



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1956993 B

(45) 授权公告日 2012. 10. 31

(21) 申请号 200580003575. 8

(22) 申请日 2005. 01. 25

(30) 优先权数据

MI2004A000124 2004. 01. 29 IT

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006. 07. 31

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2005/050312 2005. 01. 25

(87) PCT申请的公布数据

W02005/075494 EN 2005. 08. 18

(73) 专利权人 萨宝集团公司

地址 意大利维琴察

(72) 发明人 A·梅雷乌 M·纳普勒塔诺

F·奥纳吉 E·莫里吉

F·派拉茨尼

(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 11038

代理人 程泳

(51) Int. Cl.

C07H 17/08 (2006. 01)

A61K 31/7048 (2006. 01)

A61P 29/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

W0 0042055 A, 2000. 07. 20, 全文.

US 5215980 A, 1993. 06. 01, 全文.

审查员 杨轶

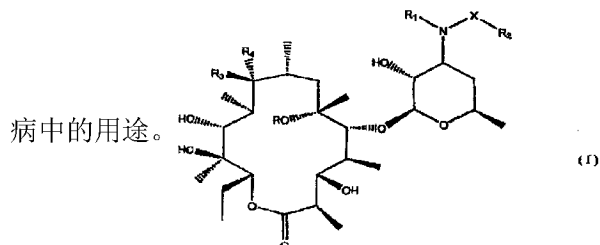
权利要求书 4 页 说明书 25 页

(54) 发明名称

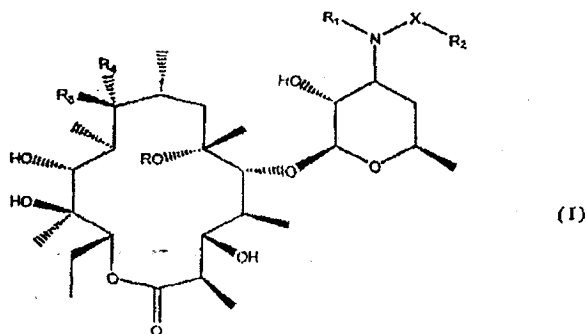
具有抗炎活性的大环内酯

(57) 摘要

本发明记载了一种式 I 的大环内酯化合物, 其中 X、R、R₁、R₂、R₃和 R₄具有如说明书中所述定义, 和其药学上可接受的盐、含有所述化合物作为活性成分的药物组合物及其在治疗和预防炎性疾病中的用途。



1. 式 I 化合物或其药学可接受的盐



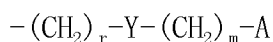
其中

X 是 $-(=O)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(=O)-NH-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-SO_2-N-$ 基；

R 是氢原子或甲基；

R_1 是氢原子或 (C_1-C_3) -烷基；

R_2 是氢原子、 (C_1-C_4) -烷氧基、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_5-C_7) -环烷基、苯基或具有选自氮、氧和硫的一至三个杂原子的五-或六-元杂芳基，苯基- (C_1-C_4) -烷基或杂芳基- (C_1-C_4) -烷基，任选被 1 至 3 个选自 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基和卤素的取代基取代，或为下式的链：



其中

是苯基或具有选自氮、氧和硫的一至三个杂原子的五-或六-元杂芳基，上述任一基团任选被 1 至 3 个选自 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基或卤素中的取代基取代；

Y 代表 O、S 或 NR_6 ，其中 R_6 是氢原子、直链或支链的 C_1-C_3 烷基、 (C_1-C_3) -烷氧羰基或苄氧羰基；

r 是包含 1 至 3 的整数；

m 是包含 0 至 3 的整数；

R_3 是羟基或 R_3 与 R_4 一起形成 $=O$ 基团或 $=N-O-R_5$ 基团，其中 R_5 是氢原子、 (C_1-C_4) -烷基、苄基或 $-X-R_2$ 基团，其中 X 和 R_2 具有上述相应定义；

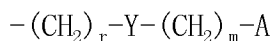
R_4 是氢原子或 R_4 与 R_3 一起形成 $=O$ 基团或 $=N-O-R_5$ 基团，其中 R_5 具有上述定义；

此外当 X 为 $-C(=O)-$ 基团， R_1 是 (C_1-C_3) -烷基和 R_3 是羟基或 R_3 与 R_4 一起形成 $=N-O-R_5$ 基团，其中 R_5 不为 $-X-R_2$ 时， R_2 是 (C_1-C_{10}) -烷基或 (C_4-C_{10}) -烷基。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R、 R_1 、 R_2 具有如式 I 中所述定义，X 是 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 或 $-SO_2-$ 基团和 R_3 是羟基或 R_3 与 R_4 一起形成 $=O$ 基团或 $=N-O-R_5$ 基团，其中 R_5 是氢原子、甲基、苄基或 $-X-R_2$ 基团，其中 X 具有该权利要求中所述的定义， R_2 具有如上述式 I 中所述定义。

3. 根据权利要求 2 的化合物，其中 R_1 是氢原子或甲基和 R_5 是氢原子或 $-X-R_2$ 基团，其中 X 具有权利要求 2 中所述的定义， R_2 具有如上述式 I 中所述定义。

4. 根据权利要求 3 的化合物，其中 R_2 是氢原子、 (C_1-C_4) -烷氧基、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_5-C_7) -环烷基、苯基或具有选自氮、氧和硫的一至三个杂原子的 5-或 6-元杂芳基、苯基- (C_1-C_4) -烷基或杂芳基- (C_1-C_4) -烷基，任选被 1-3 个选自 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基和卤素的取代基所取代，或为下式的链：



其中

A 是苯基或选自呋喃、噻吩、~~噁~~唑、咪唑、吡啶、嘧啶和三唑的杂芳基,所述苯基和杂芳基都任选被选自 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基或卤素的 1-3 个取代基取代;

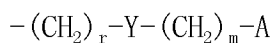
Y 代表 O、S 或 NR_6 , 其中 R_6 是氢原子或甲基;

r 是包含 1-3 的整数;

m 是包含 0-3 的整数;

此外当 X 是 $-\text{C}(=\text{O})-$ 基团, R_1 是 (C_1-C_3) -烷基和 R_3 是羟基或 R_3 与 R_4 一起形成 $=\text{N}-\text{O}-\text{R}_5$ 基团, 其中 R_5 不为 $-\text{X}-\text{R}_2$ 时, R_2 是 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -烷基或 $(\text{C}_4-\text{C}_{10})$ -烷基。

5. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R_1 是甲基和 R_2 是甲氧基- (C_1-C_3) -烷基、 (C_5-C_7) -环烷基、苯基或选自呋喃、噻吩、~~噁~~唑和吡啶的杂芳基、苄基或杂芳基- (C_1-C_4) -烷基, 任选被选自 (C_1-C_4) -烷基、甲氧基和卤素的取代基取代, 或为下式的链:



其中

A 是苯基或选自呋喃、噻吩、~~噁~~唑和吡啶的杂芳基, 所述苯基和杂芳基都任选被选自 (C_1-C_4) -烷基、甲氧基或卤素的取代基取代;

Y 为 O、S 或 NR_6 , 其中 R_6 是氢原子;

r 是包含 1-3 的整数;

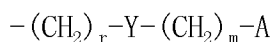
m 是选自 0-1 的整数;

此外当 X 是 $-\text{C}(=\text{O})-$ 基团, R_1 是 (C_1-C_3) -烷基且 R_3 是羟基或 R_3 与 R_4 一起形成 $=\text{N}-\text{O}-\text{R}_5$ 基团, 其中 R_5 不为 $-\text{X}-\text{R}_2$ 时, R_2 是 (C_1-C_7) -烷基或 $(\text{C}_4-\text{C}_{10})$ -烷基。

6. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R 、 R_1 、 R_2 和 X 具有如式 I 中所述定义, R_3 是羟基和 R_4 是氢原子。

7. 根据权利要求 6 的化合物, 其中 R_1 是氢原子或甲基和 X 是 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 基团。

8. 根据权利要求 7 的化合物, 其中 R_2 是氢原子、 (C_1-C_4) -烷氧基- (C_1-C_3) -烷基、 (C_5-C_7) -环烷基、苯基或具有选自氮、氧和硫的一至三个杂原子的一至三个杂原子的 5- 或 6- 元杂芳基、苯基- (C_1-C_4) -烷基或杂芳基- (C_1-C_4) -烷基, 这些基团任选被选自 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基和卤素的取代基所取代, 或为下式的链:



其中

A 是苯基或选自呋喃、噻吩、~~噁~~唑、咪唑、吡啶、嘧啶和三唑的杂芳基, 所述苯基和杂芳基都任选被选自 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基或卤素的取代基取代;

Y 为 O、S 或 NR_6 , 其中 R_6 是氢原子或甲基;

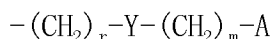
r 是包含 1-3 的整数;

m 是选自 0-3 的整数;

此外当 X 是 $-\text{C}(=\text{O})-$ 基团, R_1 是 (C_1-C_3) -烷基且 R_3 是羟基或 R_3 与 R_4 一起形成 $=\text{N}-\text{O}-\text{R}_5$ 基团, 其中 R_5 不为 $-\text{X}-\text{R}_2$ 时, R_2 是 (C_1-C_7) -烷基或 $(\text{C}_4-\text{C}_{10})$ -烷基。

9. 根据权利要求 8 的化合物, 其中 R_1 是甲基和 R_2 是氢原子、甲氧基- (C_1-C_3) -烷基、

(C₅-C₇)-环烷基、苯基或选自呋喃、噻吩、**噁**唑和吡啶的杂芳基、苄基或杂芳基-甲基,其中杂芳基选自呋喃、噻吩、**噁**唑和吡啶,它们任选被选自(C₁-C₄)-烷基、甲氧基和卤素的取代基取代,或为下式的链:



其中

A 是苯基或选自呋喃、噻吩、**噁**唑、和吡啶的杂芳基,所述苯基和杂芳基都任选被选自甲基、甲氧基或卤素的取代基取代;

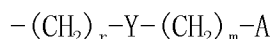
Y 为 O、S 或 NR₆, 其中 R₆ 是氢原子;

r 是包含 1-3 的整数;

m 是选自 0-1 的整数;

此外当 X 是 -C(=O)-基团, R₁ 是 (C₁-C₃)-烷基且 R₃ 是羟基或 R₃ 与 R₄ 一起形成 =N-O-R₅ 基团, 其中 R₅ 不为 -X-R₂ 时, R₂ 是 (C₁-C₇)-烷基或 (C₄-C₁₀)-烷基。

10. 根据权利要求 9 的化合物, 其中 R₂ 为甲氧基-甲基、环己基、苯基或选自呋喃、噻吩、**噁**唑和吡啶的杂芳基、苄基或噻吩基-甲基, 任选被选自甲基、甲氧基和卤素的取代基取代, 或为下式的链:



其中

A 是苯基或吡啶, 二者均任选被甲氧基取代;

Y 代表 O、S 或 NR₆, 其中 R₆ 是氢原子;

r 是包含 1-3 的整数;

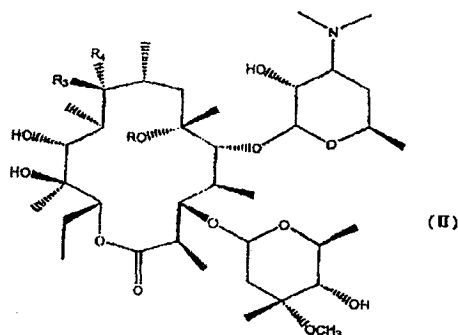
m 是选自 0-1 的整数;

此外当 X 是 -C(=O)-基团, R₁ 是 (C₁-C₃)-烷基且 R₃ 是羟基或 R₃ 与 R₄ 一起形成 =N-O-R₅ 基团, 其中 R₅ 不为 -X-R₂ 时, R₂ 是 (C₁-C₇)-烷基或 (C₄-C₁₀)-烷基。

11. 根据权利要求 1 的化合物, 其中在 R₅ 的定义中 -X-R₂ 取代基具有在 3' 位置的 X 和 R₂ 取代基的同样定义。

12. 制备根据权利要求 1 的化合物的方法, 包括:

a. 在下式 (II) 化合物的 3' 位置进行二甲基氨基的脱甲基化,



其中 R, R₃ 和 R₄ 具有如权利要求 1 中所述定义;

b. 通过水解反应除去 L-克拉定糖;

c. 在由 a 步骤所获得的伯或仲氨基上进行酰胺化反应。

13. 根据权利要求 12 的方法, 其中式 II 中的 R₃ 是羟基且 R₄ 是氢原子。

14. 根据权利要求 12 的方法,其中克拉定糖的去除是在无机酸和质子有机溶剂的存在下通过酸催化水解进行的。

15. 药物组合物,其包含治疗有效量的权利要求 1 的化合物与药学上可接受的载体。

16. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗炎性疾病的药物组合物中的用途。

17. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗呼吸系统疾病的药物组合物中的用途。

18. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗胃肠疾病的药物组合物中的用途。

具有抗炎活性的大环内酯

发明内容

[0001] 本发明涉及具有抗炎活性的大环内酯,更具体的涉及具有抗炎活性的无克拉定糖的 3' - 酰胺大环内酯衍生物、其药学上可接受的盐和含有其作为活性成分的药物组合物。

[0002] 已知的是许多抗生素,尤其是有 14 个原子的红霉素大环内酯衍生物,除具有抗菌活性之外还具有抗炎性能 [Clin. Immunother., (1996), 6, 454-464]]。

[0003] 红霉素是一种天然的大环内酯 (The Merck Index, XIII edition, n° 3714, pag. 654), 临床上已经广泛用于治疗由革兰氏阳性菌、部分革兰氏阴性菌或支原体属所导致的感染。

[0004] 最近,科学界的兴趣已经转向红霉素及其衍生物的免疫调节性能和抗炎活性 [Journal of Antimicrobial Chemotherapy, (1998), 41, Suppl. B, 37-46]。

[0005] 已发现大环内酯对炎性病变的治疗有效,例如泛细支气管炎 [Thorax, (1997), 52, 915-918]、支气管哮喘 [Chest, (1991), 99, 670-673] 和囊性纤维化 [The Lancet, (1998), 351, 420]。

[0006] 已发现大环内酯的体外活性对调节免疫系统的一些细胞例如嗜中性白细胞 [The Journal of Immunology, (1997), 159, 3395-4005] 和 T 淋巴细胞 [Life Sciences, (1992), 51, PL 231-236] 的代谢功能和调节炎症介质例如白细胞介素 8 (IL8) [Am. J. Respir. Crit. Care Med., (1997), 156, 266-271] 或白细胞介素 5 (IL-5) [专利申请 EP0775489 和 EP0771564, 以 Taisho Pharmaceutical Co., Ltd 的名义申请] 尤其有效。

[0007] 尤其是嗜中性白细胞,其在炎症反应的最初期阶段构成了感染或组织损伤部位募集的第一道细胞防线。

[0008] 嗜中性白细胞在发炎组织中的非生理聚集、其活化、随后蛋白酶的释放和产生氧活性代谢的增加构成了炎性反应的一些特征形式,这些形式在大多数情况下退变成病理情况。

[0009] 因此,虽然嗜中性白细胞是免疫防御和炎性过程中的关键,但已知的是其参与源于极大部分的慢性炎症病况和局部缺血再灌注损伤的病变 (Inflammation and fever; Viera 'Stvrtinová, Jan Jakubovsky e Ivan Hülin; Academic Electronic Press, 1995)。

[0010] 同一文献报道了已证实嗜中性白细胞的功能改变对其产生和 / 或发展的影响的病理: 这些情况包括动脉粥样硬化、局部缺血再灌注损伤、类风湿性关节炎、牛皮癣、自身免疫起源的血管炎和肾小球肾炎、局限性肠炎和慢性肺炎如 ARDS (成人呼吸窘迫综合征)。

[0011] COPD (慢性阻塞性肺病) 是一种慢性病,其特征在于由活化的嗜中性白细胞的大量存在导致的肺部组织的炎症和渐进性的破坏,及随之发生金属蛋白酶的释放和氧自由基产生的增加 [Am. J. Respir. Crit Care Med., 1996, 153, 530-534] [Chest, 2000, 117 (2 Suppl), 10S-14S]。

[0012] 由于大环内酯类化合物与吞噬细胞特别是嗜中性白细胞之间进行抗氧化和抗炎的相互作用,向哮喘患者以大环内酯类化合物给药会伴随有分泌过多的减少和支气管过敏性的减轻; 这种相互作用会阻止参与支气管性哮喘发病机理的一些生物活性脂质发挥其

膜去稳定化的促炎活性 (Inflammation, Vol. 20, No. 6, 1996)。

[0013] 据称长期低剂量地使用红霉素可有效降低哮喘患者的支气管过敏性 (Miyatake H. et al Chest, 1991, 99, 670-673, 已引证)。

[0014] 在另一研究中证实了对 COPD 患使用同样的疗法可显著降低由急性呼吸道感染引起的频率和恶化风险 (CHEST 2001, 120, 730-733)。

[0015] 所产生的结果不能归因于大环内酯的抗生素活性, 而是由于炎症细胞因子的表达抑制和释放。

[0016] 根据上述文献, 由于存在产生抗病原性菌株的潜在危险, 治疗应优选限于具有 COPD 恶化高风险的患者。

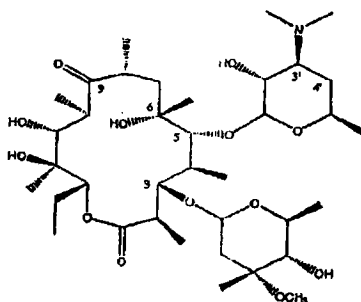
[0017] 大环内酯类化合物在传统的抗炎药物 (例如皮质类固醇) 治疗被证实无效时的这种特殊治疗效果 [Thorax, (1997), 52, 915-918, 已被引用] 体现了这类新的、潜在的抗炎药物的重要性。

[0018] 然而, 经典大环内酯具有强抗菌活性的事实不表示所述大环内酯可广泛用于非致病微生物引起的炎性过程的长期治疗; 事实上这会导致耐药菌株的迅速产生。

[0019] 因此, 需要配备具有大环内酯结构的新物质, 其具有抗炎活性同时没有抗生素活性。

[0020] 为了清楚, 本专利申请中所表示的红霉素结构式的编号如下所示

[0021]



[0022] 文献中记载了几类具有抗菌活性的红霉素衍生物。

[0023] 在以 Abbott Laboratories 的名义申请的专利申请 W0 99/16779 中, 记载了用于治疗细菌感染的红霉素衍生物酮内酯 (ketolides), 其在 3' 位被修饰和 6-O- 被子取代。

[0024] 在专利申请 JP2001181294 (Hokuriku 药物公司) 中记载了在 3 和 3' 位被修饰酯化的用作抗菌剂和抗溃疡剂的 9- 肟基红霉素衍生物。

[0025] 在美国专利 3, 928, 387 (Hoffmann-La Roche 公司) 中记载了作为用于制备抗生素 1745A/X 的中间体的 3' - 脱二甲基氨基 3'、4' - 脱氢红霉素 A 9- 肟和红诺 A9- 肟。

[0026] 在专利申请 EP 0254534 (Robinson, William S) 中记载了很大一类大环内酯化合物, 包括红诺霉素 A 9-O- 甲基肟和 9- 肟基红霉素 A 衍生物例如 3' - 脱二甲基氨基-3'、4' - 脱氢红霉素 A 9-O- 甲基肟。

[0027] 上述专利申请要求保护具有抗病毒活性的化合物。

[0028] 此外, 在文献中还记载了许多类具有抗炎活性的红霉素衍生物。

[0029] 例如, 在已提到的 Taisho 欧洲专利申请中要求保护在 3、9、11 和 12 位置被修饰的红霉素衍生物, 其作为 IL-5 合成的强抑制剂。

[0030] 以 Smith-Kline Beecham 公司名义申请的专利申请 W092/16226 要求保护红霉素

作为抗炎药物的用途,其是通过抑制哺乳动物 mdm-2 糖蛋白来减少白细胞介素 1 的释放来起作用的。

[0031] 在以 Zambon 集团名义申请的专利申请 W000/42055 中记载了具有抗炎活性的 3'-脱二甲基氨基-9-呋基大环内酯,其不具有抗生素活性。

[0032] 如前所述,大环内酯化合物对抗炎活性的有效性可归因于对嗜中性白细胞产生的某些代谢功能的修饰。

[0033] 在大环内酯衍生物环上的 3 位置存在的 L-克拉定糖在调节上述嗜中性白细胞的代谢功能活性中起着关键结构的作用 [The Journal of Immunology, 1997, 159, 3395-4005, 已经提到过]。

[0034] 因此,该糖的活性可能既与其在大环内酯化合物的细胞摄取中的重要性有关也与嗜中性细胞代谢活性涉及的细胞靶标的相互作用有关。

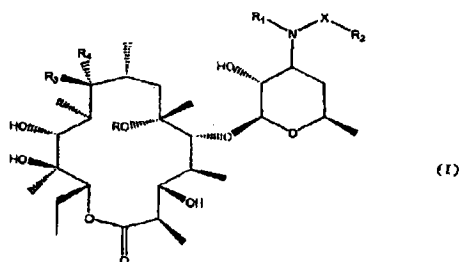
[0035] 据称同一中性 L-克拉定糖具有良好的抗炎活性。

[0036] 以 Roussel Uclaf 名义申请的国际专利申请 No. W097/00684 公开了治疗炎症病症的含克拉定糖或 L-克拉定糖作为活性成分的药物组合物。

[0037] 现在,我们已惊奇地发现无克拉定糖部分的新的 3'-酰胺大环内酯衍生物具有抗炎活性并基本上不具有抗生素活性。

[0038] 因此,本发明的目的是下式化合物和其药学可接受的盐。

[0039]



[0040] 其中

[0041] X 是 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(=O)-N-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-SO_2-N$ 基；

[0042] R 是氢原子或甲基；

[0043] R_1 是氢原子或 (C_1-C_3) -烷基；

[0044] R_2 是氢原子, (C_1-C_4) -烷氧基 $-(C_1-C_4)$ -烷基、 (C_5-C_7) -环烷基、苯基或具有选自氮、氧和硫中的一至三个杂原子的五-或六-元杂芳基、苯基 $-(C_1-C_4)$ -烷基或杂芳基 $-(C_1-C_4)$ -烷基、它们任选被 1 至 3 个选自 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基和卤素中的取代基取代,或为下式的链：

[0045] $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_m-A$

[0046] 其中

[0047] A 是苯基或具有选自氮、氧和硫中一至三个杂原子的五-或六-元杂芳基,上述任一基团任选被 1 至 3 个选自 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基和卤素中的取代基取代；

[0048] Y 代表 O, S 或 NR_6 , 其中 R_6 是氢原子,直链或支链的 (C_1-C_3) 烷基, (C_1-C_3) -烷氧羰基或苄氧羰基；

[0049] r 是包含 1 至 3 的整数；

[0050] m 是包含 0 至 3 的整数；

[0051] R_3 是羟基或 R_3 与 R_4 一起形成 $(=O)$ 基团或 $=N-O-R_5$ 基团, 其中 R_5 是氢原子、 (C_1-C_4) -烷基、苄基或 $-X-R_2$ 基, 其中 X 和 R_2 具有上述相应定义;

[0052] R_4 是氢原子或 R_4 与 R_3 一起形成 $(=O)$ 基团或 $=N-O-R_5$ 基团, 其中 R_5 具有上述定义;

[0053] 此外当 X 为 $-C(=O)-$ 基团, R_1 是 (C_1-C_3) -烷基和 R_3 是羟基或 R_3 与 R_4 一起形成 $=N-O-R_5$ 基团, 其中 R_5 不为 $-X-R_2$ 时, R_2 是 (C_1-C_{10}) -烷基或 (C_4-C_{10}) -烷基;

[0054] 其中当 X 是 $-C(=O)-$ 基团, R_1 是 (C_1-C_3) -烷基和 R_3 是羟基或 R_3 与 R_4 一起形成 $=N-O-R_5$ 基团, 其中 R_5 不为 $-X-R_2$ 时, R_2 是 (C_1-C_3) -烷基的化合物描述在同一申请人于 2002 年 8 月 1 日申请的同时悬而未决的意大利专利申请 No. MI2002A001726 中。

[0055] 式 I 的化合物具有 Z 或 E 构型。

[0056] 式 I 化合物是有抗炎活性而无抗生素活性的大环内酯化合物, 因此它们可用于治疗和预防炎症病症。

[0057] (C_1-C_{10}) -烷基的具体实例有甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1-甲基-丁基、2-乙基-丙基、3-甲基-丁基、3-甲基-2-丁基、正己基 (n-esyl)、庚基 (eptyl)、辛基 (optyl)、壬基、癸基等等。

[0058] 作为 (C_5-C_7) -环烷基的是环戊基、环己基和环庚基。

[0059] 术语卤素是指氟、氯、溴和碘原子。

[0060] 术语具有选自氮、氧和硫中的 1 至 3 个杂原子的 5- 或 6- 元杂芳基是指例如吡咯、噻吩、呋喃、咪唑、吡唑、噻唑、异噻唑、异噁唑、噁唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、三唑和噻二唑。

[0061] 对本领域技术人员来说, 部分或完全饱和的形式的所述杂芳基环取代以及在 R_2 含义范围中的芳环 (苯基或杂芳基) 上存在的其它取代基所产生的化合物显然也不脱离本发明的精神和范围。

[0062] 优选的式 I 化合物是那些其中 R 、 R_1 、 R_2 具有式 I 中所定义的含义, 且 X 是 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)N-$ 或 $-SO_2-$ 基团和 R_3 是羟基或 R_3 与 R_4 一起形成 $(=O)$ 基团或 $=N-O-R_5$ 基团, 其中 R_5 是氢原子、甲基、苄基或 $-X-R_2$ 基团, 其中 X 和 R_2 具有如上述式 I 中所述定义的化合物。

[0063] 更优选的化合物是在这些基团中其中 R_1 是氢原子或甲基和 R_5 是氢原子或 $-X-R_2$ 基团的化合物, 其中 X 和 R_2 具有如上述式 I 中所述定义

[0064] 此外, 更加优选的化合物是在这些基团中其中 R_2 是氢原子、 (C_1-C_4) -烷氧基、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_5-C_7) -环烷基、苄基或具有选自氮、氧和硫中的一至三个杂原子的 5- 或 6- 元杂芳基、苄基、 (C_1-C_4) -烷基或杂芳基、 (C_1-C_4) -烷基, 这些基团任选被 1-3 个选自 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基和卤素中的取代基所取代, 或以下结构的链:

[0065] $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_m-A$

[0066] 其中

[0067] A 是苯基或选自呋喃、噻吩、噁唑、咪唑、吡啶、嘧啶和三唑的杂芳基, 它们都任选被选自 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基或卤素的 1-3 个取代基取代;

[0068] Y 代表 O、S 或 NR_6 , 其中 R_6 是氢原子或甲基;

[0069] r 是包含 1-3 的整数;

[0070] m 是包含 0-3 的整数;

[0071] 和此外当 X 是 $C(=O)-$ 基, R_1 是 $(C_1-C_3)-$ 烷基和 R_3 是羟基或 R_3 与 R_4 一起形成 $=N-O-R_5$ 基团, 其中 R_5 不为 $-X-R_2$ 时, R_2 是 $(C_1-C_{10})-$ 烷基或 $(C_4-C_{10})-$ 烷基。

[0072] 在这些基团中更优选的化合物是那些其中 R_1 是甲基和 R_2 是甲氧基 $-(C_1-C_3)-$ 烷基、 $(C_5-C_7)-$ 环烷基、苯基或选自呋喃、噻吩、噁唑和吡啶的杂芳基、苄基或杂芳基 $-(C_1-C_4)-$ 烷基, 它们任选被选自 $(C_1-C_4)-$ 烷基、甲氧基和卤素的取代基取代, 或以下结构的链的化合物:

[0073] $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_m-A$

[0074] 其中

[0075] A 是苯基或选自呋喃、噻吩、噁唑、和吡啶的杂芳基, 它们都任选被选自 $(C_1-C_4)-$ 烷基、甲氧基或卤素的取代基取代;

[0076] Y 为 O、S 或 NR_6 , 其中 R_6 是氧原子;

[0077] r 是包含 1-3 的整数;

[0078] m 是选自 0-1 的整数;

[0079] 和此外当 X 是 $-C(=O)-$ 基, R_1 是 $(C_1-C_3)-$ 烷基且 R_3 是羟基或 R_3 与 R_4 一起形成 $=N-O-R_5$ 基, 其中 R_5 不为 $-X-R_2$ 时, R_2 是 $(C_1-C_7)-$ 烷基或 $(C_4-C_{10})-$ 烷基。

[0080] 其它类型的优选化合物是其中 R、 R_1 、 R_2 和 X 具有如式 I 中所述定义, 且 R_3 是羟基和 R_4 是氢原子的化合物。

[0081] 更加优选的化合物是那些其中 R_1 是氢原子或甲基和 X 是 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N-$ 或 $-SO_2-$ 基的化合物。

[0082] 更加优选的化合物是其中 R_2 是氢原子、 $(C_1-C_4)-$ 烷氧基 $-(C_1-C_3)-$ 烷基、 $(C_5-C_7)-$ 环烷基、苯基或具有选自氮、氧和硫中的一至三个杂原子的 5- 或 6- 元杂芳基、苯基 $-(C_1-C_4)-$ 烷基或杂芳基 $-(C_1-C_4)-$ 烷基, 这些基团任选被选自 $(C_1-C_4)-$ 烷基、 $(C_1-C_4)-$ 烷氧基和卤素中的取代基所取代, 或以下结构的链的化合物:

[0083] $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_m-A$

[0084] 其中

[0085] A 是苯基或选自呋喃、噻吩、噁唑、咪唑、吡啶、嘧啶和三唑的杂芳基, 它们都任选被选自 $(C_1-C_4)-$ 烷基、 $(C_1-C_4)-$ 烷氧基或卤素的取代基取代;

[0086] Y 为 O、S 或 NR_6 , 其中 R_6 是氢原子或甲基;

[0087] r 是包含 1-3 的整数;

[0088] m 是 0-3 的整数;

[0089] 和此外当 X 是 $-C(=O)-$ 基, R_1 是 $(C_1-C_3)-$ 烷基且 R_3 是羟基或 R_3 与 R_4 一起形成 $=N-O-R_5$ 基, 其中 R_5 不为 $-X-R_2$ 时, R_2 是 $(C_1-C_7)-$ 烷基或 $(C_4-C_{10})-$ 烷基。

[0090] 更优选的化合物是那些其中 R_1 是甲基和 R_2 是氢原子、甲氧基 $-(C_1-C_3)-$ 烷基、 $(C_5-C_7)-$ 环烷基、苯基或选自呋喃、噻吩、噁唑和吡啶的杂芳基、苄基或杂芳基-甲基, 其中杂芳基选自呋喃、噻吩、噁唑和吡啶, 它们任选被选自 $(C_1-C_4)-$ 烷基、甲氧基和卤素的取代基所取代, 或下式的链的化合物

[0091] $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_m-A$

[0092] 其中

[0093] A 是苯基或选自呋喃、噻吩、噁唑、和吡啶的杂芳基, 它们都任选被选自甲基、甲氧

基或卤素的取代基取代；

[0094] Y 为 O、S 或 NR_6 ，其中 R_6 是氢原子；

[0095] r 是包含 1-3 的整数；

[0096] m 是 0-1 的整数；

[0097] 和此外当 X 是 $-\text{C}(=\text{O})-$ 基， R_1 是 $(\text{C}_1-\text{C}_3)-$ 烷基且 R_3 是羟基或 R_3 与 R_4 一起形成 $=\text{N}-\text{O}-\text{R}_5$ 基，其中 R_5 不为 $-\text{X}-\text{R}_2$ 时， R_2 是 $(\text{C}_1-\text{C}_7)-$ 烷基或 $(\text{C}_4-\text{C}_{10})-$ 烷基。

[0098] 更加优选的化合物是其中 R_2 为甲氧基-甲基、环己基 (cyclohexyl)、苯基或选自呋喃、噻吩、噁唑和吡啶的杂芳基、苄基或噻吩基-甲基，其任选被选自甲基、甲氧基和卤素的取代基取代，或下式的链的那些化合物：

[0099] $-(\text{CH}_2)_r-\text{Y}-(\text{CH}_2)_m-\text{A}$

[0100] 其中

[0101] A 是苯基或吡啶，其均任选被甲氧基取代；

[0102] Y 代表 O、S 或 NR_6 ，其中 R_6 是氢原子；

[0103] r 是包含 1-3 的整数；

[0104] m 是选自 0-1 的整数；

[0105] 和此外当 X 是 $-\text{C}(=\text{O})-$ 基， R_1 是 $(\text{C}_1-\text{C}_3)-$ 烷基且 R_3 是羟基或 R_3 与 R_4 一起形成 $=\text{N}-\text{O}-\text{R}_5$ 基团，其中 R_5 不为 $-\text{X}-\text{R}_2$ 时， R_2 是 $(\text{C}_1-\text{C}_7)-$ 烷基或 $(\text{C}_4-\text{C}_{10})-$ 烷基。

[0106] 另一类优选化合物，其中在 R_5 的定义中 $-\text{X}-\text{R}_2$ 取代基具有在 3' 位置的 X 和 R_2 取代基同样含义。

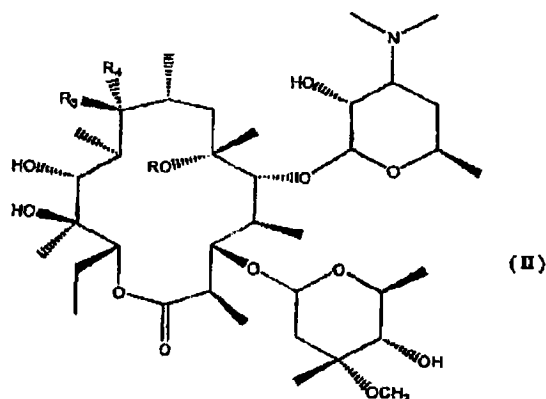
[0107] 本发明的另一目的在于在 9 位置的胍具有 Z 或 E 构型、优选 E 构型的式 I 化合物。

[0108] 式 I 化合物药学上可接受的盐的实例是与有机或无机酸例如烟酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、硫酸、磷酸、醋酸、酒石酸、柠檬酸、安息香酸、琥珀酸和戊二酸形成的盐。

[0109] 根据本发明化合物的具体实例包括其中 R 和 R_4 具有在式 I 中所述定义；X 是 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 基； R_1 是甲基； R_2 是氢、甲氧基-甲基、环己基 (cyclohexyl)、苯基、苄基、4-甲基苯基、4-甲氧基-苯基、4-氟-苯基、2-呋喃基、3-吡啶基、2-硫苯基、2-氯-3-吡啶基、2-噻吩基-甲基、3-甲基-5-噁唑基、(4-甲氧基-吡啶-2-基-甲基)-氧甲基、苯基-硫-甲基、甲基、乙基、叔丁基和 cptyl； R_3 是羟基或 R_3 与 R_4 一起形成 $(=\text{O})$ 基团或 $=\text{N}-\text{OR}_5$ 基团（其中 R_5 是氢）、乙酰基、特戊酰基、4-甲氧基-苯甲酰基、2-硫苯羧基、2-噻吩-乙酰基。

[0110] 通过下列合成路线来制备的本发明式 I 化合物，其中包括在式 (II) 化合物的 3' 位置进行二甲基氨基的脱甲基化，除去 L- 克拉定糖

[0111]



[0112] 其中 R_1 , R_3 和 R_4 具有式 I 中所述定义,随后在 3' 位置伯氨或仲氨的酰胺化,进而制得式 I 的化合物。

[0113] 式 II 化合物为红霉素 A 或 6-O-甲基-红霉素 A (非所有权名:克拉霉素) 或通过对大环内酯环的 9 位置上的酮基进行可能的介入而所得的化合物。

[0114] 可将 9 位置的酮基还原生成羟基衍生物或将其用适于获得脲基衍生物的试剂处理。

[0115] 具有 Z 或 E 构型的红霉素 A 的脲是已知的市售化合物,它们可通过传统方法,例如以 Pliva 名义申请的专利申请 US3478014 中所提到的技术或记载在文献中的那些技术来制备 (J. C. Gasc 等人: The Journal of Antibiotics; 44, 313-330, 1991)。

[0116] 其中 R_5 不为氢原子的式 I 的脲衍生物可通过直接合成或通过常规技术的脲官能化来制备。

[0117] 9 位为羟基的大环内酯衍生物是已知化合物,其可通过常规技术例如通过如氢化物 (硼氧化钠、硼氢化锂、氰基硼氢化钠或氢化铝锂) 的还原剂 (Faghin, Journal of Antibiotics, 1990, 1334-1336) 处理或利用催化加氢制得。

[0118] 从这种底物开始,式 I 化合物的制备包括用常规技术进行在 3' 位置的二乙基氧基的脱甲基化,例如以 Abbott 实验室名义申请的专利申请 US3725385 中所记载的在有机溶剂的存在下用乙酸钠和碘处理或如 Aventis Pharma 申请的专利 US6433151 中所记载的在丙酮中与二烷基 azadicarboxylate 反应。

[0119] 根据现有技术进行水解除去克拉定糖,以获得 3' - 脱甲基化大环内酯衍生物。

[0120] 优选在无机酸例如硫酸或盐酸和质子有机溶剂例如水、甲醇或乙醇的存在下通过酸催化水解除去克拉定糖。

[0121] 使用本领域技术人员已知的酰胺化技术进行 3' 位置的伯氨或仲氨基官能化,旨在引入 -X- 和 R_2 取代基,其定义在式 I 中所定义。

[0122] 这种合成技术尤其涉及来源于氨基底物的酰胺、磺胺、尿素、磺酰脲和氨基甲酸酯的常用制备。

[0123] 优选 X 和 R_2 取代基同时引入分子。

[0124] 例如,根据常规技术,例如在如三乙胺的碱和如二氯甲烷或四氢呋喃的有机溶剂存在下上述化合物的反应,通过用适宜的酰氯或磺酰氯处理 3' 位脱甲基化的化合物进行酰胺或磺胺衍生物的制备。

[0125] 此外,脲衍生物的制备优选在有机溶剂例如二氯甲烷的存在下通过使用适宜的异氰酸酯进行。

[0126] 或者,含有更多络合酰胺链的衍生物的制备通过分步工艺合成。

[0127] 例如,在如四氢呋喃的有机溶剂存在下用 ω -chloroalcanoic 酸(乙酸、丙酸或丁酸)和 N- 环己基碳二亚胺处理 3' 脱甲基化的衍生物,将所获得的衍生物作为底物以引入特别是式 I 化合物中的氨基链末端,其中 X 是 $-C(=O)-$ 基和 R_2 是下式中的链

[0128] $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_m-A$ 。

[0129] 为了避免与其中要进行结构修饰的位置可能存在的官能团互相干扰,本领域技术人员应选择便利和合适的顺序进行反应步骤。

[0130] 因此,例如,脲基衍生物可能的官能化可以在其被合成后立即进行,它可以在 3' 位官能化的同时进行,或它可以作为最终的合成步骤。

[0131] 对于除去克拉定糖,该反应可以在 9 位酮基的修饰之后进行,它可以在脲基衍生物在相同位置的可能官能化之后或之前进行,它可以在二乙基氨基上的可能修饰之后或之前进行。

[0132] 优选,糖的水解在 3' 位的二甲基氨基脱甲基化之后进行;然而,通常不存在能阻止在另一中间步骤中或在合成过程结束时除去克拉定糖的相互作用。

[0133] 如上所述,本发明的式 I 化合物具有抗炎活性且不具有抗菌活性。

[0134] 在皮肤炎症模型中,已进行了与已知的同时具有抗炎和抗菌活性的大环内酯例如红霉素和阿齐红霉素的比较,来评价式 I 化合物的药理学活性。

[0135] 抗炎活性已通过抑制 PMA- 诱导的小鼠耳朵的水肿进行了评估(佛波醇肉豆蔻酸盐乙酸盐)。

[0136] 结果表明不仅本发明的化合物作为抗炎试剂非常有效,而且它们的抗炎活性高于对照化合物的抗炎活性。

[0137] 抗生素活性已通过在外对红霉素敏感的细菌菌株的生长抑制能力来进行了评价。

[0138] 由于本发明化合物显示了不具有抗生素活性,因此它们可以用于长期治疗炎性过程而不会产生不希望的耐药现象。

[0139] 因此,对本领域技术人员显而易见的是具有抗炎活性而无抗生素活性的式 I 化合物可用于炎症的急性和慢性治疗以及预防特别是涉及嗜中性白细胞的细胞功能受损的疾病,例如类风湿性关节炎、血管炎、肾小球肾炎、牛皮癣、特应性皮炎、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、再灌注局部缺血损伤、脓毒性休克、动脉粥样硬化、ARDS、COPD 和哮喘。

[0140] 治疗有效量将取决于患者的年龄和总的生理条件、给药途径和所用的药物组成;治疗剂量一般在大约 10-2000 毫克/天,优选大约为 30-1500 毫克/天。

[0141] 用于治疗 and / 或预防上述病症的本发明化合物优选以适于经口、直肠、舌下、肠胃外、局部、经皮和吸入给药的药物剂型。

[0142] 因此,本发明的另一个目的在于提供一种药物组合物,其含有治疗有效量的式 I 化合物或其盐与药学上可接受的载体的混和物。

[0143] 本发明的药物组合物可以为适于口服和 / 或肠胃外给药的液体,例如滴剂、糖浆、液剂、即用的或通过稀释冻干物制得的可注射溶液,但优选的是固体或半固体例如片剂、胶囊、颗粒剂、粉剂、丸剂、卵剂、栓剂、乳膏剂、香膏剂、胶凝体、膏剂;或其它适于通过吸入和经皮途径给药的溶液、悬浮剂、乳剂或其它形式。

[0144] 根据本发明的组合物,其可含有适于药用的固体或液体赋形剂或稀释剂,和如果需要,还含有通常在药物组合物制剂中使用的其它添加剂,例如增稠剂、聚集剂、润滑剂、分散剂、加香剂和着色剂。

[0145] 本发明的药物组合物可根据常规技术制备。

[0146] $^1\text{H-NMR}$ 谱在 CDCl_3 或 $\text{d}_6\text{-DMSO}$ 溶液中通过 Varian Gemini 200MHz 光谱仪来进行。通过使用 CHCl_3 或 DMSO 作为内标以 δ 单位记录化学位移。

[0147] HPLC/MS 分析是通过使用含有 Gilson Xterra RP18 柱 ($5\mu\text{m}$, $4.6\times 50\text{mm}$) 和二极阵列 UV 检测器 (220nm)、Finnigan AQA 质谱仪 (电喷雾,正或负离子化) 和 ELSD 检测器的 Gilson 仪进行的。

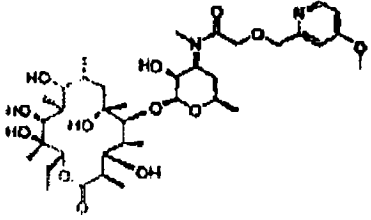
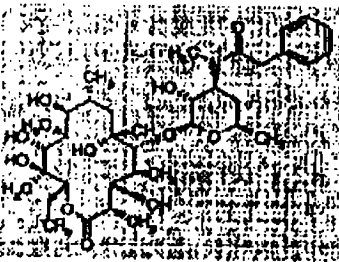
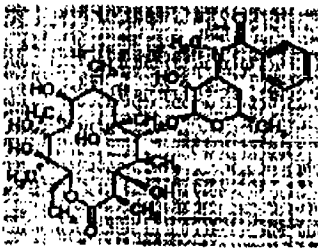
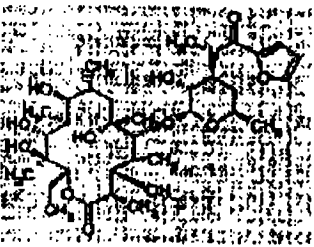
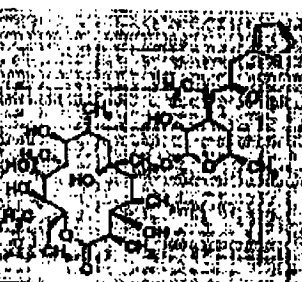
[0148] 使用条件:流速:1.2ml/min;柱温:40℃;洗脱梯度 A/B(洗脱剂 A:0.5% 甲酸水溶液;洗脱剂 B:0.5% 甲酸的乙腈溶液): $t = 0\text{min.}$, A/B = 95 : 5, $t = 8\text{min.}$, A/B = 5 : 95。

[0149] 现给出下列实施例以更好地举例说明本发明。

[0150] 在下表中给出了合成中间体和式 I 化合物的化学结构。

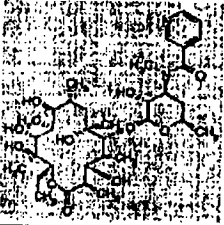
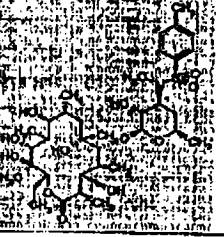
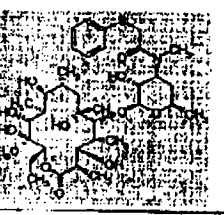
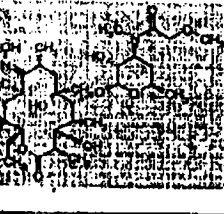
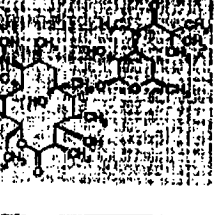
[0151]

中间体	结构
中间体a	
中间体b	
中间体c	
中间体d	
中间体e	

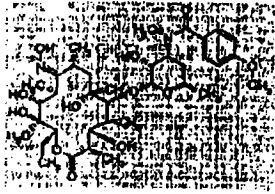
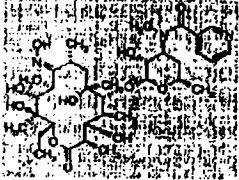
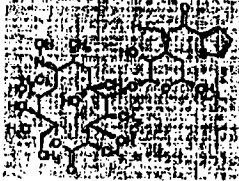
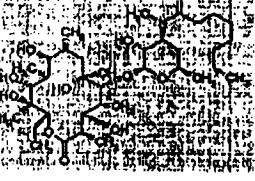
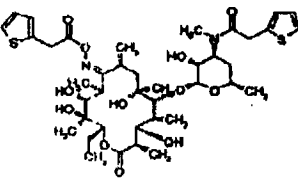
化合物	结构
化合物1	
化合物2	
化合物3	
化合物4	
化合物5	

[0152]

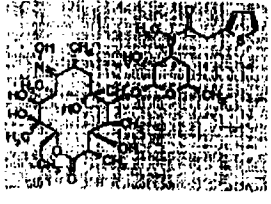
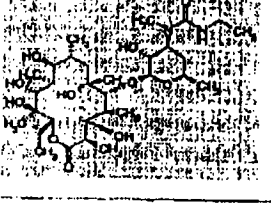
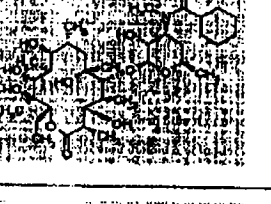
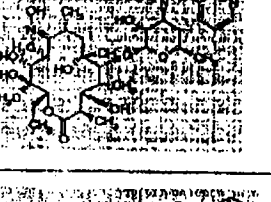
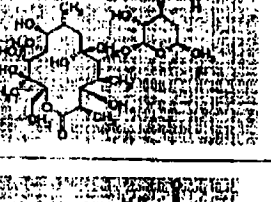
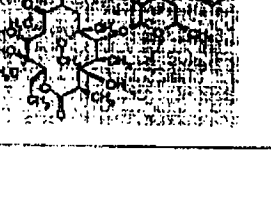
[0153]

化合物6	
化合物7	
化合物12	
化合物8	
化合物19	
化合物26	

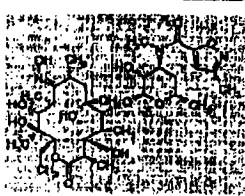
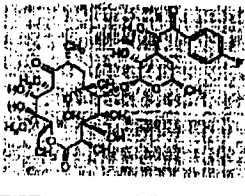
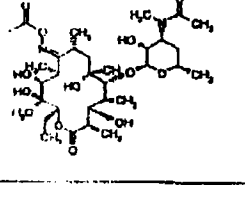
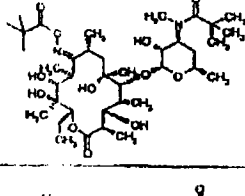
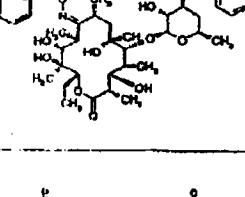
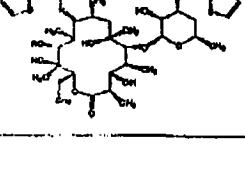
[0154]

化合物20	
化合物22	
化合物23	
化合物11	
化合物9	
化合物27	

[0155]

化合物25	
化合物13	
化合物10	
化合物28	
化合物14	
化合物15	

[0156]

化合物29	
化合物16	
化合物18	
化合物17	
化合物21	
化合物24	

[0157] 实施例 1

[0158] 中间体 a 的制备

[0159] 向含 3-O-脱克拉定糖基-3'-脱甲基-9-二氢-红霉素 A 化合物 (463mg, 0.82mmol) 和氯乙酸 (85.4mg, 0.904mmol) 的 THF (10ml) 溶液的溶液中加入、N-环己基碳二亚胺树脂、N-甲基聚酯 (1.2g, 1.8mmol/g), 持续搅拌 24 小时, 其中所述 3-O-脱克拉定糖基-3'-脱甲基-9-二氢-红霉素 A 可采用如在同一申请人于 2002 年 8 月 1 日申请的

同时悬而未决的意大利专利申请 No. MI2002A001726 中所记载的方法制备。用乙腈洗涤过滤溶液, 将获得的有机溶剂干燥以获得中间体 a (0.427g, 产率 91%), 其可直接用于后一反应。

[0160] $[M+1]^+ 640.3$ [0161] HPLC-ELSD: $R_t = 4.64$; 84.3% ELSD 纯度

[0162] 实施例 2

[0163] 化合物 1 的制备

[0164] 向 NaH(80mg, 60 %, 2mmol) 的 THF(10ml) 悬浮液中加入 (4-甲氧基-吡啶-2-基)-甲醇 (278mg, 2mmol), 并持续反应 45 分钟。迅速加入中间体 a(0.427mg, 0.67mmol) 的 THF(5ml) 溶液, 并将其持续反应 16 小时。经过酸-碱洗涤后, 将所获得的粗产物用 Biotage 色谱 (40M 柱, 洗脱剂 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 30/1/0.1) 纯化获得化合物 1 (200mg, 产率 40%), 为白色固体。

[0165] $[\text{M}+1]^+ 743.39$

[0166] HPLC-ELSD : $\text{Rt} = 3.61$; 95.2% ELSD 纯度

[0167] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 8.28, 6.99 和 6.86 (3m, 3H, 吡啶) ; 4.52 (m, 1H, H_1') ; 3.93 (s, 1H, H_{11}) ; 3.80 (s, 3H, CH_3O) ; 3.28 (s, 3H, MeN) ; 0.70 (t, 3H, $\text{J} = 7.2$, H_{15})。

[0168] TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 9/1/0.1) $\text{Rf} = 0.3$ 。

[0169] 实施例 3**[0170] 化合物 2 的制备**

[0171] 在 0℃ 下向含 3-O-脱克拉定糖基-3'-脱甲基-9-二氢-红霉素 A (300mg, 0.532mmol) 化合物和三乙胺 (110 μl , 0.784mmol) 的 THF (3ml) 溶液的溶液中滴加入苯乙酰氯 (71 μl , 0.532mmol) 的 THF (1ml) 溶液, 并将所得溶液持续搅拌 8 小时。

[0172] 通过加入甲醇并在减压下蒸发溶剂进行反应。用乙酸乙酯 (50ml) 稀释所获得的粗产物, 用 2N 的 HCl (3×30ml) 和 10% 的 K_2CO_3 (2×30ml) 洗涤有机相。将所得有机溶液用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压蒸发溶剂得到固体, 并将其用 Biotage 色谱 (12M Cartridge 柱, 洗脱剂 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 30/1) 纯化。获得为白色固体的化合物 2 (217mg, 产率 60%)。

[0173] $[\text{M}+1]^+ 68 = 2.91$;

[0174] HPLC-ELSD : $\text{Rt} = 5.90\text{min}$; 100% ELSD 纯度

[0175] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.3-7.2 (m, 5H, Ph) ; 3.82 (s, 1H, H_{11}) ; 2.85 (s, 3H, MeN) ; 2.66 (m, 2H, CH_2Ph) ; 0.87 (t, 3H, $\text{J} = 7.4$, H_{15})。

[0176] TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1) $\text{Rf} = 0.6$ 。

[0177] 实施例 4**[0178] 化合物 3 的制备**

[0179] 在 0℃ 下向含 3-O-脱克拉定糖基-3'-脱甲基-9-二氢-红霉素 A (66mg, 0.117mmol) 化合物和三乙胺 (33 μl , 0.235mmol) 的 CH_2Cl_2 (3ml) 溶液的溶液中滴加入苯甲酰氯 (16.5mg, 0.117mmol) 的 CH_2Cl_2 (1ml) 溶液, 并将所得溶液持续搅拌 8 小时。

[0180] 用乙酸乙酯 (50ml) 稀释反应混合物, 用 2N 的 HCl (3×30ml) 和 10% 的 K_2CO_3 (2×30ml) 洗涤有机相。将所得有机溶液用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压蒸发溶剂得到化合物 3, 为白色固体 (55mg, 产率 70%)。

[0181] $[\text{M}]^+ = 668.63$;

[0182] HPLC-ELSD : $\text{Rt} = 6.05\text{min}$; 97.0% ELSD 纯度

[0183] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.3-7.2 (m, 5H, Ph) ; 4.54 (d, 1H, $\text{J} = 7.3$, H_1') ; 3.78 (s, 1H, H_{11}) ; 2.89 (s, 3H, MeN) ; 0.88 (t, 3H, $\text{J} = 7.1$, H_{15})。

[0184] TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20/1) $\text{Rf} = 0.4$ 。

[0185] 实施例 5

[0186] 化合物 4 的制备

[0187] 按照用于制备化合物 3 的方法由 3-O-脱克拉定糖基-3'-脱甲基-9-二氢-红霉素 A(300mg, 0.532mmol) 和 2-呋喃酰氯 (70mg, 0.532mmol) 制备化合物 4。获得为白色固体的化合物 4(315mg, 产率 90%)。

[0188] $[M+1]^+658.57$

[0189] HPLC-ELSD :Rt = 5.48 ;99.4% ELSD 纯度

[0190] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$:7.547.1e 6.52(3m, 3H, 呋喃) ;4.54(d, 1H, $J = 7.4$, $H_{1'}$) ;4.5-4.4(m, 1H, H_{13}) ;3.88(s, 1H, H_{11}) ;3.15(s, 3H, MeN) ;0.90(t, 3H, $J = 7.4$, H_{15})。

[0191] TLC($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10/1) Rf = 0.5

[0192] 实施例 6

[0193] 化合物 5 的制备

[0194] 按照用于制备化合物 3 的方法由 3-O-脱克拉定糖基-3'-脱甲基-9-二氢-红霉素 A(300mg, 0.532mmol) 和 2-噻吩乙酰氯 (85mg, 0.53mmol) 制备化合物 5。获得为白色固体的化合物 5(269mg, 产率 74%)。

[0195] $[M+1]^+688.62$

[0196] HPLC-ELSD :Rt = 5.96 ;95.2% ELSD 纯度

[0197] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$:7.20(m, 1H, 噻吩) ;6.9(m, 2H, 噻吩) ;3.87(s, 1H, H_{11}) ;2.94(s, 3H, MeN) ;2.77(m, 2H, CH_2CO) ;0.90(t, 3H, $J = 7.4$, H_{15})。

[0198] TLC($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10/1) Rf = 0.5

[0199] 实施例 7

[0200] 化合物 6 的制备

[0201] 按照用于制备化合物 3 的方法由 3-O-脱克拉定糖基-3'-脱甲基-9-二氢-红霉素 A(300mg, 0.532mmol) 和对甲苯酰氯 (82mg, 0.532mmol) 制备化合物 6。获得为白色固体的化合物 6(350mg, 产率 95%)。

[0202] $[M+1]^+682.61$

[0203] HPLC-ELSD :Rt = 6.02 ;99.9% ELSD 纯度

[0204] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$:7.35(m, 2H, MePh) ;7.35(m, 2H, PhCO) ;4.54(m, 1H, H_{13}) ;4.44(d, 1H, $J = 7.4$, $H_{1'}$) ;3.86(s, 1H, H_{11}) ;2.91(s, 3H, MeN) ;2.38(s, 3H, CH_3Ph) ;0.90(t, 3H, $J = 7.3$, H_{15})。

[0205] TLC($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10/1) Rf = 0.5

[0206] 实施例 8

[0207] 化合物 7 的制备

[0208] 按照用于制备化合物 3 的方法由 3-O-脱克拉定糖基-3'-脱甲基-9-二氢-红霉素 A(300mg, 0.532mmol) 和烟酰氯盐酸盐 (94.7mg, 0.532mmol) 制备化合物 7。将所得粗产物用 Biotage 色谱 (12M Cartridge 柱, 洗脱剂 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 30/1) 纯化, 得到化合物 7(320mg, 产率 80%), 为白色固体。

[0209] $[M+1]^+669.6$

[0210] HPLC-ELSD :Rt = 4.75 ;99.0% ELSD 纯度

[0211] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$:8.8-8.9(m, 2H, 吡啶) ;7.80e 7.37(2m, 2H, 吡啶) ;3.00 e

2.94 (2s, 3H, conformeras MeN) ;0.90 (t, 3H, $J = 7.3$, H_{15})

[0212] TLC(CH_2Cl_2 /MeOH 10/1) $R_f = 0.3$

[0213] 实施例 9

[0214] 化合物 8 的制备

[0215] 按照用于制备化合物 3 的方法由 3-O-脱克拉定糖基 -3' -脱甲基 -9-二氢 -红霉素 A (300mg, 0.532mmol) 和苯硫乙酰氯 (105mg, 0.532mmol) 制备化合物 8。将所得粗产物用 Biotage 色谱 (12M Cartridge 柱, 洗脱剂 CH_2Cl_2 /MeOH 40/1) 纯化, 得到化合物 8 (253mg, 产率 66%), 为白色固体。

[0216] $[M+1]^+ 714.82$

[0217] HPLC-ELSD : $R_t = 7.49$; 97.0% ELSD 纯度 ;

[0218] 1H -NMR ($CDCl_3$) : 7.4. -7.5 (m, 2H, Ph) ; 7.2-7.35 (m, 2H, Ph) ; 4.60 (m, 1H, H_{13}) ; 4.50 (d, 1H, $J = 7.4$, H_1') ; 3.84 (s, 1H, H_{11}) ; 3.77 (m, 2H, CH_2S) ; 2.96 (s, 3H, MeN) ; 0.90 (t, 3H, $J = 7.3$, H_{15})

[0219] TLC(CH_2Cl_2 /MeOH 10/1) $R_f = 0.45$

[0220] 实施例 10

[0221] 化合物 9 的制备

[0222] 按照用于制备化合物 3 的方法由 3-O-脱克拉定糖基 -3' -脱甲基 -9-二氢 -红霉素 A (150mg, 0.266mmol) 和辛酰氯 (43mg, 0.266mmol) 制备化合物 9。将所得粗产物用 Biotage (色谱 12M Cartridge 柱, 洗脱剂 CH_2Cl_2 /MeOH 40/1) 纯化, 得到化合物 9 (91mg, 产率 59%), 为胶粘的白色固体。

[0223] $[M+1]^+ 690.82$

[0224] HPLC-ELSD : $R_t = 6.94$; 99.9% ELSD 纯度 ;

[0225] 1H -NMR ($CDCl_3$) : 4.50 (d, 1H, $J = 7.4$, H_1') ; 3.86 (s, 1H, H_{11}) ; 2.91 (s, 3H, MeN) ; 0.93-0.84 (m, 6H, CH_3 e H_{15}).

[0226] TLC(CH_2Cl_2 /MeOH 10/1) $R_f = 0.5$

[0227] 实施例 11

[0228] 化合物 10 的制备

[0229] 按照用于制备化合物 3 的方法由 3-O-脱克拉定糖基 -3' -脱甲基 -9-二氢 -红霉素 A (150mg, 0.266mmol) 和环己酰 (cycloesanoyl) 氯 (39mg, 0.266mmol) 制备化合物 10。将所得粗产物用 Biotage 色谱 (12M Cartridge 柱, 洗脱剂 CH_2Cl_2 /MeOH 40/1) 纯化, 得到化合物 10 (150mg, 产率 86%), 为白色固体。

[0230] $[M+1]^+ 674.7$

[0231] HPLC-ELSD : $R_t = 5.98$; 99.9% ELSD 纯度 ;

[0232] 1H -NMR ($CDCl_3$) : 4.53 (d, 1H, $J = 7.4$, H_1') ; 3.86 (s, 1H, H_{11}) ; 2.94 (s, 3H, MeN) ; 0.89 (t, 3H, $J = 7.3$, H_{15})

[0233] TLC(CH_2Cl_2 /MeOH 10/1) $R_f = 0.45$

[0234] 实施例 12

[0235] 化合物 11 的制备

[0236] 按照用于制备化合物 3 的方法由 3-O-脱克拉定糖基 -3' -脱甲基 -9-二氢 -红

霉素 A (150mg, 0.266mmol) 和甲硫酰氯 (31mg, 0.266mmol) 制备化合物 11。获得为白色固体的化合物 11 (112mg, 产率 67%)。

[0237] $[M+1]^+ 642.57$

[0238] HPLC-ELSD : $R_t = 5.46$; 99.0% ELSD 纯度 ;

[0239] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 4.57 (m, 1H, H_{13}) ; 4.44 (d, 1H, $J = 7.4$, H_1') ; 3.85 (s, 1H, H_{11}) ; 2.93 (s, 3H, MeN) ; 2.85 (s, 3H, MeSO_2) ; 0.90 (t, 3H, $J = 7.4$, H_{15}) .

[0240] TLC($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10/1) $R_f = 0.5$

[0241] 实施例 13

[0242] 化合物 12 的制备

[0243] 按照用于制备化合物 3 的方法由 3-O-脱克拉定糖基-3'-脱甲基-9-二氢-红霉素 A (300mg, 0.532mmol) 和对甲苯硫酰氯 (101mg, 0.532mmol) 制备化合物 12。将所得粗产物用 Biotage 色谱 (12M Cartridge 柱, 洗脱剂 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 40/1) 纯化, 得到化合物 12 (250mg, 产率 60%), 为白色固体。

[0244] $[M+1]^+ 718.77$

[0245] HPLC-ELSD : $R_t = 7.71$; 97.2% ELSD 纯度

[0246] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.75 (m, 2H, MePh) ; 7.35 (m, 2H, PhSO_2) ; 4.6-4.5 (m, 1H, H_{13}) ; 4.51 (d, 1H, $J = 7.3$, H_1') ; 3.88 (s, 1H, H_{11}) ; 2.77 (s, 3H, MeN) ; 2.43 (s, 3H, CH_3Ph) ; 0.90 (t, 3H, $J = 7.4$, H_{15}) .

[0247] TLC($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10/1) $R_f = 0.5$

[0248] 实施例 14

[0249] 化合物 13 的制备

[0250] 在 0°C 下向 3-O-脱克拉定糖-3'-脱甲基-9-二氢-红霉素 A (150mg, 0.266mmol) 的 CH_2Cl_2 (2ml) 溶液中滴加入异氰酸乙酯溶液 (18.9mg, 0.266mmol)。在室温下持续反应 16 小时, 然后用乙酸乙酯稀释, 用 HCl 1N (3×20ml) 和 10% 的 K_2CO_3 (2×20ml) 洗涤。用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 减压蒸发溶剂。将所得粗产物用 Biotage 色谱 (12M Cartridge 柱, 洗脱剂 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 40/1) 纯化, 得到化合物 13 (120mg, 产率 70%), 为白色固体。

[0251] $[M+1]^+ 674.7$

[0252] HPLC-ELSD : $R_t = 4.93$; 99.0% ELSD 纯度 ;

[0253] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 4.9 (宽峰 s, 1H, NHCO) ; 4.55 (m, 1H, H_{13}) ; 3.84 (s, 1H, H_{11}) ; 3.25 (m, 2H, CH_2N) ; 2.77 (s, 3H, MeN) ; 0.88 (t, 3H, $J = 7.3$, H_{15}) .

[0254] TLC($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10/1) $R_f = 0.4$

[0255] 实施例 15

[0256] 化合物 14 的制备

[0257] 按照用于制备化合物 13 的方法由 3-O-脱克拉定糖基-3'-脱甲基-9-二氢-红霉素 A (150mg, 0.266mmol) 和异氰酸苯酯 (31.7mg, 0.266mmol) 制备化合物 14。获得为白色固体的化合物 14 (175mg, 产率 95%)。

[0258] $[M+1]^+ 683.62$

[0259] HPLC-ELSD : $R_t = 6.21$; 96.0% ELSD 纯度 ;

[0260] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.25-7.36 (m, 3H, Ph) ; 7.0-7.1 (m, 2H, Ph) ; 4.55 (m, 1H, H_{13}) ;

4. 25(d, 1H, $J = 7.4$, H_1') ; 3. 74(s, 1H, H_{11}) ; 2. 84(s, 3H, MeN) ; 0. 90(t, 3H, $J = 7.3$, H_{15}).

[0261] TLC($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20/1) $R_f = 0.2$

[0262] 实施例 16

[0263] 中间体 b 的制备

[0264] 将克拉霉素 (5g, 6. 7mmol) 在甲醇 (150ml) 中的悬浮液保持在平缓的氮气流下并机械搅拌。加入乙酸钠 (0. 66g, 8mmol) 和碘 (2. 03g, 8mmol), 将所得的混合物暴露于 400 瓦灯的光线下并通过冰浴使温度保持在 10-20℃。

[0265] 6 小时后减压蒸发溶剂, 用 5% 乙酸乙酯和焦亚硫酸钠的水溶液重新溶解粗产物, 萃取水相, 然后加入氨水碱化, 接着用二氯甲烷萃取。用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 蒸发溶剂得到粗产物 (5. 1g), 用 Biotage 色谱 (40M 二氧化硅柱, 洗脱剂 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$, 最初比例为 100/3/0. 3, 然后为 100/5/0. 5) 纯化, 得到中间体 b (3. 2g, 4. 36mmol ; 产率 65%)。

[0266] $[M+1]^+ = 734. 83$;

[0267] HPLC-ELSD : $R_t = 3. 60\text{min}$; 99. 9% 纯度

[0268] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

[0269] 5. 05(m, 1H, H_{13}) ; 4. 92(d, 2H, $J = 4. 5$, H_1'') ; 4. 41(d, 2H, $J = 7. 5$, H_1') ; 3. 98(s, 1H, H_{11}) ; 3. 32(s, 3H, H_7'') ; 3. 03(s, 3H, CH_3 clarithro) ; 2. 41(s, 3H, MeN) ; 0. 84(t, 3H, $J = 7. 4$, H_{15})

[0270] 实施例 17

[0271] 中间体 c 的制备

[0272] 将中间体 b (2g, 2. 72mmol) 溶于 1N HCl 溶液 (50ml, 50mmol) 中并在室温下持续搅拌 2 小时。溶液用浓 NH_3 碱化, 然后用乙酸乙酯 (3×50ml) 萃取。用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 蒸发溶剂得到中间体 c (1. 56g, 产率 90%)。

[0273] $[M+1]^+ = 576. 48$;

[0274] HPLC-ELSD : $R_t = 2. 80\text{min}$; 98% ELSD 纯度

[0275] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 5. 17(m, 1H, H_{13}) ; 4. 41(d, 2H, $J = 8. 1$, H_1') ; 2. 96(s, 3H, CH_3 clarithro) ; 2. 42(s, 3H, MeN) ; 0. 83(t, 3H, $J = 7. 5$, H_{15})。

[0276] 实施例 18

[0277] 化合物 15 的制备

[0278] 按照用于制备化合物 3 的方法由中间体 c (180mg, 0. 311mmol) 和苯甲酰氯 (43. 7mg, 0. 311mmol) 制备化合物 15。将所得粗产物用二氧化硅色谱 (Varian Mega-bond Elut 柱, 洗脱剂 : 由 CH_2Cl_2 到 25/1 的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 纯化, 得到化合物 15 (91mg, 产率 59%), 为白色固体。

[0279] $[M+1]^+ 682. 58$

[0280] HPLC-ELSD : $R_t = 5. 86$; 99. 9% ELSD 纯度

[0281] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7. 4(m, 5H, Ph) ; 5. 16(m, 1H, H_{13}) ; 4. 55(d, 1H, $J = 7. 0$, H_1') ; 3. 92(s, 1H, H_{11}) ; 2. 96(s, 3H, CH_3 clarithro) ; 2. 90(s, 3H, MeN) ; 0. 83(t, 3H, $J = 7. 4$, H_{15})。

[0282] TLC($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20/1) $R_f = 0.3$

[0283] 实施例 19

[0284] 化合物 16 的制备

[0285] 按照用于制备化合物 3 的方法由中间体 c (180mg, 0.311mmol) 和 4- 氟苯甲酰氯 (49.6mg, 0.311mmol) 制备化合物 16。将所得粗产物用二氧化硅色谱 (VarianMega-bond Elut 柱, 洗脱剂: 由 CH_2Cl_2 到 25/1 的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 纯化, 得到化合物 16 (130mg, 产率 60%), 为白色固体。

[0286] $[\text{M}+1]^+ 697.5$

[0287] HPLC-ELSD : $\text{Rt} = 6.01$; 99.9% ELSD 纯度

[0288] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.49-7.41 (m, 2H, F-Ph) ; 7.14-7.04 (m, 2H, PhCO) ; 5.17 (m, 1H, H_{13}) ; 4.55 (d, 1H, $J = 7.1, \text{H}_1'$) ; 3.93 (s, 1H, H_{11}) ; 2.96 (s, 3H, CH_3 clarithro) ; 2.90 (s, 3H, MeN) ; 0.83 (t, 3H, $J = 7.3, \text{H}_{15}$) .

[0289] TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20/1) $\text{Rf} = 0.3$

[0290] 实施例 20

[0291] 中间体 d 的制备

[0292] 向红霉素 A 肟化物 (7.49g, 10mmol) 于丙酮 (150ml, 已用 $3\text{\AA}$ 分子筛干燥过) 的均匀溶液中滴加入 diethylazadicarboxylate (1.8ml, 1.05mmol) 的丙酮 (5ml) 溶液。将反应液在室温下保持反应 24 小时, 然后减压蒸发溶剂, 所得粗产物用 5N NH_4Cl 的水 (3ml) 溶液重新溶解, 并持续反应 1 小时, 然后用 10% 的 K_2CO_3 (200ml) 碱化, 用乙酸乙酯萃取 ($3 \times 200\text{ml}$)。用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 蒸发溶剂。用 Biotage 色谱 (40M 柱, 洗脱剂 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 95/5/0.5) 纯化后获得中间体 d (5.5g, 产率 75%)。

[0293] $[\text{M}+1]^+ 735.77$

[0294] HPLC-ELSD : $\text{Rt} = 4.31$; 99.0% 纯度

[0295] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.6-8.4 (宽峰 s, 1H, = N-OH) ; 5.07 (m, 1H, H_{13}) ; 4.91 (d, 1H, $J = 4.2, \text{H}_1'$) ; 4.37 (d, 1H, $J = 7.4, \text{H}_1'$) ; 3.30 (s, 3H, H_7'') ; 2.40 (s, 3H, MeN) ; 1.51 (s, 3H, H_{18}) ; 0.84 (m, 3H, H_{15}) .

[0296] TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/10/1) $\text{Rf} = 0.35$

[0297] 实施例 21

[0298] 中间体 e 的制备

[0299] 向中间体 d (4.65mg, 6.33mmol) 在甲醇 (130ml) 的溶液中滴加入 37% 盐酸 (2.2ml) 并将所得混合物持续搅拌 2 小时。用 30% 的 NH_3 (2.5ml) 调节至 $\text{pH} = 7$, 减压除去溶剂。用 Biotage 色谱 (40M 柱, 洗脱剂 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 95/5/0.5) 纯化所得粗产物。获得为白色固体的中间体 e (3.2g, 率 88%, ELSD 纯度)。

[0300] $[\text{M}+1]^+ 577.57$

[0301] HPLC-ELSD : $\text{Rt} = 3.51$; 99.0% 纯度

[0302] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 5.17 (m, 1H, H_{13}) ; 4.44 (d, 1H, $J = 7.6, \text{H}_1'$) ; 3.71 (s, 1H, H_{11}) ; 2.39 (s, 3H, MeN) ; 1.44 (s, 3H, H_{18}) ; 0.8-0.9 (m, 3H, H_{15}) .

[0303] TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90/10/1) $\text{Rf} = 0.25$

[0304] 实施例 22

[0305] 化合物 17 的制备

[0306] 向中间体 e (100mg, 0.174mmol) 和三乙胺 ($49\mu\text{l}$, 0.35mmol) 在 CH_2Cl_2 (3ml) 的溶液中滴加入特戊酰氯 (23.0mg, 0.191mmol), 并将所得混合物持续搅拌 2 小时。反应混合物

用乙酸乙酯 (50ml) 稀释, 用 2N HCl (3×30ml)、10% 的 K_2CO_3 (2×30ml) 洗涤有机相并用无水硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发除去溶剂。用二氧化硅色谱 (Varian Mega-bond Elut 柱, 洗脱剂 $CH_2Cl_2/MeOH$ 98/2) 纯化粗产物, 获得白色固体化合物 17 (50mg, 产率 46%)。

[0307] $[M+1]^+745.81$

[0308] HPLC-ELSD : $R_t = 6.56$; 98.0% 纯度

[0309] 1H -NMR ($CDCl_3$) : 5.24 (m, 1H, H_{13}) ; 4.45 (d, 1H, $J = 7.2$, H_1') ; 3.79 (s, 1H, H_{11}) ; 3.00 (s, 3H, MeN) ; 1.41 (s, 3H, H_{18}) ; 1.29 (s, 9H, $tBuCO-N$) ; 1.24 (s, 9H, $tBuCO-O$) ; 0.80-0.88 (m, 3H, H_{15}) .

[0310] 实施例 23

[0311] 化合物 18 的制备

[0312] 按照用于制备化合物 17 的方法由中间体 e (170mg, 0.295mmol) 和乙酰氯 (28mg, 0.350mmol) 制备化合物 18。用二氧化硅色谱 (洗脱剂 $CH_2Cl_2/MeOH$ 95/5) 人获得化合物 18 (100mg, 产率 51%) , 为白色固体。

[0313] $[M+1]^+661.68$

[0314] HPLC-ELSD : $R_t = 4.90$; 96.0% 纯度

[0315] 1H -NMR ($CDCl_3$) : 5.35 (m, 1H, H_{13}) ; 4.37 (d, 1H, $J = 7.2$, H_1') ; 3.81 (s, 1H, H_{11}) ; 3.00 (s, 3H, MeN) ; 2.15 (s, 3H, CH_3CO-N) ; 2.11 (s, 3H, CH_3CO-O) ; 1.48 (s, 3H, H_{18}) ; 0.79-0.87 (m, 3H, H_{15}) .

[0316] 实施例 24

[0317] 化合物 19 的制备

[0318] 按照用于制备化合物 17 的方法由中间体 e (110mg, 0.191mmol) 和甲氧乙酰氯 (23.5mg, 0.21mmol) 制备化合物 19。用二氧化硅色谱 (Varian Mega-bond Elut 5g 柱, 洗脱剂 $CH_2Cl_2/MeOH$ 98/2) 纯化, 获得化合物 19 (20mg, 产率 16%) , 为白色固体。

[0319] $[M+1]^+649.58$

[0320] HPLC-ELSD : $R_t = 4.78$; 99.9% 纯度

[0321] 1H -NMR ($CDCl_3$) : 5.21 (m, 1H, H_{13}) ; 4.50 (d, 1H, $J = 7.4$, H_1') ; 3.69 (s, 1H, H_{11}) ; 3.42 (s, 3H, CH_3O) ; 2.90 (s, 3H, MeN) ; 1.45 (s, 3H, H_{18}) ; 0.83 (t, 3H, $J = 7.4$, H_{15}) .

[0322] 实施例 25

[0323] 化合物 20 的制备

[0324] 按照用于制备化合物 17 的方法由中间体 e (100mg, 0.173mmol) 和 p- 茴香酰氯 (29.6mg, 0.173mmol) 制备化合物 20。用二氧化硅色谱 (Varian Mega-bond Elut 5g 柱, 洗脱剂 $CH_2Cl_2/MeOH$ 98/2) 纯化, 获得化合物 20 (70mg, 产率 57%) , 为白色固体。

[0325] $[M+1]^+711.72$

[0326] HPLC-ELSD : $R_t = 5.82$, 99.9% 纯度

[0327] 1H -NMR ($CDCl_3$) : 7.8-8.6 (宽峰 s, 1H, = N-OH) ; 7.42 (m, 2H, MeOPh) ; 6.90 (m, 2H, PhCO) ; 5.20 (m, 1H, H_{13}) ; 3.83 (s, 3H, CH_3O) ; 3.69 (s, 1H, H_{11}) ; 2.93 (s, 3H, MeN) ; 1.46 (s, 3H, H_{18}) ; 0.78-0.88 (m, 3H, H_{15}) .

[0328] 实施例 26

[0329] 化合物 21 的制备

[0330] 按照用于制备化合物 17 的方法由中间体 e (110mg, 0.191mmol) 和 p-茴香酰氯 (35mg, 0.2mmol) 制备化合物 21。用二氧化硅色谱 (Varian Mega-bond Elut5g 柱, 洗脱剂 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2) 纯化, 获得化合物 21 (80mg, 产率 55%), 为白色固体。

[0331] $[\text{M}+1]^+ 845.88$

[0332] HPLC-ELSD : $\text{Rt} = 5.78$; 99% 纯度

[0333] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.01 (m, 2H, MeOPh) ; 7.40 (M, 2H, MeOPh) ; 6.95 (m, 2H, Ph) ; 6.88 (m, 2H, PhCO-N) ; 5.28 (m, 1H, H_{13}) ; 3.88 (s, 3H, CH_3OPh) ; 3.83 (s, 3H, CH_3OPh) ; 2.91 (s, 3H, MeN) ; 0.85 (m, 3H, H_{15}) 。

[0334] 实施例 27

[0335] 化合物 22 的制备

[0336] 按照用于制备化合物 17 的方法由中间体 e (100mg, 0.173mmol) 和烟酰氯盐酸盐 (36mg, 0.173mmol) 制备化合物 22。用二氧化硅色谱 (Varian Mega-bondElut 5g 柱, 洗脱剂 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2) 纯化, 获得化合物 22 (60mg, 产率 51%), 为白色固体。

[0337] $[\text{M}+1]^+ 682.58$

[0338] HPLC-ELSD : $\text{Rt} = 5.78$; 96% 纯度

[0339] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 10.62 (宽峰 s, 1H, = N-OH) ; 8.54-8.59 (m, 2H, 吡啶) ; 7.75-7.80 (m, 1H, 吡啶) ; 7.44-7.47 (m, 1H, 吡啶) ; 5.05 (m, 1H, H_{13}) ; 3.88 (s, 1H, H_{11}) ; 2.85 (s, 3H, MeN) 。

[0340] 实施例 28

[0341] 化合物 23 的制备

[0342] 按照用于制备化合物 17 的方法由中间体 e (200mg, 0.347mmol) 和 2-噻吩甲酰氯 (35mg, 0.347mmol) 制备化合物 23。用二氧化硅色谱 (Varian Mega-bondElut 5g 柱, 洗脱剂 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2) 纯化粗产物, 获得化合物 23 (100mg, 产率 42%), 为白色固体。

[0343] $[\text{M}+1]^+ 687.61$

[0344] HPLC-ELSD : $\text{Rt} = 5.78$; 98% 纯度

[0345] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 10.63 (宽峰 s, 1H, = N-OH) ; 7.70, 7.41 和 7.08 (3m, 3H, 噻吩) ; 5.14 (m, 1H, H_{13}) ; 4.40 (d, 1H, $J = 7.3$, H_1') ; 3.57 (s, 1H, H_{11}) ; 2.92 (s, 3H, MeN) ; 0.71 (t, 3H, $J = 7.3$, H_{15}) 。

[0346] 实施例 29

[0347] 化合物 24 的制备

[0348] 按照用于制备化合物 17 的方法由中间体 e (200mg, 0.347mmol) 和 2-噻吩甲酰氯 (102mg, 0.694mmol) 制备化合物 24。用二氧化硅色谱 (Varian Mega-bondElut 5g 柱, 洗脱剂 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98.5/1.5) 纯化, 获得化合物 24 (150mg, 产率 54%), 为白色固体。

[0349] $[\text{M}+1]^+ 797.61$

[0350] HPLC-ELSD : $\text{Rt} = 6.66$; 98% 纯度

[0351] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 7.99, 7.88, 7.70, 7.41, 7.26 和 7.09 (6m, 6H, 2 噻吩) ; 5.22 (m, 1H, H_{13}) ; 4.36 (d, 1H, $J = 7.3$, H_1') ; 2.91 (s, 3H, MeN) ; 0.72 (t, 3H, $J = 7.4$, H_{15}) 。

[0352] 实施例 30

[0353] 化合物 25 的制备

[0354] 按照用于制备化合物 17 的方法由中间体 e (200mg, 0.347mmol) 和 2-噻吩乙酰氯 (55.7mg, 0.347mmol) 制备化合物 25。用二氧化硅色谱 (Varian Mega-bondElut 5g 柱, 洗脱剂 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2) 纯化, 获得化合物 25 (80mg, 产率 33%, 纯度 95%), 为白色固体。

[0355] $[\text{M}+1]^+ 701.62$

[0356] HPLC-ELSD : $\text{Rt} = 5.84$; 98% 纯度

[0357] 实施例 31

[0358] 化合物 26 的制备

[0359] 按照用于制备化合物 3 的方法由中间体 c (200mg, 0.347mmol) 和特戊酰氯 (36.2mg, 0.30mmol) 制备化合物 26。用二氧化硅色谱 (洗脱剂 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 由 99/1 至 98/2) 纯化化合物 26 (33mg, 产率 17%), 获得白色固体。

[0360] $[\text{M}+1]^+ 661.65$

[0361] HPLC-ELSD : $\text{Rt} = 5.90$; 99.1% 纯度

[0362] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 5.20 (m, 1H, H_{13}) ; 4.47 (d, 1H, $J = 7.3$, H_1') ; 3.70 (s, 1H, H_{11}) ; 2.99 (s, 3H, MeN) ; 1.46 (s, 3H, H_{18}) ; 1.29 (s, 9H, ^tBu) ; 0.80-0.92 (m, 3H, H_{15}) .

[0363] 实施例 32

[0364] 化合物 27 的制备

[0365] 在化合物 25 的制备和纯化过程中获得了化合物 27 (35mg, 产率 13%) .

$[\text{M}+1]^+ 825.71$

[0366] HPLC-ELSD : $\text{Rt} = 6.76$; 96% 纯度

[0367] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.15-7.25 ((m, 2H, 噻吩) ; 6.87-7.00 (m, 4H, 噻吩) ; 5.25 (m, 1H, H_{13}) ; 4.43 (d, 1H, $J = 7.2$, H_1') ; 3.95 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{CO}$) ; 3.95 (s, 1H, H_{11}) ; 2.97 (s, 3H, MeN) ; 0.8-0.9 (m, 3H, H_{15}) .

[0368] 实施例 33

[0369] 化合物 28 的制备

[0370] 按照用于制备化合物 17 的方法由中间体 e (200mg, 0.347mmol) 和 2-氯烟酰氯 (61mg, 0.347mmol) 制备化合物 28。用二氧化硅色谱 (Varian Mega-bondElut 5g 柱, 洗脱剂 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1) 纯化获得化合物 28 (100mg, 产率 40%), 为白色固体。

[0371] $[\text{M}+1]^+ 716.65$

[0372] HPLC-ELSD : $\text{Rt} = 5.40$; 95% 纯度

[0373] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.42, 7.60 和 7.31 (3m, 3H, 吡啶) ; 5.19 (m, 1H, H_{13}) ; 4.50 (d, 1H, $J = 7.3$, H_1') ; 2.91 (s, 3H, MeN) .

[0374] 实施例 34

[0375] 化合物 29 的制备

[0376] 按照用于制备化合物 17 的方法由中间体 e (200mg, 0.347mmol) 和 3-甲扣异恶唑-5-碳酰氯 (44mg, 0.347mmol) 制备化合物 29。用二氧化硅色谱 (Varian Mega-bond Elut 5g 柱, 洗脱剂 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1) 纯化, 获得化合物 29 (130mg, 产率 63%), 为白色固体。

[0377] $[\text{M}+1]^+ 689.59$

[0378] HPLC-ELSD : $\text{Rt} = 5.44$; 98% 纯度

[0379] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.25 (s, 1H, 恶唑) ; 5.19 (m, 1H, H_{13}) ; 4.46 (d, 1H, $J = 7.3$, H_1') ;

3. 16 (s, 3H, MeN) ; 2. 44 (s, 3H, CH₃-ossaz.) ; 0. 86 (t, 3H, J = 7. 3, H₁₅).

[0380] 实施例 35

[0381] 体内药理学活性:

[0382] A) 急性接触性皮炎。

[0383] 动物:

[0384] 使用 5 只 CD1 小鼠 (18-24g)。

[0385] 化合物的给药:

[0386] 将所有的大环内酯衍生物溶解于含有 10% 苯甲醇、40% 丙酮和 50% 异丙醇的反相输送系统 (TPDS)。

[0387] 将溶解于 TPDS 的 15 微升化合物 (500 μg/耳) 局部施加到耳的内表面上; 30 分钟后将 12 微升浓度为 0. 01% 的溶于丙酮的十四烷酰基佛波醇 (TPA) 溶液施加到相同的区域。

[0388] 6 小时后, 通过吸入二氧化碳处死动物。

[0389] 结果评价:

[0390] 水肿程度通过从处理耳中减去未处理耳耳翼的指定部分的重量来计算。为确定水中的缓解程度, 用 TPA+ 大环内酯处理组与仅用 TPA 处理组的重量差异进行比较。采用 Zunic 等 coll. 改良的方法测量大环内酯化合物的活性。(1998 年): MDL (Lysyl)GDP, 一种无毒胞壁酰二肽衍化物抑制由激活的巨噬细胞产生的细胞因子和保护小鼠免于佛波醇酯 - 和恶唑酮增导的炎症 (J. Invest Dermatol., 111(1), 77-82)。

[0391] 关于红霉素的数据涉及用 500 μg/耳单剂量进行的处理。

[0392] 下表给出了式 I 化合物所获得的结果。

[0393]

化合物	水肿 (%抑制率)
红霉素	42. 5
阿齐霉素	40. 0
1	61. 5
2	88. 1
3	89. 9
4	64. 4
5	53. 7
6	77. 8
7	46. 1

8	57.6
9	74.2
10	89.2
11	55.3
12	72.2
13	80.3
14	89.9
15	74.3
16	81.1
17	51.2
18	49.0
19	86.1
20	83.2
21	53.3
22	74.3
23	86.8
24	41.3
25	79.3
27	61.4
28	81.7
29	74.1
26	68.6