

[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

C07K 5/078 (2006.01)

A61K 38/05 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

专利号 ZL 00809596.5

[45] 授权公告日 2009年9月23日

[11] 授权公告号 CN 100543032C

[22] 申请日 2000.6.29 [21] 申请号 00809596.5

[30] 优先权

[32] 1999.6.30 [33] FR [31] 99/08375

[86] 国际申请 PCT/FR2000/001818 2000.6.29

[87] 国际公布 WO2001/002427 法 2001.1.11

[85] 进入国家阶段日期 2001.12.27

[73] 专利权人 诺维赛尔公司

地址 法国罗曼维尔

[72] 发明人 D·阿查德 E·巴克

J-C·巴里尔 J·布克雷尔

P·德斯马泽奥 S·戈里索尼

J-P·莱康特 Y·里贝尔

B·罗楠

[56] 参考文献

WO9905165A 1999.2.4

WO8903843A 1989.5.5

审查员 吴永庆

[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 王杰

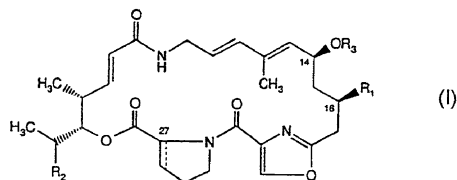
权利要求书3页 说明书115页

[54] 发明名称

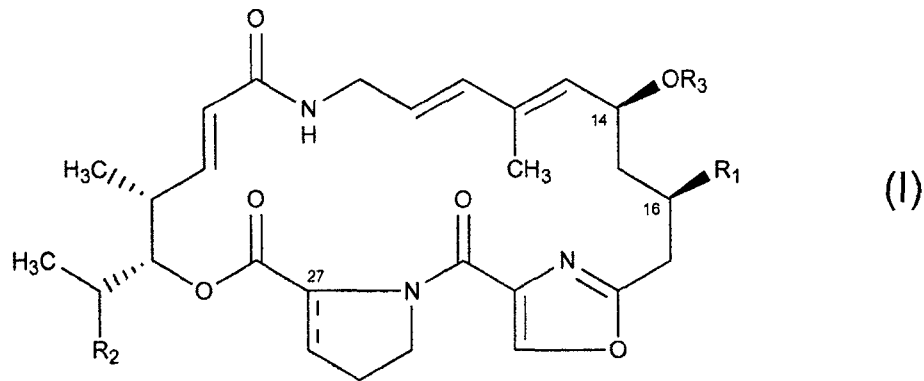
链阳性菌素衍生物、其制备方法及其组合物

[57] 摘要

下述通式(I)的A类链阳性菌素衍生物，式中： R_1 代表卤素原子或叠氮基或氰硫基； R_2 代表氢原子或甲基或乙基； R_3 代表氢原子或可以取代的脂族、脂环族、芳族、芳脂族、杂环或杂环基脂族酯基；键 \equiv 代表单键(立体化学27R)或双键，及其可能存在的盐。



1、下述通式所示 A 类链阳性菌素衍生物或其与药学上可接受酸的加成盐，



式中：

- R_1 代表氟、氯、溴或碘原子或叠氮基或氧硫基，
- R_2 代表甲基，
- R_3 代表氢原子，或 R'_3 -CO-基团，其中

R'_3 是其中苯基未被取代或被甲基取代的苯基或苯基烷基，该甲基任选地带有基团 $NR'R''$ ，或

R'_3 是被甲基取代的苯基，所述甲基未被取代或者被本身带有羧基或 $NR'R''$ 基团的 C_{1-2} 烷氧基或 C_{1-2} 烷基硫取代，或

R'_3 选自被羧基、羧基 C_{1-3} 烷基二硫烷基或基团 $NR'R''$ 、 $-CH_2-NR'R''$ 、 $-CO-NR'R''$ 或被任选地被 $NR'R''$ 或 $-CO-NR'R''$ 取代的 C_{1-3} 烷氧基羰基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 烷基二硫烷基取代的 C_{1-3} 烷基，或

R'_3 为哌啶基，所述哌啶基被其本身被 $NR'R''$ 取代的甲基或 C_{2-4} 酰基取代，以及

其中 R' 和 R'' 相同或不同，是氢原子或 C_{1-2} 烷基，或者与它们连接的氮原子一起形成具有 5 或 6 节链的饱和或不饱和杂环，该杂环任选地含有选自氧和氮的其他杂原子，所述杂环本身未被取代或者被 C_{1-2} 烷基或羟基 C_{1-2} 烷基取代，或 R' 和 R'' 是羟基 C_{1-2} 烷基、具有 5 或 6 节链的饱和或不饱和杂环基 C_{1-2} 烷基，

- 键...代表单键或双键, 当键...代表单键时, 27 位的立体化学为 R 构型。

2、根据权利要求 1 的 A 类链阳性菌素衍生物, 其特征在于它是 (16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B。

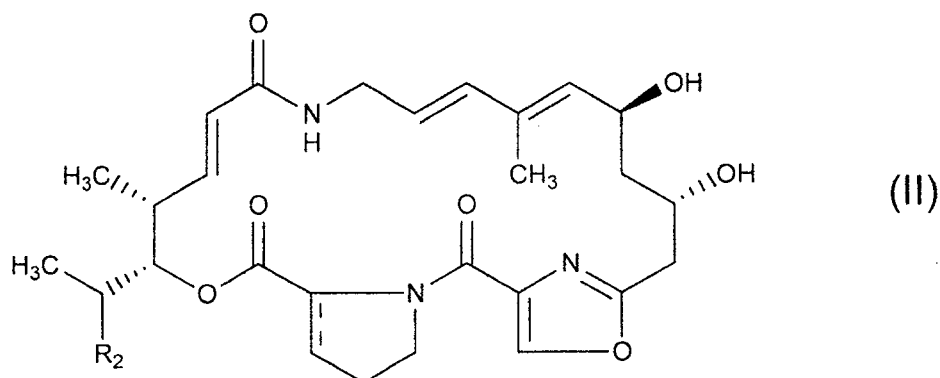
3、根据权利要求 1 的 A 类链阳性菌素衍生物, 其特征在于它是 (16R)-16-脱氧-16-硫氟基原始霉素 II_B。

4、根据权利要求 1 的 A 类链阳性菌素衍生物, 其特征在于它是 (16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B。

5、根据权利要求 1 的 A 类链阳性菌素衍生物, 其特征在于它是 (16R)-16-叠氮基-16-脱氧原始霉素 II_B。

6、根据权利要求 1 的 A 类链阳性菌素衍生物, 其特征在于它是 (16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_A。

7、权利要求 1 的 A 类链阳性菌素衍生物的制备方法, 其特征在于对下述通式的链阳性菌素衍生物进行卤化反应、将其转化成叠氮化物或将其转化成硫氟酸酯:



式中 R_2 如权利要求 1 中所定义, 键...代表单键或双键, 当键...代表单键时, 27 位的立体化学为 R 构型, 其 14 位的羟基官能团预先得到保护, 接着除去保护基, 为了得到其中 R_3 是除氢之外的基团的权利要求 1 所述的 A 类链阳性菌素衍生物, 加入 R_3 , 并且任选地转化成与药学上可接受酸的加成盐。

8、根据权利要求 7 的方法, 其特征在于在氨基三氟化硫或四氟化硫存在下, 使用选自四烷基铵、三烷基苯甲基铵或三烷基苯基铵的卤化物、叠氮化物或硫氰酸盐之类反应剂或使用任选地被加入冠醚的碱金属卤化物、叠氮化物或硫氰酸盐进行操作。

9、根据权利要求 7 的方法, 其特征在于氟化作用通过选自氟化硫、六氟丙基二乙基胺或 N-(2-氟-1,1,2-三氟乙基)二乙基胺的氟化剂作用进行操作。

10、根据权利要求 7、8 或 9 的方法, 其特征在于氨基三氟化硫选自二乙基氨基三氟化硫、双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫或吗啉代三氟化硫。

11、选自下列化合物的化合物或其与药学上可接受酸的加成盐,
(16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-[(RR,SS)-反-2-(吗啉代甲基)-1-环丙烷羰基]原始霉素 II_B;

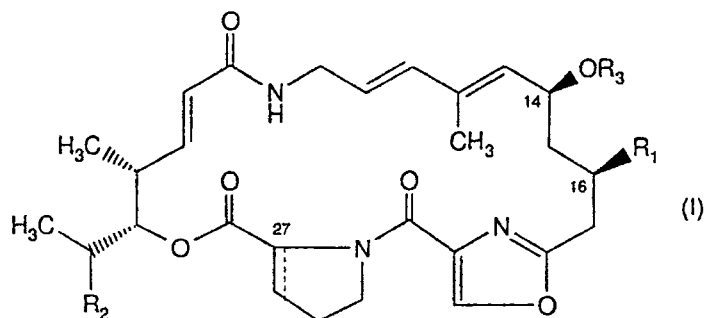
(16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-[(RR,SS)-反-2-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)-1-环丁烷羰基]原始霉素 II_B;

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-[顺-4-(4-吗啉代丁酰氨基)-1-环己烷羰基]原始霉素 II_B; 和

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-[(1R,2R)-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-1-环己烷羰基]原始霉素 II_B。

链阳性菌素衍生物、其制备方法 及其组合物

本发明涉及具有下述通式的链阳性菌素 A 类衍生物及其盐:

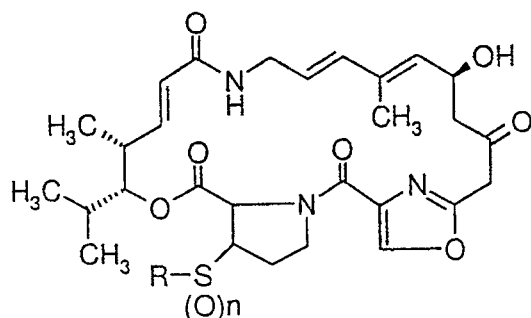


它们具有特别令人感兴趣的抗菌活性。

在已知的链阳性菌素中，原始霉素 (RP 7293)，即由始旋链霉菌 (*Streptomyces pristinaespiralis*) 产生的天然来源的抗菌药，于 1955 年首次分离得到。以 Pyostacine[®] 商品名销售的原始霉素主要由与原始霉素 IA 结合的原始霉素 IIA 组成。

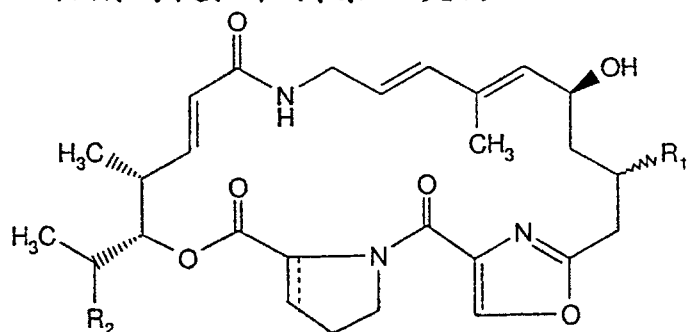
链阳性菌素类的其他抗菌药：曾由弗吉尼亚链霉菌 (*Streptomyces virginiae*)，ATCC13161 分离出威里霉素 [抗生素与化学治疗 (Antibiotics and Chemotherapy), 5, 632 (1955)]。威里霉素 (Staphylomycine[®]) 主要由与因子 S (VS) 结合的因子 M₁ (VM1) 组成。

曾在专利 EP 135410 和 EP191662 中描述过具有下述结构的链阳性菌素的半合成衍生物:



其中 n 是 0-2。与链阳性菌素 B 类半合成组分结合，它们显示出协同作用，并且可通过注射方法使用。

在国际专利申请 WO 99/05165 中，曾描述过具有下述通式的作为抗微生物剂的链阳性菌素 A 类衍生物：



式中 R_1 是基团 $-NR'R''$ 或 $-NR'OR''$ ， R_2 是氢、甲基或乙基，键... 是单键或双键。

但是，这些衍生物没有达到特别高的活性水平，另外，仍然不具有人们所希望的广谱性。

现已发现，通式 (I) 所示 A 类链阳性菌素衍生物及其可能存在的盐，式中：

$-R_1$ 代表卤素原子或叠氮基或氰硫基，

$-R_2$ 代表氢原子或甲基或乙基，

$-R_3$ 代表氢原子或可被取代的脂族、脂环族、芳族、芳脂族、杂环或杂环基脂族酯基，

键... 代表单键 (立体化学 27R) 或双键，

单独或与 B 类链阳性菌素衍生物结合时具有特别强的抗菌活性，与通常的链阳性菌素光谱相比，它们还显示出更宽的光谱。

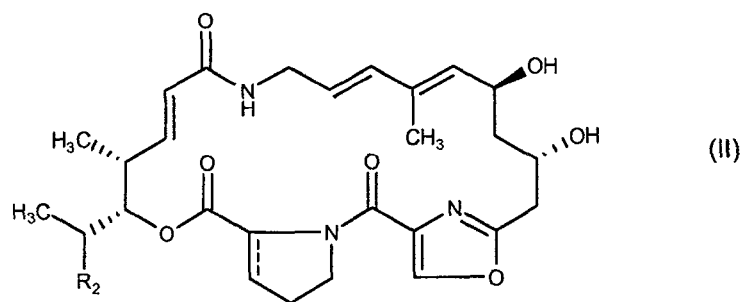
根据本发明， R_1 代表卤素原子时，它可以选自氟，氯，溴或碘；

当基团 R_3 代表可被取代的脂族、脂环族、芳族、芳脂族、杂环或杂环基脂族酯基时，作为实例，其可以选自基团 R'_3-CO- ，其中 R'_3 是在苯基上未被取代或被取代的苯基或苯基烷基 [被一个或多个选自烷基的基团取代，它们任选地带带有基团 $NR'R''$ ，其中基团 R' 和 R'' 相同或不同，可以是氢原子或烷基，该烷基可以与它们连接的氮原子一起形成具有 3-8 节链的饱和或不饱和的杂环基，任选地含有选自氧、硫或氮的其他杂原子，所述杂环本身可以被一个或多个基团 (烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、芳基、杂环基、具有 3-8 节链的

饱和或不饱和杂环烷基或 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NR}'\text{R}''$)取代, 或 R' 和/或 R'' 可以是羟基烷基、苯基、具有3-8节链的饱和或不饱和杂环基烷基, 其中 $\text{NR}'\text{R}''$ 如前面所定义的 $-\text{CO}-\text{NR}'\text{R}''$, 或用如前面定义的 $\text{NR}'\text{R}''$ 取代的烷基或酰基], 或 R'_3 可以选自在苯基上被一个或多个基团取代的苯基或苯基烷基[选自可以用任选地本身带有羧基的烷氧基或烷硫基或如前面定义的基团 $-\text{NR}'\text{R}''$ 取代的烷基或选自可以用如前面定义的 $\text{NR}'\text{R}''$ 取代的酸基], 或 R'_3 可以选自任选地[被羧基、羧基烷基二硫烷基(disulfanyl)或被基团 $\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}'\text{R}''$, 或被任选地被 $\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}'\text{R}''$ 取代的烷氧基羰基、烷氧基或烷基二硫烷基(其中 $\text{NR}'\text{R}''$ 如前面所定义)]取代的烷基或环烷基, 或 R'_3 可以选自任选地被[其本身任选地被 $\text{NR}'\text{R}''$ 取代的烷基或酰基]取代的具有3-8节链的饱和或不饱和杂环基。

在通式(I)中, 在无特别说明情况下, 烷基或酰基或烷基或酰基部分是直链或支链, 含有1-12个碳原子, 杂环基可以特别地选自吡咯烷基、吡咯基、咪唑基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、吡嗪基(pyrizanyle)、嘧啶基、哒嗪基、咪唑烷基, 芳基特别地可以选自任选地被取代的苯基, 更特别地被烷基、烷氧基、卤素取代的苯基, 或被基团 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}$ 烷基或 $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{烷基})_2$ 取代的苯基。

下述通式的链阳性菌素衍生物通过卤化、转化成叠氮化物或转化成硫氰酸酯, 可以制备通式(I)的链阳性菌素衍生物:



式中 R_2 如前面所定义, 键 \cdots 代表单键(立体化学 27R)或双键, 其14位上的羟基官能团预先得到保护, 接着除去保护基, 必要时, 为了

得到其中 R_3 是除氢之外其它基团的通式(I)衍生物, 根据不改变分子中其余部分的常规方法, 加入可被取代的脂族、脂环族、芳族、芳脂族、杂环或杂环脂族酯基(R_3)。

在氨基三氟化硫(例如二乙基氨基三氟化硫、双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫(Deoxofluor[®]), 吗啉代三氟化硫)存在下或作为可供选择替代的方式在四氟化硫存在下使用如四烷基铵、三烷基苯甲基铵或三烷基苯基铵的卤化物、叠氮化物或硫氰酸盐的反应剂或使用任选地被加入冠醚的碱金属卤化物、叠氮化物或硫氰酸盐的反应剂, 可以进行卤化反应、转化成叠氮化物或转化成硫氰酸盐的反应。通过如氟化硫[例如吗啉代三氟化硫、四氟化硫(《有机化学杂志》(J, Org, Chem,), 40, 3808(1975)), 二乙基氨基三氟化硫(《四面体》(Tetradron), 44, 2875(1988)), 双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫(Deoxofluor[®])]之类氟化剂的作用也可以实施这些氟化反应。作为可供选择的替代方式, 这些氟化反应还可以使用氟化剂如六氟丙基二乙基胺(JP 2 039 546)或 N-(2-氯-1, 1, 2-三氟乙基)二乙胺进行。

使用四烷基铵的卤化物、叠氮化物或硫氰酸盐时, 作为实例, 它们可以选自四甲基铵、四乙基铵、四丙基铵、四丁基铵(例如四-正-丁基铵)、四戊基铵、四环己基铵、三乙基甲基铵、三丁基甲基铵或三甲基丙基铵的卤化物、叠氮化物或硫氰酸盐。

在如含氯溶剂(例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿)的有机溶剂中或在醚(例如四氢呋喃)中, 在温度 -78°C 至 40°C (优选地 $0-30^{\circ}\text{C}$)下操作。有利地在氩气或氮气下操作。利用(16S)构型羟基衍生物显然可以形成(16R)构型衍生物。

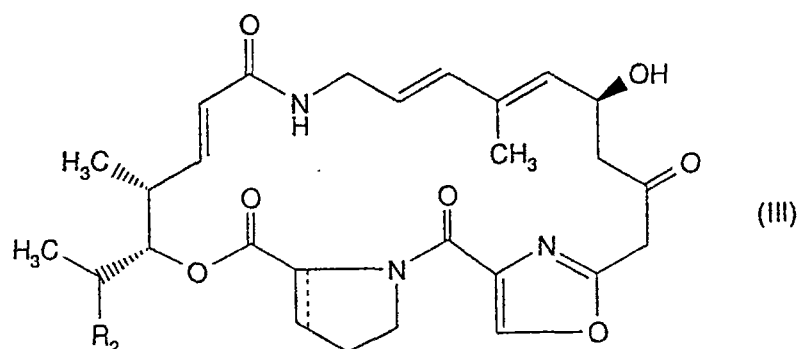
根据不影响分子中其余部分的通常方法对14位羟基进行保护和去保护, 特别地采用 T, W, Green 和 P, G, M, Wuts 《有机合成中的保护基团》(Protective Group in Organic Synthesis)(第二版), A, Wiley-Interscience Publication(1991), 或 Mc Omie, 《有机化学中的保护基团》, Plenum Press(1973)中描述的方法进行。例如使用三烷基甲硅烷基、烷基二苯基甲硅烷基(例如叔-丁基二苯基甲硅烷基

与叔-丁基二甲基甲硅烷基)或处于应有位置的烯丙基进行保护操作,并且如下面实施例所述进行去保护。

在必要情况下,希望制备其中 R_3 是可以取代的脂族、脂环族、芳族、芳脂族、杂环或杂环脂族酯的通式(I)产品时,根据不改变分子中其余部分的通常方法进行后续的酯化操作。更特别地,在有或没有偶合剂如碳化二亚胺(例如二环己基碳化二亚胺)和有或没有叔胺(三烷基胺如三乙胺或二异丙基乙胺,或吡啶或一种衍生物)以及任选地一种催化剂如 4-N-二甲基氨基吡啶存在下,在温度 -40°C 至 $+80^{\circ}\text{C}$ 下,在有机溶剂中如酰胺(例如二甲基甲酰胺或 N-甲基-2-吡咯烷酮)、吡啶、含卤素溶剂(例如二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿)或醚(四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷)中,通过酸或酸的活性衍生物(例如酰基氯,反应性酯,酸酐)的反应进行酯化。合适的是预先保护可能干扰该反应的官能团,然后在反应后去保护。

如在下面实施例中描述的方法或采用与描述方法类似的方法制备使用的酸或酸的活性衍生物。

通过选择性还原下述通式所示天然原始霉素组分可以得到通式(II)的 A 类链阳性菌素二羟基化衍生物:



式中 R_2 如前面定义, 键 \cdots 代表单键(立体化学 27R)或双键, 接着分离 16S 差向立体异构体形态。

有利地, 在还原剂如碱金属硼氢化物例如硼氢化钠或三乙酰基硼氢化钠存在下, 在选自含氯溶剂(例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿)、四氢呋喃、醋酸和如甲醇、乙醇或 2-丙醇之类醇的有机溶剂中, 在温度 -78°C 至 40°C 下进行还原。

16R 差向立体异构体形态与 16S 差向立体异构体形态可按照一般方法进行分离：例如通过色谱法、闪式色谱法、用手性相或非手性相高效液相色谱法 (CLHP)，或离心分配色谱法 (CPC)，分离 16R 与 16S 差向立体异构体混合物，或采用结晶法进行分离。

特别地，根据 F. Le Goffic 及其同事在《Eur, J, Med, -Chimica Therapeutica》；1-2 月，16(1)，69-72(1981) 制备 (16S)-16-羟基原始霉素 II_A。

通式 (III) 原始霉素衍生物分别相应于原始霉素 IIA (PIIA)，原始霉素 IIB (PIIB)，原始霉素 IIC (PIIC)，原始霉素 IID (PIID)，原始霉素 IIF (PIIF) 和原始霉素 IIG (PIIG)，它们是天然原始霉素的已知组分。在欧洲专利 EP 614910 中描述过组分 PIIF 和 PIIG。

如 J, C, Barrière 及其同事在《Expert, Opin, Invest, Drugs》，3(2)，115-31(1994) 中描述的，可以得到原始霉素 IIC (PIIC) 和原始霉素 IID (PIID)。

根据 J, Preud'homme 及其同事在《Bull, Soc, Chim, Fr, 》，第 2 卷，585(1968) 中或在欧洲专利 EP 614 910 中描述的方法或采用与其类似的方法，通过发酵和分离发酵液中的组分，可以制备和分离 (通式 (III) 链阳性菌素) A 类天然链阳性菌素组分。作为可供选择替代的方式，可以采用如在专利申请 FR 2 689 518 中描述的特定发酵方法，制备 A 类天然链阳性菌素组分。

必要时，采用物理方法例如结晶法、色谱法或 CPC 可以纯化通式 (I) 的链阳性菌素衍生物。

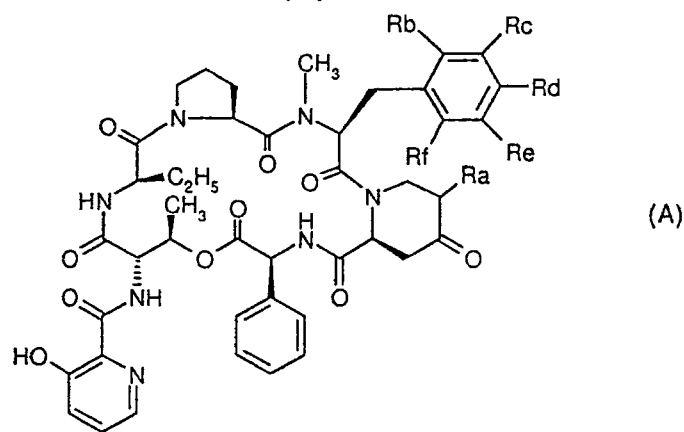
可以采用已知方法，将通式 (I) 所示链阳性菌素的某些衍生物转化成与酸的加成盐形态。当然，这些盐若存在时也属于本发明的范围。

作为与药学上可接受酸的加成盐的实例，可以列举与无机酸生成的盐 (盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐) 或与有机酸生成的盐 (琥珀酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、醋酸盐、丙酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、羟乙基磺酸盐、萘磺酸盐或樟脑磺酸盐或与这些化合物的取代衍生物生成的

盐)。

本发明的链阳菌素衍生物具有抗菌性质与 B 类链阳性菌素衍生物抗菌活性的协同性质。由于它们在单独或组合使用时呈现高活性，所以它们特别令人感兴趣。

在与链阳性菌素 B 类的一种组分或一种衍生物组合时，根据要求得到口服或肠胃外用药形式，它们可以选自天然组分：原始霉素 IA、原始霉素 IB、原始霉素 IC、原始霉素 ID、原始霉素 IE、原始霉素 IF、原始霉素 IG、威里霉素 S1、S3 或 S4、春霉素 B 或 C、宜他霉素、或选自半合成衍生物例如在专利或专利申请 US 4 618 599、US 4 798 827、US 5 326 782、EP 772 630 或 EP 770 132 中描述的半合成衍生物，特别是下述通式的链阳性菌素衍生物：



式中：

1. Rb、Rc、Re 和 Rf 是氢原子，Rd 是氢原子或二甲基氨基，而 Ra 是结构 $-\text{CH}_2\text{R}'\text{a}$ 所示基团，其中 R' a 是 3-吡咯烷基硫、3-(或 4-)哌啶基硫，它们可以被烷基或烷基硫取代，该烷基硫被 1 或 2 个羟基磺酰基、烷基氨基、二烷基氨基(它本身任选地被巯基或二烷基氨基取代)取代、或被 1 或 2 个任选地被取代的哌嗪环、吗啉代、硫代吗啉代、哌啶子基、1-吡咯烷基、2-、3-、4-哌啶基或 2-或 3-吡咯烷基(可以用烷基取代)取代，或 Ra 是结构 $=\text{CHR}'\text{a}$ 所示基团，其中 R' a 是可以被烷基取代的 3-吡咯烷基氨基、3-(或 4-)哌啶基氨基、3-吡咯烷基氧基、3-(或 4-)哌啶氧基、3-吡咯烷基硫、可以被烷基取代的 3-(或 4-)哌啶基硫，或 R' a 是烷基氨基、烷氧基或烷基硫，它们可以被 1 或 2 个羟基磺酰基、烷基氨基、二烷基氨基(它本身任选地被二烷基氨基取代)

取代, 或被三烷基铵基、4-或5-咪唑基取代, 或被1或2个任选地被取代的哌嗪环、吗啉代、硫代吗啉代、哌啶子基、1-吡咯烷基、2-、3-或4-哌啶基或2-或3-吡咯烷基(可以用烷基取代)取代, 或 Ra 是 3-(或4-)奎宁环基硫代甲基或

2. Ra 是氢原子以及

a) 或者 Rb、Re 和 Rf 是氢原子, Rd 是基团 $-\text{NHCH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 而 Rc 是氯或溴原子, 或代表含有 3-5 个碳原子的链烯基[如果 Rd 是 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$],

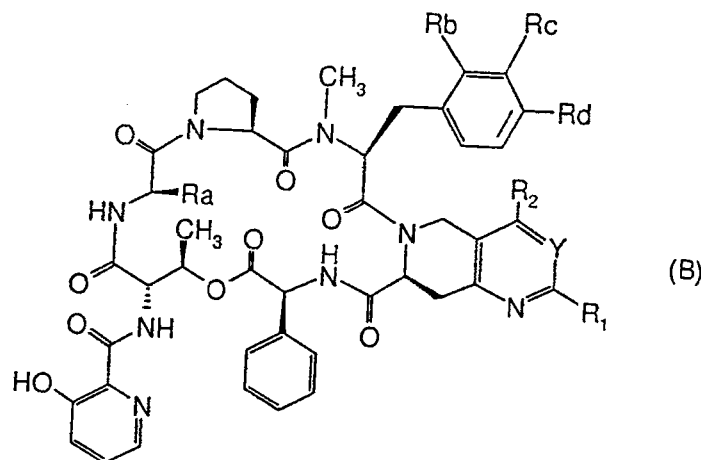
b) 或者 Rb、Rd、Re 和 Rf 代表氢原子, 而 Rc 是卤素或氨基一烷基、氨基二烷基、烷氧基、三氟甲氧基、硫代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基或三卤代甲基,

c) 或者 Rb、Rc、Re 和 Rf 代表氢原子, 而 Rd 是卤素或乙基氨基、二乙基氨基或甲基乙基氨基、烷氧基或三氟甲氧基、硫代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、芳基或三卤代甲基,

d) 或者 Rb、Re 和 Rf 代表氢原子, 而 Rc 是卤素或氨基一烷基或氨基二烷基、烷氧基或三氟甲氧基、硫代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基, 和 Rd 是卤素或氨基、氨基一烷基或氨基二烷基、烷氧基或三氟甲氧基、硫代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或三卤代甲基,

e) 或者 Rc、Re 和 Rf 代表氢原子, 而 Rb 和 Rd 代表甲基;

或选自下述通式所示链阳性菌素 B 类的半合成衍生物:



式中:

Y 是氮原子或 $=\text{CR}_3$ -基团,

R_1 是氢原子、烷基(1-8个碳原子)、链烯基(2-8个碳原子)、环烷基(3-8个碳原子)、饱和或不饱和杂环(3-8节环)、苯基、被[一个或多个卤素原子或羟基、烷基、烷氧基、烷基硫、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基]取代的苯基或 $NR'R''$ 基团, R' 和 R'' 相同或不同, 可以是氢原子或烷基(1-3个碳原子), 或可以与它们连接的氮原子一起形成有 3-8 节链的杂环, 该环任选地含有选自氧、硫或氮的任选地被[烷基、链烯基(2-8个碳原子)、环烷基(3-6个碳原子)、饱和或不饱和杂环(4-6节链)、苯甲基、苯基、如上面 R_1 所限定的被取代苯基]取代的杂原子,

或 Y 是 $=CR_3$ 基团时, R_1 还可以是卤代甲基、羟基甲基、其烷基部分任选地被 $NR'R''$ 取代的烷氧基甲基、烷基硫代甲基、烷基亚磺酰基甲基、烷基磺酰基甲基、酸基甲基、苯甲酸基甲基、环丙基氨基甲基或 $-(CH_2)_nNR'R''$ (n 是 1-4 的整数, R' 和 R'' 如前面所定义), 或如果 R_3 是氢原子, R_1 还可以是甲酰基、羧基、烷氧基羰基、其中 R' 和 R'' 如前面所定义的或 $-CONR'R''$,

或 Y 是氮原子时, R_1 还可以是 $-XR^\circ$ 基团, 其中 X 是氧原子或硫原子、亚磺酰基或磺酰基或 NH 基团, 而 R° 是烷基(1-8个碳原子)、环烷基(3-6个碳原子)、饱和或不饱和杂环(3-8节环)、其中杂环部分通过碳原子与甲基连接的杂环甲基(3-8节环)、苯基、[被一个或多个卤素原子或羟基、烷基、烷氧基、烷基硫、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基]取代的苯基或 $-(CH_2)_nNR'R''$ 基团, 其中 R' 和 R'' 如前面所定义, n 是 2-4 的整数, 或如果 X 代表 NH , R° 也可以代表氢原子,

R_2 是氢原子或烷基(1-3个碳原子),

R_3 是氢原子或烷基、羧基、烷氧基羰基或其中 R' 和 R'' 如前面所定义的结构 $-CO-NR'R''$ 所示氨基甲酰基,

R_a 是甲基或乙基, 以及

R_b 、 R_c 和 R_d 具有下述定义:

1) R_b 和 R_c 是氢原子, 而 R_d 是氢原子或甲基氨基或二甲基氨基,

2) Rb 是氢原子, Rc 是氢原子, 氯原子或溴原子, 或代表 C₃₋₅ 链烯基, 而 Rd 是 -NMe-R'' 基团, 其中 R'' 代表烷基、羟基 C₂₋₄ 烷基或任选地被苯基取代的 C₂₋₈ 链烯基、C₃₋₆ 环烷基甲基、苯甲基、[被一个或多个卤素原子或羟基、烷基、烷氧基、烷基硫、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基] 取代的苯甲基、杂环基甲基或杂环基乙基, 其杂环基部分是饱和或不饱和的并且含有 5-6 节链以及 1 或 2 个选自任选地被 [烷基、C₂₋₈ 链烯基、C₃₋₆ 环烷基、饱和或不饱和 (4-6 节链) 杂环基、苯基、如前面 R₁ 定义的取代苯基或苯甲基] 取代的硫、氧或氮的杂原子, 或 R'' 代表氰基甲基或基团 -CH₂COR_e, 其中 R_e 是 -OR'_e, R'_e 是氢、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 链烯基、苯甲基或其杂环基部分含有 5-6 节链以及 1 或 2 个选自硫、氧或氮的杂原子的杂环基甲基, 或者 R_e 是烷基氨基、烷基甲基氨基、杂环基氨基或杂环基甲基氨基, 其杂环基部分是饱和的并且含有 5-6 节链以及 1 或 2 个选自硫、氧或氮的任选地被烷基、苯甲基或烷氧基羰基取代的杂原子,

3) Rb 是氢原子, Rd 是 -NHCH₃ 或 -N(CH₃)₂ 基团, Rc 是氯或溴原子, 或代表 C₃₋₅ 链烯基, [如果 Rd 是 -N(CH₃)₂],

4) Rb 和 Rd 是氢原子, Rc 是卤素原子或烷基氨基或二烷基氨基、烷氧基、三氟甲氧基、硫代烷基、C₁₋₆ 烷基或三卤代甲基,

5) Rb 和 Rc 是氢原子, Rd 是卤素原子, 或乙基氨基、二乙基氨基或甲基乙基氨基、烷氧基或三氟甲氧基、烷基硫、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷基、苯基或三卤代甲基,

6) Rb 是氢原子, Rc 是卤素原子或烷基氨基或二烷基氨基、烷氧基、三氟甲氧基、硫代烷基、C₁₋₃ 烷基, Rd 是卤素原子或氨基、烷基氨基或二烷基氨基、烷氧基或三氟甲氧基、硫代烷基、C₁₋₆ 烷基或三卤代甲基,

7) Rc 是氢原子, Rb 和 Rd 代表甲基,
以及它们的盐。

应当理解, 本发明的衍生物与 B 类链阳性菌素组合也属于本发明范围。

结构(B)的链阳性菌素的B类衍生物可以根据国际申请W09943699中描述的方法制备。

在活体外,本发明链阳性菌素衍生物在0.015-32微克/毫升浓度单独地或与像原始霉素IB之类的B类衍生物组合都显示出对金黄色葡萄球菌209P的活性,在浓度0.015-32微克/毫升下,单独地或与原始霉素IB组合都显示出对金黄色葡萄球菌*Schiclia*(耐甲氧苄青霉素)的活性;在活体内,对用金黄色葡萄球菌IP8203试验感染的鼠通过皮下注射剂量5-150毫克/千克(DC₅₀)并且其中大部分还通过口服剂量30-150毫克/千克(DC₅₀),本发明链阳性菌素与原始霉素IB产生抗菌协同作用。

最后,本发明的产物由于它们的低毒性而特别有意义。对金黄色葡萄球菌IP8203,采用皮下或口服在鼠体内用药剂量150毫克/千克,每天2次,任何产品均未显示出毒性。

通式(I)产品具有特别的意义,其中:

-R₁代表氟、氯、溴或碘原子或叠氮基或氰硫基,

-R₂代表甲基,

-R₃代表氢原子,或R₃'-CO-基团,其中R₃'是对苯基未进行取代或取代的苯基或苯基烷基[被一个或多个选自烷基取代,该烷基任选地带有的NR'R''基团,其中R'和R''基团相同或不同,可以是氢原子或烷基,这些烷基可以与它们连接的氮原子一起形成具有3-8节链的饱和或不饱和杂环基,该杂环基任选地含有选自氧、硫或氮的其他杂原子,所述杂环本身可被一个或多个基团(烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、芳基、具有3-8节链的饱和或不饱和杂环基、杂环基烷基或-CH₂-CO-NR'R'')取代,或R'和/或R''可以是羟基烷基、苯基、具有3-8节链的饱和或不饱和杂环基烷基、-CO-NR'R'',其中NR'R''如前面所定义,或用如前面所定义的NR'R''取代的烷基或酰基],或R₃'可以是被一个或多个基团[选自烷基,它可以被任选地本身带有羧基或如前面所定义的NR'R''基团的烷氧基或烷基硫取代,或选自可以被如前面所定义的NR'R''取代的酸基]取代的苯基,或R₃'可以选自任

选地 [被一个羧基、羧基烷基二硫烷基取代, 或被基团 $\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}'\text{R}''$ 、或被任选地被其中 $\text{NR}'\text{R}''$ 如前面所定义的 $\text{NR}'\text{R}''$ 或 $-\text{CO}-\text{NR}'\text{R}''$ 取代的烷氧基羰基、烷氧基或烷基二硫烷基] 取代的烷基或环烷基, 或 R_3' 可以选自具有 3-8 节链的饱和或不饱和任选地 [被其本身任选地被 $\text{NR}'\text{R}''$ 取代的烷基或酰基] 取代的杂环基, 条件是所述杂环选自吡咯烷基、咪唑基、吡啶基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基, 以及

-键...代表单键(立体化学 27R)或双键,

以及它们的可能存在的盐;

其中, 更特别地选自下述产品:

-(16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B;

-(16R)-16-脱氧-16-硫氟基原始霉素 II_B;

-(16R)-16-脱氧-16-氯原始霉素 II_B;

-(16R)-16-叠氮基-16-脱氧原始霉素 II_B;

-(16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_A。

下面给出的非限制性实施例说明本发明。

在下面实施例中, 术语 16-脱氧原始霉素 II_A(或 II_B)表示用 2 个氢原子取代 16 位的酮官能团。根据色谱法, 所有馏分都采用 Merck 60F254 硅胶板的薄层色谱(CCM)分析。在 CCM 中对应于相同斑点的馏分合并, 然后在减压(30°C; 2.7 千帕)下浓缩至干。这样得到的残留物采用常规光谱技术(NMR、IR、SM)分析, 这样能够鉴定出期望的产品。

实施例 1

(16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B

往 1.12 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-(叔-丁基二苯基甲硅烷基)原始霉素 II_B在 10 毫升四氢呋喃中的溶液, 在 20°C 在氩气氛下加入 0.2 毫升醋酸和 0.6 克四正-丁基氟化铵四水合物。在搅拌 168 小时后, 反应混合物在减压(2.7 千帕)下浓缩至干, 得到 1 克栗色油, 它再用闪式色谱法纯化[洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇/乙腈(以体积计, 90/5/5)]。得到 0.3 克(16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B, 呈浅米色固体状, 约

125℃ 融化(分解)。

^1H NMR 谱 (400 MHz, CDCl_3 , δ , 以 ppm 计): 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.10 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.55–2.05 (mt: 5H); 1.83 (s: 3H); 2.10–2.30 (mt: 2H); 2.76 (mt: 1H); 2.98 (mt: 1H); 3.21 (mt: 1H); 3.48 (mt: 1H); 3.87 (mt: 1H); 4.07 (mt: 1H); 4.55 (mt: 1H); 4.75–4.90 (mt: 3H); 5.14 (减速的双重线, $J_{\text{HF}} = 48$ Hz: 1H); 5.39 (d, $J = 9$ Hz: 1H); 5.71 (mt: 1H); 5.82 (dd, $J = 17$ 和 2 Hz: 1H); 6.00 (mt: 1H); 6.21 (d, $J = 16$ Hz: 1H); 6.52 (dd, $J = 17$ 和 5 Hz: 1H); 8.12 (s: 1H)。

可以按照下述方式制备(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-(叔丁基二苯基甲硅烷基)原始霉素 II_B :

往 2 克(16S)-16-羟基-14-0-(叔丁基二苯基甲硅烷基)原始霉素 II_B 在 50 毫升二氯甲烷中的溶液, 在 20℃ 氩气氛下缓慢加入 0.464 毫升二乙基氨基三氟化硫。在搅拌 2 小时后, 把反应混合物倒入 100 毫升饱和碳酸氢钠水溶液中。有机相经倾析后每次用 100 毫升水洗涤 2 次, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压(2.7 千帕)下浓缩至干, 得到 2.1 克赭石色固体, 它再用闪式色谱法纯化[洗脱剂: 二氯甲烷/乙腈/甲醇梯度(以体积计, 100/0/0; 99/0.5/0.5, 然后 98/1/1)]。得到 1.35 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-(叔丁基二苯基甲硅烷基)原始霉素 II_B , 呈白色固体状, 约 116℃ 融化(分解)。

^1H NMR 谱 (400 MHz, CDCl_3 , δ , 以 ppm 计): 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 0.99 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.00–1.15 (mt: 12H); 1.29 (s: 3H); 1.55–1.95 (mt: 4H); 1.96 (mt: 1H); 2.13 (mt: 1H); 2.24 (mt: 1H); 2.76 (mt: 1H); 2.85 (mt: 1H); 3.03 (mt: 1H); 3.39 (mt: 1H); 3.80 (mt: 1H); 4.01 (mt: 1H); 4.57 (mt: 1H); 4.72 (mt: 1H); 4.75–4.85 (mt: 2H); 5.01 (减速的双重线, $J_{\text{HF}} = 48$ Hz: 1H); 5.38 (d, $J = 9$ Hz: 1H); 5.50 (mt: 1H); 5.81 (dd, $J = 17$ 和 1.5 Hz: 1H); 5.97 (mt: 1H); 6.10 (d, $J = 15.5$ Hz: 1H); 6.49 (dd, $J = 17$ 和 5 Hz: 1H); 7.30–7.50 (mt: 6H); 7.63 (宽 d, $J = 7$ Hz: 2H);

7.68 (宽 d, $J = 7 \text{ Hz}$: 2H); 8.08 (s: 1H)。

可以按照下述方式制备(16S)-16-羟基-14-0-(叔丁基二苯基甲硅烷基)原始霉素 II_B:

往 22 克(16S)-16-羟基原始霉素 II_B在 200 毫升二氯甲烷中的溶液, 在 20℃ 氩气氛下滴加 29 毫升二异丙基乙基胺、43.2 毫升叔丁基二苯基氯硅烷和 1.01 克 4-二甲基氨基吡啶。在搅拌 22 小时后, 把反应混合物倒入 600 毫升饱和碳酸氢钠水溶液中。有机相经倾析后每次用 100 毫升二氯甲烷提取两次。有机相合并, 用 400 毫升饱和氯化钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压(2.7 千帕)下浓缩至干, 得到 70.6 克橙色粘稠的油, 在 600 毫升异丙醚中搅拌 16 小时。在过滤与 20℃ 减压(2.7 千帕)下干燥后, 得到 28 克(16S)-16-羟基-14-0-(叔丁基二苯基甲硅烷基)原始霉素 II_B, 呈玫瑰色固体状, 约 133℃ 融化(分解)。

¹H NMR 谱 (400 MHz, CDCl₃, δ , 以 ppm 计): 0.95 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$: 3H); 1.00-1.05 (mt: 9H); 1.08 (s: 9H); 1.40-1.80 (mt: 3H); 1.90-2.15 (mt: 3H); 2.23 (宽 d, $J = 14 \text{ Hz}$: 1H); 2.75 (mt: 1H); 2.83 (dd, $J = 17$ 和 11 Hz : 1H); 3.10 (dd, $J = 17$ 和 2.5 Hz : 1H); 3.25 (mt: 1H); 3.60-3.75 (mt: 2H); 4.49 (mt: 1H); 4.56 (mt: 1H); 4.60-4.70 (mt: 2H); 4.87 (mt: 1H); 5.49 (mt: 1H); 5.74 (dd, $J = 17$ 和 2 Hz : 1H); 5.78 (d, $J = 9 \text{ Hz}$: 1H); 5.95 (mt: 1H); 6.04 (d, $J = 16 \text{ Hz}$: 1H); 6.41 (dd, $J = 17$ 和 4 Hz : 1H); 7.30-7.50 (mt: 6H); 7.64 (dd, $J = 7$ 和 1.5 Hz : 2H); 7.69 (dd, $J = 7$ 和 1.5 Hz : 2H); 8.11 (s: 1H)。

按照下述方式可以制备(16S)-16-羟基原始霉素 II_B:

11.35 克硼氢化钠在 550 毫升二氯甲烷中的悬浮液加热回流 20 分钟。这时在约 30 分钟内滴加 68.6 毫升醋酸, 然后在约 45 分钟内滴加 52.75 克原始霉素 II_B在 230 毫升二氯甲烷中的溶液(预先用硫酸钠干燥)。反应混合物回流搅拌 4.5 小时, 然后在 20℃ 搅拌 16 小时。这时往反应混合物加入 500 毫升二氯甲烷和 1500 毫升水。有机相经倾析后,

水相用 500 毫升二氯甲烷提取。合并有机相，通过缓慢加入 1000 毫升饱和碳酸氢钠水溶液将其 pH 调节到 8。得到的有机相相继地用 1000 毫升水和 1000 毫升饱和氯化钠水溶液洗涤，然后用 3S 植物炭处理，用硫酸钠干燥，过滤，在减压(2.7 千帕)下浓缩至干，得到 50 克浅黄色固体。在 20℃ 往上述固体在 900 毫升二氯甲烷中的溶液中加入 378 毫升 0.5M 氢氧化铵水溶液。在 20℃ 搅拌 16 小时后，有机相经倾析后，先用 1000 毫升水，然后用 1000 毫升饱和氯化钠水溶液洗涤，用硫酸钠干燥，过滤，再在减压(2.7 千帕)下浓缩至干，得到 46 克微黄色固体，再用闪式色谱法纯化[洗脱剂：二氯甲烷/甲醇梯度(以体积计，98/2 和 97/3)]。得到 31.68 克(16S)-16-羟基原始霉素 II_B，呈白色固体粉末状，约 131℃ 融化(分解)。

¹H NMR 谱 (400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.02 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.07 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.70-1.90 (mt: 3H); 1.76 (s: 3H); 1.97 (mt: 2H); 2.12 (mt: 1H); 2.26 (宽 d: 14.5 Hz: 1H); 2.56 (d, J = 3 Hz: 1H); 2.76 (mt: 1H); 2.90 (dd, J = 16 和 10 Hz: 1H); 3.08 (dd, J = 16 和 3 Hz: 1H); 3.35 (mt: 1H); 3.82 (mt: 2H); 3.99 (d, J = 2.5 Hz: 1H); 4.40-4.55 (mt: 2H); 4.65-4.75 (mt: 2H); 5.03 (mt: 1H); 5.65-5.85 (mt: 3H); 6.01 (mt: 1H); 6.21 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.46 (dd, J = 17 和 5 Hz: 1H); 8.13 (s: 1H)。

实施例 2

(16R)-16-脱氧-16 氟原始霉素 II_B

往 257 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-(叔-丁基二甲基甲硅烷基)原始霉素 II_B 在 2500 毫升二氯甲烷中的溶液在 40 分钟内在 40℃ 氩气氛下缓慢加入 970 毫升三乙胺三氟水合物。在 40℃ 下搅拌 2 小时后，将该反应混合物冷却到 8℃，然后通过 25 分钟内缓慢加入 1940 毫升水进行水解。在搅拌 10 分钟后，倾析有机相和水相，用 4000 毫升水和 1000 毫升二氯甲烷恢复乳状界面。搅拌两相，倾析有机相，合并水相，然后用 1000 毫升二氯甲烷提取。合并有机相，加入 1500 毫

升水。通过在 10℃ 下在 15 分钟内缓慢加入 400 毫升饱和碳酸氢钠水溶液，将其水相 pH 调节到 7。倾析有机相，用 1500 毫升醋酸乙酯稀释，然后用 1000 毫升水洗涤。倾析有机相后，水相每次用 1500 毫升醋酸乙酯提取两次，然后用在烧结玻璃上的 Célite® 过滤。Célite® 用 400 毫升醋酸乙酯清洗 3 次。有机相合并后，用硫酸钠干燥，然后用在烧结玻璃上的 Célite® 过滤。Célite® 用 800 毫升醋酸乙酯清洗 4 次。滤液在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干，在 25℃ 下干燥至恒重后得到 218.5 克 (16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B，呈白色结晶粉末状，约 133℃ 熔化(分解)。

¹H NMR 谱 (400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.00 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.10 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.55-2.05 (mt: 5H); 1.83 (s: 3H); 2.10-2.30 (mt: 2H); 2.76 (mt: 1H); 2.98 (mt: 1H); 3.21 (mt: 1H); 3.48 (mt: 1H); 3.87 (mt: 1H); 4.07 (mt: 1H); 4.55 (mt: 1H); 4.75-4.90 (mt: 3H); 5.14 (减速的双重线, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5.39 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.71 (mt: 1H); 5.82 (dd, J = 17 和 2 Hz: 1H); 6.00 (mt: 1H); 6.21 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.52 (dd, J = 17 和 5 Hz: 1H); 8.12 (s: 1H)。

按照下述方式可以制备 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-(叔-丁基二甲基甲硅烷基)原始霉素 II_B:

按照与实施例 1 中描述类似方式操作，但使用 22 克 (16S)-16-羟基-14-O-(叔-丁基二甲基甲硅烷基)原始霉素 II_B 在 500 毫升二氯甲烷中的溶液为原料，在 20℃ 氩气氛下缓慢加入 6.7 毫升二乙基氨基三氟化硫。在搅拌 4 小时和以与实施例 1 类似方式进行处理后，得到 25 克橙色油，它再用闪式色谱法纯化[洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇/乙腈梯度 (以体积计 100/0/0; 99/0.5/0.5 至 96/2/2)]。得到 6.6 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-(叔-丁基二甲基甲硅烷基)原始霉素 II_B，呈浅黄色固体状，约 128℃ 熔化(分解)。

¹H NMR 谱 (400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.04 (s: 3H); 0.07 (s: 3H); 0.89 (s: 9H); 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 0.99 (d, J =

6.5 Hz: 3H); 1.09 (d, $J = 6.5\text{Hz}$: 3H); 1.50-2.05 (mt: 5H); 1.79 (s: 3H); 2.10-2.25 (mt: 2H); 2.76 (mt: 1H); 2.90 (mt: 1H); 3.15 (mt: 1H); 3.43 (mt: 1H); 3.88 (mt: 1H); 4.09 (mt: 1H); 4.59 (mt: 1H); 4.75 (mt: 1H); 4.79 (dd, $J = 10$ 和 1.5 Hz : 1H); 4.84 (dd, $J = 9$ 和 3 Hz : 1H); 5.12 (减速的双重线, $J_{\text{HF}} = 48\text{ Hz}$: 1H); 5.34 (d, $J = 9\text{ Hz}$: 1H); 5.64 (mt: 1H); 5.82 (dd, $J = 17$ 和 2 Hz : 1H); 5.99 (mt: 1H); 6.20 (d, $J = 16\text{ Hz}$: 1H); 6.50 (dd, $J = 17$ 和 5 Hz : 1H); 8.09 (s: 1H)。

按照下述方式制备(16S)-16-羟基-14-O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)原始霉素 II_B:

往 27 克(16S)-16-羟基原始霉素 II_B(如实施例 1 所述制备)在 270 毫升二氯甲烷中的溶液, 在 20℃ 氩气氛下加入 44.4 毫升二异丙基乙基胺和 39.6 克叔-丁基二甲基氯硅烷在 140 毫升二氯甲烷中的溶液。在搅拌 17 小时后, 用 300 毫升水洗涤反应混合物 3 次。有机相用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压(2.7 千帕)下浓缩至干, 得到橙色油, 它再用闪式色谱法纯化[洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇/乙腈梯度(以体积计 100/0/0; 99/0, 5/0.5 至 96/2/2)]。得到 24 克(16S)-16-羟基-14-O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)原始霉素 II_B, 呈浅黄色固体状, 约 139℃ 融化(分解)。

¹H NMR 谱 (400 MHz, CDCl₃, δ , 以 ppm 计): 0.05 (s: 3H); 0.10 (s: 3H); 0.91 (s: 9H); 0.96 (d, $J = 6.5\text{ Hz}$: 3H); 1.02 (d, $J = 6.5\text{ Hz}$: 3H); 1.06 (d, $J = 6.5\text{ Hz}$: 3H); 1.70-2.05 (mt: 5H); 1.71 (s: 3H); 2.12 (mt: 1H); 2.31 (宽 d, $J = 14\text{ Hz}$: 1H); 2.70-2.80 (mt: 1H); 2.80 (dd, $J = 17$ 和 11 Hz : 1H); 3.06 (dd, $J = 17$ 和 2.5 Hz : 1H); 3.30 (mt: 1H); 3.79 (mt: 2H); 4.47 (宽 t, $J = 10\text{ Hz}$: 1H); 4.52 (s: 1H); 4.54 (mt: 1H); 4.65-4.75 (mt: 2H); 4.99 (mt: 1H); 5.69 (mt: 1H); 5.76 (dd, $J = 17$ 和 2 Hz : 1H); 5.78 (d, $J = 9\text{ Hz}$: 1H); 6.00 (mt: 1H); 6.20 (d, $J = 16\text{ Hz}$: 1H); 6.43 (dd, $J = 17$ 和 4 Hz : 1H); 8.12 (s: 1H)。

实施例 3

(16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B

往 0.09 克对-甲苯亚磺酸钠在 6 毫升二氯甲烷中的悬浮液, 在 0℃ 氩气氛下加入 0.5 毫升 1N 盐酸水溶液。在 20℃ 搅拌 15 分钟后, 倾析有机相, 用硫酸镁干燥, 再过滤。在 20℃ 氩气氛下, 往滤液中添加 0.26 克 (16R)-14-O-烯丙基-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B 和 0.04 克四(三苯基膦) 钨。在搅拌 2 小时后, 加入 0.01 克三乙胺。在接着搅拌 30 分钟后, 浓缩反应混合物至干, 再用闪式色谱法纯化[洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇/乙腈(以体积计, 90/5/5)], 得到 0.2 克 (16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B。

¹H NMR 谱 (400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3 H); 1.00 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.10 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.50-2.05 (mt: 5H); 1.62 (d, J = 4 Hz: 1H); 1.83 (s: 3H); 2.10-2.30 (mt: 2H); 2.77 (mt: 1H); 2.98 (mt: 1H); 3.21 (mt: 1H); 3.48 (mt: 1H); 3.87 (mt: 1H); 4.06 (mt: 1H); 4.55 (mt: 1H); 4.75-4.85 (mt: 3H); 5.14 (减速的双重线, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5.39 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.72 (mt: 1H); 5.82 (dd, J = 16 和 2 Hz: 1H); 5.98 (mt: 1H); 6.21 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.51 (dd, J = 16 和 5 Hz: 1H); 8.11 (s: 1H)。

按照下述方法可以制备 (16R)-14-O-烯丙基-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B:

往 0.8 克 (16S)-14-O-烯丙基-16-羟基原始霉素 II_B 在 25 毫升二氯甲烷中的溶液, 在 0℃ 氩气氛下滴加 0.28 毫升二乙基氨基三氟化硫在 5 毫升二氯甲烷中的溶液。先在 0℃、然后返回到 20℃ 搅拌 45 分钟后, 该反应混合物倒入 70 毫升 0℃ 饱和碳酸氢钠水溶液中。得到的混合物用 100 毫升二氯甲烷提取。有机相相继地用 70 毫升饱和碳酸氢钠水溶液和 70 毫升饱和氯化钠水溶液洗涤, 然后用硫酸镁干燥。在过滤和在 20℃ 减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干后, 得到 0.8 克 (16R)-14-O-烯丙基-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B, 呈奶油色固体状。

¹H NMR 谱 (400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96 (d, J = 6.5 Hz:

3H); 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.09 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.50–2.05 (mt: 5H); 1.81 (s: 3H); 2.16 (mt; 1H); 2.29 (mt: 1H); 2.76 (mt: 1H); 2.93 (mt: 1H); 3.18 (dt, $J = 17$ 和 7 Hz: 1H); 3.45 (mt: 1H); 3.80–3.95 (mt: 2H); 4.00–4.15 (mt: 2H); 4.47 (dt, $J = 9.5$ 和 4 Hz: 1H); 4.59 (mt: 1H); 4.78 (dd, $J = 10$ 和 1.5 Hz: 1H); 4.83 (dd, $J = 9$ 和 3 Hz: 1H); 5.05–5.35 (mt: 4H); 5.69 (mt: 1H); 5.82 (dd, $J = 16$ 和 2 Hz: 1H); 5.90 (mt: 1H); 6.00 (mt: 1H); 6.25 (d, $J = 16$ Hz: 1H); 6.51 (dd, $J = 16$ 和 4 Hz: 1H); 8.11 (s: 1H)。

按照下述方法可以制备 (16S)-14-0-烯丙基-16-羟基原始霉素 II_B:

往 10.6 克 (16S)-16-羟基原始霉素 II_B (如实施例 1 所述制备) 在 500 毫升 2-丁酮中的溶液, 加入 19 克碳酸钾和 31.5 毫升烯丙基溴。加热回流反应混合物 90 小时。在冷却到 20℃ 和过滤后, 反应混合物在减压 (2.7 千帕) 下浓缩。残留物用 100 毫升蒸馏水和 300 毫升二氯甲烷溶解。倾析有机相后, 用 100 毫升蒸馏水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤和在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干, 得到 12.5 克残留物, 它用闪式色谱法纯化 [洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 (以体积计, 95/5)]。得到的固体在乙醚中搅拌, 过滤和在 20℃ 干燥 (2.7 千帕), 得到 1.4 克 (16S)-14-0-烯丙基-16-羟基原始霉素 II_B, 呈白色粉末状。

¹H NMR 谱 (400 MHz, CDCl₃, δ , 以 ppm 计): 0.97 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.04 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.07 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.70–2.05 (mt: 5H); 1.75 (s: 3H); 2.12 (mt: 1H); 2.34 (宽 d, $J = 16$ Hz: 1H); 2.77 (mt: 1H); 2.85 (dd, $J = 16$ 和 10 Hz: 1H); 3.09 (dd, $J = 16$ 和 3 Hz: 1H); 3.32 (mt: 1H); 3.75–3.90 (mt: 3H); 4.05–4.15 (mt: 2H); 4.42 (mt: 1H); 4.53 (mt: 1H); 4.65–4.75 (mt: 3H); 5.15–5.30 (mt: 2H); 5.65–5.80 (mt: 1H); 5.70 (宽 d, $J = 9$ Hz: 1H); 5.80 (dd, $J = 16$ 和 1.5 Hz: 1H); 5.79 (mt: 1H); 5.98 (mt: 1H); 6.25 (d, $J = 16$ Hz: 1H); 6.45 (dd, $J = 16$ 和 4 Hz: 1H); 8.14 (s: 1 H)。

实施例 4

(16R)-16-脱氧-16-硫氰基原始霉素 II_B

往 0.85 克 (16R)-16-脱氧-16-硫氰基-14-O-(叔-丁基二苯基甲硅烷基)原始霉素 II_B 在 40 毫升二氯甲烷中的溶液, 在 20℃ 下加入 5 毫升三乙胺三氟水合物。在回流搅拌 20 小时后, 加入 3 毫升三乙胺三氟水合物, 再保持回流 3 小时。这时反应混合物被倒入 80 毫升水中, 然后通过缓慢加入碳酸氢钠被中和。倾析有机相后, 用硫酸镁干燥, 过滤, 在减压(2.7 千帕)下浓缩至干, 得到 0.61 克固体, 它用闪式色谱法纯化[洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇(以体积计, 96/4)]。得到 0.36 克 (16R)-16-脱氧-16-硫氰基原始霉素 II_B, 呈白色固体状, 约 140℃ 融化(分解)。

¹H NMR 谱(400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.00 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.09 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.75-2.05 (mt: 5H); 1.85 (s: 3H); 2.10-2.30 (mt: 2H); 2.77 (mt: 1H); 3.15 (dd, J = 17 和 7 Hz: 1H); 3.40 (dd, J = 17 和 7 Hz: 1H); 3.52 (mt: 1H); 3.62 (mt: 1H); 3.83 (mt: 1H); 4.02 (mt: 1H); 4.52 (mt: 1H); 4.75-4.85 (mt: 2H); 4.77 (dd, J = 10 和 2 Hz: 1H); 5.36 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.77 (mt: 1H); 5.81 (dd, J = 16 和 2 Hz: 1H); 6.05 (mt: 1H); 6.21 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.52 (dd, J = 16 和 5 Hz: 1H); 8.14 (s: 1H)。

按照下述方法可以制备 (16R)-16-脱氧-16-硫氰基-14-O-(叔-丁基二苯基甲硅烷基)原始霉素 II_B:

往 5.85 克硫氰酸四正-丁基铵在 70 毫升二氯甲烷中的溶液, 在 20℃ 氨气氛下加入 2.6 克 (16S)-16-羟基-14-O-(叔-丁基二苯基甲硅烷基)原始霉素 II_B (如实施例 1 中所述制备), 然后滴加 1.56 毫升二乙基氨基三氟化硫。在搅拌 10 分钟后, 反应混合物用 100 毫升二氯甲烷稀释。得到的溶液相继地每次用 100 毫升水和 100 毫升饱和氯化钠水溶液洗涤 2 次, 然后用硫酸镁干燥, 过滤, 在减压(2.7 千帕)下浓缩至干, 得到 7.6 克深黄色油, 它用闪式色谱法纯化[洗脱剂: 环己烷/

醋酸乙酯(以体积计, 6/4)]。得到 0.87 克(16R)-16-脱氧-16-硫氰基-14-0-(叔-丁基二苯基甲硅烷基)原始霉素 II_B, 呈白色固体状。

¹H NMR 谱 (400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.00 (d, J=6.5Hz: 3H); 1.05-1.10 (mt: 3H); 1.06 (s: 9H); 1.28 (s: 3H); 1.70-1.95 (mt: 4H); 1.96 (mt: 1H); 2.10-2.25 (mt: 2H); 2.77 (mt: 1H); 3.04 (dd, J = 17 和 6 Hz: 1H); 3.27 (dd, J = 17 和 8 Hz: 1H); 3.40-3.50 (mt: 2H); 3.75 (mt: 1H); 3.95 (mt: 1H); 4.53 (mt: 1H); 4.67 (mt: 1H); 4.75-4.85 (mt: 2H); 5.35 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.56 (mt: 1H); 5.81 (dd, J = 16 和 1.5 Hz: 1H); 6.04 (mt: 1H); 6.11 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.49 (dd, J = 16 和 5 Hz: 1H); 7.30-7.50 (mt: 6H); 7.63 (宽 d, J = 7 Hz: 2H); 7.69 (mt: 2H); 8.12 (s: 1H)。

实施例 5

(16R)-16-脱氧-16-溴原始霉素 II_B

与实施例 4 所述类似方式操作, 但使用 1.2 克(16R)-16-脱氧-16-溴-14-0-(叔-丁基二苯基甲硅烷基)原始霉素 II_B在 30 毫升二氯甲烷中的溶液为原料, 在 20℃下加入 7.5 毫升三乙胺三氟水合物。在回流搅拌 25 小时与按照实施例 4 类似方式进行处理后, 得到橙色固体, 它用闪式色谱法纯化[洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇(以体积计, 97/3)]。得到 0.78 克白色固体, 它在 5 毫升乙腈中重结晶, 得到 0.48 克(16R)-16-脱氧-16-溴原始霉素 II_B, 呈白色碎晶体状, 约 146℃融化(分解)。

¹H NMR 谱(400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96 (d, J = 6.5 Hz : 3H) ; 1.01 (d, J = 6.5 Hz : 3H) ; 1.09 (d, J = 6.5 Hz : 3H) ; 1.75-2.05 (mt : 5H) ; 1.90 (s : 3H) ; 2.15 (mt : 1H) ; 2.32 (mt : 1H) ; 2.77 (mt : 1H) ; 3.22 (dd, J = 17 和 7 Hz : 1H) ; 3.44 (dd, J = 17 和 7 Hz : 1H) ; 3.52 (mt : 1H) ; 3.83 (mt : 1H) ; 4.09 (mt : 1H) ; 4.37 (mt : 1H) ; 4.52 (mt : 1H) ; 4.75 - 4.90 (mt : 2H) ; 4.79 (dd, J = 10 和 1.5 Hz : 1H); 5.34 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.75 (mt: 1H); 5.82 (dd, J = 17 和 1.5 Hz: 1H); 6.03 (mt:

1H); 6.22 (d, $J = 16$ Hz: 1H); 6.52 (dd, $J = 17$ 和 5 Hz: 1H); 8.11 (s: 1H)。

按照下述方法可以制备(16R)-16-脱氧-16-溴-14-0-(叔-丁基二苯基甲硅烷基)原始霉素 II_B:

以与实施例 4 所述类似的方式操作, 但是使用 5.25 克四正-丁基溴化铵在 60 毫升二氯甲烷中的溶液为原料, 在 20℃ 氩气氛下加入 2.5 克(16S)-16-羟基-14-0-(叔-丁基二苯基甲硅烷基)原始霉素 II_B(如实施例 1 所述制备), 然后缓慢加入 1.5 毫升二乙基氨基三氟化硫。在搅拌 10 分钟与按照实施例 4 类似方式进行处理后, 得到 4.6 克黄色固体, 它用闪式色谱法纯化[洗脱剂: 环己烷/醋酸乙酯(以体积计, 6/4)]。得到 1.38 克(16R)-16-脱氧-16-溴-14-0-(叔-丁基二苯基甲硅烷基)原始霉素 II_B, 呈白色固体状。

¹H NMR 谱(400 MHz, CDCl₃, δ , 以 ppm 计): 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.07 (s: 9H); 1.10 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.37 (s: 3H); 1.70-2.05 (mt: 5H); 2.14 (mt: 1H); 2.31 (mt: 1H); 2.77 (mt: 1H); 3.12 (dd, $J = 17$ 和 5.5 Hz: 1H); 3.30 (dd, $J = 17$ 和 8 Hz: 1H); 3.45 (mt: 1H); 3.77 (mt: 1H); 4.03 (mt: 1H); 4.23 (mt: 1H); 4.55 (mt: 1H); 4.75-4.85 (mt: 3H); 5.33 (d, $J = 9$ Hz: 1H); 5.54 (mt: 1H); 5.82 (宽 d, $J = 16$ Hz: 1H); 6.00 (mt: 1H); 6.12 (d, $J = 16$ Hz: 1H); 6.50 (dd, $J = 16$ 和 5 Hz: 1H); 7.30-7.45 (mt: 6H); 7.63 (宽 d, $J = 7$ Hz: 2H); 7.69 (宽 d, $J = 7$ Hz: 2H); 8.08 (s: 1H)。

实施例 6

(16R)-16-脱氧-16-氯原始霉素 II_B

以与实施例 4 所述类似的方式操作, 但使用 1.4 克(16R)-16-脱氧-16-氯-14-0-(叔-丁基二苯基甲硅烷基)原始霉素 II_B在 35 毫升二氯甲烷中的溶液为原料, 在 20℃ 下加入 11 毫升三乙胺三氟水合物。在回流搅拌 20 小时与按照实施例 4 类似处理后, 得到橙色固体, 它用闪式色谱法纯化[洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇(以体积计, 97/3)]。得到 1

克白色固体，往其中加入 0.5 克由同样试验所得到的物质。在 10 毫升乙腈中重结晶后，得到 1.12 克 (16R)-16-脱氧-16-氯原始霉素 II_B，呈白色晶体状，约 142℃ 熔化(分解)。

¹H NMR 谱 (400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.00 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.10 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.75-2.05 (mt: 5H); 1.88 (s: 3H); 2.10-2.25 (mt: 2H); 2.75 (mt: 1H); 3.10 (dd, J = 17 和 7 Hz: 1H); 3.30 (dd, J = 17 和 6.5 Hz: 1H); 3.53 (mt: 1H); 3.84 (mt: 1H); 4.06 (mt: 1H); 4.37 (mt: 1H); 4.49 (mt: 1H); 4.75-4.90 (mt: 3H); 5.35 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.76 (mt: 1H); 5.83 (dd, J = 17 和 2 Hz: 1H); 5.99 (mt: 1H); 6.22 (d, J = 15.5 Hz: 1H); 6.51 (dd, J = 17 和 5 Hz: 1H); 8.09 (s: 1H)。

按照下述方法可以制备 (16R)-16-脱氧-16-氯-14-O-(叔-丁基二苯基甲硅烷基)原始霉素 II_B:

以与实施例 4 所述类似的方式操作，但是使用 7.27 克四正-丁基氯化铵在 50 毫升二氯甲烷中的溶液为原料，在 20℃ 氩气氛下加入 4 克 (16S)-16-羟基-14-O-(叔-丁基二苯基甲硅烷基)原始霉素 II_B (如实施例 1 所述制备)，然后滴加 2.44 毫升二乙基氨基三氟化硫。在搅拌 10 分钟与按照实施例 4 类似地处理后，得到 4.45 克黄色固体，它用闪式色谱法纯化 [洗脱剂: 环己烷/醋酸乙酯 (以体积计, 55/45)]。得到 0.51 克 (16R)-16-脱氧-16-氯-14-O-(叔-丁基二苯基甲硅烷基)原始霉素 II_B，呈白色固体状。

¹H NMR 谱 (400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.00 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.07 (s: 9H); 1.10 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.33 (s: 3H); 1.70-1.90 (mt: 4H); 1.96 (mt: 1H); 2.05-2.25 (mt: 2H); 2.77 (mt: 1H); 2.98 (dd, J = 17 和 5.5 Hz: 1H); 3.16 (dd, J = 17 和 8 Hz: 1H); 3.45 (mt: 1H); 3.76 (mt: 1H); 4.03 (mt: 1H); 4.25 (mt: 1H); 4.55 (mt: 1H); 4.75-4.85 (mt: 3H); 5.34 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.54 (mt: 1H); 5.82 (dd, J = 16 和 2 Hz: 1H); 5.99

(mt: 1H); 6.11 (d, $J = 16$ Hz: 1H); 6.50 (dd, $J = 16$ 和 5 Hz: 1H); 7.30-7.45 (mt: 6H); 7.63 (dd, $J = 7$ 和 1.5 Hz: 2H); 7.68 (dd, $J = 7$ 和 1.5 Hz: 2H); 8.08 (s: 1H)。

实施例 7

(16R)-16-脱氧-16-碘原始霉素 II_B

与实施例 4 所述类似方式操作, 但使用 0.83 克 (16R)-16-脱氧-16-碘-14-O-(叔-丁基二苯基甲硅烷基) 原始霉素 II_B 在 15 毫升二氯甲烷中的溶液为原料, 在 20℃ 下加入 6.2 毫升三乙胺三氟水合物。在回流搅拌 23 小时与按照实施例 4 类似处理后, 得到 0.9 克白色固体粉末, 它用闪式色谱法纯化[洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇/乙腈(以体积计, 98/1/1)]。得到 0.41 克黄色固体, 它用 5 微米 C18 硅胶 Kromasil® 柱高效液相色谱纯化(柱直径=2 厘米, 柱长=25 厘米)[洗脱剂: 水/乙腈梯度, (以体积计, 80/20 至 60/40)]。得到 0.18 克白色固体, 往其中加入 0.12 克由等同试验得到的物质, 得到 0.3 克 (16R)-16-脱氧-16-碘原始霉素 II_B, 呈浅褐色固体状, 约 140℃ 熔化(分解)。

¹H NMR 谱(400 MHz, CDCl₃, δ , 以 ppm 计): 0.96 (d, $J=6.5$ Hz: 3H); 1.01 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.09 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.67 (d, $J = 3$ Hz: 1H); 1.73 (mt:1H); 1.80-2.05 (mt: 4H); 1.94 (s: 3H); 2.17 (mt: 1H); 2.36 (mt: 1H); 2.77 (mt: 1H); 3.31 (dd, $J = 17$ 和 7 Hz: 1H); 3.45-3.60 (mt: 1H); 3.53 (dd, $J = 17$ 和 7 Hz: 1H); 3.85 (mt: 1H); 4.10 (mt: 1H); 4.32 (mt: 1H); 4.53 (mt: 1H); 4.75-4.85 (mt: 3H); 5.31 (d, $J = 9$ Hz: 1H); 5.76 (mt: 1H); 5.82 (dd, $J = 17$ 和 1.5 Hz: 1H); 6.00 (mt: 1H); 6.21 (d, $J = 16$ Hz: 1H); 6.51 (dd, $J = 17$ 和 5 Hz: 1H); 8.11 (s: 1H)。

按照下述方法可以制备 (16R)-16-脱氧-16-碘-14-O-(叔-丁基二苯基甲硅烷基) 原始霉素 II_B:

与实施例 4 所述类似方式操作, 但是使用 7.2 克四正-丁基碘化铵在 60 毫升二氯甲烷中的溶液为原料, 在 20℃ 氩气氛下加入 3 克 (16S)-16-羟基-14-O-(叔-丁基二苯基甲硅烷基) 原始霉素 II_B (如实施

例 1 所述制备), 然后在 0℃ 滴加 1.8 毫升二乙基氨基三氟化硫。在 0℃ 搅拌 20 分钟与按照实施例 4 类似地处理后, 得到 10.5 克橙色油, 它在 30 毫升环己烷/醋酸乙酯混合物 (60/40) 中搅拌 15 分钟。在过滤和减压 (2.7 千帕) 下浓缩滤液后, 得到 5.5 克黄色固体, 它用闪式色谱法纯化 [洗脱剂: 环己烷/醋酸乙酯 (以体积计, 60/40)]。得到 1.81 克 (16R)-16-脱氧-16-碘-14-O-(叔-丁基二苯基甲硅烷基) 原始霉素 II_B, 呈白色固体状, 到 105℃ 融化 (分解)。

¹H NMR 谱 (400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.00 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.05 (s: 9H); 1.09 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.41 (s: 3H); 1.70-1.95 (mt: 4H); 1.96 (mt: 1H); 2.14 (mt: 1H); 2.33 (mt: 1H); 2.77 (mt: 1H); 3.20 (dd, J = 17 和 6 Hz: 1H); 3.38 (dd, J = 17 和 8 Hz: 1H); 3.45 (mt: 1H); 3.79 (mt: 1H); 4.03 (mt: 1H); 4.17 (mt: 1H); 4.54 (mt: 1H); 4.71 (dt, J = 9 和 3 Hz: 1H); 4.78 (dd, J = 10 和 2.5 Hz: 1H); 4.75-4.85 (mt: 1H); 5.30 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.55 (mt: 1H); 5.81 (dd, J = 17 和 2 Hz: 1H); 5.99 (mt: 1H); 6.11 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.49 (dd, J = 17 和 5 Hz: 1H); 7.30-7.45 (mt: 6H); 7.63 (dd, J = 7 和 1.5 Hz: 2H); 7.69 (dd, J = 7 和 1.5 Hz: 2H); 8.08 (s: 1H)。

实施例 8

(16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_A

往 0.97 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-(叔-丁基二苯基甲硅烷基) 原始霉素 II_B 在 8 毫升四氢呋喃中的溶液, 在 20℃ 氩气氛下加入 0.2 毫升醋酸和 0.6 克四正-丁基氟化铵三水合物。在搅拌 168 小时后, 把反应混合物倒入 50 毫升饱和碳酸氢钠水溶液中。倾析有机相后, 水相用 30 毫升二氯甲烷提取。合并有机相, 再用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干, 得到的残留物用闪式色谱法纯化 [洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇/乙腈 (以体积计, 95/2.5/2.5)]。得到 0.38 克黄色固体, 往其中加入 0.21 克由相同试验得到的固体。在乙醚中搅拌、过滤和在 20℃ 减压 (2.7 千帕) 下干燥, 得到 0.58 克 (16R)-16-脱氧-16-

氟原始霉素 II_B, 呈浅黄色固体状, 约 110℃ 熔化(分解)。

¹H NMR 谱(400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.99 (mt: 6H); 1.14 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.77 (s: 3H); 1.85-2.10 (mt: 2H); 2.28 (mt: 1H); 2.65-2.90 (mt: 3H); 3.08 (mt: 1H); 3.25 (mt: 1H); 3.98 (宽 d, J = 17 Hz: 1H); 4.10-4.25 (mt: 2H); 4.31 (mt: 1H); 4.55-4.80 (mt: 2H); 4.90-5.00 (mt: 2H); 5.69 (mt: 1H); 5.96 (d, J = 16 Hz: 1H); 5.99 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.17 (宽 t, J = 3 Hz: 1H); 6.61 (dd, J = 16 和 7 Hz: 1H); 7.06 (mt: 1H); 7.93 (s: 1H)。

按照下述方式可以制备(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-(叔-丁基二苯基甲硅烷基)原始霉素 II_A:

往 65 克(16S)-16-羟基-14-0-(叔-丁基二苯基甲硅烷基)原始霉素 II_A 在 700 毫升二氯甲烷中的溶液, 在 20℃ 氩气氛下缓慢加入 20.5 毫升二乙基氨基三氟化硫。在搅拌 3 小时后, 反应混合物缓慢倒入 1000 毫升饱和碳酸氢钠水溶液中。倾析有机相, 水相每次用 500 毫升二氯甲烷提取 2 次。合并有机相后, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压(2.7 千帕)下浓缩至干, 得到 67.62 克橙色固体。在戊烷中搅拌该固体, 过滤和在 20℃ 减压(2.7 千帕)下干燥后, 得到 65.55 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-(叔-丁基二苯基甲硅烷基)原始霉素 II_A, 呈橘黄色固体状。

¹H NMR 谱(400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.95-1.05 (mt: 6H); 1.05 (s: 9H); 1.13 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.28 (s: 3H); 1.80-2.10 (mt: 2H); 2.10-2.30 (mt: 1H); 2.65-2.85 (mt: 3H); 2.90-3.15 (mt: 2H); 3.95-4.10 (mt: 2H); 4.16 (mt: 1H); 4.28 (mt: 1H); 4.40-4.60 (mt: 2H); 4.99 (dd, J = 10 和 1.5 Hz: 1H); 5.05 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.50 (mt: 1H); 5.90 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.00 (宽 d, J = 17 Hz: 1H); 6.16 (t, J = 3 Hz: 1H); 6.61 (dd, J = 17 和 7 Hz: 1H); 7.02 (t, J = 5.5 Hz: 1H); 7.25-7.50 (mt: 6H); 7.58 (宽 d, J = 7 Hz: 2H); 7.67 (宽 d, J = 7 Hz: 2H); 7.89 (s: 1H)。

按照下述方式可以制备(16S)-16-羟基-14-0-(叔-丁基二苯基甲

硅烷基)原始霉素 II_A:

以与实施例 1 所述类似的方式操作,但是使用 10 克(16S)-16-羟基原始霉素 II_A在 100 毫升二氯甲烷中的溶液为原料,在 20℃氩气氛下滴加 13.2 毫升二异丙基乙基胺、19.7 毫升叔-丁基二苯基氯硅烷以及 0.46 克 4-二甲基氨基吡啶。在搅拌 20 小时和按照实施例 1 类似地处理后,得到 35 克栗色油,它用闪式色谱法纯化[洗脱剂:二氯甲烷/甲醇/乙腈(以体积计,96/2/2)]。得到 10.5 克(16S)-16-羟基-14-0-(叔-丁基二苯基甲硅烷基)原始霉素 II_A,呈浅褐色固体状。

¹H NMR 谱(400MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.90-1.05 (mt: 6H); 1.05-1.15 (mt: 15H); 1.90-2.05 (mt: 3H); 2.54 (mt: 1H); 2.66 (mt: 1H); 2.76 (mt: 1H); 2.82 (dd, J = 16 和 11 Hz: 1H); 3.11 (dd, J = 16 和 3 Hz: 1H); 3.28 (mt: 1H); 3.83 (宽 s: 1H); 4.00-4.15 (mt: 2H); 4.50 (mt: 1H); 4.57 (mt: 1H); 4.81 (mt: 1H); 4.94 (dd, J = 10 和 2 Hz: 1H); 5.38 (mt: 1H); 5.63 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.88 (dd, J = 16 和 1.5 Hz: 1H); 5.94 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.01 (t, J = 3 Hz: 1H); 6.34 (mt: 1H); 6.47 (dd, J = 16 和 5 Hz: 1H); 7.25-7.50 (mt: 6H); 7.62 (dd, J = 7 和 1.5 Hz: 2H); 7.68 (dd, J = 7 和 1.5 Hz: 2H); 8.06 (s: 1H)。

(16S)-16-羟基原始霉素 II_A可以根据 F. Le Goffic 及其同事的《Eur. J. Med.-Chimica Therapeutica》, 1-2 月, 16(1), 69-72(1981)制备。

实施例 9

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B甲磺酸盐

往 0.15 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B在 5 毫升甲醇中的溶液,在 20℃加入 2 毫升 0.1N 甲磺酸乙醇溶液。在搅拌 10 分钟后,反应混合物在减压(2.7 千帕)下浓缩至干,得到白色残留物,在 10 毫升醚中对其进行搅拌。在过滤、用 10 毫升乙醚清洗固体与在 20℃减压(2.7 千帕)干燥后,得到 0.15

克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B 甲磺酸盐, 呈白色固体状, 约 150℃ 熔化(分解)。

¹H NMR 谱(400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 计): 0.85 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 0.95 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.05 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.54 (mt: 1H); 1.75-2.00 (mt: 3H); 1.86 (s: 3H); 2.05-2.25 (mt: 2H); 2.30-2.45 (mt: 1H); 2.32 (s: 3H); 2.78 (mt: 1H); 3.05-3.45 (mt: 6H); 3.55-3.70 (mt: 3H); 3.72 (mt: 1H); 3.84 (mt: 1H); 3.90-4.05 (mt: 3H); 4.47 (mf: 2H); 4.70-4.80 (mt: 2H); 5.18 (减速的双重线, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5.55 (d, J = 9.5 Hz: 1H); 5.66 (mt: 1H); 5.81 (宽 d, J = 16 Hz: 1H); 6.00 (mt: 1H); 6.21 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.64 (dd, J = 16 和 5 Hz: 1H); 7.68 (宽 d, J = 7.5 Hz: 2H); 8.08 (宽 d, J = 7.5 Hz: 2H); 8.16 (mt: 1H); 8.55 (s: 1H); 9.95 (mf: 1H)。

按照下述方式制备(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B:

往 2 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(氯甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B 在 50 毫升四氢氟喃中的溶液, 在 20℃ 加入 0.44 克碘化钠和 0.5 毫升吗啉。在回流搅拌 17 小时后, 把反应混合物倒入 50 毫升水中, 然后每次用 50 毫升二氯甲烷提取 2 次。有机相合并, 每次用 100 毫升水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压(2.7 千帕)下浓缩至干, 得到 2.5 克残留物, 它用闪式色谱法纯化[洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇梯度(以体积计, 100/0.99/1 和 98/2)]。在戊烷中搅拌得到的固体, 过滤, 在 30℃ (90 帕)干燥, 得到 1.69 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B, 呈碎固体状, 约 120℃ 熔化(分解)。

¹H NMR 谱(400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.01 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.10 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.75-2.05 (mt: 5H); 1.95 (s: 3H); 2.16 (mt: 1H); 2.30-2.50 (mt: 1H); 2.44 (mt: 4H); 2.76 (mt: 1H); 3.05 (dt, J = 17 和 6 Hz: 1H); 3.29 (mt:

1H); 3.49 (mt: 1H); 3.55 (s: 2H); 3.71 (mt: 4H); 3.89 (mt: 1H); 4.09 (mt: 1H); 4.52 (mt: 1H); 4.79 (宽 d, $J = 10$ Hz: 1H); 4.83 (dd, $J = 9$ 和 3 Hz: 1H); 5.18 (减速的双重线, $J_{HF}=48$ Hz: 1H); 5.45 (d, $J = 9.5$ Hz: 1H); 5.70-5.85 (mt: 1H); 5.82 (宽 d, $J = 17$ Hz: 1H); 5.94 (mt: 1H); 6.06 (dt, $J = 9.5$ 和 5 Hz: 1H); 6.22 (d, $J = 16$ Hz: 1H); 6.52 (dd, $J = 17$ 和 5 Hz: 1H); 7.41 (d, $J = 8$ Hz: 2H); 7.98 (d, $J = 8$ Hz: 2H); 8.14 (s: 1H)。

按照下述方式可以制备 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(氯甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B:

往 5.32 克 (16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B (如实施例 1 中描述的方法制备) 在 150 毫升二氯甲烷和 2.1 毫升三乙胺中的溶液, 在 10 °C 加入 2.84 克 4-(氯甲基)苯甲酰氯和 0.095 克 4-二甲基氨基吡啶。在 20 °C 搅拌 20 小时后, 反应混合物相继地用 50 毫升水、50 毫升 5% 碳酸氢钠水溶液、30 毫升水和 30 毫升饱和氯化钠水溶液洗涤。有机相用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干。得到 7.2 克浅褐色残留物, 它用闪式色谱法纯化 [洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇/乙腈梯度 (以体积计 99/0.5/0.5 和 98/1/1)]。得到 4.5 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(氯甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B, 呈浅黄色固体。

¹H NMR 谱 (400 MHz, CDCl₃, δ , 以 ppm 计): 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.01 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.10 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.75-2.05 (mt: 5H); 1.95 (s: 3H); 2.16 (mt: 1H); 2.40 (mt: 1H); 2.76 (mt: 1H); 3.04 (dt, $J = 17$ 和 6 Hz: 1H); 3.29 (mt: 1H); 3.49 (mt: 1H); 3.88 (mt: 1H); 4.09 (mt: 1H); 4.53 (mt: 1H); 4.62 (s: 2H); 4.78 (dd, $J = 10$ 和 2 Hz: 1H); 4.83 (dd, $J = 9$ 和 3 Hz: 1H); 5.18 (减速的双重线, $J_{HF} = 48$ Hz: 1H); 5.44 (d, $J = 9.5$ Hz: 1H); 5.75-5.85 (mt: 1H); 5.82 (dd, $J = 17$ 和 2 Hz: 1H); 5.94 (mt: 1H); 6.06 (dt, $J = 9.5$ 和 5 Hz: 1H); 6.22 (d, $J = 16$ Hz: 1H); 6.52 (dd, $J = 17$ 和 5 Hz: 1H); 7.47 (d, $J = 8$ Hz: 2H); 8.02 (d, $J = 8$ Hz: 2H); 8.14 (s: 1H)。

实施例 10

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(咪唑-1-基甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B

以与实施例 9 所述类似的方式操作,但是使用 0.499 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(氯甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B(如实施例 9 所述制备)在 30 毫升四氢呋喃中的溶液为原料,在 20℃加入 0.11 克碘化钠和 0.099 克咪唑。在回流搅拌 17 小时和按照实施例 9 类似处理后,得到 0.5 克黄色固体,它用闪式色谱法纯化[洗脱剂:二氯甲烷/甲醇(以体积计,97/3)]。在醚中搅拌得到的固体,过滤与在 20℃(90 帕)下干燥后,得到 0.289 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(咪唑-1-基甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B,呈黄色固体状,到 136℃熔化(分解)。

¹H NMR 谱(400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.01 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.10 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.75-2.05 (mt: 5H); 1.95 (s: 3H); 2.16 (mt: 1H); 2.39 (mt: 1H); 2.76 (mt: 1H); 3.04 (td, J = 17 和 6 Hz: 1H); 3.28 (mt: 1H); 3.49 (mt: 1H); 3.87 (mt: 1H); 4.08 (mt: 1H); 4.53 (mt: 1H); 4.78 (宽 d, J = 10 Hz: 1H); 4.83 (dd, J = 9 和 3 Hz: 1H); 5.17 (减速的双重线, J_{HF}=48 Hz: 1H); 5.19 (s; 2H); 5.43 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.78 (mt: 1H); 5.82 (dd, J = 17 和 1.5 Hz: 1H); 5.94 (mt: 1H); 6.05 (mt: 1H); 6.22 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.52 (dd, J = 17 和 5 Hz: 1H); 6.90 (s: 1H); 7.13 (s: 1H); 7.20 (d, J = 8 Hz: 2H); 7.58 (s: 1H); 8.01 (d, J = 8 Hz: 2H); 8.14 (s: 1H)。

实施例 11

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B

以与实施例 9 所述类似的方式操作,但是使用 2 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(氯甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B(如实施例 9 所述制备)在 90 毫升四氢呋喃中的溶液为原料,在 20℃加入 0.44 克碘化钠和 0.65 毫升甲基哌嗪在 10 毫升四氢呋喃中的溶液。在回流搅拌 20 小

时和按照实施例 9 类似处理后, 得到 2.4 克残留物, 它用闪式色谱法纯化[洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇(以体积计, 99/1)]。在 15 毫升醚中搅拌得到的固体, 过滤与在 20℃ (90 帕) 下干燥, 得到 1 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基) 苯甲酰基]原始霉素 II_B, 呈微黄色固体状, 约 160℃ 融化(分解)。

¹H NMR 谱(400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.01 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.10 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.75-2.25 (mt: 6H); 1.95 (s: 3H); 2.30-2.50 (mt: 1H); 2.40 (s: 3H); 2.62 (mf: 8H); 2.76 (mt: 1H); 3.04 (dt, J = 17 和 6 Hz: 1H); 3.29 (mt: 1H); 3.49 (mt: 1H); 3.59 (s; 2H); 3.88 (mt: 1H); 4.08 (mt: 1H); 4.52 (mt: 1H); 4.79 (宽 d, J = 10 Hz: 1H); 4.83 (dd, J = 9 和 3 Hz: 1H); 5.18 (减速的双重线, J_{mf} = 48 Hz: 1H); 5.44 (d, J = 9.5 Hz: 1H); 5.70-5.85 (mt: 1H); 5.82 (dd, J = 17 和 1.5 Hz: 1H); 5.95 (mt: 1H); 6.05 (dt, J = 9.5 和 6 Hz: 1H); 6.22 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.52 (dd, J = 17 和 5 Hz: 1H); 7.40 (d, J = 8.5 Hz: 2H); 7.97 (d, J = 8.5 Hz: 2H); 8.14 (s: 1H)。

实施例 12

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(二乙基氨基甲基) 苯甲酰基]原始霉素 II_B

以与实施例 9 所述类似的方式操作, 但是使用 0.55 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(氯甲基) 苯甲酰基]原始霉素 II_B (如实施例 9 所述制备) 在 30 毫升四氢呋喃中的溶液为原料, 在 20℃ 加入 0.12 克碘化钠和 0.17 毫升二乙基胺。在回流搅拌 15.5 小时和按照实施例 9 类似处理后, 得到残留物, 它用闪式色谱法纯化[洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇(以体积计, 95/5)]。在 20 毫升戊烷中搅拌得到的固体, 过滤与在 20℃ (90 帕) 下干燥后, 得到 0.14 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(二乙基氨基甲基) 苯甲酰基]原始霉素 II_B, 呈微黄色固体状, 约 150℃ 融化(分解)。

¹H NMR 谱(400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96 (d, J = 6.5 Hz:

3H); 1.03 (mt: 9H); 1.09 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.75-2.05 (mt: 5H); 1.95 (s: 3H); 2.16 (mt: 1H); 2.40 (mt: 1H); 2.52 (q, $J = 7$ Hz: 4H); 2.77 (mt: 1H); 3.05 (td, $J = 17$ 和 6 Hz: 1H); 3.28 (mt: 1H); 3.48 (mt: 1H); 3.61 (s: 2H); 3.89 (mt: 1H); 4.09 (mt: 1H); 4.53 (mt: 1H); 4.79 (宽 d, $J = 10$ Hz: 1H); 4.82 (dd, $J = 9$ 和 3 Hz: 1H); 5.17 (减速的双重线, $J_{HF} = 48$ Hz: 1H); 5.44 (d, $J = 9$ Hz: 1H); 5.77 (mt: 1H); 5.82 (dd, $J = 17$ 和 1.5 Hz: 1H); 5.92 (mt: 1H); 6.05 (mt: 1H); 6.21 (d, $J = 6$ Hz: 1H); 6.50 (dd, $J = 16$ 和 5 Hz: 1H); 7.42 (d, $J = 8$ Hz: 2H); 7.96 (d, $J = 8$ Hz: 2H); 8.14 (s: 1H)。

实施例 13

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0- {4- [((2S)-2-羟基甲基)吡咯烷-1-基甲基]苯甲酰基} 原始霉素 II_B

以与实施例 9 所述类似的方式操作, 但是使用 1 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(氟甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B (如实施例 9 所述制备) 在 45 毫升四氢呋喃中的溶液为原料, 在 20℃ 加入 0.22 克碘化钠和 0.29 毫升 L-脯氨酸 (prolinol) 在 5 毫升四氢呋喃中的溶液。在回流搅拌 12 小时和按照实施例 9 类似处理后, 得到 1.25 克残留物, 它用闪式色谱法纯化 [洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 (以体积计 98/2)]。在 10 毫升醚中搅拌得到的固体, 过滤与在 20℃ (90 帕) 下干燥后, 得到 0.4 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0- {4- [((2S)-2-羟基甲基)吡咯烷-1-基甲基]苯甲酰基} 原始霉素 II_B, 呈白色固体状, 约 158℃ 融化 (分解)。

¹H NMR 谱 (400 MHz, CDCl₃, δ , 以 ppm 计): 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.01 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H), 1.10 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.55-2.05 (mt: 8H); 1.96 (s: 3H); 2.17 (mt: 1H); 2.29 (mt: 1H); 2.41 (mt: 1H); 2.77 (mt: 2H); 2.96 (mt: 1H); 3.05 (td, $J = 17$ 和 6 Hz: 1H); 3.29 (mt: 1H); 3.40-3.55 (mt: 3H); 3.66 (dd, $J = 11$ 和 4 Hz: 1H); 3.88 (mt: 1H); 4.02 (d, $J = 13$ Hz: 1H); 4.09 (mt: 1H); 4.53 (mt: 1H); 4.79 (dd, $J = 10$ 和 2 Hz: 1H); 4.83 (dd, $J = 9$ 和 3 Hz: 1H);

5.18 (减速的双重线, $J_{\text{HF}} = 48 \text{ Hz}$: 1H); 5.45 (d, $J = 9.5 \text{ Hz}$: 1H); 5.78 (mt: 1H); 5.82 (dd, $J = 16$ 和 2 Hz : 1H); 5.95 (mt: 1H); 6.05 (mt: 1H); 6.22 (d, $J = 16 \text{ Hz}$: 1H); 6.52 (dd, $J = 16$ 和 5 Hz : 1H); 7.38 (d, $J = 8 \text{ Hz}$: 2H); 7.98 (d, $J = 8 \text{ Hz}$: 2H); 8.14 (s: 1H)。

实施例 14

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(2-吡啶甲基氨基甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B

以与实施例 9 所述类似的方式操作, 但是使用 2 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(氯甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B (如实施例 9 所述制备) 在 20 毫升四氢呋喃中的溶液为原料, 在 20℃ 加入 0.44 克碘化钠和 1.2 毫升 2-(氨基甲基)吡啶。在回流搅拌 17 小时和按照实施例 9 类似处理后, 得到 2.1 克深黄色固体, 它相继用闪式色谱法纯化两次 [洗脱剂: 分别为二氯甲烷/甲醇/乙腈 (以体积计 92/4/4 和 95/2.5/2.5)]。得到的固体在醚中搅拌, 过滤与在 20℃ (90 帕) 下干燥后, 得到 1.59 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(2-吡啶甲基氨基甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B, 呈白色固体状, 约 106℃ 融化 (分解)。

¹H NMR 谱 (400 MHz, CDCl₃, δ , 以 ppm 计): 0.96 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$: 3H); 1.01 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$: 3H); 1.10 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$: 3H); 1.75-2.05 (mt: 5H); 1.95 (s: 3H); 2.16 (mt: 1H); 2.40 (mt: 1H); 2.77 (mt: 1H); 3.05 (dt, $J = 17$ 和 6 Hz : 1H); 3.29 (mt: 1H); 3.49 (mt: 1H); 3.90 (mt: 1H); 3.92 (s: 2H); 3.93 (s: 2H); 4.10 (mt: 1H); 4.53 (mt: 1H); 4.79 (dd, $J = 10$ 和 2 Hz : 1H); 4.83 (dd, $J = 9$ 和 3.5 Hz : 1H); 5.18 (减速的双重线, $J_{\text{HF}} = 48 \text{ Hz}$: 1H); 5.45 (d, $J = 9 \text{ Hz}$: 1H); 5.79 (mt: 1H); 5.82 (dd, $J = 16$ 和 2 Hz : 1H); 5.92 (mt: 1H); 6.06 (mt: 1H); 6.22 (d, $J = 16 \text{ Hz}$: 1H); 6.51 (dd, $J = 16$ 和 5 Hz : 1H); 7.18 (dd, $J = 8$ 和 5 Hz : 1H); 7.30 (d, $J = 8 \text{ Hz}$: 1H); 7.45 (d, $J = 9 \text{ Hz}$: 2H); 7.65 (dt, $J = 8$ 和 2 Hz : 1H); 7.99 (d, $J = 8 \text{ Hz}$: 2H); 8.14 (s: 1H); 8.58 (宽 d, $J = 5 \text{ Hz}$: 1H)。

实施例 15

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-[4-(吡咯烷-1-基)苯甲酰基]原始霉素 II_B

以与实施例 9 所述类似的方式操作,但是使用 1 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-[4-(氯甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B(如实施例 9 所述制备)在 50 毫升四氢呋喃中的溶液为原料,在 20℃加入 0.22 克碘化钠和 0.24 毫升吡咯烷。在回流搅拌 7 小时和按照实施例 9 类似处理后,得到残留物,它用闪式色谱法纯化[洗脱剂:二氯甲烷/甲醇(以体积计,99/1)]。于是在 10 毫升戊烷中搅拌、过滤与在 20℃(90 帕)下干燥后,得到 0.4 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-[4-(吡咯烷-1-基)苯甲酰基]原始霉素 II_B,呈黄色固体状,约 170℃融化(分解)。

¹H NMR 谱 (400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.01 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.10 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.70-2.05 (mt: 5H); 1.81 (mt: 4H); 1.95 (s: 3H); 2.16 (mt: 1H); 2.40 (mt: 1H); 2.53 (mt: 4H); 2.76 (mt: 1H); 3.04 (td, J = 17 和 6 Hz: 1H); 3.28 (mt: 1H); 3.48 (mt: 1H); 3.68 (s: 2H); 3.88 (mt: 1H); 4.09 (mt: 1H); 4.53 (mt: 1H); 4.79 (dd, J = 10 和 1 Hz: 1H); 4.83 (dd, J = 9 和 3 Hz: 1H); 5.17 (减速的双重线, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5.45 (d, J = 9.5 Hz: 1H); 5.77 (mt: 1H); 5.81 (dd, J = 17 和 1.5 Hz: 1H); 5.95 (mt: 1H); 6.05 (mt: 1H); 6.22 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.51 (dd, J = 17 和 5 Hz: 1H); 7.42 (d, J = 8 Hz: 2H); 7.97 (d, J = 8 Hz: 2H); 8.14 (s: 1H)。

实施例 16

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-[4-(哌啶-1-基)苯甲酰基]原始霉素 II_B

以与实施例 9 所述类似的方式操作,但是使用 0.75 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-[4-(氯甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B(如实施例 9 所述制备)在 20 毫升四氢呋喃中的溶液为原料,在 20℃加入 0.16 克碘化钠和 0.22 毫升哌啶。在 66℃搅拌 15 小时和按照实施例 9 类似处理后,得到 1 克黄色固体,它用闪式色谱法纯化[洗脱剂:二氯甲烷/甲

醇(以体积计, 97/3)]. 于是在乙醚中搅拌, 然后在戊烷中搅拌, 过滤与在 20℃ (90 帕) 下干燥后, 得到 0.33 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(哌啶-1-基) 苯甲酰基] 原始霉素 II_B, 呈白色固体状, 约 110℃ 融化(分解)。

¹H NMR 谱(400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.01 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.10 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.35-1.70 (mt: 6H); 1.75 -2.05 (mt: 5H); 1.95 (s: 3H); 2.16 (mt: 1H); 2.30-2.50 (mt: 5H); 2.76 (mt: 1H); 3.05 (td, J = 17 和 6 Hz: 1H); 3.29 (mt: 1H); 3.49 (mt: 1H); 3.52 (s: 2H); 3.89 (mt: 1H); 4.09 (mt: 1H); 4.53 (mt: 1H); 4.79 (dd, J = 10 和 1.5 Hz: 1H); 4.83 (dd, J = 9 和 3 Hz: 1H); 5.18 (减速的双重线, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5.45 (d, J = 9.5 Hz: 1H); 5.77 (mt: 1H); 5.82 (dd, J = 16 和 2 Hz: 1H); 5.93 (mt: 1H); 6.05 (mt: 1H); 6.22 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.51 (dd, J = 16 和 5 Hz: 1H); 7.40 (d, J = 8 Hz: 2H); 7.97 (d, J = 8 Hz: 2H); 8.14 (s: 1H)。

实施例 17

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0- {4-[(2-羟基乙基) 氨基甲基] 苯甲酰基} 原始霉素 II_B

以与实施例 9 所述类似的方式操作, 但是使用 0.8 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(氯甲基) 苯甲酰基] 原始霉素 II_B (如实施例 9 述制备) 在 20 毫升四氢呋喃中的溶液、0.17 克碘化钠和 0.14 毫升乙醇胺为原料, 在回流搅拌 16 小时与按照实施例 9 类似处理后, 得到 0.8 克浅褐色固体, 它用闪式色谱法纯化[洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇梯度(以体积计 95/5 和 90/10)]. 在醚中搅拌, 过滤与(90 帕)干燥后, 得到 0.36 克白色固体, 它再用 5 微米 Hypersil® 柱高效液相色谱纯化(柱直径=2 厘米, 柱长=25 厘米)[洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇梯度(以体积计, 97/3)]. 得到 0.129 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0- {4-[(2-羟基乙基) 氨基甲基] 苯甲酰基} 原始霉素 II_B, 呈白色固体状, 约 194℃ 融化(分解)。

^1H NMR 谱(400 MHz, CDCl_3 , δ , 以 ppm 计): 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.09 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.70–2.05 (mt: 5H); 1.95 (s: 3H); 2.16 (mt: 1H); 2.39 (mt: 1H); 2.76 (mt: 1H); 2.81 (t, $J = 5.5$ Hz: 2H); 3.04 (td, $J = 17$ 和 6 Hz: 1H); 3.28 (mt: 1H); 3.48 (mt: 1H); 3.67 (t, $J = 5.5$ Hz: 2H); 3.85–3.95 (mt: 1H); 3.88 (s: 2H); 4.09 (mt: 1H); 4.52 (mt: 1H); 4.78 (宽 d, $J = 10$ Hz: 1H); 4.82 (dd, $J = 9$ 和 3 Hz: 1H); 5.17 (减速的双重线, $J_{\text{HF}} = 48$ Hz: 1H); 5.44 (d, $J = 9.5$ Hz: 1H); 5.78 (mt: 1H); 5.81 (宽 d, $J = 16$ Hz: 1H); 5.93 (mt: 1H); 6.05 (mt: 1H); 6.22 (d, $J = 16$ Hz: 1H); 6.51 (dd, $J = 16$ 和 5 Hz: 1H); 7.40 (d, $J = 8$ Hz: 2H); 7.99 (d, $J = 8$ Hz: 2H); 8.13 (s: 1H)。

实施例 18

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0- {4-[(2-二乙基氨基)乙基硫代甲基]苯甲酰基} 原始霉素 II_B

往 0.46 毫升 2-二乙基氨基乙硫醇在 10 毫升四氢呋喃中的溶液, 在 0℃ 加入 0.82 毫升丁基锂溶液(在己烷中, 2.5M)。在搅拌 15 分钟后, 在 15 分钟内滴加 1.4 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(氯甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B(如实施例 9 所述制备)在 15 毫升四氢呋喃中的溶液。在 0℃ 搅拌 6.5 小时和 20℃ 搅拌 15 小时后, 滴加如前面预先制备的溶液, 但使用 0.153 毫升 2-二乙基氨基乙硫醇和 0.205 毫升丁基锂溶液(在己烷中, 2.5M)在 0.5 毫升四氢呋喃中的溶液为原料。在 20℃ 搅拌 3.5 小时后, 反应混合物在减压(2.7 千帕)下浓缩至干, 得到的残留物溶于 20 毫升二氯甲烷中。这种溶液用 50 毫升水洗涤, 然后倾析。水相用 20 毫升二氯甲烷提取。合并有机相, 再每次用 70 毫升水洗涤 2 次, 用硫酸镁干燥, 过滤, 在减压(2.7 千帕)下浓缩至干, 得到 1.6 克黄色固体, 它用闪式色谱法纯化[洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇/乙腈(以体积计, 92/4/4)]。在戊烷中搅拌, 过滤和于 20℃ 干燥(2.7 千帕)后, 于是得到 0.926 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0- {4-[(2-二乙基氨基)乙基硫代甲基]苯甲酰基} 原始霉素 II_B, 呈浅褐色固体, 约

84℃ 融化(分解)。

^1H NMR 谱(400 MHz, CDCl_3 , δ , 以 ppm 计): 0.90-1.05 (mt: 12H); 1.10 (d, $J=6.5$ Hz: 3H); 1.75-2.05 (mt: 5H); 1.96 (s: 3H); 2.16 (mt: 1H); 2.40 (mt: 1H); 2.50 (mt: 6H); 2.62 (mt: 2H); 2.76 (mt: 1H); 3.05 (dt, $J=17$ 和 6 Hz: 1H); 3.29 (mt: 1H); 3.49 (mt: 1H); 3.77 (s: 2H); 3.89 (mt: 1H); 4.09 (mt: 1H); 4.53 (mt: 1H); 4.78 (dd, $J=10$ 和 1.5 Hz: 1H); 4.83 (dd, $J=9$ 和 3 Hz: 1H); 5.17 (减速的双重线, $J_{\text{HF}}=48$ Hz: 1H); 5.45 (d, $J=9$ Hz: 1H); 5.78 (mt: 1H); 5.82 (dd, $J=17$ 和 1.5 Hz: 1H); 5.92 (mt: 1H); 6.05 (mt: 1H); 6.22 (d, $J=16$ Hz: 1H); 6.52 (dd, $J=17$ 和 5 Hz: 1H); 7.40 (d, $J=8.5$ Hz: 2H); 7.97 (d, $J=8.5$ Hz: 2H); 8.14 (s: 1H)。

实施例 19

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(羧甲基硫代甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B

往 0.4 毫升巯基乙酸在 10 毫升四氢呋喃中的溶液, 在 0℃ 加入 4.64 毫升丁基锂溶液(在己烷中, 2.5M)。在搅拌 15 分钟后, 将反应混合物的温度降低到 -50℃, 缓慢滴加 2 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(氯甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B(如实施例 9 所述制备)在 10 毫升四氢呋喃中的溶液。在 -50℃ 搅拌 3 小时和 20℃ 搅拌 15 小时后, 重新将反应混合物的温度降低到 -50℃, 滴加如前面于 -50℃ 预先制备的溶液, 但使用 0.2 毫升巯基乙酸和 2.32 毫升丁基锂溶液(在己烷中, 2.5M)在 5 毫升四氢呋喃中的溶液为原料。在 -50℃ 搅拌 5 小时后, 反应混合物被倒入 100 毫升水中, 通过加入 0.1N 盐酸水溶液将 pH 调节到 3-4。在加入 20 毫升二氯甲烷和 20 毫升氯化钠饱和水溶液后, 倾析有机相, 水相用 20 毫升二氯甲烷提取。合并有机相, 用硫酸镁干燥, 过滤, 在减压(2.7 千帕)下浓缩至干, 得到 2.1 克黄色固体, 它用闪式色谱法纯化[洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇/乙腈(以体积计, 90/5/5)]。在醚中搅拌, 过滤和于 20℃ 干燥(90 帕)后, 于是得到 0.21 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(羧甲基硫代甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B, 呈黄

色固体, 约 142℃ 熔化(分解)。

^1H NMR 谱 (400 MHz, CDCl_3 , δ , 以 ppm 计): 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.10 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.75–2.05 (mt: 5H); 1.95 (s: 3H); 2.17 (mt: 1H); 2.39 (mt: 1H); 2.76 (mt: 1H); 3.05 (dt, $J = 17$ 和 6 Hz: 1H); 3.08 (s: 2H); 3.28 (mt: 1H); 3.50 (mt: 1H); 3.88 (mt: 1H); 3.88 (s: 2H); 4.10 (mt: 1H); 4.52 (mt: 1H); 4.78 (dd, $J = 10$ 和 2 Hz: 1H); 4.83 (dd, $J = 9$ 和 3.5 Hz: 1H); 5.19 (减速的双重线, $J_{\text{HF}} = 48$ Hz: 1H); 5.44 (d, $J = 9$ Hz: 1H); 5.78 (mt: 1H); 5.83 (dd, $J = 16$ 和 2 Hz: 1H); 6.00 (mt: 1H); 6.05 (mt: 1H); 6.22 (d, $s = 16$ Hz: 1H); 6.52 (dd, $J = 16$ 和 5 Hz: 1H); 7.41 (d, $J = 8$ Hz: 2H); 7.97 (d, $J = 8$ Hz: 2H); 8.16 (s: 1H)。

实施例 20

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0- {4-[(2-二乙基氨基)乙氧基甲基]苯甲酰基} 原始霉素 II_B

往 1 克 (16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B (如实施例 1 所述制备) 在 15 毫升二氯甲烷中的溶液, 在 20℃ 加入 0.6 克 4-((2-二乙基氨基)乙氧基甲基)苯甲酸、0.05 克 4-二甲基氨基吡啶、0.43 克 N,N'-二环己基碳化二亚胺和 2 克硫酸镁。在 20℃ 搅拌 40 小时后, 加入 0.24 克 4-((2-二乙基氨基)乙氧基甲基)苯甲酸、0.025 克 4-二甲基氨基吡啶和 0.2 克 N,N'-二环己基碳化二亚胺。在 20℃ 再搅拌 3 小时后, 过滤反应混合物, 不溶物用 20 毫升二氯甲烷清洗。滤液每次用 100 毫升水洗涤 3 次, 用硫酸镁干燥, 过滤, 再在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干, 得到 1.5 克浅褐色固体, 它用闪式色谱法纯化 [洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇/乙腈梯度 (以体积计, 90/5/5 和 84/8/8)]。在 20 毫升醚中搅拌, 过滤和干燥后, 于是得到 0.86 克白色固体, 它在 20 毫升二氯甲烷中制成溶液。得到的溶液每次用 50 毫升饱和碳酸氢钠水溶液洗涤两次, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在 20℃ 减压 (2.7 千帕) 下浓缩, 得到 0.67 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0- {4-[(2-二乙基氨基)乙氧基甲基]苯

甲酰基} 原始霉素 II_B, 呈白色固体状, 约 76℃ 熔化(分解)。

¹H NMR 谱(400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.01 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.05 (t, J = 7 Hz: 6H); 1.10 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.75-2.05 (mt: 5H); 1.95 (s: 3H); 2.16 (mt: 1H); 2.40 (mt: 1H); 2.60 (q, J = 7 Hz: 4H); 2.72 (t, J = 6.5 Hz: 2H); 2.77 (mt: 1H); 3.04 (dt, J = 17.5 和 6 Hz: 1H); 3.29 (mt: 1H); 3.49 (mt: 1H); 3.59 (t, J = 6.5 Hz: 2H); 3.89 (mt: 1H); 4.09 (mt: 1H); 4.53 (mt: 1H); 4.59 (s: 2H); 4.79 (dd, J = 10 和 2 Hz: 1H); 4.83 (dd, J = 9 和 3.5 Hz: 1H); 5.18 (减速的双重线, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5.45 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.78 (mt: 1H); 5.82 (dd, J = 17 和 2 Hz: 1H); 5.92 (mt: 1H); 6.05 (mt: 1H); 6.22 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.51 (dd, J = 17 和 5 Hz: 1H); 7.41 (d, J = 8 Hz: 2H); 7.99 (d, J = 8 Hz: 2H); 8.14 (s: 1H)。

按照下述方式可以制备 4-[(2-二乙基氨基)乙氧基甲基]苯甲酸:

往 3.67 克 4-[(2-二乙基氨基)乙氧基甲基]苯甲酸甲酯在 50 毫升甲醇中的溶液, 在 20℃ 加入 28 毫升 1N 氢氧化钠水溶液。在 20℃ 搅拌 2.5 小时后, 通过加入 29 毫升 1N 盐酸水溶液将反应混合物的 pH 调节到 5。反应混合物在减压(2.7 千帕)下浓缩至干, 得到的残留物在 50 毫升甲醇中进行搅拌。在过滤掉不溶物后, 滤液在减压(2.7 千帕)下浓缩至干, 得到的残留物在 50 毫升二氯甲烷中进行搅拌。在过滤掉不溶物后, 滤液在 20℃ 减压(2.7 千帕)下浓缩至干, 得到 3.5 克 4-[(2-二乙基氨基)乙氧基甲基]苯甲酸, 呈黄色油状。

¹H NMR 谱(300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 计): 1.07 (t, J = 7.5 Hz: 6H); 2.79 (q, J = 7.5 Hz: 4H); 2.93 (t, J = 6.5 Hz: 2H); 3.66 (t, J = 6.5 Hz: 2H); 4.57 (s: 2H); 7.42 (d, J = 8 Hz: 2H); 7.92 (d, J = 8 Hz: 2H)。

按照下述方式可以制备 4-[(2-二乙基氨基)乙氧基甲基]苯甲酸甲酯:

往 5.8 毫升 N,N-二乙基乙醇胺在 15 毫升二甲基甲酰胺中的溶液,

在 0℃ 加入 2.64 克氯化钠(在凡士林油中, 60 重量%)。在 0℃ 搅拌 1 小时后, 在 20 分钟内滴加 10 克 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯在 10 毫升二甲基甲酰胺中的溶液, 然后加入 50 毫升二甲基甲酰胺。在 20℃ 搅拌 17 小时后, 加入 100 毫升甲醇, 然后反应混合物在减压(2.7 千帕)下浓缩至干, 得到的黄色油被稀释在 200 毫升醋酸乙酯中。得到的溶液用 300 毫升水洗涤。倾析水相后, 用 100 毫升醋酸乙酯提取。合并有机相, 每次用 500 毫升水洗涤两次, 用硫酸镁干燥, 过滤, 再在减压(2.7 千帕)下浓缩至干, 得到 10 克黄色油, 它用闪式色谱法纯化[洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇梯度(以体积计, 96/4 和 90/10)]。于是得到 3.67 克 4-[(2-二乙基氨基)乙氧基甲基]苯甲酸甲酯, 呈黄色油状。

^1H NMR 谱(400 MHz, CDCl_3 , δ , 以 ppm 计): 1.02 (t, $J = 7.5$ Hz: 6H); 2.58 (q, $J = 7.5$ Hz: 4H); 2.70 (t, $J = 6$ Hz: 2H); 3.57 (t, $J = 6$ Hz: 2H); 3.88 (s: 3H); 4.56 (s: 2H); 7.38 (d, $J = 8$ Hz: 2H); 7.99 (d, $J = 8$ Hz: 2H)。

实施例 21

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[3-(吗啉-4-基甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B

与实施例 9 所述类似的方式操作, 但是使用 1 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[3-(氟甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B 在 25 毫升四氢呋喃中的溶液为原料, 在 20℃ 加入 0.212 克碘化钠和 0.253 克吗啉。在回流搅拌 16 小时和按照实施例 9 类似处理后, 得到 1 克黄色固体, 它用闪式色谱法纯化[洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇/乙腈梯度(以体积计 100/0/0, 然后 98/1/1)]。于是得到 0.8 克黄色固体, 它在 10 毫升醚中搅拌, 过滤与在 20℃ (90 帕)下干燥后, 得到 0.68 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[3-(吗啉-4-基甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B, 呈白色固体状, 约 198℃ 融化(分解)。

^1H NMR 谱(400 MHz, CDCl_3 , δ , 以 ppm 计): 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.01 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.10 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.75-2.05 (mt: 5H); 1.96 (s: 3H); 2.17 (mt: 1H); 2.35-2.50 (mt: 1H); 2.46

(mt: 4H); 2.76 (mt: 1H); 3.05 (td, $J = 17$ 和 6 Hz: 1H); 3.29 (mt: 1H); 3.45-3.60 (mt: 1H); 3.54 (s: 2H); 3.72 (mt: 4H); 3.88 (mt: 1H); 4.10 (mt: 1H); 4.53 (mt: 1H); 4.79 (dd, $J = 10$ 和 1.5 Hz: 1H); 4.83 (dd, $J = 9$ 和 3 Hz: 1H); 5.18 (减速的双重线, $J_{HF} = 48$ Hz: 1H); 5.45 (d, $J = 9$ Hz: 1H); 5.79 (mt: 1H); 5.82 (dd, $J = 17$ 和 2 Hz: 1H); 5.93 (mt: 1H); 6.06 (mt: 1H); 6.22 (d, $J = 16$ Hz: 1H); 6.52 (dd, $J = 17$ 和 5 Hz: 1H); 7.40 (t, $J = 8$ Hz: 1H); 7.56 (宽 d, $J = 8$ Hz: 1H); 7.92 (宽 d, $J = 8$ Hz: 1H); 7.96 (宽 s: 1H); 8.14 (s: 1H)。

按照下述方式可以制备(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[3-(氯甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B

往 5 克(16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B(如实施例 1 所述制备)在 250 毫升二氯甲烷中的溶液,在 20℃加入 2 毫升三乙胺、2 毫升 3-(氯甲基)苯甲酰氯和 0.23 克 4-二甲基氨基吡啶。在 20℃搅拌 24 小时后,反应混合物每次用 120 毫升水洗涤 3 次,用硫酸镁干燥,过滤,然后在减压(2.7 千帕)下浓缩至干,得到的黄色固体在 50 毫升醚中搅拌。过滤固体,每次用 10 毫升乙醚清洗 2 次与在 20℃减压(2.7 千帕)下干燥后,得到 5.56 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[3-(氯甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B,呈白色固体状,约 190℃熔化(分解)。

¹H NMR 谱(400 MHz, CDCl₃, δ , 以 ppm 计): 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.01 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.10 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.80-2.05 (mt: 5H); 1.96 (s: 3H); 2.17 (mt: 1H); 2.40 (mt: 1H); 2.76 (mt: 1H); 3.05 (dt, $J = 17$ 和 6 Hz: 1H); 3.29 (mt: 1H); 3.50 (mt: 1H); 3.88 (mt: 1H); 4.10 (mt: 1H); 4.53 (mt: 1H); 4.63 (s: 2H); 4.79 (dd, $J = 10$ 和 2 Hz: 1H); 4.84 (dd, $J = 9$ 和 3 Hz: 1H); 5.18 (减速的双重线, $J_{HF} = 48$ Hz: 1H); 5.45 (d, $J = 9.5$ Hz: 1H); 5.75-5.85 (mt: 1H); 5.82 (dd, $J = 16$ 和 1.5 Hz: 1H); 5.92 (mt: 1H); 6.07 (dt, $J = 9.5$ 和 5 Hz: 1H); 6.23 (d, $J = 16$ Hz: 1H); 6.52 (dd, $J = 16$ 和 5 Hz: 1H); 7.46 (t, $J = 8$ Hz: 1H); 7.61 (宽 d, $J = 8$

Hz: 1H); 7.99 (宽 d, $J = 8$ Hz: 1H); 8.04 (宽 s: 1H); 8.14 (s: 1H)。

实施例 22

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[3-(咪唑-1-基甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B 甲磺酸盐

往 0.450 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[3-(咪唑-1-基甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B 在 10 毫升乙醇中的溶液, 在 20℃ 加入 6.28 毫升 0.1N 甲磺酸乙醇溶液。在搅拌 10 分钟后, 反应混合物在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干, 得到残留物, 它在 7 毫升醚中搅拌。过滤, 每次用 2 毫升乙醚洗涤固体 2 次与在减压 (2.7 千帕) 下干燥后, 得到 0.479 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[3-(咪唑-1-基甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B 甲磺酸盐, 呈白色固体状, 约 160℃ 融化(分解)。

¹H NMR 谱 (400 MHz, CDCl₃, δ , 以 ppm 计): 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.11 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.75-2.05 (mt: 5H); 1.96 (s: 3H); 2.17 (mt: 1H); 2.37 (mt: 1H); 2.77 (mt: 1H); 2.86 (s: 3H); 3.05 (mt: 1H); 3.29 (mt: 1H); 3.53 (mt: 1H); 3.85 (mt: 1H); 4.11 (mt: 1H); 4.53 (mt: 1H); 4.80 (宽 d, $J = 10$ Hz: 1H); 4.84 (dd, $J = 9$ 和 3 Hz: 1H); 5.18 (减速的双重线, $J_{HF} = 48$ Hz: 1H); 5.35-5.50 (mt: 3H); 5.82 (mt: 1H); 5.86 (宽 d, $J = 17$ Hz: 1H); 6.07 (mt: 1H); 6.11 (mt: 1H); 6.22 (d, $J = 16$ Hz: 1H); 6.55 (dd, $J = 17$ 和 5 Hz: 1H); 7.10 (宽 s: 1H); 7.43 (宽 s: 1H); 7.54 (mt: 2H); 7.95 (宽 s: 1H); 8.09 (mt: 1H); 8.12 (s: 1H); 9.11 (宽 s: 1H)。

按照下述方式可以制备 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[3-(咪唑-1-基甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B:

以与实施例 9 所述类似的方式操作, 但是使用 1.2 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[3-(氟甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B (如实施例 21 所述制备) 在 30 毫升四氢呋喃中的溶液为原料, 在 20℃ 加入 0.263 克碘化钠和 0.238 克咪唑。在回流搅拌 16 小时和按照实施例 9 类似处理

后, 得到 0.9 克黄色固体, 它用闪式色谱法纯化[洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇/乙腈梯度(以体积计 98/1/1、96/2/2 然后 95/5/5)]. 于是得到 0.53 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[3-(咪唑-1-基甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B, 呈黄色固体状, 约 125℃ 融化(分解)。

¹H NMR 谱(400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.00 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.10 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.75-2.05 (mt: 5H); 1.95 (s: 3H); 2.16 (mt: 1H); 2.38 (mt: 1H); 2.76 (mt: 1H); 3.04 (dt, J = 17 和 6 Hz: 1H); 3.28 (mt: 1H); 3.50 (mt: 1H); 3.86 (mt: 1H); 4.10 (mt: 1H); 4.53 (mt: 1H); 4.79 (dd, J = 10 和 2 Hz: 1H); 4.83 (dd, J = 9 和 4 Hz: 1H); 5.17 (s: 2H); 5.17 (减速的双重线, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5.43 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.79 (mt: 1H); 5.82 (dd, J = 16 和 2 Hz: 1H); 5.97 (mt: 1H); 6.06 (mt: 1H); 6.22 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.52 (dd, J = 16 和 5 Hz: 1H); 6.91 (mf: 1H); 7.11 (宽 s: 1H); 7.32 (宽 d, J = 8 Hz: 1H); 7.44 (t, J = 8 Hz: 1H); 7.57 (宽 s: 1H); 7.88 (宽 s: 1H); 7.99 (宽 d, J = 8 Hz: 1H); 8.14 (s: 1H)。

实施例 23

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[3-(二乙基氨基甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B

与实施例 9 所述类似的方式操作, 但是使用 1 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[3-(氯甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B(如实施例 21 所述制备)在 25 毫升四氢呋喃中的溶液为原料, 在 20℃ 加入 0.217 克碘化钠和 0.3 毫升二乙基胺。在回流搅拌 16 小时和按照实施例 9 类似处理后, 得到 1 克黄色固体, 它用闪式色谱法纯化[洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇/乙腈梯度(以体积计 100/0/0, 然后 98/1/1)]. 在戊烷中搅拌得到的固体, 过滤与在 20℃ (2.7 千帕) 下干燥后, 得到 0.313 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[3-(二乙基氨基甲基)苯甲酰基]原始霉素 II_B, 呈黄色固体状, 约 115℃ 融化(分解)。

¹H NMR 谱(400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96 (d, J = 6.5 Hz:

3H); 1.01 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.05-1.15 (mt: 9H); 1.75-2.05 (mt: 5H); 1.97 (s: 3H); 2.16 (mt: 1H); 2.41 (mt: 1H); 2.56 (mt: 4H); 2.77 (mt: 1H); 3.05 (td, $J = 17$ 和 6 Hz: 1H); 3.29 (mt: 1 H); 3.49 (mt: 1H); 3.64 (宽 s: 2H); 3.89 (mt: 1H); 4.10 (mt: 1H); 4.53 (mt: 1H); 4.79 (dd, $J = 10$ 和 1.5 Hz: 1H); 4.83 (dd, $J = 9$ 和 3 Hz: 1H); 5.19 (减速的双重线, $J_{\text{HF}} = 48$ Hz: 1H); 5.46 (d, $J = 9.5$ Hz: 1H); 5.78 (mt: 1H); 5.82 (dd, $J = 16$ 和 2 Hz: 1H); 5.94 (mt: 1H); 6.06 (mt: 1H); 6.23 (d, $J = 16$ Hz: 1H); 6.52 (dd, $J = 16$ 和 5 Hz: 1H); 7.40 (t, $J = 8$ Hz: 1H); 7.62 (mt: 1H); 7.91 (d, $J = 8$ Hz: 1H); 7.97 (宽 s: 1H); 8.14 (s: 1H)。

实施例 24

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-[4-(吗啉-4-基甲基)苯乙酰基]原始霉素 II_B

往 0.87 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-[4-(卤代甲基)苯乙酰基]原始霉素 II_B (含氯和含溴衍生物的混合物) 在 5 毫升二甲基甲酰胺中的溶液, 在 20℃ 加入 0.25 毫升吗啉和少许碘化钠晶体。在 85℃ 搅拌 15 分钟后, 把反应混合物倒入 90 毫升水中。倾析水相, 然后每次用 50 毫升醋酸乙酯提取 2 次。合并有机相, 相继地用 30 毫升水和 30 毫升饱和氯化钠水溶液洗涤, 然后用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干。于是得到 0.91 克棕橙色固体, 它用闪式色谱法纯化 [洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇/乙腈 (以体积计 92/4/4)], 得到的 0.46 克黄色固体溶于 5 毫升二氯甲烷中。用 Célite® 过滤, Célite® 用二氯甲烷洗涤。滤液在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干, 得到 0.42 克黄色固体, 它在 5 毫升水中搅拌 15 分钟。在过滤与在 20℃ 减压 (2.7 千帕) 下干燥后, 得到 0.38 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-[4-(吗啉-4-基甲基)苯乙酰基]原始霉素 II_B, 呈黄色固体状, 约 100℃ 融化 (分解)。

¹H NMR 谱 (400 MHz, CDCl₃, δ , 以 ppm 计): 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.01 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.09 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.60-2.05 (mt: 5H); 1.85 (s: 3H); 2.10-2.30 (mt: 2H); 2.44 (mt: 4H); 2.76

(mt: 1H); 2.97 (dt, $J = 17$ 和 6Hz : 1H); 3.22 (mt: 1H); 3.40-3.55 (mt: 1H); 3.48 (s: 2H); 3.59 (s: 2H); 3.71 (mt: 4H); 3.85 (mt: 1H); 4.04 (mt: 1H); 4.52 (mt: 1H); 4.78 (宽 d, $J = 10\text{Hz}$: 1H); 4.82 (dd, $J = 9$ 和 3Hz : 1H); 5.06 (减速的双重线 $J_{\text{HF}} = 48\text{Hz}$: 1H); 5.31 (d, $J = 9\text{Hz}$: 1H); 5.75-5.85 (mt: 1H); 5.75 (mt: 1H); 5.81 (宽 d, $J = 17\text{Hz}$: 1H); 5.93 (mt: 1H); 6.18 (d, $J = 16\text{Hz}$: 1H); 6.51 (dd, $J = 17$ 和 4Hz : 1H); 7.22 (d, $J = 8\text{Hz}$: 2H); 7.29 (d, $J = 8\text{Hz}$: 2H); 8.12 (s: 1H)。

按照下述方式可以制备(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(卤代甲基)苯乙酰基]原始霉素 II_B(含氯和含溴衍生物的混合物):

往 2 克(16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B(如实施例 1 所述制备)在 60 毫升二氯甲烷中的溶液,在 20℃ 氩气氛下,在 5 分钟内加入 1.3 毫升二异丙基乙基胺和 1.75 克 4-(溴甲基)苯基乙酰氯。在 20℃ 搅拌 16 小时后,反应混合物相继地每次用 25 毫升水和 25 毫升饱和氯化钠水溶液洗涤两次,然后用硫酸镁干燥,过滤,再在减压(2.7 千帕)下浓缩至干。于是得到 2.79 克橙色固体,它用闪式色谱法纯化[洗脱剂:二氯甲烷/甲醇(以体积计, 97/3)],得到 1.3 克黄色固体,它溶于 50 毫升醋酸乙酯中。得到的溶液每次用 25 毫升碳酸氢钠饱和水溶液洗涤两次,然后用硫酸镁干燥,过滤,再在 20℃ 减压(2.7 千帕)下浓缩至干,得到 1.04 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(卤代甲基)苯乙酰基]原始霉素 II_B(含氯和含溴衍生物的混合物),呈黄色固体状。

根据专利申请 EP274999 可以制备 4-(溴甲基)苯基乙酰氯。

实施例 25

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[(2-咪唑-1-基乙氧基)乙酰基]原始霉素 II_B 甲磺酸盐

往 0.19 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[(2-咪唑-1-基乙氧基)乙酰基]原始霉素 II_B 在 8 毫升乙醇中的溶液,在 20℃ 加入 0.26 毫升 1.09N 甲磺酸乙醇溶液。在搅拌 10 分钟后,反应混合物在减压(2.7 千帕)下浓缩至干,得到油状残留物,它在 5 毫升乙醚中搅拌。然后,

在减压(2.7千帕)下除去溶剂。这样得到的固体在5毫升乙醚中搅拌,然后过滤,用乙醚洗涤,再在减压(2.7千帕)下干燥,得到0.189克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-[(2-咪唑-1-基乙氧基)乙酰基]原始霉素 II_B 甲磺酸盐,呈浅褐色粉末状,约115℃熔化(分解)。

¹H NMR 谱(400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.95 (mt: 6H); 1.12 (d, J= 6.5 Hz: 3H); 1.50-2.25 (mt: 7H); 1.86 (s: 3H); 2.79 (mt: 1H); 2.83 (s: 3H); 3.02 (mt : 1H) ; 3.26 (mt : 1H) ; 3.58 (mt: 1H) ; 3.72 (mt : 1H) ; 3.80-3.90 (mt:2H); 4.00-4.15 (mt: 3H); 4.34 (mt: 1H); 4.50-4.60 (mt: 2H); 4.80-4.90 (mt: 2H); 4.90-5.00 (mt: 1H); 4.94 (宽 d, J = 10 Hz: 1H); 5.75-5.95 (mt: 2H); 6.06 (宽 d, J = 16 Hz: 1H); 6.12 (d, J= 16 Hz: 1H); 6.65 (dd, J = 16 和 5 Hz: 1H); 6.95 (mt: 1H); 7.30 (宽 s: 1H); 7.36 (宽 s: 1H); 8.12 (s: 1H); 9.18 (宽 s: 1H); 14.73 (宽 mf: 1H)。

按照下述方式可以制备(16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-[(2-咪唑-1-基乙氧基)乙酰基]原始霉素 II_B:

往 1.3 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-[2-氟乙氧基乙酰基]原始霉素 II_B 在 6.5 毫升二甲亚砜中的溶液,在 20℃加入 0.41 克咪唑和少许碘化钠晶体。在 60℃搅拌 4 小时后,加入 0.3 克碘化钠。再在 60℃搅拌 4 小时,85℃搅拌 72 小时,然后在 20℃搅拌 60 小时,其后将反应混合物倒入 35 毫升水和冰的混合物中,然后另加 0.17 克碳酸氢钠。在过滤、用水洗涤固体与在空气中干燥后,得到油状残留物,它被稀释在 30 毫升二氯甲烷中。在减压(2.7千帕)下浓缩后,得到 1.23 克黄色固体,它用 Amicon® - 20-40Å 硅胶的闪式色谱法纯化[洗脱剂:二氯甲烷/甲醇/乙腈(以体积计 88/6/6)]。于是得到 0.64 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-[(2-咪唑-1-基乙氧基)乙酰基]原始霉素 II_B, 呈淡黄色固体状。

¹H NMR 谱(400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96 (d, J= 6.5 Hz: 3H); 1.00 (d, J= 6.5 Hz: 3H); 1.10 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.65-2.05 (mt: 5H); 1.89 (s: 3H); 2.10-2.30 (mt: 2H); 2.76 (mt: 1H); 2.99

(dt, $J = 17$ 和 6.5 Hz: 1H); 3.24(mt: 1H); 3.51 (mt: 1H); 3.75-3.90 (mt: 3H); 4.03 (AB 限: 2H); 4.07(mt: 1H); 4.17 (t, $J = 5$ Hz: 2H); 4.55 (mt: 1H); 4.75-4.85 (mt: 2H); 5.10(减速的双重线, $J_{HF}=48$ Hz: 1H); 5.24 (d, $J = 9$ Hz: 1H); 5.78 (mt: 1H); 5.80-5.95 (mt: 1H); 5.87 (dd, $J = 16$ 和 2 Hz: 1H); 6.18 (d, $J= 16$ Hz: 1H); 6.31(mt: 1H); 6.56 (dd, $J = 16$ 和 5 Hz: 1H); 7.01 (s: 1H); 7.08 (s: 1H); 7.59 (s: 1H); 8.12 (s: 1H)。

按照下述方式可以制备(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[2-氯乙氧基乙酰基]原始霉素 II_B:

往 5.32 克(16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B(如实施例 1 所述制备)在 130 毫升二氯甲烷中的溶液,在 20℃下加入 3.1 克 N,N'-二环己基碳化二亚胺、0.61 克 4-二甲基氨基吡啶和 2.08 克 2-氯乙氧基醋酸在 20 毫升二氯甲烷中的溶液。在 20℃搅拌 1 小时后,过滤反应混合物,残留物用二氯甲烷洗涤。滤液在减压(2.7 千帕)下浓缩至干。得到 7.68 克橙色固体,它用 Amicon®-20-40Å 硅胶闪式色谱法纯化[洗脱剂:二氯甲烷/醋酸乙酯(以体积计,50/50)],得到 4.68 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[2-氯乙氧基乙酰基]原始霉素 II_B,呈白色粉末状。

¹H NMR 谱(400 MHz, CDCl₃, δ , 以 ppm 计): 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.09 (d, $J= 6.5$ Hz: 3H); 1.70-2.05 (mt: 5H); 1.90 (s: 3H); 2.15 (mt: 1H); 2.26 (mt: 1H); 2.76 (mt: 1H); 2.99 (dt, $J = 17$ 和 6 Hz: 1H); 3.24 (mt: 1H); 3.50 (mt: 1H); 3.67 (t, $J = 6$ Hz: 2H); 3.80-3.90 (mt: 1H); 3.83 (t, $J = 6$ Hz: 2H); 4.05 (mt: 1H); 4.14 (AB 限, $J = 13$ Hz; 2H); 4.52 (mt: 1H); 4.78 (dd, $J = 10$ 和 1.5 Hz: 1H); 4.82 (dd, $J = 9$ 和 3 Hz: 1H); 5.12 (减速的双重线, $J_{HF} = 48$ Hz: 1H); 5.31 (宽 d, $J = 9$ Hz: 1H); 5.78 (mt: 1H); 5.82 (dd, $J = 16$ 和 2 Hz: 1H); 5.85-5.95 (mt: 2H); 6.19 (d, $J= 16$ Hz: 1H); 6.52 (dd, $J = 16$ 和 5 Hz: 1H); 8.12 (s: 1H)。

根据 E. J. Corey 和 Christopher J. Helal, 《四面体通讯》, 第 37 卷, 第 28 期, 第 4837-4840 页, 1996 年可以制备 2-氯乙氧基醋

酸。

实施例 26

(16R)-14-0- { 3, 3-二甲基-3-[4, 6-二甲基-2-(4-吗啉-4-基丁酸基) 苯基] 丙酰基 } -16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B

往 1.6 克 (16R)-14-0- { 3-[2-(4-溴丁酸基)-4, 6-二甲基苯基]-3, 3-二甲基 丙酰基 } -16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B 在 8 毫升二甲亚砜中的溶液, 在 20℃ 氩气氛下加入 0.48 毫升吗啉。在 60℃ 搅拌 30 分钟后, 将反应混合物倒入 300 毫升水-冰混合物中。通过过滤分离沉淀, 每次用 20 毫升蒸馏水洗涤两次, 然后溶于 150 毫升二氯甲烷。得到的溶液每次用 20 毫升蒸馏水洗涤三次, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干, 得到 1.7 克残留物, 它用闪式色谱法纯化 [洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 (以体积计, 94/6)]。得到的固体在异丙醚中搅拌后, 过滤和在 20℃ 干燥 (2.7 千帕), 得到 0.52 克 (16R)-14-0- { 3, 3-二甲基-3-[4, 6-二甲基-2-(4-吗啉-4-基丁酸基) 苯基] 丙酰基 } -16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B, 呈白色固体, 约 88℃ 融化 (分解)。

¹H NMR 谱 (400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.01 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.09 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.40-1.60 (mt: 1H); 1.56 (s: 3H); 1.58 (s: 3H); 1.75-2.05 (mt: 7H); 1.80 (s: 3H); 2.14 (mt: 1H); 2.25 (s: 3H); 2.40-2.50 (mt: 6H); 2.54 (s: 3H); 2.63 (t, J = 7.5 Hz: 2H); 2.70-2.80 (mt: 1H); 2.75 (d, J = 15 Hz: 1H); 2.85 (d, J = 15 Hz: 1H); 2.91 (mt: 1H); 3.15 (mt: 1H); 3.45 (mt: 1H); 3.73 (t, J = 5 Hz: 4H); 3.86 (mt: 1H); 4.01 (mt: 1H); 4.53 (mt: 1H); 4.70-4.95 (mt: 1H); 4.77 (dd, J = 10 和 1.5 Hz: 1H); 4.80 (dd, J = 9 和 3 Hz: 1H); 5.11 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.66 (mt: 1H); 5.71 (mt: 1H); 5.81 (dd, J = 17 和 2 Hz: 1H); 5.93 (mt: 1H); 6.12 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.50 (dd, J = 17 和 5 Hz: 1H); 6.61 (d, J = 1.5 Hz: 1H); 6.81 (宽 s: 1H); 8.12 (s: 1H)。

按照下述方式可以制备 (16R)-14-0- { 3-[2-(4-溴丁酸基)-4, 6-二甲基苯基]-3, 3-二甲基丙酰基 } -16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B:

往 2.7 克 3-[2-(4-溴丁酸基)-4,6-二甲基苯基]-3,3-二甲基丙酸在 150 毫升二氯甲烷中的溶液, 在 20℃ 氩气氛下加入 1.2 克 N,N'-二环己基碳化亚二胺、2.06 (16R)-16-脱氧-16-氟-原始霉素 II_B (如实施例 1 所述制备) 和 0.07 克 4-二甲基氨基吡啶。在搅拌 18 小时后, 反应混合物经过滤除去不溶物。滤液每次用 25 毫升蒸馏水洗涤四次, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干, 得到 4.6 克残留物, 它相继用闪式色谱法纯化两次 [洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 (以体积计 96/4, 然后 97/3)]。得到 1.6 克 (16R)-14-O- {3-[2-(4-溴丁酸基)-4,6-二甲基苯基]-3,3-二甲基丙酰基} -16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B, 呈奶油固体状。

¹H NMR 谱 (400 MHz, CDCl₃, δ 以 ppm 计): 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.00 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.09 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.45-2.05 (mt: 12H); 1.79 (s: 3H); 2.13 (mt: 1H); 2.24 (s: 3H); 2.29 (mt: 2H); 2.54 (s: 3H); 2.70-2.90 (mt: 5H); 2.91 (mt: 1H); 3.15 (mt: 1H); 3.45 (mt: 1H); 3.56 (t, J = 6.5 Hz: 2H); 3.86 (mt: 1H); 4.01 (mt: 1H); 4.53 (mt: 1H); 4.75-4.95 (mt: 1H); 4.77 (dd, J = 10 和 2 Hz: 1H); 4.80 (dd, J = 9 和 3 Hz: 1H); 5.12 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.60-5.75 (mt: 2H); 5.81 (dd, J = 16 和 2 Hz: 1H); 5.92 (mt: 1H); 6.13 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.50 (dd, J = 16 和 5 Hz: 1H); 6.59 (d, J = 1.5 Hz: 1H); 6.82 (d, J = 1.5 Hz: 1H); 8.12 (s: 1H)。

按照下述方式可以制备 3-[2-(4-溴丁酸基)-4,6-二甲基苯基]-3,3-二甲基丙酸:

往 2.3 克 3-[2-(4-溴丁酸基)-4,6-二甲基苯基]-3,3-二甲基丙醛在 200 毫升丙酮中的溶液, 在 20℃ 滴加 1 克高锰酸钾在 46 毫升蒸馏水和 30 毫升丙酮混合物中的溶液。在搅拌 24 小时后, 向反应混合物中添加 100 毫升蒸馏水, 通过加入 1N 盐酸水溶液将其 pH 酸化到 1-2, 然后每次用 100 毫升二氯甲烷提取五次。合并有机相, 用硫酸镁干燥, 过滤, 再减压 (2.7 千帕) 浓缩至干。得到 2.7 克 3-[2-(4-溴丁酸基)-4,6-二甲基苯基]-3,3-二甲基丙酸, 呈无色油状。

^1H NMR 谱 (400 MHz, CDCl_3 , δ , 以 ppm 计); (2 种形态, 比例为 80-20): 1.58 和 1.59 (2 s: 全部 6H); 2.23 和 2.24 (2 s: 全部 3H); 2.29 (mt: 2H); 2.54 和 2.55 (2 s: 全部 3H); 2.78 (t, $J = 7$ Hz: 2H); 2.84 和 2.87 (2 s: 全部 2H); 3.55 (t, $J = 6.5$ Hz: 2H); 6.57 和 6.59 (2s 宽: 全部 1H); 6.81 和 6.83 (2s 宽: 全部 1H)。

按照下述方式可以制备 3-[2-(4-溴丁酸基)-4,6-二甲基苯基]-3,3-二甲基丙醛:

往 3.1 克氯铬酸吡啶鎓在 900 毫升二氯甲烷中的悬浮液, 在 24°C 滴加 2.5 克 3-[2-(4-溴丁酸基)-4,6-二甲基苯基]-3,3-二甲基丙-1-醇在 160 毫升二氯甲烷中的溶液。在 24°C 搅拌 2 小时后, 反应混合物用 630 克硅胶(粒度 0.063-0.2 毫米)过滤, 同时相继地用纯二氯甲烷, 然后用二氯甲烷/醋酸乙酯混合物(以体积计 80/20)洗脱。于是得到 2.4 克 3-[2-(4-溴丁酸基)-4,6-二甲基苯基]-3,3-二甲基丙醛, 呈无色粘稠油状。

^1H NMR 谱(400 MHz, CDCl_3 , δ , 以 ppm 计); (2 种形态, 比例为 80-20): 1.57 (s: 6H); 2.25 (s: 3H); 2.29 (mt: 2H); 2.55 (s: 3H); 2.78 (t, $J = 7$ Hz: 2H); 2.80-2.90 (mt: 2H); 3.56 (t, $J = 6$ Hz: 2H); 6.59 和 6.61 (2s 宽: 全部 1H); 6.85 和 6.87 (2s 宽: 全部 1H); 9.55 (宽 s: 1H)。

按照下述方式可以制备 3-[2-(4-溴丁酸基)-4,6-二甲基苯基]-3,3-二甲基丙-1-醇:

往 5.4 克 4-溴丁酸 2-{3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-1,1-二甲基丙基} -3,5-二甲基苯酚酯在 60 毫升二氯甲烷中的溶液, 在 0°C 氩气氛下滴加 2.24 毫升三乙胺三氟水合物。在 20°C 搅拌 42 小时后, 反应混合物用 750 克硅胶(粒度 0.063-0.2 毫米)过滤, 同时相继地用二氯甲烷, 然后用二氯甲烷/醋酸乙酯混合物(以体积计 90/10)洗脱。于是得到 2.6 克 3-[2-(4-溴丁酸基)-4,6-二甲基苯基]-3,3-二甲基丙-1-醇, 呈无色粘稠油状。

^1H NMR 谱(400 MHz, CDCl_3 , δ , 以 ppm 计); (2 种形态, 比例为

80-20): 1.50 和 1.52 (2 s: 全部 6H); 2.00-2.10 (mt: 2H); 2.23 和 2.24 (2 s: 全部 3H); 2.30 (mt: 2H); 2.54 (s: 3H); 2.78 (t, J = 7 Hz: 2H); 3.50-3.60 (mt: 4H); 6.55 和 6.56 (2s 宽: 全部 1H); 6.82 和 6.84 (2s 宽: 全部 1H)。

按照下述方式可以制备 4-溴丁酸 2-{3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-1,1-二甲基丙基} -3,5-二甲基苯酚酯:

往 3.22 克 2-{3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-1,1-二甲基丙基} -3,5-二甲基苯酚在 60 毫升四氢呋喃中的溶液, 在 20℃ 氩气氛下分小份加入 0.32 克氢化钠(在矿物油中, 75%), 15 分钟后再加入 1.16 毫升 4-溴丁酰氯。在搅拌 40 分钟后, 加入 100 毫升醚、10 毫升蒸馏水和 10 毫升饱和氯化钠水溶液。在搅拌后, 倾析有机相, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压(2.7 千帕)下浓缩至干, 得到残留物, 它用 75 克硅胶(粒度 0.063-0.2 毫米)过滤, 同时相继地用环己烷, 然后用环己烷/醋酸乙酯混合物(以体积计 90/10)洗脱。于是得到 2 克 4-溴丁酸 2-{3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-1,1-二甲基丙基} -3,5-二甲基苯酚酯, 呈无色油状。

^1H NMR 谱(300 MHz, CDCl_3 , δ , 以 ppm 计); (2 种形态, 比例为 80-20): 0.00 和 0.03 (2 s: 全部 6H); 0.87 和 0.89 (2 s: 全部 9H); 1.45-1.55 (mt: 6H); 2.05 (t, J = 7.5 Hz: 2H); 2.24 和 2.25 (2 s: 全部 3H); 2.31 (mt: 2H); 2.54 (s: 3H); 2.77 (t, J = 7.5 Hz: 2H); 3.40-3.65 (mt: 4H); 6.56 和 6.58 (2 宽 s: 全部 1H); 6.81 和 6.83 (2 宽 s: 全部 1H)。

根据 Amsberry K. L., Gerstenberger A. E., Borchardt R. T., 《Pharm. Res.》, 1991, 8(4), 455-61 可以制备 2-{3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-1,1-二甲基丙基} -3,5-二甲基苯酚。

实施例 27

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(吗啉-4-基)丁酰基]原始霉素 II_B 甲磺酸盐

往 0.453 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(吗啉-4-基)丁酰基]

原始霉素 II_B 在 10 毫升乙醇中的溶液, 在 20℃ 加入 6.58 毫升 0.1N 甲磺酸乙醇溶液。在搅拌 10 分钟后, 反应混合物在减压(2.7 千帕)下浓缩至干, 得到残留物, 它在 10 毫升醚中被搅拌。在过滤, 用 4 毫升乙醚清洗固体与在 20℃ 减压(2.7 千帕)下干燥后, 得到 0.506 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-[4-(吗啉-4-基)丁酰基]原始霉素 II_B 甲磺酸盐, 呈白色固体状, 约 122℃ 融化(分解)。

¹H NMR 谱(400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 0.99 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.10 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.60-2.00 (mt: 5H); 1.89 (s: 3H); 2.10-2.30 (mt: 4H); 2.48 (t, J = 7 Hz: 2H); 2.77 (mt: 1H); 2.82 (s: 3H); 2.88 (mt: 2H); 2.99 (dt, J = 17 和 6 Hz: 1H); 3.13 (mt: 2H); 3.23 (dt, J = 17 和 6 Hz: 1H); 3.45-3.60 (mt: 3H); 3.82 (mt: 1H); 3.95-4.20 (mt: 5H); 4.53 (mt: 1H); 4.79 (dd, J = 10 和 2 Hz: 1H); 4.83 (dd, J = 9 和 3.5 Hz: 1H); 5.11 (减速的双重线, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5.28 (d, J = 10 Hz: 1H); 5.75-5.85 (mt: 2H); 5.84 (dd, J = 17 和 2 Hz: 1H); 6.09 (mt: 1H); 6.19 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.53 (dd, J = 17 和 5 Hz: 1H); 8.11 (s: 1H)。

按照下述方式可以制备 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-[4-(吗啉-4-基)丁酰基]原始霉素 II_B:

往 1.3 克 (16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B (如实施例 1 所述制备) 在 35 毫升二氯甲烷中的溶液, 在 20℃ 加入 0.512 克 4-(吗啉-4-基)丁酸盐和 0.343 毫升三乙胺在 35 毫升二氯甲烷中的溶液, 0.503 克 N,N'-二环己基碳化二亚胺和 0.03 克 4-二甲基氨基吡啶。在 20℃ 搅拌 16 小时后, 反应混合物在减压(2.7 千帕)下浓缩至干。得到的残留物溶于 10 毫升二氯甲烷中, 然后过滤。滤液用 40 毫升二氯甲烷稀释, 再用 50 毫升水洗涤, 然后用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压(2.7 千帕)下浓缩至干, 得到 1 克黄色固体, 它用闪式色谱法纯化[洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇/乙腈梯度(以体积计 98/1/1, 然后 96/2/2, 然后 94/3/3)]。于是得到 0.584 克白色固体, 它溶于 20 毫升二氯甲烷。得到的溶液用 20 毫升水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 在减压(2.7 千

帕)下浓缩至干,在戊烷中搅拌、过滤和在20℃干燥(2.7千帕)后,得到0.524克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(吗啉-4-基)丁酰基]原始霉素 II_B,呈白色固体状,约100℃熔化(分解)。

¹H NMR 谱(400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96 (d, J= 6.5 Hz: 3H); 1.00 (d, J= 6.5 Hz: 3H); 1.10 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.60-2.05 (mt: 7H); 1.89 (s: 3H); 2.16 (mt: 1H); 2.23 (mt: 1H); 2.35 (mt: 4H); 2.43 (mt: 4H); 2.76 (mt: 1H); 2.99 (dt, J = 17 和 6 Hz: 1H); 3.24 (mt: 1H); 3.49 (mt: 1H); 3.71 (mt: 4H); 3.85 (mt: 1H); 4.07 (mt: 1H); 4.54 (mt: 1H); 4.78 (dd, J = 10 和 1.5 Hz: 1H); 4.82 (dd, J = 9 和 3 Hz: 1H); 5.11 (减速的双重线, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5.30 (d, J= 9 Hz: 1H); 5.75-5.85 (mt: 1H); 5.76 (mt: 1H); 5.81 (dd, J = 17 和 1.5 Hz: 1H); 5.95 (mt: 1H); 6.19 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.51 (dd, J = 17 和 5 Hz: 1H); 8.12 (s: 1H)。

根据 Rdj K. Razdan, Barbara Zitko Terris, Harry G. Pars, 《J. Med. Chem.》, 1976, 19(4), 454-461 可以制备 4-(吗啉-4-基)丁酸盐。

实施例 28

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-(4-咪唑-1-基丁酰基)原始霉素 II_B, 往 600 毫克(16R)-14-0-(4-溴丁酰基)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B 在 2.5 毫升二甲基甲酰胺中的溶液, 加入 150 毫克咪唑。在 60℃ 搅拌 4 小时后, 另外加入 0.5 克咪唑, 接着在 65℃ 搅拌 2 小时。该混合物在减压(2.7 千帕)下浓缩, 得到的残留物溶于 20 毫升蒸馏水和 25 毫升二氯甲烷中。倾析有机相后, 每次用 20 毫升蒸馏水洗涤 2 次。有机相用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压(2.7 千帕)下浓缩至干, 得到 1.13 克固体, 它用闪式色谱法纯化[洗脱剂: 二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 98-2, 然后 95-5)]。于是得到 325 毫克产物, 它在乙醚中被搅拌, 过滤, 然后在 20℃ (90 帕)下干燥, 得到 248 毫克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-(4-咪唑-1-基丁酰基)原始霉素 II_B, 呈浅褐色固体状, 125℃ 熔化。

^1H NMR 谱(400 MHz, CDCl_3 , δ , 以 ppm 计): 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.10 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.60-2.05 (mt: 5H); 1.90 (s: 3H); 2.00-2.35 (mt: 2H); 2.08 (mt: 2H); 2.26 (mt: 2H); 2.76 (mt: 1H); 2.99 (dt, $J = 17$ 和 6.5 Hz: 1H); 3.24 (mt: 1H); 3.50 (mt: 1H); 3.94 (mt: 1H); 4.01 (t, $J = 7$ Hz: 2H); 4.06 (mt: 1H); 4.54 (mt: 1H); 4.79 (dd, $J = 10$ 和 2 Hz: 1H); 4.82 (dd, $J = 9$ 和 3 Hz: 1H); 5.11 (减速的双重线, $J_{\text{HF}} = 48$ Hz: 1H); 5.28 (d, $J = 9$ Hz: 1H); 5.75-5.90 (mt: 1H); 5.78 (mt: 1H); 5.84 (dd, $J = 16$ 和 1.5 Hz: 1H); 6.09 (mt: 1H); 6.20 (d, $J = 16$ Hz: 1H); 6.53 (dd, $J = 16$ 和 5 Hz: 1H); 6.91 (s: 1H); 7.07 (s: 1H); 7.44 (s: 1H); 8.12 (s: 1H)。

按照下述方式可以制备(16R)-14-0-(4-溴丁酰基)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B:

往 5 克(16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B(如实施例 1 所述制备)在 150 毫升二氯甲烷中的溶液, 加入 2.64 毫升三乙胺, 然后加入 2.3 毫升 4-溴丁酸盐盐酸盐。在 25℃ 搅拌 18 小时后, 加入 1.32 毫升三乙胺和另外 1.15 毫升 4-溴丁酸盐盐酸盐。反应混合物在 25℃ 搅拌 2 小时, 然后每次用 100 毫升蒸馏水洗涤两次。有机相用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压(2.7 千帕)下浓缩至干, 得到 8.19 克褐色油, 它用闪式色谱法纯化[洗脱剂: 二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 97-3)]。于是得到 3.4 克产物, 在异丙醚中被搅拌, 过滤, 干燥, 然后用闪式色谱法再纯化[洗脱剂: 二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 98-2)]。在异丙醚中搅拌, 过滤, 于 20℃ (90 帕)下干燥后, 于是得到 1.32 克(16R)-14-0-(4-溴丁酰基)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B, 呈可直接被使用的白色碎固体状。

^1H NMR 谱(400 MHz, CDCl_3 , δ , 以 ppm 计): 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.10 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.65-2.05 (mt: 5H); 1.89 (s: 3H); 2.10-2.35 (mt: 2H); 2.17 (mt: 2H); 2.49 (mt: 2H); 2.77 (mt: 1H); 2.99 (mt: 1H); 3.24 (mt: 1H); 3.45-3.55

(mt: 1H); 3.47 (t, $J = 6.5$ Hz: 2H); 3.86 (mt: 1H); 4.06 (mt: 1H); 4.54 (mt: 1H); 4.78 (dd, $J = 10$ 和 1.5 Hz: 1H); 4.82 (dd, $J = 9$ 和 3 Hz: 1H); 5.13 (减速的双重线, $J_{HF} = 48$ Hz: 1H); 5.31 (d, $J = 9$ Hz: 1H); 5.75-5.90 (mt: 1H); 5.77 (mt: 1H); 5.82 (dd, $J = 16$ 和 2 Hz: 1H); 5.93 (mt: 1H); 6.20 (d, $J = 15$ Hz: 1H); 6.52 (dd, $J = 16$ 和 5 Hz: 1H); 8.12 (s: 1H)。

实施例 29

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-[4-(吡咯烷-1-基羰基甲基)哌嗪-1-基]丁酰基}原始霉素 II_B

往 680 毫克 (16R)-14-0-(4-溴丁酰基)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B (如实施例 28 所述制备) 在 3 毫升二甲基甲酰胺中的溶液, 加入 590 毫克 1-(吡咯烷基羰基甲基)哌嗪。在 60℃ 搅拌 4 小时后, 该混合物在减压 (2.7 千帕) 下浓缩, 得到的残留物溶于 40 毫升蒸馏水和 20 毫升二氯甲烷中。加氯化钠后, 倾析水相, 每次用 20 毫升二氯甲烷洗涤 2 次。合并有机相, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干, 得到 1 克栗色固体, 它用闪式色谱法纯化 [洗脱剂: 二氯甲烷-甲醇混合物 (以体积计 95-5)]。于是得到 650 毫克产物, 它在乙醚中搅拌 1 小时, 过滤, 然后在 20℃ (90 帕) 下干燥, 得到 413 毫克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-[4-(吡咯烷-1-基羰基甲基)哌嗪-1-基]丁酰基}原始霉素 II_B, 呈碎白色固体状, 在 128℃ 融化。

¹H NMR 谱 (400 MHz, CDCl₃, δ , 以 ppm 计): 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.10 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.60-2.05 (mt: 11H); 1.88 (s: 3H); 2.10-2.35 (mt: 2H); 2.32 (t, $J = 7.5$ Hz: 2H); 2.40 (mf: 2H); 2.50-2.70 (mf: 8H); 2.75 (mt: 1H); 2.99 (dt, $J = 17$ 和 6 Hz: 1H); 3.12 (s: 2H); 3.24 (mt: 1H); 3.40-3.55 (mt: 5H); 3.86 (mt: 1H); 4.06 (mt: 1H); 4.53 (mt: 1H); 4.78 (dd, $J = 10$ 和 1.5 Hz: 1H); 4.82 (dd, $J = 9$ 和 3 Hz: 1H); 5.09 (减速的双重线, $J_{HF} = 48$ Hz: 1H); 5.29 (d, $J = 9$ Hz: 1H); 5.75-5.85 (mt: 1H); 5.75 (mt: 1H); 5.83 (dd, $J = 17$ 和 1.5 Hz: 1H); 6.05 (mt: 1H);

6.18 (d, $J = 16$ Hz:1H); 6.52 (dd, $J = 17$ 和 5 Hz: 1H); 8.12 (s: 1H)。

实施例 30

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[5-(吗啉-4-基)戊酰基]原始霉素 II_B 甲磺酸盐

往 0.79 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[5-(吗啉-4-基)戊酰基]原始霉素 II_B 在 15 毫升乙醇中的溶液, 在 20℃ 加入 11 毫升 0.1N 甲磺酸乙醇溶液。在搅拌 20 分钟后, 反应混合物在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干, 得到残留物, 它在 10 毫升醚中搅拌。在过滤, 用 5 毫升乙醚清洗固体与在 20℃ 减压 (2.7 千帕) 下干燥后得到 0.89 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[5-(吗啉-4-基)戊酰基]原始霉素 II_B 甲磺酸盐, 呈碎白色固体状, 约 120℃ 熔化(分解)。

¹H NMR 谱 (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ , 以 ppm 计): 0.85 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 0.94 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.03 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.45-1.70 (mt: 5H); 1.70-2.25 (mt: 6H); 1.77 (s: 3H); 2.32 (s: 3H); 2.39 (t, $J = 7$ Hz: 2H); 2.77 (mt: 1H); 2.95-3.50 (mt: 8H); 3.50-3.70 (mt: 4H); 3.80 (mt: 1H); 3.90-4.05 (mt: 3H); 4.70-4.80 (mt: 2H); 5.09 (减速的双重线, $J_{HF} = 48$ Hz: 1H); 5.42 (d, $J = 9.5$ Hz: 1H); 5.62 (mt: 1H); 5.75 (mt: 1H); 5.80 (宽 d, $J = 16$ Hz: 1H); 6.18 (d, $J = 16$ Hz: 1H); 6.62 (dd, $J = 16$ 和 4 Hz: 1H); 8.15 (mt: 1H); 8.52 (s: 1H); 9.46 (宽 mf: 1H)。

按照下述方式可以制备 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[5-(吗啉-4-基)戊酰基]原始霉素 II_B:

往 2 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-(5-氯戊酰基)原始霉素 II_B 在 30 毫升四氢呋喃中的溶液, 在 20℃ 加入 0.46 克碘化钠和 0.54 毫升吗啉。在回流搅拌 27 小时后, 补加 0.54 毫升吗啉。再回流搅拌 16 小时后, 加入 1 毫升二甲基甲酰胺和 0.54 毫升吗啉。在再回流搅拌 24 小时后, 反应混合物用 20 毫升二氯甲烷稀释, 再用 50 毫升水洗涤。倾析有机相后, 水相用 50 毫升二氯甲烷提取。合并有机相, 每次用 150

毫升水洗涤 3 次, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压(2.7 千帕)下浓缩至干, 得到 2 克残留物, 它用闪式色谱法纯化[洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇/乙腈(以体积计, 92/4/4)]. 在戊烷中搅拌, 过滤, 在 20℃ (2.7 千帕)干燥后, 得到 0.81 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[5-(吗啉-4-基)戊酰基]原始霉素 II_B, 呈浅褐色固体状。

¹H NMR 谱(400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.00 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.10 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.52 (mt: 2H); 1.55-2.05 (mt: 7H); 1.89 (s: 3H); 2.10-2.35 (mt: 2H); 2.32 (mt: 4H); 2.42 (mf: 4H); 2.76 (mt: 1H); 2.99 (dt, J = 17 和 6 Hz: 1H); 3.24 (mt: 1H); 3.48 (mt: 1H); 3.72 (t, J = 5 Hz: 4H); 3.86 (mt: 1H); 4.07 (mt: 1H); 4.53 (mt: 1H); 4.78 (dd, J = 10 和 2 Hz: 1H); 4.82 (dd, J = 9 和 3 Hz: 1H); 5.11 (减速的双重线, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5.30 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.70-5.85 (mt: 2H); 5.82 (dd, J = 16.5 和 2 Hz: 1H); 5.96 (mt: 1H); 6.19 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.51 (dd, J = 16.5 和 5 Hz: 1H); 8.12 (s: 1H)。

按照下述方式制备(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-(5-氯戊酰基)原始霉素 II_B:

往 4 克(16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B(如实施例 1 所述制备)在 100 毫升二氯甲烷中的溶液, 在 28℃加入 2.1 毫升三乙胺、2 毫升 5-氯戊酰氯和 0.18 克 4-二甲基氨基吡啶。在 28℃搅拌 2 小时后, 反应混合物被倒入 100 毫升水中。倾析有机相, 水相用 100 毫升二氯甲烷提取。合并有机相, 每次用 200 毫升水洗涤两次, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压(2.7 千帕)下浓缩至干, 得到 6 克栗色固体, 它用闪式色谱法纯化[洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇(以体积计 98/2)]. 在戊烷中搅拌, 过滤, 20℃ (2.7 千帕)干燥后, 于是得到 3.77 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-(5-氯戊酰基)原始霉素 II_B, 呈白色固体状。

¹H NMR 谱(400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.00 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.10 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.65-2.05 (mt: 9H); 1.89 (s: 3H); 2.15 (mt: 1H); 2.24 (mt: 1H); 2.33 (t, J

= 7 Hz: 2H); 2.76 (mt: 1H); 2.99 (mt: 1H); 3.24 (mt: 1H); 3.49 (mt: 1H); 3.55 (t, J = 7 Hz: 2H); 3.86 (mt: 1H); 4.06 (mt: 1H); 4.52 (mt: 1H); 4.78 (dd, J = 10 和 2 Hz: 1H); 4.82 (dd, J = 9 和 3 Hz: 1H); 5.11 (减速的双重线, $J_{HF}=48$ Hz: 1H); 5.30 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.75-5.85 (mt: 1H); 5.76 (mt: 1H); 5.82 (dd, J = 17 和 2 Hz: 1H); 5.96 (mt: 1H); 6.19 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.51 (dd, J = 17 和 5 Hz: 1H); 8.13 (s: 1H)。

实施例 31

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[5-(咪唑-1-基)戊酰基]原始霉素 II_B 甲磺酸盐

往 0.66 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[5-(咪唑-1-基)戊酰基]原始霉素 II_B 在 10 毫升乙醇中的溶液, 在 20℃ 加入 10.2 毫升 0.095N 甲磺酸乙醇溶液。在搅拌 10 分钟后, 反应混合物在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干, 得到残留物, 它在 20 毫升醚中搅拌。在过滤, 用 5 毫升乙醚洗涤固体与在减压 (2.7 千帕) 下干燥后, 得到 0.712 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[5-(咪唑-1-基)戊酰基]原始霉素 II_B 甲磺酸盐, 呈黄色固体状, 约 126℃ 融化 (分解)。

¹H NMR 谱 (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 计): 0.85 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 0.94 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.03 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.40-1.60 (mt: 3H); 1.70-2.30 (mt: 8H); 1.76 (s: 3H); 2.32 (s: 3H); 2.37 (t, J = 7 Hz: 2H); 2.77 (mt: 1H); 3.10-3.40 (mt: 2H); 3.58 (mt: 1H); 3.67 (mt: 1H); 3.80 (mt: 1H); 3.97 (mt: 1H); 4.21 (t, J = 7 Hz: 2H); 4.65-4.80 (mt: 2H); 5.08 (减速的双重线, $J_{HF}=48$ Hz: 1H); 5.40 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.61 (mt: 1H); 5.73 (mt: 1H); 5.80 (宽 d, J = 16 Hz: 1H); 6.18 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.63 (dd, J = 16 和 4 Hz: 1H); 7.72 (宽 s: 1H); 7.80 (宽 s: 1H); 8.15 (t, J = 6 Hz: 1H); 8.52 (s: 1H); 9.14 (宽 s: 1H)。

按照下述方式制备 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[5-(咪唑-1-基)戊酰基] 原始霉素 II_B:

往 1.4 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-(5-氯戊酰基)原始霉素 II_B (如实施例 30 所述制备) 在 20 毫升四氢呋喃中的溶液, 在 20℃ 加入 0.29 克咪唑和 0.32 克碘化钠。在回流搅拌 20 小时后, 加入 1 毫升二甲基甲酰胺和 0.29 克咪唑。在再回流搅拌 8.5 小时后, 加入 0.29 克咪唑。在再回流搅拌 15.5 小时后, 反应混合物用 50 毫升二氯甲烷稀释, 再用 100 毫升水洗涤。倾析有机相后, 水相用 50 毫升二氯甲烷提取。合并有机相, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干, 得到 1.6 克橙色固体, 它相继用闪式色谱法纯化两次 [洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 (以体积计 97/3)]。在乙醚中搅拌, 过滤, 在 20℃ (2.7 千帕) 干燥后, 于是得到 0.66 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[5-(咪唑-1-基)戊酰基]原始霉素 II_B, 呈黄色固体状。

¹H NMR 谱 (400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.00 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.11 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.60-2.05 (mt: 9H); 1.90 (s: 3H); 2.10-2.25 (mt: 2H); 2.31 (t, J = 7 Hz: 2H); 2.76 (mt: 1H); 3.00 (mt: 1H); 3.25 (dt, J = 17 和 5.5 Hz: 1H); 3.51 (mt: 1H); 3.84 (mt: 1H); 3.94 (t, J = 7 Hz: 2H); 4.06 (mt: 1H); 4.56 (mt: 1H); 4.75-4.90 (mt: 2H); 5.06 (减速的双重线, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5.24 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.75-5.90 (mt: 2H); 5.90 (dd, J = 16 和 1.5 Hz: 1H); 6.17 (d, J = 15 Hz: 1H); 6.52 (mt: 1H); 6.57 (dd, J = 16 和 5 Hz: 1H); 6.89 (s: 1H); 7.06 (s: 1H); 7.45 (s: 1H); 8.10 (s: 1H)。

实施例 32

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-{5-[4-(吡咯烷-1-基羰基甲基)哌嗪-1-基]戊酰基}原始霉素 II_B

往 1.8 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-(5-氯戊酰基)原始霉素 II_B (如实施例 30 所述制备) 在 20 毫升二甲基甲酰胺中的溶液, 在 20℃ 加入 1.1 克 (吡咯烷-1-基羰基甲基)哌嗪和 0.42 克碘化钠。在 50℃ 搅拌 27.5 小时后, 加入 0.55 克 (吡咯烷-1-基羰基甲基)哌嗪。在 54℃ 再搅拌 27.5 小时后, 反应混合物在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干, 得

到的残留物稀释在 100 毫升二氯甲烷中。得到的溶液每次用 300 毫升水洗涤四次。有机相用硫酸镁干燥，过滤，然后在减压(2.7 千帕)下浓缩至干，得到 1.61 克黄色固体，它用闪式色谱法纯化[洗脱剂：二氯甲烷/甲醇(以体积计 95/5)]。在戊烷中搅拌，过滤与在(2.7 千帕)下干燥后，于是得到 0.726 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[5-[4-(吡咯烷-1-基羧基甲基)哌嗪-1-基]戊酰基]原始霉素 II_B，呈浅褐色固体状，约 100℃ 熔化(分解)。

¹H NMR 谱(400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96 (d, J= 6.5 Hz: 3H); 1.00 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.09 (d, J= 6.5 Hz: 3H); 1.51 (mt: 2H); 1.55-1.80 (mt: 3H); 1.75-2.05 (mt: 8H); 1.88 (s: 3H); 2.15 (mt: 1H); 2.23 (mt: 1H); 2.25-2.40 (mt: 4H); 2.50 (mf: 4H); 2.58 (mf: 4H); 2.76 (mt: 1H); 2.99 (dt, J = 17 和 6 Hz: 1H); 3.11 (s: 2H); 3.24 (mt: 1H); 3.45-3.55 (mt: 5H); 3.86 (mt: 1H); 4.06 (mt: 1H); 4.53 (mt: 1H); 4.78 (dd, J = 10 和 2 Hz: 1H); 4.82 (dd, J = 9 和 3 Hz: 1H); 5.09 (减速的双重线, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5.30 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.75-5.90 (mt: 1H); 5.75 (mt: 1H); 5.83 (dd, J = 17 和 1.5 Hz: 1H); 6.04 (mt: 1H); 6.19 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.53 (dd, J = 17 和 5 Hz: 1H); 8.12 (s: 1H)。

实施例 33

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[(RR, SS)-反-2-(吗啉代甲基)-1-环丙烷羧基]原始霉素 II_B，两种非对映异构体的混合物，比例为 50/50 往 2.1 克(16R)-16-脱氧-16-氟-原始霉素 II_B(如实施例 1 所述制备)在 80 毫升二氯甲烷中的溶液，在 20℃ 氩气氛下加入 1.1 克 (RR, SS)-反-2-(吗啉代甲基)-1-环丙烷羧酸，1.24 克 N, N'-二环己基碳化二亚胺和 0.73 克 4-二甲基氨基吡啶。在搅拌 16 小时后，反应混合物经过滤除去不溶物，然后在减压(2.7 千帕)下浓缩至干，得到 4.2 克残留物，它用闪式色谱法纯化[洗脱剂：二氯甲烷/甲醇梯度(以体积计 98/2 至 95/5)]。得到的固体在异丙醚中搅拌，过滤与在 20℃ (2.7 千帕)下干燥后，得到 1.5 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[(RR, SS)-

反-2-(吗啉代甲基)-1-环丙烷羧基]原始霉素 II_B, 两种非对映异构体的混合物, 比例为 50/50, 呈微白色粉末状。

¹H NMR 谱(400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计)。我们观察到有两种非对映异构体存在, 比例为 50/50: 0.77 (mt: 1H); 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.00 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.09 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.24 (mt: 1H); 1.41 (mt: 1H); 1.52 (mt: 1H); 1.60-2.05 (mt: 5H); 1.87 (s: 3H); 2.05-2.45 (mt: 4H); 2.50 (mf: 4H); 2.76 (mt: 1H); 2.99 (mt: 1H); 3.24 (mt: 1H); 3.49 (mt: 1H); 3.73 (t, J = 5 Hz: 4H); 3.84 (mt: 1H); 4.06 (mt: 1H); 4.53 (mt: 1H); 4.75-4.85 (mt: 2H); 5.09 (减速的双重线, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5.30 (mt: 1H); 5.70-5.85 (mt: 3H); 5.96 和 6.03 (2 mts: 全部 1H); 6.19 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.51 (mt: 1H); 8.12 (s: 1H)。

按照下述方式可以制备 (RR, SS)-反-2-(吗啉代甲基)-1-环丙烷羧酸:

往 1.0 克 (RR, SS)-反-2-(吗啉代甲基)-1-环丙烷羧酸乙酯在 50 毫升乙醇中的溶液, 在 20℃ 加入 10 毫升 1N 氢氧化钠水溶液。在 80℃ 搅拌 2 小时后, 在减压 (2.7 千帕) 下浓缩乙醇, 残留水相用 50 毫升醋酸乙酯洗涤。通过加入 1N 盐酸水溶液将水相 pH 调节到 6, 然后在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干。用 50 毫升甲苯两次回收残留物, 并在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干。残留物用 50 毫升 50℃ 乙醇溶解, 过滤除去不溶物, 滤液在减压 (2.7 千帕) 下浓缩。于是得到 0.9 克 (RR, SS)-反-2-(吗啉代甲基)-1-环丙烷羧酸, 呈黄色油状。

¹H NMR 谱(400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.68 (mt: 1H); 1.20 (mt: 1H); 1.46 (mt: 1H); 1.56 (mt: 1H); 2.28 (dd, J = 13 和 8 Hz: 1H); 2.60 (dd, J = 13 和 5 Hz: 1H); 2.66 (mf: 2H); 2.77 (mf: 2H); 3.78 (t, J = 5 Hz: 4H)。

按照下述方式可以制备 (RR, SS)-反-2-(吗啉代甲基)-1-环丙烷羧酸乙酯:

往 2.82 克 (RR, SS)-反-2-甲酰基-1-环丙烷羧酸乙酯在 100 毫升二

氯甲烷中的溶液,在 20℃ 氩气氛下加入 1.74 毫升吗啉和 6.36 克三(醋酸根-0)氢化硼酸钠。在搅拌 4 小时后,加入 100 毫升蒸馏水。在搅拌后倾析有机相,然后用 100 毫升蒸馏水洗涤。有机相用硫酸镁干燥,过滤,然后在减压(2.7 千帕)下浓缩至干。于是得到 1.1 克(RR,SS)-反-2-(吗啉代甲基)-1-环丙烷羧酸乙酯,呈黄色油状。

^1H NMR 谱(400 MHz, CDCl_3 , δ , 以 ppm 计): 0.76 (mt: 1H); 1.20-1.35 (mt: 4H); 1.44 (mt: 1H); 1.54 (mt: 1H); 2.31 (dd, $J = 13$ 和 7 Hz: 1H); 2.36 (dd, $J = 13$ 和 7 Hz: 1H); 2.50 (宽 t, $J = 5$ Hz: 4H); 3.73 (t, $J = 5$ Hz: 4H); 4.13 (mt: 2H)。

实施例 34

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[6-(咪唑-1-基)己酰基]原始霉素 II_B

往 1.42 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-(6-溴己酰基)原始霉素 II_B 在 7 毫升二甲基亚砷中的溶液,在 20℃ 加入 0.34 克咪唑和少许碘化钠晶体。在 53℃ 搅拌 2 小时,然后在 20℃ 搅拌 16 小时后,反应混合物倒入 35 毫升水中,用烧结玻璃过滤。不溶物用水洗涤,并溶于 70 毫升醋酸乙酯中。得到的溶液用 25 毫升 0.1N 盐酸水溶液提取。倾析水相,用 10 毫升醋酸乙酯提取,然后用 0.5 毫升 5N 氢氧化钠水溶液中和。这时水相每次用 25 毫升醋酸乙酯提取两次。合并有机相,用硫酸镁干燥,过滤,然后在减压(2.7 千帕)下浓缩至干,得到 1 克微黄色固体,它用闪式色谱法纯化[洗脱剂:二氯甲烷/甲醇/乙腈(以体积计 88/6/6)]。得到 0.59 克白色固体,它被溶于 5 毫升二氯甲烷中。用 Célite® 过滤有机相。Célite® 用二氯甲烷洗涤。滤液在 20℃ 减压(2.7 千帕)下浓缩至干,得到 0.58 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[6-(咪唑-1-基)己酰基]原始霉素 II_B, 呈白色固体状,约 90℃ 熔化(分解)。

^1H NMR 谱(400 MHz, CDCl_3 , δ , 以 ppm 计): 0.95 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 0.99 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.10 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.27 (mt: 2H); 1.60-2.10 (mt: 5H); 1.63 (mt: 2H); 1.78 (mt: 2H); 1.88 (s:

3H); 2.10-2.25 (mt: 2H); 2.27 (t, $J = 7$ Hz: 2H); 2.75 (mt: 1H); 3.00 (mt: 1H); 3.25 (dt, $J = 17$ 和 5 Hz: 1H); 3.51 (mt: 1H); 3.82 (mt: 1H); 3.94 (t, $J = 7$ Hz: 2H); 4.08 (mt: 1H); 4.58 (mt: 1H); 4.75-4.85 (mt: 2H); 5.07 (减速的双重线, $J_{HF} = 48$ Hz: 1H); 5.20 (d, $J = 9$ Hz: 1H); 5.75-5.85 (mt: 2H); 5.90 (dd, $J = 16$ 和 1.5 Hz: 1H); 6.18 (d, $J = 16$ Hz: 1H); 6.56 (dd, $J = 16$ 和 5 Hz: 1H); 6.77 (mt: 1H); 6.90 (s: 1H); 7.10 (s: 1H); 7.45 (s: 1H); 8.12 (s: 1H)。

按照下述方式可以制备(16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-(6-溴己酰基)原始霉素 II_B:

往 5.32 克(16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B(如实施例 1 所述制备)在 150 毫升二氯甲烷中的溶液,在 28℃加入 1.7 毫升三乙胺和 1.8 毫升 6-溴己酰氯。在 23℃搅拌 21.5 小时后,加入 0.43 毫升三乙胺和 0.45 毫升 6-溴己酰氯。在 28℃再搅拌 21 小时后,反应混合物倒入 50 毫升水中。倾析有机相,用硫酸镁干燥,过滤,然后在减压(2.7 千帕)下浓缩至干,得到 8.05 克褐色固体,它用闪式色谱法纯化[洗脱剂:二氯甲烷/甲醇/乙腈(以体积计 96/2/2)]。于是得到 5.6 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-(6-溴己酰基)原始霉素 II_B,呈微黄色固体状。

¹H NMR 谱(400 MHz, CDCl₃, δ , 以 ppm 计): 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.09 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.48 (mt: 2H); 1.60-2.05 (mt: 9H); 1.88 (s: 3H); 2.15 (mt: 1H); 2.24 (mt: 1H); 2.31 (t, $J = 7.5$ Hz: 2H); 2.76 (mt: 1H); 2.99 (mt: 1H); 3.24 (mt: 1H); 3.41 (t, $J = 7$ Hz: 2H); 3.49 (mt: 1H); 3.86 (mt: 1H); 4.06 (mt: 1H); 4.53 (mt: 1H); 4.78 (dd, $J = 10$ 和 2 Hz: 1H); 4.82 (dd, $J = 9$ 和 3 Hz: 1H); 5.11 (减速的双重线, $J_{HF} = 48$ Hz: 1H); 5.31 (d, $J = 9$ Hz: 1H); 5.75-5.85 (mt: 1H); 5.75 (mt: 1H); 5.82 (dd, $J = 17$ 和 2 Hz: 1H); 5.95 (mt: 1H); 6.19 (d, $J = 16$ Hz: 1H); 6.51 (dd, $J = 17$ 和 4 Hz: 1H); 8.13 (s: 1H)。

实施例 35

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)己酰基]原始霉素 II_B

往 1.42 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-(6-溴己酰基)原始霉素 II_B (如实施例 34 所述制备) 在 7 毫升二甲亚砜中的溶液, 在 20℃ 加入 0.67 毫升 N-甲基哌嗪。在 60℃ 搅拌 0.5 小时后, 反应混合物倒入 35 毫升冰水中, 再用 50 毫升二氯甲烷提取。有机相用 25 毫升饱和氯化钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干, 得到 1.2 克橙色固体, 它溶于 30 毫升醋酸乙酯中。得到的溶液相继地用 20 毫升 0.1N 盐酸水溶液和 10 毫升水提取。合并水相, 再用 0.4 毫升 5N 氢氧化钠水溶液中和。水相每次用 25 毫升二氯甲烷提取两次。有机相合并后, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干, 得到 0.94 克黄色固体, 它用闪式色谱法纯化 [洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 (以体积计 90/10)]。于是得到 0.27 克白色固体, 它溶于 5 毫升二氯甲烷中。用 Célite® 过滤有机相。Célite® 用二氯甲烷洗涤。滤液在 20℃ 减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干, 得到 0.26 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)己酰基]原始霉素 II_B, 呈白色固体状, 约 95℃ 融化 (分解)。

¹H NMR 谱 (400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.00 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.09 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.33 (mt: 2H); 1.51 (mt: 2H); 1.55-2.05 (mt: 7H); 1.88 (s: 3H); 2.10-2.65 (mt: 14H); 2.29 (s: 3H); 2.76 (mt: 1H); 2.99 (mt: 1H); 3.24 (mt: 1H); 3.48 (mt: 1H); 3.86 (mt: 1H); 4.06 (mt: 1H); 4.53 (mt: 1H); 4.78 (dd, J = 10 和 2 Hz: 1H); 4.82 (dd, J = 9 和 3 Hz: 1H); 5.10 (减速的双重线, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5.30 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.75-5.85 (mt: 1H); 5.75 (mt: 1H); 5.82 (dd, J = 17 和 2 Hz: 1H); 5.98 (mt: 1H); 6.19 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.52 (dd, J = 17 和 5 Hz: 1H); 8.13 (s: 1H)。

实施例 36

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-{6-[4-(吡咯烷-1-基)羰基甲基]哌

嗪-1-基]己酰基}原始霉素 II_B

往 1.35 克 (16R)-脱氧-16-氟-14-0-(6-溴己酰基)原始霉素 II_B (如实施例 34 所述制备) 在 7 毫升二甲亚砷中的溶液, 在 20℃ 加入 1.18 克 (吡咯烷-1-基羰基甲基) 哌嗪。在 60℃ 搅拌 3 小时后, 该反应混合物倒入 35 毫升冰水中, 然后每次用 25 毫升醋酸乙酯提取 2 次。合并有机相, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干, 得到 1.53 克粘性残留物, 它用闪式色谱法纯化 [洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 (以体积计, 90/10)]。得到 0.96 克粘性胶, 它溶于 10 毫升二氯甲烷中。这种溶液用 Célite® 过滤。Célite® 用二氯甲烷洗涤。滤液在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干, 得到一种胶, 它相继地在乙醚和戊烷中搅拌。在过滤后, 然后在减压 (2.7 千帕) 下干燥, 得到 0.78 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-{6-[4-(吡咯烷-1-基羰基甲基)哌嗪-1-基]己酰基}原始霉素 II_B, 呈黄色固体状, 约 80℃ 融化。

¹H NMR 谱 (400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.00 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.09 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.32 (mt: 2H); 1.50 (mt: 2H); 1.60-2.05 (mt: 1H); 1.88 (s: 3H); 2.10-2.40 (mt: 6H); 2.50 (mf: 4H); 2.59 (mf: 4H); 2.76 (mt: 1H); 2.99 (mt: 1H); 3.12 (s: 2H); 3.24 (mt: 1H); 3.40-3.55 (mt: 5H); 3.86 (mt: 1H); 4.05 (mt: 1H); 4.52 (mt: 1H); 4.78 (dd, J = 10 和 2 Hz: 1H); 4.82 (dd, J = 9 和 3 Hz: 1H); 5.10 (减速的双重线, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5.30 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.75-5.90 (mt: 1H); 5.75 (mt: 1H); 5.82 (dd, J = 17 和 2 Hz: 1H); 6.02 (mt: 1H); 6.19 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.52 (dd, J = 17 和 5 Hz: 1H); 8.13 (s: 1H)。

实施例 37

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[7-(咪唑-1-基)庚酰基]原始霉素 II_B 甲磺酸盐

往 1.96 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[7-(咪唑-1-基)庚酰基]原始霉素 II_B 在 10 毫升乙醇中的溶液, 在 20℃ 加入 2.7 毫升 1N 甲磺酸乙醇溶液。在搅拌 10 分钟后, 反应混合物在减压 (2.7 千帕) 下浓缩

至干, 得到残留物, 它在 10 毫升醚中搅拌。在过滤, 用 5 毫升乙醚洗涤固体与在减压 (2.7 千帕) 下干燥后, 得到 2.13 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-[7-(咪唑-1-基)庚酰基]原始霉素 II_B 甲磺酸盐, 呈奶油固体状, 约 110℃ 溶化(分解)。

¹H NMR 谱 (400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.95 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 0.98 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.09 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.25-1.45 (mt: 4H); 1.55-2.05 (mt: 9H); 1.88 (s: 3H); 2.10-2.30 (mt: 2H); 2.28 (t, J = 7.5 Hz: 2H); 2.76 (mt: 1H); 2.85 (s: 3H); 3.00 (dt, J = 17 和 6 Hz: 1H); 3.24 (mt: 1H); 3.51 (mt: 1H); 3.84 (mt: 1H); 4.05 (mt: 1H); 4.18 (t, J = 7.5 Hz: 2H); 4.49 (mt: 1H); 4.78 (dd, J = 10 和 2 Hz: 1H); 4.82 (dd, J = 9 和 3 Hz: 1H); 5.09 (减速的双重线, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5.28 (d, J = 9.5 Hz: 1H); 5.70-5.85 (mt: 2H); 5.84 (dd, J = 16 和 2 Hz: 1H); 6.13 (mt: 1H); 6.18 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.53 (dd, J = 16 和 5 Hz: 1H); 7.13 (s: 1H); 7.41 (s: 1H); 8.12 (s: 1H); 8.92 (s: 1H)。

按照下述方式可以制备 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-[7-(咪唑-1-基)庚酰基]原始霉素 II_B:

往 3.2 克 (16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B (如实施例 1 所述制备) 在 100 毫升二氯甲烷中的溶液, 在 23℃ 加入 1.49 克 N,N'-二环己基碳化亚二胺、0.075 克 4-二甲基氨基吡啶、1.68 克 7-(咪唑-1-基)庚酸盐酸盐和 1 毫升三乙胺。在 23℃ 搅拌 84 小时后, 反应混合物经过滤后, 不溶物用二氯甲烷洗涤。滤液在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干, 得到油状残留物, 它被稀释在 100 毫升醋酸乙酯中。得到的溶液相继地每次用 40 毫升水和 40 毫升饱和氯化钠水溶液洗涤两次, 然后用 60 毫升 0.1N 盐酸水溶液提取。这时酸性水相用 20 毫升醋酸乙酯提取, 通过加入 6 毫升 1N 氢氧化钠水溶液将其 pH 调节到 8, 然后每次用 40 毫升醋酸乙酯提取两次。合并有机相, 用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干, 得到 3.05 克微黄色固体, 它用闪式色谱法纯化 [洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇/乙腈 (以

体积计, 86/7/7)]. 于是得到 2.58 克固体, 它溶于 10 毫升二氯甲烷中。这种溶液用 Célite® 过滤。Célite® 用二氯甲烷洗涤。滤液在 20 °C 减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干, 得到 2.58 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[7-(咪唑-1-基)庚酰基]原始霉素 II_B, 呈白色固体状, 约 80 °C 融化(分解)。

¹H NMR 谱 (400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.95 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 0.99 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.09 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.25-1.40 (mt: 4H); 1.55-2.05 (mt: 9H); 1.88 (s: 3H); 2.10-2.30 (mt: 2H); 2.27 (t, J = 7.5 Hz: 2H); 2.76 (mt: 1H); 2.99 (dt, J = 17 和 6 Hz: 1H); 3.24 (mt: 1H); 3.48 (mt: 1H); 3.85 (mt: 1H); 3.93 (t, J = 7.5 Hz: 2H); 4.06 (mt: 1H); 4.53 (mt: 1H); 4.78 (dd, J = 10 和 2 Hz: 1H); 4.82 (dd, J = 9 和 3 Hz: 1H); 5.09 (减速的双重线, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5.29 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.70-5.85 (mt: 2H); 5.83 (dd, J = 16.5 和 2 Hz: 1H); 6.17 (mt: 1H); 6.19 (d, J = 15 Hz: 1H); 6.52 (dd, J = 16.5 和 5 Hz: 1H); 6.90 (s: 1H); 7.06 (s: 1H); 7.45 (s: 1H); 8.12 (s: 1H)。

根据 Kinji Iizuka 等人, 《J. Med. Chem.》, 第 24 卷, 第 10 期, 第 1139-1148 页 (1981) 可以制备 7-(咪唑-1-基)庚酸盐酸盐。

实施例 38

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-(4-甲基咪唑-1-基)羧基乙酰基原始霉素 II_B

往 2.5 克 (16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B (如实施例 1 所述制备) 在 100 毫升二氯甲烷中的溶液, 在 20 °C 氩气氛下加入 1.74 克 4-甲基咪唑-1-基羧基乙酸、1.44 克 N,N'-二环己基碳化二亚胺和 0.09 克 4-二甲基氨基吡啶。在搅拌 18 小时后, 向反应混合物加入 50 毫升二氯甲烷, 滤除不溶物, 然后每次用 50 毫升蒸馏水洗涤四次。倾析有机相, 用硫酸镁干燥, 在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干。残留物 (3.4 克) 用闪式色谱法纯化 [洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇梯度 (以体积计, 97/3 和 92/8)]。得到白色固体, 在乙醚中搅拌, 过滤和干燥 (2.7 千帕) 后,

于是得到 1.3 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-(4-甲基哌嗪-1-基)羧基乙酰基原始霉素 II_B, 呈白色固体状。

¹H NMR 谱 (500 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.01 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.10 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.70-2.00 (mt: 5H); 1.89 (s: 3H); 2.15 (mt: 1H); 2.25-2.35 (mt: 1H); 2.31 (s: 3H); 2.40 (mt: 4H); 2.76 (mt: 1H); 3.01 (dt, J = 16 和 6 Hz: 1H); 3.23 (mt: 1H); 3.40-3.55 (mt: 5H); 3.66 (mt: 2H); 3.87 (mt: 1H); 4.05 (mt: 1H); 4.53 (mt: 1H); 4.78 (宽 d, J = 10 Hz: 1H); 4.82 (dd, J = 9 和 3 Hz: 1H); 5.14 (减速的双重线, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5.34 (d, J = 9.5 Hz: 1H); 5.77 (mt: 1H); 5.82 (dd, J = 16 和 2 Hz: 1H); 5.88 (dt, J = 9.5 和 5 Hz: 1H); 5.95 (mt: 1H); 6.20 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.51 (dd, J = 16 和 4 Hz: 1H); 8.12 (s: 1H)。

按照下述方式可以制备 4-甲基哌嗪-1-基羧基乙酸:

往 4.5 克 4-甲基哌嗪-1-基羧基醋酸乙酯在 100 毫升乙醇中的溶液, 在 20℃ 加入 23 毫升 0.1N 氢氧化钠水溶液。在搅拌 24 小时后, 反应混合物在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干。得到的残留物用 50 毫升蒸馏水溶解, 该溶液每次用 50 毫升二氯甲烷洗涤四次。通过加入 1N 盐酸水溶液将水相的 pH 调节到 5-6, 再每次用 50 毫升二氯甲烷提取两次, 然后在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干。用 100 毫升甲苯分三次回收残留物, 在相同条件下将其残留物浓缩至干。得到 4.6 克黄色膏状残留物, 它在 50 毫升乙醇中被搅拌到 60℃。过滤除去不溶物, 滤液在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干。于是得到 3.5 克 4-甲基哌嗪-1-基羧基乙酸, 呈可直接使用的吸湿粘块状。

¹H NMR 谱 (300 MHz, (CD₃)₂SO, d₆, δ, 以 ppm 计): 2.21 (s: 3H); 2.29 (t, J = 5 Hz: 2H); 2.34 (t, J = 5 Hz: 2H); 3.30-3.50 (mt: 4H); 3.39 (s: 2H)。

根据 Morren H., Trolin S., Denayer R., Grivsky E., 《Bull. Soc. Chim. Belg.》, 1950, 59, 228-232 可以制备 4-甲基-哌嗪-1-基羧基醋酸乙酯。

实施例 39

(16R)-14-0-[4-羧基丁酰基]-16-脱氧-16-氟-原始霉素 II_B

往 400 毫克 (16R)-16-脱氧-16-氟-原始霉素 II_B (如实施例 1 所述制备) 在 2 毫升吡啶中的溶液, 在 20℃ 加入 258 毫克戊二酸酐和 84.5 毫克 4-二甲基氨基吡啶。在搅拌 20 小时后, 在减压 (2.7 千帕) 下蒸去吡啶, 得到的油溶于 20 毫升醋酸乙酯中。得到的溶液每次先用 10 毫升蒸馏水, 然后 0.1N 盐酸水溶液洗涤两次。水相用醋酸乙酯提取, 再倾析。有机相用蒸馏水洗涤, 然后每次用 2 毫升氯化钠水溶液洗涤两次。倾析有机相, 用硫酸镁干燥, 过滤, 再在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干, 得到浅黄色固体, 它在 20 毫升乙醚中搅拌, 过滤, 然后在减压 (2.7 千帕) 下干燥。于是得到 363 毫克固体, 它用闪式色谱法纯化 [洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 (以体积计, 97/3)], 得到 100 毫克 (16R)-14-0-[4-羧基丁酰基]-16-脱氧-16-氟-原始霉素 II_B, 呈白色固体状, 在 98℃ 融化。

¹H NMR 谱 (400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.01 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.10 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.55-2.05 (mt: 7H); 1.89 (s: 3H); 2.17 (mt: 1H); 2.25 (mt: 1H); 2.37 (t, J = 7 Hz: 2H); 2.42 (t, J = 7 Hz: 2H); 2.77 (mt: 1H); 3.00 (td, J = 17 和 6 Hz: 1H); 3.25 (mt: 1H); 3.50 (mt: 1H); 3.86 (mt: 1H); 4.08 (mt: 1H); 4.53 (mt: 1H); 4.79 (dd, J = 10 和 1.5 Hz: 1H); 4.82 (dd, J = 9 和 3 Hz: 1H); 5.13 (减速的双重线, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5.31 (d, J = 9.5 Hz: 1H); 5.75-5.90 (mt: 1H); 5.77 (mt: 1H); 5.83 (dd, J = 17 和 2 Hz: 1H); 5.97 (mt: 1H); 6.19 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.53 (dd, J = 17 和 5 Hz: 1H); 8.14 (s: 1H)。

实施例 40

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[3-(4-甲基哌嗪-1-基羧基)丙酰基]原始霉素 II_B 盐酸盐

往溶于 6 毫升甲基异丁基酮中的 615 毫克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[3-(4-甲基哌嗪-1-基羧基)丙酰基]原始霉素 II_B, 加入 3N 氯

乙烷溶液，直到得到大量的沉淀为止。沉淀经过滤后，每次用 2 毫升甲基异丁基酮洗涤两次，然后每次用 10 毫升乙醚洗涤三次。在 50℃ (90 帕) 干燥后，得到 600 毫克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[3-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)丙酰基]原始霉素 II_B 盐酸盐，呈白色粉末状，在 160℃ 熔化。

按照下述方式可以制备 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[3-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)丙酰基]原始霉素 II_B：

在置于氮气下的三口瓶中，加入 450 毫克 4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代丁酸、1 克 (16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B (如实施例 1 所述制备)、470 毫克 N,N'-二环己基碳化二亚胺、140 毫克 4-二甲基氨基吡啶，然后 20 毫升二氯甲烷。该反应在 20℃ 搅拌 48 小时，反应混合物这时用 10 毫升二氯甲烷稀释，然后倒入 50 毫升蒸馏水中。得到的混合物用棉布过滤。倾析有机相，水相每次用 5 毫升二氯甲烷提取 2 次。合并有机相，用硫酸钠干燥，过滤，然后在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干，得到 1.66 克混合物，它用闪式色谱法纯化 [洗脱剂：二氯甲烷/甲醇 (以体积计，95/5)]。于是得到 975 毫克产物，它在 10 毫升乙醚中搅拌，过滤与干燥，然后用闪式色谱法再纯化 [洗脱剂：醋酸乙酯-甲醇 (以体积计，93/7)]。浓缩这些馏分，得到的固体用 10 毫升乙醚溶解，并搅拌 30 分钟。得到的白色固体经过滤后，用乙醚洗涤，然后在 50℃ (90 帕) 下干燥，得到 500 毫克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[3-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)丙酰基]原始霉素 II_B，呈白色粉末状，在 130℃ 熔化。

¹H NMR 谱 (400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计); 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.00 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.10 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.65-2.05 (mt: 5H); 1.88 (s: 3H); 2.15 (mt: 1H); 2.20-2.45 (mt: 5H); 2.31 (s: 3H); 2.50-2.75 (mt: 4H); 2.76 (mt: 1H); 3.00 (mt: 1H); 3.23 (mt: 1H); 3.40-3.55 (mt: 1H); 3.50 (mt: 2H); 3.63 (mt: 2H); 3.87 (mt: 1H); 4.06 (mt: 1H); 4.53 (mt: 1H); 4.78 (宽 d, J = 10 Hz: 1H); 4.82 (dd, J = 9 和 3 Hz: 1H); 5.14 (减速的双重线, J_{HF} = 48 Hz:

1H); 5.33 (d, $J = 9.5$ Hz: 1H); 5.75–5.90 (mt: 1H); 5.75 (mt: 1H); 5.81 (宽 d, $J = 16$ Hz: 1H); 5.96 (mt: 1H); 6.20 (d, $J = 16$ Hz: 1H); 6.51 (dd, $J = 16$ 和 5 Hz: 1H); 8.12 (s: 1H)。

按照下述方式可以制备 4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代丁酸:

往 20 毫升二噁烷中加入 1.17 克琥珀酸酐, 然后加入 1.19 毫升 N-甲基哌嗪。在室温下搅拌 18 小时后, 过滤得到的沉淀, 相继地用少量二噁烷洗涤, 用 10 毫升丙酮洗涤 2 次和用 10 毫升乙醚洗涤。在 20 °C 减压 (2.7 千帕) 下干燥后, 得到 1.09 克 4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代丁酸, 呈白色固体状, 在 114 °C 熔化。

实施例 41

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-{3-[4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基羰基]丙酰基}原始霉素 II_B

如实施例 40 操作, 但是使用 240 毫克 4-氧代-4-[4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基]丁酸、400 毫克 (16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B (如实施例 1 所述制备)、190 毫克 N,N'-二环己基碳化二亚胺、46 毫克 4-二甲基氨基吡啶、然后 6 毫升二氯甲烷为原料。在搅拌 66 小时和按照实施例 40 类似处理后, 得到 655 毫克固体, 它用闪式色谱法纯化 [洗脱剂: 二氯甲烷-甲醇 (以体积计, 95/5)]。分离的固体在 4 毫升乙醚中搅拌 20 分钟。得到的白色固体经过滤, 用乙醚洗涤和在 50 °C (90 帕) 干燥, 得到 308 毫克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-{3-[4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基羰基]丙酰基}原始霉素 II_B, 呈白色粉末状, 约 140 °C 熔化 (分解)。

¹H NMR 谱 (400 MHz, CDCl₃, δ , 以 ppm 计): 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.01 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.10 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.65–2.05 (mt: 5H); 1.88 (s: 3H); 2.15 (mt: 1H); 2.30 (mt: 1H); 2.55–2.80 (mt: 4H); 2.76 (mt: 1H); 3.00 (mt: 1H); 3.23 (mt: 1H); 3.46 (mt: 1H); 3.51 (mt: 2H); 3.63 (mt: 4H); 3.75 (mt: 2H); 3.87 (mt: 1H); 4.06 (mt: 1H); 4.53 (mt: 1H); 4.78 (dd, $J = 10$ 和 1.5 Hz: 1H); 4.82 (dd, $J = 9$ 和 3 Hz: 1H); 5.14 (减速的双重线 $J_{HF} = 48$ Hz: 1H); 5.34 (d, $J = 9.5$ Hz: 1H); 5.75–5.90 (mt: 1H); 5.75 (mt: 1H); 5.81

(dd, $J = 16$ 和 1.5 Hz: 1H); 5.96 (mt: 1H); 6.20 (d, $J = 16$ Hz: 1H); 6.51 (dd, $J = 16$ 和 5 Hz: 1H); 6.60-6.70 (mt: 2H); 7.52 (mt: 1H); 8.12 (s: 1H); 8.21 (dd, $J = 5$ 和 1.5 Hz: 1H)。

按照下述方式可以制备 4-氧代-4-[4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基]丁酸:

往 15 毫升二噁烷中加入 0.97 克琥珀酸酐, 然后加入 1.5 毫升 1-(2-吡啶基)哌嗪。在 20°C 搅拌 4.5 小时后, 在 20°C 减压 (2.7 千帕) 下蒸去溶剂, 得到的固体在 33 毫升丙酮中趁热重结晶。过滤后, 相继地用少量丙酮和乙醚洗涤, 再在 20°C 减压 (2.7 千帕) 下干燥, 得到 986 毫克 4-氧代-4-[4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基]丁酸, 呈白色固体状, 在 134°C 熔化。

实施例 42

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-{3-[4-(吡咯烷-1-基羰基甲基)哌嗪-1-基羰基]丙酰基}原始霉素 II_B

如实施例 40 操作, 但是使用 750 毫克 4-氧代-4-[4-(2-氧代-2-吡咯烷-1-基乙基)哌嗪-1-基]丁酸、1 克 (16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B (如实施例 1 所述制备)、190 毫克 N,N'-二环己基碳化二亚胺、60 毫克 4-二甲基氨基吡啶、然后 20 毫升二氯甲烷为原料。在搅拌 25 小时后, 再加入 95 毫克 N,N'-二环己基碳化二亚胺和 95 毫克 4-二甲基氨基吡啶, 然后继续搅拌 19 小时。在处理后, 得到 1.54 克固体, 它用闪式色谱法纯化 [洗脱剂: 二氯甲烷-甲醇 (以体积计, 95/5)]。这些馏分浓缩得到 530 毫克固体, 该固体用 5 毫升乙醚溶解。得到的白色固体经过滤, 用乙醚洗涤, 然后在 50°C (90 帕) 干燥, 得到 480 毫克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-{3-[4-(吡咯烷-1-基羰基甲基)哌嗪-1-基羰基]丙酰基}原始霉素 II_B, 呈白色粉末状, 在 132°C 熔化 (分解)。

^1H NMR 谱 (400 MHz, CDCl_3 , δ , 以 ppm 计): 0.95 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.09 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.65-2.05 (mt: 9H); 1.88 (s: 3H); 2.14 (mt: 1H); 2.28 (mt: 1H); 2.45-2.75 (mt: 8H); 2.76 (mt: 1H); 3.00 (td, $J = 17$ 和 6 Hz: 1H); 3.14 (s:

2H); 3.25 (mt: 1H); 3.40-3.55 (mt: 7H); 3.66 (mt: 2H); 3.87 (mt: 1H); 4.05 (mt: 1H); 4.52 (mt: 1H); 4.78 (dd, $J = 10$ 和 1.5 Hz: 1H); 4.81 (dd, $J = 9$ 和 3 Hz: 1H); 5.12 (减速的双重线, $J_{HF} = 48$ Hz: 1H); 5.33 (d, $J = 9.5$ Hz: 1H); 5.74 (mt: 1H); 5.75-5.85 (mt: 1H); 5.81 (dd, $J = 17$ 和 1.5 Hz: 1H); 6.00 (mt: 1H); 6.19 (d, $J = 16$ Hz: 1H); 6.51 (dd, $J = 17$ 和 5 Hz: 1H); 8.12 (s: 1H)。

按照下述方式可以制备 4-氧代-4-[4-(2-氧代-2-吡咯烷-1-基乙基)哌嗪-1-基]丁酸:

在保持在氮气氛下的园底瓶中, 加入 20 毫升二噁烷、0.72 克琥珀酸酐、然后加入 1.5 毫升 95% 1-(吡咯烷基羧基甲基)哌嗪。在室温下搅拌 4.75 小时后, 在 20℃ 减压(2.7 千帕)蒸去溶剂, 得到 2.4 克 4-氧代-4-[4-(2-氧代-2-吡咯烷-1-基乙基)哌嗪-1-基]丁酸, 呈可直接使用的浅黄色膏状。

实施例 43

(16R)-16-脱氧-14-0-[3-(2-二甲基氨基乙基氨基甲酰基)丙酰基]-16-氟原始霉素 II_B

如实施例 40 操作, 但是使用 170 毫克 N-(2-二甲基氨基乙基)琥珀酰胺酸、400 毫克(16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B(如实施例 1 所述制备)、190 毫克 N,N'-二环己基碳化二亚胺、46 毫克 4-二甲基氨基吡啶, 然后 6 毫升二氯甲烷。在搅拌 18 小时与按照实施例 40 类似处理后, 得到 580 毫克固体, 它用 15 毫升二氯甲烷和 100 毫升蒸馏水溶解。加入 0.1M 盐酸, 以便将其 pH 调节到 4。水相每次用 5 毫升二氯甲烷提取两次, 然后通过加入碳酸氢钠溶液将其 pH 调节到 7。在倾析后, 水相每次用 10 毫升二氯甲烷提取三次。合并有机相, 用硫酸钠干燥, 再在 20℃ 减压(2.7 千帕)下浓缩至干, 得到固体, 它在 5 毫升乙醚中搅拌, 过滤, 然后在 50℃ (90 帕)下干燥。得到 112 毫克(16R)-16-脱氧-14-0-[3-(2-二甲基氨基乙基氨基甲酰基)丙酰基]-16-氟原始霉素 II_B, 呈白色粉末状, 在 114℃ 熔化(分解)。

¹H NMR 谱(400 MHz, CDCl₃, δ , 以 ppm 计): 0.97 (d, $J = 6.5$ Hz:

3H); 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.10 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.65-2.05 (mt: 5H); 1.88 (s: 3H); 2.10-2.35 (mt: 2H); 2.24 (s: 6H); 2.35-2.75 (mt: 4H); 2.41 (t, $J = 6$ Hz: 2H); 2.77 (mt: 1H); 3.00 (td, $J = 17$ 和 6 Hz: 1H); 3.23 (mt: 1H); 3.33 (q, $J = 6$ Hz: 2H); 3.47 (mt: 1H); 3.87 (mt: 1H); 4.07 (mt: 1H); 4.54 (mt: 1H); 4.78 (宽 d, $J = 10$ Hz: 1H); 4.82 (dd, $J = 9$ 和 3 Hz: 1H); 5.13 (减速的双重线, $J_{HF} = 48$ Hz: 1H); 5.32 (d, $J = 9.5$ Hz: 1H); 5.75-5.90 (mt: 1H); 5.75 (mt: 1H); 5.82 (宽 d, $J = 17$ Hz: 1H); 5.98 (mt: 1H); 6.10-6.25 (mt: 1H); 6.20 (d, $J = 16$ Hz: 1H); 6.51 (dd, $J = 17$ 和 5 Hz: 1H); 8.13 (s: 1H)。

按照下述方式可以制备 N-(2-二甲基氨基乙基)琥珀酰胺酸:

在 15 毫升二噁烷中加入 1.4 克琥珀酸酐, 然后加入 1.5 毫升 2-二甲基氨基乙基胺。在室温下搅拌 18 小时后, 在 20℃ 减压 (2.7 千帕) 下蒸去溶剂, 得到的残留物趁热溶于 40 毫升甲基乙基酮中。在冷却后, 除去溶解的部分。残留的胶趁热在 15 毫升丙酮中结晶。过滤后, 固体用少量丙酮洗涤, 然后用乙醚洗涤, 在 20℃ 减压 (2.7 千帕) 下干燥, 得到 2.03 克 N-(2-二甲基氨基乙基)琥珀酰胺酸, 呈白色固体状, 在 155℃ 熔化。

实施例 44

(16R)-14-0-(3-羧基丙酰基)-16-脱氧-16-氟-原始霉素 II_B

如实施例 39 操作, 但是使用 5 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-原始霉素 II_B (如实施例 1 所述制备)、2.82 克琥珀酸酐、1.15 克 4-二甲基氨基吡啶和 25 毫升吡啶为原料, 在搅拌 4 小时 50 分钟后, 得到橙黄色油, 它在乙醚中搅拌 18 小时, 得到碎白色粉末。这种固体过滤后, 在乙醚中搅拌, 过滤, 然后在 30℃ (90 帕) 下干燥, 得到 4.96 克固体。一克这种固体在 10 毫升二氯甲烷中被搅拌 1 小时, 过滤, 然后用乙醚洗涤。得到的固体每次用蒸馏水、然后用乙醚洗涤 3 次, 得到 820 毫克 (16R)-14-0-(3-羧基丙酰基)-16-脱氧-16-氟-原始霉素 II_B, 呈白色固体状, 在 192℃ 熔化。

^1H NMR 谱 (400 MHz, CDCl_3 , δ , 以 ppm 计): 0.97 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.01 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.10 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.55–2.05 (mt: 5H); 1.89 (s: 3H); 2.16 (mt: 1H); 2.27 (mt: 1H); 2.55–2.70 (mt: 4H); 2.77 (mt: 1H); 3.00 (td, $J = 17$ 和 6 Hz; 1H); 3.25 (mt: 1H); 3.50 (mt: 1H); 3.87 (mt: 1H); 4.07 (mt: 1H); 4.52 (mt: 1H); 4.79 (dd, $J = 10$ 和 1.5 Hz: 1H); 4.83 (dd, $J = 9$ 和 3 Hz: 1H); 5.12 (减速的双重线, $J_{\text{HF}} = 48$ Hz: 1H); 5.33 (d, $J = 9.5$ Hz: 1H); 5.75–5.90 (mt: 1H); 5.77 (mt: 1H); 5.83 (宽 d, $J = 17$ Hz: 1H); 5.96 (mt: 1H); 6.20 (d, $J = 16$ Hz: 1H); 6.53 (dd, $J = 17$ 和 5 Hz: 1H); 8.13 (s: 1H).

实施例 45

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(2-吗啉代乙基氨基甲酰基)丁酰基]-原始霉素 II_B 盐酸盐

往 280 毫克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(2-吗啉代乙基氨基甲酰基)丁酰基]-原始霉素 II_B 在 3 毫升甲基异丁基酮中的溶液, 在 4 °C 加入 0.2 毫升 3M 氯乙烷。生成的沉淀用 4 号烧结玻璃过滤, 用甲基异丁基酮, 然后用乙醚洗涤多次。得到的白色粉末在 20 °C (90 帕) 下干燥, 得到 268 毫克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(2-吗啉代乙基氨基甲酰基)丁酰基]-原始霉素 II_B 盐酸盐, 呈白色固体状, 在 134 °C 熔化。

按照下述方式可以制备 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(2-吗啉代乙基氨基甲酰基)丁酰基]-原始霉素 II_B:

往 1 克 5-(2-吗啉代乙基氨基)-5-氧代戊酸在 40 毫升二氯甲烷中的溶液, 加入 459 毫克 (16R)-16-脱氧-16-氟-原始霉素 II_B (如实施例 1 所述制备)、388 毫克 N,N'-二环己基碳化二亚胺、然后 23 毫克 4-二甲基氨基吡啶。该反应在 20 °C 搅拌 48 小时。生成的二环己基脲这时用 4 号烧结玻璃过滤, 然后用醋酸乙酯洗涤。滤液在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干, 得到 1.35 克固体, 它用闪式色谱法纯化 [洗脱剂: 二氯甲烷-甲醇 (以体积计, 95/5)]。于是得到 490 毫克产物, 再次使用氧

化铝柱闪式色谱法纯化[洗脱剂: 醋酸乙酯-甲醇(以体积计, 98/2)]. 这些馏分在减压(2.7 千帕)下浓缩, 得到的固体用乙醚溶解, 再搅拌 18 小时。过滤得到的白色固体, 用乙醚洗涤两次, 然后在 20℃ (90 帕) 下干燥, 得到 294 毫克(16R)-14-0-[4-(2-吗啉代乙基氨基甲酰基)丁酰基]-16-脱氧-16-氟-原始霉素 II_B, 呈白色粉末状。

¹H NMR 谱(400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计); 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.00 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.10 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.65-2.05 (mt: 5H); 1.90 (s: 3H); 1.95 (mt: 2H); 2.10-2.30 (mt: 2H); 2.25 (t, J = 7 Hz: 2H); 2.37 (mt: 2H); 2.47 (mt: 6H); 2.76 (mt: 1H); 2.99 (dt, J = 17 和 6 Hz: 1H); 3.24 (mt: 1H); 3.36 (dt, J = 7 和 6 Hz: 1H); 3.48 (mt: 1H); 3.71 (t, J = 5 Hz: 4H); 3.85 (mt: 1H); 4.07 (mt: 1H); 4.54 (mt: 1H); 4.79 (宽 d, J = 10 Hz: 1H); 4.82 (dd, J = 9 和 3 Hz: 1H); 5.12 (减速的双重线, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5.30 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.70-5.85 (mt: 2H); 5.82 (宽 d, J = 17 Hz: 1H); 6.00 (mt: 2H); 6.19 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.52 (dd, J = 17 和 5 Hz: 1H); 8.12 (s: 1H)。

按照下述方式可以制备 5-(2-吗啉代乙基氨基)-5-氧代戊酸:

在 10 毫升二噁烷中加入 1.517 克戊二酸酐, 然后滴加 1.75 毫升 N-(2-氨基乙基)吗啉。在 20℃ 下继续搅拌 0.75 小时。过滤生成的白色固体, 相继地用二噁烷和乙醚洗涤, 然后在 20℃ (90 帕) 下干燥, 得到 1.94 克 5-(2-吗啉代乙基氨基)-5-氧代戊酸, 呈白色固体状, 在 96℃ 熔化。

实施例 46

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[(3RS)-3-甲基-4-[4-(吡咯烷-1-基羰基甲基)哌嗪-1-基羰基]丁酰基]-原始霉素 II_B 盐酸盐

在置于氮气下的园底烧瓶中, 加入 1 克(16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B (如实施例 1 所述制备) 和 40 毫升二氯甲烷。该混合物加热直到溶解, 然后在 20℃ 加入 620 毫克 3-甲基-5-氧代-5-[4-(2-氧代-2-吡咯烷-1-基乙基)哌嗪-1-基]戊酸、389 毫克 N, N'-二环己基碳化二亚

胺, 然后 45 毫克 4-二甲基氨基吡啶。在 20℃ 搅拌 24 小时后, 加入 124 毫克 3-甲基-5-氧代-5-[4-(2-氧代-2-吡咯烷-1-基乙基)哌嗪-1-基]戊酸、78 毫克 N,N'-二环己基碳化二亚胺和 9 毫克 4-二甲基氨基吡啶。该反应在 20℃ 搅拌 24 小时, 然后过滤反应混合物, 用醋酸乙酯洗涤, 在减压(2.7 千帕)下浓缩至干。残留物在 30 毫升醋酸乙酯和 6 毫升二氯甲烷混合物中搅拌 1 小时, 然后过滤。过滤不溶物, 用醋酸乙酯洗涤。合并滤液, 相继地每次用 5 毫升 5%碳酸氢钠水溶液和 10 毫升饱和氯化钠水溶液洗涤两次。得到的有机相用硫酸镁干燥, 过滤, 再在减压(2.7 千帕)下浓缩至干。得到的黄色固体在 40 毫升乙醚中搅拌 18 小时, 过滤, 然后用闪式色谱法纯化[洗脱剂: 二氯甲烷-甲醇(以体积计, 95/5)]。得到的产物在乙醚中搅拌, 过滤, 然后在 30℃ (90 帕)下干燥, 得到 610 毫克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-{(3RS)-3-甲基-4-[4-(吡咯烷-1-基羰基甲基)哌嗪-1-基羰基]丁酰基}原始霉素 II_B, 呈白色粉末状。

往溶于 3 毫升无水乙醇的这种固体中加入 0.25 毫升 3M 氯乙烷, 然后加入 10 毫升乙醚。在减压下除去溶剂, 得到的固体在 20 毫升乙醚中凝固。在过滤与在 25℃ (90 帕)下干燥后, 得到 610 毫克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-{(3RS)-3-甲基-4-[4-(吡咯烷-1-基羰基甲基)哌嗪-1-基羰基]丁酰基}-原始霉素 II_B 盐酸盐, 呈白色固体状, 在 180℃ 融化。

¹H NMR 谱(400 MHz, (CD₃)₂SO, d₆, δ, 以 ppm 计): 0.88 (d, J=6.5 Hz: 3H); 0.90-1.00 (mt: 6H); 1.06 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.58 (mt: 1H); 1.70-2.50 (mt: 15H); 1.80 (s: 3H); 2.78 (mt: 1H); 3.00-3.50 (mt: 10H); 3.40 (mt: 4H); 3.65 (mt: 1H); 3.72 (mt: 1H); 3.81 (mt: 1H); 3.95 (mt: 1H); 4.15 (mf: 2H); 4.70-4.80 (mt: 2H); 5.10 (减速的双重线, J_{HF}= 48 Hz: 1H); 5.43 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.66 (mt: 1H); 5.76 (mt: 1H); 5.83 (dd, J = 16 和 1.5 Hz: 1H); 6.20 (d, J=16Hz:1H); 6.63 (dd, J= 16 和 4Hz:1H); 8.04 (t, J=6Hz:1H); 8.48 (s: 1H); 9.85-10.50 (非常展宽的 mf: 1H)。

按照下述方式可以制备(3RS)-3-甲基-5-氧代-5-[4-(2-氧代-2-吡咯烷-1-基乙基)哌嗪-1-基]戊酸:

在10毫升二噁烷中加入1.6克3-甲基戊二酸酐,然后加入2.62克吡咯烷基羧基甲基哌嗪。在搅拌8小时后,再加入320毫克3-甲基戊二酸酐,然后在20℃继续搅拌18小时。这时,在减压下蒸去溶剂,然后得到的油在45℃(90帕)下干燥,得到4.5克(3RS)-3-甲基-5-氧代-5-[4-(2-氧代-2-吡咯烷-1-基乙基)哌嗪-1-基]戊酸,呈可直接使用的橙色油状。

实施例 47

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(4-甲基哌嗪-1-基羧基)丁酰基]原始霉素 II_B 盐酸盐

如实施例 45 操作,但是使用 580 毫克 5-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-氧代戊酸、1.21 克(16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B(如实施例 1 所述制备),700 毫克 N,N'-二环己基碳化二亚胺、170 毫克 4-二甲氨基吡啶在 25 毫升二氯甲烷中的溶液,得到固体,它用闪式色谱法纯化[洗脱剂:二氯甲烷/甲醇(以体积计,95/5)]。这些馏分在 20℃减压(2.7 千帕)下浓缩至干后,于是得到 1.45 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(4-甲基哌嗪-1-基羧基)丁酰基]-原始霉素 II_B。往溶于 8 毫升甲基异丁基酮的这种固体中,加入 3N 氯乙烷,直到完全沉淀为止。过滤得到的固体,相继地每次用 2 毫升甲基异丁基酮洗涤 3 次和每次用 10 毫升乙醚洗涤 3 次,然后在 50℃(90 帕)下干燥,得到 1.24 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(4-甲基哌嗪-1-基羧基)丁酰基]原始霉素 II_B 盐酸盐,呈白色固体状,到 165℃熔化(分解)。

¹H NMR 谱(400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 计): 0.86 (mt: 3H); 0.94 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.04 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.52 (mt: 1H); 1.65-2.15 (mt: 7H); 1.77 (s: 3H); 2.20 (mt: 1H); 2.25-2.45 (mt: 4H); 2.70-2.80 (mt: 1H); 2.76 (s: 3H); 2.80-3.10 (mt: 3H); 3.10-3.50 (mt: 5H); 3.60 (宽 d, J = 14 Hz: 1H); 3.68 (mt: 1H); 3.81 (mt: 1H); 3.90-4.10 (mt: 2H); 4.43 (mf: 1H); 4.70-4.80 (mt:

2H); 5.10 (减速的双重线, $J_{HF} = 48$ Hz: 1H); 5.43 (d, $J = 9$ Hz: 1H); 5.61 (mt: 1H); 5.74 (mt: 1H); 5.80 (宽 d, $J = 16$ Hz: 1H); 6.19 (d, $J = 16$ Hz: 1H); 6.62 (dd, $J = 16$ 和 4 Hz: 1H); 8.17 (mt: 1H); 8.52 (s: 1H); 10.91 (mf: 1H)。

按照下述方式可以制备 5-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-氧代戊酸:

往 20 毫升二噁烷加入 1.6 克 3-甲基戊二酸酐, 然后加入 2.62 克哌嗪-1-基羧基甲基吡咯烷。在搅拌 8 小时后, 再加入 320 毫克 3-甲基戊二酸酐, 然后在 20℃ 继续搅拌 18 小时。这时, 在减压下蒸去溶剂, 然后得到的油在 45℃ (90 帕) 下干燥, 得到 4.5 克 5-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-氧代戊酸, 呈可直接使用的橙色油状。

实施例 48

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-[4-(4-乙基哌嗪-1-基羧基)丁酰基]原始霉素 II_B 盐酸盐

往 390 毫克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-[4-(4-乙基哌嗪-1-基羧基)丁酰基]原始霉素 II_B 在 5 毫升甲基异丁基酮中的溶液, 在 20℃ 加入 0.35 毫升 3M 氯乙烷。过滤生成的沉淀, 相继地用少量甲基异丁基酮和乙醚洗涤, 然后在 20℃ (90 帕) 下干燥, 得到 340 毫克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-[4-(4-乙基哌嗪-1-基羧基)丁酰基]原始霉素 II_B 盐酸盐, 呈白色固体状, 约 150℃ 融化(分解)。

¹H NMR 谱 (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ , 以 ppm 计): 0.87 (mt: 3H); 0.95 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.05 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.25 (宽 t, $J = 7$ Hz: 3H); 1.53 (mt: 1H); 1.65-2.15 (mt: 7H); 1.79 (s: 3H); 2.20 (mt: 1H); 2.30-2.45 (mt: 4H); 2.77 (mt: 1H); 2.80-3.55 (mt: 10H); 3.61 (宽 d, $J = 15$ Hz: 1H); 3.69 (mt: 1H); 3.82 (mt: 1H); 3.96 (mt: 1H); 4.04 (宽 d, $J = 13.5$ Hz: 1H); 4.48 (宽 d, $J = 13.5$ Hz: 1H); 4.70-4.80 (mt: 2H); 5.10 (减速的双重线, $J_{HF} = 48$ Hz: 1H); 5.43 (d, $J = 9$ Hz: 1H); 5.62 (mt: 1H); 5.75 (mt: 1H); 5.81 (dd, $J = 16$ 和 1.5 Hz: 1H); 6.19 (d, $J = 16$ Hz: 1H); 6.63 (dd, $J = 16$ 和 4 Hz: 1H); 8.15 (mt: 1H); 8.51 (s: 1H); 10.16 (宽 mf: 1H)。

按照下述方式可以制备(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(4-乙基哌嗪-1-基羰基)丁酰基]原始霉素 II_B:

如实施例 45 操作, 但是使用 430 毫克 5-(4-乙基哌嗪-1-基)-5-氧代戊酸、1 克(16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B(如实施例 1 所述制备)、390 毫克 N,N'-二环己基碳化二亚胺、23 毫克 4-二甲基氨基吡啶在 40 毫升二氯甲烷中的溶液为原料, 在加入 50 毫克硫酸镁后, 在搅拌 27 小时后, 补加 43 毫克 5-(4-乙基哌嗪-1-基)-5-氧代戊酸、39 毫克 N,N'-二环己基碳化二亚胺和 2.3 毫克 4-二甲基氨基吡啶。反应 4 小时和处理后, 得到 1.16 克固体, 它用闪式色谱法纯化[洗脱剂: 二氯甲烷-甲醇(以体积计, 95/5)]。各馏分在 20℃减压(2.7 千帕)下浓缩至干后, 于是得到 260 毫克纯产物和 420 毫克固体, 它再通过 2 次半制备 CLHP 色谱纯化[Hypersil 5uM 硅胶, 洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇(以体积计, 95/5), 然后用二氯甲烷/甲醇梯度(以体积计, 97/3, 然后 95/5)]。合并如此得到的两批物料, 得到 390 毫克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(4-乙基哌嗪-1-基羰基)丁酰基]原始霉素 II_B, 呈白色固体。

按照下述方式可以制备 5-(4-乙基哌嗪-1-基)-5-氧代戊酸:

在氩气下往 10 毫升二噁烷加入 1.5 克 1-乙基哌嗪, 然后加入 1.5 克戊二酸酐在 5 毫升二噁烷中的溶液。在 25℃继续搅拌 19 小时。在减压(2.7 千帕)下蒸去溶剂, 得到的褐色油在乙醚中搅拌。得到的固体经过滤, 用乙醚洗涤, 然后在 20℃(90 帕)下干燥, 得到 1.95 克 5-(4-乙基哌嗪-1-基)-5-氧代戊酸, 呈可直接使用的玫瑰色吸湿固体状。

实施例 49

(16R)-16-脱氧-14-0-[4-(4-乙氧基羰基甲基哌嗪-1-基羰基)丁酰基]-16-氟原始霉素 II_B

在置于氩气下的圆底烧瓶中, 加入 1 克(16R)-16-脱氧 16-氟原始霉素 II_B(如实施例 1 所述制备)和 30 毫升二氯甲烷。该混合物加热直到溶解为止, 然后冷却。在 20℃加入 540 毫克 5-[4-(乙氧基羰基甲

基哌嗪-1-基)]-5-氧代戊酸在 10 毫升二氯甲烷中的溶液、23 毫克 4-二甲基氨基吡啶、然后 390 毫克 N,N'-二环己基碳化二亚胺。在 20℃ 搅拌 18 小时后,加入 54 毫克 5-[4-(乙氧基羰基甲基哌嗪-1-基)]-5-氧代戊酸、39 毫克 N,N'-二环己基碳化二亚胺和 2.3 毫克 4-二甲基氨基吡啶。该反应在 20℃ 搅拌 2 天,然后过滤反应混合物,用二氯甲烷洗涤,再在减压(2.7 千帕)下浓缩至干。得到的固体在 40 毫升乙醚中搅拌 20 小时,过滤,在 20℃ (90 帕)下干燥,然后用闪式色谱法纯化[洗脱剂:二氯甲烷-甲醇(以体积计,98/2)]。于是得到一种产物,它在乙醚中搅拌,过滤,在 20℃ (90 帕)下干燥,得到 640 毫克 (16R)-16-脱氧-14-O-[4-(4-乙氧基羰基甲基哌嗪-1-基羰基)丁酰基]-16-氟-原始霉素 II_B, 呈白色粉末状。

往溶于 7 毫升甲基乙基酮的这种固体中加入 0.35 毫升 3M 氯乙烷。得到的沉淀用 3 号烧结玻璃过滤,每次用 10 毫升甲基乙基酮洗涤 3 次,然后每次用 15 毫升乙醚洗涤 3 次。在 20℃ (90 帕)下干燥后,得到 450 毫克 (16R)-16-脱氧-14-O-[4-(4-乙氧基羰基甲基哌嗪-1-基羰基)丁酰基]-16-氟原始霉素 II_B 盐酸盐,呈白色固体状,在 156℃ 融化。

¹H NMR 谱(400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 计): 0.88 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.06 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.27 (t, J = 7 Hz: 3H); 1.57 (mt: 1H); 1.70-2.35 (mt: 8H); 1.79 (s: 3H); 2.37 (mt: 4H); 2.78 (mt: 1H); 2.90-3.50 (mt: 12H); 3.65 (mt: 1H); 3.72 (mt: 1H); 3.81 (mt: 1H); 3.95 (mt: 1H); 4.23 (q, J = 7 Hz: 2H); 4.70-4.80 (mt: 2H); 5.10 (减速的双重线, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5.42 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.66 (mt: 1H); 5.76 (mt: 1H); 5.82 (dd, J = 16 和 1.5 Hz: 1H); 6.19 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.63 (dd, J = 16 和 4 Hz: 1H); 8.03 (t, J = 6 Hz: 1H); 8.48 (s: 1H)。

按照下述方式可以制备 5-[4-(乙氧基羰基甲基哌嗪-1-基)]-5-氧代戊酸:

在保持在氩气氛下的圆底烧瓶中,往 10 毫升二噁烷中加入 1.5 克戊二酸酐,然后加入 2.26 克 N-乙氧基羰基甲基哌嗪在 5 毫升二噁烷

中的溶液。在室温下搅拌 2 小时后，在减压下蒸去溶剂，得到 3.66 克 5-[4-(乙氧基羰基甲基哌嗪-1-基)]-5-氧代戊酸，呈可直接使用的橙色油状。

实施例 50

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-{4-[4-(吡咯烷-1-基羰基甲基)哌嗪-1-基羰基]丁酰基}-原始霉素 II_B

如实施例 46 操作，使用 1.75 克 5-氧代-5-[4-(2-氧代-2-吡咯烷-1-基乙基)哌嗪-1-基]戊酸、2.5 克 (16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B (如实施例 1 所述制备)、1.16 克 N,N'-二环己基碳化二亚胺和 113 毫克 4-二甲基氨基吡啶在 100 毫升二氯甲烷中的溶液为原料。在 20℃ 搅拌 4 小时后，在按照实施例 46 类似处理之后，得到一种固体，它用闪式色谱法纯化[洗脱剂：二氯甲烷-甲醇(以体积计，95/5)]。在 20℃ 减压(2.7 千帕)下浓缩各馏分至干，然后在乙醚中搅拌所得到的固体 18 小时，过滤，再在 20℃ (90 帕)下干燥后得到 2.46 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-{4-[4-(吡咯烷-1-基羰基甲基)哌嗪-1-基羰基]丁酰基}原始霉素 II_B，呈微黄色粉末状，在 135℃ 熔化。

¹H NMR 谱(500 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.00 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.10 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.65-2.05 (mt: 11H); 1.89 (s: 3H); 2.10-2.30 (mt: 2H); 2.37 (mt: 4H); 2.54 (t, J = 5 Hz: 2H); 2.57 (t, J = 5 Hz: 2H); 2.76 (mt: 1H); 2.99 (dt, J = 17 和 6 Hz: 1H); 3.14 (s: 2H); 3.23 (mt: 1H); 3.48 (mt: 7H); 3.66 (t, J = 5 Hz: 2H); 3.86 (mt: 1H); 4.06 (mt: 1H); 4.53 (mt: 1H); 4.79 (dd, J = 10 和 2 Hz: 1H); 4.82 (dd, J = 9 和 3 Hz: 1H); 5.10 (减速的双重线, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5.30 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.70-5.85 (mt: 3H); 6.06 (mt: 1H); 6.18 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.52 (dd, J = 16.5 和 5 Hz: 1H); 8.12 (s: 1H)。

按照下述方式可以制备 5-氧代-5-[4-(2-氧代-2-吡咯烷-1-基乙基)哌嗪-1-基]戊酸:

往 10 毫升无水二噁烷中加入 1.52 克戊二酸酐，然后加入 2.62

克吡咯烷基羰基甲基哌嗪。在搅拌 4 小时后，生成的沉淀用 10 毫升二噁烷稀释，然后搅拌 1 小时。用 4 号烧结玻璃过滤不溶物，用乙醚洗涤多次，然后在 20℃ (90 帕) 下干燥，得到 3.36 克 5-氧代-5-[4-(2-氧代-2-吡咯烷-1-基乙基)哌嗪-1-基]戊酸，呈白色固体状。

实施例 51

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(顺-3,5-二甲基哌嗪-1-基羰基)丁酰基]原始霉素 II_B 盐酸盐

往 680 毫克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(顺-3,5-二甲基哌嗪-1-基羰基)丁酰基]原始霉素 II_B 在 12 毫升甲基异丁基酮和其数量足以用于趁热溶解该化合物的乙醇中的溶液，在 20℃ 加入 0.58 毫升 3M 氯乙烷。该混合物在 20℃ 减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干，得到的固体在 10 毫升乙醚中搅拌 1.5 小时。用 4 号烧结玻璃过滤固体，然后在 20℃ (90 帕) 下干燥，得到 650 毫克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(顺-3,5-二甲基哌嗪-1-基羰基)丁酰基]原始霉素 II_B 盐酸盐，呈白色固体状，在 205℃ 融化。

¹H NMR 谱 (600 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 计): 0.87 (mt: 3H); 0.95 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.05 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.27 (d, J = 6.5 Hz: 6H); 1.53 (mt: 1H); 1.65-1.85 (mt: 3H); 1.78 (s: 3H); 1.85-2.00 (mt: 3H); 2.11 (mt: 1H); 2.21 (mt: 1H); 2.25-2.50 (mt: 5H); 2.61 (mt: 1H); 2.78 (mt: 1H); 3.05-3.30 (mt: 4H); 3.61 (宽 d, J = 15 Hz: 1H); 3.69 (mt: 1H); 3.82 (mt: 1H); 3.90-4.05 (mt: 2H); 4.50 (宽 d, J = 13.5 Hz: 1H); 4.70-4.80 (mt: 2H); 5.11 (减速的双重线, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5.44 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.62 (mt: 1H); 5.75 (mt: 1H); 5.81 (宽 d, J = 15.5 Hz: 1H); 6.20 (d, J = 15 Hz: 1H); 6.63 (dd, J = 15.5 和 4 Hz: 1H); 8.17 (t, J = 6 Hz: 1H); 8.52 (s: 1H); 9.14 (mt: 1H); 9.56 (mt: 1H)。

按照下述方式可以制备 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(3,5-二甲基哌嗪-1-基氨基甲酰基)丁酰基]原始霉素 II_B

如实施例 45 操作，但是使用 470 毫克 5-(3,5-二甲基哌嗪-1-

基)-5-氧代-戊酸、1克(16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B(如实施例 1 所述制备)、430 毫克 N,N'-二环己基碳化二亚胺和 23 毫克 4-二甲基氨基吡啶在 40 毫升二氯甲烷和 5 毫升二甲基甲酰胺混合物中的溶液为原料,在搅拌 60 小时后,分离出 2.5 克褐色油,它用闪式色谱法纯化[洗脱剂:二氯甲烷-甲醇(以体积计,97/3)].在 20℃ 减压(2.7 千帕)下浓缩至干,然后在 10 毫升乙醚中搅拌所得到的固体,过滤,再在 50℃ (90 帕)下干燥后,于是得到 680 毫克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(3,5-二甲基哌嗪-1-基羰基)丁酰基]原始霉素 II_B,呈白色固体状。

按照下述方式可以制备 5-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-氧代-戊酸:

在氩气氛下往 30 毫升二噁烷和 5 毫升二氯甲烷混合物中加入 1.5 克 2,6-二甲基哌嗪。在搅拌后,过滤残留的不溶物,将滤液放入三口瓶中。滴加 1.5 克戊二酸酐在 10 毫升二噁烷中的溶液,然后在 25℃ 继续搅拌 2 小时。在减压(2.7 千帕)下蒸去溶剂,得到的固体用 100 毫升乙醚溶解,过滤,用乙醚洗涤,在 20℃ (90 帕)下干燥,得到 2.19 克 5-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-氧代-戊酸,呈可直接使用的白色固体状。

实施例 52

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-{4-[4-(甲基苯基氨基甲酰基甲基)哌嗪-1-基羰基]丁酰基}-原始霉素 II_B 盐酸盐

往 470 毫克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-{4-[4-(甲基苯基氨基甲酰基甲基)哌嗪-1-基羰基]丁酰基}-原始霉素 II_B 在 5 毫升甲基异丁基酮中的溶液,在 4℃ 加入 0.3 毫升 3M 氯乙烷。在搅拌一小时后,生成的沉淀用 4 号烧结玻璃过滤,然后相继地用少量甲基异丁基酮和乙醚洗涤。得到的固体在 20℃ (90 帕)下干燥,得到 463 毫克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-{4-[4-(甲基苯基氨基甲酰基甲基)哌嗪-1-基羰基]丁酰基}原始霉素 II_B 盐酸盐,呈白色固体状,约 155℃ 熔化。

¹H NMR 谱(500 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 计): 0.87 (mt: 3H);

0.95 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.05 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 10.53 (mt: 1H); 1.65-1.85 (mt: 3H); 1.77 (s: 3H); 1.85-2.05 (mt: 3H); 2.11 (mt: 1H); 2.19 (mt: 1H); 2.34 (mt: 4H); 2.78 (mt: 1H); 2.85-3.55 和 3.80-4.05 (mt: 全部 11H); 3.26 (s: 3H); 3.60 (宽 d, $J = 15$ Hz: 1H); 3.69 (mt: 1H); 3.81 (mt: 1H); 3.95 (mt: 1H); 4.25-4.60 (mf: 1H); 4.70-4.80 (mt: 2H); 5.09 (减速的双重线 $J_{HF} = 48$ Hz: 1H); 5.42 (d, $J = 9.5$ Hz: 1H); 5.62 (mt: 1H); 5.74 (mt: 1H); 5.81 (dd, $J = 16$ 和 2 Hz: 1H); 6.19 (d, $J = 15.5$ Hz: 1H); 6.63 (dd, $J = 16$ 和 4 Hz: 1H); 7.25-7.60 (mt: 5H); 8.14 (mt: 1H); 8.52 (s: 1H); 10.13 (展宽的 mf)。

按照下述方式可以制备 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-[4-(甲基苯基氨基甲酰基甲基)哌嗪-1-基羰基]丁酰基]原始霉素 II_B:

如实施例 45 操作, 但是使用 653 毫克 5-[4-(甲基苯基氨基甲酰基甲基)哌嗪-1-基]-5-氧代-戊酸、1 克 (16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B (如实施例 1 所述制备)、388 毫克 N,N'-二环己基碳化二亚胺在 10 毫升二氯甲烷中的溶液为原料, 在 3 小时内滴加 23 毫克 4-二甲基氨基吡啶在 50 毫升二氯甲烷中的溶液, 在搅拌 22 小时后, 得到 1.49 克固体, 它用闪式色谱法纯化[洗脱剂: 二氯甲烷-甲醇(以体积计, 97/3)]。在 20℃ 减压 (2.7 千帕) 将各馏分浓缩至干, 然后在乙醚中搅拌所得到的固体, 过滤, 再在 50℃ (90 帕) 下干燥后, 于是得到 470 毫克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-[4-(甲基苯基氨基甲酰基甲基)哌嗪-1-基羰基]丁酰基]原始霉素 II_B, 呈白色固体状。

按照下述方式可以制备 5-[4-(甲基苯基氨基甲酰基甲基)哌嗪-1-基]-5-氧代-戊酸:

往 15 毫升二噁烷中加入 1.517 克戊二酸酐, 然后加入 1.715 克 N-[2-(哌嗪-1-基)乙酰基]-N-甲基苯胺。在 25℃ 搅拌 19 小时后, 生成的白色沉淀用 4 号烧结玻璃过滤, 然后用二噁烷洗涤, 再用乙醚洗涤, 在 20℃ (90 帕) 下干燥, 得到 2 克 5-[4-(甲基苯基氨基甲酰基甲基)哌嗪-1-基]-5-氧代-戊酸, 呈可直接使用的白色固体状。

实施例 53

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基羰基]丁酰基}原始霉素 II_B 盐酸盐

在置于氮气下的圆底烧瓶中,加入 1 克 (16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B (如实施例 1 所述制备) 和 40 毫升二氯甲烷。加热混合物直到溶解为止,然后冷却。在 20℃ 加入 485 毫克 5-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]-5-氧代戊酸,然后加入 45 毫克 4-二甲基氨基吡啶。然后在 3 小时内滴加 388 毫克 N,N'-二环己基碳化二亚胺在 10 毫升二氯甲烷中的溶液。在 20℃ 搅拌 18 小时后,再加入 48 毫克 5-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]-5-氧代戊酸和 38 毫克 N,N'-二环己基碳化二亚胺在 5 毫升二氯甲烷中的溶液。该反应在 20℃ 搅拌 3 小时,然后过滤反应混合物,用醋酸乙酯洗涤,滤液再在减压(2.7 千帕)下浓缩至干。得到的残留物在 40 毫升醋酸乙酯中搅拌 0.5 小时,然后过滤。不溶物用醋酸乙酯洗涤。合并滤液,然后用 10 毫升饱和氯化钠水溶液洗涤,用硫酸镁干燥,过滤和在减压(2.7 千帕)下浓缩至干。得到的固体首先在 40 毫升异丙醚中搅拌 18 小时,然后过滤,重新在 40 毫升异丙醚和 10 毫升乙醚混合物中搅拌。过滤得到的固体,然后用闪式色谱法纯化[洗脱剂:二氯甲烷-甲醇(以体积计,97/3)]。这样得到一种产物,它在 40 毫升异丙醚中搅拌,过滤,然后在 30℃ (90 帕)下干燥,得到 815 毫克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基羰基]丁酰基}原始霉素 II_B, 呈白色粉末状。

往溶于 4 毫升无水乙醇的这种固体中加入 0.35 毫升 3M 氯乙烷,然后缓慢加入 20 毫升乙醚。在减压下蒸去溶剂,得到的固体在 20 毫升乙醚中搅拌。在过滤与在 20℃ (90 帕)下干燥后,得到 800 毫克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基羰基]丁酰基}原始霉素 II_B 盐酸盐,呈白色固体状,在 170℃ 熔化。

¹H NMR 谱(400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 计): 0.86 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 0.95 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.04 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.52 (mt: 1H); 1.65-2.05 (mt: 6H); 1.77 (s: 3H); 2.05-2.30 (mt: 2H);

2.37 (mt: 4H); 2.78 (mt: 1H); 2.85-3.55 (mt: 13H); 3.59 (mt: 1H); 3.65-3.75 (mt: 3H); 3.81 (mt: 1H); 3.90-4.10 (mt: 2H); 4.42 (宽 d, $J = 13$ Hz: 1H); 4.70-4.80 (mt: 2H); 5.10 (减速的双重线, $J_{HF} = 48$ Hz: 1H); 5.43 (d, $J = 9$ Hz: 1H); 5.61 (mt: 1H); 5.74 (mt: 1H); 5.81 (dd, $J = 16$ 和 1.5 Hz: 1H); 6.20 (d, $J = 16$ Hz: 1H); 6.64 (dd, $J = 16$ 和 4 Hz: 1H); 8.18 (t, $J = 6$ Hz: 1H); 8.52 (s: 1H); 10.46 (宽 mf: 1H)。

按照下述方式可以制备 5-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]-5-氧代戊酸:

往 13 毫升二噁烷中加入 1.52 克戊二酸酐, 然后加入 1.92 克 1-(2-甲氧基乙基)哌嗪在 3 毫升二噁烷中的溶液。在室温下搅拌 5 小时后, 加入 300 毫克补充的戊二酸酐, 然后在 20°C 继续搅拌 18 小时。在减压下蒸去溶剂, 得到的油在 20°C (90 帕) 下干燥, 得到 3.4 克 5-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]-5-氧代戊酸, 呈可直接使用的橙色漆状。

实施例 54

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(4-丙基哌嗪-1-基羰基)丁酰基]原始霉素 II_B 盐酸盐

如实施例 46 操作, 使用 0.5 克 5-氧代-5-(4-丙基哌嗪-1-基)戊酸、1 克 (16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B (如实施例 1 所述制备)、430 毫克 N,N'-二环己基碳化二亚胺和 23 毫克 4-二甲基氨基吡啶在 50 毫升二氯甲烷中的溶液为原料。在 20°C 搅拌 4 小时后, 在过滤和在 20°C 减压 (2.7 千帕) 下蒸除溶剂至干后, 得到一种固体, 它用闪式色谱法纯化 [洗脱剂: 二氯甲烷-甲醇 (以体积计, 97/3)]。这些馏分在 20°C 减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干, 然后在乙醚中搅拌所得到的固体, 过滤, 再在 20°C (90 帕) 下干燥后得到 960 毫克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(4-丙基哌嗪-1-基羰基)丁酰基]原始霉素 II_B, 呈白色粉末状。

往溶于 10 毫升甲乙酮的这种固体中加入 0.75 毫升 3M 氯乙烷。得到的沉淀用 3 号烧结玻璃过滤, 然后每次用 10 毫升甲乙酮洗涤 2 次,

再每次用 15 毫升乙醚洗涤 2 次。在过滤与在 20℃ (90 帕) 下干燥后, 得到 700 毫克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-[4-(4-丙基哌嗪-1-基羰基) 丁酰基] 原始霉素 II_B 盐酸盐, 呈白色固体状, 在 145℃ 熔化。

¹H NMR 谱 (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 计): 0.86 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 0.90-1.00 (mt: 6H); 1.04 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.54 (mt: 1H); 1.60-2.25 (mt: 10H); 1.78 (s: 3H); 2.30-2.45 (mt: 4H); 2.76 (mt: 1H); 2.80-3.10 (mt: 6H); 3.21 (mt: 1H); 3.40-3.55 (mt: 3H); 3.60 (mt: 1H); 3.68 (mt: 1H); 3.82 (mt: 1H); 3.90-4.10 (mt: 2H); 4.45 (宽 d, J = 14 Hz: 1H); 4.70-4.80 (mt: 2H); 5.09 (减速的双重线, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5.41 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.61 (mt: 1H); 5.74 (mt: 1H); 5.80 (宽 d, J = 16 Hz: 1H); 6.19 (d, J = 15.5 Hz: 1H); 6.62 (dd, J = 16 和 4 Hz: 1H); 8.14 (宽 t, J = 5.5 Hz: 1H); 8.48 (s: 1H); 10.41 (宽 mf: 1H)。

按照下述方式可以制备 5-氧代-5-(4-丙基哌嗪-1-基) 戊酸:

在保持在氮气氛下的圆底烧瓶中, 往 10 毫升二噁烷中加入 1.5 克戊二酸酐, 然后加入 1.66 克 N-丙基哌嗪在 5 毫升二噁烷中的溶液。在室温下搅拌 2.5 小时后, 在减压下蒸去溶剂, 然后在得到的油中加入 100 毫升乙醚。在搅拌一小时后, 过滤得到的固体, 在 20℃ (90 帕) 下干燥, 得到 2.47 克 5-氧代-5-(4-丙基哌嗪-1-基) 戊酸, 呈可直接使用的白色固体状。

实施例 55

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-{4-[4-(3-咪唑-1-基丙基) 哌嗪-1-基羰基] 丁酰基} 原始霉素 II_B

在置于氮气下的圆底烧瓶中, 加入 1.42 克 (16R)-14-O-{4-[4-(3-氟丙基) 哌嗪-1-基羰基] 丁酰基}-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B、6 毫升二甲基甲酰胺、0.24 克咪唑和 10 毫克碘化钠。混合物在 75℃ 加热 5 小时, 然后在 20℃ 搅拌 60 小时。这时在 20℃ 再加入 0.12 克补充咪唑在 2 毫升 DMF 中的溶液, 在 75℃ 继续搅拌 4 小时, 然后在 20℃ 搅拌 18 小时。这时得到的混合物在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干。得到的固

体用 50 毫升二氯甲烷溶解，得到的溶液每次用 40 毫升蒸馏水洗涤两次。倾析有机相，用硫酸镁干燥，过滤，然后在减压下浓缩至干，得到 1.14 克固体，它用闪式色谱法纯化[洗脱剂：二氯甲烷-甲醇梯度(以体积计，95/5，然后 90/10)]。这样得到的固体在乙醚中搅拌 40 小时，过滤，然后在 20℃ (90 帕)下干燥，得到 290 毫克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-{4-[4-(3-咪唑-1-基丙基)哌嗪-1-基羰基]丁酰基}原始霉素 II_B，呈碎白色固体状，在 122℃ 融化。

¹H NMR 谱(400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.00 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.09 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.45-2.05 (mt: 9H); 1.88 (s: 3H); 2.10-2.30 (mt: 2H); 2.29 (t, J = 7 Hz: 2H); 2.37 (mt: 8H); 2.76 (mt: 1H); 2.99 (mt: 1H); 3.23 (mt: 1H); 3.40-3.55 (mt: 3H); 3.62 (mt: 2H); 3.86 (mt: 1H); 4.00-4.10 (mt: 1H); 4.05 (t, J = 7 Hz: 2H); 4.53 (mt: 1H); 4.78 (dd, J = 10 和 2 Hz: 1H); 4.82 (dd, J = 9 和 3 Hz: 1H); 5.12 (减速的双重线, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5.31 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.75 (mt: 1H); 5.75-5.85 (mt: 1H); 5.82 (dd, J = 16 和 2 Hz: 1H); 6.00 (mt: 1H); 6.19 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.52 (dd, J = 16 和 5 Hz: 1H); 6.93 (mf: 1H); 7.08 (宽 s: 1H); 7.50 (宽 s: 1H); 8.12 (s: 1H)。

按照下述方式可以制备(16R)-14-0-{4-[4-(3-氯丙基)哌嗪-1-基羰基]丁酰基}-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B，如实施例 46 操作，但是使用 0.94 克 5-[4-(3-氯丙基)哌嗪-1-基]-5-氧代戊酸、1.5 克(16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B(如实施例 1 所述制备)、460 毫克 N, N'-二环己基碳化二亚胺和 23 毫克 4-二甲基氨基吡啶在 40 毫升二氯甲烷中的溶液为原料。在 20℃ 搅拌 23 小时后，得到悬浮液，过滤后，滤液在 20℃ 减压(2.7 千帕)下浓缩至干，得到固体，它在异丙醚中搅拌，过滤，然后溶于 50 毫升二氯甲烷中。得到的溶液用 30 毫升蒸馏水洗涤，倾析，再用硫酸镁干燥，过滤，在 20℃ 减压(2.7 千帕)下浓缩至干，得到 1.42 克(16R)-14-0-{4-[4-(3-氯丙基)哌嗪-1-基羰基]丁酰基}-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B，呈可直接使用的黄色固体

状。

按照下述方式可以制备 5-[4-(3-氯丙基)哌嗪-1-基]-5-氧代戊酸:

在保持在氮气氛下的圆底烧瓶中,往 15 毫升二噁烷中加入 1.5 克戊二酸酐, 然后加入 2.13 克 N-(氯丙基)哌嗪在 5 毫升二噁烷和 1 毫升二氯甲烷中的溶液。在 20℃ 搅拌 2 小时后, 在 20℃ 减压(2.7 千帕)下蒸去溶剂, 得到 3.75 克 5-[4-(3-氯丙基)哌嗪-1-基]-5-氧代戊酸, 呈可直接使用的黄色油状。

实施例 56

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(2-吗啉代乙氧基羰基)丁酰基]原始霉素 II_B 盐酸盐

往 550 毫克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(2-吗啉代乙氧基羰基)丁酰基]原始霉素 II_B 在 5.5 毫升甲基异丁基酮中的溶液, 在 4℃ 加入 0.42 毫升 3M 氯乙烷。在搅拌一小时后, 生成的沉淀用 4 号烧结玻璃过滤, 相继地用甲基异丁基酮和乙醚洗涤, 然后在 20℃ (90 帕) 下干燥, 得到 458 毫克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(2-吗啉代乙氧基羰基)丁酰基]原始霉素 II_B 盐酸盐, 呈白色固体状, 在 168℃ 融化。

¹H NMR 谱(500 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 计): 0.85 (mt: 3H); 0.94 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.03 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.50 (mt: 1H); 1.70-1.85 (mt: 3H); 1.77 (s: 3H); 1.85-2.05 (mt: 3H); 2.09 (mt: 1H); 2.19 (mt: 1H); 2.38 (mt: 2H); 2.42 (t, J = 7 Hz: 2H); 2.77 (mt: 1H); 3.10-3.50 (mt: 8H); 3.58 (宽 d, J = 15 Hz: 1H); 3.68 (mt: 1H); 3.70-3.85 (mt: 3H); 3.90-4.00 (mt: 3H); 4.39 (mt: 2H); 4.70-4.80 (mt: 2H); 5.09 (减速的双重线, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5.42 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.60 (mt: 1H); 5.74 (mt: 1H); 5.80 (宽 d, J = 16 Hz: 1H); 6.19 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.62 (dd, J = 16 和 4 Hz: 1H); 8.17 (mt: 1H); 8.52 (s: 1H); 10.50 (展宽的 mf: 1H)。

按照下述方式可以制备(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(2-吗啉代乙氧基羰基)丁酰基]原始霉素 II_B:

如实施例 45 操作,但是使用 461 毫克戊二酸(2-吗啉代乙基)单酯、1 克(16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B(如实施例 1 所述制备)、388 毫克 N,N'-二环己基碳化二亚胺、23 毫克 4-二甲基氨基吡啶在 40 毫升二氯甲烷中的溶液为原料,在搅拌 22 小时后,得到 1.33 克固体,它相继用闪式色谱法纯化两次[洗脱剂分别为二氯甲烷/甲醇(以体积计,97/3)和二氯甲烷/甲醇(以体积计,98/2)]。这些馏分在减压(2.7 千帕)下浓缩至干后,在乙醚中搅拌所得到的固体,过滤,再在 20℃(90 帕)下干燥后,得到 550 毫克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(2-吗啉代乙氧基羰基)丁酰基]原始霉素 II_B,呈白色固体状。

按照下述方式可以制备戊二酸(2-吗啉代乙基)单酯:

往 10 毫升二噁烷中加入 1.517 克戊二酸酐,然后加入 1.61 毫升 N-2-羟基乙基吗啉。在 25℃ 搅拌 19 小时后,在减压(2.7 千帕)下蒸去溶剂,得到的产物在 55℃(90 帕)下干燥,得到 3.18 克戊二酸(2-吗啉-4-基乙基)单酯,呈可直接使用的褐色油状。

实施例 57

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-{4-[4-(2-吗啉代乙基)哌嗪-1-基羰基]丁酰基}原始霉素 II_B

如实施例 46 操作,但是使用 0.7 克 5-[4-(2-吗啉代乙氧基哌嗪-1-基)]5-氧代-戊酸、1 克(16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B(如实施例 1 所述制备)、460 毫克 N,N'-二环己基碳化二亚胺和 23 毫克 4-二甲基氨基吡啶在 40 毫升二氯甲烷中的溶液为原料。在 20℃ 搅拌 4 小时后得到悬浮液,过滤悬浮液。滤液在 20℃ 减压(2.7 千帕)下浓缩至干后,得到一种浅褐色粉末,它用闪式色谱法纯化[洗脱剂:二氯甲烷-甲醇(以体积计,96/4)]。这些馏分在 20℃ 减压(2.7 千帕)下浓缩至干,然后在异丙醚中搅拌所得到的固体 36 小时,过滤,再在 20℃(90 帕)下干燥后,得到 750 毫克固体。这种固体再在 20 毫升异丙醚和 10 毫升乙醚混合物中搅拌 60 小时。在过滤和在 20℃(90 帕)下干燥后,得到的固体在 60 毫升异丙醚中在 60℃ 搅拌 1.5 小时,然后过滤与在 20℃(90 帕)下干燥,得到 0.55 克(16R)-16-脱氧-16-氟

-14-0-[4-[4-(2-吗啉代乙基)哌嗪-1-基羰基]丁酰基}原始霉素 II_B, 呈浅黄色粉末状, 在 116℃ 融化。

¹H NMR 谱(400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计); 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.00 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.10 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.55-2.05 (mt: 7H); 1.89 (s: 3H); 2.10-2.30 (mt: 2H); 2.38 (mt: 4H); 2.40-2.60 (mt: 12H); 2.76 (mt: 1H); 2.98 (mt: 1H); 3.23 (mt: 1H); 3.40-3.55 (mt: 3H); 3.61 (mt: 2H); 3.72 (t, J = 5 Hz: 4H); 3.86 (mt: 1H); 4.06 (mt: 1H); 4.54 (mt: 1H); 4.79 (dd, J = 10 和 1.5 Hz: 1H); 4.82 (dd, J = 9 和 3 Hz: 1H); 5.12 (减速的双重线, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5.30 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.75 (mt: 1H); 5.75-5.85 (mt: 1H); 5.82 (dd, J = 17 和 1.5 Hz: 1H); 5.96 (mt: 1H); 6.19 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.51 (dd, J = 17 和 5 Hz: 1H); 8.12 (s: 1H)。

按照下述方式可以制备 5-[4-(2-吗啉代乙氧基哌嗪-1-基)]-5-氧代戊酸:

在保持在氩气氛下的圆底烧瓶中, 往 10 毫升二噁烷中加入 1.5 克戊二酸酐, 然后加入 2.62 克 1-(2-吗啉代乙基)哌嗪在 10 毫升二噁烷中的溶液。在室温下搅拌 60 小时后, 在减压下蒸去溶剂。在得到的油中加入 100 毫升乙醚。在冷却到 -40℃ 后, 产物凝固。这时在 20℃ 继续搅拌 1 小时。过滤得到的固体, 用乙醚洗涤, 然后在 20℃ (90 帕) 下干燥, 得到 3.57 克 5-[4-(2-吗啉代乙氧基哌嗪-1-基)]-5-氧代戊酸, 呈可直接使用的白色固体状。

实施例 58

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[(3RS)-3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)丁酰基]原始霉素 II_B 盐酸盐

如实施例 46 操作, 但是使用 516 毫克 3-甲基-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-氧代戊酸、1 克 (16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B (如实施例 1 所述制备)、467 毫克 N,N'-二环己基碳化二亚胺和 54 毫克 4-二甲氨基吡啶在 40 毫升二氯甲烷中的溶液为原料, 得到 1.25 克固体, 它

用闪式色谱法纯化[洗脱剂:二氯甲烷/甲醇(以体积计,95/5)]。这些馏分在20℃减压(2.7千帕)下浓缩至干,然后在异丙醚中搅拌所得到的固体达18小时,过滤,再在20℃(90帕)下干燥后。得到730毫克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[(3RS)-3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)丁酰基]原始霉素 II_B,呈白色固体状。这种固体溶于3.5毫升无水乙醇中,其中添加了0.34毫升3M氯乙烷。然后加入35毫升乙醚,得到的悬浮液在20℃搅拌2小时。固体经过滤,用乙醚洗涤,然后在45℃(90帕)下干燥,得到645毫克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[(3RS)-3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)丁酰基]原始霉素 II_B 盐酸盐,呈白色固体状,在185℃熔化。

¹H NMR 谱(400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 计): 0.85 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 0.90-1.00 (mt: 6H); 1.03 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.51 (mt: 1H); 1.70-2.45 (mt: 11H); 1.77 (s: 3H); 2.70-3.50 (mt: 9H); 2.77 (宽 s: 3H); 3.59 (mt: 1H); 3.68 (mt: 1H); 3.80 (mt: 1H); 3.90-4.20 (展宽的 mf: 1H); 3.97 (mt: 1H); 4.44 (展宽的 mf: 1H); 4.70-4.80 (mt: 2H); 5.09 (减速的双重线, J_{HF} = 48Hz: 1H); 5.43 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.61 (mt: 1H); 5.75 (mt: 1H); 5.80 (宽 d, J = 16 Hz: 1H); 6.19 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.62 (dd, J = 16 和 4 Hz: 1H); 8.17 (t, J = 5.5 Hz: 1H); 8.52 (s: 1H); 10.49 (宽 mf: 1H)。

按照下述方式可以制备(3RS)-3-甲基-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-氧代-戊酸:

往20毫升二噁烷中加入1.6克3-甲基戊二酸酐,然后加入1.48毫升N-甲基哌嗪。在搅拌4小时后,再加入320毫克3-甲基戊二酸酐。在20℃继续搅拌18小时。在50℃减压(2.7千帕)下蒸去溶剂。得到的油在50℃(90帕)下干燥,得到3.1克(3RS)-3-甲基-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-氧代-戊酸,呈可直接使用的黄色漆状。

实施例 59

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[(RR, SS)-反-2-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)-1-环丁烷羰基]原始霉素 II_B(两种非对映异构体的50/50混合

物)

往 2.1 克 (16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B (如实施例 1 所述制备) 在 100 毫升二氯甲烷中的溶液, 在 20℃ 氨气氛下加入 2.0 克 (*RR, SS*)-反-2-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)-1-环丁烷羧酸、1.24 克 N, N'-二环己基碳化二亚胺和 0.49 克 4-二甲基氨基吡啶。在搅拌 24 小时后, 过滤反应混合物以除去不溶物。滤液在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干, 得到 5.2 克残留物, 它用闪式色谱法纯化 [洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇梯度 (以体积计, 97/3, 然后 95/5)]。在异丙醚中搅拌后, 得到 0.26 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-[(*RR, SS*)-反-2-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)-1-环丁烷羰基] 原始霉素 II_B (两种非对映异构体 50/50 混合物), 呈微白色粉末状。

¹H NMR 谱 (400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计); (两种非对映异构体混合物, 比例 50/50): 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.00 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.11 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.55-2.45 (mt: 15H); 1.90 (s: 3H); 2.29 和 2.30 (2 s: 全部 3H); 2.77 (mt: 1H); 2.98 (dt, J = 17 和 6 Hz; 1H); 3.23 (mt: 1H); 3.30-3.75 (mt: 7H); 3.86 (mt: 1H); 4.06 (mt: 1H); 4.55 (mt: 1H); 4.75-4.85 (mt: 2H); 5.11 (减速的双重线, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5.30 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.70-5.85 (mt: 3H); 5.96 和 6.02 (2 mts: 全部 1H); 6.20 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.52 (mt: 1H); 8.12 (s: 1H)。

按照下述方式可以制备 (*RR, SS*)-反-2-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)-1-环丁烷羧酸:

往 1.8 克 (*RR, SS*)-反-1,2-环丁烷二羧酸二盐酸盐在 50 毫升二氯甲烷中的溶液, 在 25℃ 氨气氛下滴加 1.1 毫升 1-甲基哌嗪。在搅拌 4 小时后, 加入 10 毫升蒸馏水。在搅拌 1 小时后, 反应混合物在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干, 得到的残留物用 20 毫升蒸馏水溶解。通过加入 1N 氢氧化钠水溶液将这种溶液的 pH 调节到 10。得到的溶液用 50 毫升醋酸乙酯提取, 通过加入 1N 盐酸水溶液将其 pH 调节到 5-6, 然后在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干。分两次用 50 毫升甲苯回收残留物, 再在减

压(2.7千帕)下浓缩至干。残留物在50℃用50毫升乙醇溶解,滤除不溶物,滤液在减压(2.7千帕)下浓缩至干。这样得到2.4克(*RR, SS*)-反-2-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)-1-环丁烷羧酸,呈黄色油状。

按照下述方式可以制备(*RR, SS*)-反-1,2-环丁烷二羧酸二盐酸盐:

往1.5克(*RR, SS*)-反-1,2-环丁烷二羧酸,在20℃加入2.2毫升磺酰氯,然后加热回流2小时。然后,在减压(2.7千帕)下浓缩反应混合物。分两次用50毫升二氯甲烷回收残留物,再在减压(2.7千帕)下浓缩至干。这样得到1.8克(*RR, SS*)-反-1,2-环丁烷二羧酸二盐酸盐,呈黄色油状。

实施例 60

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-(1-甲基哌啶-4-基羰基)原始霉素 II_A 甲磺酸盐

往1.06克(16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_A(如实施例8所述制备)、0.23克1-甲基-4-哌啶羧酸、0.123克4-二甲基氨基吡啶在40毫升二氯甲烷中的溶液,在20℃加入0.516克N,N'-二环己基碳化二亚胺。在搅拌24小时后,反应混合物用50毫升水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,然后在减压(2.7千帕)下浓缩至干,得到残留物,它用闪式色谱法纯化[洗脱剂:二氯甲烷/甲醇(以体积计,95/5)]。得到的产物用35毫升乙醇和13.4毫升0.1N甲磺酸水溶液溶解,然后在减压(2.7千帕)下浓缩至干,在乙醚中搅拌,过滤,浓缩得到残留物,它在25毫升二氯甲烷和10毫升5%碳酸氢钠水溶液中搅拌。分离有机相后,在减压(2.7千帕)下浓缩至干,得到的残留物用20毫升乙醇和10毫升0.1N甲磺酸水溶液溶解。该溶液在20℃减压(2.7千帕)下浓缩至干后,得到0.65克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-(1-甲基哌啶-4-基羰基)原始霉素 II_B 甲磺酸盐,呈奶油固体状。

¹H NMR 谱(400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, 在温度383 K, δ, 以ppm计): 0.93 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.00 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.13 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.75-2.30 (mt: 7H); 1.84 (s: 3H); 2.40 (s: 3H); 2.55-2.85 (mt: 4H); 2.81 (s: 3H); 2.90-3.55 (mt: 6H); 3.79

(宽 d, $J = 16.5 \text{ Hz}$: 1H); 3.94 (dt, $J = 16.5$ 和 6.5 Hz : 1H); 4.05-4.25 (mt: 2H); 4.81 (dd, $J = 9$ 和 3 Hz : 1H); 4.99 (减速的双重线, $J_{\text{HF}} = 48 \text{ Hz}$: 1H); 5.33 (d, $J = 9.5 \text{ Hz}$: 1H); 5.75 (dt, $J = 9.5$ 和 5 Hz : 1H); 5.81 (mt: 1H); 5.92 (dd, $J = 16$ 和 1.5 Hz : 1H); 6.10 (d, $J = 16 \text{ Hz}$: 1H); 6.28 (t, $J = 3 \text{ Hz}$: 1H); 6.63 (dd, $J = 16$ 和 6.5 Hz : 1H); 7.43 (mf: 1H); 8.45 (s: 1H); 8.85-9.45 (非常展宽的 mf: 1H)。

按照下述方式可以制备 1-甲基-4-哌啶羧酸:

往 7.60 克 1-甲基-4-哌啶羧酸乙酯在 35 毫升乙醇中的溶液, 在 20°C 加入 12.5 毫升 4N 氢氧化钠水溶液。在搅拌 20 小时后, 浓缩反应混合物减少体积, 然后用 12.5 毫升 4N 盐酸水溶液中和, 最后在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干。残留物在 60 毫升无水乙醇中搅拌, 然后过滤。滤液在 20°C 减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干, 得到 6.3 克 1-甲基-4-哌啶羧酸, 呈白色固体状。

^1H NMR 谱 (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ , 以 ppm 计): 1.56 (mt: 2H); 1.78 (mt: 2H); 1.98 (dt, $J = 1.5$ 和 2.5 Hz : 2H); 2.13 (mt: 1H); 2.18 (s: 3H); 2.74 (宽 d, $J = 11.5 \text{ Hz}$: 2H)。

按照下述方式可以制备 1-甲基-4-哌啶羧酸乙酯:

往 9.2 克 4-哌啶羧酸乙酯盐酸盐在 80 毫升二氯甲烷中的溶液, 在 20°C 加入 12.5 毫升 4N 氢氧化钠水溶液。在搅拌 5 分钟后, 有机相用硫酸镁干燥, 过滤, 然后冷却到 5°C 。这时在氩气氛下加入 7.0 毫升甲醛和 14.2 克 (分两次加入) 三乙酸基硼氢化钠。在 20°C 强烈搅拌 1 小时后, 反应混合物用 50 毫升水稀释, 再用 4N 氢氧化钠水溶液碱化, 然后倾析。有机相用硫酸镁干燥, 过滤与在 20°C 减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干, 得到 7.6 克 1-甲基-4-哌啶羧酸乙酯, 呈无色油状。

^1H NMR 谱 (250 MHz, CDCl_3 , δ , 以 ppm 计): 1.24 (t, $J = 7 \text{ Hz}$: 3H); 1.65-2.05 (mt: 6H); 2.15-2.30 (mt: 1H); 2.25 (s: 3H); 2.81 (宽 d, $J = 11.5 \text{ Hz}$: 2H); 4.13 (q, $J = 7 \text{ Hz}$: 2H)。

实施例 61

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[1-(二甲基氨基乙酰基)哌啶-4-羧

基]原始霉素 II_B

往 1.1 克(16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B(如实施例 1 所述制备) 在 50 毫升二氯甲烷中的溶液, 在 20℃ 氨气氛下加入 0.51 克 1-(二甲基氨基乙酰基) 哌啶-4-羧酸、0.5 克 N,N'-二环己基碳化二亚胺和 0.15 克 4-二甲基氨基吡啶。在搅拌 48 小时后, 再加入 0.5 克 N,N'-二环己基碳化二亚胺和 0.1 克 4-二甲基氨基吡啶。在搅拌 48 小时后, 过滤反应混合物以除去不溶物。滤液在减压(2.7 千帕)下浓缩至干, 得到的 1.8 克残留物用闪式色谱法纯化[洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇梯度(以体积计, 97/3, 然后 95/5)]. 在乙醚中搅拌后得到 0.38 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-[1-(二甲基氨基乙酰基) 哌啶-4-羧基]原始霉素 II_B, 呈白色固体状。

¹H NMR 谱(400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.00 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.10 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.50-2.05 (mt: 9H); 1.89 (s: 3H); 2.10-2.35 (mt: 2H); 2.28 (s: 6H); 2.52 (mt: 1H); 2.77 (mt: 1H); 2.80 (mt: 1H); 3.00 (dt, J = 17 和 6 Hz: 1H); 3.05-3.20 (mt: 1H); 3.10 (AB, J = 14 Hz: 2H); 3.25 (mt: 1H); 3.50 (mt: 1H); 3.85 (mt: 1H); 4.00-4.10 (mt: 2H); 4.38 (mt: 1H); 4.53 (mt: 1H); 4.78 (宽 d, J = 10 Hz: 1H); 4.82 (dd, J = 9 和 3 Hz: 1H); 5.10 (减速的双重线, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5.29 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.70-5.90 (mt: 3H); 5.93 (mt: 1H); 6.19 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.52 (dd, J = 16 和 4 Hz: 1H); 8.12 (s: 1H)。

按照下述方式可以制备 1-(二甲基氨基乙酰基) 哌啶-4-羧酸:

往 4.5 克 1-(二甲基氨基乙酰基) 哌啶-4-羧酸乙酯在 50 毫升乙醇中的溶液, 在 20℃ 加入 25 毫升 1N 氢氧化钠水溶液。在 50℃ 搅拌 16 小时后, 在减压(2.7 千帕)下除去乙醇, 残留的水相用 50 毫升醋酸乙酯提取。通过加入 1N 盐酸将水相的 pH 调节到 6, 然后在减压(2.7 千帕)下浓缩至干。用 50 毫升甲苯分两次回收残留物, 然后在减压(2.7 千帕)下浓缩至干。残留物用 50 毫升 50℃ 乙醇溶解, 滤除不溶物。在减压(2.7 千帕)下浓缩滤液, 得到 4.2 克 1-(二甲基氨基乙酰基) 哌啶

-4-羧酸, 呈黄色油状。

^1H NMR 谱(300 MHz, CDCl_3 , δ , 以 ppm 计): 1.50-1.80 (mt: 2H); 1.93 (mt: 2H); 2.40-2.60 (mt: 1H); 2.51 (s: 6H); 2.78 (mt: 1H); 3.07 (mt: 1H); 3.25 (d, $J = 14.5$ Hz: 1H); 3.55 (d, $J = 14.5$ Hz: 1H); 3.84 (宽 d, $J = 14$ Hz: 1H); 4.39 (宽 d, $J = 14$ Hz: 1H)。

按照下述方式可以制备 1-(二甲基氨基乙酰基)哌啶-4-羧酸乙酯:

往 2.3 克 N,N-二甲基甘氨酸、3.2 毫升哌啶-4-羧酸乙酯、3.4 毫升三乙胺和 0.27 克羟基苯并三唑水合物在 100 毫升二氯甲烷中的溶液, 在 20°C 氩气氛下加入 4.6 克 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐。在搅拌 18 小时后, 反应混合物每次用 100 毫升蒸馏水洗涤两次。有机相用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压(2.7 千帕)下浓缩至干。得到 4.6 克 1-(二甲基氨基乙酰基)哌啶-4-羧酸乙酯, 呈黄色油状。

^1H NMR 谱(250MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , 加几滴 CD_3COOD d_4 , δ , 以 ppm 计): 1.22 (t, $J = 7$ Hz: 3H); 1.55 (mt: 2H); 1.88 (mt: 2H); 2.37 (s: 6H); 2.60 (mt: 1H); 2.90-3.15 (mt: 2H); 3.34 (s: 2H); 3.90-4.15 (mt: 2H); 4.11 (q, $J = 7$ Hz: 2H)。

实施例 62

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[1-(咪唑-1-基乙酰基)哌啶-4-羧基]原始霉素 II_B

往 0.8 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-(1-氯乙酰基哌啶-4-羧基)原始霉素 II_B 在 20 毫升二甲基甲酰胺中的溶液, 在 20°C 氩气氛下加入 0.15 克咪唑和 0.18 克碘化钾。在搅拌 16 小时后, 加入 100 毫升二氯甲烷。得到的混合物每次用 50 毫升 0.1N 氢氧化钠水溶液洗涤两次。倾析有机相, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压(2.7 千帕)下浓缩至干, 得到 0.9 克残留物, 它用闪式色谱法纯化[洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇(以体积计, 95/5)]。在异丙醚中搅拌, 过滤和在 20°C (2.7 千帕)下干燥后得到 0.38 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[1-(咪唑-1-基乙

酰基)哌啶-4-羧基]原始霉素 II_B, 呈白色粉末状。

¹H NMR 谱(400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 计): 0.86 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 0.95 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.04 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.35-2.30 (mt: 1 1H); 1.78 (s: 3H); 2.67 (mt: 1H); 2.75-2.85 (mt: 2H); 3.10-3.35 (mt: 3H); 3.61 (宽 d, J = 15 Hz: 1H); 3.70 (mt: 1H); 3.81 (mt: 2H); 3.97 (mt: 1H); 4.18 (mt: 1H); 4.70-4.80 (mt: 2H); 4.95-5.20 (mt: 1H); 5.00 (AB 限: 2H); 5.43 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.62 (mt: 1H); 5.70-5.80 (mt: 1H); 5.80 (dd, J = 16 和 2 Hz: 1H); 6.19 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.63 (dd, J = 16 和 4 Hz: 1H); 6.86 (s: 1H); 7.05 (s: 1H); 7.52 (s: 1H); 8.13 (mt: 1H); 8.52 (s: 1H)。

按照下述方式可以制备(16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-(1-氯乙酰基哌啶-4-羧基)原始霉素 II_B

往 1.1 克(16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B(如实施例 1 所述制备)在 50 毫升二氯甲烷中的溶液, 在 20℃ 氩气氛下加入 0.62 克 1-氯乙酰基哌啶-4-羧酸、0.62 克 N,N'-二环己基碳化二亚胺和 0.24 克 4-二甲基氨基吡啶。在 20℃ 下搅拌 16 小时后, 过滤反应混合物以除去不溶物。滤液在减压(2.7 千帕)下浓缩至干, 得到的 1.8 克残留物用闪式色谱法纯化[洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇(以体积计, 97/3)]。于是得到 0.25 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-(1-氯乙酰基哌啶-4-羧基)原始霉素 II_B, 呈白色固体状。

¹H NMR 谱(400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.01 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.10 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.70-2.05 (mt: 9H); 1.89 (s: 3H); 2.10-2.30 (mt: 2H); 2.55 (mt: 1H); 2.77 (mt: 1H); 2.90-3.05 (mt: 2H); 3.15-3.35 (mt: 2H); 3.51 (mt: 1H); 3.75-3.90 (mt: 2H); 4.00-4.15 (mt: 1H); 4.07 (s: 2H); 4.31 (mt: 1H); 4.52 (mt: 1H); 4.78 (宽 d, J = 10 Hz: 1H); 4.82 (dd, J = 9 和 3 Hz: 1H); 5.10 (减速的双重线, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5.29 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.75-5.90 (mt: 3H); 5.92 (mt: 1H); 6.19 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.52 (dd, J = 17 和 5 Hz: 1H); 8.12 (s: 1H)。

按照下述方式可以制备 1-氯乙酰基哌啶-4-羧酸:

往 2.3 克 1-氯乙酰基哌啶-4-羧酸乙酯在 25 毫升乙醇中的溶液, 在 20℃ 氩气氛下加入 10 毫升 1N 氢氧化钠水溶液。在搅拌 16 小时后, 在减压(2.7 千帕)下除去乙醇。这时往残留物中加入 30 毫升蒸馏水和 1N 盐酸直到 pH=4 为止。得到的溶液在减压(2.7 千帕)下浓缩至干。残留物用甲苯分两次回收, 并在减压(2.7 千帕)下浓缩至干。于是得到 3 克 1-氯乙酰基哌啶-4-羧酸, 呈白色膏状。

^1H NMR 谱(250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ , 以 ppm 计): 1.25-1.65 (mt: 2H); 1.70-1.95 (mt: 2H); 2.40 (mt: 1H); 2.79 (mt: 1H); 3.11 (mt: 1H); 3.75 (宽 d, $J = 14$ Hz: 1H); 4.05-4.25 (mt: 1H); 4.36 (AB 限, $J = 13$ Hz: 2H)。

按照下述方式可以制备 1-氯乙酰基哌啶-4-羧酸乙酯:

往 15.7 克哌啶-4-羧酸乙酯在 200 毫升二氯甲烷和 14 毫升三乙胺中的溶液, 在 0℃ 氩气氛下在 10 分钟内滴加 8 毫升氯乙酰氯。在 20℃ 搅拌 18 小时后, 反应混合物相继地用 100 毫升蒸馏水、100 毫升饱和碳酸氢钠水溶液和 100 毫升饱和氯化钠水溶液洗涤。有机相用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压(2.7 千帕)下浓缩, 得到 22 克 1-氯乙酰基哌啶-4-羧酸乙酯, 呈黄色油状。

^1H NMR 谱(400 MHz, CDCl_3 , δ , 以 ppm 计): 1.29 (t, $J = 7$ Hz: 3H); 1.60-1.85 (mt: 2H); 1.95 (mt: 2H); 2.54 (mt: 1H); 2.89 (mt: 1H); 3.19 (mt: 1H); 3.81 (宽 d, $J = 14$ Hz: 1H); 4.05 (AB 限, $J = 12$ Hz: 2H); 4.13 (q, $J = 7$ Hz: 2H); 4.31 (宽 d, $J = 14$ Hz: 1H)。

实施例 63

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-[1-(4-吗啉-4-基丁酰基)哌啶-4-羧基]原始霉素 II_B

以与实施例 60 描述类似的方式操作, 但是使用 1.80 克(16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B (如实施例 1 所述制备)、1.20 克 1-(4-吗啉-4-基丁酰基)哌啶-4-羧酸、0.24 克 4-二甲基氨基吡啶、30 毫升二甲基甲酰胺和 0.82 克 N,N'-二环己基碳化二亚胺为原料。在处理, 粗产

物用闪式色谱法纯化[洗脱剂:二氯甲烷/甲醇(以体积计, 97/3)], 然后两次用 CBT1 氧化铝柱色谱纯化[洗脱剂分别为醋酸乙酯/甲醇(以体积计, 98/2), 与乙腈/异丙醚(以体积计, 50/50)]. 得到 0.12 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[1-(4-吗啉-4-基丁酰基)哌啶-4-羧基]原始霉素 II_B, 呈白色固体状。

¹H NMR 谱(500 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ, 以 ppm 计)。我们观察到旋转异构体存在, 其比例为 60/40: 0.87 (mt: 3H); 0.95 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.04 (mt: 3H); 1.20-2.30 (mt: 13H); 1.70 和 1.78 (2 s: 全部 3H); 2.27 (t, J = 7.5 Hz: 2H); 2.33 (mt: 6H); 2.62 (mt: 1H); 2.70-2.80 (mt: 2H); 3.10 (mt: 1H); 3.24 (mt: 1H); 3.50-4.00 (mt: 6H); 3.57 (mt: 4H); 4.22 (mt: 1H); 4.70-4.90 (mt: 2H); 5.09 和 5.40-5.55 (分别减速的双重线, J_{HF}=48 Hz 和 mt: 全部 1H); 5.40-5.70 (mt: 2H); 5.70-5.85 (mt: 2H); 6.19 和 6.24 (2 d, J = 16 Hz: 全部 1H); 6.63 (dd, J = 16 和 4.5 Hz: 1H); 8.12 和 8.22 (分别 mt 和 t, J = 6 Hz: 全部 1 H); 8.47 和 8.51 (2 s: 全部 1H)。

按照下述方式可以制备 1-(4-吗啉-4-基丁酰基)哌啶-4-羧酸:

往 1.30 克 1-(4-吗啉-4-基丁酰基)哌啶-4-羧酸乙酯在 20 毫升乙醇中的溶液, 加入 6.0 毫升 1N 氢氧化钠水溶液。在 50℃ 搅拌 1.5 小时后, 反应混合物几乎被浓缩至干, 稀释在 20 毫升水中, 通过加入 1N 盐酸水溶液将其 pH 调节到 5。在减压(2.7 千帕)下浓缩至干后, 得到 1.6 克 1-(4-吗啉-4-基丁酰基)哌啶-4-羧酸, 呈微白色膏状。

¹H NMR 谱(400 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ, 以 ppm 计): 1.33 (mt: 1H); 1.46 (mt: 1H); 1.64 (mt: 2H); 1.80 (mt: 2H); 2.20-2.40 (mt: 8H); 2.43 (mt: 1H); 2.69 (mt: 1H); 3.05 (mt: 1H); 3.55 (t, J = 4.5 Hz; 4H); 3.79 (宽 d, J = 13.5 Hz: 1H); 4.20 (宽 d, J = 13.5 Hz: 1H)。

按照下述方式可以制备 1-(4-吗啉-4-基丁酰基)哌啶-4-羧酸乙酯:

往 1.0 克 4-吗啉代丁酸、0.78 克 4-哌啶羧酸乙酯、2.1 毫升三

乙胺和 20 毫克羟基苯并三唑水合物在 80 毫升二氯甲烷中的溶液，在 20℃ 加入 0.95 克 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐在 20 毫升二氯甲烷中的溶液。在 20℃ 搅拌 20 小时后，反应混合物用 20 毫升水洗涤。有机相用硫酸镁干燥，过滤和在减压(2.7 千帕)下浓缩至干，得到淡黄色油，它用 CBT1 氧化铝柱色谱纯化[洗脱剂：二氯甲烷/甲醇(以体积计，97/3)]。于是得到 1.30 克 1-(4-吗啉-4-基丁酰基)-4-哌啶羧酸乙酯，呈淡黄色油状。

^1H NMR 谱(300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ , 以 ppm 计): 1.20 (t, J = 7 Hz: 3H); de 1.25-1.60 (mt: 2H); 1.65 (mt: 2H); 1.84 (mt: 2H); 2.20-2.40 (mt: 8H); 2.59 (mt: 1H); 2.70 (mt: 1H); 3.08 (mt: 1H); 3.57 (t, J = 5 Hz: 4H); 3.82 (宽 d, J = 14 Hz: 1H); 4.08 (q, J = 7 Hz: 2H); 4.24 (宽 d, J = 14 Hz: 1H)。

根据 P. A. Cruickshank 及其同事《J. Amer. Chem. Soc.》, 83, 2891 (1961) 可以制备 4-吗啉代丁酸。

实施例 64

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-[顺-4-(4-吗啉代丁酰氨基)-1-环己烷羧基]原始霉素 II_B:

以与实施例 60 所述类似的方式操作，但是使用 3.2 克(16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B(如实施例 1 所述制备)、2.0 克顺-4-(4-吗啉代丁酰氨基)-1-环己烷羧酸、0.40 克 4-二甲基氨基吡啶、75 毫升二甲基甲酰胺和 1.50 克 N,N'-二环己基碳化二亚胺为原料。在处理后，粗产物用 CBT1 氧化铝柱色谱纯化[洗脱剂：二氯甲烷/甲醇梯度(以体积计，100/0，然后 98/2)]，然后用闪式色谱法纯化[洗脱剂：二氯甲烷/甲醇梯度(以体积计，100/0; 98/2; 95/5，然后 90/10)]，再采用 CBT1 氧化铝柱色谱纯化[洗脱剂：醋酸乙酯/甲醇(以体积计，99/1)]。于是得到 0.40 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-[顺-4-(4-吗啉代丁酰氨基)-1-环己烷羧基]原始霉素 II_B，呈白色固体状。

^1H NMR 谱(500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ , 以 ppm 计): 0.86 (d, J = 6.5 Hz: 3H) ; 0.94 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.04 (d, J = 6.5 Hz:

3H); 1.35-1.70 (mt: 8H); 1.75-2.25 (mt: 9H); 1.78 (s: 3H); 2.08 (t, $J = 7.5$ Hz: 2H); 2.22 (t, $J = 7.5$ Hz: 2H); 2.31 (mf: 4H); 2.48 (mt: 1H); 2.77 (mt: 1H); 3.15-3.30 (mt: 2H); 3.56 (t, $J = 5$ Hz: 4H); 3.62 (宽 d, $J = 15$ Hz: 1H); 3.65-3.75 (mt: 2H); 3.82 (mt: 1H); 3.95 (mt: 1H); 4.70-4.80 (mt: 2H); 5.09 (减速的双重线, $J_{\text{HF}}=48$ Hz: 1H); 5.42 (d, $J = 9.5$ Hz: 1H); 5.62 (mt: 1H); 5.75 (mt: 1H); 5.80 (宽 d, $J = 16$ Hz: 1H); 6.19 (d, $J = 16$ Hz: 1H); 6.62 (dd, $J = 16$ 和 5 Hz: 1H); 7.65 (d, $J = 7.5$ Hz: 1H); 8.12 (t, $J = 6$ Hz: 1H); 8.51 (s: 1H)。

按照下述方式可以制备顺-4-(4-吗啉代丁酰氨基)-1-环己烷羧酸:

往 1.30 克顺-4-(4-吗啉代丁酰基氨基)-1-环己烷羧酸甲酯在 20 毫升乙醇中的溶液, 加入 6.0 毫升 1N 氢氧化钠水溶液。在 50℃ 搅拌 1.5 小时后, 反应混合物几乎被浓缩至干, 然后稀释在 20 毫升水中, 通过加入 1N 盐酸水溶液将其 pH 调节到 5。在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干后, 得到 1.5 克顺-4-(4-吗啉代丁酰基氨基)-1-环己烷羧酸, 呈微白色膏状, 在下述步骤中可直接使用。

^1H NMR 谱 (400 MHz, CDCl_3 , δ , 以 ppm 计): 1.50-1.75 (mt: 6H); 1.85-2.00 (mt: 4H); 2.25 (t, $J = 7.5$ Hz: 2H); 2.44 (mt: 1H); 2.61 (t, $J = 7.5$ Hz: 2H); 2.72 (mf: 4H); 3.80 (mt: 4H); 3.96 (mt: 1H); 6.72 (d, $J = 8$ Hz: 1H)。

按照下述方式可以制备顺-4-(4-吗啉代丁酰基氨基)-1-环己烷羧酸甲酯:

将与实施例 63 所述类似的方式操作, 但是使用 4.20 克顺-4-氨基环己烷-1-羧酸甲酯盐酸盐、4.0 克 4-吗啉代丁酸、50 毫克羟基苯并三唑水合物、11.2 毫升三乙胺、200 毫升二氯甲烷和 4.2 克 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐为原料。在按照实施例 60 类似处理后, 粗产物用闪式色谱法纯化 [洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 (以体积计, 95/5)], 得到 5.0 克顺-4-(4-吗啉代丁酰基氨基)-1-环己烷羧

酸甲酯，呈黄色油状。

^1H NMR 谱(400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ , 以 ppm 计); 1.40-2.00 (mt: 10H); 2.10 (t, $J = 7.5$ Hz: 2H); 2.25 (t, $J = 7.5$ Hz: 2H); 2.34 (mf: 4H); 2.45-2.60 (mt: 1H); 3.59 (t, $J = 5$ Hz: 4H); 3.65 (s: 3H); 3.72 (mt: 1H); 7.68 (d, $J = 7$ Hz: 1H)。

按照下述方式可以制备顺-4-氨基环己烷-1-羧酸甲酯盐酸盐:

往 50 毫升冷却到 -10°C 的甲醇，滴加 5 毫升磺酰氯。在 20°C 搅拌 10 分钟后，缓慢分份加入 5.0 克顺-4-氨基环己烷-1-羧酸。在 20°C 搅拌 2 小时后，反应混合物在 20°C 减压(2.7 千帕)下浓缩至干，得到 7.5 克顺-4-氨基环己烷-1-羧酸甲酯盐酸盐，呈白色粉末状。

^1H NMR 谱(500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, 在温度 373 K, δ , 以 ppm 计)。我们观察到非对映异构体，其比例 80/20: 1.46 和 1.60-1.70 (2 mts: 全部 4H); 1.85 和 1.95-2.15 (2 mts: 全部 4H); 2.30 和 2.60 (2 mts: 全部 1 H); 3.00 和 3.13 (2 mts: 全部 1H); 3.64 和 3.67 (2 s: 全部 3H); 8.12 (mf: 3H)。

实施例 65

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-[N-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)甘氨酸基]原始霉素 II_B

往 3 克 (16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B (如实施例 1 所述制备) 在 100 毫升二氯甲烷中的溶液，在 20°C 加入 1.21 克 N,N'-二环己基碳化二亚胺、1.07 克 N-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)甘氨酸和 0.13 克 4-二甲氨基吡啶。在 20°C 搅拌 24 小时后，加入 0.6 克 N,N'-二环己基碳化二亚胺和 0.065 克 4-二甲氨基吡啶。再在 20°C 搅拌 24 小时后，过滤反应混合物，用 70 毫升二氯甲烷洗涤不溶物。在经过洗涤/过滤另外两个循环后，滤液在减压(2.7 千帕)下浓缩至干。残留物溶于 50 毫升乙醇中，通过加入甲磺酸将其 pH 调节到 2。在减压(2.7 千帕)下浓缩后，残留物用 50 毫升水溶解，再每次用 50 毫升醋酸乙酯提取两次。倾析水相，通过加入 1N 氢氧化钠水溶液将其 pH 调节到 8/9，然后每次用 60 毫升二氯甲烷提取 3 次。合并有机相，用 50 毫升水洗涤，

用硫酸镁干燥，过滤，然后在减压(2.7千帕)下浓缩至干。得到2克红色油，它用闪式色谱法纯化[洗脱剂：二氯甲烷/甲醇/乙腈梯度(以体积计，90/5/5至80/10/10)]。于是得到0.222克黄色固体，它在20毫升乙醚中搅拌2小时，在过滤，每次用10毫升乙醚洗涤两次与在减压(2.7千帕)下干燥后，得到0.181克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-[N-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)甘氨酸基]原始霉素 II_B，呈白色固体状，约140℃融化(分解)。

¹H NMR 谱(400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96 (d, J = 6.5 Hz; 3H); 1.00 (d, J = 6.5 Hz; 3H); 1.09 (d, J = 6.5 Hz; 3H); 1.60-2.05 (mt: 5H); 1.89 (s: 3H); 2.15 (mt: 1H); 2.20-2.35 (mt: 1H); 2.31 (s: 3H); 2.40 (mt: 4H); 2.76 (mt: 1H); 2.99 (dt, J = 17 和 6 Hz: 1H); 3.23 (mt: 1H); 3.43 (mt: 4H); 3.49 (mt: 1H); 3.85 (mt: 1H); 3.94 (dd, J = 18 和 5 Hz: 1H); 4.00-4.10 (mt: 2H); 4.54 (mt: 1H); 4.78 (宽 d, J = 10 Hz: 1H); 4.82 (dd, J = 9 和 3 Hz: 1H); 4.91 (mt: 1H); 5.13 (减速的双重线, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5.32 (d, J = 9 Hz: 1H); 5.77 (mt: 1H); 5.82 (宽 d, J = 17 Hz: 1H); 5.86 (mt: 1H); 5.95 (mt: 1H); 6.19 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.51 (dd, J = 17 和 4 Hz: 1H); 8.12 (s: 1H)。

按照下述方式可以制备 N-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)甘氨酸:

往0.15克悬浮于100毫升甲醇中的5%炭载钯，在20℃氩气氛下加入2.36克 N-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)甘氨酸苯甲酯。在22℃搅拌2.5小时后，在1.6巴氢气下，加入50毫升水，用Clarcel过滤。滤饼每次用70毫升60℃水洗涤3次。然后，滤液在50℃减压(2.7千帕)下浓缩至干。残余物在50℃减压(2.7千帕)下被干燥，得到1.5克 N-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)甘氨酸。

¹H NMR 谱(400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, 其中加入几滴 CD₃COOD d₄, δ, 以 ppm 计): 2.65 (s: 3H); 2.98 (mt: 4H); 3.51 (mt: 4H); 3.68 (s: 2H)。

按照下述方式可以制备 N-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)甘氨酸苯甲

酯:

往 3 克 4-甲基咪唑-1-基羰基氯盐酸盐在 150 毫升四氢呋喃中的溶液, 在 20℃加入 4.2 毫升三乙胺和 3.02 克甘氨酸苯甲酯盐酸盐。在 60℃搅拌 16 小时后, 反应混合物在减压(2.7 千帕)下浓缩至干, 残留物溶于 70 毫升二氯甲烷中。有机相相继地每次用 100 毫升饱和碳酸氢钠水溶液和 70 毫升水洗涤两次, 然后用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压(2.7 千帕)下浓缩至干, 得到 1.9 克 N-(4-甲基咪唑-1-基羰基)甘氨酸苯甲酯, 呈白色固体状。

^1H NMR 谱(400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ , 以 ppm 计): 2.18 (s: 3H); 2.25 (t, J = 5 Hz: 4H); 3.30 (t, J = 5 Hz: 4H); 3.80 (d, J = 6 Hz: 2H); 5.13 (s: 2H); 7.02 (t, J = 6 Hz: 1H); 7.30-7.45 (mt: 5H)。

实施例 66

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-{4-[(3-羧基)丙基二硫烷基]丁酰基}原始霉素 II_B

往 1.75 克(16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B(如实施例 1 所述制备)在 50 毫升二氯甲烷中的溶液, 在 20℃氮气氛下加入 1.25 克 4,4'-二硫代二丁酸、1.03 克 N,N'-二环己基碳化二亚胺和 0.06 克 4-二甲氨基吡啶。在搅拌 18 小时后, 向反应混合物中补加 70 毫升二氯甲烷, 然后滤除不溶物。滤液在减压(2.7 千帕)下浓缩至干, 得到 3.3 克残留物, 它相继两次用闪式色谱法纯化[洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇(以体积计, 96/4 和 97.5/2.5)]。得到的残留物用 25 毫升蒸馏水溶解, 然后通过添加饱和碳酸氢钠水溶液将其溶解。水相(pH7-8)每次用 50 毫升醋酸乙酯洗涤四次, 然后用 1N 盐酸水溶液酸化直到 pH2-3 为止。出现了糊状沉淀, 通过加入 250 毫升二氯甲烷溶解沉淀。分离有机相, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压(2.7 千帕)下浓缩至干, 得到 0.7 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-{4-[(3-羧基)丙基二硫烷基]丁酰基}原始霉素 II_B, 呈白色固体状。

^1H NMR 谱(400 MHz, CDCl_3 , δ , 以 ppm 计): 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 0.99 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.11 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.50-2.30

(mt: 1 H); 1.90 (s: 3H); 2.35-2.55 (mt: 4H); 2.65-2.85 (mt: 5H); 3.04 (mt: 1H); 3.26 (dt, $J = 17$ 和 5 Hz: 1H); 3.56 (mt: 1H); 3.85 (mt: 1H); 4.07 (mt: 1H); 4.53 (mt: 1H); 4.75-4.85 (mt: 2H); 5.08 (减速的双重线, $J_{HF} = 48$ Hz: 1H); 5.29 (d, $J = 9$ Hz: 1H); 5.75-5.90 (mt: 1H); 5.79 (mt: 1H); 5.88 (dd, $J = 16$ 和 1.5 Hz: 1H); 6.10-6.25 (mt: 1H); 6.17 (d, $J = 15.5$ Hz: 1H); 6.58 (dd, $J = 16$ 和 5 Hz: 1H); 8.13 (s: 1H)。

实施例 67

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-{4-[3-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)丙基二硫烷基]丁酰基}原始霉素 II_B

往 1 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-{4-[3-(羰基)丙基二硫烷基]丁酰基}原始霉素 II_B (如实施例 70 所述制备) 在 93 毫升二氯甲烷中的溶液, 在 20℃ 氨气氛下加入 0.97 克 N,N'-二环己基碳化二亚胺、0.5 毫升 1-甲基-哌嗪和 0.08 克 4-二甲基氨基吡啶。在搅拌 96 小时后, 过滤反应混合物以除去不溶物。滤液在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干, 得到 2 克残留物, 它用闪式色谱法纯化 [洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 (以体积计, 96/4)]。得到 0.5 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-{4-[3-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)丙基二硫烷基]丁酰基}原始霉素 II_B, 呈白色固体状。

¹H NMR 谱 (400 MHz, CDCl₃, δ , 以 ppm 计): 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.10 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.65-2.10 (mt: 9H); 1.88 (s: 3H); 2.15 (mt: 1H); 2.24 (mt: 1H); 2.32 (s: 3H); 2.35-2.50 (mt: 8H); 2.70-2.80 (mt: 1H); 2.71 (t, $J = 7.5$ Hz: 2H); 2.75 (t, $J = 7$ Hz: 2H); 3.00 (mt: 1H); 3.24 (mt: 1H); 3.40-3.55 (mt: 3H); 3.64 (t, $J = 5$ Hz: 2H); 3.86 (mt: 1H); 4.06 (mt: 1H); 4.55 (mt: 1H); 4.78 (dd, $J = 10$ 和 2 Hz: 1H); 4.82 (dd, $J = 9$ 和 3 Hz: 1H); 5.11 (减速的双重线, $J_{HF} = 48$ Hz: 1H); 5.30 (d, $J = 9.5$ Hz: 1H); 5.75-5.85 (mt: 1H); 5.76 (mt: 1H); 5.81 (dd, $J = 16$ 和 2 Hz: 1H); 6.01 (mt: 1H); 6.19 (d, $J = 16$ Hz: 1H); 6.52

(dd, $J = 16$ 和 5 Hz: 1H); 8.12 (s: 1H)。

实施例 68

(16R)-14-0-(3-羧基丙酰基)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_A

在三口瓶中放入 560 毫克 (16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_A (如实施例 8 所述制备) 在 3 毫升吡啶中的溶液, 然后在 20℃ 加入 286 毫克琥珀酸酐, 然后 120 毫克 4-二甲基氨基吡啶。在搅拌 18 小时后, 反应混合物倒入 50 毫升蒸馏水和 10 毫升二氯甲烷中。然后加入足够量的 0.1N 盐酸, 将 pH 调节到 4。用棉布过滤混合物, 除去不溶物, 然后倾析。水相每次用 10 毫升二氯甲烷洗涤两次。合并有机相, 补加甲醇, 以便溶解完全, 用硫酸镁干燥与在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干, 得到 670 毫克固体, 它用闪式色谱法纯化 [洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 (以体积计, 97/3)]。这样得到 530 毫克产物, 它再用闪式色谱法纯化 [洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 (以体积计, 95/5)]。得到白色固体, 它在 5 毫升乙醚中搅拌 15 分钟, 过滤, 然后在 50℃ (90 帕) 下干燥。得到 147 毫克 (16R)-14-0-(3-羧基丙酰基)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_A, 呈白色固体状, 约 156℃ 熔化 (分解)。

¹H NMR 谱 (400 MHz, CDCl₃, δ , 以 ppm 计); 0.99 (mt: 6H); 1.13 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.83 (s: 3H); 1.90-2.10 (mt: 2H); 2.27 (mt: 1H); 2.50-2.90 (mt: 7H); 3.08 (mt: 1H); 3.28 (mt: 1H); 4.00 (宽 d, $J = 18$ Hz: 1H); 4.12 (mt: 1H); 4.20 (mt: 1H); 4.30 (mt: 1H); 4.72 (减速的双重线, $J_{HF} = 48$ Hz: 1H); 4.85-5.00 (mt: 2H); 5.67 (mt: 1H); 5.71 (mt: 1H); 5.96 (d, $J = 16$ Hz: 1H); 5.98 (d, $J = 17$ Hz: 1H); 6.18 (宽 t, $J = 2$ Hz: 1H); 6.61 (dd, $J = 17$ 和 7 Hz: 1H); 7.02 (mt: 1H); 7.96 (s: 1H)。

实施例 69

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[3-(4-甲基哌嗪-1-基羧基)丙酰基]原始霉素 II_A 盐酸盐

往 355 毫克溶于 3.5 毫升无水乙醇中的 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[3-(4-甲基哌嗪-1-基羧基)丙酰基]原始霉素 II_A, 加入 0.167

毫升 3M 氯乙烷, 然后缓慢加入 7 毫升乙醚直到产物沉淀为止。在搅拌 15 分钟后, 过滤产物, 用少量乙醇-醚(1/2)混合物洗涤, 然后在 20 °C (90 帕) 下干燥, 得到 305 毫克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[3-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)丙酰基]原始霉素 II_A 盐酸盐, 呈白色固体状, 约 192 °C 熔化。

¹H NMR 谱 (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 计): 0.87 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 0.96 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.10 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.78 (s: 3H); 1.93 (mt: 1H); 2.02 (mt: 1H); 2.18 (mt: 1H); 2.50-2.80 (mt: 7H); 2.78 (s: 3H); 2.80-3.55 (mt: 8H); 3.66 (宽 d, J = 16 Hz: 1H); 3.90-4.25 (mt: 3H); 4.14 (mt: 1H); 4.25-4.55 (mf: 1H); 4.77 (dd, J = 9 和 1.5 Hz: 1H); 5.05 (减速的双重线, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5.38 (d, J = 9.5 Hz: 1H); 5.71 (mt: 2H); 5.88 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.12 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.36 (宽 t, J = 2 Hz: 1H); 6.62 (dd, J = 16 和 5.5 Hz: 1H); 8.03 (mt: 1H); 8.61 (s: 1H); 10.58 (mf: 1H)。

按照下述方式可以制备 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[3-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)丙酰基]原始霉素 II_A:

在置于氮气下的圆底烧瓶中, 加入 848 毫克 (16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_A (如实施例 8 所述制备)、24 毫升二氯甲烷和 352 毫克 4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代丁酸。得到的混合物被加热直到溶解为止, 然后在室温下加入 360 毫克 N,N'-二环己基碳化二亚胺, 然后加入 20 毫克 4-二甲基氨基吡啶。在 20 °C 搅拌 18 小时后, 再加入 36 毫克 N,N'-二环己基碳化二亚胺和 20 毫克 4-二甲基氨基吡啶。这时反应介质在 20 °C 搅拌 1 星期, 然后过滤, 用醋酸乙酯洗涤, 在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干。得到的稠厚油用 15 毫升醋酸乙酯和 30 毫升二氯甲烷溶解。有机相每次用 30 毫升蒸馏水洗涤 3 次, 倾析, 用硫酸镁干燥, 在 20 °C 减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干, 得到 1.05 克黄色油, 它用闪式色谱法纯化 [洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 (以体积计, 95/5)]。这样得到 840 毫克产物, 它在 16 毫升乙醚中搅拌 18 小时, 过滤, 在 20 °C (90 帕)

下干燥, 得到 640 毫克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[3-(4-甲基哌嗪-1-基羧基)丙酰基]原始霉素 II_A, 呈白色固体状, 在 130℃ 融化。

按照下述方式可以制备 4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代丁酸:

往 20 毫升二噁烷中加入 1.17 克琥珀酸酐, 然后加入 1.19 毫升 N-甲基哌嗪。在室温下搅拌 18 小时后, 过滤得到的沉淀, 用少量二噁烷洗涤, 然后相继地每次用 10 毫升丙酮和 10 毫升乙醚洗涤两次。在 20℃ 减压 (2.7 千帕) 下干燥后, 得到 1.09 克 4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代丁酸, 呈白色固体状, 在 114℃ 融化。

实施例 70

(16R)-14-0-(4-羧基丁酰基)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_A

往 1.05 克 (16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_A (如实施例 8 所述制备) 在 5.5 毫升吡啶中的溶液, 在 20℃ 氨气氛下加入 0.68 克戊二酸酐和 0.24 克 4-二甲基氨基吡啶。在搅拌 24 小时后, 反应混合物在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干, 得到的残留物用 110 毫升醋酸乙酯和 55 毫升蒸馏水溶解。倾析有机相, 相继地每次用 55 毫升蒸馏水、55 毫升 0.1N 盐酸水溶液洗涤两次, 两次用 55 毫升蒸馏水和两次用 55 毫升饱和氯化钠水溶液洗涤。在用硫酸镁干燥与过滤后, 有机相在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干。得到的 0.95 克残留物被溶于 100 毫升二氯甲烷中, 再用 100 毫升 1% 碳酸氢钠水溶液提取。向得到的乳液中加入 500 毫升醋酸乙酯, 以便使其倾析。这时分离水相, 再每次用 100 毫升醋酸乙酯洗涤三次, 用 1N 盐酸水溶液酸化, 直到 pH 达到接近 2 为止, 然后用 (200、100 和 100 毫升) 二氯甲烷提取三次。合并有机相, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干。于是得到 0.33 克 (16R)-14-0-(4-羧基丁酰基)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_A, 呈浅褐色固体状, 在 116℃ 融化(分解)。

¹H NMR 谱 (400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.98 (mt: 6H); 1.12 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.80-2.10 (mt: 4H); 1.82 (s: 3H); 2.15-2.45 (mt: 5H); 2.65-2.90 (mt: 3H); 3.08 (mt: 1H); 3.26 (dt, J = 16 和 3.5 Hz: 1H); 3.99 (宽 d, J = 18 Hz: 1H); 4.05-4.35 (mt: 3H);

4.71 (减速的双重线, $J_{\text{HF}}=48$ Hz: 1H); 4.85-5.00 (mt: 2H); 5.60-5.75 (mt: 2H); 5.96 (d, $J=16$ Hz: 1H); 5.98 (宽 d, $J=16$ Hz: 1H); 6.18 (t, $J=3$ Hz: 1H); 6.61 (dd, $J=16$ 和 7 Hz: 1H); 7.09 (t, $J=5.5$ Hz: 1H); 7.95 (s: 1H)。

实施例 71

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)丁酰基]原始霉素 II_A

往 1 克 (16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_A (如实施例 8 所述制备) 在 30 毫升二氯甲烷中的溶液, 在 20℃ 氩气氛下加入 0.48 克 4-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)丁酸、0.48 克 N,N'-二环己基碳化二亚胺和 0.14 克 4-二甲基氨基吡啶。在 20℃ 搅拌 20 小时后, 反应混合物倒入 50 毫升蒸馏水和 10 毫升二氯甲烷中。过滤得到的混合物以除去不溶物。倾析有机相后, 水相每次用 10 毫升二氯甲烷提取两次。合并有机相, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干, 得到 1.6 克残留物, 它相继用闪式色谱法纯化两次 [洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 (以体积计, 95/5)]。在乙醚中搅拌、过滤与 (2.7 千帕) 下干燥后, 得到 0.6 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-[4-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)丁酰基]原始霉素 II_A, 呈膏状固体, 约 120℃ 融化。

¹H NMR 谱 (500 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.99 (mt: 6H); 1.13 (d, $J=6.5$ Hz: 3H); 1.84 (s: 3H); 1.90-2.10 (mt: 2H); 1.92 (mt: 2H); 2.15-2.45 (mt: 9H); 2.30 (s: 3H); 2.65-2.90 (mt: 3H); 3.07 (mt: 1H); 3.27 (dt, $J=15$ 和 3.5 Hz: 1H); 3.46 (mt: 2H); 3.63 (mt: 2H); 3.99 (宽 d, $J=17.5$ Hz: 1H); 4.10-4.25 (mt: 2H); 4.30 (mt: 1H); 4.71 (减速的双重线, $J_{\text{HF}}=48$ Hz: 1H); 4.90 (d, $J=9.5$ Hz: 1H); 4.95 (dd, $J=10$ 和 2 Hz: 1H); 5.65 (dt, $J=9.5$ 和 4 Hz: 1H); 5.72 (mt: 1H); 5.96 (d, $J=16$ Hz: 1H); 5.98 (宽 d, $J=16.5$ Hz: 1H); 6.17 (t, $J=3$ Hz: 1H); 6.60 (dd, $J=16.5$ 和 7 Hz: 1H); 7.02 (t, $J=5.5$ Hz: 1H); 7.94 (s: 1H)。

根据 DE 78-2851953 可以制备 4-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)丁酸。

实施例 72

(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-{(1*R*, 2*R*)-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)羧基]-1-环己烷羧基}原始霉素 II_B

以与实施例 60 所述类似的方式操作,但是使用 0.83 克(16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B(如实施例 1 所述制备)、0.40 克(1*R*, 2*R*)-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)羧基]-1-环己烷羧酸、0.10 克 4-二甲基氨基吡啶、30 毫升二氯甲烷和 0.40 克 N,N'-二环己基碳化二亚胺为原料。在按照实施例 60 类似地处理后,粗产物用闪式色谱法纯化[洗脱剂:二氯甲烷/乙腈/甲醇(以体积计,90/5/5)],然后用 CBT1 氧化铝柱色谱纯化[洗脱剂:醋酸乙酯/甲醇(以体积计,98/2)],得到 0.40 克(16R)-16-脱氧-16-氟-14-0-{(1*R*, 2*R*)-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)羧基]-1-环己烷羧基}原始霉素 II_B,呈白色固体状。

¹H NMR 谱(400 MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.95 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 0.99 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.09 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.20-1.45 (mt: 4H); 1.55-2.45 (mt: 17H); 1.83 (s: 3H); 2.50 (mt: 1H); 2.70-2.85 (mt: 3H); 3.00 (mt: 1H); 3.22 (mt: 1H); 3.44 (mt: 1H); 3.45-3.65 (mt: 4H); 3.88 (mt: 1H); 4.04 (mt: 1H); 4.53 (mt: 1H); 4.70-4.85 (mt: 2H); 5.10 (减速的双重线, J_{HF}=48 Hz: 1H); 5.29 (d, J = 10 Hz: 1H); 5.65-5.80 (mt: 2H); 5.81 (宽 d, J = 16 Hz: 1H); 6.02 (mt: 1H); 6.18 (d, J = 16 Hz: 1H); 6.50 (dd, J = 16 和 4 Hz: 1H); 8.12 (s: 1H)。

按照下述方式可以制备(1*R*, 2*R*)-2-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)羧基]-1-环己烷羧酸:

往 0.50 克(-)-反-1,2-环己烷二羧酸酐在 20 毫升二噁烷中的-15℃溶液,在氩气氛下加入 0.37 毫升 N-甲基哌嗪在 5 毫升二噁烷中的溶液。在 20℃1.25 小时后,过滤反应混合物,用 20 毫升乙醚洗涤固体,脱水,然后在 20℃减压(2.7 千帕)下干燥,得到 0.65 克(1*R*, 2*R*)-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)羧基]-1-环己烷羧酸,呈白色固体状。

^1H NMR 谱 (400MHz, CDCl_3 , δ , 以 ppm 计): 1.20-1.60 (mt: 4H); 1.65-1.90 (mt: 3H); 2.05-2.35 (mt: 3H); 2.37 (s: 3H); 2.70-2.95 (mt: 5H); 3.43 (mt: 1H); 3.84 (宽 d, $J = 13.5$ Hz: 1H); 4.30 (d, $J = 12.5$ Hz: 1H)。

实施例 73

(16R)-16-叠氮基-16-脱氧原始霉素 II_B

以与实施例 4 类似方式操作, 但是使用四正丁基铵叠氮化物为原料, 得到 (16R)-16-叠氮基-16-脱氧原始霉素 II_B, 呈白色固体状, 约 135°C 熔化(分解)。

^1H NMR 谱 (400 MHz, CDCl_3 , δ , 以 ppm 计): 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.01 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.10 (d, $J = 6.5$ Hz: 3H); 1.50-1.65 (mt: 1H); 1.75-2.05 (mt: 5H); 1.88 (s: 3H); 2.15 (mt: 1H); 2.77 (mt: 1H); 2.90 (dd, $J = 17$ 和 6Hz: 1H); 3.15 (dd, $J = 17$ 和 7 Hz: 1H); 3.49 (mt: 1H); 3.88 (mt: 1H); 3.95-4.15 (mt: 2H); 4.54 (mt: 1H); 4.70-4.80 (mt: 2H); 4.83 (dd, $J = 9$ 和 3 Hz: 1H); 5.37 (d, $J = 9.5$ Hz: 1H); 5.75 (mt: 1H); 5.82 (dd, $J = 17$ 和 1.5 Hz: 1H); 5.97 (mt: 1H); 6.22 (d, $J = 16$ Hz: 1H); 6.52 (dd, $J = 17$ 和 5 Hz: 1H); 8.15 (s: 1H)。

本发明还涉及含有至少一种本发明链阳性菌素衍生物的药物组合, 该衍生物为纯状态的, 与至少一种 B 类链阳性菌素衍生物组合的, 必要时, 呈盐形式和/或与一种或多种相容的和药学可接受的稀释剂或添加剂组合形式。

本发明的组合物可以通过口服、非胃肠道、局部、直肠或气雾剂方式使用。

作为口服给药固体组合物, 可以使用片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂或颗粒剂。在这些组合物中, 本发明的活性化合物一般呈组合形式, 该化合物与一种或或多种稀释剂或添加剂例如蔗糖、乳糖或淀粉混合。这些组合物可以含有除稀释剂之外的物质例如润滑剂如硬脂酸镁, 或用于控制释放的包衣。

作为口服给药液体组合物，可以使用含有如水或石蜡油之类惰性稀释剂的药学可接受的溶液、悬液、乳液、糖浆和酞剂。这些组合物还可以含有除稀释剂之外的物质例如润湿剂、甜味剂或芳香剂。

非肠道给药组合物可以是灭菌溶液或乳液。作为溶剂或载体，可以使用丙二醇、聚乙二醇、植物油，特别是橄榄油、可注射用有机酯例如油酸乙酯。这些组合物还可以含有添加剂，特别是润湿剂、等渗剂、乳化剂、分散剂和稳定剂。

灭菌可以多种方式例如采用细菌滤器、辐照、或加热进行。它们还可以被制成灭菌固体组合物形式，这些组合物可以在使用时溶于灭菌的水中或任何其他可注射乳油灭菌介质中。

局部给药组合物例如可以是乳油、软膏、洗剂或气雾剂。

直肠给药组合物是栓剂或直肠用胶囊，除活性组分外，它们还含有赋形剂例如椰子脂、半合成甘油酯或聚乙二醇。

这些组合物还可以是气雾剂。以液体气雾剂形式使用时，这些组合物可以是稳定的灭菌溶液或在使用时溶于不致热的灭菌水、血清或任何其他药学可接受载体中的固体组合物。以供直接吸入的干气雾剂形式使用时，活性组分被细分并与粒度 30-80 微米的水溶性稀释剂或载体例如含吡喃葡糖的葡聚糖、甘露糖醇或乳糖组合。

在进行人体治疗时，本发明的新链阳性菌素衍生物对治疗细菌源感染是特别有效的。剂量取决于所要求的效果和治疗时间。医生将根据治疗情况、患者年龄、体重、感染程度和其他固有因素最适当地通过估算确定剂量。一般地，成人口服或非胃肠道用药剂量是每天 2 或 3 次，为 0.5-3 克活性组分。

下述实施例说明本发明组合物：

实施例

根据一般的技术制备片剂，剂量为 250 毫克活性化合物，具有下述组成：

-(16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II _B	175 毫克
-原始霉素 I _B	75 毫克

-赋形剂：淀粉、水合硅胶、糊精、
明胶、硬脂酸镁：适量至

500 毫克