



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101074252 B

(45) 授权公告日 2011.06.15

(21) 申请号 200710015050.7

(22) 申请日 2007.06.22

(73) 专利权人 山东大学

地址 250012 山东省济南市历下区文化西路  
44 号

(72) 发明人 马淑涛 戚瑞卿 姜红祥 焦波

(74) 专利代理机构 济南金迪知识产权代理有限  
公司 37219

代理人 许德山

(51) Int. Cl.

C07H 17/08 (2006.01)

A61K 31/7052 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

审查员 刘芳

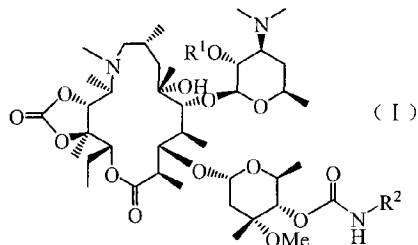
权利要求书 2 页 说明书 8 页

(54) 发明名称

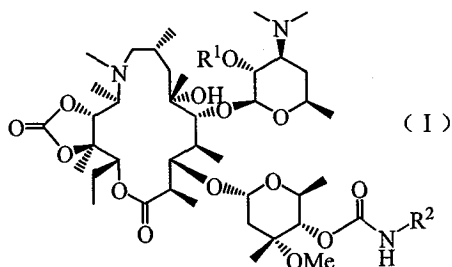
11,12-环碳酸酯-阿奇霉素 4"-氨基甲酸酯  
衍生物、制备方法及其药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及具有通式 (I) 的化合物及其与  
无机和有机酸类药物上可接受的加成盐,属于来  
自阿奇霉素的新型 15 元大环内酯衍生物类。其  
中, R<sub>1</sub>代表是氢、乙酰基或苯甲酰基, R<sup>2</sup>代表脂  
肪烃基、取代芳香脂肪烃基或取代芳杂环脂肪  
烃基。本发明还涉及其制备的方法、药物组合  
物和及药物组合物用于治疗细菌感染的用途。

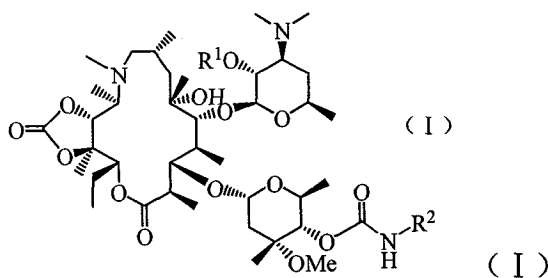


1. 通式 ( I ) 代表的化合物或与无机和有机酸类药物上可接受的加成盐,



其中  $R^1$  代表氢、乙酰基或苯甲酰基,  $R^2$  代表苄基、4- 氟苄基、4- 甲氧基苄基、 $\beta$ - 苯乙基、2- 氯苯乙基、4- 羟基苯乙基、2-(3,4- 亚甲二氧苯基) 乙基、丙基、丙烯基、丁基、戊基、异丙基、环己基或 6- 氨基己基。

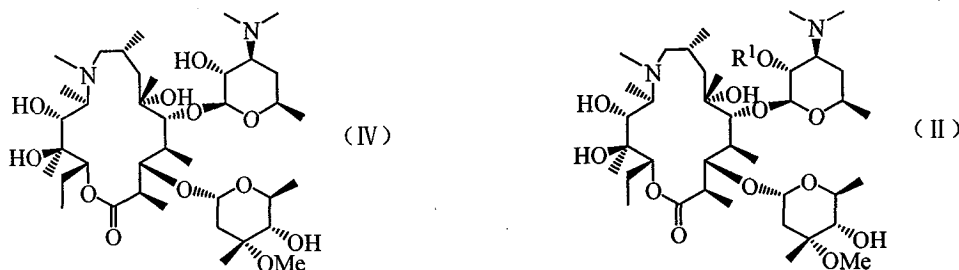
2. 权利要求 1 所述通式 ( I ) 化合物的制备方法,



其中  $R^1$ 、 $R^2$  的含义与权利要求 1 相同;

步骤如下:

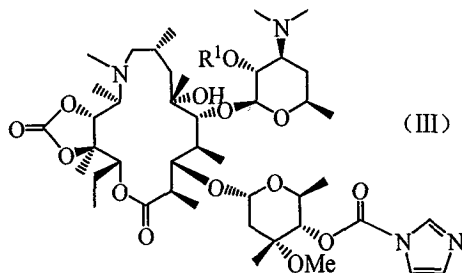
(1) 将通式 ( IV ) 阿奇霉素与酰化试剂, 在无机或有机碱存在下, 以丙酮、乙酸乙酯、四氢呋喃或二氯甲烷的作为溶剂, 于  $0 \sim 40^\circ\text{C}$  的温度下进行反应, 生成具有通式 ( II ) 的化合物:



其中  $R^1$  代表乙酰基或苯甲酰基,

酰化试剂为醋酐、醋酸, 乙酰氯, 苯甲酸酐, 苯甲酸或苯甲酰氯;

(2) 将具有通式 ( II ) 的化合物在惰性溶剂中, 在无机或有机碱存在下, 与  $N, N'$ - 二羰基咪唑于  $0 \sim 110^\circ\text{C}$  反应  $2 \sim 72\text{h}$ , 生成具有通式 ( III ) 的化合物;



其中  $R^1$  代表乙酰基或苯甲酰基,

(3) 上述通式 (III) 的化合物与  $R^2NH_2$ , 在溶剂 N, N- 二甲基甲酰胺、四氢呋喃、乙腈、乙腈 - 水之一或它们的混合溶剂中反应, 催化剂 1, 8- 二氮杂二环 (5. 4. 0) - 十一烷 - 7- 烯, 于  $0 \sim 65^\circ C$  反应  $2 \sim 24h$ , 生成通式 (I) 的化合物其中, 式 (I) 的化合物  $R^1$  代表乙酰基或苯甲酰基, 式 (I) 的化合物及  $R^2NH_2$  中  $R^2$  的含义与权利要求 1 相同;

(4) 当通式 (I) 产物的  $R^1$  为乙酰基或苯甲酰基时, 进一步在甲醇溶剂中醇解脱去  $2'$  - 位上的酰基保护基, 得  $R^1$  为氢的通式 (I) 的化合物。

3. 如权利要求 2 所述的制备方法, 其特征在于步骤 (1) 中酰化试剂与阿奇霉素的摩尔比  $1 : 1 \sim 5$ 。

4. 如权利要求 2 所述的制备方法, 其特征在于步骤 (1) 中酰化试剂是醋酐, 有机碱是三乙胺, 溶剂是二氯甲烷。

5. 如权利要求 2 所述的制备方法, 其特征在于步骤 (1) 是在  $25^\circ C$  条件下进行反应  $3 \sim 24$  小时。

6. 如权利要求 2 所述的制备方法, 其特征在于步骤 (1) 中产物后处理方法如下: 在碱介质中,  $pH 8.0 \sim 10.0$  下萃取, 通过分离有机层并蒸干溶剂来分离产物。

7. 如权利要求 2 所述的制备方法, 其特征在于步骤 (2) 中控制通式 (II) 的化合物与 N, N' - 二羰基咪唑的摩尔比  $1 : 1 \sim 6$ 。

8. 如权利要求 2 所述的制备方法, 其特征在于步骤 (2) 是在  $110^\circ C$  温度下反应  $2h$ , 惰性溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃或甲苯, 所述的无机碱选自碳酸氢钠、碳酸钠或碳酸钾, 所述的有机碱选自三乙胺、吡啶或 4- 二甲氨基吡啶。

9. 用于治疗人体和动物中细菌感染的药物组合物, 包括抗菌有效量的权利要求 1 的通式 (I) 的化合物或其药物上可接受的加成盐与药物上可接受的载体。

## 11,12-环碳酸酯-阿奇霉素4''-氨基甲酸酯衍生物、制备方法及其药物组合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及阿奇霉素衍生物及其制备,尤其涉及11,12-环碳酸酯-阿奇霉素4''-氨基甲酸酯衍生物、制备方法及其药物组合物。

### 背景技术

[0002] 大环内酯抗生素是一类可口服、对呼吸道感染致病菌有抗菌活性的抗生素。红霉素作为第一代大环内酯抗生素,曾经得到广泛应用,然而由于对酸介质不稳定性致使其应用受到限制。以阿奇霉素为代表的第二代大环内酯抗生素解决了此问题,并在药效和药物动力学方面有了极大改善。阿奇霉素(9-脱氧-9a-甲基-9a-氮杂-9a-高红霉素A)是Bright(美国专利US 4,474,768)和Kobrehel(美国专利US 4,517,357)等发现的第一个15元大环内酯抗生素。它是红霉素经脗化、贝克曼重排于内酯环上引入一个氮原子,然后经还原、甲基化而得到的一类特殊大环内酯抗生素。其突出特点是:对酸性介质稳定、组织渗透性好、血浆半衰期长、临床适应症广、疗效显著和不良反应少。特别是阿奇霉素具有更广泛的抗菌谱,具有抑制多种革兰氏阳性球菌、支原体、衣原体及嗜肺军团菌的活性,尤其是对一些重要的革兰阴性杆菌如流感嗜血杆菌等具有良好的抗菌活性,弥补了大环内酯抗生素在抗革兰阴性菌方面的不足。但是,抗生素的广泛使用,特别是不当使用,致使细菌耐药性逐年增加。细菌耐药性产生的直接后果是削弱抗生素的有效性,限制治疗方案的选择,严重影响临床疗效,甚至导致治疗失败。因此,细菌的耐药性已成为临床上迫切需要解决的关键问题。

[0003] 氨基甲酸酯类化合物是1998年报道的又一类新型大环内酯类衍生物。该类化合物是在大环内酯克拉定糖的4''位引入氨基甲酸酯侧链而得到的。抗菌活性与酮内酯和酰内酯相似,而且不受耐药菌携带的基因种类的影响。目前,已报道的阿奇霉素4''-氨基甲酸酯衍生物主要是在阿奇霉素4''位引入不同长度的氨基甲酸酯侧链,侧链的另一端与喹诺酮衍生物的7位相连(世界专利W02004101589、W02005108413、W02006050941、W02006050942、W02006050943等)。

[0004] 大环内酯11,12位羟基的结构修饰也是当前一个研究热点。11,12位羟基的修饰不仅可以阻止分子内的缩酮化增加稳定性,而且还可增强抗菌活性。例如,11,12-环碳酸酯红霉素(ECC)(商品名为Davercin)的体内外抗菌活性均优于红霉素,体外抗菌活性可与罗红霉素、克拉霉素、地红霉素、阿奇霉素等新一代红霉素衍生物相媲美,体内疗效与罗红霉素相当。目前,阿奇霉素11,12-环碳酸酯衍生物的合成主要利用碳酸二乙酯(ethylenecarbonate)进行合成(S. Djokic et al. J. Chem. Res. (S) 1988, 152)。11,12-环碳酸酯-阿奇霉素的4''位引入不同长度的氨基甲酸酯侧链(世界专利W02004101585、W02004101587、W02004101589、W02006050941、W02006050942、W02006050943)、磺酸酯侧链(世界专利W02006050940)或醚侧链(世界专利W02006050942),侧链的另一端与喹诺酮衍生物的7位相连。

[0005] 根据公知和确定的现有技术,迄今为止还没有描述过来自 11,12-环碳酸酯-阿奇霉素 4''-氨基甲酸酯衍生物、涉及其制备的中间产物衍生物及方法、涉及其与无机或有机酸的药物上可接受的加成盐、涉及药物组合物的制备方法以及药物组合物用于治疗细菌感染的用途。

### 发明内容

[0006] 本发明提供一种 11,12-环碳酸酯阿奇霉素 4''-氨基甲酸酯衍生物、制备方法及其药物组合物。

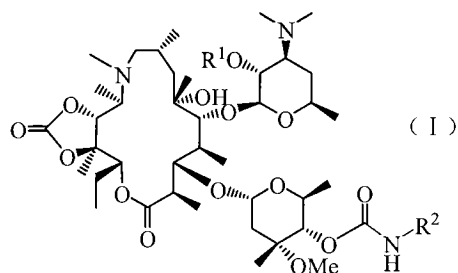
[0007] 本发明还提供 11,12-环碳酸酯-阿奇霉素 4''-氨基甲酸酯衍生物制备所涉及的中间产物衍生物。

[0008] 本发明还提供 11,12-环碳酸酯-阿奇霉素 4''-氨基甲酸酯衍生物的药物组合物的用途。

[0009] 一、11,12-环碳酸酯-阿奇霉素 4''-氨基甲酸酯衍生物

[0010] 本发明的 11,12-环碳酸酯-阿奇霉素 4''-氨基甲酸酯衍生物,具有如下通式 (I) 及其与无机和有机酸类形成的可接受的加成盐:

[0011]



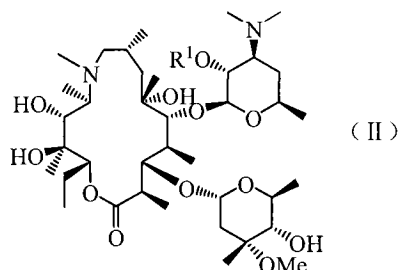
[0012] 其中,  $R^1$  代表氢、乙酰基或苯甲酰基,  $R^2$  代表脂肪烃基、取代芳香脂肪烃基或取代芳杂环脂肪烃基。

[0013] 优选的,  $R^2$  是苄基、4-氟苄基、4-甲氧基苄基、 $\beta$ -苄乙基、2-氯苄乙基、4-羟基苄乙基、2-(3,4-亚甲二氧苄基)乙基、丙基、丙烯基、丁基、戊基、异丙基、环己基、3-氨基丙基或 6-氨基丙基等。

[0014] 二、11,12-环碳酸酯-阿奇霉素 4''-氨基甲酸酯衍生物制备所用的中间体

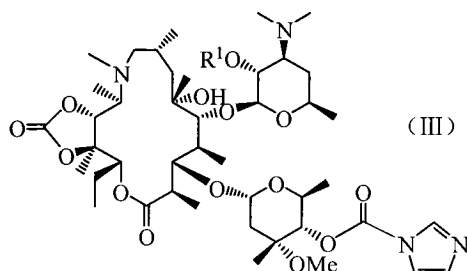
[0015] 第一中间体具有如下通式 (II): 其中  $R^1$  代表乙酰基或苯甲酰基。

[0016]



[0017] 第二中间体具有如下通式 (III): 其中  $R^1$  代表乙酰基或苯甲酰基。

[0018]

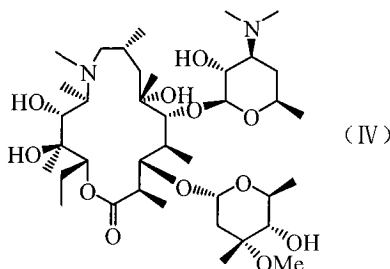


[0019] 三、11,12-环碳酸酯-阿奇霉素4''-氨基甲酸酯衍生物的制备方法

[0020] 本发明的11,12-环碳酸酯-阿奇霉素4''-氨基甲酸酯衍生物的制备方法,步骤如下:

[0021] 1. 将通式(IV)的阿奇霉素的2'-OH酰化保护,酰化试剂用醋酐、醋酸、乙酰氯、苯甲酸酐、苯甲酸、苯甲酰氯等,在无机或有机碱类存在下,以丙酮、乙酸乙酯、四氢呋喃或二氯甲烷为溶剂,于0~40°C的温度下进行反应,生成具有上述通式(II)的化合物。

[0022]



[0023] 2. 将通式(II)的化合物与CDI(N,N'-二羰基咪唑)在惰性溶剂中,在无机或有机碱存在下,于30~110°C反应2~24h,生成具有通式(III)的化合物。

[0024] 3. 上述通式(III)的产物与脂肪胺,芳香胺或芳杂胺,在溶剂N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、乙腈、乙腈-水之一或它们的混合溶剂中反应,催化剂1,8-二氮杂二环(5.4.0)十一稀-7(DBU),0~65°C反应2~24h;生成通式(I)的化合物;其中R<sup>1</sup>代表乙酰基或苯甲酰基,同时R<sup>2</sup>代表脂肪烃基、取代芳香脂肪烃基或取代芳杂环脂肪烃基。

[0025] 4. 当上述通式(I)产物的R<sup>1</sup>为乙酰基或苯甲酰基时,进一步在低级醇类溶剂中醇解脱去2'-位上的酰基,产生R<sup>1</sup>为氢的通式(I)的化合物。

[0026] 优选的,上述步骤1中酰化试剂与阿奇霉素的摩尔比1:1~5,优选1:3。

[0027] 上述步骤1中:优选的乙酰化试剂是醋酐。

[0028] 上述步骤1中:优选的有机碱是三乙胺。

[0029] 上述步骤1中:优选的溶剂是二氯甲烷。

[0030] 上述步骤1中:优选在25°C进行反应3~24小时。

[0031] 优选的,上述步骤1中产物的后处理方法如下:在碱介质中,优选在pH8.0~10.0下萃取,通过分离有机层并蒸干溶剂来分离产物。必要时,再通过重结晶(丙酮-水)或使用二氯甲烷-甲醇(20:1)系统的硅胶柱层析进行纯化,可产生色谱均相的具有R<sub>f</sub>值为0.522的通式(II)的化合物。

[0032] 优选的,上述步骤2中:控制通式(II)的化合物与CDI(N,N'-二羰基咪唑)的摩尔比1:1~6,优选1:4摩尔比。

[0033] 优选的,上述步骤2中在110°C温度下反应2h,可产生90%以上的通式(III)的化合物。

- [0034] 上述步骤 2 中的惰性溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃或甲苯, 优选甲苯。
- [0035] 上述步骤 2 中所述的无机碱选自碳酸氢钠、碳酸钠或碳酸钾, 所述的有机碱选自三乙胺、吡啶或 4-二甲氨基吡啶, 进一步优选三乙胺。
- [0036] 上述步骤 3 中的反应溶剂优选 N, N-二甲基甲酰胺。
- [0037] 上述步骤 4 中的低级醇优选甲醇。
- [0038] 上述通式 (I) 化合物至少与等摩尔量的无机或有机酸在惰性溶剂中反应, 获得的药物上可接受的加成盐, 也属于本发明的目标化合物。
- [0039] 上述无机酸选自盐酸、氢碘酸、硫酸或磷酸。
- [0040] 上述有机酸选自乙酸、丙酸、三氟乙酸、马来酸、富马酸、乳糖酸、柠檬酸、硬脂酸、琥珀酸、乙基琥珀酸、甲磺酸、苯甲磺酸、对苯甲磺酸或月桂基磺酸。
- [0041] 如果加成盐在惰性溶剂中是可溶的, 一般通过用非溶剂沉淀、溶剂蒸发或冻干法来分离加成盐。
- [0042] 如果所得的加成盐在惰性溶剂中是不溶的, 可通过过滤来分离所述的加成盐。
- [0043] 以上反应中没有限定用量的组分, 均按该类反应的现有技术即可。
- [0044] 四、药物组合物
- [0045] 本发明的 11,12-环碳酸酯-阿奇霉素 4''-氨基甲酸酯衍生物的药物组合物, 该组合物包括抗菌有效量的通式 (I) 的化合物或其药物上可接受的加成盐, 以及药物上可接受的载体。其药物组合物有效量以相应 11,12-环碳酸酯-阿奇霉素 4''-氨基甲酸酯衍生物折算。
- [0046] 五、应用
- [0047] 11,12-环碳酸酯-阿奇霉素 4''-氨基甲酸酯衍生物的药物组合物用于抗细菌感染的用途。采用试管二倍稀释法测定了部分目标化合物对肺炎链球菌、混合型耐药肺炎链球菌 (MLS<sub>B</sub>+M) 的体外抗菌活性。测定结果见表 1。
- [0048] 表 1: 部分 11,12-环碳酸酯-阿奇霉素 4''-氨基甲酸酯衍生物体外抗菌活性

化合物	肺炎链球菌	(MLS <sub>B</sub> +M) 混合型耐 药肺炎链球菌
	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )
a	<0.03	8
b	0.06	4
[0049] c	<0.03	16
d	0.06	2
e	0.06	2
f	<0.03	4
g	<0.03	2
h	0.06	16
i	0.125	128
j	0.125	16

	k	0.06	16
	l	0.25	128
	m	0.06	32
[0050]	ERY	<0.03	>256
	CLA	<0.03	128
	AZI	<0.03	256

[0051] 其中 ERY 为红霉素, CLA 为克拉霉素, AZI 为阿奇霉素。a ~ m 依次代表化合物 4''-O-苄基氨基甲酰基-阿奇霉素 11,12-环碳酸酯、4''-O-(4-氟苄基-氨基甲酰基)-阿奇霉素 11,12-环碳酸酯、4''-O-(4-甲氧基苄基-氨基甲酰基)-阿奇霉素 11,12-环碳酸酯、4''-O-( $\beta$ -苄乙基-氨基甲酰基)-阿奇霉素 11,12-环碳酸酯、4''-O-(2-氯苄乙基-氨基甲酰基)-阿奇霉素 11,12-环碳酸酯、4''-O-((4-羟基-苄乙基)-氨基甲酰基)-阿奇霉素 11,12-环碳酸酯、4''-O-(2-(3,4-亚甲二氧苯基)乙基-氨基甲酰基)-阿奇霉素 11,12-环碳酸酯、4''-O-丙基氨基甲酰基-阿奇霉素 11,12-环碳酸酯、4''-O-丙烯基氨基甲酰基-阿奇霉素 11,12-环碳酸酯、4''-O-丁基氨基甲酰基-阿奇霉素 11,12-环碳酸酯、4''-O-戊基氨基甲酰基-阿奇霉素 11,12-环碳酸酯、4''-O-异丙基氨基甲酰基-阿奇霉素 11,12-环碳酸酯、4''-O-环己基氨基甲酰基-阿奇霉素 11,12-环碳酸酯。

[0052] 由表 1 可知,所列的目标化合物 a ~ m 对敏感肺炎链球菌表现出较强的抗菌活性,其中部分化合物对混合型耐药肺炎链球菌 (MLS<sub>B</sub>+M) 产生抗菌活性。

### 具体实施方式

[0053] 通过下列实施例来举例说明本方法,它们不以任何方式来限定本发明的范围。

[0054] 实施例 1:第一中间体的制备

[0055] a) 2'-O-乙酰基-阿奇霉素的制备

[0056] 将阿奇霉素 (2.0g, 2.67mmol) 溶解于无水二氯甲烷 (20mL), 加入醋酐 (0.75mL, 7.96mmol) 和三乙胺 (3.00mL, 21.6mmol), 室温搅拌 24h。反应完毕后, 加入等体积 5% 碳酸氢钠溶液, 分液, 二氯甲烷提取 (10mL×2), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸干, 得白色泡沫状固体, 丙酮-水 (2 : 1) 重结晶得白色目标产物 (1.84g), 收率 92%。熔点 167 ~ 170°C, R<sub>f</sub> 为 0.522 (展开剂为二氯甲烷 : 甲醇 = 10 : 1)。分子式为 C<sub>40</sub>H<sub>74</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub>, 分子量为 791.0, MS 为 792.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0057] b) 2'-O-苯甲酰基-阿奇霉素的制备

[0058] 将阿奇霉素 (2.0g, 2.67mmol) 溶解于无水二氯甲烷 (20mL), 室温下加入 95% 的苯甲酸酐 (1.25g, 5.34mmol) 和三乙胺 (0.74ml, 5.33mmol), 室温搅拌 48h。加入饱和碳酸氢钠 (15ml), 搅拌 20min, 静置分层, 有机层分别用水和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸除溶剂, 蒸至浆状, 加入热的正己烷-乙酸乙酯 (20 : 1), 有白色固体析出, 过滤, 正己烷洗涤, 真空干燥, 得 1.81g, 收率 95.5%。熔点 181 ~ 184°C, R<sub>f</sub> 为 0.585 (展开剂为二氯甲烷 : 甲醇 = 10 : 1)。分子式为 C<sub>45</sub>H<sub>76</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub>, 分子量为 853.0, MS 为 853.9 (M+H<sup>+</sup>)。

[0059] 实施例 2:第二中间体 4''-O-(1-H-咪唑-1-羰基)-2'-O-乙酰基-阿奇霉素 11,12-环碳酸酯的制备



[0060] 将 2'-O-乙酰基-阿奇霉素溶解 (1.5g, 1.90mmol) 于无水甲苯 (20mL), 加入三乙胺 (0.60mL, 4.33mmol) 和 CDI (N, N'-二羰基咪唑) (1.23 g, 7.6mmol), 110°C 加热搅拌 2h。反应完毕后, 加入饱和碳酸氢钠溶液 (40mL), 分液, 甲苯提取 (6mL×2), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸干, 得白色泡沫状固体 1.65g, 收率 95.5%。熔点 117~120°C,  $R_f$  为 0.610 (展开剂为二氯甲烷: 甲醇 = 10 : 1)。分子式为  $C_{45}H_{74}N_4O_{15}$ , 分子量为 911.1, MS 为 912.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0061] 实施例 3: 目标产物 11, 12-环碳酸酯-阿奇霉素 4''-氨基甲酸酯衍生物的制备

[0062] a) 4''-O-丙基-氨基甲酰基-2'-O-乙酰基-阿奇霉素 11, 12-环碳酸酯 (目标产物) 的制备

[0063] 将 4''-O-(1-H-咪唑-1-羰基)-2'-O-乙酰基-阿奇霉素 11, 12-环碳酸酯 (1.5g, 1.65mmol) 溶解于 N, N-二甲基甲酰胺 (DMF) (15mL) 中, 加入 DBU (0.33mL, 2.25mmol) 和正丙胺 (0.25mL, 2.25mmol), 室温搅拌 12h。反应完毕后, 加入水 (30mL), 乙酸乙酯 (15mL×3) 萃取, 合并有机层, 饱和食盐水 (15mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸干得白色泡沫固体 1.35g, 收率 91.0%。 $R_f$  为 0.621 (展开剂为二氯甲烷: 甲醇 = 10 : 1), 分子式为  $C_{45}H_{79}N_3O_{15}$ , 分子量为 902.0, MS 903.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0064] b) 4''-O-苄基-氨基甲酰基-2'-O-乙酰基-阿奇霉素 11, 12-环碳酸酯的制备

[0065] 将 4''-O-(1-H-咪唑-1-羰基)-2'-O-乙酰基-阿奇霉素 11, 12-环碳酸酯 (1.5g, 1.65mmol) 溶解于 N, N-二甲基甲酰胺 (DMF) (15mL) 中, 加入 DBU (0.33mL, 2.25mmol) 和苄胺 (0.25mL, 2.25mmol), 室温搅拌 12h。反应完毕后, 加入水 (30mL), 乙酸乙酯 (15mL×3) 萃取, 合并有机层, 饱和食盐水 (15mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸干得白色泡沫固体 1.45g, 收率 92.5%。 $R_f$  为 0.610 (展开剂为二氯甲烷: 甲醇 = 10 : 1), 分子式为  $C_{49}H_{79}N_3O_{15}$ , 分子量 950.1, MS 951.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0066] c) ''-O-(2-(3, 4-亚甲二氧苯基)乙基)-氨基甲酰基-2'-O-乙酰基-阿奇霉素 11, 12-环碳酸酯的制备

[0067] 将 4''-O-(1-H-咪唑-1-羰基)-2'-O-乙酰基-阿奇霉素 11, 12-环碳酸酯 (1.5g, 1.65mmol) 溶解于 N, N-二甲基甲酰胺 (DMF) (15mL) 中, 加入 DBU (0.33mL, 2.25mmol) 和胡椒乙胺 (0.22mL, 2.25mmol), 室温搅拌 12h。反应完毕后, 加入水 (30mL), 乙酸乙酯 (15mL×3) 萃取, 合并有机层, 饱和食盐水 (15mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸干得白色泡沫固体 1.53g, 收率 92.0%。 $R_f$  为 0.605 (展开剂为二氯甲烷: 甲醇 = 10 : 1), 分子式为  $C_{51}H_{81}N_3O_{17}$ , 分子量为 1008.2, MS 1009.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0068] d) 4''-O-(6-氨基己基)-氨基甲酰基-2'-O-乙酰基-阿奇霉素 11, 12-环碳酸酯的制备

[0069] 将己二胺 (0.35g, 3.00mmol) 和 DBU (0.33mL, 2.25mmol) 溶解于 N, N-二甲基甲酰胺 (DMF) (15mL), 室温搅拌, 分次加入 4''-O-(1-H-咪唑-1-羰基)-2'-O-乙酰基-阿奇霉素 11, 12-环碳酸酯 (1.33g, 1.50mmol), 反应 12h。反应完毕后, 加入水 (30mL), 乙酸乙酯 (15mL×3) 萃取, 合并有机层, 饱和食盐水 (15mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸干得白色泡沫固体 1.28g, 收率 89.9%。 $R_f$  为 0.485 (展开剂为二氯甲烷: 甲醇: 三乙胺 = 20 : 100 : 1), 分子式为  $C_{48}H_{86}N_4O_{15}$ , 分子量为 959.2, MS 为 960.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0070] 其它更多的实施例可采用与实施例 3 相同的方法, 所不同的是用其它脂肪胺、取

代芳香脂肪胺、取代芳杂脂肪胺代替实施例 3a) 中的丙胺、b) 中的苄胺、c) 中的胡椒乙胺或 d) 中的己二胺。

[0071] 实施例 4: 脱去 2' - 位上的酰基的目标产物 11, 12- 环碳酸酯 - 阿奇霉素 4'' - 氨基甲酸酯衍生物的制备

[0072] a) 4'' - 0- 丙基 - 氨基甲酰基 - 阿奇霉素 11, 12- 环碳酸酯 (目标产物) 的制备

[0073] 将 4'' - 0- 丙基 - 氨基甲酰基 - 2' - 0- 乙酰基 - 阿奇霉素 11, 12- 环碳酸酯 (1.35g) 溶解于甲醇 (15mL) 中, 55℃ 搅拌 20h, 减压蒸干得白色泡沫状固体。硅胶柱层析 (洗脱剂为二氯甲烷: 甲醇 = 20 : 1), 得白色泡沫状固体 (1.00g), 收率 92.4%。熔点 202 ~ 205℃,  $R_f$  为 0.635 (展开剂为二氯甲烷: 甲醇 = 5 : 1)。IR (KBr): 3435, 2971, 2935, 2875, 2830, 2788, 1815, 1730, 1631, 1508, 1458, 1379, 1354, 1336, 1300, 1260, 1166, 1110, 1088, 1074, 1047, 1015  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 5.05 (d, 1H, 1' -CH), 4.88 (d, 1H, 1'' -CH), 4.83 (m, 1H, 13-CH), 4.56 (m, 2H, 5'' -CH, 4'' -CH), 4.45 (m, 1H, 2' -CH), 4.38 (m, 2H, 5' -CH, 11-CH), 3.65 (m, 1H, 3-CH), 3.62 (d, 1H, 10-CH), 3.32 (s, 3H, 3'' -OCH<sub>3</sub>), 3.16 (m, 3H, 5-CH, 3' -CH, 2-CH), 2.80 (m, 2H, 4'' -OCONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.44 (d, 1H, 9b-CH), 2.38 (dd, 1H, 4-CH), 2.19 (s, 6H, 3'' -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.05-2.02 (m, 2H, 9a-CH and 2'' b-CH), 1.82 (s, 3H, 9a-NCH<sub>3</sub>), 1.66 (m, 2H, 8-CH and 4' b-CH), 1.60 (m, 1H, 2'' a-CH), 1.57 (dd, 1H, 4' a-CH), 1.28-1.25 (m, 7H, 4'' -OCONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 7b-CH, 12-CH<sub>3</sub> and 7a-CH), 1.22-1.20 (m, 8H, 13-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 5' -CH<sub>3</sub>, 5'' -CH<sub>3</sub>), 1.17 (s, 6H, 3'' -CH<sub>3</sub>, 2-CH<sub>3</sub>), 1.07-1.06 (d, 6H, 10-CH<sub>3</sub>, 6-CH<sub>3</sub>), 0.93-0.84 (m, 12H, 8-CH<sub>3</sub>, 4-CH<sub>3</sub>, 4'' -OCONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> and 13-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); MS: m/z calcd. for C<sub>43</sub>H<sub>77</sub>N<sub>3</sub>O<sub>14</sub> 860.1; found (M+1)<sup>+</sup> 961.1.

[0074] b) 4'' - 0- 苄基 - 氨基甲酰基 - 阿奇霉素 11, 12- 环碳酸酯的制备

[0075] 将 4'' - 0- 苄基 - 氨基甲酰基 - 2' - 0- 乙酰基 - 阿奇霉素 11, 12- 环碳酸酯 (1.35g) 溶解于甲醇 (15mL) 中, 55℃ 搅拌 20h, 减压蒸干得白色泡沫状固体。硅胶柱层析 (洗脱剂为二氯甲烷: 甲醇 = 20 : 1), 得白色泡沫状固体 (1.20g), 收率 93.0%。熔点 202 ~ 205℃,  $R_f$  为 0.628 (展开剂为二氯甲烷: 甲醇 = 5 : 1); IR (KBr): 3435, 2973, 2936, 2880, 2830, 2788, 1818, 1731, 1634, 1506, 1455, 1380, 1352, 1337, 1300, 1236, 1166, 1110, 1075, 1046, 1015  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 7.34 (m, 2H, HAr), 7.28 (m, 3H, HAr), 5.15 (d, 1H, 1' -CH), 5.09 (d, 1H, 1'' -CH), 4.90 (m, 1H, 13-CH), 4.61 (d, 1H, 11-CH), 4.48-4.35 (m, 6H, 4'' -CH, 5'' -CH, 2' -CH, CH<sub>2</sub>Ar, 5' -CH and 3-CH), 3.61-3.60 (m, 2H, 10-CH, 5-CH), 3.32 (s, 3H, 3'' -OCH<sub>3</sub>), 2.88 (m, 2H, 2-CH and 3' -CH), 2.44-2.33 (m, 7H, 3'' -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 1H, 9b-CH), 2.20 (s, 3H, 9a-NCH<sub>3</sub>), 2.18 (m, 1H, 4-CH), 2.02 (m, 2H, 9a-CH and 2'' b-CH), 1.92 (m, 2H, 8-CH, 2'' a-CH), 1.83 (m, 2H, 4' b-CH and 7a-CH), 1.67 (m, 2H, 7b-CH and 4' a-CH), 1.62 (m, 2H, 13-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 3H, 12-CH<sub>3</sub>), 1.32 (s, 3H, 3'' -CH<sub>3</sub>), 1.24 (d, 6H, 2-CH<sub>3</sub> and 6-CH<sub>3</sub>), 1.18 (m, 6H, 5' -CH<sub>3</sub> and 5'' -CH<sub>3</sub>), 1.08 (m, 6H, 10-CH<sub>3</sub> and 8-CH<sub>3</sub>), 0.93 (m, 6H, 4-CH<sub>3</sub> and 13-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); MS: m/z calcd. for C<sub>47</sub>H<sub>77</sub>N<sub>3</sub>O<sub>14</sub> 908.1; found (M+1)<sup>+</sup> 909.1.

[0076] c) 4'' - 0- (2-(3, 4- 亚甲二氧苯基) 乙基) - 氨基甲酰基 - 阿奇霉素 11, 12- 环碳酸酯的制备将 4'' - 0- (2-(3, 4- 亚甲二氧苯基) 乙基) - 氨基甲酰基 - 2' - 0- 乙酰基 - 阿奇霉素 11, 12- 环碳酸酯 (1.35g) 溶解于甲醇 (15mL) 中, 55℃ 搅拌 20h, 减压蒸干得白色泡沫状固体。硅胶柱层析 (洗脱剂为二氯甲烷: 甲醇 = 20 : 1), 得白色泡沫状固体

(1.19g), 收率 92.0%。熔点 202 ~ 205°C,  $R_f$  为 0.624 (展开剂为二氯甲烷 : 甲醇 = 5 : 1)。IR (KBr) : 3434, 2972, 2936, 2881, 2787, 1813, 1727, 1632, 1504, 1491, 1456, 1379, 1353, 1337, 1299, 1247, 1167, 1110, 1074, 1044, 1015  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 6.75 (d, 1H, HAr), 6.68 (s, 1H, HAr), (d, 1H, HAr), 6.63 (d, 1H, O-CH<sub>2</sub>-O), 5.07 (d, 1H, 1'-CH), 4.90 (dd, 1H, 1''-CH), 4.57 (d, 2H, 4''-CH, 5''-CH), 4.44-4.33 (m, 4H, 13-CH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ar, 2'-CH), 3.61 (m, 1H, 5'-CH), 3.51-3.48 (m, 2H, 3-CH, 11-CH), 3.39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ar), 3.31 (s, 3H, 3''-OCH<sub>3</sub>), 2.87 (m, 1H, 10-CH), 2.75 (t, 2H, 3'-CH and 2-CH), 2.44 (d, 1H, 5-CH), 2.38-2.32 (m, 3H, 9b-CH, 9a-CH and 2''-b-CH), 2.20 (s, 3H, 9a-NCH<sub>3</sub>), 2.05-1.83 (m, 6H, 3''-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.80 (m, 1H, 8-CH), 1.63 (m, 7H, 2''-a-CH, 4'-b-CH, 4'-a-CH, 7b-CH, 7a-CH, 13-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.46 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.29 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.19 (m, 6H, 5''-CH<sub>3</sub>, 3''-CH<sub>3</sub>), 1.17-1.13 (m, 6H, 5'-CH<sub>3</sub>, 10-CH<sub>3</sub>), 1.09-1.05 (m, 6H, 12-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 0.94-0.89 (m, 6H, 4-CH<sub>3</sub> and 13-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); MS : m/z calcd. for C<sub>49</sub>H<sub>79</sub>N<sub>3</sub>O<sub>16</sub> 966.2; found (M+1)<sup>+</sup> 967.1.

[0077] d) 4''-O-(6-氨基己基)-氨基甲酰基)-阿奇霉素 11, 12-环碳酸酯的制备

[0078] 将 4''-O-(6-氨基己基)-氨基甲酰基-2'-O-乙酰基-阿奇霉素 11, 12-环碳酸酯 (1.28g) 溶解于甲醇 (15mL) 中, 55°C 搅拌 20h, 减压蒸干得白色泡沫状固体。硅胶柱层析 (洗脱剂为二氯甲烷 : 甲醇 : 三乙胺 = 100 : 10 : 1), 得白色泡沫状固体 (1.22g), 收率 91.5%。熔点为 165 ~ 168°C,  $R_f$  为 0.485 (展开剂为二氯甲烷 : 甲醇 : 三乙胺 = 20 : 100 : 1)。IR (KBr) : 3436, 2973, 2937, 2888, 2831, 2789, 1815, 1728, 1633, 1510, 1458, 1379, 1236, 1167, 1110, 1074, 1046, 1015  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 5.09 (d, 1H, 1'-CH), 4.90 (d, 1H, 1''-CH), 4.89 (m, 1H, 13-CH), 4.57 (d, 1H, 11-CH), 4.45 (d, 1H, 4''-CH), 4.40-4.38 (m, 3H, 5''-CH, 2'-CH, 5'-CH), 3.65 (m, 1H, 10-CH), 3.62 (dd, 1H, 3-CH), 3.33 (s, 3H, 3''-OCH<sub>3</sub>), 3.21 (d, 3H, 5-CH), 3.20 (m, 2H, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 2.87 (m, 2H, 2-CH and 3'-CH), 2.75 (m, 2H, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 2.44-2.34 (m, 7H, 3''-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 9b-CH), 2.20 (s, 3H, 9a-NCH<sub>3</sub>), 2.05-1.99 (m, 4H, 4-CH, 9a-CH and 2''-b-CH, 8-CH), 1.92 (m, 1H, 2''-a-CH), 1.83 (m, 2H, 4'-b-CH and 7a-CH), 1.64 (m, 2H, 7b-CH and 4'-a-CH), 1.60 (m, 2H, 13-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.49 (m, 4H, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 1.45 (s, 3H, 12-CH<sub>3</sub>), 1.34 (m, 4H, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 1.30 (s, 3H, 3''-CH<sub>3</sub>), 1.22 (m, 9H, 2-CH<sub>3</sub>, 5'-CH<sub>3</sub> and 5''-CH<sub>3</sub>), 1.17 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.07 (m, 6H, 10-CH<sub>3</sub> and 8-CH<sub>3</sub>), 0.93 (m, 6H, 4-CH<sub>3</sub> and 13-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); MS : m/z calcd. for C<sub>44</sub>H<sub>86</sub>N<sub>4</sub>O<sub>13</sub> 917.2; found (M+1)<sup>+</sup> 918.1.