



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105732745 A

(43)申请公布日 2016.07.06

(21)申请号 201610086292.4

A61K 31/7056(2006.01)

(22)申请日 2008.10.23

A61P 31/04(2006.01)

(30)优先权数据

60/982446 2007.10.25 US

(62)分案原申请数据

200880123646.1 2008.10.23

(71)申请人 森普拉制药公司

地址 美国北卡罗来纳州

(72)发明人 D.E.佩雷拉 M.K.帕特尔 K.德奥

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 彭昶

(51)Int.Cl.

C07H 17/08(2006.01)

C07H 1/00(2006.01)

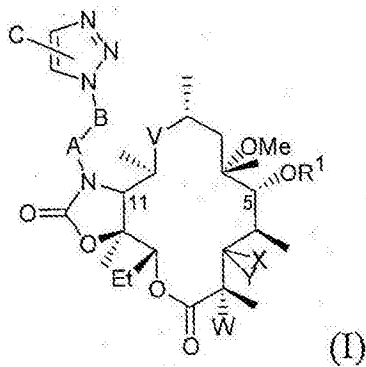
权利要求书7页 说明书22页

(54)发明名称

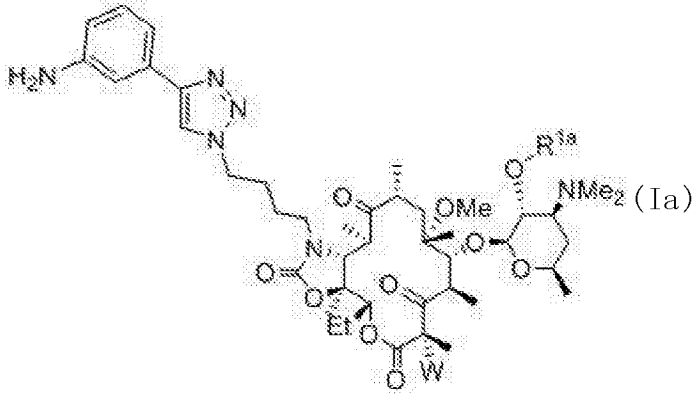
大环内酯类抗菌剂的制备方法

(57)摘要

本文描述式(I)化合物及其药学上可接受的盐、溶剂合物和水合物的制备方法:



1. 一种制备式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐的方法:



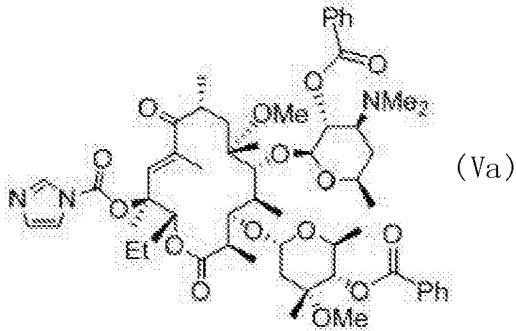
其中

R^{1a}是H或苯甲酰基;和

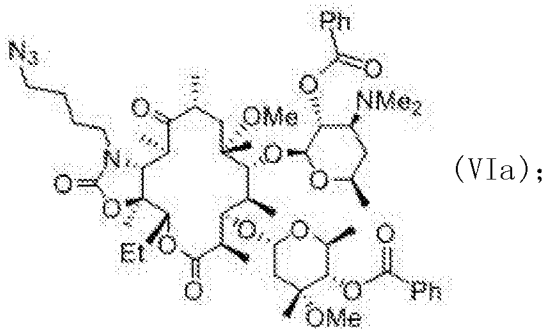
W是H或F;

该方法包括步骤(c)、(g)和(h)中的一个或多个:

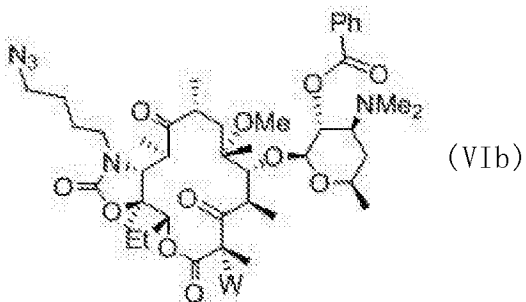
(c) 使式(Va)化合物



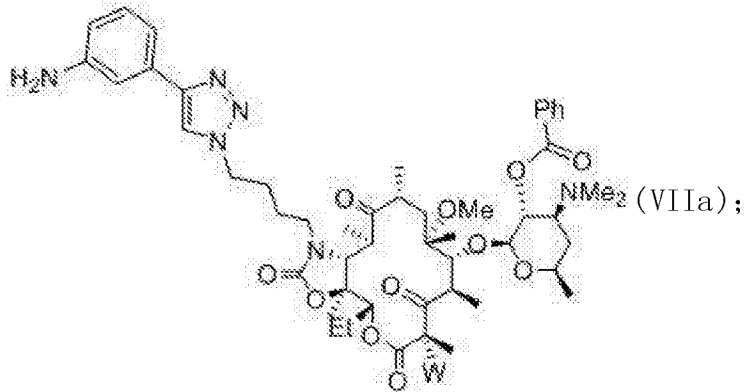
与式N₃-(CH₂)₄-NH₂化合物反应,得到式(VIa)化合物



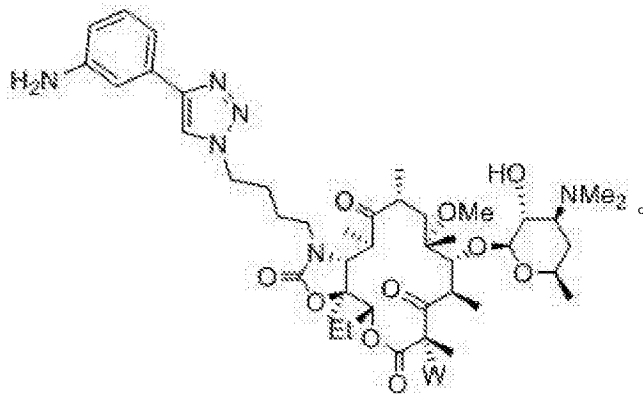
(g) 使式(VIb)化合物



与3-氨基苯基乙炔反应,得到式(VIIa)化合物或其盐



(h) 使式(VIIa)化合物与醇反应以制备下式化合物或其盐



2. 权利要求1的方法,该方法包括步骤(c)。

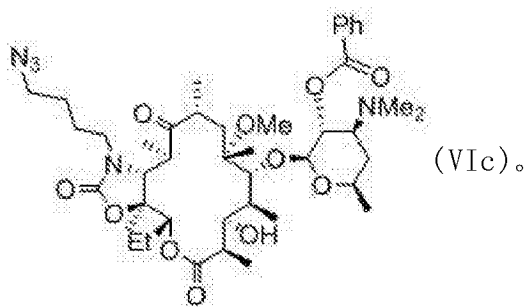
3. 权利要求1的方法,该方法包括步骤(c),并且还包括步骤(g)或步骤(h)。

4. 权利要求1的方法,该方法包括步骤(g)。

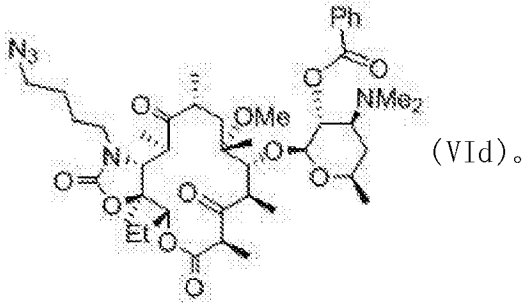
5. 权利要求1的方法,该方法包括步骤(h)。

6. 权利要求1的方法,该方法包括步骤(g),并且还包括步骤(h)。

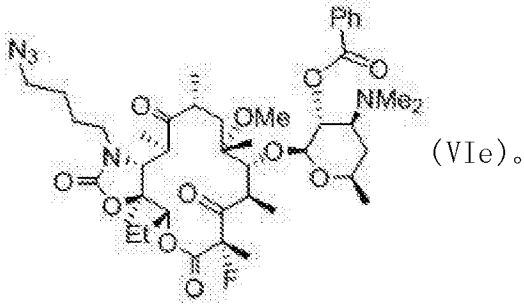
7. 权利要求1的方法,该方法还包括将式(VIa)化合物转化成式(VIc)化合物的步骤



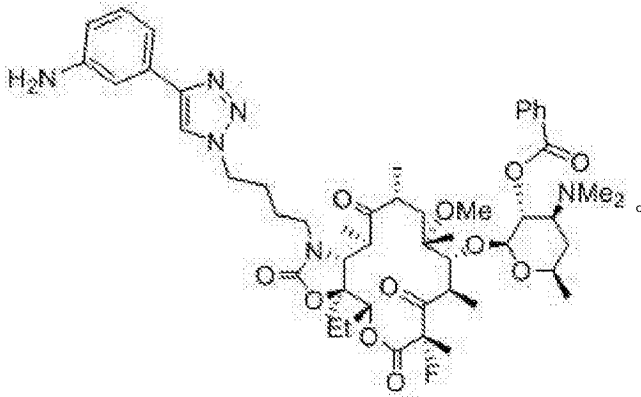
8. 权利要求7的方法,该方法还包括将式(VIc)化合物转化成式(VId)化合物的步骤



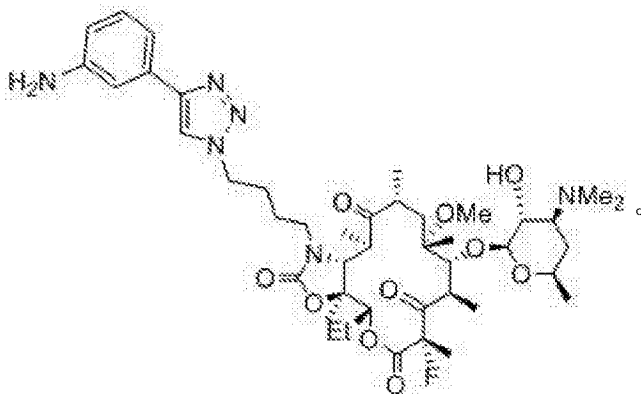
9. 权利要求8的方法,该方法还包括将式(VIId)化合物转化成式(VIe)化合物的步骤



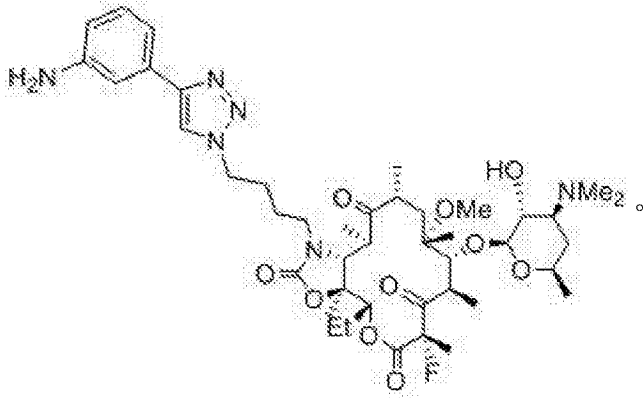
10. 权利要求1-4或7-9中任一项的方法,其中式(Ia)化合物是下式化合物



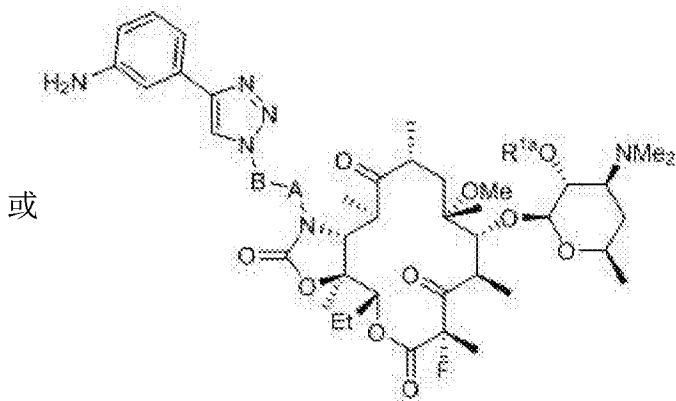
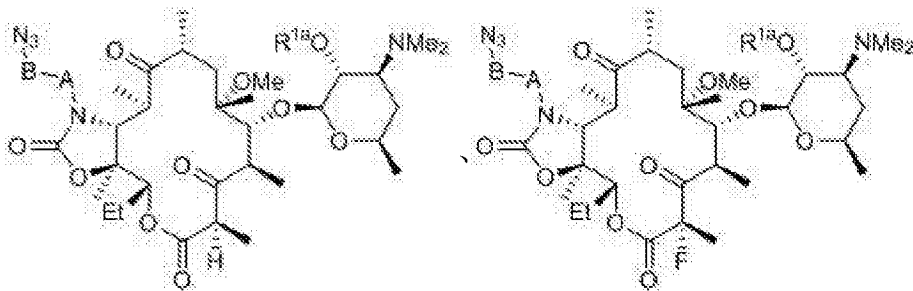
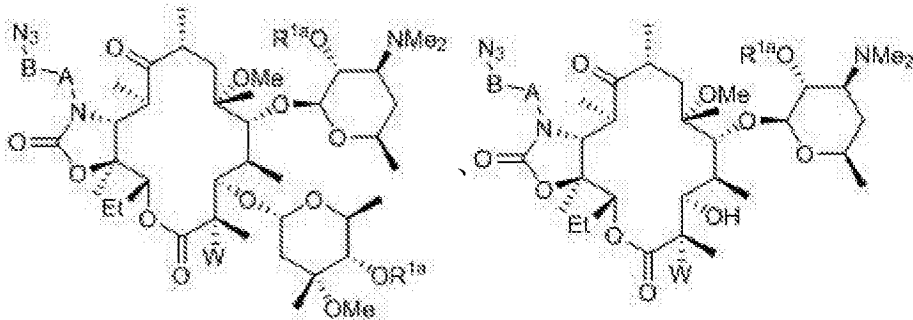
11. 权利要求1-9中任一项的方法,其中式(Ia)化合物是下式化合物或其药学上可接受的盐



12. 权利要求1-9中任一项的方法,其中式(Ia)化合物是下式化合物



13. 下式的化合物



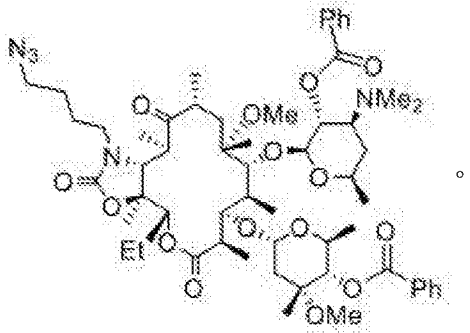
其中R^{1a}是苯甲酰基；

A是CH₂；

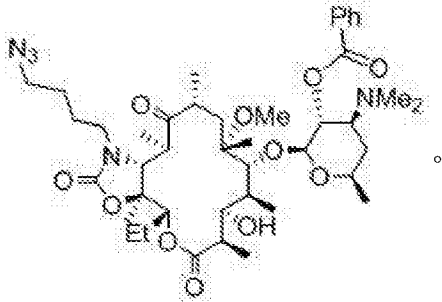
B是(CH₂)_n，其中n为0-10范围内的整数；和

W是H或F。

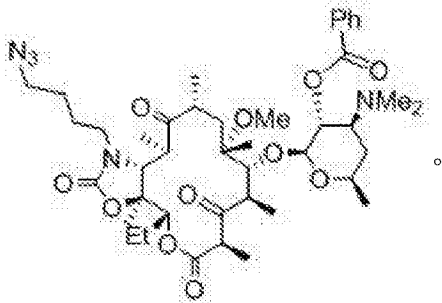
14. 权利要求13的化合物，其为下式



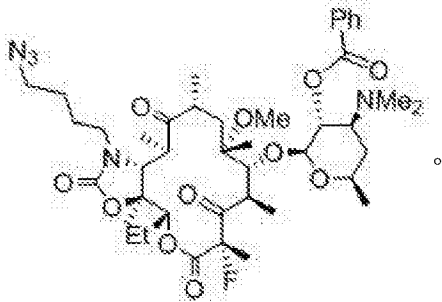
15. 权利要求13的化合物,其为下式



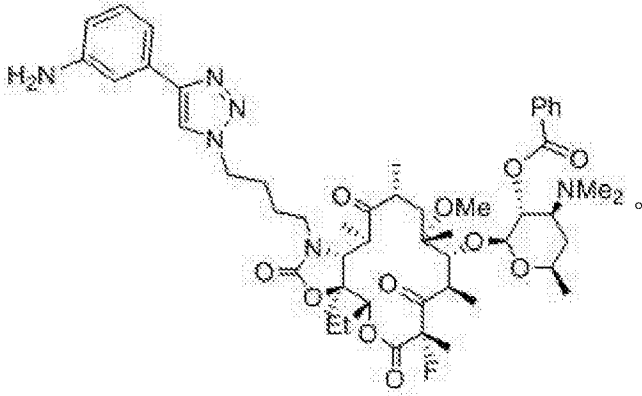
16. 权利要求13的化合物,其为下式



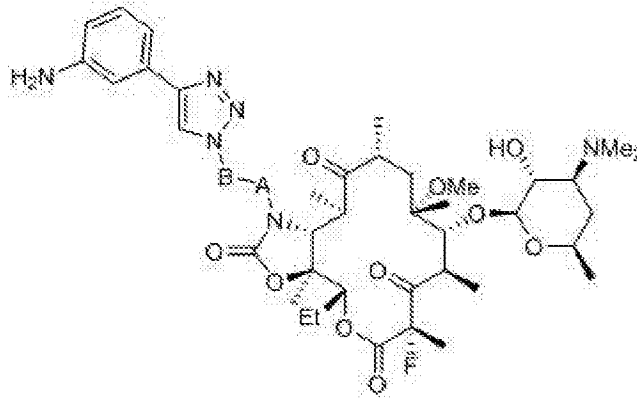
17. 权利要求13的化合物,其为下式



18. 权利要求13的化合物,其为下式



19. 一种包含下式化合物的组合物



其中

A是 CH_2 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ 或 $\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2$;

B是 $(\text{CH}_2)_n$, 其中的n是介于0-10的整数, 或B是2-10个碳的不饱和碳链; 和其中所述组合物不通过层析法纯化并且所述组合物包含少于1%重量的3-氨基苯基乙炔。

20. 权利要求1的组合物, 其中所述组合物包含少于0.5%重量的3-氨基苯基乙炔。

21. 权利要求1的组合物, 其中所述组合物包含少于0.2%重量的3-氨基苯基乙炔。

22. 权利要求1的组合物, 其中所述组合物包含少于0.15%重量的3-氨基苯基乙炔。

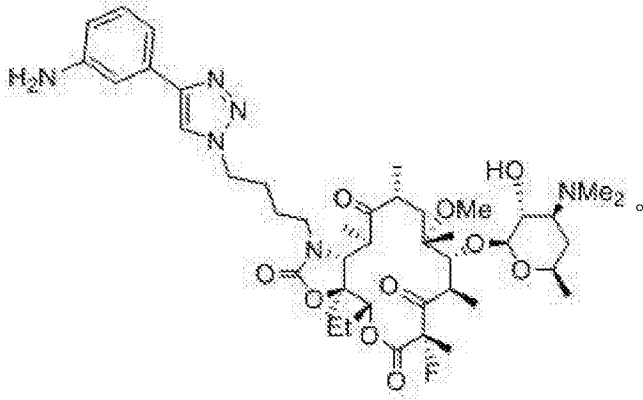
23. 权利要求1的组合物, 其中所述组合物包含少于0.1%重量的3-氨基苯基乙炔。

24. 权利要求1-5中任一项的组合物, 其中A是 CH_2 。

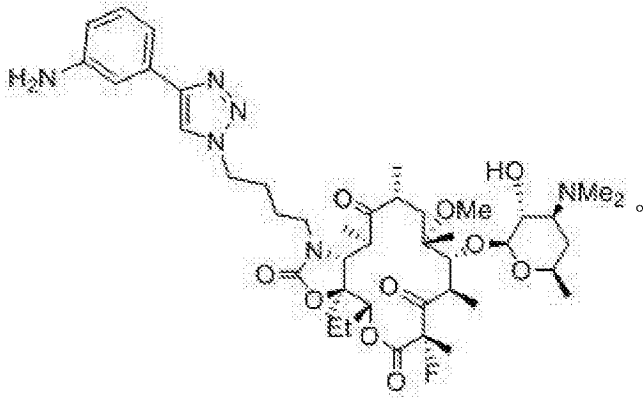
25. 权利要求1-5中任一项的组合物, 其中B是 $(\text{CH}_2)_n$, 其中的n是介于0-10的整数。

26. 权利要求1-5中任一项的组合物, 其中A是 CH_2 ; 并且B是 $(\text{CH}_2)_n$, 其中的n是介于0-10的整数。

27. 权利要求1-5中任一项的组合物, 其中所述化合物为下式化合物或其药学上可接受的盐



28. 权利要求1-5中任一项的组合物,其中所述化合物为下式化合物



大环内酯类抗菌剂的制备方法

[0001] 本申请为分案申请，原申请的申请日为2008年10月23日，申请号为200880123646.1(PCT/US2008/080936)，发明名称为“大环内酯类抗菌剂的制备方法”。

[0002] 相关申请的交叉参考

[0003] 本申请依据35 U.S.C. §119(e)，要求2007年10月25日提交的美国临时申请系列号60/982,446的权益，其公开通过引用结合于本文中。

技术领域

[0004] 本文所述的发明涉及大环内酯类抗菌剂的制备方法。具体说来，本发明涉及制备包含1,2,3-三唑取代的侧链的酮内酯和其它大环内酯的中间体和方案。

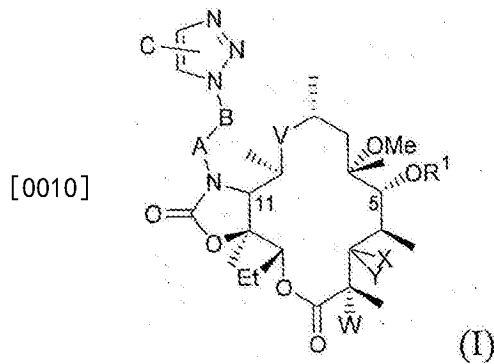
[0005] 背景和概述

[0006] 用于各种传染病的大环内酯是熟知的。红霉素是引入临床实践的第一种这类化合物。其后，其它大环内酯，包括酮内酯就其治疗广泛范围的疾病状态的能力引起了极大的注意。尤其是，大环内酯是治疗细菌、原虫和病毒感染的疗法的重要组成部分。另外，大环内酯常常用于对青霉素过敏的患者。

[0007] 作为其广泛用途的示例，已经发现大环内酯化合物有效治疗和预防由广谱细菌和原虫性感染引起的感染。它们还用于呼吸道感染和软组织感染。发现大环内酯类抗菌剂对 β -溶血性链球菌、肺炎双球菌、葡萄球菌和肠球菌有效。还发现它们有效抗支原体、分枝杆菌、某些立克次体和衣原体。

[0008] 大环内酯化合物以存在大内酯环为特征，它通常是14、15或16-元大环内酯，它可连接一个或多个糖，包括脱氧糖例如克拉定糖和德糖胺。例如，红霉素是包含两个糖部分的14-元大环内酯。螺旋霉素属于包含16-元环的第二代大环内酯化合物。例如，第三代大环内酯化合物包括红霉素A的半合成衍生物，诸如阿奇霉素和克拉霉素。最后，酮内酯代表由于其酸稳定性和最重要的是由于其抗耐其它大环内酯的有机体的优异活性而近来受到很大关注的更新的一类大环内酯类抗菌剂。如红霉素一样，酮内酯类是以在C-3位的酮基为特征的14-元环大环内酯衍生物(Curr. Med. Chem., “抗感染药”, 1:15-34(2002))。目前几种酮内酯化合物正处于临床研究中；然而，泰利霉素(美国专利号5,635,485)是这个家族中要被核准使用的第一个化合物。

[0009] Liang等在美国专利中请公布号2006/0100164中，其公开通过引用结合于本文中，描述一类新系列的化合物及其示例性合成。这些新化合物表现出优异的抗病原生物，包括对目前疗法已经表现出抗性的那些病原生物的抑制活性。具体说来，Liang等描述包含式(I)的那些化合物：



[0011] 及其药学上可接受的盐、溶剂合物和水合物,其中

[0012] R^1 是单糖或多糖;

[0013] A是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2-$;

[0014] B是 $-(\text{CH}_2)_n-$,其中的n是介于0-10的整数,或B是2-10个碳的不饱和碳链,它可含有任何链烯基或炔基;

[0015] C表示在各种情况下独立选自氢、卤素、羟基、烷基、芳烷基、烷基芳基、烷氧基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂芳烷基、氨基芳基、烷基氨基芳基、酰基、酰氧基、磺酰基、ureyl和氨基甲酰基的1或2个取代基,它们中的每一个任选被取代;

[0016] V是 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{11})-$ 、 $-\text{CH}(\text{NR}^{12}\text{R}^{13})-$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{CH}_2-$;其中 R^{11} 是羟基或烷氧基, R^{12} 和 R^{13} 各独立选自氢、羟基、烷基、芳烷基、烷基芳基、烷氧基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂芳烷基、二甲基氨基烷基、酰基、磺酰基、ureyl和氨基甲酰基;和 R^{14} 是氢、羟基、烷基、芳烷基、烷基芳基、烷氧基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂芳烷基、二甲基氨基烷基、酰基、磺酰基、ureyl或氨基甲酰基;

[0017] W是氢、F、Cl、Br、I或OH;和

[0018] X是氢;和Y是 OR^7 ;其中 R^7 是氢、包括氨基糖或卤代基糖的单糖或二糖、烷基、芳基、杂芳基、酰基诸如4-硝基-苯乙酰基和2-吡啶基乙酰基或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$,其中 R^8 和 R^9 各独立选自氢、羟基、烷基、芳烷基、烷基芳基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂芳烷基、烷氧基、二甲基氨基烷基、酰基、磺酰基、ureyl和氨基甲酰基;或X和Y与所连接的碳结合在一起,形成 $\text{C}=\text{O}$ 。

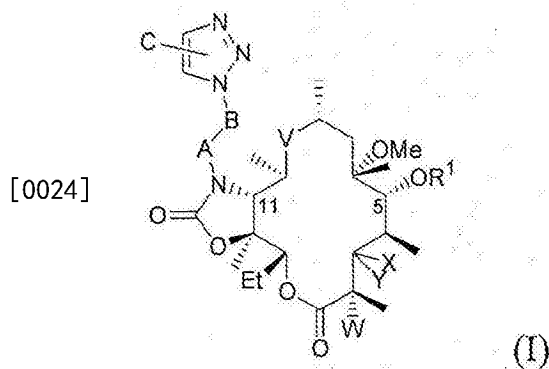
[0019] 特别是,Liang等描述化合物11-N-[[4-(3-氨基苯基)-1,2,3-三唑-1-基]-丁基]-5-德糖胺基-2-氟-3-氧代红霉素内酯A(oxoerythronolide)、11,12-环状氨基甲酸酯。

[0020] 由于要用在处理病原生物体方面提供有益的治疗的这些新化合物和其它化合物的重要性,需要制备这些化合物的供选择和/或经改良的方法。

[0021] 例如,本发明人就此已经发现,采用常规方法合成式(I)化合物,出现副反应,并形成不想要的副产物和杂质。这些副反应降低想要的化合物的总得率,这些副产物和杂质可使想要的化合物的纯化复杂化。本文所述的是新方法,它在制备避免这类副产物和/或纯化为更高水平的纯度的式(I)化合物方面是有利的。

[0022] 发明概述

[0023] 在本发明的一个示例性实施方案中,描述制备式(I)化合物及其药学上可接受的盐、溶剂合物和水合物的方法:



[0025] 其中

[0026] R^1 是单糖或多糖；

[0027] A是 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-C(O)NHS(O)_2-$ ；

[0028] B是 $-(CH_2)_n-$ ，其中的n是介于0-10的整数，或B是2-10个碳的不饱和碳链，它可含有任何链烯基或炔基；

[0029] C表示在各种情况下独立选自氢、卤素、羟基、烷基、芳烷基、烷基芳基、烷氧基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂芳烷基、氨基芳基、烷基氨基芳基、酰基、酰氧基、磺酰基、ureyl和氨基甲酰基的1或2个取代基，它们中的每一个任选被取代；

[0030] V是 $-C(O)-$ 、 $-C(=NR^{11})-$ 、 $-CH(NR^{12}R^{13})-$ 或 $-N(R^{14})CH_2-$ ；其中 R^{11} 是羟基或烷氧基， R^{12} 和 R^{13} 各自独立选自氢、羟基、烷基、芳烷基、烷基芳基、烷氧基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂芳烷基、二甲基氨基烷基、酰基、磺酰基、ureyl和氨基甲酰基； R^{14} 是氢、羟基、烷基、芳烷基、烷基芳基、烷氧基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂芳烷基、二甲基氨基烷基、酰基、磺酰基、ureyl或氨基甲酰基；

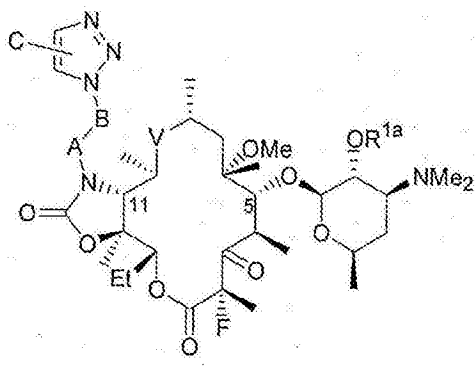
[0031] W是氢、F、Cl、Br、I或OH；

[0032] X是氢；和Y是 OR^7 ；其中 R^7 是氢、包括氨基糖或卤代基糖的单糖或二糖、烷基、芳基、杂芳基、酰基诸如4-硝基-苯乙酰基和2-吡啶基乙酰基或 $-C(O)NR^8R^9$ ，其中 R^8 和 R^9 各独立选自氢、羟基、烷基、芳烷基、烷基芳基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂芳烷基、烷氧基、二甲基氨基烷基、酰基、磺酰基、ureyl和氨基甲酰基；或X和Y与所连接的碳结合在一起，形成 $C=O$ 。

[0033] 在式(I)化合物的一个方面，V是 $C=O$ ；X和Y与所连接的碳结合在一起，形成 $C=O$ 。在另一方面， R^1 是包含任选保护的2'-羟基的单糖。在另一方面， R^1 是包含被保护的2'-羟基的单糖，其中的保护基是空间位阻酰基，诸如支链烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、芳烷基或杂芳烷基酰基，它们中的每一个任选被取代。在另一方面，-A-B-是亚烷基、亚环烷基或亚芳基；和C任选被芳基或杂芳基取代。在另一方面， R^1 是德糖胺；-A-B-是1,4-丁烯和C是4-(3-氨基苯基)。在另一方面，W是F。在另一方面， R^1 是包含被保护的2'-羟基的德糖胺，其中的保护基是空间位阻酰基。在另一方面，空间位阻酰基是苯甲酰基或取代的苯甲酰基。

[0034] 在另一个示例性实施方案中，描述制备式(II)化合物的方法：

[0035]

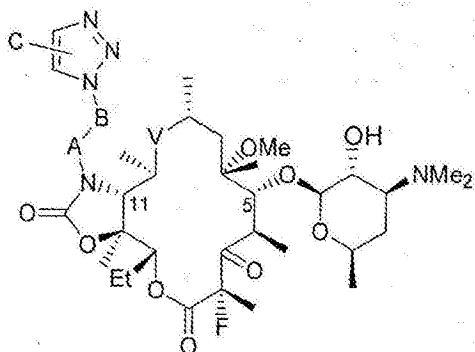


(II)

[0036] 其中R^{1a}是空间位阻酰基,及A、B、C和V如本文所述。在式(II)化合物的一个方面,-A-B-是亚烷基、亚环烷基或亚芳基;和C任选被芳基或杂芳基取代。在另一方面,R^{1a}是苯甲酰基;-A-B-是1,4-丁烯和C是4-(3-氨基苯基)。

[0037] 在另一个示例性实施方案中,描述制备式(III)化合物的方法:

[0038]

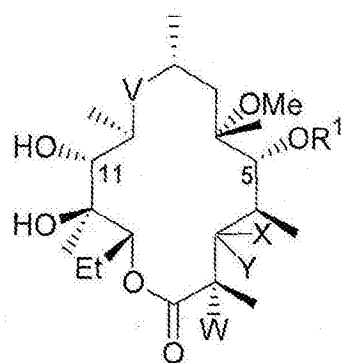


(III)

[0039] 其中A、B、C和V如本文所述。在式(III)化合物的一个方面,-A-B-是亚烷基、亚环烷基或亚芳基;和C任选被芳基或杂芳基取代。在另一方面,-A-B-是1,4-丁烯和C是4-(3-氨基苯基)。

[0040] 在另一个示例性实施方案中,描述制备式(I)、(II)或(III)化合物的方法,其包括使式(IV)化合物:

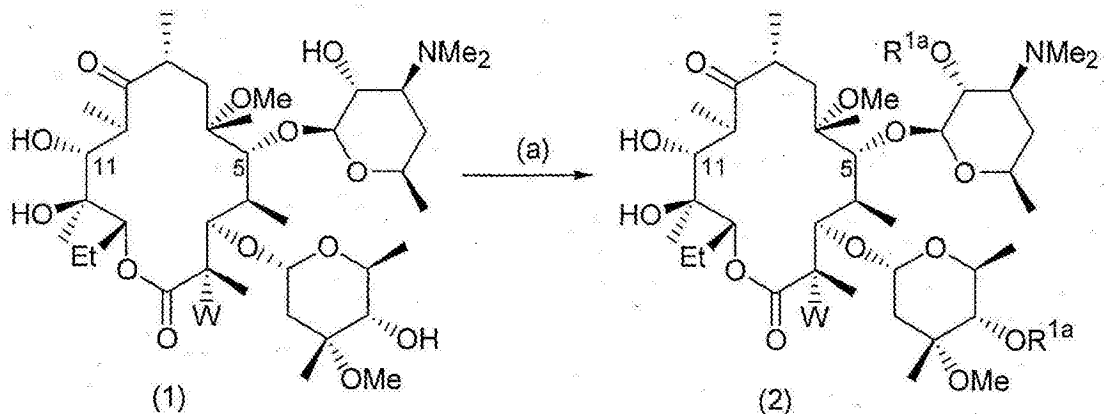
[0041]



(IV)

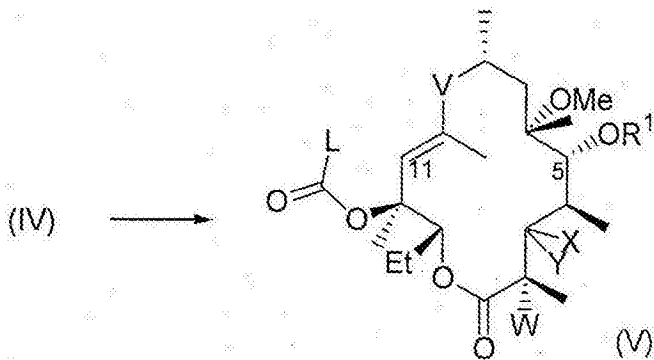
[0042] 其中R¹是包含2'-羟基的单糖,及V、W、X和Y如本文所述,与空间位阻酰化剂R^{1a}-L反应,其中R^{1a}是空间位阻酰基和L是离去基团或活化基团,形成相应的2'-酰基衍生物的步骤(a)。作为示例,该方法包括使化合物(1)与空间位阻酰化剂反应,形成相应的2'-酰基或2',4''-二酰基衍生物,化合物(2)的(a)步骤,如下所示:

[0043]

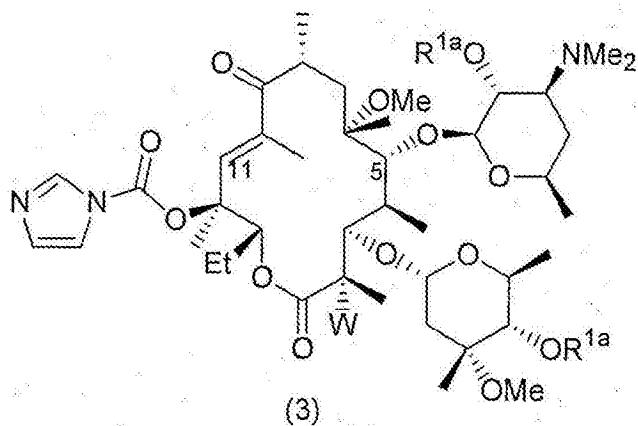
[0044] 其中W和R^{1a}如本文所述。

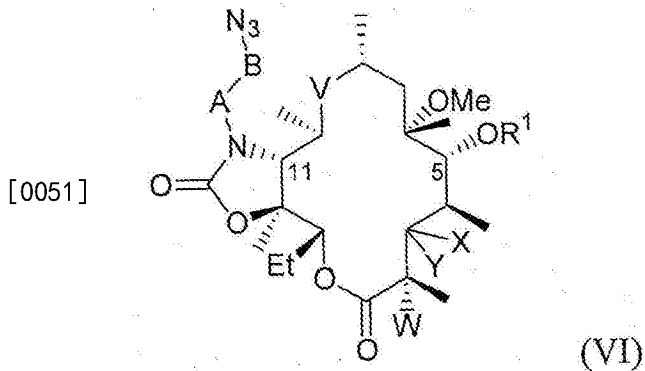
[0045] 在另一个示例性实施方案中,描述制备式(I)、(II)或(III)化合物的方法,其包括使式(IV)化合物与羰基化试剂反应,形成式(V)化合物的步骤(b):

[0046]

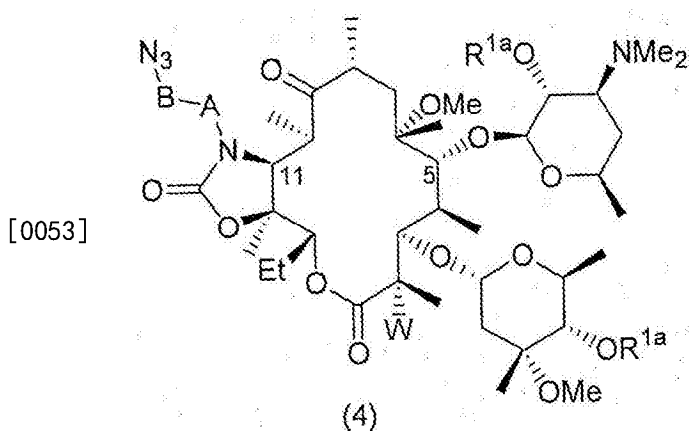
[0047] 其中L是离去基团和R¹、V、W、X和Y如本文所述。作为示例,该方法包括使化合物(2)与羰基二咪唑反应,制备化合物(3)的步骤(b):

[0048]

[0049] 其中R^{1a}和W如本文所述。[0050] 在另一个示例性实施方案中,描述制备式(I)、(II)或(III)化合物的方法,其包括使式(V)化合物与式N₃-B-A-NH₂化合物反应,得到式(VI)化合物的步骤(c):

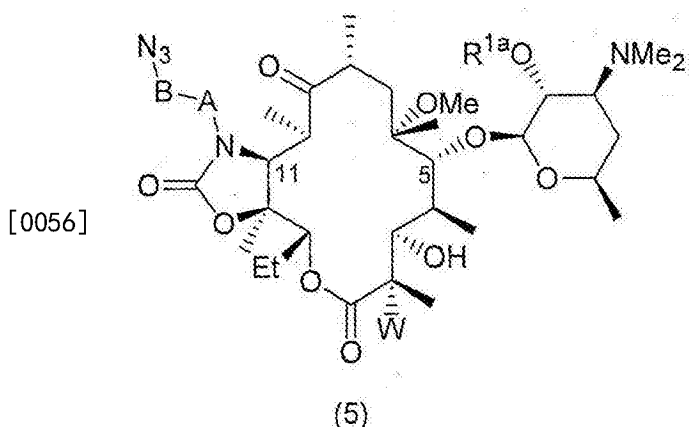


[0052] 其中 R^1 、A、B、V、W、X和Y如本文所述。在一个变化中，A和B一起形成亚烷基、亚环烷基包括螺环亚烷基或亚芳基，它们中的每一个任选被取代。作为示例，该方法包括使化合物(3)与 N_3 -B-A-NH₂反应，得到化合物(4)的步骤(c)：



[0054] 其中 R^{1a} 、A、B和W如本文所述。

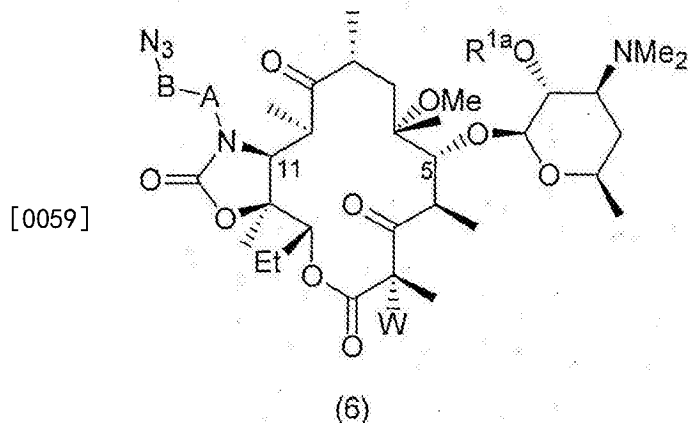
[0055] 在另一个示例性实施方案中，描述制备式(I)、(II)或(III)化合物的方法，其包括使其中X是氢和Y是OR⁷；其中R⁷是单糖或二糖的式(I)化合物与酸反应，制备其中R⁷是氢的相应式(I)化合物的步骤(d)。作为示例，该方法包括使反应化合物(4)与酸制备化合物(5)的步骤(d)：



[0057] 其中 R^{1a} 、A、B和W如本文所述。

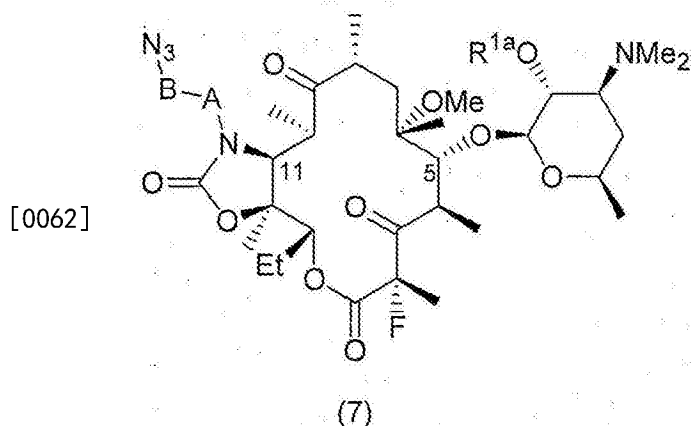
[0058] 在另一个示例性实施方案中，描述制备式(I)、(II)或(III)化合物的方法，其包括氧化其中X是氢和Y是OH的式(I)化合物，制备其中X和Y与所连接的碳结合在一起，形成C=O的相应式(I)化合物的步骤(e)。作为示例，该方法包括用氧化剂氧化化合物(5)，制备化合

物(6)的步骤(e):



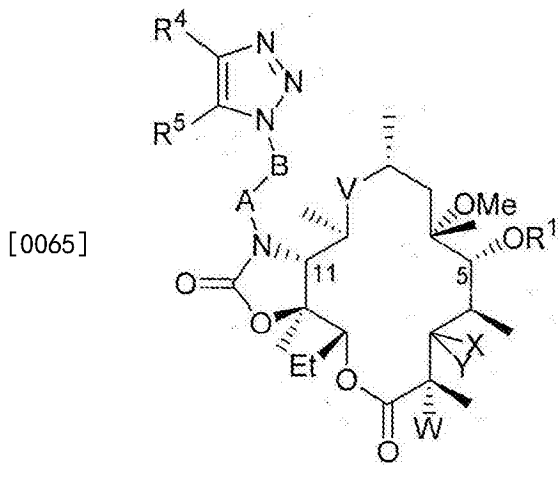
[0060] 其中 R^{1a} 、A、B和W如本文所述。

[0061] 在另一个示例性实施方案中,描述制备式(I)、(II)或(III)化合物的方法,其包括使其中W是氢的式(I)化合物与氟化剂反应制备其中W是F的相应式(I)化合物的步骤(f)。作为示例,该方法包括使化合物(6)与氟化剂反应制备化合物(7)的步骤(f):

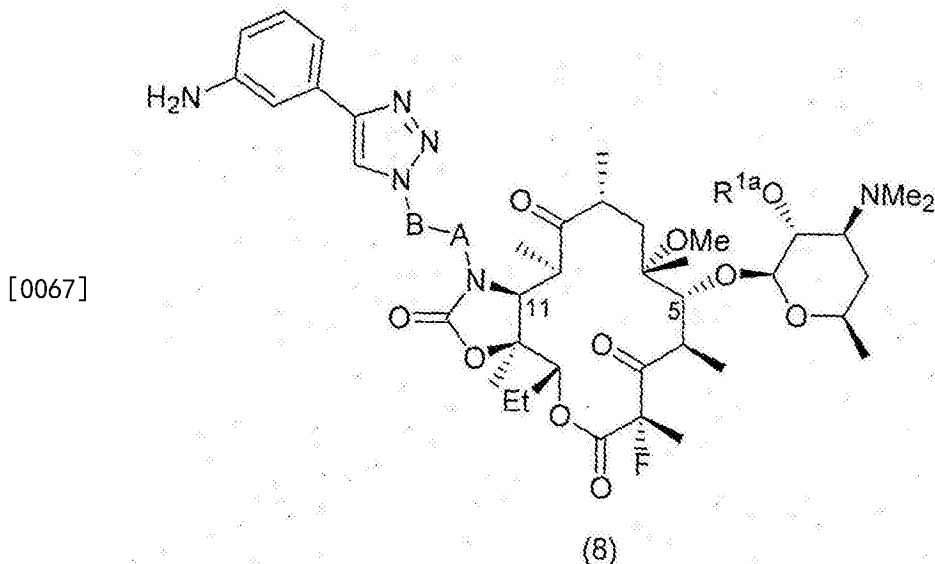


[0063] 其中 R^{1a} 、A和B如本文所述。

[0064] 在另一个示例性实施方案中,描述制备式(I)、(II)或(III)化合物的方法,其包括使式(VI)化合物上的叠氮基转化为具有1,2,3-三唑基的相应式(I)化合物的步骤。作为示例,描述制备式(I)、(II)或(III)化合物的方法,其包括使式(VI)化合物与 R^4 、 R^5 -取代的炔反应,得到式(VII)化合物的步骤(g):



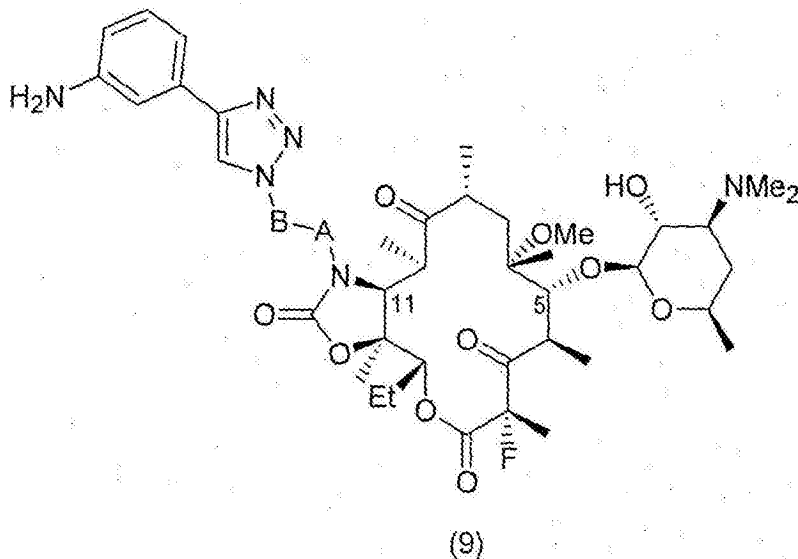
[0066] 其中 R^4 和 R^5 各自独立选自氢、烷基、杂烷基、芳基和杂芳基,它们中的每一个任选被取代和 R^1 、A、B、V、W、X和Y如本文所述。在一方面, R^4 和 R^5 都不是氢。在另一方面, R^4 和 R^5 中至少一个是氢。在一个变化中,A和B结合在一起形成亚烷基、亚环烷基包括螺环亚烷基或亚芳基,它们中的每一个任选被取代。作为示例,该方法包括在铜催化剂的存在下进行Huisgen环化并根据化合物(7)制备化合物(8)的步骤(g):



[0068] 其中 R^{1a} 、A和B如本文所述。

[0069] 在另一个示例性实施方案中,描述制备式(I)化合物的方法,其包括使其中 R^1 是具有酰基保护基的单糖或多糖的式(I)化合物与醇反应,制备相应的被保护的式(I)化合物的步骤(h)。在一个变化中,描述制备式(III)化合物的方法,其包括使式(II)化合物与醇反应的步骤。作为示例,该方法包括使化合物(8)与醇反应制备化合物(9)的步骤(h):

[0070]



[0071] 其中A和B如本文所述。

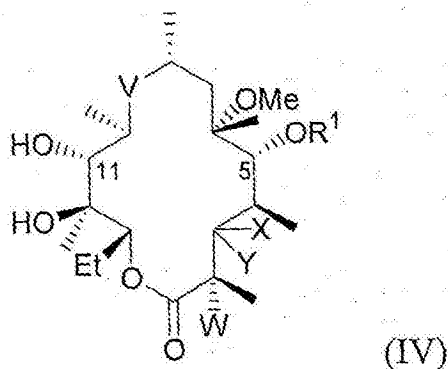
[0072] 应意识到,可简单和有成本效益地有利地实现本文所述的方法。应进一步意识到,本文所述的方法可升级为大批量生产。应进一步意识到,可用比常规方法更少的步骤实现本文所述的方法。应进一步意识到,可用比常规方法更集中的(convergent)步骤和更少的线性步骤实现本文所述的方法。应进一步意识到,本文所述的方法可伴随产生比已知方法更少的副产物或产生与已知方法不同的副产物。应进一步意识到,本文所述的方法可产生比已知方法更高纯度的本文所述的化合物。

[0073] 发明详述

[0074] 在一个示例性实施方案中,其中描述制备其中 R^1 是单糖或多糖的式(I)、(II)和(III)化合物的方法。在一方面,单糖是氨基糖或其衍生物,诸如衍生于C-4'位的碳霉糖、德糖胺、衍生于C-6'位的4-脱氧-3-氨基-葡萄糖、氯霉素、克林霉素等或前述化合物的类似物或衍生物。在另一方面,多糖是二糖,诸如带另一个糖的衍生于C-4'位的碳霉糖或带有另一个糖的衍生于C-6'位的4-脱氧-3-氨基-葡萄糖、三糖,诸如氨基糖或卤代基糖或前述化合物的类似物或衍生物。在另一个实施方案中, R^1 是德糖胺或其类似物或衍生物。应理解,在这个和其它实施方案中,衍生物包括单糖或多糖的保护形式。

[0075] 在另一个示例性实施方案中,描述制备式(I)、(II)或(III)化合物的方法,其包括使式(IV)化合物:

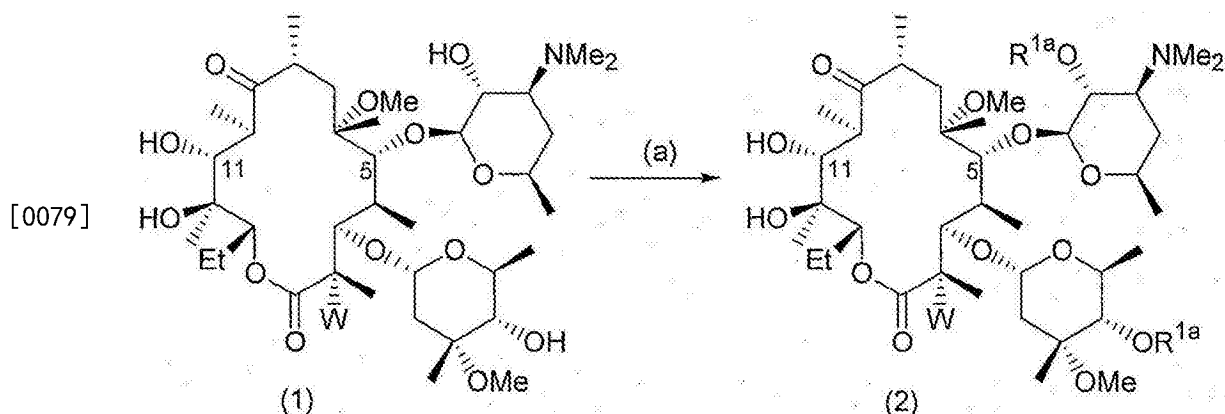
[0076]



[0077] 其中 R^1 是包含2'-羟基的单糖,及V、W、X和Y如本文所述,与其中 R^{1a} 是空间位阻酰基

和L是离去基团或活化基团的空间位阻酰化剂 R^{1a} -L反应,形成相应的2'-酰基衍生物的步骤(a)。应意识到,存在于 R^1 上或包含于基团Y中的额外的羟基也可在本方法中被酰基化。

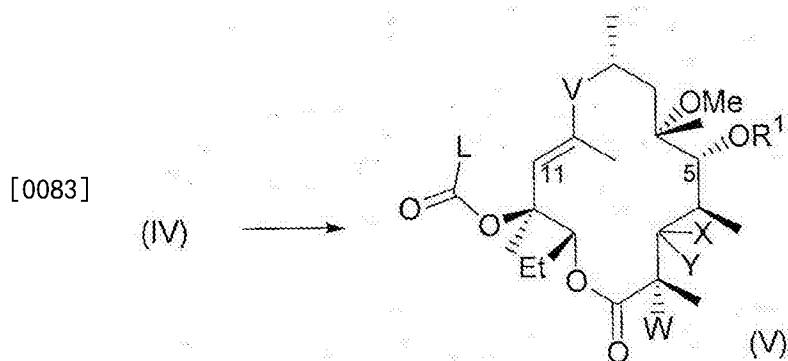
[0078] 示例性的空间位阻酰基或二酰基衍生物包括但不限于环己基羰基、苯甲酰基、新戊酰基等。可用形成酰基衍生物的广泛种类的活性基团,包括但不限于酐、氯化物、三氟甲磺酸酯、溴化物等制备所需的酰基化剂。一方面,空间位阻酰化剂是苯甲酸酐,或在式(IV)化合物或作为选择地化合物(1)的2'位或在2'和4'位都能形成苯甲酰基酯的等同的活化苯甲酰基试剂。作为示例,该方法包括使化合物(1)与空间位阻酰化剂反应,形成相应的2'-酰基或2',4''-二酰基衍生物,化合物(2)的步骤(a),如下所示:



[0080] 其中W和 R^{1a} 如本文所述。在式(IV)、(1)和(2)化合物的另一方面,W是F。在(1)转化为(2)的一个方面, R^{1a} 是任选取代的苯甲酰基,步骤(a)包括苯甲酸酐或在式(IV)化合物或作为选择地化合物(1)的2'或在2'和4'位都能形成苯甲酰基酯的等同的活化苯甲酰基化剂。

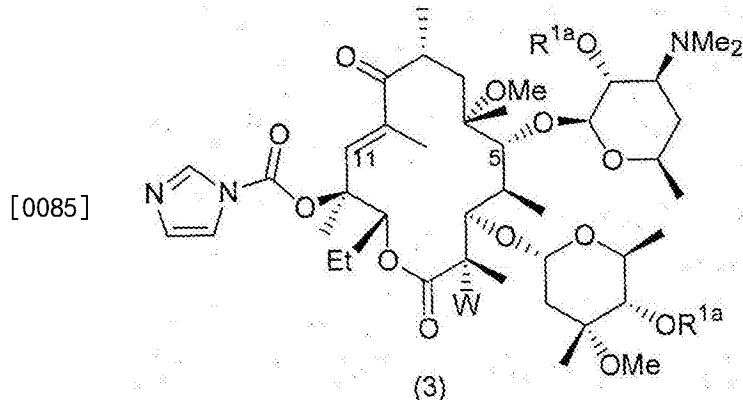
[0081] 通常在溶剂和碱的存在下进行步骤(a),示例性的溶剂包括,但不限于,乙酸乙酯、二氯甲烷、丙酮、吡啶等及其混合物。示例性的碱包括但不限于无机碱,诸如碳酸氢钠和碳酸氢钾及碳酸钠和碳酸钾、氢氧化钠和氢氧化钾等及其混合物;和胺碱,诸如吡啶、二甲基氨基吡啶(DMAP)、三乙胺(TEA)、二异丙基乙胺(DIPEA, Hünig's 碱)、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)等及其混合物。可在多种温度下,诸如介于约0°C至约60°C的范围和示例性地在约10°C至约30°C下进行反应。

[0082] 在另一个示例性实施方案中,描述制备式(I)、(II)或(III)化合物的方法,其包括使式(IV)化合物与羰基化试剂反应形成式(V)化合物的步骤(b):



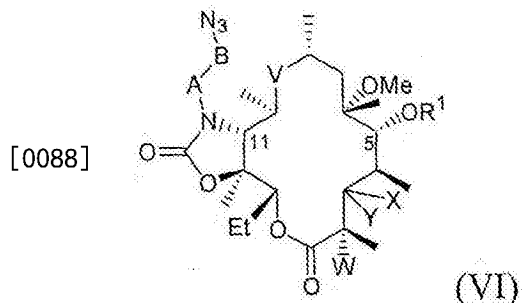
[0084] 其中L是离去基团和 R^1 、V、W、X和Y如本文所述。通常在极性溶剂和碱的存在下进行步骤(b),得到式(V)化合物。示例性的羰基化试剂包括氯甲酸甲酯、氯甲酸苄酯和氯甲酸苯

酯、羰基咪唑、光气、二光气、三光气、1,1'-羰基双(2-甲基咪唑)、[[1,1'-羰基二哌啶,双(环戊烷)脲]]、碳酸二甲酯、碳酸二乙酯、碳酸二丙酯等。示例性的极性溶剂包括,但不限于,二甲基甲酰胺(DMF)、乙腈、THF、甲基四氢呋喃等及其混合物。示例性的碱包括,但不限于,DBU、DABCO、TEA、DIPEA等及其混合物。可在各种温度,诸如介于约0°C至约60°C的范围和示例性地在室温下进行反应。作为示例,该方法包括使化合物(2)与羰基咪唑反应制备化合物(3)的步骤(b):



[0086] 其中R^{1a}和W如本文所述。在另一个示例性实施例中,该方法包括在DBU的存在下使化合物(2)与羰基咪唑反应制备化合物(3)的步骤。在式(V)和(3)化合物的另一方面,W是F。在一个变化中,-10°C下,先用Ms₂O/吡啶,然后用DBU/丙酮、NaH/CDI/DMF处理化合物(IV),制备化合物(V)。

[0087] 在另一个示例性实施方案中,描述制备式(I)、(II)或(III)化合物的方法,其包括使式(V)化合物与式N₃-B-A-NH₂化合物反应得到式(VI)化合物的步骤(c):

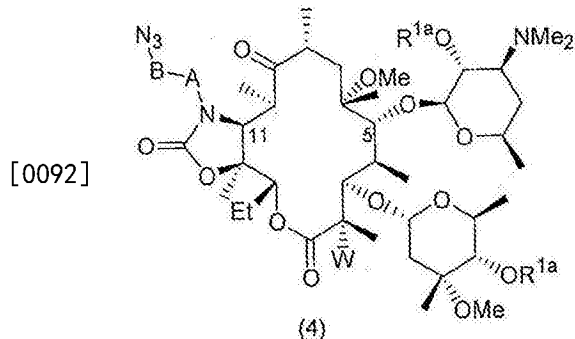


[0089] 其中R¹、A、B、V、W、X和Y如本文所述。在一个变化中,A和B一起形成亚烷基、亚环烷基,包括螺环亚烷基或亚芳基,它们中的每一个任选被取代。示例性的基团-A-B-包括但不限于1,4-丁烯、1,4-戊烯、1,5-戊烯、1,1-亚环丙基、1,1-亚环戊基、1-环丙-1-基丙基等。一方面,-A-B-是直链C₂-C₁₀亚烷基。在另一方面,-A-B-是直链C₃-C₅亚烷基。在另一方面,-A-B-是1,4-丁烯。

[0090] 通常在极性溶剂,包括极性质子和极性非质子溶剂或它们的混合物的存在下进行步骤(c)。示例性的极性质子溶剂包括,但不限于水、醇诸如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇、甲氧基乙醇、乙氧基乙醇、戊醇、新戊醇、叔戊醇、环己醇、乙二醇、丙二醇、苄醇、甲酰胺、N-甲基乙酰胺、N-甲基甲酰胺、甘油等及其混合物。示例性非极性质子溶剂包括,但不限于二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMAC)、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-咪唑啉酮(DMPU)、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮(DMI)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、乙腈、二

甲亚砷、丙腈、甲酸乙酯、乙酸甲酯、六氯丙酮、HMPA、HMPT、丙酮、乙基甲基酮、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸叔丁酯、环丁砷、N,N-二甲基丙酰胺、硝基甲烷、硝基苯、四氢呋喃(THF)、甲基四氢呋喃、二氧杂环己烷、聚醚等及其混合物。而且,可在额外的碱的存在下进行步骤(c)。示例性的碱包括,但不限于DBU、DABCO、TEA、DIPEA等及其混合物。

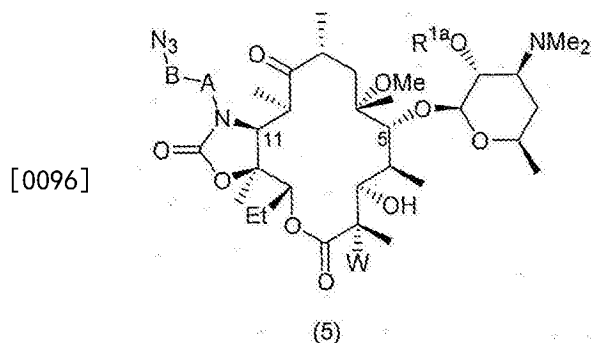
[0091] 作为示例,该方法包括使化合物(3)与 N_3 -B-A-NH₂反应得到化合物(4)的步骤(c)



[0093] 其中 R^{1a} 、A、B和W如本文所述。在一个示例性实施方案中, N_3 -B-A-NH₂对化合物(3)的摩尔当量比从约4:1至约3:1。在另一个示例性实施方案中, N_3 -B-A-NH₂对化合物(3)的摩尔当量比为约3:1。在另一个示例性实施方案中, N_3 -B-A-NH₂对化合物(3)的摩尔当量比为约3:1和额外的碱是对化合物(3)的摩尔当量比为从约1:1至约0.75:1的DBU。在另一个示例性实施方案中, N_3 -B-A-NH₂对化合物(3)的摩尔当量比为约3:1和额外的碱是对化合物(3)的摩尔当量比为约0.75:1的DBU。

[0094] 在另一个示例性实施方案中,描述制备式(I)、(II)或(III)化合物的方法,包括使式(I)化合物,其中X是氢和Y是OR⁷;其中R⁷是单糖或二糖,与酸反应制备其中R⁷是氢的相应式(I)化合物的步骤(d)。示例性的酸包括,但不限于,盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、高氯酸、三氟乙酸、甲酸、氢氟酸等,及其混合物。在一个变化中,酸是盐酸。通常在溶剂诸如水,极性有机溶剂,包括醇诸如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、叔丁醇、正丁醇等及其混合物的存在下进行步骤(d)。可在各种温度,包括介于约0℃至约70℃的范围和示例性地介于约20℃至约60℃的范围的温度下,进行步骤(d)。

[0095] 作为示例,该方法包括使化合物(4)与酸反应制备化合物(5)的步骤(d):

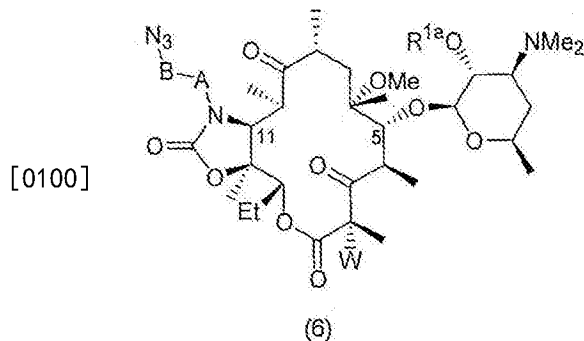


[0097] 其中 R^{1a} 、A、B和W如本文所述。在式(VI)、(4)和(5)化合物的一个方面,W是F。用于步骤(d)的示例性的酸包括,但不限于三氟乙酸、甲酸、盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、高氯酸、氢氟酸等,及其混合物。

[0098] 在另一个示例性实施方案中,描述制备式(I)、(II)或(III)化合物的方法,其包括氧化其中X是氢和Y是OH的式(I)化合物制备其中X和Y与所连接的碳结合在一起,形成C=O

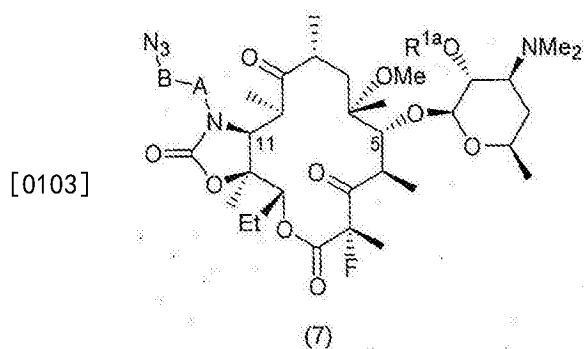
的相应式(I)化合物的步骤(e)。通常采用常规氧化剂和条件,包括但不限于Corey-Kim氧化,诸如二甲基硫醚/N-氯代琥珀酰亚胺(DMS/NCS)、二正丁基硫醚/N-氯代琥珀酰亚胺、Dess-Martin试剂、Pfitzner-Moffat方法及其修饰、Swern条件诸如DMSO/草酰氯、DMSO/五氧化二磷、DMSO/对甲苯磺酰氯、DMSO/乙酸酐、DMSO/三氟乙酸酐和DMSO/亚硫酸氯、镁、铬和硒试剂、叔胺氧化物、Ni(Ac)₂/次氯酸盐、DMSO/EDAC·HCl/吡啶·TFA等,和它们的变化,诸如通过包含一种或多种相转移催化剂,进行步骤(e)。

[0099] 作为示例,该方法包括用氧化剂氧化化合物(5)制备化合物(6)的步骤(e):



[0101] 其中R^{1a}、A、B和W如本文所述。在式(6)化合物的一个方面,W是F。在一个示例性方面,氧化剂选自Swern条件,诸如DMSO/EDAC·HCl/吡啶·TFA、Dess-Martin条件、Corey-Kim条件,诸如二甲基硫醚/N-氯代琥珀酰亚胺、Jones试剂和其它铬氧化剂、高锰酸盐和其它锰氧化剂、Ni(Ac)₂/次氯酸盐及其它。示例性地在约-20°C至0°C的温度下,采用二氯甲烷中的二甲基硫醚、N-氯代琥珀酰亚胺和三乙胺进行氧化。在另一个示例性实施方案中,在约5°C至约30°C的温度下,采用二氯甲烷中的Dess-Martin过碘烷(periodinane)进行氧化。在另一个示例性实施方案中,在约5°C至约30°C的温度下,采用Dess-Martin过碘烷对化合物(5)的摩尔当量比为约3.3:1至约1.3:1,用二氯甲烷中的Dess-Martin过碘烷进行氧化。在另一个示例性实施方案中,在约5°C至约30°C的温度下,采用Dess-Martin过碘烷对化合物(5)摩尔当量比为约1.3:1,用二氯甲烷中的Dess-Martin过碘烷进行氧化。

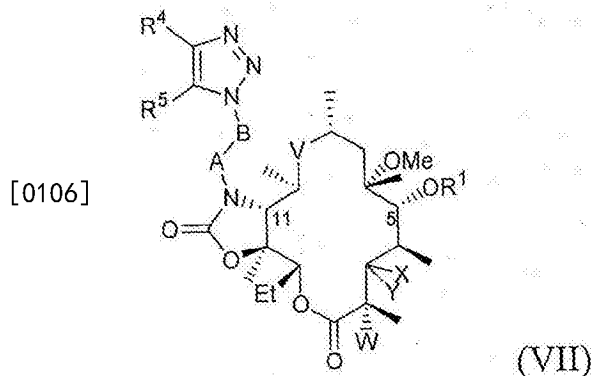
[0102] 在另一个示例性实施方案中,描述制备式(I)、(II)或(III)化合物的方法,其包括使其中W是氢的式(I)化合物与氟化剂反应制备其中W是F的相应式(I)化合物的步骤(f)。作为示例,该方法包括在溶剂和碱诸如t-BuOK的存在下,使化合物(6)与氟化剂,诸如(PhSO₂)₂N-F(NFSI或N-氟代亚氨磺酰)、F-TEDA、F-TEDA-BF₄、1-氟-4-羟基-1,4-重氮双环(diazoniabicyclo)[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐)等反应,制备化合物(7)的步骤(f):



[0104] 其中R^{1a}、A和B如本文所述。应意识到,可采用氟化剂和碱的其它组合制备化合物(7)。通常在无机碱诸如氢氧化钠、碳酸钠或碳酸钾、碳酸氢钠或碳酸氢钾等;有机碱,诸如三

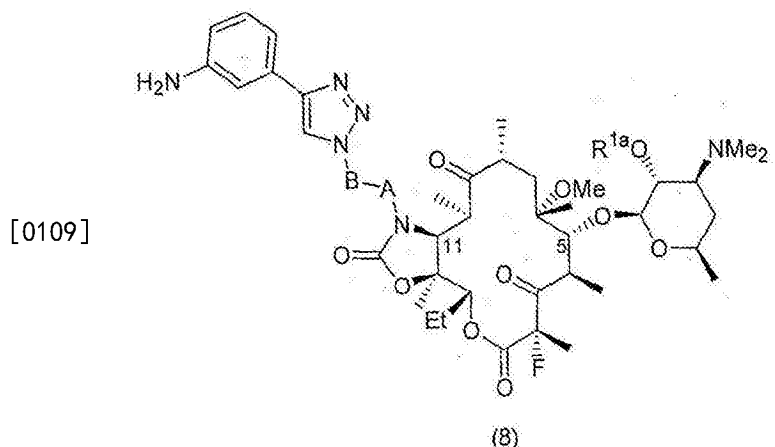
乙胺、DABCO、叔丁醇钾等；或它们的组合的存在下，进行氟化反应。通常在溶剂，包括但不限于，四氢呋喃、甲基四氢呋喃等或它们的混合物的存在下，进行氟化反应。在一个示例性实施方案中，氟化剂是N-氟代亚磺酰脲(fluorosulfonimide)，碱是叔丁醇钾和溶剂是四氢呋喃。在另一个示例性的实施方案中，N-氟代亚磺酰脲对化合物(6)的摩尔当量比从约1.3:1至约1.2:1。

[0105] 在另一个示例性实施方案中，描述制备式(I)、(II)或(III)化合物的方法，其包括使式(VI)化合物上的叠氮基转化为具有1,2,3-三唑基团的相应式(I)化合物的步骤。作为示例，描述制备式(I)、(II)或(III)化合物的方法，包括使式(VI)化合物与 R^4 , R^5 -取代的炔反应得到式(VII)化合物的步骤(g)：



[0107] 其中 R^4 和 R^5 各自独立选自氢、烷基、杂烷基、芳基和杂芳基，它们中的每一个任选被取代，及 R^1 、A、B、V、W、X和Y如本文所述。一方面， R^4 和 R^5 都不是氢。在另一方面， R^4 和 R^5 中至少一个是氢。在式(VII)化合物的另一方面，W是F。在一个变化中，A和B结合在一起形成亚烷基、亚环烷基，包括螺环亚烷基或亚芳基，它们中的每一个任选被取代。示例性的取代的炔包括被芳基、取代的芳基、杂环基、取代的杂环基、烷基、支链烷基、取代的烷基诸如被氨基(包括伯、仲和叔氨基)取代的烷基、一个或多个卤素、羟基、醚(包括烷基和芳基醚)、酮、硫醚、酯、羧酸、氰基、环氧化物等取代的炔。

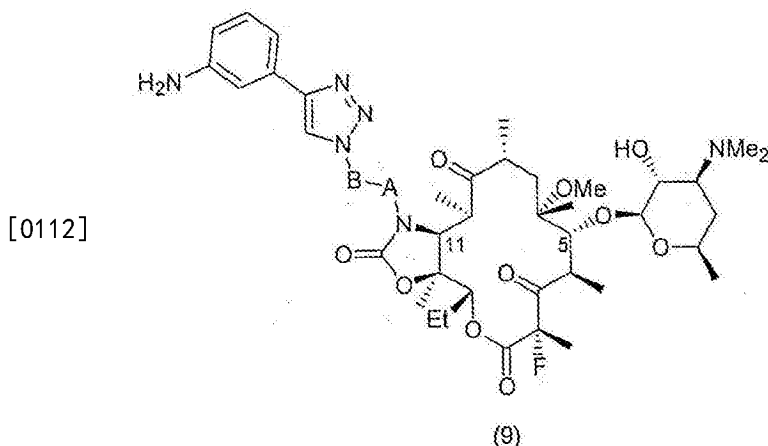
[0108] 作为示例，该方法包括在铜催化剂的存在下进行Huisgen环化并根据化合物(7)制备化合物(8)的步骤(g)：



[0110] 其中 R^{1a} 、A和B如本文所述。在碱的存在下，或无溶剂，在水中或在有机溶剂诸如乙腈或甲苯中，进行步骤(g)中的Huisgen环化。示例性的碱包括但不限于有机碱，包括烷基和杂芳基碱，诸如三乙胺、二异丙基乙胺、DABCO、比啉、二甲基吡啉等和无机碱，诸如NaOH、

KOH、K₂CO₃、NaHCO₃等。示例性的碱为二异丙基乙胺(DIPEA)。在一个实施方案中,3-氨基苯基乙炔对化合物(7)的比从约1.5:1至约1.2:1和DIPEA对化合物(7)的比从约10:1至约4:1。在介于20°C-80°C的温度下,进行反应。也可采用催化剂,包括但不限于卤化铜(示例的有碘化铜)促进反应。CuI对叠氮化物(VI)或(7)的比示例性地为约0.01:1至约0.1:1。在一个示例性的实施例中,CuI对叠氮化物(VI)或(7)的比为0.03:1。在作为选择的实施方案中,催化剂是有机催化剂,诸如酚酞。Sharpless等在美国专利申请公布号US 2005/0222427、Liang等在Bioorg. Med. Chem. Lett. 15(2005)1307-1310和Romero等在Tetrahedron Letters 46(2005)1483-1487中描述其它反应条件,它们的公开内容通过引用结合于本文中。

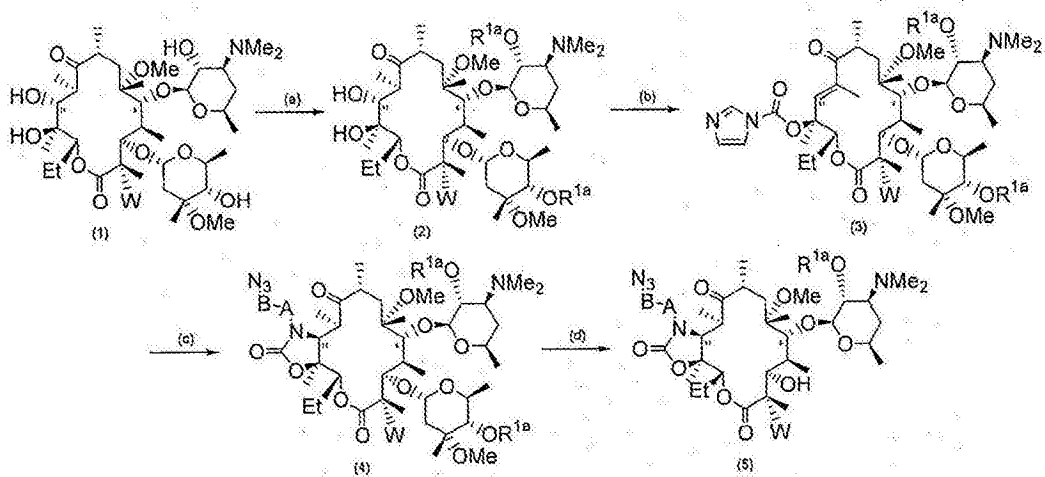
[0111] 在另一个示例性实施方案中,描述制备式(I)化合物的方法,其包括使其中R¹是具有酰基保护基的单糖或多糖的式(I)化合物与醇反应制备相应的被保护的式(I)化合物的步骤(h)。在一个变化中,所描述的制备式(III)化合物的方法包括使式(II)化合物与醇反应的步骤。作为示例,该方法包括使化合物(8)与醇反应制备化合物(9)的步骤(h):



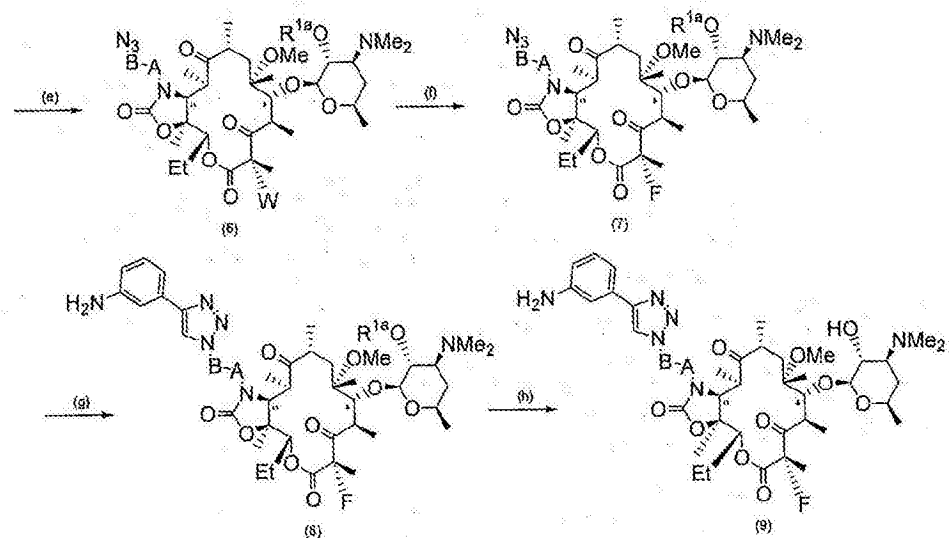
[0113] 其中A和B如本文所述。用于步骤(h)的醇可选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、叔丁醇、正丁醇或它们的混合物。作为示例,醇是甲醇。在约0°C至约100°C和优选在约20°C至约70°C的温度下,进行反应。也可在选自HCl、H₂SO₄等及其混合物的无机酸的存在下,进行反应。在一个示例性实施方案中,在约55°C的温度下,在甲醇中进行反应。

[0114] 应理解,通常可按不同的顺序进行各种方法的上述步骤。

[0115] 在另一个实施方案中,其中描述制备式(I)、(II)和(III)化合物的方法,其中的方法包括以下步骤:



[0119]



[0120] 其中 R^1 是包含被空间位阻酰化剂 R^{1a} -L酰基化的2'-羟基的单糖,其中 R^{1a} 是空间位阻酰基和L是离去基团或活化基团;和A、B和W如本文所述。如本文所述的那样进行步骤(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)和(h)。

[0121] 在另一个实施方案中,其中描述用于制备式(I)、(II)和(III)化合物的中间体。这类中间体包括式(IV)、(V)、(VI)和(VII)化合物以及(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)、(8)和(9)化合物。应理解,这类化合物本身可用来治疗疾病,诸如细菌感染等。还应理解,这类化合物也可用于抗生、抗菌、抗感染和/或抗病毒组合物的制备。

[0122] 在另一个实施方案中,其中所述的方法用来制备比常规方法更高得率和/或纯度的式(I)、(II)和(III)化合物。一方面,本文所述的方法将叠氮化物侧链直接引至大环内酯上,而无需通过诸如采用对甲苯磺酰氯或相当的活化基团预先活化侧链羟基,随后转化为相应侧链叠氮基。如本文所述的那样,直接引入叠氮化物侧链减少制备式(I)、(II)和(III)化合物必须进行的合成步骤的总数量。常规合成表明按线性顺序,以至少两个步骤引入含有必须被转化为叠氮化物的醇基团的侧链。

[0123] 在另一方面,本文所述的方法减少发生的副产物反应的数量并可相应地减少在制备式(I)、(II)和(III)化合物期间发现的不想要的杂质的量。本文所述的方法包括采用空间位阻酰基,它既在保护大环内酯的糖部分上的羟基上起作用,也在减少酰基自糖迁移至式(I)、(II)和(III)化合物上的其它官能团的可能性上起作用。例如,已经发现,不受阻碍

的酰基,诸如存在于C-5糖上的乙酰基可迁移至大环内酯上的其它位置。尤其是,已经发现,在化合物(7)的情况下,当R^{1a}是乙酰基时,乙酰基保护基从德糖胺迁移至侧链的苯胺氨基,导致不想要的产物和后续额外的纯化步骤。如本文所述的那样,采用空间位阻酰基保护基可解决Huisgen环化期间的酰基迁移反应的难题。应意识到,避免酰基迁移可导致改善的得率及改良的纯度。因此,已经发现,式(I)化合物尤其是化合物(8)和(9)可经沉淀、过滤、离心、滗析等工艺而无需层析法纯化分离。应意识到,式(I)化合物,尤其是化合物(9)可通过固-液吸收层析法进一步纯化。在一个示例性实施方案中,固体吸附剂选自反相吸附剂、硅胶、矾土、氧化镁-硅胶等,且洗脱液选自乙酸乙酯、乙酸异丙酯、二氯甲烷、庚烷、环己烷、甲苯、乙腈、甲醇、异丙醇、乙醇、THF、水等,或它们的组合。在另一个示例性实例中,固体吸附剂是氧化镁-硅胶。

[0124] 在另一方面,本文所述的方法提高本文所述式(I)、(II)和(III)化合物的纯度和/或改善本文所述化合物的纯化。本文所述的方法包括采用空间位阻酰基,它既在保护大环内酯的糖部分上的羟基上起作用,也在提供更有效地纯化化合物上起作用。例如,已经发现,进行Huisgen环化生成式(VII)三唑化合物和未反应的乙炔化合物的混合物。当式(VII)三唑化合物在R¹上包含未如本文所述的那样保护的单糖时,两种化合物难以分离。相比之下,当式(VII)三唑化合物确实在R¹上包含2'-酰基-保护的单糖时,式(VII)三唑化合物出乎意料地更容易地与未反应的乙炔化合物分离。因此,已经发现,可通过沉淀、过滤、离心、滗析和类似工艺分离式(VII)化合物,尤其是化合物(8)和(9),而无需层析法纯化。应意识到,式(I)化合物,尤其是化合物(9)可经固-液层析法进一步纯化。在一个示例性实施方案中,固体吸附剂选自反相吸附剂、硅胶、矾土、镁-硅胶等,而洗脱液选自乙酸乙酯、乙酸异丙酯、二氯甲烷、庚烷、环己烷、甲苯、乙腈、甲醇、异丙醇、乙醇、THF、水等,或它们的组合。在另一个示例性实例中,固体吸附剂是氧化镁-硅胶。

[0125] 在另一个实施方案中,其中所述的式(I)、(II)和(III)化合物具有大于约98%、大于约99%和大于约99.5%的纯度。在另一个实施方案中,其中所述的式(I)、(II)和(III)化合物包含少于约1%、少于约0.5%、少于约0.2%和少于约0.1%的任何氨基苯基乙炔化合物。在另一个实施方案中,其中所述的式(I)、(II)和(III)化合物基本不含或完全不含任何氨基苯基乙炔化合物。在另一个实施方案中,与组合物中的式(I)、(II)和(III)化合物相比,本文所述的包含式(I)、(II)和(III)化合物的组合物包含少于约1%、少于约0.5%、少于约0.15%和少于约0.1%的任何氨基苯基乙炔化合物。在另一个实施方案中,其中所述的包含式(I)、(II)和(III)化合物的组合物基本不含或完全不含任何氨基苯基乙炔化合物。

[0126] 术语“芳基”,单独或共同使用时,指任选取代的芳族环系统。术语芳基包括单环芳环和多芳环。芳基的实例包括但不限于苯基、联苯基、萘基和蒽基环系统。

[0127] 术语“杂芳基”指,例如,具有一个或多个杂原子诸如氧、氮、硫、硒和磷的任选取代的芳环系统。术语杂芳基可包含5-或6-元杂环、多环杂芳环系统和多杂芳环系统。

[0128] 如本文所用的那样,术语芳烷基等同于术语芳基烷基,且表示连接于烷基部分的一个或多个未取代或取代的单环或未取代或取代的多环芳环;示例性的实例包括但不限于苄基、二苄基甲基、三苄基甲基、2-苄基乙基、1-苄基乙基、2-吡啶基甲基、4,4'-二甲氧基三苯甲基等。

[0129] 本领域的技术人员还易于认识到,其中当各成员按常见方式(诸如以马库什

(Markush)基团)分类在一起时,本发明不仅囊括作为一个整体列出的整个一组基团,还个别地囊括该组基团的每个成员和主要基团组的所有可能的亚组基团。因此,为此目的,本发明不仅囊括主要基团组,还囊括缺乏一个或多个该组成员的主要基团组。本发明还预期请求保护的发明中明确除外的一个或多个任何基团成员。

[0130] 术语糖包括单糖、二糖和多糖,它们中的每一个任选被取代。术语还包括任选被氨基、酰氨基、ureyl、卤素、腈或叠氮基取代的糖和脱氧糖。示例性的实例包括,葡糖胺、N-乙酰基葡糖胺、德糖胺、forosamine、唾液酸等。

[0131] 通过以下实施例进一步说明本文所述的方法。以下实施例旨在举例说明而不应被解释或视作以任何方式进行限制。

实施例

[0132] 实施例1:2',4''-二-0-苯甲酰基-6-0-甲基红霉素A的制备。将125mL乙酸乙酯加至25g克拉霉素A。于25°C-35°C下,将26.5g苯甲酸酐、5.7g 4-二甲基氨基吡啶和6.7g三乙胺加至反应混合物。室温下,搅拌反应混合物约70小时。在反应完成后,蒸馏出乙酸乙酯,得到标题化合物。

[0133] 实施例2:10,11-脱水-2',4''-二-0-苯甲酰基-12-0-咪唑基羰基-6-0-甲基红霉素A的制备。于25-35°C下,将二甲基甲酰胺(DMF,100mL)加至2',4''-二-0-苯甲酰基-6-0-甲基红霉素A中,再将1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(DBU 6.4g)加至反应混合物并于室温下搅拌。室温下,将1,1'-羰基二咪唑(CDI,17g)加至反应物中并搅拌直至加入完成。加入水分离标题化合物,并收集所生成的沉淀。

[0134] 实施例3:2',4''-二-0-苯甲酰基-11-N-(4-叠氮丁基)-6-0-甲基红霉素A 11,12-环状氨基甲酸酯的制备。于25°C-35°C下,将DMF(50mL)加至10,11-脱水-2',4''-二-0-苯甲酰基-12-0-咪唑基羰基-6-0-甲基红霉素A(10g)中。将4-叠氮丁胺(4.4g)和DBU(1.5g)加至反应混合物中,于25°C-35°C下搅拌其直至反应完成。再用冷水处理混合物,收集所生成的固体沉淀。用二氯甲烷处理固体,随后萃取和除去溶剂,得到标题化合物。4-叠氮丁胺对10,11-脱水-2',4''-二-0-苯甲酰基-12-0-咪唑基羰基-6-0-甲基红霉素A的摩尔当量比任选择为从约4:1至约3:1。DBU对10,11-脱水-2',4''-二-0-苯甲酰基-12-0-咪唑基羰基-6-0-甲基红霉素A的摩尔比任选择为从约1:1至约0.75:1。

[0135] 实施例4:11-N-(4-叠氮丁基)-5-(2'-苯甲酰基德糖胺基)-3-羟基-6-0-甲基红霉素内酯A 11,12-环状氨基甲酸酯的制备。于25°C-35°C下,将丙酮(10mL)加至2',4''-二-0-苯甲酰基-11-N-(4-叠氮丁基)-6-0-甲基红霉素A 11,12-环状氨基甲酸酯(5g)中,得到透明溶液。将稀HCl(10mL)加至反应混合物,并于室温下搅拌24小时。反应完成后,用乙酸乙酯萃取和用氢氧化钠溶液处理反应混合物,得到标题化合物。

[0136] 实施例5:11-N-(4-叠氮丁基)-5-(2'-苯甲酰基德糖胺基)-3-氧代-6-0-甲基红霉素内酯A 11,12-环状氨基甲酸酯的制备。在室温冷至0°C、氮气下,将二氯甲烷(50mL)加至N-氯代琥珀酰亚胺(2g)中。于0°C、搅拌下,将二甲基硫醚(1.8mL)缓慢加至反应混合物中。于0°C、搅拌下,将溶解于二氯甲烷(20mL)中的11-N-(4-叠氮丁基)-5-(2'-苯甲酰基德糖胺基)-3-羟基-6-0-甲基红霉素内酯A 11,12-环状氨基甲酸酯11,12-环状氨基甲酸酯(5g)逐滴加至反应混合物中。冷却混合物至约-20°C,将三乙胺(4mL)的二氯甲烷(5mL)溶液加至反

应混合物并搅拌30分钟。在反应完成后,用饱和碳酸氢钠溶液处理它,分离有机层。蒸馏除去溶剂得到标题化合物。Plata等在Tetrahedron 60(2004),10171-10180中描述其它反应条件,其整个公开通过引用结合于本文。

[0137] 实施例5A:11-N-(4-叠氮丁基)-5-(2'-苯甲酰基德糖胺基)-3-氧代-6-0-甲基红霉素内酯A 11,12-环状氨基甲酸酯的制备。于10-15°C,在二氯甲烷中,用Dess-Martin过碘烷(periodinane)(170g,0.400moles)氧化11-N-(4-叠氮丁基)-5-(2'-苯甲酰基德糖胺基)-3-羟基-6-0-甲基红霉素内酯A 11,12-环状氨基甲酸酯(100g,0.1225moles)。20-25°C下搅拌反应混合物2hr。用5%氢氧化钠水溶液猝灭反应混合物。用水和饱和氯化钠溶液洗涤有机层。通过蒸馏有机层除去溶剂,自二异丙醚和己烷的混合物分离产物。过滤并于30-35°C真空干燥经分离的固体,得到标题化合物。Dess-Martin过碘烷对11-N-(4-叠氮丁基)-5-(2'-苯甲酰基德糖胺基)-3-羟基-6-0-甲基红霉素内酯A 11,12-环状氨基甲酸酯的摩尔当量比任选从约3.3:1至约1.3:1。

[0138] 实施例6:11-N-(4-叠氮丁基)-5-(2'-苯甲酰基德糖胺基)-3-氧代-2-氟-6-0-甲基红霉素内酯A,11,12-环状氨基甲酸酯的制备。向11-N-(4-叠氮丁基)-5-(2'-苯甲酰基德糖胺基)-3-氧代-6-0-甲基红霉素内酯A(5g)的四氢呋喃(400mL)溶液中加入7.3mL叔丁醇钾,随后加入2g N-氟代苯亚氨磺酰。在约1小时后,用水猝灭混合物,随后用二氯甲烷萃取。分离并浓缩有机层,得到标题化合物。

[0139] 实施例6B:实施例6:11-N-(4-叠氮丁基)-5-(2'-苯甲酰基德糖胺基)-3-氧代-2-氟-6-0-甲基红霉素内酯A,11,12-环状氨基甲酸酯的制备。于-20°C至-5°C下,向11-N-(4-叠氮丁基)-5-(2'-苯甲酰基德糖胺基)-3-氧代-6-0-甲基红霉素内酯A 11,12-环状氨基甲酸酯(100g)的四氢呋喃(2200mL)溶液中加入叔丁醇钾(28g),随后加入N-氟代苯亚氨磺酰(54g)。在约1小时后,用5%碳酸氢钠水溶液猝灭混合物。用水和饱和氯化钠溶液洗涤经分离的有机层。蒸馏除去溶剂,使残余原料自异丙醇和水的混合物中结晶,过滤并于40-45°C真空干燥,得到标题化合物。N-氟代苯亚氨磺酰对11-N-(4-叠氮丁基)-5-(2'-苯甲酰基德糖胺基)-3-氧代-6-0-甲基红霉素内酯A 11,12-环状氨基甲酸酯的摩尔当量比任选从约1.6:1至约1.2:1。溶剂(mL)对11-N-(4-叠氮丁基)-5-(2'-苯甲酰基德糖胺基)-3-氧代-6-0-甲基红霉素内酯A 11,12-环状氨基甲酸酯的比任选从约22:1至约17:1。

[0140] 实施例7:11-N-(3-氨基-苯-1-基甲基-[1,2,3]-三唑-1-基)丁基)-5-(2'-苯甲酰基德糖胺基)-3-氧代-2-氟-红霉素内酯A,11,12-环状氨基甲酸酯。室温下,将11-N-(3-氨基-苯-1-基甲基-[1,2,3]-三唑-1-基)丁基)-5-(2'-苯甲酰基德糖胺基)-3-氧代-2-氟-6-0-甲基红霉素内酯A,11,12-环状氨基甲酸酯(10g)、3-乙炔基苯胺(2.11g)、碘化铜(0.3g)和二异丙基乙胺(15.5g)放入乙腈(200mL)中并搅拌20小时。在反应完成后,用稀HCl猝灭并用二氯甲烷萃取反应混合物。有机层经碳酸氢盐溶液中和,干燥和浓缩,得到标题化合物。

[0141] 实施例7B:11-N-(3-氨基-苯-1-基甲基-[1,2,3]-三唑-1-基)丁基)-5-德糖胺基-3-氧代-2-氟-红霉素内酯A,11,12-环状氨基甲酸酯。25°C-30°C下,将11-N-(3-氨基-苯-1-基甲基-[1,2,3]-三唑-1-基)丁基)-5-(2'-苯甲酰基德糖胺基)-3-氧代-2-氟-6-0-甲基红霉素内酯A,11,12-环状氨基甲酸酯(100g)、3-乙炔基苯胺(20g)、碘化铜(10g)和二异丙基乙胺(155g)溶于乙腈(600mL)并搅拌12小时。3-乙炔基苯胺对11-N-(3-氨基-苯-1-基甲基-[1,2,3]-三唑-1-基)丁基)-5-(2'-苯甲酰基德糖胺基)-3-氧代-2-氟-6-0-甲基红霉素内

酯A,11,12-环状氨基甲酸酯的摩尔当量比任选从约1.5:1至约1.2:1。在反应完成后,将反应混合物倾入稀HCl中并用二异丙基醚萃取。用二氯甲烷萃取含水层。用含水碳酸氢钠中和二氯甲烷层,干燥(NaSO₄)和浓缩,得到标题化合物。将该原料加至甲醇(600mL)中,于50℃-55℃加热所生成的混合物12小时。用活性碳(10g)处理溶液,过滤和减压浓缩。使残余物溶解于水和EtOAc的混合物中。调节含水相的pH至约3.5。分离有机层,先后用乙酸乙酯(2次)、二异丙基醚(2次)萃取含水层。将所生成的含水层加至氨水(1000mL,约4%氨)。经过滤收集沉淀出的固体,用水洗涤,直到洗液的pH为约7-8,减压干燥,得到标题化合物。任选通过自乙醇再结晶进一步纯化该原料。

[0142] 实施例8:11-N-(3-氨基-苯-1-基甲基-[1,2,3]-三唑-1-基]丁基)-5-德糖胺基-3-氧代-2-氟-红霉素内酯A,11,12-环状氨基甲酸酯。使11-N-(3-氨基-苯-1-基甲基-[1,2,3]-三唑-1-基]丁基)-5-(2'-苯甲酰基德糖胺基)-3-氧代-2-氟-红霉素内酯A,11,12-环状氨基甲酸酯(6g)溶解于甲醇(60mL)并回流加热7小时。反应完成后,浓缩混合物,用二异丙基醚(30mL)稀释并于室温下搅拌2小时。过滤收集所生成的固体。任选经沉淀、结晶或层析纯化固体。任选通过加入酸使原料转化为盐,随后沉淀盐。原料分析表明标题化合物具有>98%纯度。重复实施例1-8,制备5kg实施例8的标题化合物的试样。确定大试样含有少于约0.1%的氨基苯基乙炔或约0.07%的氨基苯基乙炔。

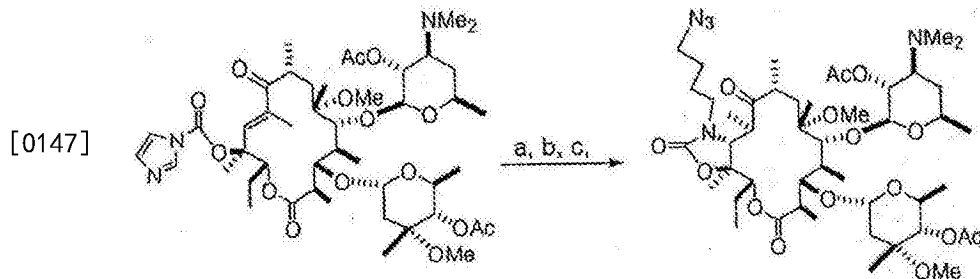
[0143] 实施例9:11-N-(3-氨基-苯-1-基甲基-[1,2,3]-三唑-1-基]丁基)-5-德糖胺基-3-氧代-2-氟-红霉素内酯A,11,12-环状氨基甲酸酯的纯化。将硅酸镁载体(21kg)装入含有63L乙酸乙酯的柱。使1.4kg11-N-(3-氨基-苯-1-基甲基-[1,2,3]-三唑-1-基]丁基)-5-德糖胺基-3-氧代-2-氟-红霉素内酯A,11,12-环状氨基甲酸酯的14L乙酸乙酯和0.7L乙腈溶液通过柱。收集洗脱液。使乙酸乙酯(112L)通过柱,使洗脱液与第一个流分合并。额外重复该过程4次。浓缩经合并的洗脱液,通过加热至50-55℃使残余物溶解于39L乙醇。减少体积至约22L并冷却至25-30℃。搅拌溶液5-6小时。收集并用冷乙醇洗涤生成的固体。通过加热至40-45℃,使湿饼溶解于乙酸乙酯/乙腈溶液(每公斤湿饼15L/0.5L)。向溶液中加入额外的乙酸乙酯(每公斤湿饼20L)。使该溶液通过硅酸镁载体柱(15kg/kg湿饼)。收集洗脱液。用乙酸乙酯填充柱(每公斤湿饼80L)。收集洗脱液并与第一次的洗脱液合并。浓缩经合并的洗脱液,通过加热至50-55℃使残余物溶解于39L乙醇。使体积减少至约22L并冷却至25-30℃。搅拌溶液5-6小时。收集并用冷乙醇洗涤所生成的固体。将滤饼加至冷却至10-15℃的50L水中。于10-15℃下,缓慢加入浓HCl(0.97L),得到透明溶液。过滤溶液。于10-25℃下,将滤液缓慢加至氨水溶液(0.79L氨的28L水溶液)。搅拌所生成的混合物30分钟,经离心收集固体。于45-50℃下干燥固体,直到含水量不超过1.5%。

[0144] 实施例9A:任选通过使原料溶解于最少量的溶剂并向混合物中加酸,形成自溶剂沉淀出或在向酸化混合物中加入第二种溶剂后沉淀出的固体,纯化11-N-(3-氨基-苯-1-基甲基-[1,2,3]-三唑-1-基]丁基)-5-德糖胺基-3-氧代-2-氟-红霉素内酯A,11,12-环状氨基甲酸酯。

[0145] 实施例10:4-叠氮-丁胺的制备。使1,4-二溴丁烷溶解于热DMF中并经叠氮化钠(3摩尔当量)处理。反应完成后,用水稀释反应混合物,将1,4-二叠氮基-丁烷萃取进甲基叔丁基醚中。将三苯膦(1.08摩尔当量)加至1,4-二叠氮基-丁烷溶液。当反应完成时,用5%盐酸稀释混合物,直到水解完成。分离酸性含水层,用稀氢氧化钠碱化。将所生成的产物萃取进

二氯甲烷中。分离有机层，并减压浓缩，得到标题原料。任选制备对叠氮化钠的摩尔当量比为从约1:3至约1:5的1,4-二叠氮基-丁烷。任选用还原剂，例如，硼氢化钠将1,4-二叠氮基-丁烷还原为4-叠氮基-丁胺。

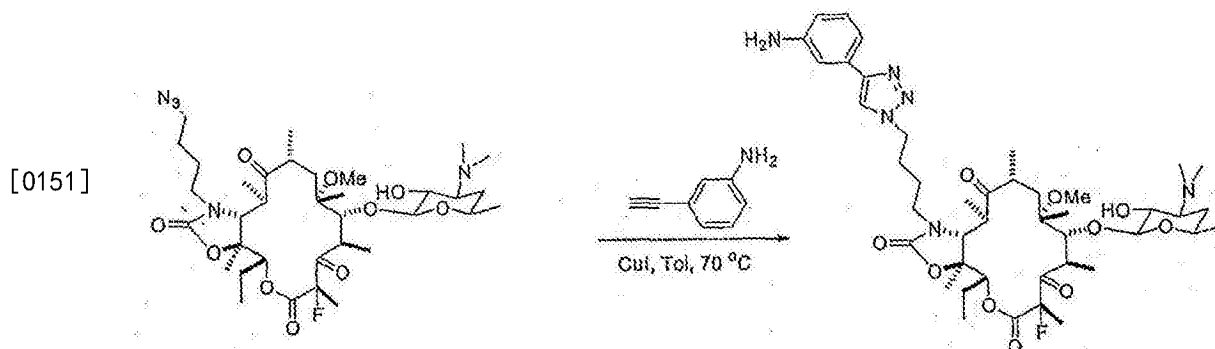
[0146] 比较实施例1. Romero等在Tetrahedron letters, 46:1483-1487(2005)中所描述的制备大环内酯的方法如下所示：



[0148] (a)4-氨基丁-1-醇, DMF; (b)TsCl, 吡啶; (c)NaN₃, DMF, 80 °C。

[0149] 在该实施例中，首先通过使C-12上的经活化的酰化烯丙基醇与4-氨基-1-丁醇反应，随后用对甲苯磺酰氯活化侧链羟基，最后与NaN₃反应，引入叠氮化物侧链，制备相应的侧链叠氮化物(全面参见，美国专利申请公布号2006/0100164)。该比较方法需要至少两个步骤才能将叠氮基引至侧链。

[0150] 比较实施例2. Liang等和Romero等(Tetrahedron letters, 46:1483-1487(2005))所描述的制备大环内酯的方法如下所示：



[0152] 其中在未保护的德糖胺上进行Huisgen反应。发现保护的缺乏导致副产物的形成。还令人惊讶地发现，试剂3-氨基苯基乙炔难以从未保护的最终产物三唑中除去。进一步发现，Huisgen环化中，相应2'-乙酰基保护衍生物向1,2,3-三唑的转化导致乙酰基同时从德糖胺糖迁移至侧链苯胺片段的氨基，生成不想要的产物，相应地降低得率，而需要后继的纯化步骤。