

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

C07H 17/08 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

专利号 ZL 98811624.3

[45] 授权公告日 2006 年 10 月 25 日

[11] 授权公告号 CN 1281615C

[22] 申请日 1998.10.13 [21] 申请号 98811624.3

[30] 优先权

[32] 1997.10.16 [33] HR [31] P970551A

[32] 1998.9.10 [33] HR [31] P980497A

[86] 国际申请 PCT/HR1998/000005 1998.10.13

[87] 国际公布 WO1999/020639 英 1999.4.29

[85] 进入国家阶段日期 2000.5.26

[71] 专利权人 普利瓦研究院有限公司

地址 克罗地亚萨格勒布

[72] 发明人 G·克布雷赫尔 G·拉萨勒夫斯基

M·温科威克

审查员 何小平

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 唐伟杰

权利要求书 5 页 说明书 29 页

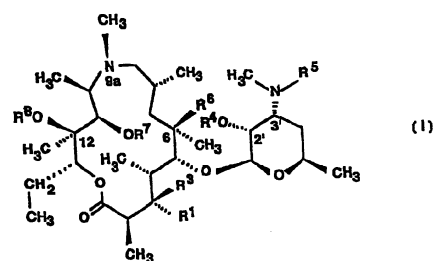
[54] 发明名称

从 9a-氮杂大环内酯类衍生的新 3,6-半缩酮类

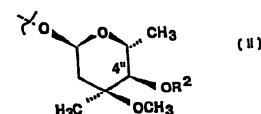
[57] 摘要

本发明涉及通式(I)化合物, 其中 R^1 代表羟基式(II)L-二脱氧甲基己糖基, 其中 R^2 代表氢或甲硅烷基; R^3 代表氢, 或者与 R^6 一起代表醚基; R^4 代表氢, $(C_1 - C_4)$ 酰基或 $-COO - (CH_2)_n - Ar$, 其中 n 是 1-7, Ar 代表未取代或取代的最多可达 18 个碳原子的芳基; R^5 代表氢, 甲基或 $-COO - (CH_2)_n - Ar$, 其中 n 是 1-7, Ar 代表未取代或取代的最多可达 18 个碳原子的芳基; R^6 代表氢, 或者与 R^3 一起代表醚基; R^7 代表氢, $(C_1 - C_{12})$ 烷基, 甲硅烷基, 或者与 R^8 和 C-11/C-12 碳原子一起代表环状碳酸酯, R^8 代表氢, $(C_1 - C_{12})$ 烷基, 甲硅烷基, 或者与 R^7 和 C-11/C-12 碳原子一起代表环状碳酸酯; 涉及式(I)化合物与无机酸或有机酸形成的可药用酸加成盐, 涉及制备它们的

方法, 以及它们作为抗菌素或合成其它大环内酯抗菌素的中间体的用途。

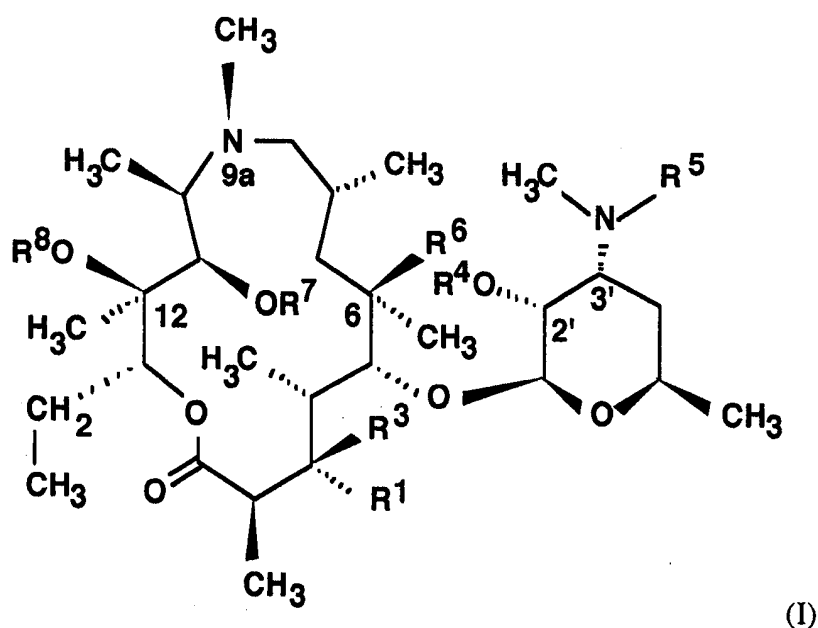


(I)



(II)

1. 通式 (I) 化合物及其与无机酸或有机酸形成的可药用加成盐,



特征在于

R^1 代表羟基,

R^3 分别代表氢, 或者与 R^6 一起代表醚基,

R^4 分别代表氢, 或者 ($C_1 - C_4$) 酰基,

R^5 代表甲基,

R^6 分别代表羟基, 或者与 R^3 一起代表醚基,

R^7 分别代表氢, ($C_1 - C_{12}$) 烷基, 或者与 R^8 和 C-11/C-12 碳原子一起代表环状碳酸酯,

R^8 分别代表氢, ($C_1 - C_{12}$) 烷基, 或者与 R^7 和 C-11/C-12 碳原子一起代表环状碳酸酯,

条件是, 当 R^3 和 R^4 二者同时代表氢时, R^7 和 R^8 不能二者同时代表氢。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 特征是: R^1 和 R^6 相同并都代表羟基, R^3 , R^4 和 R^8 相同并都代表氢, 及 R^5 和 R^7 相同并都代表甲基。

3. 根据权利要求 1 的化合物, 特征是: R^1 和 R^6 相同并都代表羟基, R^3 , R^4 和 R^7 相同并都代表氢, 及 R^5 和 R^8 相同并都代表甲基。

4. 根据权利要求 1 的化合物, 特征是: R^1 和 R^6 相同并都代表羟基, R^3 , R^7 和 R^8 相同并都代表氢, R^4 代表乙酰基, 及 R^5 代表甲基。

5. 根据权利要求 1 的化合物, 特征是: R^1 和 R^6 相同并都代表羟基, R^3 和 R^8 相同并都代表氢, R^4 代表乙酰基, 及 R^5 和 R^7 相同并都代表甲基。

6. 根据权利要求 1 的化合物, 特征是: R^1 和 R^6 相同并都代表羟基, R^3 和 R^7 相同并都代表氢, R^4 代表乙酰基, 及 R^5 和 R^8 相同并都代表甲基。

7. 根据权利要求 1 的化合物, 特征是: R^1 代表羟基, R^3 与 R^6 一起代表醚基, R^4 代表乙酰基, R^5 代表甲基, 及 R^7 和 R^8 相同并都代表氢。

8. 根据权利要求 1 的化合物, 特征是: R^1 代表羟基, R^3 与 R^6 一起代表醚基, R^4 代表乙酰基, R^5 和 R^7 相同并都代表甲基, 及 R^8 代表氢。

9. 根据权利要求 1 的化合物, 特征是: R^1 代表羟基, R^3 与 R^6 一起代表醚基, R^4 代表乙酰基, R^5 和 R^8 相同并都代表甲基, 及 R^7 代表氢。

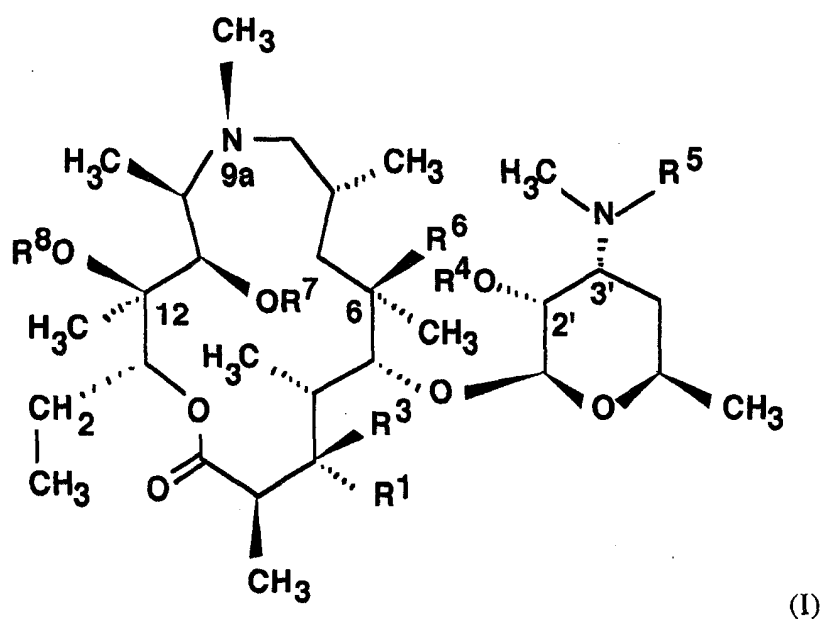
10. 根据权利要求 1 的化合物, 特征是: R^1 代表羟基, R^3 与 R^6 一起代表醚基, R^4 , R^7 和 R^8 相同并都代表氢, 及 R^5 代表甲基。

11. 根据权利要求 1 的化合物, 特征是: R^1 代表羟基, R^3 与 R^6 一起代表醚基, R^4 和 R^8 相同并都代表氢, 及 R^5 和 R^7 相同并都代表甲基。

12. 根据权利要求 1 的化合物, 特征是: R^1 代表羟基, R^3 与 R^6 一起代表醚基, R^4 和 R^7 相同并都代表氢, 及 R^5 和 R^8 相同并都代表甲基。

13. 根据权利要求 1 的化合物, 特征是: R^1 代表羟基, R^3 与 R^6 一起代表醚基, R^4 代表氢, R^5 代表甲基, 及 R^7 和 R^8 与 C-11/C-12 碳原子一起代表环状碳酸酯。

14. 通式 (I) 化合物及其与无机酸或有机酸形成的可药用加成盐的制备方法,



其中

R^1 代表羟基,

R^3 分别代表氢, 或者与 R^6 一起代表醚基,

R^4 分别代表氢, 或者 ($C_1 - C_4$) 酰基,

R^5 代表甲基,

R^6 分别代表羟基, 或者与 R^3 一起代表醚基,

R^7 分别代表氢, ($C_1 - C_{12}$) 烷基, 或者与 R^8 和 C-11/C-12 碳原子一起代表环状碳酸酯,

R^8 分别代表氢, ($C_1 - C_{12}$) 烷基, 或者与 R^7 和 C-11/C-12 碳原子一起代表环状碳酸酯,

条件是, 当 R^3 和 R^4 二者同时代表氢时, R^7 和 R^8 不能二者同时代表氢

特征在于

(II) 将阿齐霉素或其 11-0-甲基-或其 12-0-甲基-衍生物用稀无机酸进行水解, 得到通式 (I) 化合物, 其中 R^1 和 R^6 相同并都代表羟基, R^3 , R^4 , R^7 和 R^8 相同并都代表氢, 及 R^5 是甲基, 或通式 (I) 化合物, 其中 R^1 和 R^6 相同并都代表羟基, R^3 , R^4 和 R^8 相同并都代表氢, 及 R^5 和 R^7 相同并都代表甲基, 或通式 (I) 化合物, 其中 R^1 和 R^6 相同并都代表羟基, R^3 , R^4 和 R^7 相同并都代表氢, 及 R^5 和 R^8 相同并都代表甲基,

然后, 用最多可达 4 个碳原子的羧酸的氯化物或酸酐, 在对反应惰性的选自二氯甲烷, 二氯乙烷, 丙酮, 吡啶, 乙酸乙酯和四氢呋喃的有机溶剂中, 进行 2'-位羟基的选择性酰化反应, 生成通式 (I) 化合物, 其中 R^1 和 R^6 相同并都代表羟基, R^3 , R^7 和 R^8 相同并都代表氢, R^4 是 (C_1-C_4) 酰基, 及 R^5 是甲基, 或通式 (I) 化合物, 其中 R^1 和 R^6 相同并都代表羟基, R^3 和 R^8 相同并都代表氢, R^4 是 (C_1-C_4) 酰基, 及 R^5 和 R^7 相同并都代表甲基, 或通式 (I) 化合物, 其中 R^1 和 R^6 相同并都代表羟基, R^3 和 R^7 相同并都代表氢, R^4 是 (C_1-C_4) 酰基, 及 R^5 和 R^8 相同并都代表甲基,

然后, 用 Jones 试剂或用 N,N-二甲氨基丙基-乙基-碳化二亚胺根据改进的 Moffat-Pfitzner 方法, 在作为催化剂的二甲亚砷和三氟乙酸吡啶鎓存在下, 在如上所定义的惰性有机溶剂中, 在 10℃至室温进行 C-3 位羟基的氧化反应, 生成通式 (I) 化合物, 其中 R^1 代表羟基, R^3 和 R^6 一起代表醚基团, R^4 是 (C_1-C_4) 酰基, R^5 是甲基, 及 R^7 和 R^8 相同并都代表氢, 或通式 (I) 化合物, 其中 R^1 代表羟基, R^3 和 R^6 一起代表醚基团, R^4 是 (C_1-C_4) 酰基, R^5 和 R^7 相同并都代表甲基, 及 R^8 是氢, 或通式 (I) 化合物, 其中 R^1 代表羟基, R^3 和 R^6 一起代表醚基团, R^4 是 (C_1-C_4) 酰基, R^5 和 R^8 相同并都代表甲基, 及 R^7 是氢,

然后, 在选自甲醇, 乙醇和异丙醇的低级醇中, 在室温下进行溶剂分解反应, 完成 2'-位的脱酰基化反应, 生成通式 (I) 化合物, 其中 R^1 代表羟基, R^3 和 R^6 一起代表醚基团, R^4 , R^7 和 R^8 相同并都代表氢,

及 R^5 是甲基，或通式 (I) 化合物，其中 R^1 代表羟基， R^3 和 R^6 一起代表醚基团， R^4 和 R^8 相同并都代表氢， R^5 和 R^7 相同并都代表甲基，或通式 (I) 化合物，其中 R^1 代表羟基， R^3 和 R^6 一起代表醚基团， R^4 和 R^7 相同并都代表氢， R^5 和 R^8 相同并都代表甲基，

然后，将通式 (I) 化合物与碳酸亚乙酯，在选自碳酸氢钠，碳酸钠，碳酸钾，三乙胺，吡啶和三丁胺的无机碱或有机碱存在下，在如上所定义的对反应惰性的溶剂中反应，生成通式 (I) 化合物，其中 R^1 代表羟基， R^3 和 R^6 一起代表醚基团， R^4 是氢， R^5 是甲基，及 R^7 和 R^8 与 C-11 和 C-12 碳原子一起代表环状碳酸酯。

15. 用于治疗人和动物细菌感染的药物组合物，包括根据权利要求 1 的抗菌有效量的通式 (I) 化合物或其可药用加成盐以及可药用载体。

16. 根据权利要求 1 的通式 (I) 化合物或其可药用加成盐以及可药用载体在制备用于治疗人和动物细菌感染的药物组合物中的用途。

从 9a- 氮杂大环内酯类衍生的新 3,6- 半缩酮类

本发明涉及从一类大环内酯抗菌素衍生的新化合物，特别是从 9a- 氮杂大环内酯 (azalide) 类衍生的新 3,6- 半缩酮类，它们与无机酸或有机酸形成的可药用酸加成盐，它们的制备方法，以及它们作为抗菌素或合成其它大环内酯抗菌素的中间体的用途。

大环内酯抗菌素红霉素 A 被认为是治疗由革兰氏阳性菌或一些革兰氏阴性菌如 *Legionella*, 枝原体属, *Chlamidia* 和卷旋杆菌属 (*Helicobacter*) 引起的呼吸系统和生殖系统感染的安全有效的药物已经有 40 多年了。口服给药后生物利用度发生显著变化，许多患者出现胃不适现象，以及在酸性介质中由于无活性的代谢无水红霉素的形成使活性丧失，上述是红霉素临床应用中的基本缺点。但是，通过 C-9 酮或羟基在 C-6 和/或 C-12 位的化学转变可以成功地抑制糖苷配基环的螺环化作用。这样，例如，通过 C-9 酮的肟化反应，然后进行 Beckmann 重排和还原反应，得到 9- 脱氧- 9a- 氮杂- 9a- 高红霉素 A——第一个 15 员大环内酯抗菌素，其在糖苷配基环中带有 9a- 氨基，(Kobrehel, G. 等人, US 4,328,334; 5/1982)。根据 Eschweiler-Clark 方法，通过 9- 胺的还原性甲基化反应，合成 9- 脱氧- 9a- 甲基- 9a- 氮杂- 9a- 高红霉素 (阿齐霉素)——一种新型大环内酯抗菌素的原型，即氮杂大环内酯 (Kobrehel, G. 等人, BE 892357; 7/1982)。除具有包括革兰氏阴性菌在内的广谱抗菌性之外，阿齐霉素还具有长生物半衰期——抵达使用部位的特殊传输机理——和短治疗周期的特性。阿齐霉素很容易穿透并积累在人的吞噬细胞中，结果改善了对 *Legionella*, *Chlamidia* 和卷旋杆菌属的细胞内病原微生物的作用。

另外，已知通过糖苷配基环 C-6 羟基的 O- 甲基化作用成功地抑制了红霉素 A C-6/C-12 的螺环化作用 (Watanabe, Y. 等人, US 4,331,803;

5/1982)。通过红霉素与苄氧羰基氯反应及随后对所得 2'-O, 3'-N-双(苄氧羰基)衍生物进行的甲基化反应, 通过去掉保护基及 3'-N-甲基化反应, 除了形成 6-O-甲基红霉素(克红霉素)外还形成了大量 11-O-甲基红霉素和多取代的类似物(Morimoto, S. 等人, 《抗菌素杂志》(*J. Antibiotics*), 37: 187 (1984))。关于红霉素 A, 克红霉素在酸性介质中更加稳定, 而且对革兰氏阳性菌株表现出更好的体外活性(Kirst, H.A. 等人, 《抗菌剂和化疗剂》(*Antimicrobial Agent and Chemoter.*), 1419 (1989))。以类似的方式还可以合成一系列阿齐霉素的 O-甲基衍生物(Kobrehel, G. 等人, US 5,250,518; 10/1993)。虽然阿齐霉素的 O-甲基化反应的主要产物 11-O-甲基-阿齐霉素(实施例 8)和 6-O-甲基-阿齐霉素(实施例 6)表现出显著的抗标准菌株活性, 而且临床分离和药动学性质与阿齐霉素的相似, 但是, 由于 O-甲基化反应的非选择性, 大量获得产物表明还有其它技术问题存在。O-甲基衍生物结构的测定是建立在 $^1\text{H}-^1\text{H}$ 和 $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ 2D NMR 谱分析(300MHz)的基础上。然后, 还要用远程 NMR 谱仪测定对已经被错误地归咎于阿齐霉素的 C-6 羟基上的取代作用而实际上是 12-O-甲基-阿齐霉素问题。另外, 已经发现, 对 4"-和 11-位羟基使用适当保护基(尤其是甲硅烷基保护基如三甲基甲硅烷基)可以得到选择性 O-甲基化反应, 并且可以简化 12-O-甲基阿齐霉素的制备(HR 970051A; 10/1997)。后来, Waddell, S.T. 等人(《生物医药化学通讯》(*Biorg. Med. Chem. Letters*), 8: 549-555 (1998))(与后来的专利申请无关)建立了 C-12 位羟基的 O-甲基化反应。

人们还知道, 最近对 14 员大环内酯的研究使人们发现了一种新型大环内酯抗菌素, 即酮内酯。已知的天然糖 L-二脱氧甲基己糖即使在弱酸性介质也是不稳定的, 而这些化合物在 C-3 位具有酮基(Agouridas, C. 等人, EP 596802 A1, 5/1994; Le Martret, O., FR 2697524 A1, 5/1994)。酮内酯在抵抗诱发耐生物体(引起抗药性)的 MLS(大环内酯, 林可酰胺(lincosamide)和链阳性菌素 B)方面表

现了很好的作用(Jamjian, C., 《抗生素化疗剂》(*Antimicrob. Agents Chemother.*), 41: 485 (1997)). 这个重要发现使几乎所有在 C-11/C-12 位被取代的大量克红霉素的 3-酮衍生物都产生大量环状碳酸酯, 氨基甲酸酯, 以及最近出现的胍基甲酸酯。合成酮内酯的第一步是在形成相应的 3-脱二脱氧甲基己糖基衍生物(3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)衍生物)条件下进行克红霉素水解, 在除去 2'-羟基保护之后(优选氯化物或羧酸酐进行酰化)进行氧化反应和 2'-位的脱保护反应。根据我们的知识, 从 9a-氮杂大环内酯抗菌素得到的 C-11/C-12 位取代的酮内酯迄今还没有文献论述。第一步, 即 9-脱氧-9a-氮杂-9a-高红霉素的 3-脱二脱氧甲基己糖基衍生物与阿齐霉素的合成在 US 4,886,792, 12/1989 中有所描述。其通过将 6-羟基跨环加合到新形成的 C-3 酮上来氧化 3-脱二脱氧甲基己糖基-阿齐霉素及其 11-O-甲基-和 12-O-甲基-衍生物的 C-3 羟基, 但其中没有描述由 9a-氮杂大环内酯类得到了一系列至今还没有文献论述的双环和三环 3,6-半缩酮类。

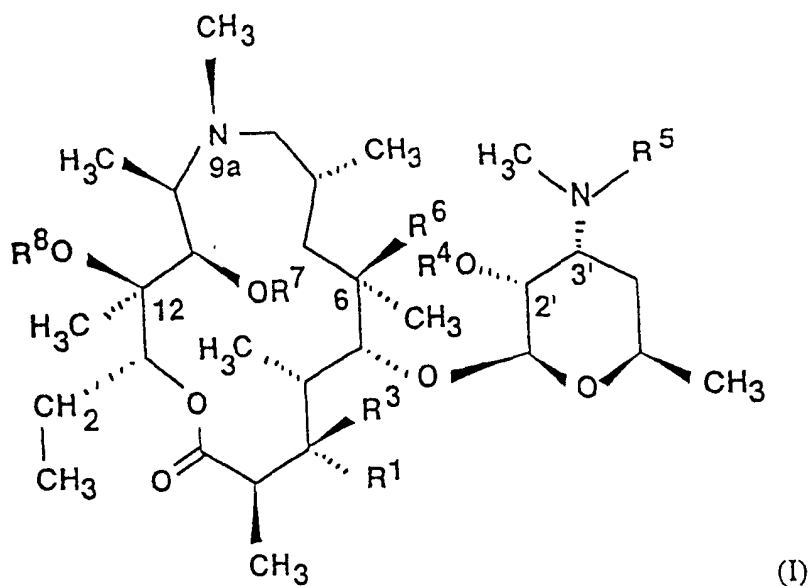
阿齐霉素的 3,6-半缩酮类及其 O-甲基衍生物的合成反应包括制备相应的 3-脱二脱氧甲基己糖基衍生物, 通过选择性酰化反应对该碱性糖-D-脱氧糖胺的 2'-羟基进行保护, C-3 位羟基的氧化反应, 2'-位的脱保护反应, 及 C-11 和 C-12 羟基的环化反应。本发明的目的还包括阿齐霉素的 3,6-半缩酮类及其 O-甲基衍生物与有机酸和无机酸形成的可药用酸加成盐, 制备方法和中间体, 以及药物制剂和应用方法。

本发明涉及

- i) 从 9a-氮杂大环内酯类衍生的新 3,6-半缩酮类,
- ii) 从 9a-氮杂大环内酯类制备新 3,6-半缩酮类的方法,
- iii) 从 9a-氮杂大环内酯类衍生的新 3,6-半缩酮类作为抗菌素或合成其它大环内酯抗菌素的中间体的用途。

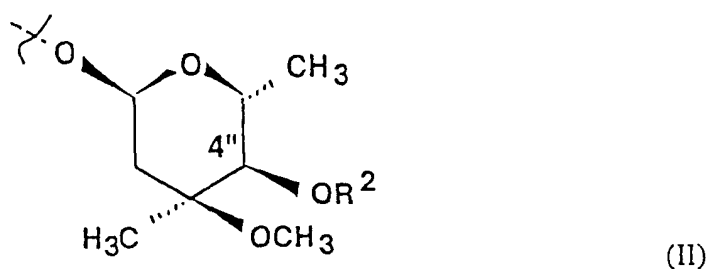
从 9a-氮杂大环内酯类衍生的通式 (I) 新 3,6-半缩酮类及其与

无机酸或有机酸形成的可药用加成盐,



特征在于

R^1 代表羟基, 式 (II) L-二脱氧甲基己糖基,



其中

R^2 代表氢或甲硅烷基,

R^3 代表氢, 或者与 R^6 一起代表醚基,

R^4 代表氢, $(C_1 - C_4)$ 酰基或 $-COO-(CH_2)_n-Ar$, 其中 n 是 1 - 7, 及 Ar 代表未取代或取代的最多可达 18 个碳原子的芳基,

R^5 代表氢, 甲基或 $-COO-(CH_2)_n-Ar$, 其中 n 是 1 - 7, 及 Ar 代表未取代或取代的最多可达 18 个碳原子的芳基,

R^6 代表氢, 或者与 R^3 一起代表醚基,

R^7 代表氢, $(C_1 - C_{12})$ 烷基, 甲硅烷基, 或者与 R^8 和 C-11/C-12 碳原子一起代表环状碳酸酯,

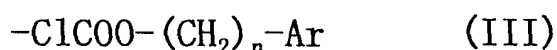
R^8 代表氢, $(C_1 - C_{12})$ 烷基, 甲硅烷基, 或者与 R^7 和 C-11/C-12 碳

原子一起代表环状碳酸酯，

制备步骤如下：

步骤 1

将通式 (I) 的阿齐霉素，其中 R^1 代表式 (II) L-二脱氧甲基己糖基， R^2 ， R^3 ， R^4 ， R^7 和 R^8 相同并都代表氢， R^5 是甲基及 R^6 是羟基，与式 (III) 的有机羧酰氯反应，



其中 n 是 1-7，及 Ar 代表未取代或取代的最多可达 18 个碳原子的芳基，

优选与苄氧羰基氯在碱，优选碳酸氢钠存在下，在对反应惰性的溶剂，优选苯或甲苯中反应，生成通式 (I) 的 2'-O, 3'-N-双(苄氧羰基)-3'-N-脱甲基-阿齐霉素 (Kobrehel, G. 等人, US 5,250,518; 5/1993)，其中 R^1 代表式 (II) L-二脱氧甲基己糖基， R^2 ， R^3 ， R^7 和 R^8 相同并都代表氢， R^4 和 R^5 相同并都代表苄氧羰基，及 R^6 是羟基，然后在下列位置进行羟基的甲硅烷基化反应：

- A/ 4''-和 11-位与 2-5 等摩尔过量甲硅烷基化剂在有机惰性溶剂中在 0-5℃ 反应 5-8 小时，生成新的通式 (I) 4''-11-O-双(三甲基甲硅烷基)-2'-O, 3'-N-双(苄氧羰基)-3'-N-脱甲基-阿齐霉素，其中 R^1 代表式 (II) L-二脱氧甲基己糖基， R^2 和 R^7 相同并都代表三甲基甲硅烷基， R^3 和 R^8 相同并都代表氢， R^4 和 R^5 相同并都代表苄氧羰基，及 R^6 是羟基，或在
- B/ 4''-位与 1.1-2 等摩尔过量甲硅烷基化剂在有机惰性溶剂中在 0-5℃ 反应 1 小时，生成新的通式 (I) 4''-O-三甲基甲硅烷基-2'-O, 3'-N-双(苄氧羰基)-3'-N-脱甲基-阿齐霉素，其中 R^1 代表式 (II) L-二脱氧甲基己糖基， R^2 代表三甲基甲硅烷基， R^3 ， R^7 和 R^8 相同并都代表氢， R^4 和 R^5 相同并都代表苄氧羰基，及 R^6 是羟基。

作为甲硅烷基化剂使用的有：1,1,1,3,3,3-六甲基二甲硅氮烷，三甲基甲硅烷基氯，双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺和能引入三甲基甲

硅烷基的类似试剂，优选三甲基甲硅烷基氯和三甲基甲硅烷基咪唑的混合物。合适的溶剂包括吡啶，乙酸乙酯，N,N-二甲基甲酰胺，二氯甲烷等，优选吡啶。

步骤 2

通过步骤 1A/所得 4''-11-O-双(三甲基甲硅烷基)-2'-O,3'-N-双(苄氧羰基)-3'-N-脱甲基-阿齐霉素，或步骤 1B/所得 4''-O-三甲基甲硅烷基-2'-O,3'-N-双(苄氧羰基)-3'-N-脱甲基-阿齐霉素分别与 1.3-10 摩尔相应的烷基化剂，优选甲基化剂，在 1.1-8.5 mol 适当碱存在下，在-15℃至室温，优选 0-5℃，在适当的对反应惰性的溶剂中进行以下反应：

A/ 选择性烷基化反应，优选 C-12 羟基的甲基化反应，生成新的通式 (I) 4''-11-O-双(三甲基甲硅烷基)-2'-O,3'-N-双(苄氧羰基)-3'-N-脱甲基-12-O-甲基-阿齐霉素，其中 R^1 代表式 (II) L-二脱氧甲基己糖基， R^2 和 R^7 相同并都代表三甲基甲硅烷基， R^3 代表氢， R^4 和 R^5 相同并都代表苄氧羰基， R^6 是羟基，及 R^8 是甲基，或

B/ 烷基化反应，优选 C-11 或 C-12 羟基的甲基化反应，生成新的通式 (I) 4''-O-三甲基甲硅烷基-2'-O,3'-N-双(苄氧羰基)-3'-N-脱甲基-11-O-甲基-阿齐霉素，其中 R^1 代表式 (II) L-二脱氧甲基己糖基， R^2 代表三甲基甲硅烷基， R^3 和 R^8 相同并都代表氢， R^4 和 R^5 相同并都代表苄氧羰基， R^6 是羟基，及 R^7 是甲基，或通式 (I) 4''-O-三甲基甲硅烷基-2'-O,3'-N-双(苄氧羰基)-3'-N-脱甲基-12-O-甲基-阿齐霉素，其中 R^1 代表式 (II) L-二脱氧甲基己糖基， R^2 代表三甲基甲硅烷基， R^3 和 R^7 相同并都代表氢， R^4 和 R^5 相同并都代表苄氧羰基， R^6 是羟基，及 R^8 是甲基的混合物。

作为合适的烷基化剂使用的有：(C_1-C_{12}) 烷基卤化物，优选甲基碘，硫酸二甲酯，甲磺酸甲酯或对甲苯磺酸甲酯，更优选甲基碘。合适的碱包括碱金属氢化物（氢化锂，氢化钠或氢化钾）或碱金属甲

基氯化物（氯化锂，氯化钠或氯化钾），优选氯化钠。合适的对反应惰性的溶剂有二甲亚砷，N,N-二甲基甲酰胺，N,N-二甲基乙酰胺或六甲基磷酰三酰胺，优选 N,N-二甲基甲酰胺，二甲亚砷，或它们与四氢呋喃的混合物。

步骤 3

为了去除 2'-和 3'-位的保护基，根据 Flynn, E.H. 等人（《美国化学会志》（*Journal of American Chemical Society*），77: 3104 (1950)）所述方法，将步骤 2A/所得 4''-11-O-双（三甲基甲硅烷基）-2'-O,3'-N-双（苄氧羰基）-3'-N-脱甲基-12-O-甲基-阿齐霉素，或者步骤 2B/所得 4''-O-三甲基甲硅烷基-2'-O,3'-N-双（苄氧羰基）-3'-N-脱甲基-11-O-甲基-阿齐霉素和 4''-O-三甲基甲硅烷基-2'-O,3'-N-双（苄氧羰基）-3'-N-脱甲基-12-O-甲基-阿齐霉素的混合物进行氢解反应，然后，采用常规方法，在低级醇，优选异丙醇中，在甲酸存在下在下列位置进行脱甲硅烷基化反应：

- A/ 步骤 2A/中的 4''-和 11-位反应，生成通式（I）3'-N-脱甲基-12-O-甲基-阿齐霉素，其中 R¹代表式（II）L-二脱氧甲基己糖基，R², R³, R⁴, R⁵ 和 R⁷ 相同并都代表氢，R⁶ 是羟基，及 R⁸ 是甲基，或
- B/ 步骤 2B/中的 4''-位反应，生成通式（I）3'-N-脱甲基-11-O-甲基-阿齐霉素，其中 R¹代表式（II）L-二脱氧甲基己糖基，R², R³, R⁴, R⁵ 和 R⁸ 相同并都代表氢，R⁶ 是羟基，及 R⁷ 是甲基，和 3'-N-脱甲基-12-O-甲基-阿齐霉素，其中 R¹代表式（II）L-二脱氧甲基己糖基，R², R³, R⁴, R⁵ 和 R⁸ 相同并都代表氢，R⁶ 是羟基，及 R⁸ 是甲基，的混合物。

氢解反应在低级醇，优选乙醇中，在含有催化剂如钨黑或活性炭的 NaOAc/HOAc 缓冲液（pH 5）存在下，在 1-20 bar 氢气压力和室温下进行。

步骤 4

将步骤 3A/所得 3'-N-脱甲基-12-O-甲基-阿齐霉素, 或者步骤 3B/所得 3'-N-脱甲基-11-O-甲基-阿齐霉素和 3'-N-脱甲基-12-O-甲基-阿齐霉素的混合物用 1-3 当量甲醛 (37%) 在等量或两倍数量的甲酸 (98-100%) 和氢化催化剂或其它氢源存在下, 在对反应惰性的溶剂如卤代烃, 低级醇或低级酮, 优选氯仿中, 在反应混合物的回流温度下进行还原性 3'-N-甲基化反应, 得到在使用步骤 3A/化合物的情况下:

通式 (I) 12-O-甲基-阿齐霉素, 其中 R^1 代表式 (II) L-二脱氧甲基己糖基, R^2 , R^3 , R^4 和 R^7 相同并都代表氢, R^5 和 R^8 相同并都代表甲基, 及 R^6 是羟基, 或

在使用步骤 3B/化合物的情况下:

通式 (I) 11-O-甲基-阿齐霉素, 其中 R^1 代表式 (II) L-二脱氧甲基己糖基, R^2 , R^3 , R^4 和 R^8 相同并都代表氢, R^5 和 R^7 相同并都代表甲基, 及 R^6 是羟基, 和 12-O-甲基-阿齐霉素, 其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 和 R^8 与用步骤 3A/所得化合物进行 3'-N-甲基化反应的情况中定义相同的混合物。

步骤 5

将步骤 4 所得通式 (I) 阿齐霉素, 其中 R^1 代表式 (II) L-二脱氧甲基己糖基, R^2 , R^3 , R^4 , R^7 和 R^8 相同并都代表氢, R^5 是甲基, 及 R^6 是羟基, 或其 11-O-甲基-和 12-O-甲基-衍生物, 与强酸, 优选 0.25-1.5N 盐酸或二氯乙酸, 在水和醇, 优选甲醇, 乙醇或异丙醇的混合物中, 在室温下进行水解反应 10-30 小时, 得到通式 (I) 3-脱 (2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-3-羟基(氧)-阿齐霉素, 其中 R^1 和 R^6 相同并都代表羟基, R^3 , R^4 , R^7 和 R^8 相同并都代表氢, 及 R^5 是甲基, 或生成通式 (I) 3-脱 (2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-3-羟基(氧)-11-O-甲基-阿齐霉素, 其中 R^1 和 R^6 相同并都代表羟基, R^3 , R^4 和 R^8 相同并都代表氢, 及 R^5 和 R^7 相同并都代表甲基, 或生成通式 (I) 3-脱 (2,6-二脱氧-3-C-甲基-3

-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-3-羟基(氧)-12-O-甲基-阿齐霉素, 其中 R^1 和 R^6 相同并都代表羟基, R^3 , R^4 和 R^7 相同并都代表氢, 及 R^5 和 R^8 相同并都代表甲基。

步骤 6

将步骤 5 所得通式 (I) 3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-3-羟基(氧)-阿齐霉素及其 11-O-甲基-和 12-O-甲基-衍生物进行 2'-位羟基的选择性酰化反应。酰化反应是用最多可达 4 个碳原子的羧酸的氯化物或酸酐, 优选乙酸酐, 在无机碱或有机碱存在下, 在对反应惰性的溶剂中, 在 0-30℃ 进行, 生成通式 (I) 3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-3-羟基(氧)-阿齐霉素 2'-O-乙酸酯, 其中 R^1 和 R^6 相同并都代表羟基, R^3 , R^7 和 R^8 相同并都代表氢, R^4 是乙酰基, 及 R^5 是甲基, 或生成通式 (I) 3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-3-羟基(氧)-11-O-甲基-阿齐霉素 2'-O-乙酸酯, 其中 R^1 和 R^6 相同并都代表羟基, R^3 和 R^8 相同并都代表氢, R^4 是乙酰基, 及 R^5 和 R^7 相同并都代表甲基, 或生成通式 (I) 3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-3-羟基(氧)-12-O-甲基-阿齐霉素 2'-O-乙酸酯, 其中 R^1 和 R^6 相同并都代表羟基, R^3 和 R^7 相同并都代表氢, R^4 是乙酰基, 及 R^5 和 R^8 相同并都代表甲基。

可用的合适碱是碳酸氢钠, 碳酸钠, 碳酸钾, 三乙胺, 吡啶, 三丁胺, 优选碳酸氢钠。可用的合适的惰性溶剂是二氯甲烷, 二氯乙烷, 丙酮, 吡啶, 乙酸乙酯, 四氢呋喃, 优选二氯甲烷。

步骤 7

根据改进的 Moffat-Pfitzner 方法[三氟乙酸吡啶的 DMSO 和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基-碳化二亚胺], 将步骤 6 所得通式 (I) 3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-3-羟基(氧)-阿齐霉素 2'-O-乙酸酯及其 11

-O-甲基-和12-O-甲基-衍生物进行C-3位羟基的氧化反应,生成通式(I)3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-3-羟基(氧)-阿齐霉素3,6-半缩酮2'-O-乙酸酯,其中 R^1 代表羟基, R^3 和 R^6 一起代表醚基团, R^4 是乙酰基, R^5 是甲基,及 R^7 和 R^8 相同并都代表氢,或生成通式(I)3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-3-羟基(氧)-11-O-甲基-阿齐霉素3,6-半缩酮2'-O-乙酸酯,其中 R^1 代表羟基, R^3 和 R^6 一起代表醚基团, R^4 是乙酰基, R^5 和 R^7 相同并都代表甲基,及 R^8 是氢,或生成通式(I)3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-3-羟基(氧)-12-O-甲基-阿齐霉素3,6-半缩酮2'-O-乙酸酯,其中 R^1 代表羟基, R^3 和 R^6 一起代表醚基团, R^4 是乙酰基, R^5 和 R^8 相同并都代表甲基,及 R^7 是氢。

步骤8

将步骤7所得通式(I)3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-3-羟基(氧)-阿齐霉素3,6-半缩酮2'-O-乙酸酯及其11-O-甲基-和12-O-甲基-衍生物在低级醇,优选甲醇中,在室温至溶剂回流温度进行溶剂分解反应,生成通式(I)3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-阿齐霉素3,6-半缩酮,其中 R^1 代表羟基, R^3 和 R^6 一起代表醚基团, R^4 , R^7 和 R^8 相同并都代表氢,及 R^5 是甲基,或生成通式(I)3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-11-O-甲基-阿齐霉素3,6-半缩酮,其中 R^1 代表羟基, R^3 和 R^6 一起代表醚基团, R^4 和 R^8 相同并都代表氢, R^5 和 R^7 相同并都代表甲基,或生成通式(I)3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-12-O-甲基-阿齐霉素3,6-半缩酮,其中 R^1 代表羟基, R^3 和 R^6 一起代表醚基团, R^4 和 R^7 相同并都代表氢, R^5 和 R^8 相同并都代表甲基。

步骤 9

接着, 任选将步骤 8 所得通式 (I) 3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-阿齐霉素 3,6-半缩酮与碳酸 1,2-亚乙酯在无机碱或有机碱, 优选碳酸钾存在下, 在对反应惰性的溶剂, 优选乙酸乙酯中反应, 生成通式 (I) 3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-阿齐霉素 3,6-半缩酮 11,12 环状碳酸酯, 其中 R^1 代表羟基, R^3 和 R^6 一起代表醚基团, R^4 是氢, R^5 是甲基, 及 R^7 和 R^8 与 C-11 和 C-12 碳原子一起代表环状碳酸酯。

作为本发明另一目的的可药用加成盐可以通过通式 (I) 新化合物与至少等摩尔的相应无机酸或有机酸在对反应惰性的溶剂中反应得到, 所说无机酸和有机酸的实例有盐酸, 氢碘酸, 硫酸, 磷酸, 乙酸, 丙酸, 三氟乙酸, 马来酸, 柠檬酸, 硬脂酸, 琥珀酸, 乙基琥珀酸, 甲磺酸, 苯磺酸, 对甲苯磺酸, 月桂基磺酸, 以及类似的酸。如果这些加成盐在对反应惰性的溶剂中不溶解, 则可以通过过滤, 从非溶剂中沉淀或通过从溶剂中蒸发将其分离, 最常用的是通过冻干。

新的通式 (I) 化合物及其与无机酸或有机酸形成的可药用加成盐在一系列标准微生物试验所表现的体外抗菌活性是根据 NCCLS (临床实验室标准全国委员会) 推荐的两倍稀释的常规方法在 Mueller-Hinton 培养基 (Difco-Laboratories, Detroit, MI) 中测定的。每种受试微生物被接种成最终接种物体积为 5×10^5 cfu/ml, 并以厌氧方式在 37°C 培养 18 小时。液体培养基中的 MIC 被定义为抗菌素在微量容器中抑制可见生长的最低浓度。对比生物得自 ATCC (The American Type Culture Collection)。所有标准 (物质) 是用标准方法认定并被存放在 -70°C。与阿齐霉素相比 12-O-甲基-阿齐霉素对标准试验微生物和临床分离菌的结果示于表 1 和表 2。

通过测定以 0.25-24 小时的时间间隔给一组 36 只雄性鼠一次性口服 20mg/kg 剂量后 12-O-甲基-阿齐霉素在血清中的浓度发现新的抗菌素很快被血清吸收。对 (吸收) 峰的分析结果表明存在 (胆盐)

肠肝循环。在 0.5 和 1 小时处浓度迅速下降，以后便重复性地增加。2 小时后浓度达到最大（C_{max} 248.8ng/ml）。第二最大浓度是在 4 小时后达到。半衰期为 5.2 小时，整个 AUC 为 1993.4h ng/ml。

表 1

与阿齐霉素相比 12-0-甲基-阿齐霉素对标准菌株的体外抗菌活性

微生物	MIC (mcg/ml)	
	阿齐霉素	12-0-甲基-阿齐霉素
金黄色葡萄球菌 ATCC6538P	1	0.25
金黄色葡萄球菌 ATCC29213	0.25	0.25
表皮葡萄球菌 ATCC12228	0.5	0.3
黄色微球菌 ATCC10240	0.5	0.12
藤黄微球菌 ATCC9341	0.06	0.03
粪链球菌 ATCC8043	0.5	0.25
枯草芽孢杆菌 ATCC6633	4	1
蜡状芽孢杆菌 ATCC11778	1	0.25
大肠埃希氏杆菌 ATCC10536	1	0.5

表 2

与阿齐霉素相比 12-0-甲基-阿齐霉素对一系列临床分离菌的体外抗菌活性

微生物 (菌株编号)	化合物	MIC (μg/ml)		
		范围	50%	90%
金黄色葡萄球菌 (77)	阿齐霉素	0.25 - 8	1	4
	12-0-甲基-阿齐霉素	0.12 - 2	0.25	1
表皮葡萄球菌 (20)	阿齐霉素	0.25 - 16	0.25	8
	12-0-甲基-阿齐霉素	0.12 - 8	0.25	4
肺炎链球菌 (25)	阿齐霉素	0.03 - 0.25	0.06	0.12
	12-0-甲基-阿齐霉素	0.03 - 0.12	0.03	0.12

肠球菌属 (Sp.)	阿齐霉素	0.25 - 16	1	16
(35)	12-0-甲基- 阿齐霉素	0.12 - 8	0.5	8
流感嗜血杆菌	阿齐霉素	0.12 - 0.5	0.25	0.5
(40)	12-0-甲基- 阿齐霉素	0.06 - 0.5	0.12	0.25

制备从 9a- 氮杂大环内酯类衍生的新的 3,6- 半缩酮类的方法用下列实施例加以说明, 这些实施例不以任何方式限制本发明范围。

制备例 1

2'-0,3'-N- 双(苄氧羰基) - 3'-N- 脱甲基 - 阿齐霉素 A

在阿齐霉素 (17g, 0.0227mol) 的甲苯 (170ml) 溶液中加入 NaHCO_3 (74.8g, 0.890mol), 然后将反应混合物搅拌加热至回流温度 (80 - 85 °C)。搅拌的同时用 1 小时向反应悬浮液中滴加 102ml 50% 苄氧羰基氯 (104.04g, 0.305mol) 的甲苯。在同一温度搅拌反应混合物 2 小时, 然后在室温放置过夜。过滤后用甲苯 (85ml) 漂洗沉淀物, 然后用 0.25N HCl (170ml) 萃取甲苯溶液两次, 1.5%NaCl 水溶液 (170ml) 萃取两次。在甲苯中加水 (340ml) (pH 3.1), 用 6N HCl 将反应混合物的 pH 调至 2.0。分离各相, 在保持 pH 为 2.0 的情况下用水 (340ml) 萃取有机相三次。在合并的水萃取液中加 CH_2Cl_2 (125ml), 用 NaOH 水溶液 (20%) 将 pH 调至 10。分离各相, 水相再用 CH_2Cl_2 (125ml) 萃取。合并的有机萃取液用 K_2CO_3 干燥, 过滤并加压蒸发, 得到 16.5g 粘稠油, 任选在硅胶 60 柱 (230 - 400 目 ASTM) 上用低压色谱纯化。为此目的, 将上述粗产物溶解于 CH_2Cl_2 (20ml), 并在 0.5 bar 氮气下加到硅胶柱 (50g) 上。为了除去残余的氯甲酸苄酯及其分解产物, 要将 CH_2Cl_2 (150ml) 贯穿整个柱, 用二氯甲烷/甲醇 (9: 1, 200ml) 的溶剂系统洗脱, 然后蒸发含有色谱相同的标题化合物的馏分, 得到 11.53g TLC 纯的 2'-0,3'-N- 双(苄氧羰基) - N- 脱甲基 - 阿齐霉素, 其物理 - 化学常数如美国专利 5,250,518 (10/1993) 所述。

实施例 1

4'',11-0- 双(三甲基甲硅烷基) - 2'-0,3'-N- 双(苄氧羰基)

- 3'-N-脱甲基-阿齐霉素

氮气流下在冷却到 0-5℃ 的 2'-O, 3'-N-双(苄氧羰基)-3'-N-脱甲基-阿齐霉素 (5.0g, 0.005mol) 的吡啶 (50ml) 溶液中加入三甲基甲硅烷基咪唑 (3.3ml, 0.0226mol) 和三甲基甲硅烷基氯 (3.0ml, 0.0179mol)。将反应混合物在同样温度搅拌 6 小时, 然后加入正己烷 (60ml) 和水 (100ml)。分离各相, 有机相用饱和 NaHCO_3 水溶液 (60ml) 和水 (60ml) 漂洗, MgSO_4 干燥, 过滤, 减压蒸发除去溶剂, 得到 5.48g 白色非晶状沉淀。任选在硅胶柱上用低压色谱纯化, 用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (9: 1) 的溶剂系统洗脱。合并及蒸发色谱相同的馏分, 得到具有下列物理-化学常数的标题产物:

TLC 二氯甲烷/甲醇, 90: 1 $R_f = 0.875$

乙酸乙酯/正己烷/二乙胺, 100: 100: 20 $R_f = 0.942$

(IR (KBr) cm^{-1} : 3524, 2969, 2692, 1754, 1732, 1708, 1498, 1456, 1382, 1335, 1252, 1168, 1116, 1060, 1005, 895, 841, 754, 696.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.32-7.23 (Ph), 5.12, 4.98 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.85 (H-1"), 4.70 (H-1'), 4.65 (H-2'), 4.46 (H-3'), 4.26 (H-5"), 4.42 (H-3), 3.72 (H-5'), 3.66 (H-11), 3.49, 3.47 (H-5), 3.20 (H-4"), 3.32, 3.18 (3"- OCH_3), 2.83, 2.79 (3'- NCH_3), 2.78 (H-2), 2.64 (H-10), 2.35 (H-9a), 2.33 (H-2"a), 2.11 (9a- NCH_3), 1.94 (H-9b), 1.91 (H-8), 1.64 (H-14a), 1.94 (H-4), 1.50 (H-2"b), 1.50 (H-14b), 1.27, 1.25 (6- CH_3), 1.24 (5"- CH_3), 1.19 (5'- CH_3), 1.12 (3"- CH_3), 1.16 (12- CH_3), 1.26 (2- CH_3), 0.89 (10- CH_3), 0.95 (8- CH_3), 0.85 (14- CH_3), 1.02 (4- CH_3), 1.02 (4- CH_3), 0.16 (11- $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 和 0.13 /4"- $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 176.2 (C-1), 156.2, 156.4 (OCO), 154.5, 154.4 (NCO), 136.7-127.5 (Ph), 100.2 (C-1'), 97.3 (C-1"), 83.9 (C-5), 80.7 (C-4"), 75.0 (C-3), 75.0 (C-2'), 75.3 (C-6), 73.2 (C-3"), 69.4, 69.2, 67.1, 66.8 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 64.8 (C-5"), 62.3 (C-10), 54.8 (C-3'), 49.4, 49.2 (3"- OCH_3), 46.2 (C-2), 38.5 (C-7), 39.4 (C-4), 34.2

(9a-NCH₃), 35.9, 35.6 (C-2''), 36.2, 36.1 (C-4'), 29.0 (3'-NCH₃), 25.6 (C-8), 27.8 (6-CH₃), 21.9 (3''-CH₃), 21.5 (8-CH₃), 20.7 (5'-CH₃), 23.4 (C-14), 18.4 (5''-CH₃), 16.0 (2-CH₃), 11.6 (14-CH₃), 9.6, 9.5 (4-CH₃), 8.3 (10-CH₃), 1.2 /11-OSi(CH₃)₃ 和 0.67 /4''-OSi(CH₃)₃/.

ES-MS 1147

实施例 2

3'-N-脱甲基-12-O-甲基-阿齐霉素

室温下用 3 小时在实施例 1 产物 (1.0g, 0.0009mol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (20ml) 溶液中缓缓加入甲基碘 (0.43ml, 0.0069mol) 和 60% 氢化钠 (0.23g, 0.0058mol)。将反应混合物在同样温度继续搅拌 30 分钟, 然后通过加入三乙胺 (2ml) 终止反应。将反应物转入 10% NaHCO₃ 水溶液 (50ml) 和水 (50ml) 的混合物, 然后用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取液用饱和 NaCl 溶液和水漂洗, MgSO₄ 干燥, 过滤并减压蒸发, 得到 0.93g 黄色沉淀 [$R_f = 0.832$, 二氯甲烷/甲醇 90: 1,

IR (KBr) cm⁻¹: 3516, 1752, 1732, 1705, 1456, 1382, 1336, 1253, 1169, 1116, 1062, 1004, 896, 840, 754, 696].

将产物溶解于乙醇 (20ml), 加入 pH 5 的 NaOAc/HOAc 缓冲液 (0.17ml 乙酸, 0.263g 乙酸钠, 0.22ml 乙醇和 1 ml 水) 和 Pd/C 10% (0.6g)。将反应混合物在 5 bar 氢气反应釜中边搅拌边氢化 5 小时。滤除结晶, 蒸发滤液至粘稠浆液。加入 CH₂Cl₂ (10ml) 和水 (15ml), 用 2N HCl 将混合物的 pH 调至 4。分离各相, 在用 20% NaOH 将水相 pH 调至 9.5 的基础上用 CH₂Cl₂ 萃取 (3 × 10ml) 水相。合并的有机相用 K₂CO₃ 干燥, 过滤并蒸发。将所得沉淀溶解于异丙醇 (10ml), 加入水 (10ml) 和几滴甲酸, 然后在室温下搅拌 30 分钟。用 pH 9.5 的乙酸异丙酯萃取, 减压蒸发后得到 0.43g 具有下列物理-化学常数的标题产物:

IR (KBr) cm⁻¹: 3672, 3496, 2962, 1727, 1458, 1375, 1343, 1280, 1263, 1118, 1085, 1048, 1005, 998.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 177.4 (C-1), 102.7 (C-1'), 95.5 (C-1''), 83.4 (C-5), 79.7 (C-12), 78.0 (C-3), 76.6 (C-11), 74.0 (C-13), 73.9 (C-6), 74.3 (C-2'), 73.0 (C-3''), 68.8 (C-9), 65.7 (C-5''), 60.1 (C-3'), 61.2 (C-10), 52.8 (12- OCH_3), 49.8 (3''- OCH_3), 45.5 (C-2), 41.5 (C-4), 33.1, 3'- NCH_3 , 36.8 (9a- NCH_3), 35.1 (C-2''), 28.8 (C-4'), 27.0 (C-8).

EI-MS m/z 748.

实施例 3

12-O-甲基-阿齐霉素

在实施例 2 所得 3'-N-脱甲基-12-O-甲基-阿齐霉素 (0.43g, 0.0006mol) 的 CHCl_3 (20ml) 溶液中加入甲醛 (37%, 0.047ml, 0.0006mol) 和甲酸 (98-100%, 0.042ml, 0.0011mol)。将反应混合物搅拌回流 3 小时, 然后冷却到室温。将反应物倒入水 (20ml) 中, 将 pH 调至 4.0。分离各相, 水相用 CHCl_3 萃取两次以上。在水相中加入 CHCl_3 萃取, 用 2N NaOH 将 pH 调至 9.5。分离各相, 水相用 CHCl_3 萃取两次以上。将 pH 9.5 的合并的有机相用 K_2CO_3 干燥并蒸发, 得到 0.38g 标题产物。如果需要, 将产物在硅胶柱上进行色谱纯化, 用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{浓 NH}_4\text{OH}$ (90: 9: 1) 溶剂系统洗脱。

TLC 二氯甲烷/甲醇/浓氨水, 90: 9: 0.5 R_f = 0.363

乙酸乙酯/正己烷/二乙胺, 100: 100: 20 R_f = 0.745

IR (KBr) cm^{-1} : 3499, 2972, 2940, 1736, 1633, 1460, 1381, 1259, 1168, 1110, 1059, 1082, 1054, 1013, 999.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.39 (H-13), 5.00 (H-1''), 4.43 (H-1'), 4.32 (H-3), 4.06 (H-5''), 3.68 (H-11), 3.65 (H-5), 3.51 (H-5'), 3.38 (12- OCH_3), 3.32 (3''- OCH_3), 3.24 (H-2'), 3.02 (H-4''), 2.73 (H-2), 2.69 (H-10), 2.49 (H-3'), 2.34 (H-2''a), 2.31 (H-9a), 2.29 /3'N(CH₃)₂/, 2.30 (9a- NCH_3), 2.12 (H-9b), 2.04 (H-4), 2.01 (H-8), 1.73 (H-14a), 1.68 (H-4'a), 1.66 (H-7a), 1.56 (H-2''b), 1.52 (H-14b), 1.36 (H-7b), 1.29 (6- CH_3), 1.21 (2- CH_3), 1.30 (5''- CH_3), 1.24 (H-4'b), 1.23 (3''- CH_3), 1.22 (5'- CH_3), 1.09 (12- CH_3), 1.29 (4- CH_3), 1.09 (10- CH_3), 0.92 (8- CH_3), 0.93 (14- CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177.5 (C-1), 103.1 (C-1'), 95.2 (C-1''), 83.6 (C-5), 79.2 (C-12), 78.1 (C-3), 76.6 (C-11), 74.7 (C-13), 73.8 (C-6), 70.9 (C-2'), 68.8 (C-9), 65.6 (C-5''), 65.7 (C-3'), 61.6 (C-10), 52.8 (12- OCH_3), 49.4 (3''- OCH_3), 45.1 (C-2), 43.0 (C-7), 41.8 (C-4), 40.4 /3' $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ /, 36.8 (9a- NCH_3), 35.0 (C-2''), 29.0 (C-4'), 26.9 (C-8), 26.9 (6- CH_3), 22.0 (8- CH_3), 22.0 (C-14), 21.6 (3''- CH_3), 21.3 (5'- CH_3), 18.1 (5''- CH_3), 16.9 (12- CH_3), 14.6 (2- CH_3), 11.0 (14- CH_3), 9.6 (4- CH_3), 9.4 (10- CH_3).

实施例 4

3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-3-羟基(氧)-12-O-甲基-阿齐霉素

将实施例 3 所得 12-O-甲基-阿齐霉素 (1.7g, 0.0022mol) 溶解于 0.25N 盐酸 (80ml), 并将其在室温放置 24 小时。在反应混合物中加入 CH_2Cl_2 (pH 1.8)。分离各相, 水相用 CH_2Cl_2 萃取两次以上。再在水相中加入 CH_2Cl_2 萃取, 用浓 NH_4OH 将混合物的 pH 调至 9.0。分离各相, 水相再用 CH_2Cl_2 萃取。将 pH 9.0 的合并的有机相用 10% NaHCO_3 水溶液和水漂洗, K_2CO_3 干燥并蒸发, 得到 1.25g 具有下列物理-化学常数的标题产物:

TLC 二氯甲烷/甲醇/浓氨水, 90: 9: 0.5 $R_f = 0.315$

乙酸乙酯/正己烷/二乙胺, 100: 100: 20 $R_f = 0.594$

IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 2971, 2933, 1711, 1648, 1460, 1381, 1272, 1261, 1171, 1113, 1078, 1049.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.32 (H-13), 4.47 (H-1'), 3.78 (H-3), 3.66 (H-11), 3.58 (H-5), 3.58 (H-5'), 3.41 (12- OCH_3), 3.28 (H-2'), 2.67 (H-2), 2.80 (H-10), 2.53 (H-3'), 2.53 (H-9a), 2.27 /3' $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ /, 2.37 (9a- NCH_3), 2.07 (H-9b), 2.27 (H-4), 1.92 (H-8), 1.74 (H-14a), 1.68 (H-4'a), 1.59 (H-7a), 1.63 (H-14b), 1.51 (H-7b), 1.31 (6- CH_3), 1.31 (2- CH_3), 1.29 (H-4'b), 1.26 (5'- CH_3), 1.08 (12- CH_3), 1.05 (4- CH_3), 1.19 (10- CH_3), 0.93 (8- CH_3), 0.92 (14- CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 177.2 (C-1), 106.4 (C-1'), 94.7 (C-5), 78.0 (C-12),

79.0 (C-3), 78.3 (C-11), 75.1 (C-13), 72.9 (C-6), 70.2 (C-2'), 70.3 (C-9), 65.3 (C-3'), 62.1 (C-10), 52.5 (12-OCH₃), 44.3 (C-2), 41.8 (C-7), 35.7 (C-4), 39.9 /3'N(CH₃)₂/, 36.5 (9a-NCH₃), 27.9 (C-4'), 26.4 (C-8), 25.5 (6-CH₃), 20.8 (8-CH₃), 20.7 (C-14), 20.8 (5'-CH₃), 16.1 (12-CH₃), 15.7 (2-CH₃), 10.3 (14-CH₃), 7.6 (4-CH₃), 7.2 (10-CH₃).

实施例 5

3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-3-羟基(氧)-12-O-甲基-阿齐霉素-2'-O-乙酸酯

在实施例 4 所得 3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-3-羟基(氧)-12-O-甲基-阿齐霉素 (1.3g, 0.0022mol) 的 CH₂Cl₂ (20ml) 溶液中加入 NaHCO₃ (0.754g, 0.009mol) 和乙酸酐 (0.221ml, 0.0023mol), 然后在室温搅拌 10 小时。放置过夜后在反应混合物中加入饱和 NaHCO₃。分离各相, 水相用 CH₂Cl₂ 萃取。合并的有机萃取液用饱和 NaHCO₃ 溶液漂洗, K₂CO₃ 干燥, 过滤并蒸发, 得到 1.29g 白色非晶状沉淀。

TLC 二氯甲烷/甲醇/浓氨水, 90: 9: 0.5 $R_f = 0.489$

乙酸乙酯/正己烷/二乙胺, 100: 100: 20 $R_f = 0.661$

IR (KBr) cm⁻¹: 3448, 2974, 1749, 1718, 1637, 1458, 1377, 1242, 1169, 1115, 1045.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 5.23 (H-13), 4.72 (H-2'), 4.70 (H-1'), 3.59 (H-11), 3.56 (H-5), 3.52 (H-3), 3.43 (H-5'), 3.33 (12-OCH₃), 2.72 (H-10), 2.71 (H-3'), 2.61 (H-2), 2.42 (H-9a), 2.30 (9a-NCH₃), 2.20 /3'N(CH₃)₂/, 2.12 (H-4), 1.99 (2'-COCH₃), 1.96 (H-9b), 1.80 (H-8), 1.67 (H-14a), 1.67 (H-4'a), 1.58 (H-14b), 1.47 (H-7a), 1.31 (H-4'b), 1.21 (2-CH₃), 1.18 (H-7b), 1.16 (5'-CH₃), 1.15 (6-CH₃), 1.10 (10-CH₃), 0.97 (12-CH₃), 0.86 (14-CH₃), 0.84 (8-CH₃), 0.81 (4-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 176.5 (C-1), 169.4 (2'-COCH₃), 98.6 (C-1'), 84.3 (C-5), 77.3 (C-12), 78.3 (C-3), 76.7 (C-11), 74.6 (C-13), 72.4 (C-6), 70.7 (C-2'), 69.9 (C-9), 62.2 (C-3'), 62.3 (C-10), 51.9 (12-OCH₃), 43.0 (C-2), 40.1 (C-7), 35.2 (C-4), 39.6 /3'N(CH₃)₂/, 35.9 (9a-NCH₃), 30.0 (C-4'), 25.4 (C-8), 25.2 (6-CH₃), 20.6 (2'-COCH₃), 20.4 (8-CH₃), 20.0 (C-14), 20.2 (5'-CH₃), 15.9 (12-CH₃), 15.2 (2-CH₃), 9.7 (14-CH₃), 7.0 (4-CH₃), 6.4 (10-CH₃).

实施例 6

3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-12-O-甲基-阿齐霉素 3,6-半缩酮-2'-O-乙酸酯

在实施例 5 所得 3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-3-羟基(氧)-12-O-甲基-阿齐霉素 2'-O-乙酸酯(1.3g, 0.0020mol)的 CH_2Cl_2 (15ml)溶液中加入二甲亚砜(4.35ml)和 N,N-二甲基-氨基-丙基-乙基-碳化二亚胺(4.55g)。将反应混合物冷却到 15℃, 在搅拌和保持 15℃的情况下用 30 分钟滴加三氟乙酸吡啶鎓(4.61g, 0.0234mol)的 CH_2Cl_2 (10ml)溶液。将反应混合物的温度逐渐升至室温, 然后将其搅拌 2 小时。通过加入饱和 NaCl 溶液(25ml)终止反应。加入 2N NaOH 使反应碱性化至 pH 9.5。用 CH_2Cl_2 萃取反应混合物, 依次用饱和 NaCl 溶液, NaHCO_3 和水漂洗有机萃取液, K_2CO_3 干燥。减压蒸发 CH_2Cl_2 , 得到 1.78g 油状剩余物。

TLC 二氯甲烷/甲醇/浓氨水, 90: 9: 0.5 $R_f = 0.176$

乙酸乙酯/正己烷/二乙胺, 100: 100: 20 $R_f = 0.861$

实施例 7

3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-12-O-甲基-阿齐霉素 3,6-半缩酮

将实施例 6 所得 3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-12-O-甲基-阿齐霉素 2'-O-乙酸酯(1.78g)的甲醇(50ml)溶液在室温下放置 24 小时。减压蒸发除去甲醇, 得到的剩余物(1.65g)在硅胶柱上进行低压色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇/浓氨水(90: 9: 0.5)溶剂系统洗脱。经过蒸发 $R_f = 0.082$ 的合并萃取液, 得到具有下列物理-化学常数的色谱相同的 3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-12-O-甲基-阿齐霉素-3,6-半缩酮:

TLC 二氯甲烷/甲醇/浓氨水, 90: 9: 0.5 $R_f = 0.082$

乙酸乙酯/正己烷/二乙胺, 100: 100: 20 $R_f = 0.624$

IR (CDCl₃) cm⁻¹: 3450, 2956, 2940, 1718, 1678, 1631, 1459, 1383, 1278, 1198, 1117, 1068, 1048, 1014, 963.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 5.49 (H-13), 4.21 (H-1'), 3.83 (H-11), 3.75 (H-5), 3.52 (H-5'), 3.43 (12-OCH₃), 3.25 (H-2'), 2.59 (H-2), 2.93 (H-10), 2.50 (H-3'), 2.61 (H-9a), 2.29 /3'N(CH₃)₂/, 2.40 (9a-NCH₃), 2.10 (H-9b), 2.06 (H-4), 1.88 (H-8), 1.77 (H-14a), 1.67 (H-4'a), 1.61 (H-7a), 1.64 (H-14b), 1.33 (H-7b), 1.31 (6-CH₃), 1.05 (2-CH₃), 1.27 (H-4'b), 1.26 (5'-CH₃), 1.08 (12-CH₃), 1.05, (4-CH₃), 1.19 (10-CH₃), 0.92 (8-CH₃), 0.93 (14-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 176.2 (C-1), 105.8 (C-1'), 94.6 (C-5), 78.3 (C-12), 102.7 (C-3), 71.2 (C-11), 74.8 (C-13), 82.9 (C-6), 69.6 (C-2'), 64.5 (C-9), 65.1 (C-3'), 60.7 (C-10), 52.2 (12-OCH₃), 49.2 (C-2), 41.4 (C-7), 48.6 (C-4), 40.0 /3'N(CH₃)₂/, 40.5 (9a-NCH₃), 28.2 (C-4'), 29.1 (C-8), 26.5 (6-CH₃), 21.5 (8-CH₃), 21.6 (C-14), 20.8 (5'-CH₃), 16.3 (12-CH₃), 13.6 (2-CH₃), 10.7 (14-CH₃), 12.8 (4-CH₃), 10.7 (10-CH₃).

实施例 8

4''-O-三甲基甲硅烷基-2'-O-3'-N-双(苄氧羰基)-3'-N-脱甲基-阿齐霉素

氮气流下在冷却到 0-5℃ 的 2'-O-3'-N-双(苄氧羰基)-3'-N-脱甲基-阿齐霉素 (5g, 0.005mol) 的吡啶 (30ml) 溶液中加入三甲基甲硅烷基咪唑 (1.46ml, 0.01mol) 和三甲基甲硅烷基氯 (1.64ml, 0.01mol)。将反应混合物在同样温度搅拌 1 小时, 加入正己烷 (50ml) 和水 (25ml)。分离各相, 有机相用饱和 NaHCO₃ 溶液 (25ml) 和水 (25ml)

漂洗。MgSO₄ 干燥，过滤并减压蒸发溶剂，得到非晶状沉淀物 (3.65g)。任选在硅胶柱上进行低压色谱纯化，用二氯甲烷/甲醇/浓氨水 (90: 9: 0.5) 溶剂系统洗脱。经过合并及蒸发 $R_f = 0.670$ 的色谱相同馏分，得到具有下列物理 - 化学常数的标题产物：

TLC 二氯甲烷/甲醇, 90: 1 $R_f = 0.525$
 乙酸乙酯/正己烷/二乙胺, 100: 100: 20 $R_f = 0.862$

IR (KBr) cm⁻¹: 3502, 2969, 2938, 1753, 1732, 1708, 1454, 1383, 1365, 1254, 1169, 1118, 1063, 1001, 897, 839, 754, 696.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.34-7.26 (Ph), 5.13, 5.09, (CH₂-Ph), 5.07 (H-1''), 4.78 (H-1'), 4.68 (H-13), 4.66 (H-2'), 4.55 (H-3'), 4.22 (H-5''), 4.13 (H-3), 3.96 (H-5'), 3.65 (H-11), 3.58, 3.54 (H-5), 3.15 (H-4''), 3.37, 2.99 (3''-OCH₃), 2.85, 2.81 (3'-NCH₃), 2.70 (H-2), 2.68 (H-10), 2.54 (H-9a), 2.35 (H-2''a), 2.31 (9a-NCH₃), 2.04 (H-9b), 1.97 (H-8), 1.90 (H-14a), 1.85 (H-4), 1.62 (H-7a), 1.50 (H-2''b), 1.44 (H-14b), 1.28, 1.27 (6-CH₃), 1.23 (5''-CH₃), 1.16 (5'-CH₃), 1.15 (H-7b), 1.04 (3''-CH₃), 1.15 (12-CH₃), 1.10 (2-CH₃), 1.10 (10-CH₃), 0.92 (8-CH₃), 0.89 (14-CH₃), 1.10 (4-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 178.8 (C-1), 156.6, 156.3 (OCO), 154.7, 154.6 (NCO), 136.8-127.5 (Ph), 99.2 (C-1'), 94.8 (C-1'''), 83.2, 83.1 (C-5), 80.5, 80.4 (C-4''), 77.3 (C-3), 75.1, 75.0 (C-2'), 74.1 (C-12), 73.8 (C-11), 73.2 (C-6), 73.2 (C-3''), 69.2, 69.0, 67.2, 66.8 (CH₂-Ph), 64.8 (C-5''), 62.2 (C-10), 54.6 (C-3'), 49.3, 48.8 (3''-OCH₃), 44.7 (C-2), 41.5 (C-7), 41.1 (C-4), 36.1 (9a-NCH₃), 35.1, 35.0 (C-2''), 36.3, 35.7 (C-4'), 28.4 (3'-NCH₃), 26.3 (C-8), 26.8 (6-CH₃), 22.1 (3''-CH₃), 21.6 (8-CH₃), 21.4 (5'-CH₃), 21.0 (C-14), 18.7 (5''-CH₃), 15.9 (2-CH₃), 14.5 (12-CH₃), 11.0 (14-CH₃), 8.5 (4-CH₃), 7.1 (10-CH₃), 0.63/4''-OSi(CH₃)₃/.

ES-MS 1075.

实施例 9

11-0-甲基-阿齐霉素和 12-0-甲基-阿齐霉素

室温下用 3 小时向实施例 8 产物 (3.0g, 0.0028mol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (50ml) 溶液中缓缓加入甲基碘 (1.29ml, 0.0207mol) 和 60% 氢化钠 (0.69g, 0.0174mol)。将反应混合物在同样温度搅拌 1 小时。通过加入三乙胺 (5ml) 终止反应, 然后将其转移到 10% NaHCO₃ 水溶液 (100ml) 和水 (100ml) 的混合物中, 并用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取液用饱和 NaCl 溶液和水漂洗。MgSO₄ 干燥, 过滤并减压蒸发, 得到 2.9g 各种产物的混合物。任选在硅胶柱上进行低压色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇 (90: 1) 溶剂系统洗脱, 得到 R_f = 0.745 的色谱相同的 4''-0-三甲基甲硅烷基-2'-0-3'-N-双(苄氧羰基)-3'-N-脱甲基-11-0-甲基-阿齐霉素 [IR

(KBr): 3452, 2969, 1752, 1736, 1706, 1455, 1382, 1332, 1254, 1169, 1117, 1063, 1002, 914, 897, 840, 754, 697]

和 R_f = 0.485 的 4''-0-三甲基甲硅烷基-2'-0-3'-N-双(苄氧羰基)-3'-N-脱甲基-12-0-甲基-阿齐霉素 [IR (KBr): 3450, 2958, 1754, 1718, 1708, 1458, 1383, 1252, 1168, 1068, 1010, 896, 842, 753, 695].

将所得混合物溶解于乙醇 (50ml), 加入 pH 5 的 NaOAc/HOAc 缓冲液 (0.51ml HOAc, 0.789g NaOAc, 0.66ml 乙醇和 3ml) 和 10% Pd/C (1.5g), 然后在 5bar 氢气的反应釜中搅拌 8 小时进行氢化。滤除催化剂, 将滤液蒸发成粘稠的浆液。加水 (50ml) 和 CHCl₃ (50ml), 通过 pH 4.0 和 pH 9.5 的梯度萃取分离产物。将合并的 pH 9.5 的有机萃取液用 K₂CO₃ 干燥, 蒸发得到非晶状沉淀物。将沉淀物溶解于异丙醇 (20ml), 加入水 (20ml) 和几滴甲酸, 然后在室温下搅拌 30 分钟。用 pH 9.5 的乙酸异丙酯萃取, 硫酸钠干燥并减压蒸发。将所得产物溶解于 CHCl₃,

(50ml), 加入甲醛(37%, 0.24ml)和甲酸(98-100%, 0.22ml)。将反应混合物搅拌回流3小时, 冷却到室温, 倒入水(20ml)中, 将pH调至4.0后分离各相, 水相用 CHCl_3 萃取两次以上。在水相中加入 CHCl_3 , 用2N NaOH将pH调至9.5。分离各相, 水相用 CHCl_3 萃取两次以上。将合并的pH 9.5的有机萃取液用 K_2CO_3 干燥, 蒸发得到1.25g沉淀物。将其在硅胶柱上进行色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇/浓氨水(90: 9: 1)溶剂系统洗脱, 得到0.40g色谱相同的11-0-甲基-阿齐霉素, 其物理-化学常数在美国专利5,250,518(10/1993)中给出, 和0.52g 12-0-甲基-阿齐霉素, 其物理-化学常数在实施例3中给出。

实施例 10

3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-3-氧-11-0-甲基-阿齐霉素

将11-0-甲基-阿齐霉素(1.5g)溶解于甲醇(30ml), 加入0.25N盐酸(50ml), 然后在室温下放置24小时。蒸除甲醇, 在反应混合物中加入 CDCl_3 (pH 1.9)。分离各相, 水相用 CDCl_3 萃取两次以上。将水溶液碱化至pH 9.5, 再用 CDCl_3 萃取。将合并的pH 9.5的有机萃取液用 K_2CO_3 干燥, 蒸发得到0.95g标题产物。任选在硅胶柱上进行低压色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇/浓氨水(90: 9: 0.5)溶剂系统洗脱, 得到具有下列物理-化学常数的色谱相同的标题产物:

TLC 二氯甲烷/甲醇/浓氨水, 90: 9: 0.5 $R_f = 0.382$

乙酸乙酯/正己烷/二乙胺, 100: 100: 20 $R_f = 0.594$

IR (KBr) cm^{-1} : 3448, 2972, 2937, 1730, 1638, 1458, 1377, 1165, 1113, 1078, 1050.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.97 (H-13), 4.52 (H-1'), 3.76 (H-3), 3.70 (11- OCH_3), 3.59 (H-5), 3.54 (H-5'), 3.42 (H-11), 3.29 (H-2'), 2.68 (H-2), 2.70 (H-10), 2.58 (H-3'), 2.46 (H-9a), 2.35 (H-4), 2.29 /3' $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ /, 2.30 (9a- NCH_3), 2.11 (H-9b), 1.94 (H-14a), 1.89 (H-8), 1.70 (H-4'a), 1.66 (H-7a), 1.54 (H-7b), 1.52 (H-14b), 1.33 (6- CH_3), 1.30 (2- CH_3), 1.27 (H-4'b), 1.25 (5'- CH_3), 1.12 (12- CH_3), 1.10 (4- CH_3), 1.06 (10- CH_3), 0.92 (8- CH_3), 0.86 (14- CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 175.7 (C-1), 106.1 (C-1'), 94.7 (C-5), 74.2 (C-12), 78.1 (C-3), 86.0 (C-11), 77.1 (C-13), 72.8 (C-6), 70.2 (C-2'), 70.9 (C-9), 65.4 (C-3'), 62.9 (C-10), 62.0 (11- OCH_3), 44.1 (C-2), 42.5 (C-7), 35.3 (C-4), 39.9 /3' $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ /, 36.2 (9a- NCH_3), 28.0 (C-4'), 26.7 (C-8), 25.8 (6- CH_3), 20.9 (8- CH_3), 21.2 (C-14), 20.8 (5'- CH_3), 16.8 (12- CH_3), 15.6 (2- CH_3), 10.3 (14- CH_3), 7.7 (4- CH_3), 6.8 (10- CH_3).

实施例 11

3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-3-羟基(氧)-11-O-甲基-阿齐霉素 2'-O-乙酸酯

在实施例 10 所得 3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-3-氧(羟基)-11-O-甲基-阿齐霉素 (0.89g) 的 CH_2Cl_2 (25ml) 溶液中加入 NaHCO_3 (0.52g) 和乙酸酐 (0.15ml), 然后在室温下搅拌反应混合物 10 小时。放置过夜后用实施例 5 所述方法, 通过用 CH_2Cl_2 萃取分离反应混合物, 得到 0.65g 非晶状沉淀物。

TLC 二氯甲烷/甲醇/浓氨水, 90: 9: 0.5 $R_f = 0.426$

乙酸乙酯/正己烷/二乙胺, 100: 100: 20 $R_f = 0.670$

IR (KBr) cm^{-1} 3525, 3475, 2968, 2937, 1724, 1647, 1458, 1376, 1265, 1168, 1113, 1081, 1050.

实施例 12

3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-11-O-甲基-阿齐霉素 3,6-半缩酮 2'-O-乙酸酯

在实施例 11 所得 3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-3-氧(羟基)-11-O-甲基-阿齐霉素 2'-O-乙酸酯 (0.65g) 的 CH_2Cl_2 (20ml) 溶液中加入二甲亚砜 (0.94ml) 和 N,N-二甲基-氨基丙基-乙基-碳化二亚胺 (1.16g)。将反应混合物冷却到 15℃, 在搅拌和保持 15℃ 的情况下用 30 分钟缓缓加入三氟乙酸吡啶鎓 (1.15g) 的 CH_2Cl_2 (5ml) 溶液。将反应混合物的温

度升至室温，再搅拌 4 小时，然后根据实施例 6 所述方法分离产物，得到 0.6g 标题产物。

TLC 二氯甲烷/甲醇/浓氨水, 90: 9: 0.5 $R_f = 0.606$

乙酸乙酯/正己烷/二乙胺, 100: 100: 20 $R_f = 0.861$

实施例 13

3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-11-O-甲基-阿齐霉素 3,6-半缩酮

将实施例 12 所得 3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-11-O-甲基-阿齐霉素 3,6-半缩酮 2'-O-乙酸酯 (0.6g) 的甲醇(40ml)溶液在室温下放置 24 小时。减压蒸除甲醇，将所得剩余物(0.53g)在硅胶柱上进行低压色谱纯化，用二氯甲烷/甲醇/浓氨水(90: 9: 1.5)溶剂系统洗脱。通过蒸发 $R_f = 0.670$ 的合并萃取液，得到 0.22g 具有下列物理-化学常数的色谱相同的 3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-11-O-甲基-阿齐霉素 3,6-半缩酮：

IR (CDCl₃) cm⁻¹: 3471, 2975, 1715, 1638, 1458, 1382, 1196, 1117, 1049, 1013, 963.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 5.01 (H-13), 4.22 (H-1'), 3.80 (H-5), 3.50 (H-5'), 3.45 (11-OCH₃), 3.25 (H-2'), 2.63 (H-2), 2.49 (H-3'), 2.77 (H-9a), 2.29 /3'N(CH₃)₂/, 2.20 (9a-NCH₃), 2.24 (H-9b), 2.09 (H-4), 1.85 (H-8), 1.83 (H-14a), 1.66 (H-4'a), 1.73 (H-14b), 1.36 (6-CH₃), 1.31 (2-CH₃), 1.26 (H-4'b), 1.21 (5'-CH₃), 1.25, (4-CH₃), 1.01 (10-CH₃), 1.03 (8-CH₃), 0.81 (14-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 177.0 (C-1), 106.2 (C-1'), 102.1 (C-3), 93.9 (C-5), 86.1 (C-11), 81.9 (C-6), 69.7 (C-2'), 64.9 (C-9), 65.8 (C-3'), 62.1 (C-10), 61.9 (11-OCH₃), 49.6 (C-2), 43.3 (C-7), 40.1 /3'N(CH₃)₂/, 28.1 (C-4'), 28.7 (C-8), 25.5 (6-CH₃), 20.9 (5'-CH₃), 14.0 (2-CH₃), 11.7 (14-CH₃), 12.3 (4-CH₃), 8.5 (10-CH₃).

实施例 14

3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-3-氧-阿齐霉素

根据 Djokic 等人在美国专利 4,886,792 (12/1989) 实施例 3 所述方法从阿齐霉素制备 3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-3-氧-阿齐霉素。经硅胶柱色谱分离,用二氯甲烷/甲醇/浓氨水(90:9:0.5)溶剂系统洗脱,得到具有下列物理-化学常数的色谱相同的产物:

TLC 乙酸乙酯/三乙胺, 95:5 $R_f = 0.371$

IR (KBr) cm^{-1} : 3438, 2973, 2938, 1713, 1655, 1459, 1378, 1350, 1260, 1172, 1113, 1078, 1044, 957.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.72 (H-13), 4.47 (H-1'), 3.78 (H-3), 3.58 (H-5), 3.56 (H-5'), 3.65 (H-11), 3.27 (H-2'), 2.66 (H-2), 2.74 (H-10), 2.52 (H-3'), 2.49 (H-9a), 2.28 (H-4), 2.26 /3'N(CH₃)₂/, 2.37 (9a-NCH₃), 2.06 (H-9b), 1.90 (H-14a), 1.90 (H-8), 1.67 (H-4'a), 1.62 (H-7a), 1.47 (H-7b), 1.53 (H-14b), 1.32 (6-CH₃), 1.30 (2-CH₃), 1.28 (H-4'b), 1.26 (5'-CH₃), 1.07 (12-CH₃), 1.06 (4-CH₃), 1.12 (10-CH₃), 0.92 (8-CH₃), 0.88 (14-CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 178.8 (C-1), 106.6 (C-1'), 94.7 (C-5), 72.9 (C-12), 79.2 (C-3), 75.5 (C-11), 77.1 (C-13), 74.0 (C-6), 70.3 (C-2'), 70.6 (C-9), 65.4 (C-3'), 62.2 (C-10), 44.2 (C-2), 41.7 (C-7), 35.6 (C-4), 39.9 /3'N(CH₃)₂/, 36.8 (9a-NCH₃), 27.7 (C-4'), 26.3 (C-8), 25.5 (6-CH₃), 20.8 (8-CH₃), 20.5 (C-14), 20.9 (5'-CH₃), 15.7 (12-CH₃), 15.8 (2-CH₃), 10.5 (14-CH₃), 7.5 (4-CH₃), 7.3 (10-CH₃).

实施例 15

3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-3-氧-阿齐霉素 2'-O-乙酸酯

在实施例 14 所得 3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-3-氧-阿齐霉素 (10g) 的 CH_2Cl_2 (150ml) 溶液中加入 NaHCO_3 (5.84g) 和乙酸酐 (1.68ml), 然后在室温下搅拌反应混合物 12 小时。放置过夜后用实施例 5 所述方法进行分离, 得到 11.21g 具有下列物理-化学常数的非晶状沉淀物:

TLC 乙酸乙酯/三乙胺, 95: 5 $R_f = 0.547$

IR (KBr) cm^{-1} : 3485, 2973, 2937, 1748, 1716, 1648, 1459, 1376, 1240, 1170, 1114, 1081, 1045, 956.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.71 (H-13), 4.79 (H-2'), 4.71 (H-1'), 3.84 (H-3), 3.61 (H-5), 3.50 (H-5'), 3.68 (H-11), 2.73 (H-10), 2.70 (H-2), 2.70 (H-3'), 2.48 (H-9a), 2.27 (H-4), 2.26 / $3'\text{N}(\text{CH}_3)_2$ /, 2.36 (9a-NCH₃), 2.07 (COCH₃), 2.05 (H-9b), 1.90 (H-14a), 1.90 (H-8), 1.78 (H-4'a), 1.56 (H-7a), 1.24 (H-7b), 1.54 (H-14b), 1.23 (6-CH₃), 1.29 (2-CH₃), 1.32 (H-4'b), 1.24 (5'-CH₃), 1.11 (10-CH₃), 1.06 (12-CH₃), 0.90 (4-CH₃), 0.89 (8-CH₃), 0.88 (14-CH₃).

实施例 16

3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-阿齐霉素 3,6-半缩酮 2'-O-乙酸酯

在实施例 15 所得 3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-3-氧-阿齐霉素 2'-O-乙酸酯 (5.6g) 的 CH_2Cl_2 (100ml) 溶液中加入二甲亚砜 (12.34ml) 和 N,N-二甲基-氨基-丙基-乙基-碳化二亚胺 (15.05g)。将反应混合物冷却到 15℃, 在搅拌和保持 15℃ 的情况下用 30 分钟缓缓加入三氟乙酸吡啶鎓 (15.04g) 的 CH_2Cl_2 (30ml) 溶液。将反应混合物的温度升至室温, 再搅拌 4 小时, 然后根据实施例 6 所述方法分离产物, 得到 5.26g 标题产物。

TLC 乙酸乙酯/三乙胺, 95: 5 $R_f = 0.675$

实施例 17

3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-阿齐霉素 3,6-半缩酮

将实施例 16 所得 3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-阿齐霉素 3,6-半缩酮 2'-O-乙酸酯 (5.2g) 的甲醇 (100ml) 溶液在室温下放置 16 小时。减压蒸除甲醇, 将所得产物在硅胶柱上进行低压色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇/浓氨水 (90: 9: 1.5) 溶剂系统洗脱。通过蒸发 $R_f = 0.480$ 的合并馏分, 得到具有下列物理-化学常数的色谱相同的 3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-阿齐霉素 3,6-半缩酮:

TLC 乙酸乙酯/三乙胺, 95: 5 $R_f = 0.447$

IR (CDCl₃) cm⁻¹: 3468, 2976, 1713, 1638, 1459, 1382, 1197, 1116, 1068, 1049, 1014, 963.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 4.94 (H-13), 4.21 (H-1'), 3.74 (H-5), 3.51 (H-5'), 3.23 (H-2'), 2.57 (H-2), 2.49 (H-3'), 2.23 /3'N(CH₃)₂/, 2.06 (H-4), 1.74 (H-8), 1.67 (H-4'a), 1.39 (6-CH₃), 1.28 (2-CH₃), 1.25 (H-4'b), 1.22 (5'-CH₃), 1.23, (4-CH₃), 1.10 (10-CH₃), 1.04 (8-CH₃), 0.92 (14-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 176.9 (C-1), 106.1 (C-1'), 102.3 (C-3), 94.8 (C-5), 82.4 (C-6), 69.7 (C-2'), 68.5 (C-11), 66.4 (C-9), 65.3 (C-3'), 61.6 (C-10), 49.3 (C-2), 41.6 (C-7), 40.1 /3'N(CH₃)₂/, 31.0 (C-8), 28.2 (C-4'), 26.4 (6-CH₃), 20.8 (5'-CH₃), 13.6 (2-CH₃), 12.6 (4-CH₃), 11.4 (14-CH₃).

实施例 18

3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-阿齐霉素 3,6-半缩酮 11,12-环状碳酸盐

在实施例 17 所得 3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖吡喃己糖基-氧)-阿齐霉素 3,6-半缩酮 (1 g) 的乙酸乙酯 (30ml) 溶液中加入碳酸亚乙酯 (0.5g) 和碳酸钾 (0.5g)。将反应悬浮液搅拌回流 10 小时, 在室温下放置 16 小时, 然后过滤。用饱和 NaCl 溶液和水漂洗乙酸乙酯相, CaCl_2 干燥, 过滤并蒸发, 得到 1.05g 油状残余物。在硅胶柱上分离, 用二氯甲烷/甲醇/浓氨水 (90: 9: 0.5) 溶剂系统洗脱后, 得到具有下列物理-化学常数的色谱相同的标题产物:

TLC 乙酸乙酯/三乙胺, 95: 5 $R_f = 0.514$

IR (CDCl_3) cm^{-1} : 3498, 2975, 2941, 1812, 1724, 1638, 1459, 1381, 1359, 1333, 1292, 1234, 1173, 1115, 1082, 1045, 1015, 966.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.03 (H-13), 4.61 (H-11), 4.23 (H-1'), 3.73 (H-5), 3.52 (H-5'), 3.25 (H-2'), 3.18 (H-9a), 2.90 (H-10), 2.54 (H-2), 2.50 (H-3'), 2.28 /3'N(CH₃)₂/, 2.10 (H-4), 2.07 (9a-NCH₃), 1.76 (H-7a), 1.95 (H-8), 1.86 (H-14a), 1.67 (H-4'a), 1.57 (H-9b), 1.55 (H-14b), 1.45 (12-CH₃), 1.37 (6-CH₃), 1.30 (2-CH₃), 1.28 (H-4'b), 1.23 (5'-CH₃), 1.24 (4-CH₃), 1.13 (H-7b), 1.18 (10-CH₃), 0.90 (8-CH₃), 0.92 (14-CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 176.1 (C-1), 153.5 C=O 碳酸盐), 106.1 (C-1'), 101.6 (C-3), 93.6 (C-5), 83.7 (C-12), 82.7 (C-6), 78.9 (C-11), 77.9 (C-13), 69.6 (C-2'), 69.4 (C-5'), 63.6 (C-9), 65.3 (C-3'), 60.1 (C-10), 49.9 (C-2), 46.6 (C-4), 41.8 (C-7), 40.0/3'N(CH₃)₂/, 33.4 (9a-CH₃), 28.0 (C-4'), 26.8 (C-8), 25.1 (6-CH₃), 22.3 (C-14), 20.8 (5'-CH₃), 19.4 (8-CH₃), 14.1 (12-CH₃), 13.9 (2-CH₃), 12.1 (4-CH₃), 12.9 (10-CH₃), 10.1 (14-CH₃).