CH}_2)_d\text{L}$ (IX) 被适当活化的衍生物反应来制备, 其中 L 是如上定义的适宜的离去基团。羧基被适当活化的衍生物是上述羧酸(III)或(IIIA)中定义的那些衍生物。该反应使用如上式(II)或(IIA)化合物与羧酸(III)或(IIIA)反应中所述的条件来进行。

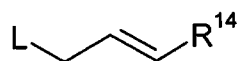
在本发明另一个实施方案中, 其中 R^{13} 是 $-\text{O}(\text{CH}_2)_d\text{U}^1\text{R}^{14}$ 、 U^1 是 $-\text{O}(\text{CH}_2)_r\text{Z}-$ 或 $-\text{O}(\text{CH}_2)_r-$ 的式(I)化合物可以通过使式(X)化合物



(X)

其中 d 是整数 2-5,

与适宜的式 $HU^{1z}R^{14z}$ (VIII) 化合物例如式 (XI) 化合物

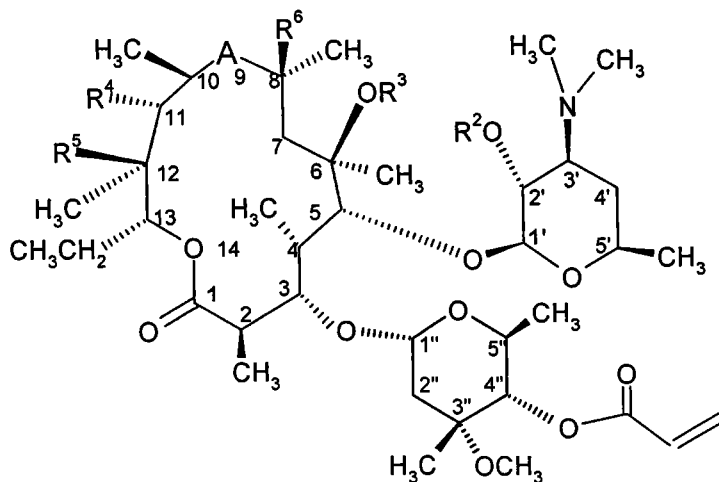


(XI)

其中 L 是适宜的离去基团,

在催化剂例如四(三苯基膦)合钯存在下反应制备得到。

在本发明优选的实施方案中, 其中 R^{13} 是 $-OC(O)(CH_2)_dU^1R^{14}$ 、 d 是 2、 U^1 定义同上且 Y 是 $-N(R^{40})$ -或 $-S$ -的式 (I) 化合物, 可以通过使其中 R^2 是任选的羟基保护基团的式 (XII) 化合物



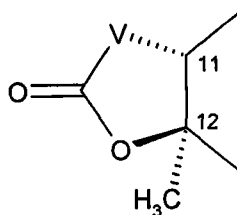
(XII)

与式 $HU^{1z}R^{14z}$ (VIII) 化合物的迈克尔加成(Michael)反应制备得到。该反应适宜在溶剂例如二甲亚砜、 N,N -二甲基甲酰胺、1-甲基-吡咯烷酮、卤代烃(如

二氯甲烷)、醚(如四氢呋喃或二甲氧基乙烷)、乙腈或醇(如甲醇或异丙醇)等中、在碱存在下进行,然后如果需要的话除去羟基保护基团 R^2 , 并将 $U^{1z}R^{14z}$ 基团转化为 U^1R^{14} 。类似地, 其中 R^1 是 $-OC(O)(CH_2)_dU^1R^{14}$ 、 d 是 2、 U^1 定义同上且 Y 是 $-O-$ 的式(I)化合物还可以在溶剂例如二甲亚砜、 N,N -二甲基甲酰胺、1-甲基-吡咯烷酮、卤代烃(如二氯甲烷)、醚(如四氢呋喃或二甲氧基乙烷)或乙腈中、在碱存在下通过迈克尔加成反应来制备。

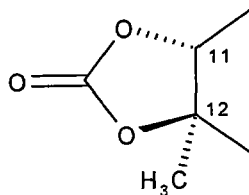
可以将式(I)化合物转化为其它式(I)化合物。因此, 其中 Y 是 $-S(O)_s-$ 且 s 是 1 或 2 的式(I)化合物, 可以通过氧化其中 s 是 0 的相应式(I)化合物制备得到。上述氧化反应优选使用过酸例如过氧苯甲酸进行, 然后用磷例如三苯基磷处理。该反应适合在有机溶剂例如二氯甲烷中进行。其中 Y 是 $-N(R^{40})-$ 且 R^{40} 是 C_{1-4} 烷基的式(I)化合物可以由其中 R^{40} 是氢的化合物通过还原烷基化反应制备得到。其中 Y 是 $-N(R^{40})-$ 且 R^{40} 是乙酰基或苯甲酰基的式(I)化合物可以由其中 R^{40} 是氢的化合物通过酰化反应制备得到。

式(II)、(IIA)和(IIB)化合物, 其中 A 是 $-C(O)-$ 、 $-N(R^7)-CH_2-$ 或 $-CH(NR^8R^9)-$, R^4 或 R^5 是羟基或者 R^4 和 R^5 与间隔原子一起形成具有以下结构的环状基团:



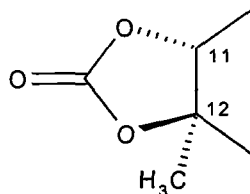
其中 V 是选自 $-O-$ 和 $-N(R^{17})-$ 的二价基团, 且 R^3 是 C_{1-4} 烷基、或任选被 9-或 10-员稠合二环杂芳基取代的 C_{3-6} 烯基, 是已知的化合物, 或者它们也可以按照本领域已知的类似方法制备。因此, 它们可以按照 EP 0 307 177、EP 0 248 279、WO 00/78773 和 WO 97/42204 中描述的方法制备。

式(II)、(IIA)、(IIB)和(IIC)化合物, 其中 A 是 $-N(CH_3)-CH_2-$, R^4 或 R^5 是羟基或者 R^4 和 R^5 与间隔原子一起形成具有以下结构的环状基团:



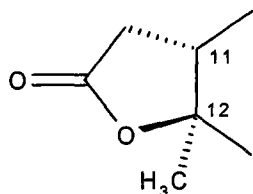
且 R^6 是氢, 是已知的化合物, 或者它们也可以按照本领域已知的类似方法制备。因此, 它们可以按照 EP 0 508 699、J.Chem. Res. Synop. (1988, 第 152-153 页)和 US 6 262 030 中描述的方法制备。

式(II)、(IIA)和(IIB)化合物, 其中 A 是 $-C(=NR^{10})-$, R^4 或 R^5 是羟基或者 R^4 和 R^5 与间隔原子一起形成具有以下结构的环状基团:

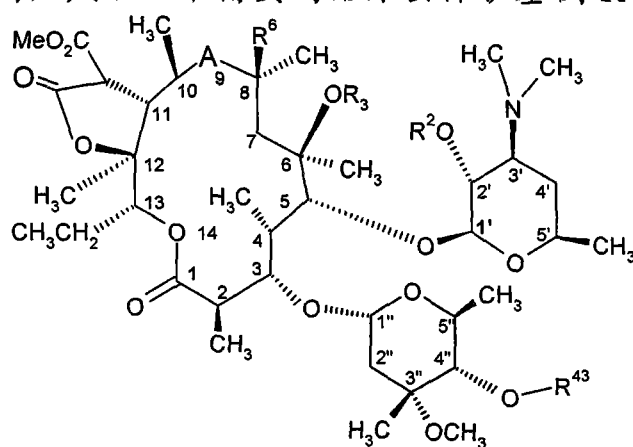


且 R⁶ 是氢，是已知的化合物，或者它们也可以按照本领域已知的类似方法制备。因此，它们可以按照 EP 0 284 203 中描述的方法制备。

式(II)、(IIA)、(IIB)和(IIC)化合物, 其中 A 是 -C(O)-, R⁴ 和 R⁵ 与间隔原子一起形成具有以下结构的环状基团:



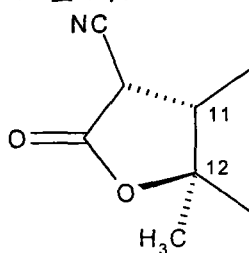
R⁶是氢且R³是C₁₋₄烷基，可以通过脱羧基化式(XIII)化合物制备得到，其中R⁴³是羟基保护基团，然后如果需要的话除去保护基团R²或R⁴³。



(XIII)

上述脱羧基化可以在锂盐例如氯化锂存在下、优选在有机溶剂例如二甲亚砜中进行。

式(II)、(IIA)、(IIB)和(IIC)化合物, 其中 A 是 -C(O)-, R⁴ 和 R⁵ 与间隔原子一起形成具有以下结构的环状基团:



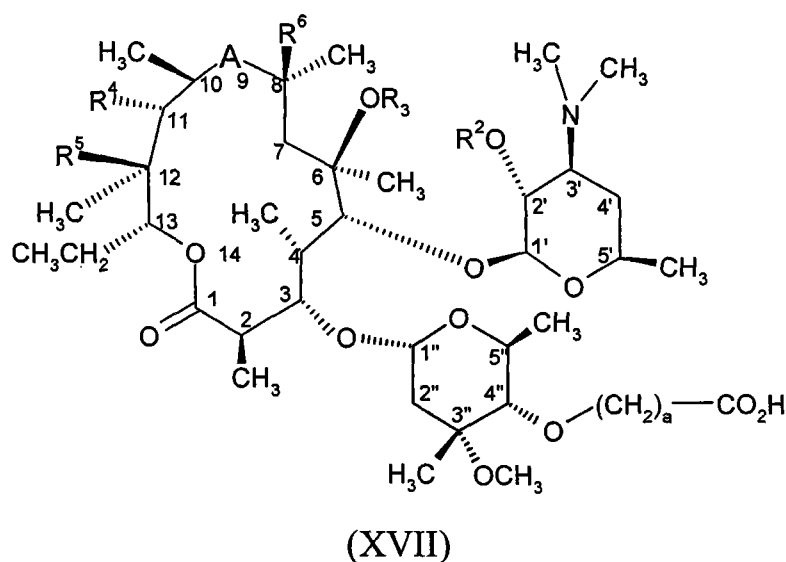
且 R^3 是 C_{1-4} 烷基, 可以按照 WO 02/50091 和 WO 02/50092 中描述的方法制备得到。

其中 U^1 是 $-Y(CH_2)_rN(R^{40})-$ 或 $-Y(CH_2)_r-$, 其中 Y 是 $-N(R^{40})-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 的式(III)和(IIIA)化合物可以通过使其中 U^{1z} 具有上述含义的 $HU^{1z}R^{14z}$ (VIII) 与其中 R^{44} 是羧基保护基团且 L 是适宜的离去基团的 $R^{44}OC(O)(CH_2)_dL$ (XIV) 反应, 然后除去 R^{44} 制备得到。适宜的 R^{44} 羧基保护基团包括叔丁基、烯丙基或苄基。

式(III)和(IIIA)化合物还可以通过使 $HU^{1z}R^{14z}$ (VIII) 与丙烯腈反应, 然后水解腈得到酸, 或者通过使 $HU^{1z}R^{14z}$ (VIII) 与丙烯酸叔丁酯反应, 然后除去叔丁基制备得到。

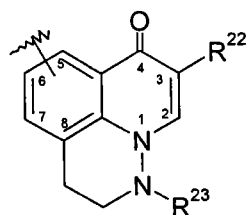
其中 U^1 是 $-Y(CH_2)_rZ-$, 其中 Z 是 $-N(R^{40})-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 的式(VIII)化合物, 可以通过使其中 L 是适宜的离去基团例如氯、氟或溴的式 $R^{14z}L$ (XV) 化合物与其中 Z 是 $-N(R^{40})-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 的式 $-Y(CH_2)_rZ-$ (XVI) 化合物反应制备得到。

其中 R^{13} 是 $-O(CH_2)_dU^1R^{14}$, U^1 是 $-Y(CH_2)_rZ-$ 或 $-Y(CH_2)_r-$, 且 Y 是 $-C(O)N(R^{40})-$ 的式(I)化合物可以通过使式(XVII)化合物

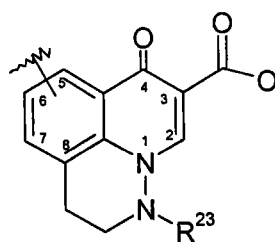


与适宜的胺化合物反应制备得到。

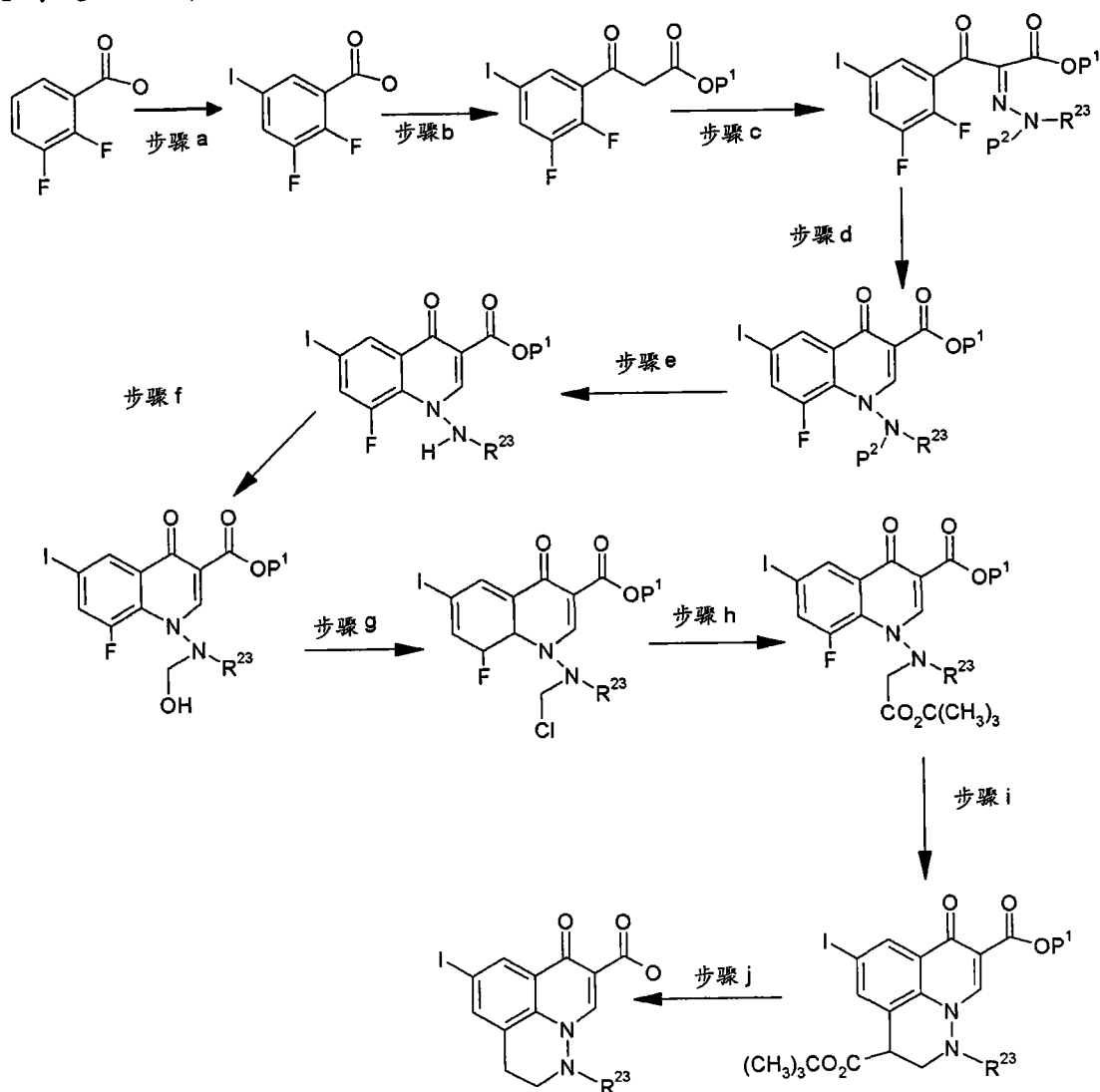
其中, R^{14} 是具有以下结构的杂环基团:



例如



相关的起始物料可以按照下面的反应图解所示的制备:



在上述图解中:

P^1 表示羧酸保护基团, 例如烷基或苄基,

P²表示氨基保护基团,例如二碳酸叔丁酯(Boc),以及
R²³表示 C₁₋₄烷基。

制备环化的化合物的一般指导类似于可由美国专利申请公开号 2002/0025959 中有的图解中所示的指导,下文中将其称作‘959。

步骤 a 可以例如通过 N-碘琥珀酰亚胺在三氟甲磺酸存在下、在 0°C 至室温下进行。该方法类似于‘959 制备例 19 中所述的方法。

步骤 b 的β-酮酸酯(ketoester)的制备可以例如通过将步骤 a 的酸产物使用 1,1'-羰基二咪唑处理,然后用丙二酸氢乙酯(ethyl hydrogen malonate)的三甲基甲硅烷基酯在 DBU 存在下处理,转化为相应的咪唑而进行。该方法类似于‘959 制备例 20 中所述的方法。

步骤 c 可以通过使用 Boc-保护的胍例如 1-甲基胍羧酸叔丁酯在叔丁醇中、在室温至 45°C 下处理来实现。参见‘959 中的制备例 21 和 33。

步骤 d 的环化可以例如在碱如氢氧化钠的 DMF 溶液存在下、在室温下进行。该方法类似于‘959 制备例 34 中所述的方法。

步骤 e 的脱保护可以使用通常的合成方法进行(参见 Green, T.W. Wutts P.G.M *Protective Groups in Organic Synthesis*, 1999),例如通过使用三氟乙酸在 DCM(二氯甲烷)中在室温下处理。该方法类似于‘959 中制备例 35。

步骤 f 的缩合可以例如通过使用甲醛在高温例如大约 85°C 下处理来完成。上述方法类似于‘959 中制备例 36。

步骤 g 的将羟基转化为适宜的离去基团例如氯化物,可以例如使用亚硫酸二氯在 THF 中在室温下完成。该方法类似于‘959 中制备例 37a。

步骤 h 的取代反应可以通过使用丙二酸二酯阴离子例如丙二酸二叔丁酯阴离子在 THF 中在 0-5°C 下完成。该方法类似于‘959 中制备例 37b。

步骤 i 的环化可以通过在无机碱例如碳酸铯存在下在 DMSO 中在大约 85°C 下加热完成。上述步骤类似于‘959 中制备例 38。

步骤 j 的水解和脱羧基化可以通过首先在酸例如乙酸或三氟乙酸存在下加热,然后通过 DMSO 中、在大约 135-165°C 下加热进一步脱羧基化来完成。该方法类似于‘959 中制备例 39。

上述步骤 j 的产物随后可以用类似于上述的方法偶合到分子的另一部分上。

可以将上述步骤 j 产物中的羧酸基团(其最终相应于式(I)化合物中的 R²²)

按照常规技术视需要转化为 $-C(O)NHR^{34}$ 、 $-C(O)CH_2NO_2$ 、或 $-C(O)SO_2R^7$ 。

在此将本说明书中引用的所有出版物包括但不限于各种专利和专利申请引入作为参考，就好比各单独出版物以其全部内容被具体和单独引入本文作为参考一样。

为了更完全地理解本发明，仅仅以示例说明的方式给出下面的实施例。

文中使用下述缩写：9-BBN 指 9-硼杂二环[3.3.1]壬烷，BOC 指叔丁氧羰基，DBU 指 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯，DCM 指二氯甲烷，DMF 指 *N,N*-二甲基甲酰胺，DMSO 指二甲亚砜，EtOAc 指乙酸乙酯，EtOH 指乙醇，MeCN 指乙腈，MeOH 指甲醇，TFA 指三氟乙酸，THF 指四氢呋喃，MgSO₄ 指无水硫酸镁以及 Na₂SO₄ 指无水硫酸钠。

在下面的方法中，通常以编号方式给出了中间体或实施例的参考号。给出编号仅仅是为了帮助技术熟练的化学师识别所使用的起始物料。起始物料可能不必由所指批样(batch)制备。此外，实施例化合物的制备通常是以一系列单独的反应步骤表示的，例如 a)、b)、c)等。之所以这样提供只是为了帮助技术熟练的化学师识别制备该实施例各反应步骤的适宜顺序。尽管所指出的各反应步骤可以按照所描述的那样进行，但是步骤 a)、b)、c)等可以不按照一个连续顺序由起始物料的不同批样进行。

在下面的方法中，部分化合物被指出“采用类似方法”制备。本领域技术人员应该理解，所述类似方法可以包括合成方法中的各种变型，例如用于萃取的溶剂、或者用于色谱纯化的洗脱溶剂体系。

实施例

2'-O-乙酰基-6-O-甲基-红霉素 A 可以由 W. R. Baker 等人, *J. Org. Chem.* 1988, 53, 2340 描述的方法制备，2'-O-乙酰基-阿奇霉素-11,12-碳酸酯可以由 S. Djokic 等人, *J. Chem. Res. (S)* 1988, 152 描述的方法制备。

红霉素 A (9E)-肟可以由 R. R. Wilkening, EP 0 508 726 A1 描述的方法制备。

红霉素 A (9E) 甲基肟可以由 J.R. Everett 等人, *J. Chem. Soc. Perkin 2*, 1989, 11, 1719-1728 描述的方法制备。

6-O-甲基红霉素 A (9E)-肟可以由 R.A. Dominguez 等人, US 2003023053 描述的方法制备。

2'-O-乙酰基-阿奇霉素和 2'-O-乙酰基-阿奇霉素-11,12-碳酸酯可以由 S. Djokic 等人, *J. Chem. Res. (S)* **1988**, 152 描述的方法制备。

2'-O-乙酰基-红霉素 A-(9E)-O-乙酰基-肟可以由 J Berge 等人, WO 2004039822 描述的方法制备。

2'-O-乙酰基-红霉素 A 11,12-碳酸酯可以由 L. Freidberg 等人, US 4686207A 描述的方法制备。

红霉素 A-(9E)-O-甲氧基甲基肟可以由 Gasc, Jean Claude 等人, *Journal of Antibiotics.*, **1991**, 44(3), 313-30 描述的方法制备。

红霉素 A (9E)-O-(1-甲氧基-1-甲基乙基)-肟可以由 S. Morimoto 等人, US 4990602 描述的方法制备。

红霉素 A (9E)-O-(2-二乙基氨基乙基)-肟可以由 S. Gouin d'Ambrieres 等人, US 4349545 描述的方法制备。

(9S)-9-O,11-O-亚乙基(ethylidene)-9-二氢红霉素 A 可以由 E. Hunt 等人, *J. Antibiotics*, **1989**, 42, 293-298 描述的方法制备。

反相 HPLC 是指使用 XTerra MS C18 柱, 梯度为含有 0.1% TFA 的 MeCN 至含有 0.1% TFA 的水作为洗脱剂。

质量定向的自动制备性 HPLC 是指使用 Waters Atlantis dC18 5 微米柱, 梯度为含有 0.1% HCO₂H 的 MeCN 至含有 0.1% HCO₂H 的 H₂O 作为洗脱剂。

当实施例化合物以盐形式分离得到时, 通常考虑诸如化学位移值、质子积分、以及来自酸和母体碱的一个或多个有关峰的排列方式, 借助质子 NMR 对其进行表征并测定立体化学结构。

中间体 1: 6-(3-氨基丙基)-1-(二甲基氨基)-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉羧酸盐

a) 3-(二甲基氨基)-2-(2-氟-5-碘苯甲酰基)-2-丙烯酸乙酯

将搅拌的 2-氟-5-碘苯甲酸(28.1 g)的 DCM (300 mL)悬浮液在 20°C 下使用草酰氯(13.9 mL)和 DMF (5 滴)处理。3 小时后, 透明溶液蒸发后重新由甲苯(2x)减压蒸发。将该酰基氯重新溶解于甲苯(500 mL)中, 使用三乙胺(22.5 mL)和 3-(二甲基氨基)丙烯酸乙酯(19.95 g)处理。在 90°C 下搅拌 1.5 小时后, 混合物过滤, 溶液经硅胶快速色谱法纯化, 用 40-70% EtOAc 的石油醚 (40-60°C)溶液洗脱, 得到标题化合物(30.8 g); APCI *m/z* 392.1 [M+H]⁺。

b) 3-(2,2-二甲基胍基)-2-(2-氟-5-碘苯甲酰基)-2-丙烯酸乙酯

将搅拌的中间体 **1a** (28.2 g) 的 EtOH (300 mL) 悬浮液使用 1,1-二甲基胍 (4.76 mL) 处理。搅拌过夜后, 透明溶液减压蒸发, 得到标题化合物 (29.6 g); APCI m/z 407.0 $[M+H]^+$ 。

c) 1-(二甲基氨基)-6-碘-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉羧酸乙酯

将中间体 **1b** (28.5 g) 和碳酸钾 (14.5 g) 在 DMF (300 mL) 中的混合物在 100°C 下搅拌 1 小时, 然后冷却至 20°C。混合物倾入水中, 滤出固体, 用水洗涤并干燥, 得到标题化合物 (22.8 g); APCI m/z 387.0 $[M+H]^+$ 。

d) 1-(二甲基氨基)-6-碘-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉羧酸

将中间体 **1c** (12.8 g) 悬浮于 EtOH (130 mL) 中, 使用 1N 氢氧化钠水溶液 (49.7 mL) 处理。将混合物搅拌过夜, 使用 50% EtOH 水溶液 (200 mL) 稀释, 在 50°C 下加热 4 小时完成水解。溶液减压蒸发至大约 200 mL, 然后酸化。滤出固体, 用水洗涤并干燥, 得到标题化合物 (11g); APCI m/z 359.0 $[M+H]^+$ 。

e) 6-(3-叔丁氧羰基氨基丙炔-1-基)-1-(二甲基氨基)-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉羧酸

将搅拌的中间体 **1d** (20.46 g) 和碘化亚铜(I) (1.08 g) 在三乙胺 (260 mL) 和 MeCN (380 mL) 中的悬浮液除去气体, 用氩气保护 (cover)。15 分钟后, 加入 N-叔丁氧羰基炔丙基胺 (Casara 等人, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1985; 2201-2208) (10.6 g) 和二氯化双(三苯基膦)合钨(II) (1.26 g)。30 分钟后, 混合物减压蒸发, 然后重新溶解于碳酸钾水溶液 (16 g 在 300 mL 中) 中。混合物用二乙醚 (3x) 洗涤, 过滤后用柠檬酸酸化。滤出固体, 用水洗涤并干燥, 得到标题化合物 (16.5 g); APCI m/z 386.0 $[M+H]^+$ 。

f) 6-(3-叔丁氧羰基氨基丙基)-1-(二甲基氨基)-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉羧酸

将中间体 **1e** (17.26 g) 和氢氧化钠 (2.7 g) 在 MeOH (150 mL) 和水 (300 mL) 中的溶液使用 10% 钨-碳 (1 g) 处理, 在室温和大气压下氢化过夜。反应混合

物过滤后,用柠檬酸酸化,滤出固体,用水洗涤并干燥,得到标题化合物(16.2 g); APCI m/z 390.0 $[M+H]^+$ 。

g) 6-(3-氨基丙基)-1-(二甲基氨基)-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉羧酸盐盐酸盐

将中间体 1f (16.2 g) 的 DCM (500 mL) 溶液在 20°C 下使用 4M HCl 的 1,4-二氧杂环己烷溶液(100 mL)处理。1.5 小时后滤出固体,用丙酮洗涤,干燥得到标题化合物(13.5 g); δ_H (250 MHz; DMSO- d_6) 1.94 (2H, m), 2.85 (4H, m), 2.97 (6H, s), 7.87 (1H, dd, $J = 1.8$ & 8.8 Hz), 8.01 (3H, s), 8.20 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.24 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 9.28 (1H, s), APCI m/z 290.2 $[M+H]^+$ 。

中间体 2: 6-(3-氨基丙基)-1-(吗啉-4-基)-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉羧酸盐

a) 3-(二甲基氨基)-2-[[5-(3-叔丁氧羰基氨基)丙炔-1-基]-2-氟苯甲酰基]-2-丙烯酸乙酯

将搅拌的中间体 1a (2.64 g) 和碘化亚铜(I) (0.129 g) 在三乙胺(30 mL) 和 MeCN (60 mL) 中的悬浮液除去气体后,用氩气保护。15 分钟后,加入 N-叔丁氧羰基炔丙基胺(1.58 g) 和二氯化双(三苯基膦)合钯(II) (0.150 g)。30 分钟后,混合物减压蒸发,然后重新溶解于 EtOAc 中。混合物用饱和碳酸氢钠溶液、水(2x)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并减压蒸发。残余物经硅胶快速色谱法纯化,用 10-40% EtOAc 的 DCM 溶液洗脱,得到标题化合物(2.97 g); APCI m/z 419.2 $[M+H]^+$ 。

b) 3-(二甲基氨基)-2-[5-(3-叔丁氧羰基氨基)丙基]-2-氟苯甲酰基]-2-丙烯酸乙酯

将中间体 2a (3.97 g) 的 DCM (100 mL) 溶液使用 10% 钯-碳(0.200 g) 处理。10 秒钟后,溶液过滤,补充(replace)催化剂(0.300 g)。混合物在室温和大气压下氢化 2 小时,过滤后减压蒸发,得到标题化合物(3.71 g); APCI m/z 423.3 $[M+H]^+$ 。

c) 6-(3-叔丁氧羰基氨基丙基)-1-(吗啉-4-基)-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉羧酸乙酯

将中间体 **2b** (0.570 g)和碳酸钾(0.224 g)在 DMF (10 mL)中的混合物在 100°C 下搅拌 1 小时, 然后冷却至 20°C。混合物用 EtOAc 稀释, 用水(2x)洗涤, 结晶析出固体。滤出固体, 用 EtOAc 洗涤并干燥, 得到标题化合物(0.445 g); APCI m/z 460.2 $[M+H]^+$ 。

d) 6-(3-叔丁氧羰基氨基丙基)-1-(吗啉-4-基)-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉羧酸

将中间体 **2c** (0.439 g)悬浮于 THF (5 mL)中, 用 1N 氢氧化钠水溶液(1.43 mL)和水(5 mL)处理。将混合物搅拌过夜。溶液减压蒸发至大约 5 mL, 然后用柠檬酸酸化。滤出固体, 用水洗涤并干燥, 得到标题化合物(0.308 g); APCI m/z 432.0 $[M+H]^+$ 。

e) 6-(3-氨基丙基)-1-(吗啉-4-基)-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉羧酸盐盐酸盐

将中间体 **2d** (0.384 g)的 DCM (5 mL)溶液在 20°C 下使用 4M HCl 的 1,4-二氧杂环己烷(5 mL)溶液处理。1.5 小时后, 混合物减压蒸发。残余物用丙酮研磨。滤出固体, 用丙酮洗涤, 干燥得到标题化合物(0.325 g); APCI m/z 332.0 $[M+H]^+$ 。

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

a) 3-(2-叔丁氧羰基-2-甲基胍基)-2-(5-[3-叔丁氧羰基氨基丙基]-2-氟苯甲酰基)-2-丙烯酸乙酯

将搅拌的中间体 **1a** (0.839 g)的 EtOH (10 mL)溶液用 1-叔丁氧羰基-1-甲基胍(0.320 g) (W. P. Malachowski 等人, J. Org. Chem., 67(25), 2002, 8962-9)处理。搅拌过夜后, 透明溶液减压蒸发, 得到标题化合物(1.03 g); APCI m/z 524.3 $[M+H]^+$ 。

b) 6-(3-叔丁氧羰基氨基丙基)-1-(*N*-叔丁氧羰基-*N*-甲氨基)-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉羧酸乙酯

将中间体 **3a** (1.0 g)和碳酸钾(0.412 g)在 DMF (10 mL)中的混合物在 100°C 下搅拌 1 小时, 然后冷却至 20°C。混合物用 EtOAc 稀释, 用柠檬酸

酸化, 用水(2x)和饱和盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4)并减压蒸发。残余物经硅胶快速色谱法纯化, 用 0-5% MeOH 的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物(0.79g); APCI m/z 504.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

c) 6-(3-叔丁氧羰基氨基丙基)-1-(*N*-叔丁氧羰基-*N*-甲氨基)-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉羧酸

将中间体 3b (0.78 g)悬浮于 THF (10 mL)中, 用 1N 氢氧化钠水溶液(2.33 mL)处理。将混合物搅拌过夜, 用 50% EtOH 水溶液(5 mL)稀释后, 在 50°C 下加热 1 小时完成水解。溶液减压蒸发至大约 10 mL, 然后用柠檬酸酸化。混合物用 DCM(2x)萃取。合并的萃取物干燥(Na_2SO_4)后减压蒸发, 得到标题化合物(0.71g); APCI m/z 476.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

d) 6-(3-氨基丙基)-1-(甲氨基)-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉羧酸三氟乙酸盐

将中间体 3c (0.71 g)的 DCM (5 mL)溶液在 20°C 下用 TFA (3 mL)处理。1 小时后加入甲苯(5 mL), 溶液减压蒸发。再次由 DCM (2x)蒸发, 用乙醚研磨得到标题化合物, 为固体(0.57 g); APCI m/z 276.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中间体 4: 4''-O-丙烯酰基红霉素 A (9E)-肟

a) 2'-O-乙酰基红霉素 A (9E)-乙酰基肟

将红霉素 A (9E)-肟(8.5 g)的 DCM (130 mL)溶液先后用碳酸氢钠(2.09 g)和乙酸酐(2.35 mL)处理。在室温下搅拌过夜后, 混合物用 DCM 稀释, 用水洗涤。有机层分离后, 干燥并减压蒸发。粗产物溶解于 EtOAc 中, 再次用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。有机层分离后, 干燥并减压蒸发得到标题化合物, 为固体; ESMS m/z 833.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

b) 2'-O-乙酰基-4''-O-丙烯酰基红霉素 A (9E)-乙酰基肟

将中间体 4a (8 g)、三乙胺(4 mL)和 3-氯丙酰氯(1.37 mL)在甲苯(200 mL)中的混合物在 20°C 下搅拌 20 小时。反应混合物通过减压蒸发浓缩, 然后在 NH_4Cl 饱和溶液和 EtOAc 之间分配。有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤后减压蒸发。粗产物通过快速色谱法纯化, 用 0-10% (9:1 MeOH/20 M NH_3)的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物(4.0 g); ESMS m/z 887.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

c) 4''-O-丙烯酰基红霉素 A (9E)-肟

将中间体 4b (4.0 g)溶解于 MeOH (200 mL)中, 在 55°C 下搅拌 20 小时, 然后在室温下搅拌 72 小时。溶剂减压蒸发后得到标题化合物(3.53 g); ESMS m/z 803.5 $[M+H]^+$ 。

中间体 5: 4''-O-丙烯酰基红霉素 A (9E)-甲基肟**a) 2'-O-乙酰基红霉素 A (9E)-甲基肟**

将红霉素 A (9E)甲基肟(5.7 g)的 DCM (70 mL)溶液先后用三乙胺(2.25 mL)和乙酸酐(1.18 mL)处理。在室温下搅拌过夜后, 混合物用 DCM 稀释, 用碳酸氢钠水溶液洗涤。有机层分离后, 干燥并蒸发得到标题化合物, 为固体; ESMS m/z 805.8 $[M+H]^+$ 。

b) 2'-O-乙酰基-4''-O-丙烯酰基红霉素 A (9E)-甲基肟

采用与实施例 4b 所述类似的方法, 由中间体 5a (5.3 g)得到标题化合物, 为白色固体; ESMS m/z 859.8 $[M+H]^+$ 。

c) 4''-O-丙烯酰基红霉素 A (9E)-甲基肟

采用与实施例 4c 所述类似的方法, 由中间体 5b (4.17 g)得到标题化合物, 为白色固体; ESMS m/z 817.6 $[M+H]^+$ 。

中间体 6: 4''-O-丙烯酰基-6-O-甲基-红霉素 A (9E)-肟**a) 2'-O-乙酰基-6-O-甲基-红霉素 A (9E)-乙酰基肟**

将 6-O-甲基-红霉素 A 肟(0.995 g)的 DCM (15 mL)溶液先后用碳酸氢钠 (0.24 g)和乙酸酐(0.27 mL)处理。在室温下搅拌过夜后, 混合物用 DCM 稀释, 用碳酸氢钠水溶液洗涤。有机层分离后, 干燥并蒸发得到标题化合物, 为固体。ESMS m/z 847.5 $[M+H]^+$ 。

b) 2'-O-乙酰基-4''-O-丙烯酰基-6-O-甲基-红霉素 A (9E)-乙酰基肟

采用与实施例 4b 所述类似的方法, 由中间体 6a (1.1 g)得到标题化合物, 为白色固体。ESMS m/z 901.6 $[M+H]^+$ 。

c) 4"-O-丙烯酰基-6-O-甲基-红霉素 A (9E)-肟

采用与实施例 4c 所述类似的方法, 由中间体 6b (0.715 g) 得到标题化合物, 为白色固体。ESMS m/z 817.5 $[MH^+]$ 。

中间体 7: 2'-乙酰基-4"-O-丙烯酰基-6-O-甲基-红霉素 A

将 2'-乙酰基-6-O-甲基-红霉素 A (218.05 g, 0.276 mol) 溶解于甲苯 (2 L) 和三乙胺 (115 mL, 0.828 mol) 中的溶液逐滴用 3-氯丙酰氯 (40 mL, 0.414 mol) 处理。温度暂时升至 40°C。在室温下搅拌 16 小时后, 剩余部分起始物料。加入另一部分三乙胺 (20 mL) 和 3-氯丙酰氯 (7 mL), 再继续搅拌 1 小时。混合物在 DCM 和饱和氯化铵溶液之间分配 (容易变成乳液, 其可以通过加入部分氯仿分离)。有机层分离后, 水层用氯仿 (x4) 萃取。合并的有机层干燥后蒸发得到标题化合物, 为白色固体 (208 g); ESMS m/z 844.8 $[M+H]^+$ 。

中间体 8: 4"-O-丙烯酰基-6-O-甲基-红霉素 A

将中间体 7 (191 g) 的甲醇 (1.8 L) 悬浮液在 55°C 下搅拌。48 小时后混合物在冰浴中冷却, 所形成的固体过滤, 干燥得到标题化合物, 为白色固体 (143.6 g); ESMS m/z 802.8 $[M+H]^+$ 。

中间体 9: 2'-O-乙酰基-4"-O-丙烯酰基-阿奇霉素-11,12-碳酸酯

将 2'-O-乙酰基-阿奇霉素-11,12-碳酸酯 (51.4 g) 的甲苯 (190 mL) 溶液在 0°C 和氩气氛下搅拌。在 30 分钟内向上述溶液中先后逐滴加入三乙胺 (26.2 mL) 和 3-氯-丙酰氯 (7.24 mL) 的甲苯 (10 mL) 溶液。30 分钟后, 在 20 分钟内先后逐滴加入另外的三乙胺 (6.5 mL) 和 3-氯-丙酰氯 (5.0 mL) 的甲苯 (5 mL) 溶液。溶液用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (200 mL) 处理, 分离各相, 水相用甲苯 (200 mL 和 100 mL) 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤后减压浓缩。残余物溶解于乙腈 (150 mL) 中, 标题化合物结晶析出, 为白色固体 (29.7 g); ESMS m/z 871.6 $[M+H]^+$ 。浓缩母液得到第二批不纯物质 (4.5 g)。

中间体 10: 4"-O-丙烯酰基-阿奇霉素-11,12-碳酸酯

将中间体 9 (11.0 g) 的 MeOH (200 mL) 溶液在室温下搅拌 48 小时。溶剂

减压蒸发后得到标题化合物(9.81 g); δ_{H} (500 MHz) 6.45 (d, 1H), 6.17 (dd, 1H), 5.87 (d, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.88 (dd, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.47-4.40 (m, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.25 (dd, 1H), 2.87-2.85 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.44-2.38 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.70-1.56 (m, 4H), 1.45 (s, 3H), 1.40 (dd, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (m, 1H), 1.22 (d, 3H), 1.18 (d, 6H), 1.12 (s, 3H), 1.08-1.06 (2d, 6H), 0.93 (m, 6H); ESMS m/z 829.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

中间体 11: 6-(2-氨基乙基硫基)-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-[1,7]-茶啉-3-羧酸盐

a) 2-[1-(2,5-二氯吡啶-4-基)甲酰基]-3-二甲基氨基丙烯酸乙酯

将搅拌的 2,5-二氯异烟酸(1.49 g)的 DCM (20 mL) 悬浮液用草酰氯(1 mL)和二甲基甲酰胺(1 滴)处理。1 小时后, 透明溶液蒸发后再次由甲苯(2x)蒸发。酰基氯再次溶解于甲苯(50 mL)中, 用三乙胺(1.62 mL)和 3-(二甲基氨基)丙烯酸乙酯(1.44 g)处理。在 90°C 下搅拌 1.5 小时后, 混合物冷却, 过滤后通过色谱法纯化(硅胶, 50-70% EtOAc 的石油醚[b.p. 40-60°C]溶液), 得到标题化合物, 为黄色胶状物(2.3 g); APCIMS m/z 317.0, 319.0, 321.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) 2-[1-(2,5-二氯吡啶-4-基)甲酰基] 3-(2,2-二甲基胍基)丙烯酸乙酯

将搅拌的中间体 11a (2.3 g)的乙醇(25 mL)溶液用 1,1-二甲基胍(0.61 mL)处理。2 小时后, 溶液蒸发得到标题化合物, 为黄色胶状物(2.38 g); ESMS m/z 332.1, 334.1, 336.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

c) 6-氯-1-(二甲基氨基)-4-氧代-1,4-二氢-[1,7]-茶啉-3-羧酸乙酯

将中间体 11b (0.538 g)和碳酸钾(0.336 g)在二甲基甲酰胺(5 mL)中的混合物在 100°C 下搅拌 3 小时, 然后冷却至室温。混合物倾入 1%柠檬酸中, 滤出固体, 用水洗涤并干燥, 得到标题化合物, 为黄色固体(0.295 g); APCIMS m/z 296.0, 298.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

d) 6-(2-叔丁羰基氨基乙基硫基)-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-[1,7]-茶啉-3-羧酸乙酯

将中间体 11c (0.285 g)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)溶液用碳酸钾(0.200 g)和 *N*-(2-巯基乙基)-氨基甲酸叔丁酯(0.2 mL)处理。混合物在 50°C 下搅拌 1.5 小时,然后在 70°C 下搅拌过夜。加入另外的 *N*-(2-巯基乙基)-氨基甲酸叔丁酯(0.2 mL),继续加热 4 小时。混合物冷却后,倾入水中,用 DCM 萃取。DCM 萃取物干燥(MgSO₄)后蒸发,残余物经色谱处理(硅胶, 0-5% 甲醇的 DCM 溶液),得到标题化合物,为黄色固体(0.309 g); ESMS *m/z* 437.1 [M+H]⁺。

e) 6-(2-叔丁羰基氨基乙基巯基)-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-[1,7]-茶啉-3-羧酸

将中间体 11d (0.306 g)的乙醇(33 mL)溶液用 1M NaOH (1.05 mL)处理,溶液搅拌 30 min。加入水(5 mL),溶液搅拌过夜。乙醇蒸发后,水层用 5% 柠檬酸溶液酸化。滤出固体,用水洗涤并干燥,得到标题化合物,为黄色固体(0.280 mg); APCIMS *m/z* 409.2 [M+H]⁺。

f) 6-(2-氨基乙基巯基)-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-[1,7]-茶啉-3-羧酸盐

将中间体 11e (0.280 g)的 DCM (5 mL)溶液用 4M HCl 的 1,4-二氧杂环己烷(5 mL)溶液处理。2 小时后滤出固体,用丙酮洗涤并干燥,得到标题化合物,为黄色固体(0.214 g); APCIMS *m/z* 309.1 [M+H]⁺。

中间体 12: 7-(2-氨基乙氧基)-1-(二甲基氨基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸盐

a) 4-乙酰氧基-2-氟苯甲酸

将搅拌的 2-氟-4-羟基苯甲酸(5 g) (G.W.Gray 等人 Mol.Cryst.Liq.Cryst. 67,1981,1-24)、4-二甲基氨基吡啶(0.010 g)和三乙胺(11 mL)在 DCM (100 mL)中的溶液用乙酸酐(6.35 mL)处理。2 小时后溶液蒸发,残余物重新溶解于 EtOAc 中,用 5% 柠檬酸、(3x)水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并蒸发,得到标题化合物,为白色固体(4.92 g); APCI *m/z* 199.1 [M+H]⁺。

b) 3-(二甲基氨基)-2-(2-氟-4-乙酰氧基苯甲酰基)-2-丙烯酸乙酯

将搅拌的中间体 12a (4.91 g)的 DCM (80 mL)溶液用草酰氯(3.25 mL)和

二甲基甲酰胺(2滴)处理。2小时后将透明溶液蒸发,再次由 DCM(2x)萃取。酰基氯再次溶解于甲苯(100 mL)中,用三乙胺(5.17 mL)和 3-(二甲基氨基)丙烯酸乙酯(4.13 g)处理。在 90°C 下搅拌 2 小时后,混合物冷却,过滤后溶液经快速色谱法纯化(硅胶 40-100% EtOAc 的石油醚[b.p. 40-60°C]溶液),得到标题化合物,为白色固体(4.3 g); APCI m/z 324.0 $[M+H]^+$ 。

c) 1-二甲基氨基-7-羟基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸乙酯

将中间体 12b (1.77 g)的 EtOH (20 mL)溶液用 1,1-二甲基肼(2.08 mL)处理,放置 2 小时。溶液蒸发后,残余物重新溶解于二甲基甲酰胺(20 mL)中,用碳酸钾(1.51 g)处理,在 100°C 下搅拌 1 小时。混合物冷却后,过滤,蒸发至小体积,然后倾入 5%柠檬酸。滤出标题化合物,用水洗涤并干燥得到白色固体(1.09 g); APCI m/z 277.0 $[M+H]^+$ 。

d) 7-(2-叔丁氧羰基氨基乙氧基)-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸乙酯

将搅拌的中间体 12c (1.09 g)、2-羟乙基氨基甲酸叔丁酯(0.67 mL)和三苯基膦(1.35 g)在无水 THF (20 mL)中的混合物在氩气下用偶氮二羧酸二异丙酯(1 mL)处理,搅拌过夜。溶液蒸发后,残余物重新溶解于 EtOAc 中。用 5%碳酸钠溶液(2x)、水(2x)洗涤,干燥(Na_2SO_4),蒸发后经快速色谱法纯化(硅胶 30-50% EtOAc 的 DCM 溶液,然后 5%甲醇的 DCM 溶液),得到标题化合物,为白色固体(1.5 g); APCI m/z 420.3 $[M+H]^+$ 。

e) 7-(2-叔丁氧羰基氨基乙氧基)-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸

将中间体 12d (1.5 g)悬浮于甲醇(10 mL)中,用 1N 氢氧化钠水溶液(5.4 mL)处理。将混合物搅拌过夜。溶液蒸发至小体积,用 5%柠檬酸酸化,用 DCM(2x)萃取。合并的萃取物用水(2x)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并蒸发,得到标题化合物,为白色固体(1.27 g); APCI m/z 392.2 $[M+H]^+$ 。

f) 7-(2-氨基乙氧基)-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸

将中间体 12e (1.27 g)的 DCM (10mL)溶液用 4M HCl 的 1,4-二氧杂环己

烷(5 mL)溶液处理。2 小时后滤出固体，用丙酮洗涤并干燥，得到标题化合物，为白色固体(1 g); APCI m/z 292.2 $[M+H]^+$ 。

中间体 13: 4"-O-丙烯酰基-阿奇霉素

向中间体 10 (24.9 g)的乙腈(500 mL)溶液中加入饱和碳酸钾水溶液(250 mL)。所得到的混合物加热至 80°C，持续 18 小时。混合物冷却后，分离两相，有机相通过减压蒸发浓缩，残余物溶解于 EtOAc (500 mL)中，用水(2 x 25 mL)洗涤。有机相干燥(Na_2SO_4)，过滤后减压浓缩。粗产物由二乙醚(100 mL)和石油醚[bp 40-60°] (100 mL)结晶，得到标题化合物(12.6 g)，为白色固体; ESMS m/z 803.9 $[M+H]^+$ 。

中间体 14: 9-(3-氨基丙基)-3-甲基-7-氧代-2,3-二氢-7H-[1,3,4]噁二嗪并[6,5,4-*ij*]喹啉-6-羧酸盐

a) 3-(二甲基氨基)-2-(2,3-二氟-5-碘苯甲酰基)-2-丙烯酸乙酯

将搅拌的 2,3-二氟-5-碘苯甲酸(Pharmacia & Upjohn Company patent WO 02/04445 p90) (2.84 g)在 DCM (50 mL)中的悬浮液用草酰氯(1.3 mL)和二甲基甲酰胺(2 滴)处理。1.5 小时后蒸发透明溶液，并由甲苯(2x)再次蒸发。将酰基氯溶解于甲苯(50 mL)中，用三乙胺(2.1 mL)和 3-(二甲基氨基)丙烯酸乙酯(1.86 g)处理。在 90°C 下搅拌 2 小时后，混合物冷却，过滤后将溶液经硅胶色谱法纯化，用 0%-70% EtOAc 的己烷溶液洗脱，得到标题化合物，为黄色固体(3.05 g); ESMS m/z 410.1 $[M+H]^+$ 。

b) 1-(叔丁氧羰基-甲氨基)-8-氟-6-碘-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉羧酸乙酯

将搅拌的中间体 14a (2.2 g)的乙醇(27 mL)溶液用 1-叔丁氧羰基-1-甲基胍(0.865 g)处理。1.5 小时后蒸发透明溶液，经硅胶色谱法纯化，用 0%-30% EtOAc 的己烷溶液洗脱，得到标题化合物，为白色固体(3 g); APCI m/z 491.2 $[M+H]^+$ 。

c) 8-氟-6-碘-1-甲氨基-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉羧酸乙酯

将中间体 14b (0.333 g)的 DCM (2 mL)和 TFA (4 mL)溶液保持 1 小时后浓缩。残余物经硅胶色谱法纯化，用 0-5% (9:1 甲醇/20M 氨水溶液)的 DCM 溶

液洗脱, 得到标题化合物, 为白色固体(0.27 g); ESMS m/z 391.2 $[M+H]^+$ 。

d) 8-氟-1-[(羟甲基)(甲基)氨基]-6-碘-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉羧酸乙酯

将中间体 14c (2.76 g)和低聚甲醛(9.37 g)在水(350 mL)中的悬浮液回流 16 小时, 然后冷却。混合物用氯仿萃取, 有机相用水洗涤后干燥($MgSO_4$)并浓缩, 得到标题化合物, 为白色固体(2.1 g); ESMS m/z 421.2 $[M+H]^+$ 。

e) 9-碘-3-甲基-7-氧代-2,3-二氢-7H-[1,3,4]噁二嗪并[6,5,4-ij]喹啉-6-羧酸乙酯

将中间体 14d (0.21 g)的 THF (35 mL)悬浮液迅速加热至回流(<5 min)。通过注射器尽可能快地加入氟化四丁基铵(1.1 mL 的 1.0M THF 溶液), 混合物加热回流 20 min。将反应混合物倾入饱和碳酸氢钠溶液, 产物用 EtOAc 萃取。合并的萃取物用盐水洗涤后干燥($MgSO_4$)并浓缩。残余物经硅胶色谱法纯化, 用 0-5% (9:1 甲醇/20M 氨水溶液)的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物, 为白色固体(0.07g); ESMS m/z 401.2 $[M+H]^+$ 。

f) 9-[3-(叔丁氧羰基氨基)丙-2-炔-1-基]-3-甲基-7-氧代-2,3-二氢-7H-[1,3,4]噁二嗪并[6,5,4-ij]喹啉-6-羧酸乙酯

将搅拌的中间体 14e (0.54 g)和碘化亚铜(I) (0.028 g)在三乙胺(6.5 mL)和乙腈(13 mL)中的悬浮液在 50°C 下用氩气除去气体。20 mins 后加入 *N*-叔丁氧羰基炔丙基胺(0.35 g)和二氯化双(三苯基膦)合钨(II) (0.028 g), 将褐色悬浮液在 50°C 下搅拌。15 min 后蒸发混合物, 残余物经硅胶色谱法纯化, 用 0-3% (9:1 20M 氨水溶液/甲醇)的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物, 为米色固体(0.58 g); ESMS m/z 428.4 $[M+H]^+$ 。

g) 9-[3-(叔丁氧羰基氨基)丙基]-3-甲基-7-氧代-2,3-二氢-7H-[1,3,4]噁二嗪并[6,5,4-ij]喹啉-6-羧酸乙酯

将中间体 14f (0.58 g)的 DCM (20 mL)溶液用 10%钯-碳(0.5 g)处理, 在室温和大气压下氢化过夜。反应混合物通过塞力特硅藻土(celite)过滤, 溶液经硅胶色谱法纯化, 用 0-10% (9:1 甲醇/20M 氨水溶液)的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物, 为浅黄色固体(0.185 g); ESMS m/z 432.4 $[M+H]^+$ 。

h) 9-(3-氨基丙基)-3-甲基-7-氧代-2,3-二氢-7H-[1,3,4]噁二嗪并[6,5,4-ij]喹啉-6-羧酸盐

将中间体 14g (0.17 g)的二氧杂环己烷(4 mL)溶液用 2M 氯化氢水溶液(5 mL)处理。反应混合物加热至 50°C 过夜后浓缩得到标题化合物,为浅黄色固体(0.34 g); ESMS m/z 319.3 $[M+H]^+$ 。

中间体 15: 6-(2-氨基乙基硫基)-1-(二甲基氨基)-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸三氟乙酸盐

a) 2-[(2,5-二氟苯基)羰基]-3-(二甲基氨基)-2-丙烯酸乙酯

将 2,5-二氟苯甲酰氯(5.26 g, 29.8 mmol)的甲苯(100 mL)溶液先后用 3-(二甲基氨基)-2-丙烯酸乙酯(5.27 g, 36.8 mmol)、三乙胺(5.9 mL, 42.5 mmol)处理。混合物在 90°C 下搅拌 6.5 小时,然后冷却,通过过滤除去沉淀。滤液减压浓缩得到残余物,将其通过快速色谱法纯化(硅胶, 50-100%二乙醚的石油醚[b.p. 40-60°C]溶液),得到标题化合物,为黄色油状物(0.95 g); ESMS m/z 284.4 $[M+H]^+$ 。

b) 2-[(2,5-二氟苯基)羰基]-3-(2,2-二甲基胍基)-2-丙烯酸乙酯

将搅拌的中间体 15a (0.93 g, 3.28 mmol)的乙醇(10 mL)溶液用 1,1-二甲基胍(0.27 mL, 3.61 mmol)处理。2 小时后加入另外部分的 1,1-二甲基胍(0.05 mL, 0.66 mmol),继续再搅拌 25 min。混合物减压浓缩,得到标题化合物,为黄色油状物(1.01 g); ESMS m/z 299.1 $[M+H]^+$ 。

c) 1-(二甲基氨基)-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸乙酯

将中间体 15b (0.98 g, 3.28 mmol)和碳酸钾(0.68 g, 4.92 mmol)在 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)中的混合物在 100°C 下搅拌 55 min,然后冷却。混合物用水处理后滤出固体,用水洗涤然后真空干燥,得到标题化合物,为浅黄色固体(0.63 g); ESMS m/z 279.2 $[M+H]^+$ 。

d) 6-(2-叔丁氧羰基氨基-乙基硫基)-1-(二甲基氨基)-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸乙酯

将中间体 **15c** (1.00 g, 3.60 mmol)和碳酸钾(0.99 g, 7.16 mmol)在二甲亚砜(18 mL)中的混合物用 *N*-(2-巯基乙基)-氨基甲酸叔丁酯(1.3 mL, 7.7 mmol)处理,同时加热至 70°C。21 小时后混合物冷却至室温,然后用水稀释,用 EtOAc 萃取。有机萃取物合并后,干燥(MgSO₄),过滤并减压浓缩得到残余物,将其通过快速色谱法纯化(硅胶, 20-100% EtOAc 的石油醚[b.p. 40-60°C]溶液),得到标题化合物,为白色固体(1.08 g); ESMS *m/z* 436.2 [M+H]⁺。

e) 6-(2-叔丁氧羰基氨基-乙基巯基)-1-(二甲基氨基)-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸

将中间体 **15d** (1.07 g, 2.46 mmol)溶解于 THF (16 mL)中,用 0.2N 氢氧化钠水溶液(15 mL)处理。溶液搅拌 18.5 小时后,减压浓缩得到残余物,将其溶解于水中,用过量固体二氧化碳处理。所得到的沉淀物通过过滤除去,然后真空干燥,得到标题化合物,为白色固体(0.92 g); ESMS *m/z* 408.2 [M+H]⁺。

f) 6-(2-氨基乙基巯基)-1-(二甲基氨基)-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸三氟乙酸盐

将中间体 **15e** (0.90 g, 2.21 mmol)溶解于 DCM (20 mL)中,用 TFA (8 mL)处理。搅拌 30 min 后,将混合物减压浓缩。向残余物中加入甲苯和 DCM,将混合物减压浓缩。所得到的残余物用二乙醚研磨,然后真空干燥,得到标题化合物,为白色固体(0.92 g); ESMS *m/z* 308.1 [M+H]⁺。

中间体 16: 4''-O-丙烯酰基-红霉素 A-(9E)-肟-11,12-碳酸酯

a) 2'-O-乙酰基-红霉素 A-(9E)-O-乙酰基-肟-11,12-碳酸酯

向冰冷的中间体 **4a** (4.64 g, 5.57 mmol)和吡啶(4.50 mL, 55.8 mmol)的 DCM (40 mL)溶液中加入三光气(1.65 g, 5.57 mmol)。将混合物搅拌 2.5 小时,然后进一步加入三光气(0.55 g, 1.86 mmol)。继续搅拌 50 min,然后混合物减压浓缩得到残余物,将其溶解于 EtOAc 中,用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。有机层干燥(Na₂SO₄),过滤,然后减压浓缩得到残余物,将其通过快速色谱法纯化(硅胶, 0-8%甲醇的 DCM 溶液),得到标题化合物,为米色固体(3.25 g); ESMS *m/z* 859.9 [M+H]⁺。

b) 4''-O-丙烯酰基-2'-O-乙酰基-红霉素 A-(9E)-O-乙酰基-肟-11,12-碳酸酯

向搅拌的中间体 16a (2.10 g, 2.45 mmol)的甲苯(25 mL)溶液中先后加入三乙胺(1.02 mL, 7.32 mmol)、3-氯丙酰氯(0.35 mL, 3.67 mmol)。1.5 小时后进一步加入 3-氯丙酰氯(0.35 mL, 3.67 mmol)和三乙胺(1.02 mL, 7.32 mmol), 继续搅拌 35 min。然后加入饱和氯化铵钠(sodium ammonium chloride), 将混合物减压浓缩得到残余物, 将其溶解于水中并用 DCM 萃取。将有机相干燥(Na_2SO_4), 过滤, 然后减压浓缩得到残余物, 将其通过快速色谱法纯化(硅胶, 0-7%甲醇的 DCM 溶液), 得到标题化合物, 为白色固体(1.36 g); ESMS m/z 913.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

c) 4''-O-丙烯酰基-红霉素 A-(9E)-肟-11,12-碳酸酯

将中间体 16b (1.36 g, 1.49 mmol)的甲醇(100 mL)溶液在 50°C 下搅拌 17 小时, 然后在 60°C 下再搅拌 70 小时。然后将混合物减压浓缩, 残余物通过快速色谱法纯化(硅胶, 0-8%甲醇的 DCM 溶液), 得到标题化合物, 为白色固体(0.79 g); ESMS m/z 829.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中间体 17: 6-((Z)-3-叔丁氧羰基氧基丙烯-1-基)-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-喹啉-3-羧酸乙酯

a) 6-(3-羟基丙炔-1-基)-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-喹啉-3-羧酸乙酯

将中间体 1c (2.0 g, 5.4 mmol)、碘化亚铜(I) (0.05 g, 0.26 mmol)悬浮于无水乙腈(100 mL)和三乙胺(40 mL)中。该浅绿色悬浮液在氩气下加热至 40°C。30 min 后, 反应冷却至室温, 同时加入二氯化双(三苯基膦)合钼(II) (0.05 g, 0.07 mmol)和炔丙醇(0.63 mL, 10.8 mmol)。混合物在氩气下搅拌 1 小时。反应混合物用 EtOAc (100 mL)和二乙醚(100 mL)稀释, 用水(200 mL)和盐水(20 mL)洗涤。水层用 EtOAc(3x100 mL)萃取, 将合并的有机萃取物干燥(MgSO_4)后减压蒸发。将粗产物悬浮于乙醇(50 mL)中。滤出标题化合物(1.07 g)。该乙醇可溶性物质通过硅胶色谱法纯化, 用甲醇的 DCM 溶液梯度洗脱。将含有产物的部分(fraction)蒸发至干得到另外的标题化合物(0.3 g); 总的标题化合物, 为白色固体(1.37 g); ESMS m/z 315.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

b) 6-((Z)-3-羟基丙烯-1-基)-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-喹啉-3-羧酸乙酯

将中间体 17a (1.37 g, 4.35 mmol) 的乙醇 (10 mL) 和 DCM (10 mL) 溶液与 10% 钨-碳在氩气下搅拌 10 min。滤出催化剂，用 1:1 乙醇/ DCM (30 mL) 洗涤。合并的滤液在 20°C 和 1 atm 下用 Lindlar 催化剂 (0.5 g) 氢化。4 小时后滤出催化剂，用乙醇/ DCM 充分洗涤。合并的滤液蒸发至干，得到标题化合物，为黄色固体，其中含有杂质 6-(3-羟基丙基)-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-喹啉-3-羧酸乙酯 (1.46 g); ESMS m/z 317.2, 319.2 $[M+H]^+$ 。

c) 6-((Z)-3-叔丁氧羰基氧基丙烯-1-基)-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-喹啉-3-羧酸乙酯

将中间体 17b (1.46 g) 的 THF (40 mL) 溶液用二碳酸二叔丁酯 (1.3 g, 6.0 mmol) 和 *N*-甲基咪唑 (0.038 g, 0.46 mmol) 处理。搅拌 40 min 后加入 DCM (10 mL)。在 20°C 下保持 24 小时后，加入另外的二碳酸二叔丁酯 (0.9 g, 4.1 mmol) 和 *N*-甲基咪唑 (0.040 g, 0.48 mmol)。在另外的 20 小时后，蒸发除去溶剂，粗产物通过硅胶色谱法纯化，用甲醇的 DCM 溶液梯度洗脱，得到标题化合物，其中含有杂质 6-(3-叔丁氧羰基氧基丙基)-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-喹啉-3-羧酸乙酯 (1.31 g)，为白色固体; ESMS m/z 417.2, 419.3 $[M+H]^+$ 。

中间体 18: 9-二氢-4''-O-(3-羟基丙基)-9-甲氧基-2',11-双-O-三甲基甲硅烷基-6-O-甲基-9,12-去水(anhydro)-红霉素 A

a) 4''-O-(咪唑-1-基-羰基)-6-O-甲基-红霉素 A

将 6-O-甲基-红霉素 A (30 g, 40.1 mmol) 的 THF (100 mL) 溶液分批用羰基咪唑 (16 g, 97 mmol) 处理，同时冰浴冷却。1 小时后除去冷却浴。在另外的 48 小时后，缓慢加入 THF (100 mL) 和水 (200 mL)，使标题化合物沉淀析出，通过过滤收集后干燥，得到标题化合物，为白色固体 (24.7 g)。母液用二乙醚萃取后，得到另外的物质 (8.5 g)，由 THF 的水溶液沉淀，得到另一部分标题化合物 (3.92 g, 总共 28.64 g); ESMS m/z 842.6 $[M+H]^+$ 。

b) 4''-O-(烯丙氧基羰基)-6-O-甲基-红霉素 A

将中间体 **18a** (28.64 g, 34 mmol) 的 DCM (100 mL) 溶液冷却至 0°C, 用烯丙醇 (13.6 mL) 和 DBU (5.23 mL) 处理。反应在 0°C 下搅拌 2.5 小时, 在室温下搅拌 1.75 小时。将反应混合物用 3% 柠檬酸水溶液 (100 mL) 猝灭, 分离两相, 有机相用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。干燥后蒸发至干, 残余物用石油醚 (bp 40-60°C) 研磨, 得到标题化合物, 为白色固体 (25.08 g); ESMS m/z 832.5 $[M+H]^+$ 。

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

将中间体 **18b** (21.29 g, 25.6 mmol) 的吡啶 (100 mL) 溶液用氯三甲基甲硅烷 (26 mL) 处理。反应在室温下搅拌 6 小时, 然后在 4°C 下放置 16 小时。反应混合物减压蒸发至干, 残余物溶解于甲醇 (100 mL) 中。在室温下保持 80 min 后, 减压蒸发除去溶剂, 残余物溶解于 EtOAc 和水中。分离两相, 有机层干燥后减压蒸发至干。加入甲苯 (500 mL 两份), 减压蒸发得到粗标题化合物, 为白色泡沫 (26.27 g)。将该物质 (5.8 g) 通过硅胶色谱法纯化, 用 0-3% 2M 甲醇氨水 (methanolic ammonia) 的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物, 为白色固体泡沫 (3.0 g); ESMS m/z 990.7 $[M+H]^+$ 。

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

将中间体 **18c** (3.0 g, 3.03 mmol) 的 THF (20 mL) 溶液用四(三苯基膦)合钯 (0.1 g) 在氩气下回流处理。35 min 后, 加入碳酸叔丁基烯丙基酯 (F. Houlihan 等人, *Can. J. Chem.* 1985, 63, 153; 1.2 mL) 和四(三苯基膦)合钯 (0.1 g), 继续回流 1 小时。反应冷却后, 减压蒸发至干, 残余物通过硅胶色谱法纯化, 用 0-5% 甲醇氨水 [2M] 的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物, 为白色泡沫 (1.07 g); ESMS m/z 946.7 $[M+H]^+$ 。

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

将中间体 **18d** (0.255 g, 0.27 mmol) 的 THF (4 mL) 溶液在氩气下用 9-BBN (0.5 M 的 THF 溶液, 1.6 mL) 处理。30 min 后, 将反应冷却至 0°C, 加入预冷

的氢氧化钠(2 M, 0.5 mL)和过氧化氢(27%水溶液, 0.68 mL)的混合物。将其在 0°C 下搅拌 10 min, 然后加入冷的二乙醚和水。分离两相, 有机相用水和盐水洗涤。干燥并减压蒸发后, 将残余物通过硅胶色谱法纯化, 用 0-10% 甲醇氨水[2M]的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物, 为白色固体泡沫(0.16 g); ESMS m/z 964.7 $[M+H]^+$ 。

中间体 19: 6-(2-氨基乙基巯基)-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-[1,8]-萘啶-3-羧酸三氟乙酸盐

a) 2-[1-(5-溴-2-氯-3-吡啶-3-基)甲酰基]3-(二甲基氨基)丙烯酸乙酯

将搅拌的 2-氯-5-溴吡啶-3-羧酸(5 g)的 DCM (50 mL)悬浮液用草酰氯(2.8 mL)和 *N,N*-二甲基甲酰胺(1 滴)处理。1 小时后蒸发透明溶液, 由甲苯(2x)再次蒸发。将酰基氯再次溶解于甲苯(80 mL)中, 用三乙胺(4.7 mL)和 3-(二甲基氨基)丙烯酸乙酯(3.94 g)处理。在 90°C 下搅拌 1 小时后, 混合物冷却并倾入冰。加入饱和碳酸氢钠水溶液(50 mL), 将有机层用水和盐水洗涤, 干燥($MgSO_4$), 蒸发后将残余物通过色谱法纯化(硅胶, 50-100%二乙醚的石油醚 [b.p. 40-60°C]溶液), 得到标题化合物, 为无色胶状物(6.45 g); ESMS m/z 361.0, 363.0, 365.0 $[M+H]^+$, 315.0, 317.0, 319.0 $[M-OEt]^+$ 。

b) [1-(5-溴-2-氯-3-吡啶-3-基)甲酰基] 2,2-二甲基胍基丙烯酸乙酯

将搅拌的中间体 19a (6.45 g)的乙醇(50 mL)悬浮液用 1,1-二甲基胍(1.29 mL)处理。放置过夜后, 无色固体通过过滤收集。浓缩母液得到第二批产物, 与第一批产物合并得到标题化合物(6.36 g), 为白色固体; ESMS m/z 376.0, 378.0, 380.0 $[M+H]^+$ 。

c) 6-溴-1-(二甲基氨基)-4-氧代-1,4-二氢-[1,8]-萘啶-3-羧酸乙酯

将中间体 19b (3.65 g)和碳酸钾(3.5 g)在 *N,N*-二甲基甲酰胺(50 mL)中的混合物在 60°C 下搅拌 1 小时, 然后冷却。混合物倾入水中, 滤出固体后, 用水洗涤并干燥, 得到标题化合物, 为白色固体(5.36 g); ESMS m/z 340.0, 342.0 $[M+H]^+$ 。

d) 6-(2-叔丁基巯基氨基乙基巯基)-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-[1,8]-

萘啶-3-羧酸乙酯

将中间体 19c (1.5 g)悬浮于二甲亚砜(20 mL)中,用碳酸钾(1.12 g)和 *N*-(2-巯基乙基)-氨基甲酸叔丁酯(1.06g)处理。混合物在 55°C 下搅拌 2.25 小时,然后冷却,倾入水中,用 EtOAc 萃取。将 EtOAc 萃取物干燥(MgSO₄)后蒸发,残余物用二乙醚/石油醚[b.p. 40-60°C] (1:1, 20mL)研磨,得到标题化合物,为黄色固体(1.46 g); ESMS *m/z* 437.2 [M+H]⁺。

e) 6-(2-叔丁基羰基氨基乙基巯基)-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-[1,8]-萘啶-3-羧酸

将中间体 19d (1.46 g)的 THF (30 mL)和水(10 mL)溶液用 2M NaOH (2 mL)处理,混合物在氩气下搅拌 17 小时。加入固体二氧化碳,沉淀出黄色固体。将其过滤后,用水洗涤并干燥,得到标题化合物(0.954 g); ESMS *m/z* 409.2 [M+H]⁺。

f) 6-(2-氨基乙基巯基)-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-[1,8]-萘啶-3-羧酸三氟乙酸盐

将中间体 19e (0.954 g)的 DCM (10 mL)溶液用 TFA (5 mL)处理。15 min 后加入甲苯(15 mL),混合物蒸发至干得到黄色胶状物。加入二乙醚并进行超声处理得到标题化合物,为白色固体(1.01 g); δ_H (250 MHz; DMSO-*d*₆) 14.4 (1H, bs), 9.1 (1H, d), 9.0 (1H, s), 8.7 (1H, d), 8.0 (3H, bs) 3.4 (2H, t), 3.2 (6H, s), 3.0 (2H, bm)。

中间体 20: 6-(3-氨基丙基)-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-[1,8]-萘啶-3-羧酸三氟乙酸盐**a) 6-(3-叔丁基羰基氨基丙基)-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-[1,8]-萘啶-3-羧酸乙酯**

在氩气下,向 Boc-烯丙胺(0.785 mL, 5 mmol)中加入 9-BBN (0.5M 的 THF 溶液, 10mL)。在 20°C 下搅拌 2.25 小时后,加入中间体 18c (1.02g, 3.0 mmol)、四-三苯基膦合钯(0.1 g)和磷酸钾(2.15g)。混合物加热回流 1.5 小时。反应冷却后,用 EtOAc (50 mL)稀释,用水(20 mL)洗涤。有机层干燥(MgSO₄),蒸发后残余物通过硅胶色谱法纯化,用 0-40% EtOAc 的 DCM 溶液洗脱,得到

标题化合物, 为白色固体(0.93 g); ESMS m/z 419.3 $[M+H]^+$ 。

b) 6-(3-叔丁基羰基氨基丙基)-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-[1,8]-萘啶-3-羧酸

在氩气下, 向中间体 20a (0.93 g) 的 THF (20 mL) 和水 (10 mL) 溶液中加入 2M NaOH (1.5 mL)。搅拌 3.5 小时后, 加入固体二氧化碳。混合物用 EtOAc 萃取, 酸化至 pH 6, 用 EtOAc 萃取, 然后酸化至 pH 3, 用 EtOAc 萃取。合并的萃取物干燥(MgSO₄), 蒸发, 得到标题化合物, 为白色固体(0.68 g); ESMS m/z 491.2 $[M+H]^+$ 。

c) 6-(3-氨基丙基)-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-[1,8]-萘啶-3-羧酸三氟乙酸盐

向中间体 20b (0.68 g) 的 DCM (20 mL) 溶液中加入 TFA (10 mL)。20min 后加入甲苯(20 mL), 然后蒸发除去溶剂。向残余胶状物中加入二乙醚(50 mL), 混合物超声处理得到标题化合物, 为白色固体(0.72 g); ESMS m/z 291.3 $[M+H]^+$, 273.3 $[M-OH]^+$ 。

中间体 21: 4''-O-丙烯酰基-红霉素 A-(9E)-O-甲氧基甲基肼

a) 2'-O-乙酰基-红霉素 A-(9E)-O-甲氧基甲基肼

向搅拌的红霉素 A-(9E)-O-甲氧基甲基肼(0.48 g, 0.605 mmol)和碳酸氢钠(0.056 g, 0.665 mmol)在 DCM (10 mL) 中的混合物中加入乙酸酐(0.068 g, 0.665 mmol)。16 小时后浓缩混合物, 残余物通过快速色谱法纯化(硅胶, 0-10% 甲醇的 DCM 溶液), 得到标题化合物, 为白色固体(0.44 g); ESMS m/z 835.8 $[M+H]^+$ 。

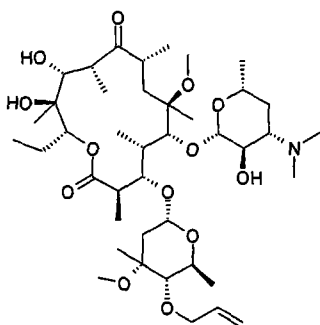
b) 2'-O-乙酰基-4''-O-丙烯酰基-红霉素 A-(9E)-甲氧基甲基肼

将中间体 21a (3.8 g, 4.55 mmol) 溶解于甲苯(50 mL)和三乙胺中的溶液用 3-氯丙酰氯(0.54 mL, 5.7 mmol)处理。搅拌 24 小时后, 混合物用 EtOAc (100 mL) 稀释, 用水(2 x 50 mL)洗涤。有机相分离后, 干燥(MgSO₄), 减压浓缩, 残余物通过快速色谱法纯化(硅胶, 0-8% 甲醇的 DCM 溶液), 得到标题化合物, 为白色固体(3.17 g); ESMS m/z 888.9 $[M+H]^+$ 。

c) 4''-O-丙烯酰基-红霉素 A-(9E)-O-甲氧基甲基肼

将中间体 21b (3.16 g, 3.55 mmol)的甲醇(75 mL)溶液在 55°C 下搅拌 16 小时。混合物减压浓缩后, 残余物通过快速色谱法纯化(硅胶, 0-10%甲醇的 DCM 溶液), 得到标题化合物, 为白色固体(1.78 g); ESMS m/z 847.9 $[M+H]^+$ 。

中间体 22 4''-O-烯丙基-6-O-甲基-红霉素 A



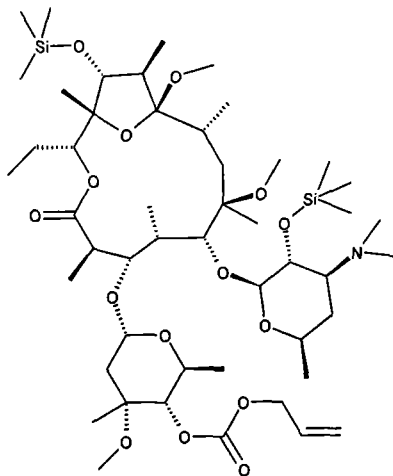
a) 4''-O-(1-咪唑-1-基-羰基)-6-O-甲基-红霉素 A

在氩气氛下, 将 6-O-甲基-红霉素 A (108 g, 0.144 mol)的无水 THF (500 mL)溶液分批用羰基二咪唑(43.2 g, 0.267 mol)处理, 同时用冰浴冷却。1 小时后除去冷却浴。24 小时后加入另外的 THF (300 mL)使形成的全部固体物质溶解, 接着逐滴加入水(500 mL)。搅拌 2.5 小时后形成稠的白色沉淀。混合物真空过滤, 用冷水(2 x 250 mL)洗涤后, 真空干燥得到标题化合物(100 g), 为白色固体。母液放置过夜后得到另外的标题化合物(12 g); ESMS m/z 842.7 $[M+H]^+$ 。

b) 4''-O-(烯丙氧基羰基)-6-O-甲基-红霉素 A

将中间体 22a (50 g, 59.3 mmol)的 DCM (200 mL)溶液冷却至 0°C, 用烯丙醇(23.8 mL)和 DBU (9.1 mL, 61 mmol)处理。反应在 0°C 下搅拌 2.5 小时, 在 20°C 下搅拌 1.75 小时。反应混合物用 3%柠檬酸水溶液(100 mL)猝灭, 分离两相, 有机相用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。干燥后蒸发至干, 残余物用石油醚(bp 40-60°C)研磨, 得到标题化合物, 为白色固体(41 g); ESMS m/z 832.6 $[M+H]^+$ 。

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



在氩气下,将中间体 **22b** (41 g, 49.2 mmol)的无水吡啶(150 mL)溶液逐滴用氯三甲基甲硅烷(50 mL)处理。反应在 20°C 下搅拌 6 小时,在 4°C 下静置 16 小时。反应混合物减压蒸发至干,残余物溶解于甲醇(200 mL)中。

在 20°C 下放置 80 min 后,减压蒸发除去溶剂,残余物溶解于二乙醚中,用饱和 NaHCO₃ 洗涤。分离两相,有机层干燥后减压蒸发至干。加入甲苯(500 mL 两份),减压蒸发得到粗标题化合物,为奶油色固体(41 g)。向该物质的无水吡啶(100 mL)溶液中加入氯三甲基甲硅烷(30.0 mL)。1.5 小时后蒸发除去吡啶,残余物溶解于甲苯中并再次蒸发。所得到的固体在二乙醚(150 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(使用足量水以保证最终 pH = 9)之间分配。水层用二乙醚(150 mL)萃取,合并的有机层用水(150 mL)和盐水(150 mL)洗涤。用硫酸钠干燥,蒸发后得到 46 g (94%)白色固体。由乙腈(10.5 g, 100 mL)结晶得到 5.2 g (50%)白色固体; ESMS m/z 990.7 [M+H]⁺。

d) 4''-O-烯丙基-6-O-甲基-红霉素 A

在氩气下,将中间体 **22c** (15.0 g, 15.2 mmol)的无水 THF (100 mL)溶液用四(三苯基膦)合钯(0.36 g)处理,所得到的混合物加热回流 1.5 小时。加入碳酸烯丙基叔丁基酯(5 mL) (F. Houlihan 等人, *Can. J. Chem.* 1985, 63, 153),继续加热 3.75 小时。冷却后,在 20°C 下放置过夜,蒸发除去 THF,将该暗褐色残余物溶解于 40/60 石油醚(100 mL)中。溶液用活性炭处理,过滤后蒸发。然后将固体溶解于乙腈中,再次蒸发,真空干燥过夜得到 15.89 g。产物溶解

于乙腈(25 mL)和 10%乙酸水溶液(130 mL)中。在 20°C 下搅拌 6 小时后, 加入二乙醚(50 mL), 分离两层, 有机层用水萃取, 合并的水萃取物通过加入碳酸钾使呈碱性。有机产物用 EtOAc(2 x 100 mL)萃取, 干燥并蒸发后, 得到标题化合物, 为固体(11.5 g); ESMS m/z 946.7 $[M+H]^+$ 。

中间体 23 4''-O-(2-氧代乙基)-6-O-甲基-红霉素 A

将中间体 22 (95.8 g, 121 mmol)的 DCM (1 L)和甲醇溶液冷却至 -78°C, 加入 TFA (18 mL)。鼓泡通入含臭氧的氧气, 直到形成蓝色(1.25 小时)。向混合物中鼓泡通入氩气清洗出臭氧, 然后加入二甲基硫化物(35 mL)和三乙胺(50.4 mL)。反应在 -78°C 下搅拌 30 min, 然后除去冷却浴。0.5 小时后反应在水浴中温热至 0°C, 再搅拌 0.5 小时。

反应混合物用水(500 mL)洗涤, 干燥(Na_2SO_4)后蒸发至干。残余物溶解于甲苯中并蒸发 3 次, 得到标题化合物(103.7 g), 其直接使用不再纯化; ES m/z 822.7 $[M+MeOH+H]^+$, 834.6 $[M+HCO_2]^+$ 。

中间体 24 6-(3-甲氨基丙基)-1-(二甲基氨基)-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉羧酸乙酯

a) 3-(二甲基氨基)-2-(2-氟-5-碘苯甲酰基)-2-丙烯酸乙酯

将搅拌的 2-氟-5-碘苯甲酸(99.7 g)的 DCM (1 L)悬浮液在 20°C 下用草酰氯(49.8 mL)和 DMF (0.5 mL)处理。3 小时后加入另外的 DMF (0.1 mL)。再过 2 小时后蒸发透明溶液, 由甲苯(3 x 200 mL)再次蒸发。将该酰基氯再次溶解于甲苯(1.5L)中, 用三乙胺(79.2 mL)和 3-(二甲基氨基)丙烯酸乙酯(65.3 g)处理。在 90°C 下搅拌 2.5 小时后, 混合物过滤并蒸发。残余物重新溶解于 EtOAc 中, 用饱和碳酸氢钠溶液(2x)、水、饱和盐水洗涤, 干燥($MgSO_4$)后, 用脱色活性炭处理 0.5 小时。混合物过滤后, 蒸发, 重新溶解于二乙醚中并结晶。滤出固体, 用二乙醚洗涤并干燥, 得到标题化合物(91.2 g)。浓缩并引晶后得到第二批产物(9.0 g); APCI m/z 391.9 $[M+H]^+$ 。

b) 1-(二甲基氨基)-6-碘-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉羧酸乙酯

将搅拌的中间体 24a (50 g)的 EtOH (500 mL)悬浮液用 1,1-二甲基肼(10.7 mL)处理。搅拌 2.5 小时后蒸发透明溶液。残余物溶解于 DMF (500 mL)中,

用碳酸钾(26.5 g)处理,混合物在 70°C 下搅拌 2 小时。冷却至 20°C 后,混合物倾入含有过量柠檬酸的水中,滤出固体,用水洗涤并干燥,得到标题化合物(48.07 g); APCI m/z 387.0 $[M+H]^+$ 。

c) 6-(3-叔丁氧羰基甲氨基丙炔-1-基)-1-(二甲基氨基)-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉羧酸乙酯

将搅拌的中间体 **24b** (48.07 g)和碘化亚铜(I) (2.36 g)在三乙胺(510 mL)和 MeCN (1 L)中的混合物除去气体,用氩气保护。15 min 后加入 *N*-叔丁氧羰基-*N*-甲基炔丙基胺(31.72 g)和二氯化双(三苯基膦)合钯(II) (2.8 g)。1.5 小时后蒸发混合物,重新溶解于 DCM 中。溶液用饱和碳酸氢钠溶液(2x)、水、饱和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并蒸发。残余物用二乙醚研磨。滤出固体,用二乙醚洗涤并干燥,然后在 EtOAc 中煮沸,过滤,溶液用二乙醚稀释使其结晶,得到标题化合物(13.88 g)。将不溶于热 EtOAc 中的固体与蒸发后的母液合并,在含有脱色活性炭的乙醇中煮沸。热混合物过滤后,蒸发得到更多的标题化合物(32.57g); ESMS m/z 428.3 $[M+H]^+$ 。

d) 6-(3-叔丁氧羰基甲氨基丙基)-1-(二甲基氨基)-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉羧酸乙酯

将中间体 **24c** (32.57 g)的 DCM (300 mL)溶液用 10% Pd/C (2 g)处理,并搅拌 1 min。滤出催化剂,用新鲜催化剂(2 g)补充(replace)。混合物在环境温度和压力下氢化过夜,过滤后蒸发。残余物用乙醚研磨。滤出固体,用乙醚洗涤后干燥,得到标题化合物(26.33 g)。乙醚溶液蒸发后,重新溶解于 EtOH 中,用脱色活性炭处理。过滤,蒸发后用二乙醚研磨得到第二产物(3.96 g); ESMS m/z 432.2 $[M+H]^+$ 。

e) 6-(3-甲氨基丙基)-1-(二甲基氨基)-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉羧酸乙酯

将搅拌的中间体 **24d** (30.29 g)的 DCM (120 mL)溶液用 4M HCl 的 1,4-二氧杂环己烷(120 mL)溶液处理。1 小时后蒸发混合物,残余物在 DCM 和 10% K_2CO_3 溶液之间分配。收集 DCM 溶液,用饱和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)后蒸发。该胶状固体用二乙醚研磨,分批用石油醚 40-60 稀释。滤出固体,用石油醚 40-60 洗涤,干燥得到标题化合物(19 g); ESMS m/z 332.1 $[M+H]^+$ 。

中间体 25: 7-(3-氨基丙氧基)-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸盐

a) 7-(3-叔丁氧羰基氨基丙氧基)-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸乙酯

在氩气下，将搅拌的中间体 12c (1.07 g)、3-羟基丙基氨基甲酸叔丁酯 (0.75 g) 和三苯基膦 (1.32 g) 在无水 THF (20 mL) 中的混合物用偶氮二羧酸二异丙酯 (0.98 mL) 处理，并搅拌过夜。溶液减压蒸发后，残余物重新溶解于 EtOAc 中，用 5% 碳酸钠溶液 (2x) 和水 (2x) 洗涤，干燥 (Na₂SO₄)，减压蒸发后经快速色谱法纯化 (硅胶, 30-50% EtOAc 的 DCM 溶液，然后 5% 甲醇的 DCM 溶液)，得到标题化合物，为白色固体 (1.54g); APCI *m/z* 434.1 [M+H]⁺。

b) 7-(3-叔丁氧羰基氨基丙氧基)-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸

将中间体 25a (1.53 g) 悬浮于甲醇 (10 mL) 中，用 1M 氢氧化钠水溶液 (5.3 mL) 处理。将混合物搅拌过夜。溶液减压蒸发至小体积，用 5% 柠檬酸酸化。滤出固体，用水洗涤并干燥，得到标题化合物，为白色固体 (1.4 g); APCI *m/z* 406.1 [M+H]⁺。

c) 7-(3-氨基丙氧基)-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸

将中间体 25b (1.4 g) 的 DCM (10mL) 溶液用 4M HCl 的 1,4-二氧杂环己烷 (5 mL) 溶液处理。2 小时后滤出固体，用丙酮洗涤并干燥，得到标题化合物，为白色固体 (1.16 g); APCI *m/z* 306.1 [M+H]⁺。

中间体 26: 6-[3-(2-氨基-乙氧基)-丙基]-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸三氟乙酸盐

a) (2-丙-2-炔氧基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯

向 (2-羟基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯 (1.56 g) 的 DCM (25 mL) 溶液中加入氯化苄基三甲基铵 (0.18 g)。向该溶液中加入 50% NaOH 水溶液 (30 g) 和炔丙基溴 (1.05 mL 的 80% 的甲苯溶液)，混合物在室温下剧烈搅拌 3 小时。稀释两相后分离；有机相用水 (2 x 15 mL) 洗涤，干燥后减压蒸发。残余物通过色谱

法纯化(硅胶, 0-5%甲醇的 DCM 溶液), 得到标题化合物, 为浅桔色油状物 (1.53 g); ESMS m/z 222.4 $[M+Na]^+$ 。

b) 6-[3-(2-叔丁氧羰基氨基-乙氧基)-丙-1-炔基]-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸乙酯

将中间体 1c (0.79 g)和碘化亚铜(I) (0.020 g)悬浮于 CH_3CN (30 mL)和三乙胺(6 mL)的混合物中; 悬浮液通过鼓泡通入氮气 30 min 除去气体。在氮气下加入中间体 26a (0.73 g)和二氯化双(三苯基膦)合钨(II) (0.046 g), 混合物加热回流。2 小时后减压除去溶剂, 残余物溶解于 DCM (20 mL)中, 用 20%柠檬酸水溶液(2 x 15 mL)萃取。有机相干燥后减压蒸发。残余物通过色谱法纯化(硅胶, 0-2%甲醇的 DCM 溶液), 得到标题化合物(0.93 g); ESMS m/z 458.6 $[M+H]^+$ 。

c) 6-[3-(2-叔丁氧羰基氨基-乙氧基)-丙基]-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸乙酯

将中间体 26b (0.93 g)溶解于 DCM (25 mL)中, 加入 10%钨-碳(0.10 g)。混合物在室温和 20 psi 氢气下氢化 2 小时。滤出催化剂后, 减压蒸发除去溶剂, 得到标题化合物(0.93 g); ESMS m/z 462.1 $[M+H]^+$ 。

d) 6-[3-(2-叔丁氧羰基氨基-乙氧基)-丙基]-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸

将中间体 26c (0.93 g)和氢氧化钾(0.57 g)在含有二氧杂环己烷(25 mL)和水(5 mL)的混合物中的溶液在室温下搅拌过夜。减压除去二氧杂环己烷, 水溶液酸化后用 DCM(2 x 15 mL)萃取。有机相干燥后减压蒸发, 得到标题化合物(0.90 g), 为白色固体; ESMS m/z 434.2 $[M+H]^+$ 。

e) 6-[3-(2-氨基-乙氧基)-丙基]-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸三氟乙酸盐

将中间体 26d (0.9 g)的 DCM (5mL)溶液用 TFA (3 mL)处理, 在室温下搅拌 2 小时。减压蒸发除去溶剂; 残余物由 DCM 再次蒸发(2x), 用异丙基醚研磨, 得到标题化合物, 为固体(0.75 g); ESMS m/z 334.0 $[M+H]^+$ 。

中间体 27: 6-[2-(2-氨基-乙氧基)-乙硫基]-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸三氟乙酸盐

a) [2-(2-羟基-乙氧基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯

在 0°C 下, 向 2-(2-氨基-乙氧基)-乙醇(5.00 g)的水(35 mL)溶液中加入氢氧化钾(2.93 g)。向保持于 0°C 下的上述混合物中逐滴加入二碳酸二叔丁酯(11.40 g)的二氧杂环己烷(17 mL)溶液。所得到的混合物在 0°C 下搅拌 1 小时, 然后在室温下搅拌 4 小时。减压蒸发除去二氧杂环己烷, 水溶液用 DCM 萃取(2 x 25 mL)。有机相干燥后减压蒸发。残余物通过快速色谱法纯化(硅胶, EtOAc / 石油醚 40 / 60 至 60 / 40), 得到标题化合物(8.50 g); ESMS m/z 205.3 $[M+H]^+$ 。

b) 甲苯-4-磺酸 2-(2-叔丁氧羰基氨基-乙氧基)-乙酯

将中间体 27a (7.39 g)溶解于 DCM (75 mL)中, 在 0°C 下向该溶液中加入三乙胺(5.00 mL)和对甲苯磺酰氯(6.87 g)。所得到的溶液在室温下搅拌过夜。悬浮液过滤后, 有机相减压蒸发。残余物通过色谱法纯化(硅胶, EtOAc / 石油醚 20 / 80 至 40 / 60), 得到标题化合物(11.25 g); ESMS m/z 360.4 $[M+H]^+$ 。

c) 硫代乙酸 S-[2-(2-叔丁氧羰基氨基-乙氧基)-乙基]酯

向中间体 27b (11.69 g)的丙酮(250 mL)溶液中加入硫代乙酸钾(7.42 g); 所得到的悬浮液回流 2 小时。滤出固体并用丙酮洗涤。溶液减压蒸发后, 残余物通过短二氧化硅填料(pad)过滤纯化(EtOAc / 石油醚 20 / 80), 得到标题化合物(6.85 g); ESMS m/z 264.4 $[M+H]^+$ 。

d) 6-[2-(2-叔丁氧羰基氨基-乙氧基)-乙硫基]-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸

将中间体 1c (0.70 g)、中间体 27c (0.48 g)、碘化亚铜(I) (0.020 g)、碳酸钾(0.51 g)和乙二醇(0.21 mL)在无乙醇(10 mL)中的悬浮液通过鼓泡通入氮气 0.5 小时除去气体。然后将混合物在微波辐射下在 120°C 下的密闭管中加热 1 小时。混合物用 20%柠檬酸水溶液酸化, 用 EtOAc 萃取。有机相干燥后减压蒸发。残余物通过色谱法纯化(硅胶, 0-10%甲醇的 DCM 溶液)。将仍

然含有中间体 27c 的二硫化物二聚体的残余物溶解于 DCM /三乙胺混合物中,在聚合物承载的硫代苯酚存在下振摇过夜。滤出聚合物,减压除去溶剂,得到标题化合物(0.60 g); ESMS m/z 452.1 $[M+H]^+$ 。

e) 6-[2-(2-氨基-乙氧基)-乙硫基]-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸三氟乙酸盐

将中间体 27d (0.60 g)的 DCM (5 mL)溶液用 TFA (3 mL)处理,并在室温下搅拌 2 小时。减压蒸发除去溶剂;残余物由 DCM 再次蒸发(2x)后,用异丙基醚研磨,得到标题化合物,为固体(0.42 g); ESMS m/z 352.1 $[M+H]^+$ 。

中间体 28: 2'-O-乙酰基-4"-O-(咪唑-1-基-羰基)-红霉素 A-(9E)-O-甲基脞

向中间体 5a (0.50 g)的无水 THF (20 mL)溶液中加入 4-二甲基氨基吡啶 (0.38 g)和羰基二咪唑(0.50 g); 所得到的混合物在氮气和室温下搅拌 6 小时。向该溶液中加入 EtOAc 和 5% KH_2PO_4 水溶液(各 50 mL),分离两相,有机相干燥后减压蒸发,得到标题化合物(0.50 g),为白色泡沫; ESMS m/z 899.8 $[M+H]^+$ 。

中间体 29: 2'-O-乙酰基-4"-O-(咪唑-1-基-羰基)-红霉素 A-(9E)-O-甲氧基甲基脞

向中间体 21a (1.10 g)的无水 THF (40 mL)溶液中加入 4-二甲基氨基吡啶 (0.80 g)和羰基二咪唑(1.10 g); 所得到的混合物在氮气和室温下搅拌 6 小时。向上述溶液中加入 EtOAc 和 5% KH_2PO_4 水溶液(各 100 mL),分离两相,有机相干燥后减压蒸发,得到标题化合物(1.10 g),为白色泡沫; ESMS m/z 929.9 $[M+H]^+$ 。

中间体 30: 2'-O-乙酰基-4"-O-(咪唑-1-基-羰基)-(9S)-9-O,11-O-亚乙基(ethyldiene)-9-二氢红霉素 A

a) 2'-O-乙酰基-(9S)-9-O,11-O-亚乙基-9-二氢红霉素 A

向(9S)-9-O,11-O-亚乙基-9-二氢红霉素 A (0.95 g)的 DCM (30 mL)溶液中先后加入 $NaHCO_3$ (0.16 g)和乙酸酐(0.18 mL)。在室温下搅拌过夜后,混合物用 DCM 稀释,用 5% $NaHCO_3$ 水溶液洗涤。有机层分离后,干燥并减压

蒸发得到标题化合物(1.0 g), 为固体; ESMS m/z 804.4 $[M+H]^+$ 。

b) 2'-O-乙酰基-4"-O-(咪唑-1-基-羰基)-(9S)-9-O,11-O-亚乙基-9-二氢红霉素 A

向中间体 30a (1.0 g)的无水 THF (30 mL)溶液中加入 4-二甲基氨基吡啶 (0.80 g)和羰基二咪唑(1.0 g); 所得到的混合物在氮气和室温下搅拌 6 小时。向上述溶液中加入 EtOAc 和 5% KH_2PO_4 水溶液(各 100 mL), 分离两相, 有机相干燥后减压蒸发, 得到标题化合物(1.10 g), 为白色泡沫; ESMS m/z 898.6 $[M+H]^+$ 。

中间体 31: 2'-O-乙酰基-4"-O-(咪唑-1-基-羰基)-红霉素 A-9-O-(1-甲氧基-1-甲基乙基)-肟

a) 2'-O-乙酰基-红霉素 A-9-O-(1-甲氧基-1-甲基乙基)-肟

向红霉素 A-9-O-(1-甲氧基-1-甲基乙基)-肟(0.86 g)的 DCM (15 mL)溶液中先后加入 $NaHCO_3$ (0.13 g)和乙酸酐(0.15 mL)。在室温下搅拌过夜后, 混合物用 DCM 稀释, 用 5% $NaHCO_3$ 水溶液洗涤。有机层分离后, 干燥并减压蒸发得到标题化合物(0.90 g), 为固体; ESMS m/z 863.4 $[M+H]^+$ 。

b) 2'-O-乙酰基-4"-O-(咪唑-1-基-羰基)-红霉素 A-(9E)-O-(1-甲氧基-1-甲基乙基)-肟

向中间体 31a (0.90 g)的无水 THF (25 mL)溶液中加入 4-二甲基氨基吡啶 (0.70 g)和羰基二咪唑(0.90 g); 所得到的混合物在氮气和室温下搅拌 6 小时。向上述溶液中加入 EtOAc 和 5% KH_2PO_4 水溶液(各 100 mL), 分离两相, 有机相干燥后减压蒸发, 得到标题化合物(0.95 g), 为白色泡沫; ESMS m/z 957.4 $[M+H]^+$ 。

中间体 32: 2'-O-乙酰基-4"-O-(咪唑-1-基-羰基)-红霉素 A-(9E)-O-(2-二乙基氨基乙基)-肟

a) 2'-O-乙酰基-红霉素 A-(9E)-O-(2-二乙基氨基乙基)-肟

向红霉素 A-(9E)-O-(2-二乙基氨基乙基)-肟(4.05 g)的 DCM (50 mL)溶液中先后加入 $NaHCO_3$ (0.60 g)和乙酸酐(0.68 mL)。在室温下搅拌过夜后, 混

合物用 DCM 稀释, 用 5% NaHCO₃ 水溶液洗涤。有机层分离后, 干燥并减压蒸发得到标题化合物(4.1 g), 为固体; ESMS m/z 890.3 [M+H]⁺。

b) 2'-O-乙酰基-4"-O-(咪唑-1-基-羰基)-红霉素 A-(9E)-O-(2-二乙基氨基乙基)-肟

向中间体 32a (3.7 g) 的无水 THF (125 mL) 溶液中加入 4-二甲基氨基吡啶 (2.54 g) 和羰基二咪唑 (3.37 g); 所得到的混合物在氮气和室温下搅拌 6 小时。减压除去溶剂, 残余物溶解于 EtOAc (150 mL) 中, 用 5% KH₂PO₄ 水溶液 (2 x 100 mL) 和盐水 (100 mL) 萃取。有机相干燥后减压蒸发, 得到标题化合物 (4.1 g), 为白色泡沫; ESMS m/z 984.3 [M+H]⁺。

中间体 33: 2'-O-乙酰基-4"-O-(咪唑-1-基-羰基)-红霉素 A-(9E)-O-氰基甲基肟

a) 红霉素 A-(9E)-O-氰基甲基肟

在室温下, 向红霉素 A-(9E)-肟 (3.0 g) 的无水 THF (120 mL) 溶液中加入 1M 氢氧化四丁基铵的甲醇溶液 (4.4 mL)。5 min 后逐滴加入氯乙腈 (0.38 mL), 所得到的混合物在 50°C 下加热 1 小时。减压除去溶剂, 残余物溶解于二乙醚中, 用盐水 (3 x 75 mL) 萃取; 有机相干燥后减压蒸发。残余物通过快速色谱法纯化 (硅胶, 0-3% 9 / 1 甲醇 / 20M 氨水的 DCM 溶液), 得到标题化合物 (2.27 g), 为固体; ESMS m/z 788.4 [M+H]⁺。

b) 2'-O-乙酰基-红霉素 A-(9E)-O-氰基甲基肟

向中间体 33a (2.24 g) 的 DCM (50 mL) 溶液中先后加入 NaHCO₃ (0.36 g) 和乙酸酐 (0.40 mL)。在室温下搅拌过夜后, 混合物用 DCM 稀释, 用 5% NaHCO₃ 水溶液洗涤。有机层分离后, 干燥并减压蒸发得到标题化合物 (2.35 g), 为固体; ESMS m/z 830.4 [M+H]⁺。

c) 2'-O-乙酰基-4"-O-(咪唑-1-基-羰基)-红霉素 A-(9E)-O-氰基甲基肟

向中间体 33b (2.35 g) 的无水 THF (90 mL) 溶液中加入 4-二甲基氨基吡啶 (1.73 g) 和羰基二咪唑 (2.30 g); 所得到的混合物在氮气和室温下搅拌 6 小时。减压除去溶剂, 残余物溶解于 EtOAc (150 mL) 中, 用 5% KH₂PO₄ 水溶液 (2 x

100 mL)和盐水(100 mL)萃取。有机相干燥后减压蒸发,得到标题化合物(2.65 g),为白色泡沫; ESMS m/z 924.4 $[M+H]^+$ 。

中间体 34: 4''-O-丙烯酰基-红霉素 A-(9E)-O-2-(N-吗啉代)乙基肟

a) 红霉素 A-(9E)-O-2-(N-吗啉代)乙基肟

向搅拌的氢化钠(0.80 g 的 60%的油分散体, 相当于 20 mmol)的无水 DMF (20 mL)溶液中加入红霉素 A (9E)-肟(7.49 g, 10 mmol)的无水 DMF (40 mL)溶液。停止逸出氢气后, 一次加入 2-(N-吗啉代)氯乙烷盐酸盐(1.72 g, 9.3 mmol)。所得到的混合物在 50°C 下搅拌 1.5 小时, 冷却后在室温下放置过夜。用水(100 mL)猝灭, 得到白色沉淀, 过滤后干燥得到标题化合物(5.39 g); ESMS m/z 862.7 $[M+H]^+$ 。

b) 2'-O-乙酰基-红霉素 A-(9E)-O-2-(N-吗啉代)乙基肟

将中间体 34a (0.29 g, 0.336 mmol)溶解于 DCM (5 mL)中的溶液用乙酸酐(57.5 μ L, 0.422 mmol)处理。在室温下搅拌 18 小时后, 混合物在 DCM (25 mL)和水之间分配。混合物使用 2M 氢氧化钠使呈碱性 pH 9。有机层分离后, 洗涤, 干燥并减压蒸发得到标题化合物(0.285 g); δ_H (400 MHz; CD_3OD) 特别是(*inter alia*) 2.03 (3H, s); ESMS m/z 453.1 $[M+2H]^{++}$ 。

c) 2'-O-乙酰基-4''-O-丙烯酰基红霉素 A-(9E)-O-2-(N-吗啉代)乙基肟

将中间体 34b (0.253 g, 0.28 mmol)溶解于甲苯(5 mL)和三乙胺(0.1 mL, 0.72 mmol)中的溶液用 3-氯丙酰氯(0.033 mL, 0.35 mmol)处理。在室温下搅拌 16 小时后, 加入三乙胺(0.2 mL, 1.44 mmol)和氯丙酰氯(0.066 mL, 0.7 mmol), 反应再搅拌 16 小时。混合物用饱和碳酸氢钠猝灭, 有机层分离后, 干燥并减压蒸发得到粗产物。经硅胶色谱法纯化, 用 0-7% (9:1 MeOH/.880 NH_3)的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物(0.048 g); δ_H (400 MHz; CD_3OD) 特别是 2.03 (3H, s), 5.96 (1H, dxd, $J = 10.4$ & 1.6 Hz), 6.18 (1H, dxd, $J = 17.2$ & 10.4 Hz), 6.42 (1H, dxd, $J = 17.2$ & 1.6 Hz); ESMS m/z 958.7 $[M+H]^+$ 。

d) 4''-O-丙烯酰基-红霉素 A-(9E)-O-2-(N-吗啉代)乙基肟

将中间体 34c (0.048 g, 0.05 mmol)的甲醇(5 mL)溶液在 50°C 下搅拌 18

小时。混合物减压浓缩，得到标题化合物，为白色固体(0.043 g); ESMS m/z 916.8 $[M+H]^+$ 。

中间体 35: 2'-O-乙酰基-4"-O-烯丙基-阿奇霉素 11,12-碳酸酯

将 2'-O-乙酰基-阿奇霉素-11,12-碳酸酯(67.82 g, 83 mmol)的无水 THF (600 mL)溶液用碳酸烯丙基叔丁基酯(50 g, 0.315 mol)和四(三苯基膦)合钨(1.5 g 1.3 mmol)处理。所得到的混合物在 75°C 和氩气下加热。16 小时后冷却反应混合物，减压蒸发，残余物通过硅胶色谱法纯化，用 0-10% (9:1 MeOH/.880 NH₃)的 DCM 溶液洗脱，得到标题化合物(48 g); ESMS m/z 857.7 $[M+H]^+$ 。

中间体 36: 4"-O-丙烯酰基-红霉素 A-(9E)-O-2-(N,N-二乙基氨基)乙基肟

a) 红霉素 A-(9E)-O-2-(N,N-二乙基氨基)乙基肟

向红霉素 A (9E)-O-肟 (2.5 g, 3.33 mmol)的 THF (25 mL)和水(5 滴)溶液中加入 2-N,N-二乙基氨基乙基氯化物盐酸盐(1.14 g, 6.66 mmol)和碳酸钠(1.4 g, 13.3 mmol)。加热回流 24 小时后，混合物冷却并在 EtOAc 和水之间分配。有机层分离后，水相用 DCM 萃取。合并的有机相干燥后，减压蒸发得到浅黄色固体。经硅胶色谱法纯化，用 0-7% (9:1 MeOH/.880 NH₃)的 DCM 溶液洗脱，得到标题化合物(0.52 g); ESMS m/z 848.9 $[M+H]^+$ 。

b) 2'-O-乙酰基-红霉素 A-(9E)-O-2-(N,N-二乙基氨基)乙基肟

向中间体 36a (0.52 g, 0.61 mmol)的 DCM (10 mL)溶液中加入乙酸酐(0.078 mL, 0.766 mmol)。在室温下搅拌 14 小时后，混合物用 DCM 稀释，用 2M 氢氧化钠溶液洗涤。有机相分离后，干燥并减压蒸发得到标题化合物(0.575 g); ESMS m/z 890.9 $[M+H]^+$ 。

c) 2'-O-乙酰基-4"-丙烯基-红霉素 A-(9E)-O-2-(N,N-二乙基氨基)乙基肟

将中间体 36b (0.185 g, 0.21 mmol)溶解于甲苯(8 mL)和三乙胺(0.087 mL, 0.62 mmol)中的溶液用 3-氯丙酰氯(0.03 mL, 0.312 mmol)处理。在室温下搅拌 16 小时后，加入三乙胺(0.087 mL, 0.62 mmol)和氯丙酰氯(0.03 uL, 0.132 mmol)，反应再搅拌 3 小时。混合物用饱和碳酸氢钠猝灭，有机层分离后，

干燥,并减压蒸发得到粗产物。经硅胶色谱法纯化,用 0-10% (9:1 MeOH/.880 NH₃)的 DCM 溶液洗脱,得到标题化合物(0.196 g); ESMS m/z 944.8 [M+H]⁺。

d) 4''-丙烯基-红霉素 A-(9E)-O-2-(N,N-二乙基氨基)乙基肟

将中间体 36c (0.21 g, 0.22 mmol)的甲醇(15 mL)溶液在 55°C 下搅拌。16 小时后减压蒸发混合物,粗产物通过硅胶色谱法纯化,用 0-11% (9:1 MeOH/.880 NH₃)的 DCM 溶液洗脱,得到标题化合物(0.17 g); ESMS m/z 902.6 [M+H]⁺。

中间体 37: 6-(3-(环丙基氨基)丙-1-基)-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-喹啉-3-羧酸乙酯

a) 6-(3-羟基丙炔-1-基)-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-喹啉-3-羧酸乙酯

将中间体 1c (15.0 g)和碘化亚铜(I) (0.74 g)在无水乙腈(300 mL)和三乙胺(250 mL)中的溶液除去气体,用氩气保护。加入二氯化双(三苯基膦)合钼(II) (0.87 g)和炔丙醇(3.4 mL)。混合物在氩气下搅拌 30 min。反应混合物减压蒸发后,用 EtOAc 研磨。滤出固体物质后,用 EtOAc 洗涤并干燥,然后溶解于乙醇和 DCM 中,与活性炭搅拌 30 min。过滤后的溶液减压蒸发得到标题化合物,为固体(10.8 g); ESMS m/z 315.0 [M+H]⁺。

b) 6-(3-羟基丙-1-基)-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-喹啉-3-羧酸乙酯

将中间体 37a (10.8 g)的 DCM (500 mL)溶液在 20°C 和 1 atm 下用 10% 钨-碳(1.0g)氢化。16 小时后滤出催化剂,用 DCM 充分洗涤。合并的滤液在 20°C 和 1 atm 下用 10%钨-碳(1.0g)再次氢化。再过 20 小时后滤出催化剂,用 DCM 充分洗涤。合并的滤液减压蒸发至干,得到标题化合物(10.01 g); ESMS m/z 319.1 [M+H]⁺。

c) 6-(3-氧代丙-1-基)-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-喹啉-3-羧酸乙酯

在-78°C 下,将搅拌的草酰氯(4.4 mL)的 DCM (100 mL)溶液用二甲亚砜(4.47 mL)的 DCM (10 mL)溶液处理。15 min 后,在 5 分钟内加入中间体 37b (8.03 g)的 DCM (10 mL)溶液。反应在-78°C 下搅拌 1.5 小时,然后加入三乙胺(17.5 mL),反应温热至 0°C。加入盐水,收集有机层,用更多盐水洗涤,

干燥(Na_2SO_4)后减压蒸发, 得到标题化合物(8.1 g); δ_{H} (250 MHz; CDCl_3) 1.43 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.87 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.92 (6H, s), 3.09 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.41 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 2.0$ & 8.8 Hz), 8.02 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.74 (1H, s), 9.84 (1H, t, $J = 1.1$ Hz)。

d) 6-(3-(环丙基氨基)丙-1-基)-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-喹啉-3-羧酸乙酯

将中间体 37b (0.8 g)和环丙胺(0.87 mL)的 DCM (10 mL)溶液用 1 A 分子筛(1 g)处理。搅拌 30 min 后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.1 g), 接着在 5 min 后, 加入乙酸(26 滴)。1 小时后由筛中倾滤出溶液, 用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤 2 次, 干燥(Na_2SO_4)后减压蒸发。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用 4-8% (9:1 MeOH/.880 NH_3)的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物(0.566 g); ESMS m/z 358.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中间体 38: 4"-O-烯丙基红霉素 A-(9E)-(氰基甲基)肟

a) 红霉素 A-(9E)-(1-异丙氧基环己-1-基)肟

将红霉素(9E)-肟盐酸盐(US2003/0023053A1) (10.2g)的 DCM (100 mL)溶液在 5°C 下用 1,1-二异丙氧基环己烷(15.1 mL)和溴化吡啶鎓(0.05 g)处理。15 min 后除去冷却浴, 反应再搅拌 1 小时。溶液用 5%碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥(Na_2SO_4)后减压蒸发。经二氧化硅色谱法纯化, 用 0-8% (9:1MeOH/.880 氨水)的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物, 为白色泡沫(9.76 g); ES m/z 889.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

b) 2'-O-乙酰基-红霉素 A-(9E)-(1-异丙氧基环己-1-基)肟

将中间体 38a (9.76 g)和碳酸氢钠(1.1 g)的 DCM (100 mL)溶液用乙酸酐(1.24 mL)处理。搅拌 24 小时后, 混合物用水洗涤, 干燥(Na_2SO_4)后减压蒸发, 得到标题化合物, 为白色泡沫(9.95 g); ES m/z 931.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

c) 2'-O-乙酰基-红霉素 A-(9E)-(1-异丙氧基环己-1-基)肟-11,12-碳酸酯

将中间体 38b (9.95 g)和吡啶(8.63 mL)的 DCM (100 mL)溶液在 0°C 下逐滴用三光气(3.18 g)的 DCM (20 mL)溶液处理。1 小时后减压蒸发混合物, 残

余物溶解于 EtOAc 中, 用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4)后减压蒸发。残余物溶解于 MeOH/甲苯中, 减压蒸发除去吡啶。经二氧化硅色谱法纯化, 用 0-10% (9:1 MeOH/.880 氨水)的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物, 为白色泡沫(8.87 g); ES m/z 957.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

d) 2'-O-乙酰基-4"-O-烯丙基-红霉素 A-(9E)-(1-异丙氧基环己-1-基)脞-11,12-碳酸酯

将中间体 38c (9.87 g)、碳酸烯丙基叔丁基酯(2.45 g)和四(三苯基膦)合钨(0.36 g)在 THF (150 mL)中在氩气下回流 1 小时。加入另外的碳酸烯丙基叔丁基酯(2.45 g)和四(三苯基膦)合钨(0.36 g), 继续回流。再过 1 小时后, 冷却反应并减压蒸发。经二氧化硅色谱法纯化, 用 0-7% (9:1 MeOH/.880 氨水)的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物, 为白色泡沫(9.8 g); ES m/z 997.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

e) 4"-O-烯丙基-红霉素 A-(9E)-(1-异丙氧基环己-1-基)脞-11,12-碳酸酯

将中间体 38d (9.38 g)的甲醇(200 mL)溶液温热至 55°C, 持续 16 小时。反应冷却后减压蒸发。经二氧化硅色谱法纯化, 用 2-8% (9:1 MeOH/.880 氨水)的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物, 为白色泡沫(6.0 g); ES m/z 955.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

f) 4"-O-烯丙基-红霉素 A-(9E)-(1-异丙氧基环己-1-基)脞

将中间体 38e (6.0 g)的乙腈(200 mL)和 10%碳酸钾水溶液(80 mL)溶液回流 12 小时。冷却后通过减压蒸发除去乙腈。混合物用饱和盐水稀释, 用 DCM 萃取。萃取物干燥(Na_2SO_4)后减压蒸发。经二氧化硅色谱法纯化, 用 2-5% (9:1 MeOH/.880 氨水)的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物, 为白色泡沫(4.59 g); ES m/z 929.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

g) 4"-O-烯丙基-红霉素 A-(9E)-脞

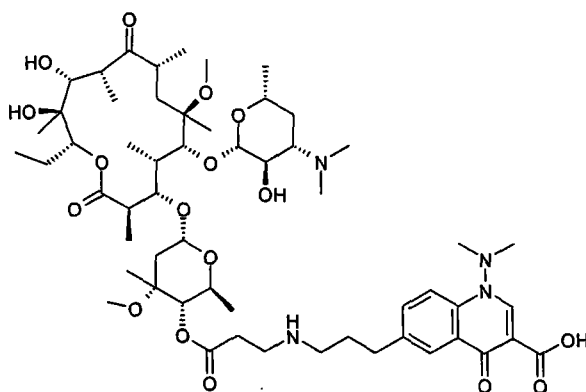
将中间体 38f (4.58 g)的甲醇(30 mL)、水(15 mL)和甲酸(1.5 mL)溶液在 40°C 下加热 4 小时。减压蒸发除去溶剂, 残余物在 DCM 和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。有机层干燥(Na_2SO_4)后减压蒸发。经二氧化硅色谱法纯化, 用 3-8% (9:1 MeOH/.880 氨水)的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物, 为白色

泡沫(2.44 g); ES m/z 789.7 $[M+H]^+$ 。

h) 4''-O-烯丙基-红霉素 A-(9E)-(氰基甲基)肟

将中间体 38g (2.44 g)和溴化四丁基铵(0.1 g)在快速搅拌的 DCM (20 mL) 和 2M 氢氧化钠(10 mL)的混合物中的溶液中加入氯乙腈(0.3 mL)。2 小时后分离两相,水相用 DCM 萃取。合并的有机相用盐水洗涤,干燥后减压蒸发。经二氧化硅色谱法纯化,用 2-8% (9:1 MeOH/.880 氨水)的 DCM 溶液洗脱,得到标题化合物,为白色泡沫(2.12 g); ES m/z 828.7 $[M+H]^+$ 。

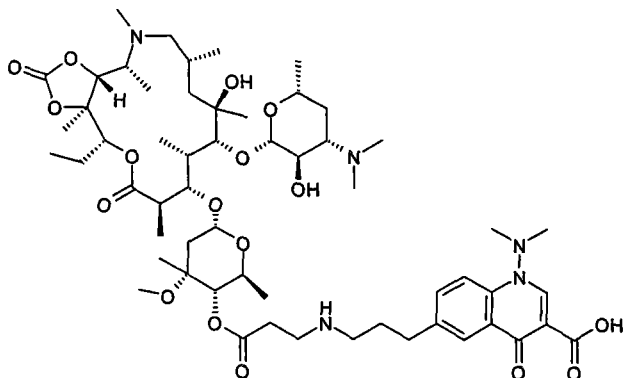
实施例 1: 4''-O-{3-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-6-O-甲基-红霉素 A



将中间体 8 (2.6 g)和中间体 1 (1.5 g)在 DMSO (12 mL)、水(8 滴)和三乙胺(1.92 mL)中的混合物在 80°C 下加热 12 小时。混合物浓缩后,残余物经硅胶快速色谱法纯化,用 0-14% (9:1 甲醇/.880 NH₃)的 DCM 溶液洗脱,得到标题化合物,为浅黄色固体(2.2 g); δ_H (400 MHz; CDCl₃) 0.84 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.12 (18H, m), 1.19 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.21 (3H, d, J = 7.6 Hz), 1.24 (1H, m), 1.38 (3H, s), 1.49 (1H, m), 1.60-1.73 (3H, m), 1.79-1.96 (5H, m), 2.33 (6H, s), 2.42 (1H, d, J = 14.9 Hz), 2.49-2.63 (4H, m), 2.68 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.85 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.90 (3H, m), 2.98 (6H, s), 3.00 (1H, m), 3.03 (3H, s), 3.18 (1H, s), 3.20 (1H, t, J = 7.9 Hz), 3.30 (3H, s), 3.40 (1H, 宽峰), 3.65 (1H, d, J = 6.4 Hz), 3.72 (1H, m), 3.76 (1H, s), 3.77 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.00 (1H, s), 4.34 (1H, m), 4.57 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.68 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.99 (1H, d, J = 3.8 Hz), 5.06

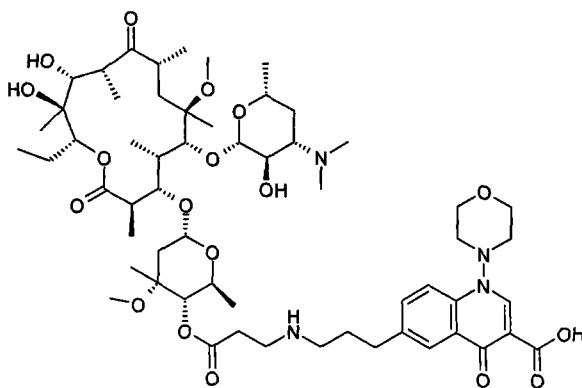
(1H, d, $J = 10.7$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.29 (1H, s), 9.03 (1H, s); ESMS m/z 1091.9 $[M+H]^+$.

实施例 2: 4''-O-{3-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-阿奇霉素-11,12-碳酸酯



将中间体 10 (0.083 g)和中间体 1 (0.049 g)在 DMSO (0.5 mL)、水(1 滴)和三乙胺(0.03 mL)中的混合物在 80°C 下加热 42 小时。混合物浓缩后,残余物经硅胶色谱法纯化,用 0-16% (9:1 MeOH/.880 NH₃)的 DCM 溶液洗脱,得到标题化合物,为白色固体(0.073 g); ESMS m/z 1118.9 $[M+H]^+$.

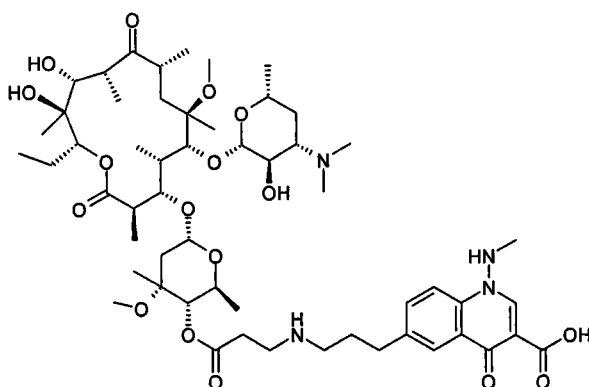
实施例 3: 4''-O-{3-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-(吗啉-4-基)-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-6-O-甲基-红霉素 A



将中间体 8 (0.080 g)和中间体 2 (0.055 g)在 DMSO (0.5 mL)、水(1 滴)和三乙胺(0.03 mL)中的混合物在 80°C 下加热 88 小时。混合物浓缩后,残余物

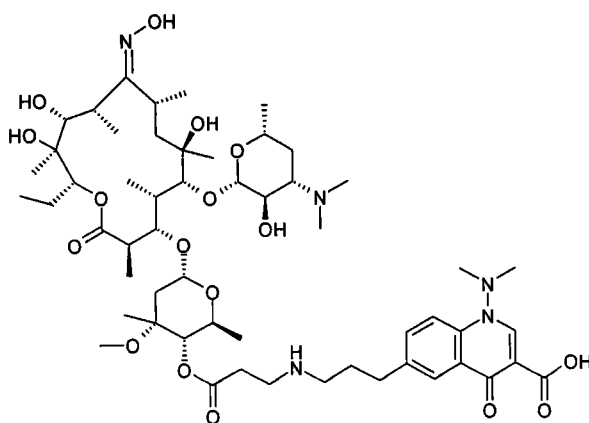
经硅胶色谱法纯化, 用 0-20% (9:1 MeOH/.880 NH₃) 的 DCM 溶液洗脱。通过质量定向的自动制备性 HPLC 纯化, 接着由稀氨水冻干得到标题化合物, 为白色固体(0.023 g); ESMS m/z 1133.9 [M+H]⁺。

实施例 4: 4''-O-{3-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-甲氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-6-O-甲基-红霉素 A



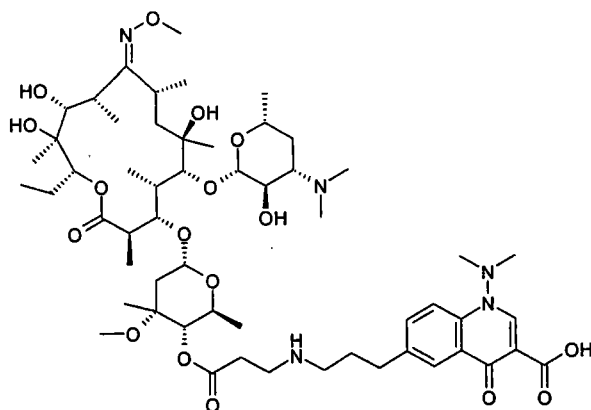
将中间体 8 (0.080 g) 和中间体 3 (0.059 g) 在 DMSO (0.5 mL)、水(1 滴)和三乙胺(0.03 mL)中的混合物在 80°C 下加热 40 小时。混合物浓缩后, 残余物经硅胶色谱法纯化, 用 0-20% (9:1 MeOH/.880 NH₃) 的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物, 为浅黄色固体(0.036 g); ESMS m/z 1077.9 [M+H]⁺。

实施例 5: 4''-O-{3-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-红霉素 A (9E)-肟



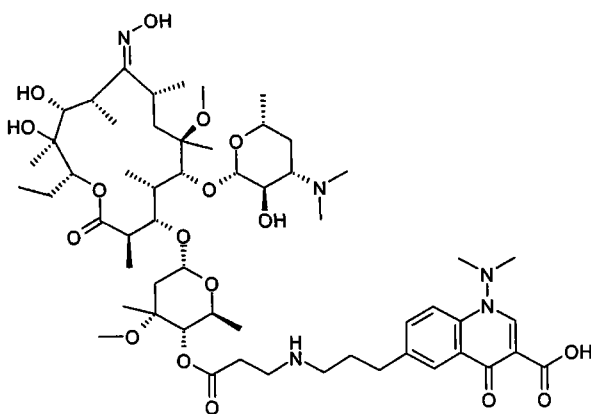
采用与实施例 1 中所述类似的方法, 由中间体 1 (0.09 g)和中间体 4 (0.148 g)得到标题化合物, 为白色固体; ESMS m/z 1092.8 $[M+H]^+$ 。

实施例 6: 4''-O-[3-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基]-红霉素 A (9E)-甲基肟



采用与实施例 1 中所述类似的方法, 由中间体 1 (0.09 g)和中间体 5 (0.150 g)得到标题化合物, 为白色固体; ESMS m/z 1106.9 $[M+H]^+$ 。

实施例 7: 4''-O-[3-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-1,4-二氢-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基]-6-O-甲基-红霉素 A (9E)-肟



采用与实施例 1 中所述类似的方法, 由中间体 1 (0.07 g)和中间体 6 (0.14 g)得到标题化合物, 为白色固体; ESMS m/z 1108.0 $[M+H]^+$ 。

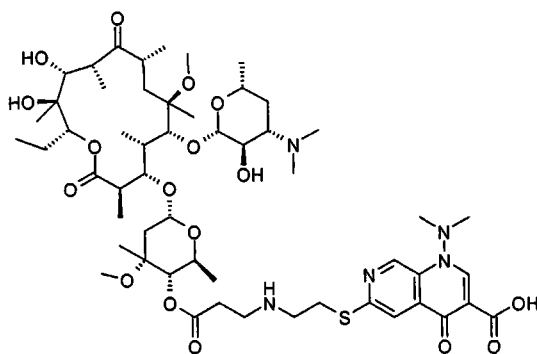
实施例 8: 4''-O-{3-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-6-O-甲基-红霉素 A 乳糖酸盐

将实施例 1 (2.26 g)的甲醇(20 mL)溶液用乳糖酸(0.74 g)的水(200 mL)溶液在大约 20°C 下处理。减压蒸发除去甲醇, 水层冻干得到标题化合物, 为白色冻干固体(2.7 g); ESMS m/z 1091.9 $[M+H]^+$ 。 δ_H (400MHz; CD₃OD)特别是 4.44(1H, d, J=7.6Hz, 乳糖酸盐吡喃半乳糖基(lactobionate galactopyranosyl) 1-H)。

实施例 9: 4''-O-{3-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-6-O-甲基-红霉素 A 柠檬酸盐

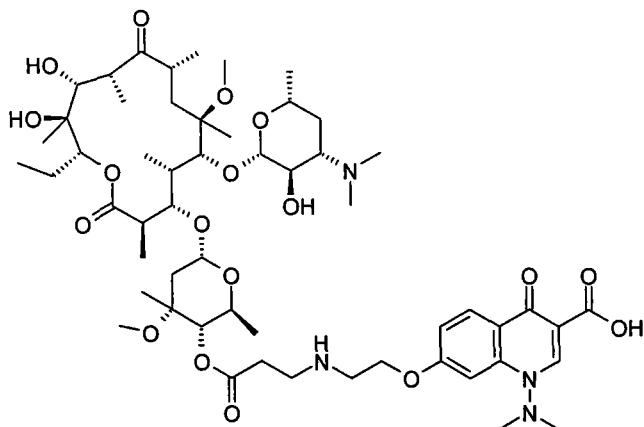
将实施例 1 (1.09 g)的甲醇(10 mL)溶液用柠檬酸(192 mg)处理。将溶液减压蒸发得到标题化合物(1.28g)。将一部分(400 mg)上述固体溶解于温热的 1-丙醇(50 mL)中, 冷却结晶, 得到标题化合物, 为白色固体(0.210 g); ESMS m/z 1091.9 $[M+H]^+$ 。

实施例 10: 4''-O-{3-[2-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-[1,7]萘啶-6-基硫基)-乙氨基]丙酰基}-6-O-甲基-红霉素 A



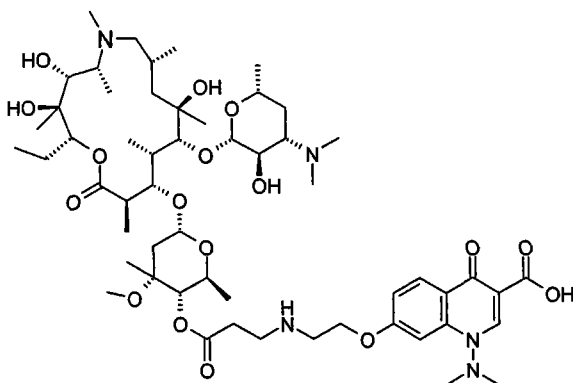
采用与实施例 1 中所述类似的方法, 由中间体 8 (0.080 g)和中间体 11 (0.069 g)得到标题化合物, 为浅黄色固体(0.059 g); ESMS m/z 1111.0 $[M+H]^+$ 。

实施例 11: 4''-O-{3-[2-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-7-喹啉基)氧基乙氨基]丙酰基}-6-O-甲基-红霉素 A



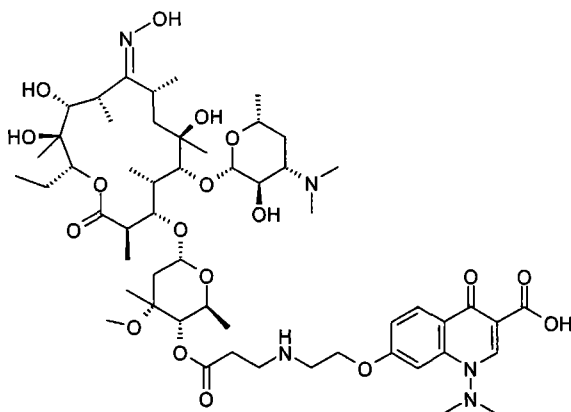
采用与实施例 1 中所述类似的方法, 由中间体 8 (0.080 g)和中间体 12 (0.049 g)得到标题化合物, 为白色固体(0.064 g); ESMS m/z 1094.0 $[M+H]^+$ 。

实施例 12: 4''-O-{3-[2-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-7-喹啉基)氧基乙氨基]丙酰基}-阿奇霉素



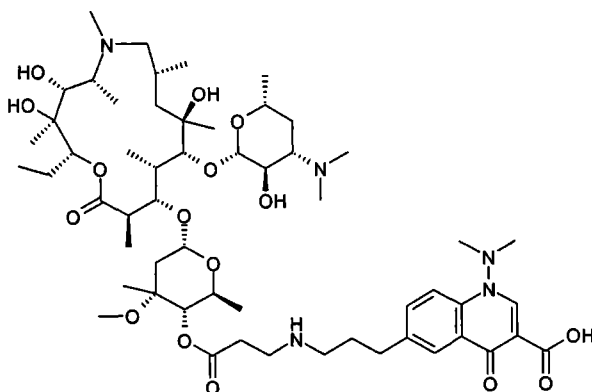
采用与实施例 1 中所述类似的方法, 由中间体 13 (0.080 g)和中间体 12 (0.049 g)得到标题化合物, 为白色固体(0.059 g); ESMS m/z 1095.1 $[M+H]^+$ 。

实施例 13: 4''-O-{3-[2-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-7-喹啉基)氧基乙氨基]丙酰基}-红霉素 A (9E)-衍



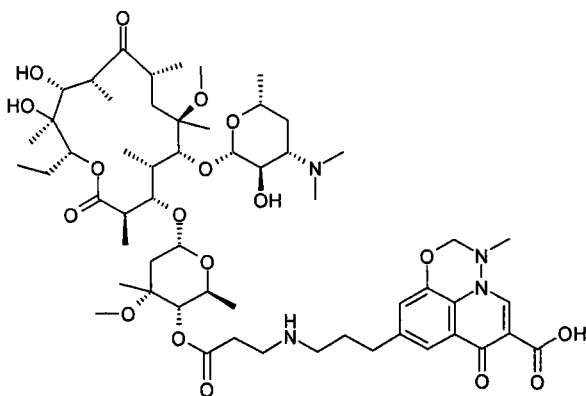
采用与实施例 1 中所述类似的方法, 由中间体 4 (0.080 g)和中间体 12 (0.049 g)得到标题化合物, 为白色固体, (0.042 g), ESMS m/z 1094.9 $[M+H]^+$ 。

实施例 14: 4''-O-{3-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-阿奇霉素



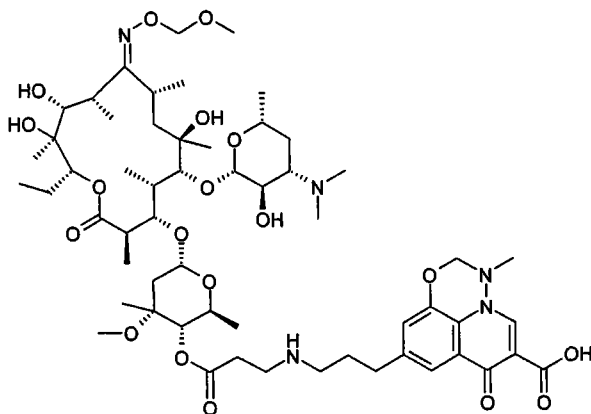
将中间体 13 (0.16 g)和中间体 1 (0.084 g)在二甲亚砜(1.5 mL)和三乙胺 (0.2 mL)中的混合物在 80°C 下加热 20 小时。混合物浓缩后, 残余物经硅胶色谱法纯化, 用 0-12% (9:1 甲醇/20M 氨水溶液)的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物, 为白色固体(0.123 g); ESMS m/z 1093.0 $[M+H]^+$ 。

实施例 15: 4''-O-{3-[3-(6-羧基-2,3-二氢-3-甲基-7-氧代-7H-[1,3,4]噁二嗪并[6,5,4-ij]喹啉-9-基)丙氨基]丙酰基}-6-O-甲基-红霉素 A



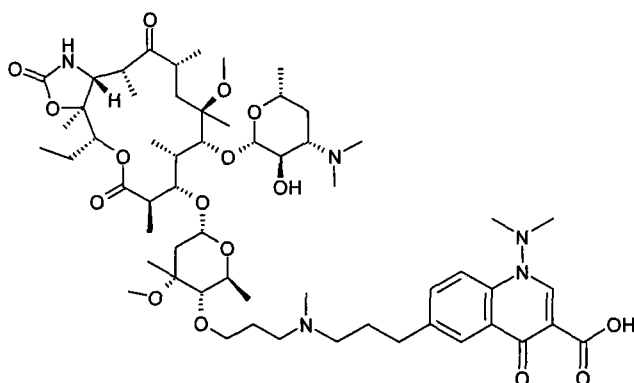
将中间体 8 (0.128 g)和中间体 14 (0.068 g)在二甲亚砜(1.5 mL)和三乙胺 (0.15 mL)中的混合物在 80°C 下加热 20 小时。混合物浓缩后, 残余物经硅胶色谱法纯化, 用 0-12% (9:1 甲醇/20M 氨水溶液)的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物, 为白色固体(0.070 g); ESMS m/z 1105.9 $[M+H]^+$ 。

实施例 16: 4''-O-{3-[3-(6-羧基-2,3-二氢-3-甲基-7-氧代-7H-[1,3,4]噁二嗪并[6,5,4-*ij*]喹啉-9-基)丙氨基]丙酰基}-红霉素 A-(9E)-O-甲氧基甲基酯



将中间体 21 (0.135 g)和中间体 14 (0.068 g)在二甲亚砜(1.5 mL)和三乙胺 (0.15 mL)中的混合物在 80°C 下加热 20 小时。混合物浓缩后, 残余物经硅胶色谱法纯化, 用 0-12% (9:1 甲醇/20M 氨水溶液)的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物, 为白色固体(0.078 g); ESMS m/z 1151.0 $[M+H]^+$ 。

实施例 17: 4''-O-{3-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙基]-甲氨基]-丙基}-6-O-甲基-11-脱氧-11-(R)-氨基-红霉素 A 11,12-氨基甲酸酯



2'-O-乙酰基-4''-O-烯丙氧基羰基-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯

将 2'-O-乙酰基-6-O-甲基-红霉素 A (31.56 g) 溶解于 DCM (300 mL) 中，在冰/盐浴中冷却，加入吡啶 (32 mL)。向上述溶液中加入三光气 (10.69 g) 的 DCM (40 mL) 溶液，保持温度低于 -2°C 。在 -3°C 至 4°C 下搅拌 4.75 小时后，逐滴加入烯丙醇 (32 mL)。在 0°C 下保持 5 min 后，除去冷却浴，继续搅拌 1 小时。然后将混合物进行体积减少，用 EtOAc 稀释，用水 (x 2)、饱和碳酸氢钠 (x 2)、和盐水 (x 2) 洗涤，干燥 (MgSO_4) 后减压蒸发。将上述残余物溶解于温 EtOAc / DCM 中，浓缩至小体积 (~45 mL)，使产物结晶。然后加入二乙醚，滤出固体，用更多二乙醚洗涤。上述固体减压干燥，得到标题化合物，为灰白色粉末 (28.5 g); ESMS m/z 900.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。由母液通过色谱法纯化进一步得到产物。

b) 2'-O-乙酰基-4''-O-烯丙基-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯

将实施例 17a (26.97 g) 在 THF (300 mL) 中用四(三苯基膦)合钯 (0.809 g) 和三苯基膦 (0.184 g) 在氩气下回流处理。1.25 小时后加入碳酸叔丁基烯丙酯 (F. Houlihan 等人, *Can. J. Chem.* 1985, 63, 153; 12 mL)，继续回流 3.5 小时。反应冷却后，减压蒸发至干得到固体。该残余物用二乙醚研磨，得到标题化合物，为灰白色固体 (17.67 g); ESMS m/z 856.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。由母液通过色谱法纯化进一步得到产物。

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

在 40°C 下，将实施例 17b (25.65 g)、羰基二咪唑 (19.44 g) 和咪唑 (0.02 g)

溶解于 THF (230 mL) 中, 然后加入 DBU (4.93 mL)。混合物在 63°C 下搅拌 8 小时, 在 55°C 下搅拌 10 小时。混合物在 5.5 小时内冷却, 然后进一步在冰/盐浴中冷却至 -10°C, 在 1 小时内加入氨气, 用低温冷凝器回流。在 -20°C 下搅拌 1 小时后, 除去冷凝器, 反应在 3 小时内温热至 21°C。然后向混合物鼓泡通入氩气, 然后加入叔丁醇钾(1 M 的 THF 溶液, 36 mL)。3 小时后加入更多叔丁醇钾(1 M 的 THF 溶液, 18 mL)。然后将混合物搅拌 16 小时, 减压浓缩至小体积, 用水稀释, 混合物用 EtOAc(x 3) 萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤, 干燥后减压蒸发, 得到粗固体产物。将其用二乙醚研磨, 得到标题化合物, 为灰白色粉末(8.43 g)。得到第二批固体产物, 其中含有咪唑杂质。将其溶解于 EtOAc 中, 用水洗涤, 干燥(MgSO₄)后减压蒸发, 得到标题化合物, 为灰白色粉末(9.2 g); ESMS m/z 855.8 $[M+H]^+$ 。由母液通过色谱法纯化进一步得到产物。

d) 2'-O-乙酰基-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 17c (20.54 g) 的 THF (150 mL) 溶液用 9-硼杂二环[3.3.1]壬烷 (0.5 M 的 THF 溶液, 144 mL) 处理。1.25 小时后溶液在冰/盐浴中冷却至 -14°C, 然后预混合, 在 20 min 内加入在氢氧化钠(2 N, 2.5 mL) 中的冷却的过氧化氢 (30% 水溶液, 1.7 mL) (大约温度为 -4°C)。再过 5 min 后, 反应用盐水稀释, 用 EtOAc 萃取(x 3)。合并的有机萃取物用盐水洗涤(x 3), 干燥(MgSO₄)后减压蒸发得到粗产物。将其首先通过硅胶(800 g) 色谱法纯化, 用 0-6% 甲醇的氨水溶液(methanolic ammonia)[2M] 的 DCM 溶液洗脱, 得到白色泡沫(含有环辛二醇杂质), 然后色谱法纯化, 先后用 EtOAc 和 4-8% 甲醇的氨水溶液[2M] 的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物, 为白色粉末(13.34 g); ESMS m/z 873.8 $[M+H]^+$ 。

e) 2'-O-乙酰基-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

向实施例 17d (2.15 g) 的 DCM (20 mL) 溶液中加入 Dess-Martin 高碘烷 (periodinane) (3.44 g)。在 50、100、130 和 250 min 反应时间后, 加入另一部分 Dess-Martin 高碘烷(1.48 g、0.16 g、0.87 g 和 0.71 g)。反应时间总共 360 min

后，反应用 DCM 稀释，依次用硫代硫酸钠水溶液和碳酸氢钠水溶液的混合物、盐水洗涤，干燥(MgSO₄)后减压蒸发得到粗标题化合物，为白色泡沫(2.3 g)，其直接使用不再纯化；ESMS m/z 871.8 [M+H]⁺。

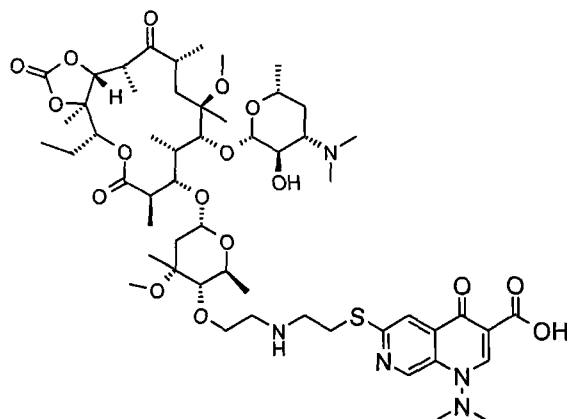
f) 2'-O-乙酰基-4''-O-{3-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氨基]-丙基}-6-O-甲基-11-脱氧-11-(R)-氨基-红霉素 A 11,12-氨基甲酸酯

向实施例 17e (1.27 g)的 DCM (7 mL)溶液中加入 3A 分子筛(0.7 g)、醋酸钠(0.275 g)和中间体 1 (0.57 g)，再加入甲醇(7 mL)。搅拌 5 min 后，加入氰基硼氢化钠(0.246 g)，再加入乙酸(0.7 mL)。反应混合物搅拌 30 min，然后过滤并减压蒸发，再次由甲苯蒸发，得到黄色胶状物。该残余物通过硅胶色谱法纯化(100 g)，用 0-30% (20M 氨水溶液/甲醇(1:9))的 DCM 溶液洗脱，得到不纯的标题化合物(0.776 g)；ESMS m/z 1145.1 [M+H]⁺。

g) 4''-O-{3-[[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙基]甲氨基]-丙基}-6-O-甲基-11-脱氧-11-(R)-氨基-红霉素 A 11,12-氨基甲酸酯

将实施例 17f (0.77 g)溶解于甲醇中，在 50°C 下加热 21 小时，在 60°C 下加热 0.5 小时。减压蒸发至干。该粗产物溶解于氯仿(10 mL)中，然后加入甲酸(0.192 mL)和甲醛(37%水溶液, 1.1 mL)，混合物在 60°C 下加热 1 小时。减压蒸发至干，得到黄色胶状物。该残余物通过硅胶色谱法纯化(40 g)，用 0-35% (20M 氨水溶液/甲醇(1:9))的 DCM 溶液洗脱，得到标题化合物，为灰白色粉末(0.49 g)；ESMS m/z 1117.0 [M+H]⁺。

实施例 18: 4''-O-(2-{2-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-[1,7]-萘啶-6-基硫基)-乙氨基}-乙基)-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯



a) 2'-O-乙酰基-4''-O-(2-氧代乙基)-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯

将实施例 17b (1.283 g)溶解于 THF (10 mL)和水(2 mL)中, 然后加入四氧化锇(4%水溶液, 1 mL)。5 min 后, 加入 N-甲基吗啉-N-氧化物(50%水溶液, 0.53 mL)。溶液搅拌 2.75 小时, 然后在冰浴中冷却, 缓慢加入偏高碘酸钠(1.93 g)的水(20 mL)溶液。冷却下搅拌 0.25 小时。混合物通过塞力特硅藻土(celite)过滤, 用 EtOAc 充分洗涤。滤液用更多的 EtOAc(x 2)萃取。合并的有机萃取物用稀硫酸钠水溶液(x 2)、水和盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)后减压蒸发得到标题化合物, 为浅褐色泡沫(1.26 g); ESMS m/z 858.9 [M+H]⁺和 876.9 [M+H₂O+H]⁺。

b) 2'-O-乙酰基-4''-O-(2-{2-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-[1,7]-萘啶-6-基硫基)-乙氨基}-乙基)-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯

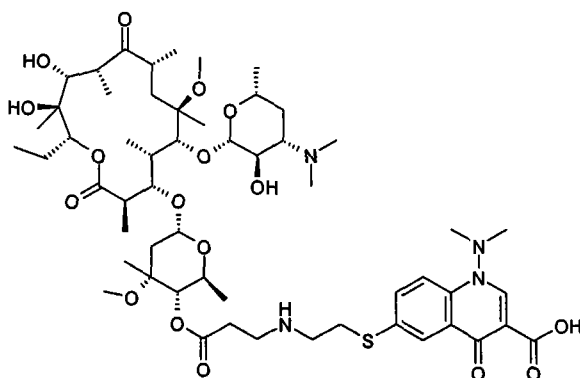
向实施例 18a (0.429 g)的甲醇(10 mL)溶液中加入 3A 分子筛(0.5 g)、醋酸钠(0.123 g)和中间体 11 (0.258 g)。搅拌 5 min 后, 加入氰基硼氢化钠(0.063 g)。反应混合物搅拌 1 小时, 然后加入另外的甲醇(10 mL)和乙酸(0.5 mL)。继续搅拌 17 小时后, 过滤并减压蒸发。残余物通过硅胶(20 g)色谱法纯化, 用 0-24% (20M 氨水溶液/甲醇(1:9))的 DCM 溶液洗脱, 得到不纯的标题化合物, 为浅黄色胶状物(0.046 g); ESMS m/z 1151.1 [M+H]⁺和 1109.1 [M-Ac⁻+2H]⁺。

c) 4''-O-(2-{2-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-[1,7]-萘啶-6-基硫基)-乙氨基}-乙基)-6-O-甲基-红霉素 A 11,12-碳酸酯

将实施例 18b (0.046 g)的甲醇(10 mL)溶液在 55°C 下加热 8 小时, 在

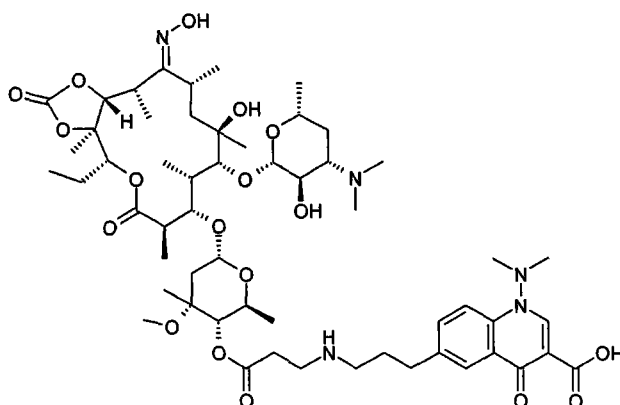
50°C 下加热 15.5 小时。然后将溶液减压蒸发至干, 通过质量定向的自动制备性 HPLC 纯化, 得到所需产物。然后将该物质由稀氨水冷冻干燥, 得到标题化合物, 为浅黄色粉末(0.019 g); ESMS m/z 1109.0 $[M+H]^+$ 。

实施例 19: 4''-O-{3-[2-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基) 硫基乙氨基]丙酰基}-6-O-甲基-红霉素 A



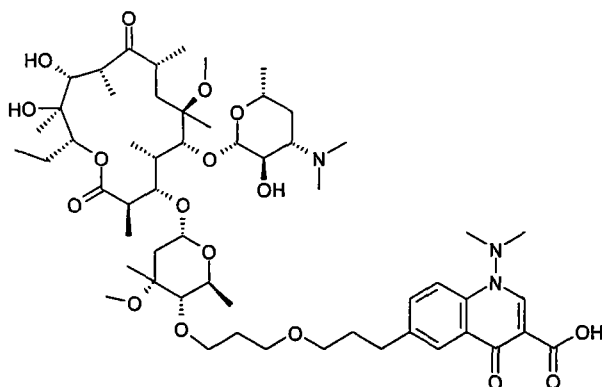
采用与实施例 1 中所述类似的方法, 由中间体 8 (0.120 g)和中间体 15 (0.126 g)得到标题化合物, 为白色固体(0.107 g); ESMS m/z 1110.0 $[M+H]^+$ 。

实施例 20: 4''-O-{3-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基) 丙氨基]丙酰基}-红霉素 A-(9E)-肟-11,12-碳酸酯



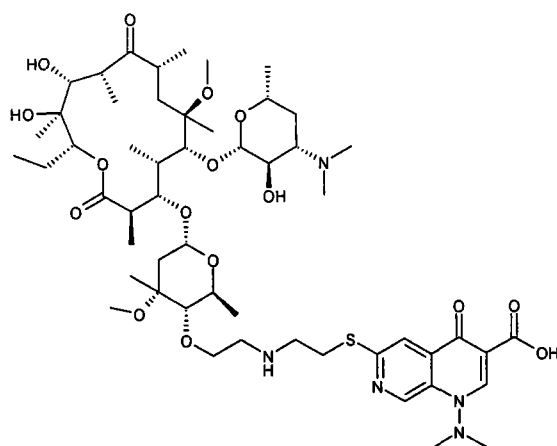
采用与实施例 1 中所述类似的方法, 由中间体 16 (0.124 g)和中间体 1 (0.073 g)得到标题化合物, 为白色固体(0.098 g); ESMS m/z 1119.1 $[M+H]^+$ 。

实施例 21: 4"-O-{3-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-丙基}-6-O-甲基-红霉素 A



在氩气下,向中间体 18 (0.3 g)和中间体 17 (0.65 g)的 THF (5 mL)溶液中加入四(三苯基膦)合钯(0.020 g)。反应加热至回流 75 min,然后再加入四(三苯基膦)合钯(0.040 g)。再回流 3.25 小时后,加入中间体 17 (0.6 g)和四(三苯基膦)合钯(0.030 g)。再回流 2.5 小时后,冷却反应并减压蒸发至干。残余物溶解于乙腈(20 mL)和含有甲酸(0.08 mL)的水(20 mL)中,放置 20 小时。加入另外的甲酸(0.04 mL)。再过 1 小时后,反应减压蒸发至干,残余物通过硅胶色谱法纯化,用 3-7.5% (2M 甲醇的氨水溶液)的 DCM 溶液洗脱,得到不纯的 4"-O-{3-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-丙-2-烯-1-基}-6-O-甲基-红霉素 A 乙酯,为胶状物(0.38 g); ESMS m/z 1105.0 $[M+H]^+$ 。将该物质的乙醇溶液在室温和 1 atm 下用 10% Pd/C (0.1 g)氢化 3 小时。反应过滤后,滤液减压蒸发得到不纯的 4"-O-{3-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-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(0.35 g),为胶状物, ESMS m/z 1107.0 $[M+H]^+$ 。将该物质(0.35 g)的 1,4-二氧杂环己烷(20 mL)溶液在氩气下用含有氢氧化锂(0.044 g)的水(5 mL)处理。搅拌 90 min 后,反应混合物减压蒸发至小体积,残余物溶解于水中,加入固体 CO_2 。减压蒸发至干后,残余物通过质量定向的自动制备性 HPLC 纯化,再经硅胶色谱法纯化,用 0-15% (9:1 甲醇/20M 氨水溶液)的 DCM 溶液洗脱,得到标题化合物,为白色固体泡沫(0.028 g); ESMS m/z 1079.1 $[M+H]^+$ 。

实施例 22: 4"-O-{2-[(2-{[3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-1,7-萘啶-6-基]硫基}乙基)氨基]乙基}-6-O-甲基-红霉素 A



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

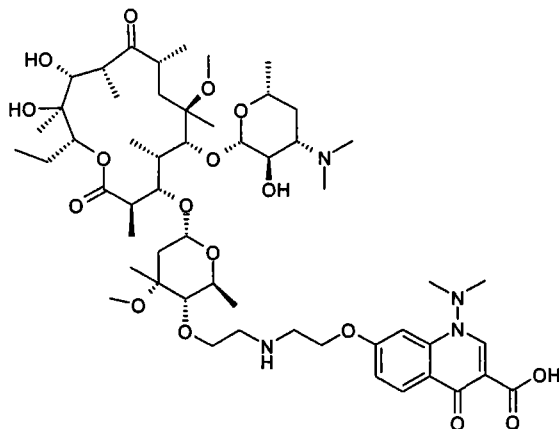
在氩气下，向中间体 **18d** (2.0 g) 的 THF (3 mL) 和水 (1 mL) 溶液中加入四氧化锇 (4% 水溶液, 1 mL)。5 min 后加入 *N*-甲基吗啉 *N*-氧化物 (0.36 g)。搅拌 1 小时后，反应用 THF (18 mL) 和水 (30 mL) 稀释，冷却至 0°C。加入高碘酸钠 (2.9 g) 的水 (30 mL) 溶液。搅拌 10 分钟后，过滤反应混合物，固体用 EtOAc (50 mL) 洗涤。滤液合并后分离两相。有机层用饱和硫代硫酸钠水溶液 (2x25 mL) 洗涤。用硫酸镁干燥后，溶液减压蒸发得到灰色泡沫。将该物质溶解于 THF (20 mL) 和水 (30 mL) 中，冷却至 0°C。加入高碘酸钠 (1.5 g) 的水 (15 mL) 溶液。搅拌 15 min 后，过滤反应混合物，固体用 EtOAc (50 mL) 洗涤。滤液合并后分离两相。有机层用饱和硫代硫酸钠水溶液 (2x25 mL) 洗涤。用硫酸镁干燥后，溶液减压蒸发，得到标题化合物，为灰色泡沫 (1.6 g); ESMS m/z 966.8 $[M+H_2O+H]^+$ 。

b) 4''-O-{2-[(2-{[3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-1,7-萘啶-6-基]硫基}乙基)氨基]乙基}-6-O-甲基-红霉素 A

向实施例 **22a** (0.3 g) 的甲醇 (3 mL) 溶液中加入中间体 **11** (0.138 g) 的甲醇 (5 mL) 溶液、乙酸 (0.1 mL) 和氰基硼氢化钠 (0.032 g) 的甲醇 (0.5 mL) 溶液。反应搅拌 3 小时后减压蒸发。残余物溶解于乙腈 (25 mL) 中，用 1.2% 甲酸水溶液 (25 mL) 在 4°C 下处理 20 小时，然后减压蒸发至干。粗产物通过质量定向的自动制备性 HPLC 纯化，接着经硅胶色谱法纯化，用 5-15% (9:1 甲醇/20M 氨水溶液) 的 DCM 溶液洗脱，得到标题化合物，为白色固体泡沫 (0.016 g);

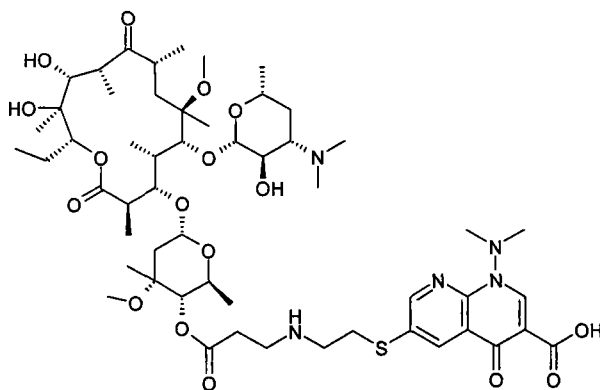
ESMS m/z 1082.9 $[M+H]^+$ 。

实施例 23: 4"-O-{2-[2-{[3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-7-喹啉基]氧基}乙基)氨基]乙基}-6-O-甲基-红霉素 A



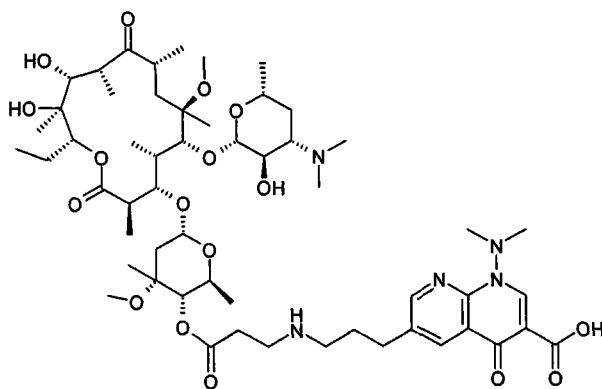
向实施例 22a (0.35 g)的甲醇(3 mL)溶液中加入中间体 12 (0.164 g)的甲醇(5 mL)和二甲基甲酰胺(5 mL)溶液、乙酸(0.1 mL)、3A 分子筛(0.5 g)、醋酸钠(0.1 g)和氰基硼氢化钠(0.037 g)的甲醇(0.5 mL)溶液。反应搅拌 1 小时后过滤。固体用甲醇洗涤，合并的滤液减压蒸发。残余物溶解于乙腈(25 mL)中，用 0.6%甲酸水溶液(25 mL)在 4°C 下处理 20 小时，然后减压蒸发至干。粗产物通过质量定向的自动制备性 HPLC 纯化，接着经硅胶色谱法纯化，用 5-15% (9:1 甲醇/20M 氨水溶液)的 DCM 溶液洗脱，得到标题化合物，为灰白色固体泡沫(0.040 g); ESMS m/z 1066.0 $[M+H]^+$ 。

实施例 24: 4"-O-{3-[2-{[6-羧基-8-二甲基氨基-5-氧代-5,8-二氢-1,8-萘啶-3-基]硫基}乙氨基]丙酰基}-6-O-甲基-红霉素 A



将中间体 8 (0.12 g)和中间体 19 (0.126 g)在 DMSO (1 mL)、水(1 滴)和三乙胺(0.084 mL)中的混合物在 80°C 下加热 24 小时,在 90°C 下加热 72 小时,在 100°C 下加热 24 小时。粗产物通过质量定向的自动制备性 HPLC 纯化,接着经硅胶色谱法纯化,用 0-20% (9:1 甲醇/20M 氨水溶液)的 DCM 溶液洗脱,得到标题化合物,为灰白色固体泡沫(0.061 g); ESMS m/z 1110.9 $[M+H]^+$ 。

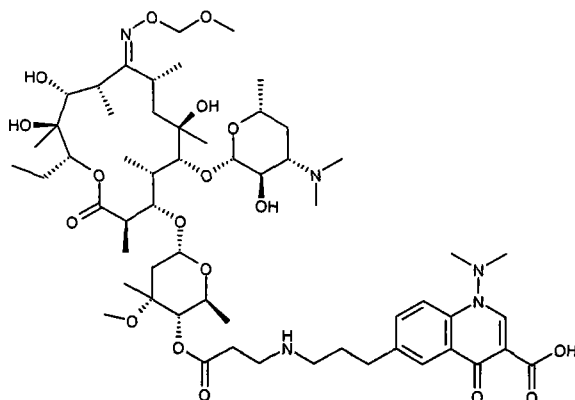
实施例 25: 4''-O-{3-[3-[6-羧基-8-二甲基氨基-5-氧代-5,8-二氢-1,8-萘啶-3-基]]丙氨基}丙酰基}-6-O-甲基-红霉素 A



将中间体 8 (0.12 g)和中间体 20 (0.126 g)在 DMSO (1 mL)、水(1 滴)和三乙胺(0.084 mL)中的混合物在 80°C 下加热 16 小时。粗产物通过质量定向的自动制备性 HPLC 纯化,接着经硅胶色谱法纯化,用 0-20% (9:1 甲醇/20M 氨水溶液)的 DCM 溶液洗脱,得到标题化合物,为灰白色泡沫(0.037 g); ESMS m/z 1093.0 $[M+H]^+$ 。

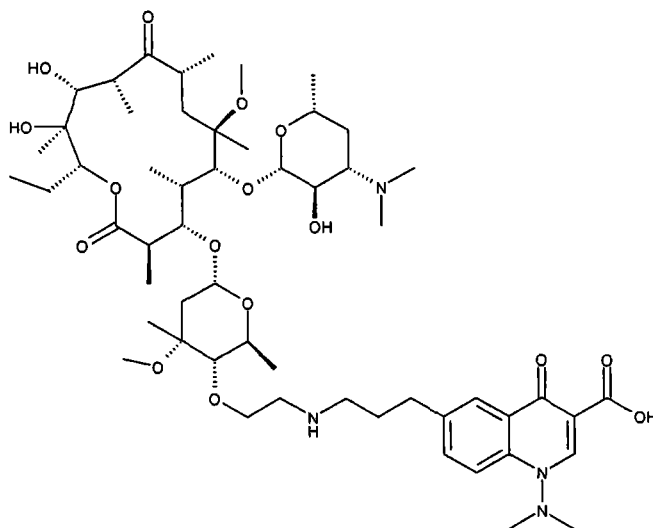
实施例 26: 4''-O-[3-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-1,4-二氢-4-氧代-6-喹啉基)]

丙氨基]丙酰基]红霉素 A-(9E)-O-甲氧基甲基肼



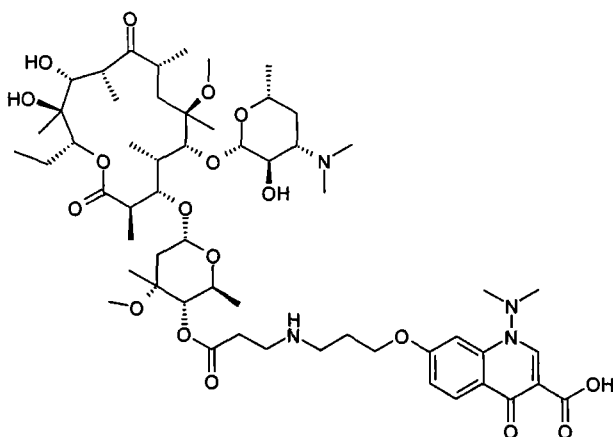
采用与实施例 1 中所述类似的方法,由中间体 1 (0.038 g)和中间体 21 (0.070 g)得到标题化合物,为白色固体; ESMS m/z 1137.0 $[M+H]^+$ 。

实施例 27: 4''-O-{2-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]乙基}-6-O-甲基-红霉素 A



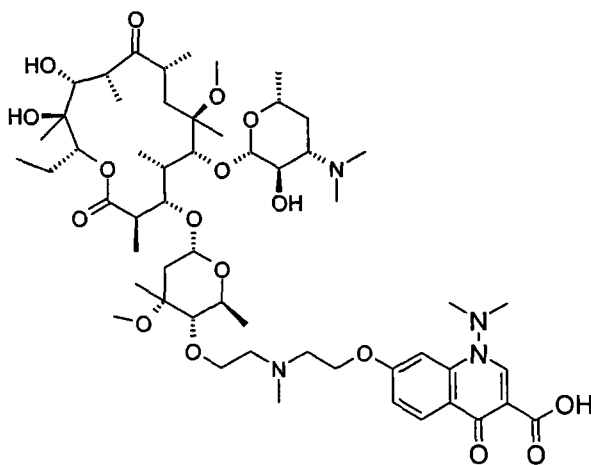
将中间体 23 (0.64 g)、中间体 1 (0.388 g)、醋酸钠(0.082 g)和乙酸(0.06 mL)的甲醇(15 mL)溶液用氰基硼氢化钠(0.093 g)的甲醇(2 mL)溶液处理。1.5 小时后反应减压蒸发,通过硅胶色谱法纯化,用 3-15% (9:1 甲醇/20M 氨水溶液)的 DCM 溶液洗脱,得到标题化合物,为黄色固体泡沫(0.07 g); ESMS m/z 1064.1 $[M+H]^+$ 。

实施例 28: 4''-O-{3-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-7-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-6-O-甲基-红霉素 A



将中间体 8 (0.08 g)和中间体 25 (0.055 g)在 DMSO (0.5 mL)、水(1 滴)和三乙胺(0.04 mL)中的混合物在 80°C 下加热 35 小时。混合物用 DCM 稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤,干燥(Na_2SO_4),浓缩后残余物经硅胶快速色谱法纯化,用 10-18% (9:1 MeOH/.880 NH_3)的 DCM 溶液洗脱,得到标题化合物,为白色固体(0.055 g); ESMS m/z 1108.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

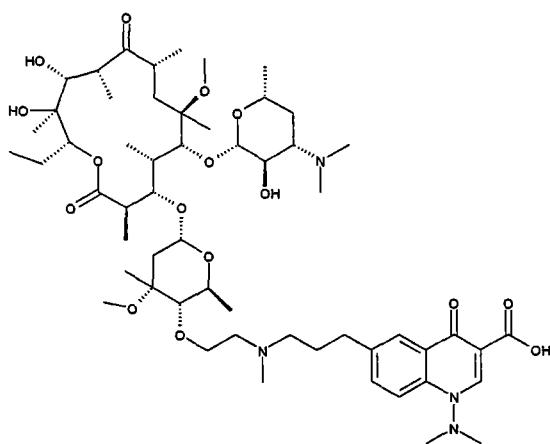
实施例 29: 4''-O-{2-[(2-{[3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-7-喹啉基]氧基}乙基)甲氨基]乙基}-6-O-甲基-红霉素 A



将实施例 23 (0.033 g)溶解于氯仿(2.5 mL)中,然后加入甲酸(0.008 mL)和甲醛(37%水溶液, 0.008 mL),混合物加热回流 15 min。反应减压蒸发至干,

溶解于乙腈(5 mL)和水(5 mL)中,减压蒸发至干。该残余物通过质量定向的自动制备性 HPLC 纯化,接着由稀氨水冷冻干燥,得到标题化合物,为白色固体(0.008 g); ESMS m/z 1079.9 $[M+H]^+$ 。

实施例 30: 4"-O-{2-[(3-[3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-6-喹啉基]丙基)甲氨基]乙基}-6-O-甲基-红霉素 A; 及其 D-酒石酸盐、磷酸盐和延胡索酸盐



a) 4"-O-{2-[(3-[3-羧基-1-(二甲基氨基)-4-氧代-1,4-二氢-6-喹啉基]丙基)甲氨基]乙基}-6-O-甲基-红霉素 A 乙酯

将中间体 23 (91.5 g)的 DCM (1 L)溶液在氩气下与中间体 24 (33.6 g)和 3A 分子筛(45 g)搅拌 30 min, 然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(45.1 g)。40 min 后, 溶液由分子筛倾出, 将其用另外的 DCM 萃取。合并的 DCM 溶液用水 (2x250mL)和 5%碳酸钾(250 mL)洗涤, 合并的水层用 DCM (50 mL)萃取, 合并的 DCM 溶液干燥(Na_2SO_4)后减压蒸发得到黄色固体泡沫(156.4 g)。将其用 3 Biotage 75 800g 柱纯化, 用 0-6.5% (10:1 MeOH/.880 NH_3)的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物(65.1 g); ES m/z 1106.0 $[M+H]^+$ 。

b) 4"-O-{2-[(3-[3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-6-喹啉基]丙基)甲氨基]乙基}-6-O-甲基-红霉素 A D-酒石酸盐

将实施例 30a (65.1 g)的 THF (550 mL)溶液用 0.5M LiOH (283 mL)在室温和氩气下处理。2.5 小时后加入 1M 磷酸二氢钠, 得到 pH 大约为 11, 混合物用二乙醚(500 mL)萃取。放置后从有机层中分离出白色结晶固体, 过滤

收集,用乙醚洗涤并干燥,得到 1.3g 产物, $\text{ESM/Z } 1078.0[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

水层用少量磷酸处理,使得 pH 10.4,此时迅速分离出固体。将其通过过滤收集,得到 125 g 潮湿固体。其中一部分(109 g)在水和 DCM (400 mL)中浆化,用 1M 磷酸二氢钠调节 pH 至 7.2。水相再用 400 mL DCM 萃取,合并的萃取物干燥(Na_2SO_4)后减压蒸发,得到淡白色泡沫(47.8 g)。该物质在 42°C 下溶解于丙酮(3.5 L)中,用 D-酒石酸(6.66 g 在 240 mL 水中)处理,用真(authentic)物质引晶。在最后用冰浴冷却下在 20°C 下搅拌 4 小时后,滤出固体,用丙酮洗涤后减压干燥,得到标题化合物,为白色粉末(43.6 g); $\text{ES } m/z$ 1077.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, δ_{H} (400MHz; $\text{CD}_3\text{OH}+\text{CDCl}_3$)特别是 4.37(2H, s, 酒石酸盐 H-2 和 3)。

c) 4"-O-{2-[(3-[3-羧基-1-(二甲基氨基)-4-氧代-1,4-二氢-6-喹啉基]丙基)甲氨基]乙基}-6-O-甲基-红霉素 A

将实施例 30b (20 g)通过与 0.1 M 碳酸氢钠水溶液搅拌转化为游离碱。溶液用 DCM 萃取,干燥(Na_2SO_4)后减压蒸发得到固体白色泡沫。该物质用水处理,混合物超声处理后,在减压至 60 mbar 下部分蒸发得到细的固体淤浆。该固体通过过滤收集,在 35°C 下用五氧化二磷真空干燥,得到标题化合物,为白色粉末(16.27 g); $\text{ES } m/z$ 1077.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

d): 4"-O-{2-[(3-[3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-6-喹啉基]丙基)甲氨基]乙基}-6-O-甲基-红霉素 A 磷酸盐

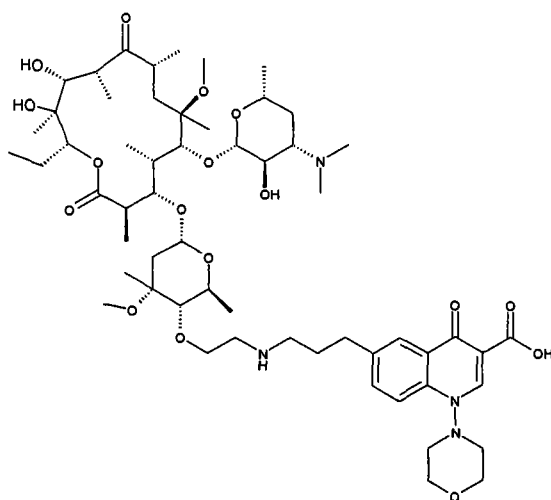
将实施例 30c (9.1 g)的乙腈(450 mL)溶液用磷酸(1.656 g)的水(40 mL)和乙腈(90 mL)溶液处理。该浑浊溶液通过硅藻土过滤,在 20°C 下使其结晶过夜,在 4°C 下结晶 3 小时。滤出白色固体,用乙腈洗涤并干燥得到标题化合物, 8.238 g。 $\text{ES } m/z$ 1077.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

e): 4"-O-{2-[(3-[3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-6-喹啉基]丙基)甲氨基]乙基}-6-O-甲基-红霉素 A 延胡索酸盐

向实施例 30c (231.7 g)中加入异丙醇(2 mL)。溶液搅拌 15 分钟后,向溶液中加入延胡索酸(52.42 mg, 2.1 当量)。浆状物加热至 50°C,搅拌过夜。第二天过滤浆状物,用异丙醇洗涤,在 50°C 下的真空烘箱中用缓慢流动的氮

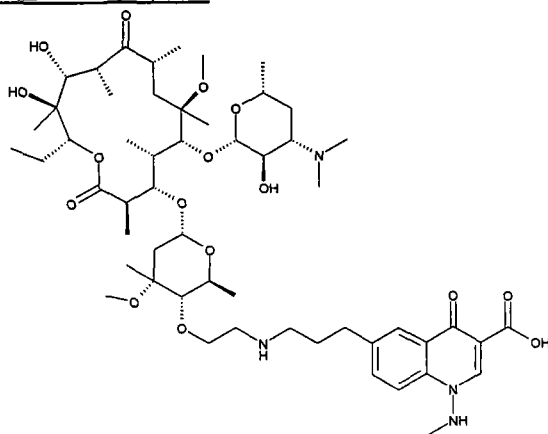
气干燥,得到标题化合物,为白色固体(112.2 mg)。 δ_{H} (DMSO- d_6) 特别是 6.55 (s, 延胡索酸盐 H-2 和-3)。

实施例 31: 4"-O-{2-[(3-[3-羧基-1-(吗啉-4-基)-4-氧代-1,4-二氢-6-喹啉基]丙基)氨基]乙基}-6-O-甲基-红霉素 A



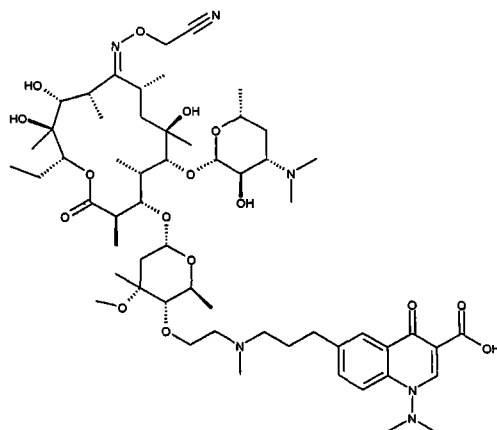
将中间体 23 (0.292 g)、中间体 2 (0.164 g)、醋酸钠(0.051 g)、3A 分子筛 (0.15 g)和乙酸(0.15 mL)的甲醇(15 mL)溶液用氰基硼氢化钠(0.026 g)处理。反应在 20°C 下搅拌 2 小时,在 0°C 下搅拌过夜。反应混合物用 DCM 稀释,通过塞力特硅藻土过滤。滤液减压蒸发至干。残余物通过硅胶色谱法纯化,用 12-20% (9:1 甲醇/20M 氨水溶液)的 DCM 溶液洗脱,含有产物的部分通过质量定向的自动制备性 HPLC 纯化,接着由稀氨水冷冻干燥,得到标题化合物,为白色固体(0.015 g); ESMS m/z 1105.9 $[M+H]^+$ 。

实施例 32: 4"-O-{2-[(3-[3-羧基-1-甲氨基-4-氧代-1,4-二氢-6-喹啉基]丙基)氨基]乙基}-6-O-甲基-红霉素 A



将中间体 23 (0.40 g)、中间体 3 (0.236 g)、醋酸钠(0.117 g)、3A 分子筛(0.30 g)和乙酸(0.3 mL)在甲醇(10 mL)中的混合物用氰基硼氢化钠(0.060 g)处理。反应在 20°C 下搅拌 2 小时, 在 0°C 下搅拌过夜。反应混合物用 DCM 稀释, 通过塞力特硅藻土过滤。滤液减压蒸发至干。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用 14-22% (9:1 甲醇/20M 氨水溶液)的 DCM 溶液洗脱, 含有产物的部分通过质量定向的自动制备性 HPLC 纯化, 接着由稀氨水冷冻干燥, 得到标题化合物, 为白色固体(0.011 g); ESMS m/z 1049.7 $[M+H]^+$ 。

实施例 33: 4"-O-{2-[(3-[3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-6-喹啉基]丙基)甲氨基]乙基}-红霉素 A-(9E)-(氰基甲基)肟



a) 4"-O-{2-[(3-[3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-6-喹啉基]丙基)甲氨基]乙基}-红霉素 A-(9E)-(氰基甲基)肟乙酯

在氩气下, 将中间体 38 (0.75 g)的 DCM (20 mL)和甲醇(2 mL)溶液冷却至-78°C, 加入 TFA (0.14 mL)。鼓泡通入含臭氧的氧气, 直到出现蓝色。向混合物中鼓泡通入氩气来清洗臭氧, 然后加入二甲基硫化物(0.27 mL)和三乙胺(0.38 mL)。反应温热至 20°C, 同时搅拌 30 min。

反应混合物用水洗涤, 干燥(Na_2SO_4)后减压蒸发至干, 粗红霉素-4"-O-(2-氧代乙基)-(9E)-(氰基甲基)肟(0.81 g)不再纯化直接使用。

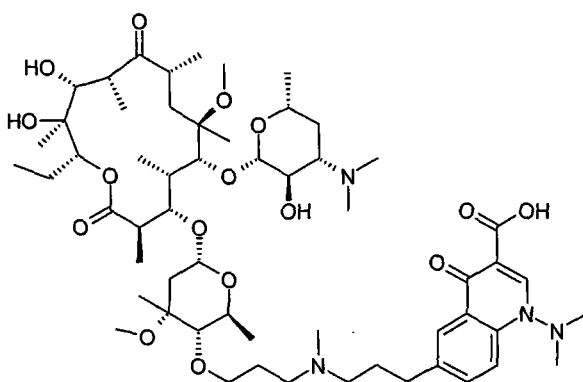
将一部分上述物质(0.27 g)、中间体 24 (0.12 g)、和 3A 分子筛(0.15 g)在 DCM (10 mL)中搅拌 15 min。加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.128 g), 5 min 后接着加入乙酸(2 滴)。45 min 后, 溶液由分子筛中倾出, 将其由另外的 DCM 萃取。合并的 DCM 溶液减压蒸发。经二氧化硅色谱法纯化, 用 2-8% (9:1

MeOH/.880 氨水)的 DCM 溶液洗脱得到标题化合物, 为黄色泡沫(0.28 g); ES m/z 1146.0 $[M+H]^+$ 。

b) 4''-O-{2-[(3-[3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-6-喹啉基]丙基)甲氨基]乙基}-红霉素 A-(9E)-(氰基甲基)肟

将实施例 33a (0.28 g)的 THF (10 mL)溶液用 0.5M LiOH (0.95 mL)在室温和氩气下处理。4 小时后加入 1M 甲酸(0.03 mL), 混合物减压蒸发。经二氧化硅色谱法纯化, 用 6-14% (9:1 MeOH/.880 氨水)的 DCM 溶液洗脱得到标题化合物, 为白色泡沫(0.084 g); ES m/z 1117.8 $[M+H]^+$ 。

实施例 34: 4''-O-{3-[(3-[3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-6-喹啉基]丙基)甲氨基]丙基}-6-O-甲基-红霉素 A



a) 4''-O-(3-羟基丙基)-6-O-甲基-红霉素 A

将中间体 22 (2.361 g)溶解于 THF (15 mL)中, 然后加入 9-BBN (0.5M 的 THF 溶液, 12 mL)。在 2.5 小时内分批加入另外的 9-BBN (16 mL)。将混合物搅拌共 4 小时。冷却至 -4°C 后, 缓慢加入预冷的过氧化氢(27%水溶液, 6 mL)和氢氧化钠(2N, 4.5 mL)的混合物, 保持温度低于 5°C。然后将反应混合物用盐水稀释, 用 EtOAc(x3)萃取。合并的有机萃取物用盐水(x3)洗涤, 干燥后减压蒸发得到胶状白色泡沫。经硅胶(100 g)色谱法纯化, 先后用 EtOAc 和 2-8% (9:1 MeOH/.880 氨水)的 DCM 溶液洗脱得到标题化合物, 为白色泡沫 (1.738 g); ESMS m/z 806.6 $[M+H]^+$ 。

b) 4''-O-{3-[(3-[3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-6-喹啉基]丙基)氨基

基]丙基}-6-*O*-甲基-红霉素 A 乙酯

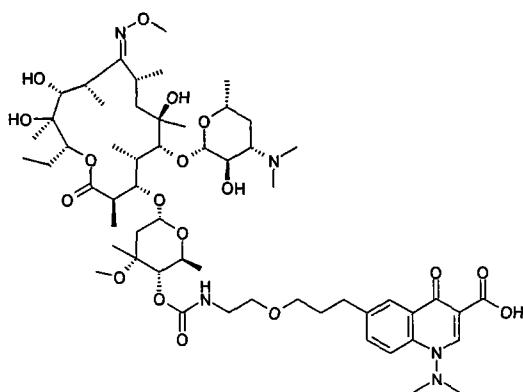
向实施例 34a (0.403 g)的 DCM (20 mL)溶液中加入 Dess-Martin 高碘烷 (0.424 g)。将混合物搅拌 1 小时,然后用 DCM 稀释,用硫代硫酸钠水溶液/碳酸氢钠溶液(x2)和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)后减压蒸发得到粗 4''-*O*-(3-氧代丙基)-6-*O*-甲基-红霉素 A (0.56 g),其不再纯化直接使用。

将上述物质(0.56 g)的 DCM (10 mL)溶液在氩气下与中间体 24 (0.199 g)和 3A 分子筛(0.25 g)搅拌 1 min,然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.213 g)。20 min 后过滤溶液,减压蒸发。残余物通过硅胶(40 g)色谱法纯化,用 2-7.5% (9:1 MeOH/.880 氨水)的 DCM 溶液洗脱,得到标题化合物,为白色泡沫(0.418 g); ESMS m/z 1119.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

c) 4''-*O*-{3-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-6-喹啉基]丙基)甲基氨基]丙基}-6-*O*-甲基-红霉素 A

将实施例 34b (0.412 g)的 THF (5 mL)溶液用 0.5M LiOH (1.48 mL)在室温和氩气下处理。2.5 小时后加入冰醋酸(8 滴),溶液减压蒸发至干。残余物通过硅胶(20 g)色谱法纯化,用 3-9% (9:1 MeOH/.880 氨水)的 DCM 溶液洗脱,得到标题化合物,为白色泡沫(0.305 g); ESMS m/z 1089.8 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

实施例 35: 4''-*O*-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9*E*)-*O*-甲基胍-红霉素 A



a) 2'-*O*-乙酰基-4''-*O*-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9*E*)-*O*-甲基胍-红霉素 A

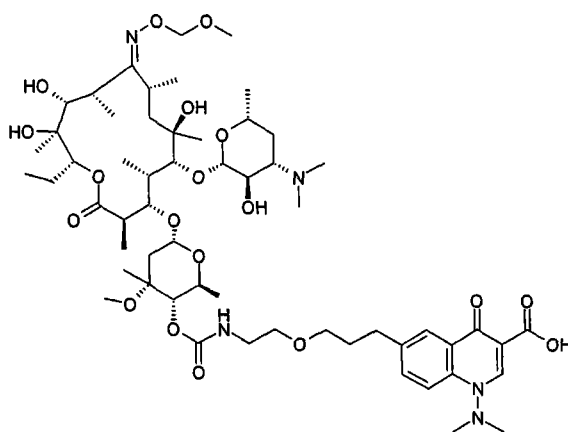
在氩气下,将中间体 28 (0.20 g)溶解于无水 DMF (2 mL)中。向上述溶液

中在室温下逐滴加入中间体 **26** (0.10 g)和 DBU (0.10 mL)的无水 DMF (2.5 mL)溶液。所得到的混合物在室温下搅拌 72 小时。减压除去溶剂, 残余物溶解于 MeOH 中, 用柱纯化(10 g C18 硅胶, 洗脱剂: 150 mL 含有 0.5% 甲酸的水/乙腈 95/5; 然后 100 mL 含有 0.5% 甲酸的水/乙腈 5/95); 乙腈部分减压蒸发后, 所得到的残余物通过快速色谱法纯化(硅胶, 洗脱剂: 0-10% 的 9/1 甲醇/ 20M 氨水的 DCM 溶液), 得到标题化合物, 为白色泡沫(0.115 g); ESMS m/z 1164.8 $[M+H]^+$ 。

b) 4''-O-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-O-甲基胍-红霉素 A

将实施例 35a (0.113 g)的 MeOH (5 mL)溶液在 50°C 下搅拌过夜。减压除去溶剂, 残余物通过快速色谱法纯化(硅胶, 洗脱剂: 0-10% 的 9/1 甲醇/ 20M 氨水的 DCM 溶液), 得到标题化合物, 为浅黄色粉末(0.082 g); ESMS m/z 1122.7 $[M+H]^+$ 。

实施例 36: 4''-O-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-O-甲氧基甲基胍-红霉素 A



a) 2'-O-乙酰基-4''-O-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-O-甲氧基甲基胍-红霉素 A

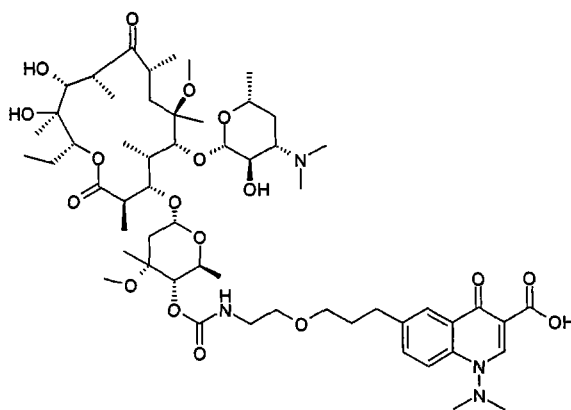
在室温下, 向中间体 **29** (0.193 g)的无水 DMF (3 mL)溶液中逐滴加入中间体 **26** (0.093 g)和 DBU (0.09 mL)的无水 DMF (2.5 mL)溶液。所得到的混合物在室温下搅拌 72 小时。减压除去溶剂, 残余物溶解于 MeOH 中, 用柱纯

化(10g C18 硅胶, 洗脱剂: 150 mL 含有 0.5%甲酸的水/乙腈 95/5; 然后 100 mL 含有 0.5%甲酸的水/乙腈 5/95); 乙腈部分减压蒸发, 所得到的残余物通过快速色谱法纯化(硅胶, 洗脱剂: 0-10%的 9/1 甲醇/ 20M 氨水的 DCM 溶液), 得到标题化合物, 为白色泡沫(0.119 g); ESMS m/z 1194.7 $[M+H]^+$ 。

b) 4''-O-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-O-甲氧基甲基脒-红霉素 A

将实施例 36a (0.118 g)的 MeOH (5 mL)溶液在 50°C 下搅拌过夜。减压除去溶剂, 得到标题化合物, 为浅黄色粉末(0.109 g); ESMS m/z 1152.7 $[M+H]^+$ 。

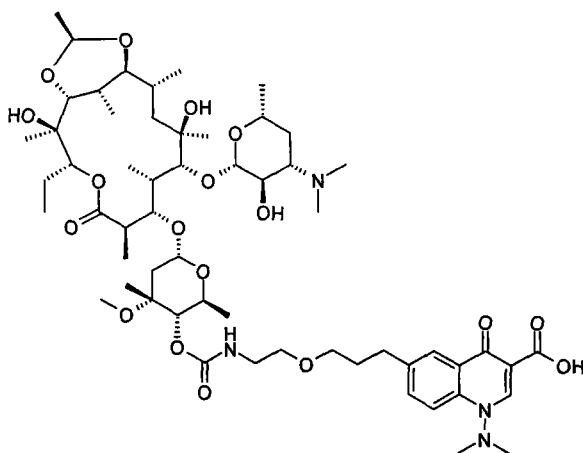
实施例 37: 4''-O-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-乙基氨基甲酰基}-6-O-甲基-红霉素 A



在室温下, 向中间体 18a (0.250 g)的无水 DMF (5 mL)溶液中逐滴加入中间体 26 (0.159 g)和 DBU (0.18 mL)的无水 DMF (5 mL)溶液。所得到的混合物在室温下搅拌 72 小时。减压除去溶剂, 残余物溶解于 MeOH 中, 用柱纯化(10 g C18 硅胶, 洗脱剂: 150 mL 含有 0.5%甲酸的水/乙腈 95/5; 然后 100 mL 含有 0.5%甲酸的水/乙腈 5/95); 乙腈部分减压蒸发后, 所得到的残余物通过快速色谱法纯化(硅胶, 洗脱剂: 0-10%的 9/1 甲醇/ 20M 氨水的 DCM 溶液), 得到标题化合物, 为白色泡沫(0.210 g); ESMS m/z 1107.8 $[M+H]^+$ 。

实施例 38: 4''-O-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-

基)-丙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9S)-9-O,11-O-亚乙基-9-二氢-红霉素 A



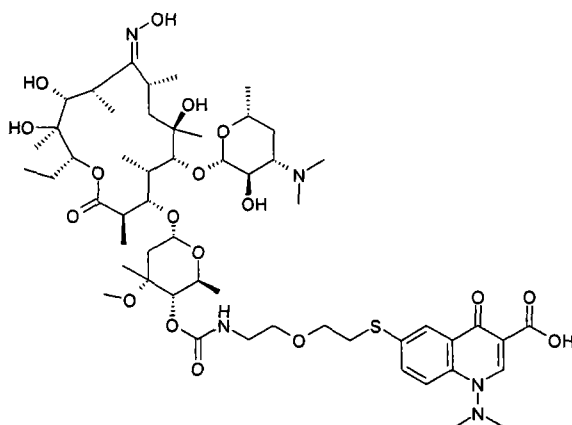
a) 2'-O-乙酰基-4''-O-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9S)-9-O,11-O-亚乙基-9-二氢-红霉素 A

在氮气下,将中间体 30 (0.224 g)溶解于无水 DMF (4 mL)中。在室温下,向上述溶液中逐滴加入中间体 26 (0.140 g)和 DBU (0.15 mL)的无水 DMF (4 mL)溶液。所得到的混合物在室温下搅拌 72 小时。减压除去溶剂后,残余物溶解于 MeOH 中,用柱纯化(10 g C18 硅胶,洗脱剂: 150 mL 含有 0.5%甲酸的水/乙腈 95/5; 然后 100 mL 含有 0.5%甲酸的水/乙腈 5/95); 乙腈部分减压蒸发后,所得到的残余物通过快速色谱法纯化(硅胶,洗脱剂: 0-5%的 9/1 甲醇/ 20M 氨水的 DCM 溶液),得到标题化合物,为白色泡沫(0.170 g); ESMS m/z 1163.6 $[M+H]^+$ 。

b) 4''-O-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9S)-9-O,11-O-亚乙基-9-二氢-红霉素 A

将实施例 38a (0.170 g)的 MeOH (5 mL)溶液在 50°C 下搅拌过夜。减压除去溶剂,得到标题化合物,为白色粉末(0.114 g); ESMS m/z 1121.4 $[M+H]^+$ 。

实施例 39: 4''-O-{2-[2-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-硫基)-乙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-肟-红霉素 A 三氟乙酸盐



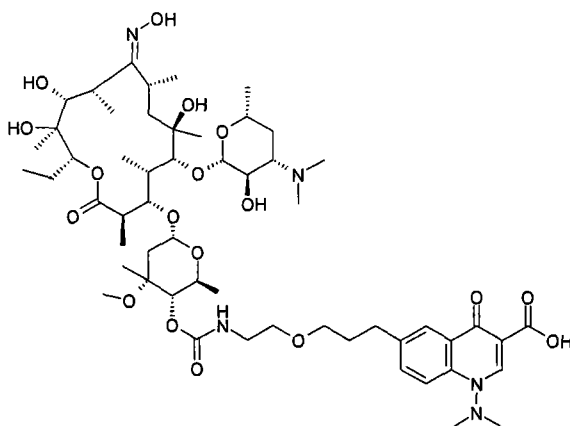
a) 2'-O-乙酰基-4''-O-{2-[2-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-硫基)-乙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-呋-红霉素 A

在室温下,向中间体 31 (0.300 g)的无水 DMF (3 mL)溶液中逐滴加入中间体 27 (0.110 g)和 DBU (0.141 mL)的无水 DMF (2.5 mL)溶液。所得到的混合物在室温下搅拌 72 小时。减压除去溶剂后,残余物溶解于 MeOH 中,用柱纯化(10 g C18 硅胶,洗脱剂: 150 mL 含有 0.5%甲酸的水/乙腈 95/5; 然后 100 mL 含有 0.5%甲酸的水/乙腈 5/95); 乙腈部分减压蒸发后,所得到的残余物通过快速色谱法纯化(硅胶,洗脱剂: 0-10%的 9/1 甲醇/ 20M 氨水的 DCM 溶液),得到标题化合物,为白色泡沫(0.130 g); ESMS m/z 1168.2 $[M+H]^+$ 。

b) 4''-O-{2-[2-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-硫基)-乙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-呋-红霉素 A 三氟乙酸盐

将实施例 39a (0.130 g)的 MeOH (5 mL)溶液在 50°C 下搅拌过夜。减压除去溶剂后,残余物通过反相 HPLC(含有 TFA 的洗脱剂)纯化得到标题化合物,为白色固体(0.077 g); ESMS m/z 1126.4 $[M+H]^+$ 。

实施例 40: 4''-O-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-呋-红霉素 A



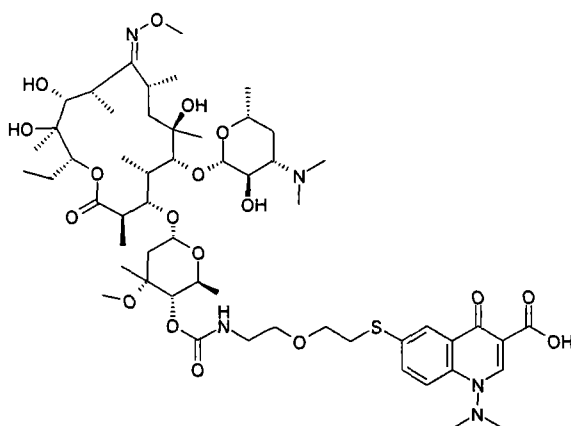
a) 2'-O-乙酰基-4''-O-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-肟-红霉素 A

在室温下,向中间体 31 (0.235 g)的无水 DMF (5 mL)溶液中逐滴加入中间体 26 (0.132 g)和 DBU (0.148 mL)的无水 DMF (4 mL)溶液。所得到的混合物在室温下搅拌 72 小时。减压除去溶剂后,残余物溶解于 MeOH 中,用柱纯化(10 g C18 硅胶,洗脱剂: 150 mL 含有 0.5%甲酸的水/乙腈 95/5; 然后 100 mL 含有 0.5%甲酸的水/乙腈 5/95); 乙腈部分减压蒸发后,所得到的残余物通过快速色谱法纯化(硅胶,洗脱剂: 0-15%的 9/1 甲醇/ 20M 氨水的 DCM 溶液),得到标题化合物,为白色泡沫(0.177 g); ESMS m/z 1150.2 $[M+H]^+$ 。

b) 4''-O-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-肟-红霉素 A

将实施例 40a (0.175 g)的 MeOH (5 mL)溶液在 50°C 下搅拌过夜。减压除去溶剂,得到标题化合物,为浅黄色固体(0.170 g); ESMS m/z 1108.6 $[M+H]^+$ 。

实施例 41: 4''-O-{2-[2-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基硫基)-乙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-O-甲基肟-红霉素 A



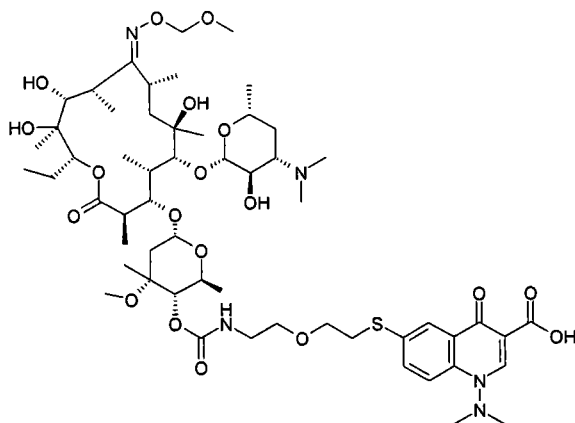
a) 2'-O-乙酰基-4''-O-{2-[2-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基硫基)-乙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-O-甲基肟-红霉素 A

在室温下,向中间体 28 (0.245 g)的无水 DMF (4 mL)溶液中逐滴加入中间体 27 (0.095 g)和 DBU (0.120 mL)的无水 DMF (4 mL)溶液。所得到的混合物在室温下搅拌 72 小时。减压除去溶剂后,残余物溶解于 MeOH 中,用柱纯化(10 g C18 硅胶,洗脱剂: 150 mL 含有 0.5%甲酸的水/乙腈 95/5; 然后 100 mL 含有 0.5%甲酸的水/乙腈 5/95); 乙腈部分减压蒸发后,所得到的残余物通过快速色谱法纯化(硅胶,洗脱剂: 0-10%的 9/1 甲醇/ 20M 氨水的 DCM 溶液),得到标题化合物,为白色泡沫(0.118 g); ESMS m/z 1182.3 $[M+H]^+$ 。

b) 4''-O-{2-[2-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基硫基)-乙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-O-甲基肟-红霉素 A

将实施例 41a (0.118 g)的 MeOH (5 mL)溶液在 50°C 下搅拌过夜。减压除去溶剂,得到标题化合物,为灰白色固体(0.097g); ESMS m/z 1140.6 $[M+H]^+$ 。

实施例 42: 4''-O-{2-[2-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基硫基)-乙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-O-甲氧基甲基肟-红霉素 A 三氟乙酸盐



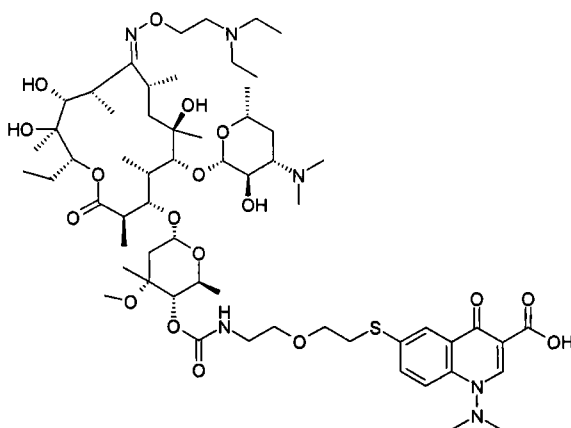
a) 2'-O-乙酰基-4''-O-{2-[2-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基硫基)-乙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-O-甲氧基甲基肼-红霉素 A

在氮气下,将中间体 29 (0.250 g)溶解于无水 DMF (4 mL)中。在室温下,向上述溶液中逐滴加入中间体 27 (0.095 g)和 DBU (0.12 mL)的无水 DMF (4 mL)溶液。所得到的混合物在室温下搅拌 72 小时。减压除去溶剂后,残余物溶解于 MeOH 中,用柱纯化(10 g C18 硅胶,洗脱剂: 150 mL 含有 0.5% 甲酸的水/乙腈 95/5; 然后 100 mL 含有 0.5% 甲酸的水/乙腈 5/95); 乙腈部分减压蒸发后,所得到的残余物通过快速色谱法纯化(硅胶,洗脱剂: 0-10% 的 9/1 甲醇/ 20M 氨水的 DCM 溶液),得到标题化合物,为白色泡沫(0.120 g); ESMS m/z 1212.2 $[M+H]^+$ 。

b) 4''-O-{2-[2-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基硫基)-乙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-O-甲氧基甲基肼-红霉素 A 三氟乙酸盐

将实施例 42a (0.120 g)的 MeOH (5 mL)溶液在 50°C 下搅拌过夜。减压除去溶剂后,残余物通过反相 HPLC(含有 TFA 的洗脱剂)纯化得到标题化合物,为白色固体(0.077 g); ESMS m/z 1170.5 $[M+H]^+$ 。

实施例 43: 4''-O-{2-[2-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-硫基)-乙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-O-(2-二乙基氨基乙基)-肼-红霉素 A



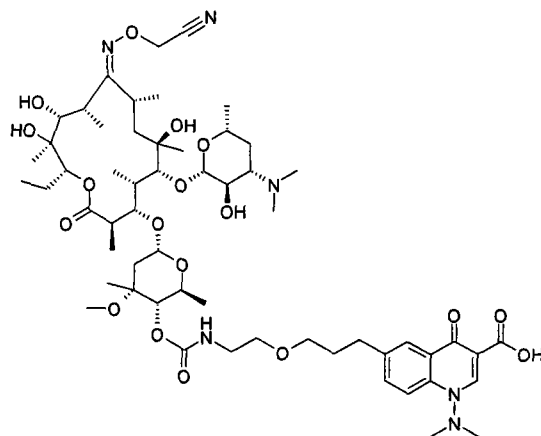
a) 2'-O-乙酰基-4''-O-{2-[2-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-硫基)-乙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-O-(2-二乙基氨基乙基)-呋-红霉素 A

在室温下，向中间体 32 (0.280 g) 的无水 DMF (4 mL) 溶液中逐滴加入中间体 27 (0.100 g) 和 DBU (0.128 mL) 的无水 DMF (4 mL) 溶液。所得到的混合物在 50°C 下搅拌 72 小时。减压除去溶剂后，残余物溶解于 MeOH 中，用柱纯化(10 g C18 硅胶，洗脱剂：150 mL 含有 0.5% 甲酸的水/乙腈 95/5；然后 100 mL 含有 0.5% 甲酸的水/乙腈 5/95)；乙腈部分减压蒸发后，所得到的残余物通过快速色谱法纯化(硅胶，洗脱剂：0-10% 的 9/1 甲醇/ 20M 氨水的 DCM 溶液)，得到标题化合物，为白色泡沫(0.088 g)；ESMS m/z 1267.2 $[M+H]^+$ 。

b) 4''-O-{2-[2-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-硫基)-乙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-O-(2-二乙基氨基乙基)-呋-红霉素 A

将实施例 43a (0.088 g) 的 MeOH (5 mL) 溶液在 50°C 下搅拌过夜。减压除去溶剂后，残余物通过反相 HPLC(含有 TFA 的洗脱剂)纯化得到标题化合物，为三氟乙酸盐。残余物在硅胶柱上以盐形式析出(liberate) (洗脱剂：10% 的 9/1 甲醇/ 20M 氨水的 DCM 溶液)，得到标题化合物，为浅黄色粉末(0.031 g)；ESMS m/z 1224.7 $[M+H]^+$ 。

实施例 44: 4''-O-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-O-(氰基甲基)呋-红霉素 A



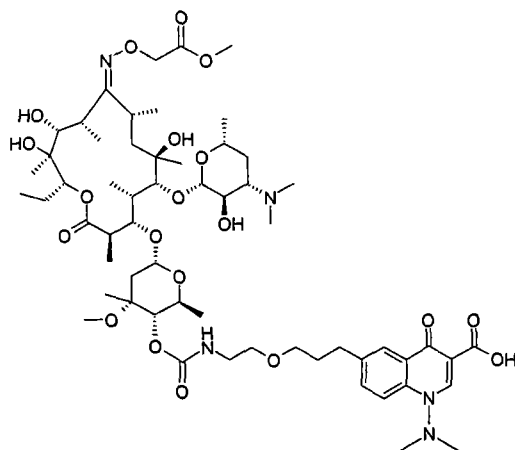
a) 2'-O-乙酰基-4''-O-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-O-(氰基甲基)胍-红霉素 A

在室温下，向中间体 33 (0.300 g)的无水 DMF (4 mL)溶液中逐滴加入中间体 26 (0.182 g)和 DBU (0.198 mL)的无水 DMF (4 mL)溶液。所得到的混合物在 40°C 下搅拌 20 小时。减压除去溶剂后，残余物溶解于 MeOH 中，用柱纯化(10 g C18 硅胶，洗脱剂：150 mL 含有 0.5%甲酸的水/乙腈 95/5；然后 100 mL 含有 0.5%甲酸的水/乙腈 5/95)；乙腈部分减压蒸发后，所得到的残余物通过快速色谱法纯化(硅胶，洗脱剂：0-10%的 9/1 甲醇/ 20M 氨水的 DCM 溶液)，得到标题化合物，为白色泡沫(0.210 g)；ESMS m/z 1189.1 $[M+H]^+$ 。

b) 4''-O-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-O-(氰基甲基)胍-红霉素 A

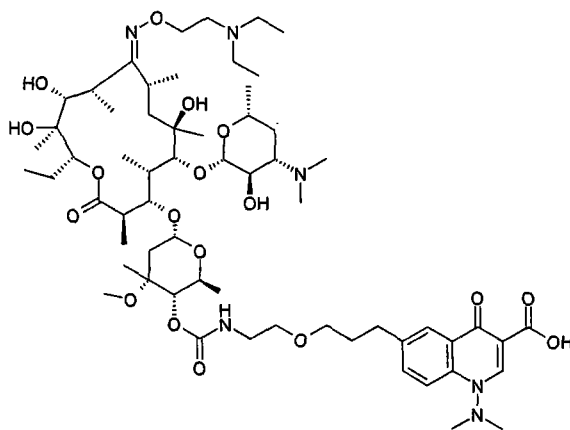
将实施例 44a (0.200 g)的 MeOH (5 mL)溶液在 50°C 下搅拌过夜。减压除去溶剂后，残余物通过反相 HPLC(含有 TFA 的洗脱剂)纯化得到标题化合物，为三氟乙酸盐；残余物在硅胶柱上以盐形式析出(洗脱剂：10%的 9/1 甲醇/ 20M 氨水的 DCM 溶液)，得到标题化合物，为无色油状物(0.075 g)；ESMS m/z 1147.9 $[M+H]^+$ 。

实施例 45: 4''-O-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-O-(甲氧基羰基甲基)胍-红霉素 A



标题化合物通过制备性 HPLC(含有 TFA 的洗脱剂), 由纯化实施例 44a 与甲醇的粗反应产物得到。相应的三氟乙酸盐残余物在硅胶柱上以盐形式析出(洗脱剂: 10%的 9/1 甲醇/ 20M 氨水的 DCM 溶液), 得到标题化合物, 为浅黄色油状物(0.077 g); ESMS m/z 1180.9 $[M+H]^+$ 。

实施例 46: 4''-O-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-乙基氨基甲酰基}-9-O-(2-二乙基氨基乙基)-呋-红霉素 A



a) 2'-O-乙酰基-4''-O-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-O-(2-二乙基氨基乙基)-呋-红霉素 A

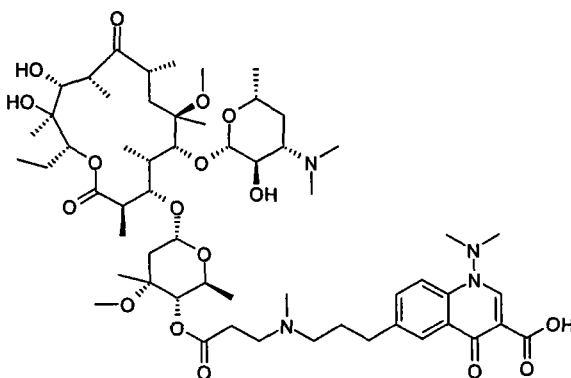
在室温下, 向中间体 32 (0.440 g) 的无水 DMF (7 mL) 溶液中逐滴加入中间体 26 (0.200 g) 和 DBU (0.203 mL) 的无水 DMF (7 mL) 溶液。所得到的混合物在 40°C 下搅拌 30 小时。减压除去溶剂后, 残余物溶解于 MeOH 中, 用柱纯化(10g C18 硅胶, 洗脱剂: 150 mL 含有 0.5% 甲酸的水/乙腈 95/5; 然后 100 mL 含有 0.5% 甲酸的水/乙腈 5/95); 乙腈部分减压蒸发后, 将所得到

的残余物通过快速色谱法纯化(硅胶, 洗脱剂: 0-10%的 9/1 甲醇/ 20M 氨水的 DCM 溶液), 得到标题化合物, 为白色泡沫(0.390 g); ESMS m/z 1249.4 $[M+H]^+$ 。

b) 4''-O-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-6-基)-丙氧基]-乙基氨基甲酰基}-(9E)-O-(2-二乙基氨基乙基)-肟-红霉素 A

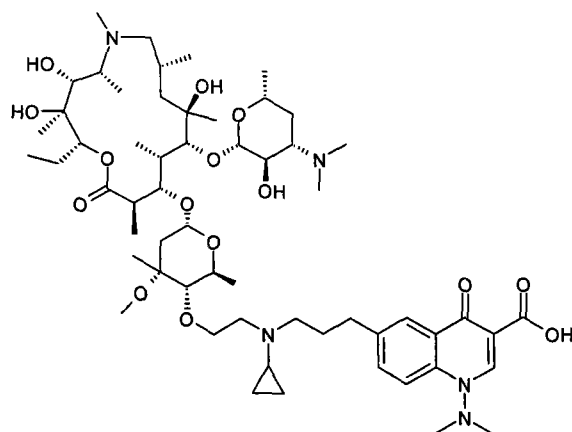
将实施例 46a (0.290 g) 的 MeOH (5 mL) 溶液在 50°C 下搅拌过夜。减压除去溶剂后, 残余物通过反相 HPLC(含有 TFA 的洗脱剂) 纯化得到标题化合物, 为三氟乙酸盐。残余物在硅胶柱上以盐形式析出(洗脱剂: 10%的 9/1 甲醇/ 20M 氨水的 DCM 溶液), 得到标题化合物, 为白色粉末(0.120 g); ESMS m/z 1208.0 $[M+H]^+$ 。

实施例 47: 4''-O-{3-[[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙基]-甲氨基]丙酰基}-6-O-甲基-红霉素 A



将实施例 1 (0.218 g) 在氯仿(3 mL)、甲醛(37%水溶液, 0.030 mL)和甲酸(0.028 mL)中的混合物在 60°C 下加热 2 小时。混合物浓缩后, 残余物经硅胶色谱法纯化, 用 0-15% (9:1 甲醇/1.880 氨水) 的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物, 为白色固体(0.18 g); ESMS m/z 553.8 $[M+2H]^{2+}$ 。

实施例 48: 4''-O-{2-[[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙基]-环丙基氨基]乙基}-阿奇霉素



a) 2'-O-乙酰基-4''-O-(2-氧代乙基)-阿奇霉素-11,12-碳酸酯

将中间体 35 (9.0 g) 的 DCM (200 mL) 和甲醇 (20 mL) 溶液冷却至 -78°C , 然后加入 TFA (3.2 mL)。鼓泡通入臭氧, 直到出现蓝色 (1 小时)。向混合物中鼓泡通入氩气以清洗臭氧, 然后加入二甲基硫化物 (3.1 mL) 和三乙胺 (6.6 mL)。反应在 -78°C 下搅拌 15 min, 然后除去冷却浴, 温热至室温。反应混合物依次用饱和碳酸氢钠水溶液、水和盐水洗涤, 然后干燥并减压蒸发至干, 得到粗标题化合物 (9.5 g), 其不再纯化直接使用; ESMS m/z 891.8 $[\text{M}+\text{MeOH}+\text{H}]^{+}$ 。

b) 2'-O-乙酰基-4''-O-{2-[[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙基]-环丙基氨基]乙基}-阿奇霉素 11,12-碳酸酯乙酯

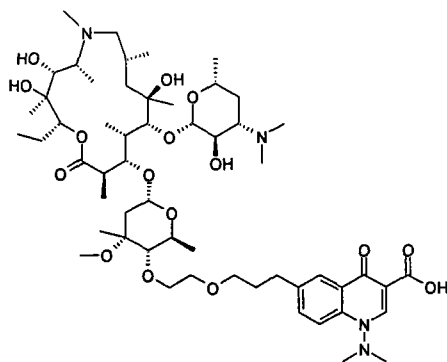
将中间体 48a (0.3 g) 的 DCM (10 mL) 溶液在氩气下与中间体 37 (0.125 g) 和 3A 分子筛 (0.3 g) 搅拌 30 min。加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.148 g), 1 分钟后接着加入乙酸 (2 滴)。在室温下搅拌 16 小时后, 过滤混合物, 减压蒸发, 残余物经色谱法纯化, 用 0-10% (10:1 甲醇/.880 氨水) 的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物 (0.237 g); ESMS m/z 1244.9 $[\text{M}+\text{HCO}_2]^{-}$ 。

c) 4''-O-{2-[[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙基]-环丙基氨基]乙基}-阿奇霉素

将实施例 48b (0.24 g) 的乙腈 (5 mL) 溶液用 10% 碳酸钾水溶液 (4 mL) 在 85°C 下处理 16 小时。真空除去乙腈, 残余物在水和 DCM 之间分配。有机层干燥后减压蒸发, 残余物经色谱法纯化, 用 0-10% (10:1 甲醇/.880 氨水) 的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物, 为灰白色固体 (0.068 g); ESMS m/z

1103.1 $[M-H]^-$ 。

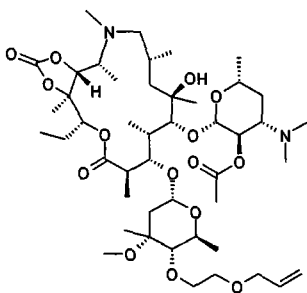
实施例 49: 4''-O-{2-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙基]-氧基乙基}-阿奇霉素



a) 2'-O-乙酰基-4''-O-(2-羟乙基)-阿奇霉素 11,12-碳酸酯

将实施例 48a (5.0 g) 溶解于甲醇 (75 mL) 中，在冰浴中冷却，然后加入硼氢化钠 (1.25 g)。1 小时后加入水 (5 mL)，混合物减压蒸发至干。残余物在盐水和 DCM 之间分配。有机层干燥后减压蒸发，残余物经色谱法纯化，用 0-7.5% 甲醇的 DCM 溶液洗脱，得到标题化合物 (2.8 g); ESMS m/z 861.5 $[M+H]^+$ 。

b) 2'-O-乙酰基-4''-O-(2-烯丙氧基乙基)-阿奇霉素 11,12-碳酸酯



将实施例 49a (0.67 g) 的无水 THF (1 mL) 溶液在氩气下用碳酸烯丙基叔丁基酯 (1.2 mL) 和四(三苯基磷)合铍 (0.15 g) 处理。所得到的混合物加热回流 0.75 小时。冷却后，反应混合物减压蒸发，残余物经色谱法纯化，用 0-7% 甲醇的 DCM 溶液洗脱，得到 2'-O-乙酰基-4''-O-(2-烯丙氧基羧基氧基乙基)-

阿奇霉素 11,12-碳酸酯, 将其在氩气下溶解于无水 THF (1 mL) 中, 用碳酸烯丙基叔丁基酯(1.5 mL)和四(三苯基膦)合钯(0.15 g)处理。所得到的混合物加热回流 2 小时。冷却后, 反应混合物减压蒸发, 残余物经色谱法纯化, 用 0-5% 甲醇的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物(0.44 g); ESMS m/z 901.9 $[M+H]^+$ 。

c) 2'-O-乙酰基-4''-O-{2-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙基]-氧基乙基}-阿奇霉素 11,12-碳酸酯乙酯

将三乙胺(0.63 mL)的无水乙腈(4 mL)溶液通过鼓泡通入氩气来除去气体, 同时超声处理 5 min。向上述溶液中加入中间体 1c (0.35 g)、三苯基膦(0.008 g)和碳酸氢钠(0.077 g)。向上述溶液中加入除去气体后的实施例 49b (0.41 g)的无水乙腈(10 mL)溶液, 接着加入二醋酸钯(0.024 g)。反应回流 2 小时后, 加入另外的醋酸钯(0.024 g)。再过 2 小时后, 加入另外的醋酸钯(0.024 g)。反应再回流 1 小时, 通过塞力特硅藻土过滤, 减压蒸发至干得到粗标题化合物, 其直接使用不再纯化(0.8 g); ESMS m/z 1159.7 $[M+H]^+$ 。

d) 2'-O-乙酰基-4''-O-{2-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙基]-氧基乙基}-阿奇霉素 11,12-碳酸酯乙酯

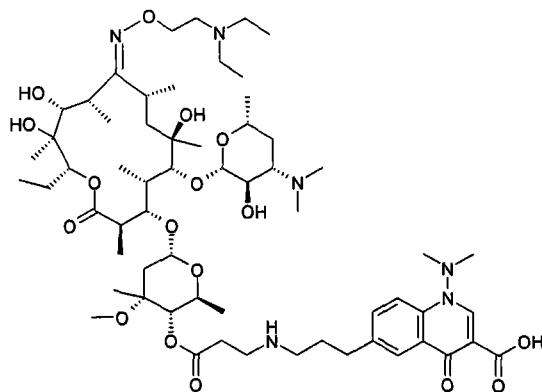
将粗实施例 49c (0.8 g)在 DCM 和甲醇的 1:1 混合物(80 mL)中用 10% Pd/C (0.5 g)处理。5 min 后, 催化剂通过塞力特硅藻土过滤, 用新鲜的 10% Pd/C (0.5 g)替代, 然后在 20°C 和 1 atm 下氢化 5 小时。反应通过塞力特硅藻土过滤, 浓缩得到粗标题化合物, 其直接使用不再纯化(0.62 g); ESMS m/z 1161.7 $[M+H]^+$ 。

e) 4''-O-{2-[3-(3-羧基-1,4-二氢-1-二甲基氨基-4-氧代-6-喹啉基)丙基]-氧基乙基}-阿奇霉素

将粗实施例 49d (0.62 g)的乙腈(20 mL)溶液用 10%碳酸钾水溶液(10 mL)处理, 在 85°C 下加热 40 小时。混合物冷却后, 通过加入 10%柠檬酸水溶液调节 pH 至 6。减压蒸发除去乙腈, 残余物在 DCM 和水之间分配。有机相干燥浓缩后, 残余物经色谱法纯化, 用 0-10% (10:1 甲醇/880 氨水)的 DCM 溶液洗脱, 得到不纯产物。进一步通过质量定向的自动制备性 HPLC 纯化, 接着如前述进行正相色谱法纯化, 得到纯标题化合物, 为白色固体(0.095 g);

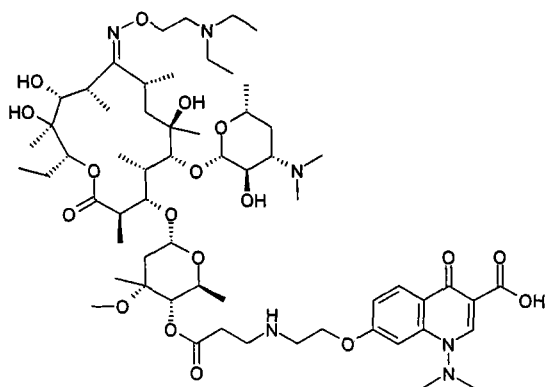
ESMS m/z 1065.5 $[M+H]^+$.

实施例 50: 4''-O-{3-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-1,4-二氢-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-红霉素 A (9E)-2-(二乙基氨基)乙基脞



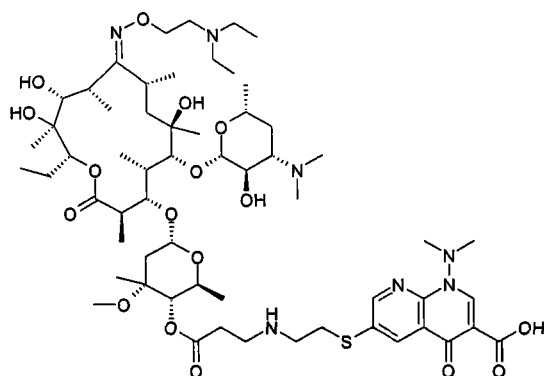
将中间体 36 (0.25 g)、中间体 1 (0.127g)和三乙胺(0.4 mL)在 DMSO (3 mL)中的混合物在 85°C 下一起搅拌 28 小时。混合物减压蒸发至干后,残余物通过质量定向的自动制备性 HPLC 纯化,接着经硅胶色谱法纯化,用 0-12% (9:1 甲醇/.880 氨水)的 DCM 溶液洗脱,得到标题化合物,为白色固体(0.117 g); ESMS m/z 596.7 $[M+2H]^{2+}$ 。

实施例 51: 4''-O-{3-[2-(3-羧基-1-二甲基氨基-1,4-二氢-4-氧代-7-喹啉基)氧基乙氨基]丙酰基}-红霉素 A (9E)-2-(二乙基氨基)乙基脞



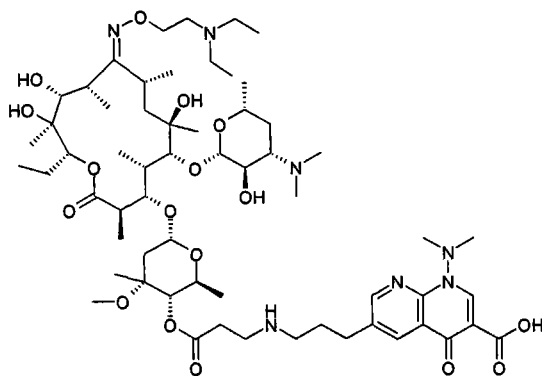
采用与实施例 50 中所述类似的方法,由中间体 36 (0.25 g)和中间体 12 (0.133 g)得到标题化合物,为白色固体(0.105 g); ESMS m/z 597.8 $[M+2H]^{2+}$ 。

实施例 52: 4''-O-{3-[2-{[6-羧基-8-二甲基氨基-5-氧代-5,8-二氢-1,8-萘啶-3-基]硫基}乙氨基]丙酰基}-红霉素 A (9E)-2-(二乙基氨基)乙基脲



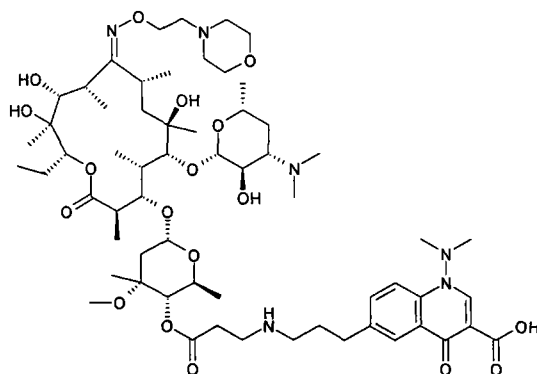
采用与实施例 50 中所述类似的方法, 由中间体 36 (0.25 g)和中间体 19 (0.164 g)得到标题化合物, 为白色固体(0.013 g); ESMS m/z 606.3 $[M+2H]^{2+}$ 。

实施例 53: 4''-O-{3-[3-[6-羧基-8-(二甲基氨基)-5-氧代-5,8-二氢-1,8-萘啶-3-基]]丙氨基]丙酰基}-红霉素 A (9E)-2-(二乙基氨基)乙基脲



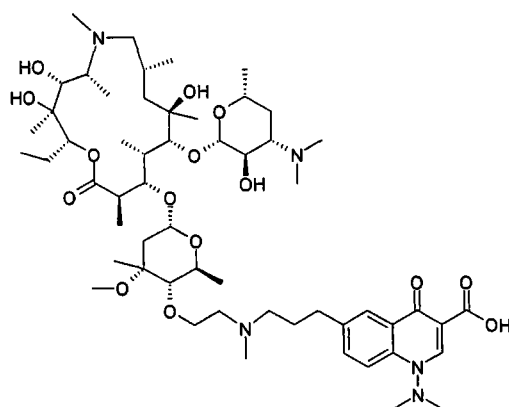
采用与实施例 50 中所述类似的方法, 由中间体 36 (0.25 g)和中间体 20 (0.157 g)得到标题化合物, 为白色固体(0.086 g); ESMS m/z 597.2 $[M+2H]^{2+}$ 。

实施例 54: 4''-O-{3-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-1,4-二氢-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]丙酰基}-红霉素 A (9E)-2-(N-吗啉基)乙基脲



采用与实施例 50 中所述类似的方法, 由中间体 34 (0.30 g) 和中间体 1 (0.15 g) 得到标题化合物, 为白色固体(0.239 g); ESMS m/z 603.7 $[M+2H]^{2+}$ 。

实施例 55: 4''-O-{2-[[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-1,4-二氢-4-氧代-6-喹啉基)丙基]甲氨基]乙基}-阿奇霉素



a) 4''-O-{2-[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-1,4-二氢-4-氧代-6-喹啉基)丙氨基]乙基}-阿奇霉素-11,12-碳酸酯

将实施例 48a (0.64 g)、中间体 1 (0.326 g) 和醋酸钠(0.18 g)在甲醇(15 mL)中的混合物搅拌 5 min。加入氰基硼氢化钠(0.094 g, 1.5 mmol), 5 min 后加入乙酸(0.13 mL), 反应搅拌 16 小时。混合物在硅胶上减压蒸发, 残余物通过硅胶色谱法纯化, 用 0-17% (9:1 甲醇/.880 氨水)的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物(0.244 g); ESMS m/z 546.3 $[M+2H]^{2+}$ 。

b) 4''-O-{2-[[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-1,4-二氢-4-氧代-6-喹啉基)丙基]甲氨基]乙基}-阿奇霉素-11,12-碳酸酯

先后将甲醛水溶液(37%) (0.035 mL)和甲酸(0.035 mL)加入至实施例 55a (0.233 g, 0.214 mmol)在氯仿(3 mL)中的混合物中, 所得到的混合物在 60°C 下搅拌 16 小时。混合物浓缩后, 残余物通过硅胶色谱法纯化, 用 0-16% (9:1 甲醇/20M 氨水溶液)的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物(0.061 g); ESMS m/z 553.2 $[M+2H]^{2+}$ 。

c) 4"-O-{2-[[3-(3-羧基-1-二甲基氨基-1,4-二氢-4-氧代-6-喹啉基)丙基]甲氨基]乙基}-阿奇霉素

将实施例 55b (0.059 g, 0.0534 mmol)在 10%碳酸钾水溶液(4 mL)和乙腈(6 mL)的混合物中的溶液在 85°C 下搅拌 16 小时。混合物浓缩后, 残余物在二氯甲烷和盐水之间分配。有机相用硫酸镁干燥后浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用 0-16% (9:1 甲醇/20M 氨水溶液)的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物, 为白色固体(0.020 g); ESMS m/z 540.1 $[M+2H]^{2+}$ 。

应该理解在用于示例性说明本发明的实施例上下文中, 有关如何制备化合物的信息不能由用于表述上述信息的版本得到, 例如这些中间体和终产物可以通过不同的化合物、或在不同的时间, 采用适宜的技术制备得到。

生物学数据

采用标准微滴定肉汤稀释法, 测试了化合物的抗菌活性(即按照 Clinical and Laboratory Standards Institute standard 测量 MIC)。上述实施例中的化合物对于肺炎链球菌和/或化脓链球菌的红霉素-敏感性(sensitive)和红霉素-抗性株具有小于 1 微克/毫升的最低抑菌浓度(MIC)。

然而, 本领域技术人员应该理解本发明化合物对于相同细菌的不同菌株可能具有不同水平的活性。

在本说明书及后面的权利要求书全文中, 除非上下文另有要求, 词语‘包括’及各种变型例如‘含有’和‘含’应该理解为是指包含所述整数或步骤或者整数的集合, 而不排除任何其它的整数或步骤或者整数或步骤的集合。

由本说明书和权利要求书形成的本申请可用作任意后续申请的优先权基础。这类后续申请的权利要求可以直接涉及本文所述的任何特征或特征组合。它们可以采取产品、组合物、方法、或者用途权利要求的形式, 举例来说, 可以非限制性地包括下述权利要求。