



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102786570 A

(43) 申请公布日 2012. 11. 21

(21) 申请号 201110129340. 0

(22) 申请日 2011. 05. 18

(71) 申请人 上海医药工业研究院

地址 200040 上海市北京西路 1320 号

(72) 发明人 沈舜义 袁芳 葛涵 张志宏

刘毓彬

(74) 专利代理机构 上海智信专利代理有限公司

31002

代理人 薛琦 朱水平

(51) Int. Cl.

C07H 17/08 (2006. 01)

C07H 1/00 (2006. 01)

A61K 31/7048 (2006. 01)

A61K 31/7056 (2006. 01)

A61P 31/04 (2006. 01)

权利要求书 6 页 说明书 39 页

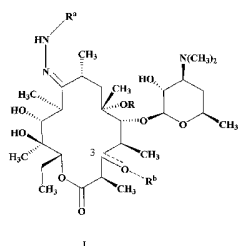
(54) 发明名称

大环内酯类化合物、其制备方法、应用以及中间体

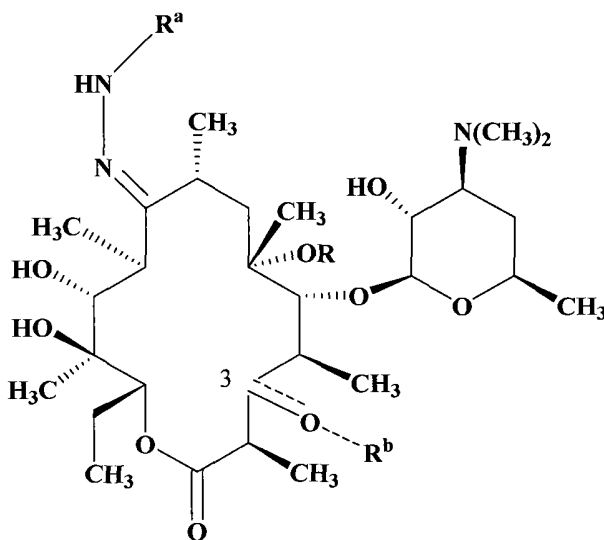
(57) 摘要

本发明公开了一类如式 I 所示的大环内酯类化合物、其制备方法、应用以及中间体。本发明的大环内酯类化合物对大部分受试 G⁺ 菌都有很强的活性, 其中两类化合物对部分革兰氏阳性菌的活

性比阿奇霉素更高。

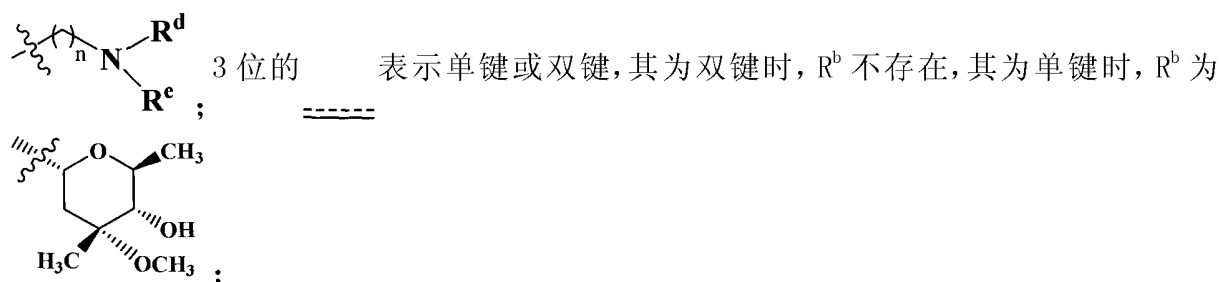
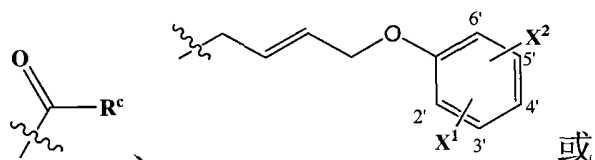


1. 一类如式 I 所示的大环内酯类化合物；



I

其中, R 为 $C_1 \sim C_3$ 烷基, 或 H; R^a 为



R^c 为取代或未取代的 $C_1 \sim C_3$ 烷基、取代或未取代的 $C_6 \sim C_{10}$ 芳基、或者取代或未取代的 $C_2 \sim C_4$ 烯基；其中，取代的 $C_6 \sim C_{10}$ 芳基中的取代基为硝基或卤素，芳基中的取代基为邻位、对位或间位；取代的 $C_1 \sim C_3$ 烷基中的取代基为 $C_6 \sim C_{10}$ 芳基，或者 $C_4 \sim C_8$ 杂芳基，其中杂原子为 N、O 或 S；取代的 $C_2 \sim C_4$ 烯基中的取代基为 $C_6 \sim C_{10}$ 芳基；

X^1 和 X^2 独立的为卤素；

R^d 和 R^e 独立的为 $C_1 \sim C_3$ 烷基；

n 为 1 ~ 3。

2. 如权利要求 1 所述的大环内酯类化合物，其特征在于：当 R^c 为取代或未取代的 $C_1 \sim C_3$ 烷基时，所述的 $C_1 \sim C_3$ 烷基为甲基、乙基或异丙基。

3. 如权利要求 1 所述的大环内酯类化合物，其特征在于： R^c 中，所述的取代的 $C_6 \sim C_{10}$ 芳基中的取代基为卤素时，所述的卤素为 Cl。

4. 如权利要求 1 所述的大环内酯类化合物，其特征在于： R^c 中，取代的 $C_1 \sim C_3$ 烷基中的取代基为 $C_4 \sim C_8$ 杂芳基时，所述的 $C_4 \sim C_8$ 杂芳基为 2-噻吩基或 3-吡啶基。

5. 如权利要求 1 所述的大环内酯类化合物，其特征在于：当 X^1 和 X^2 独立的为卤素时，

所述的卤素为氟、氯、溴或碘。

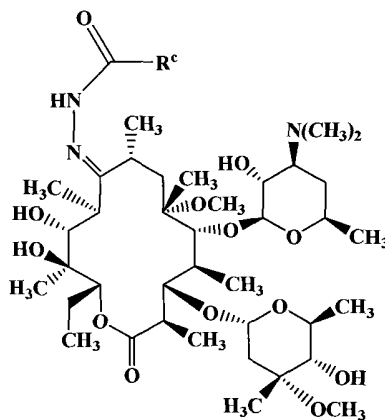
6. 如权利要求 1 所述的大环内酯类化合物,其特征在于:所述的 X^1 和 X^2 的位置为 2' 位和 5' 位。

7. 如权利要求 1 所述的大环内酯类化合物,其特征在于:所述的 X^1 和 X^2 相同。

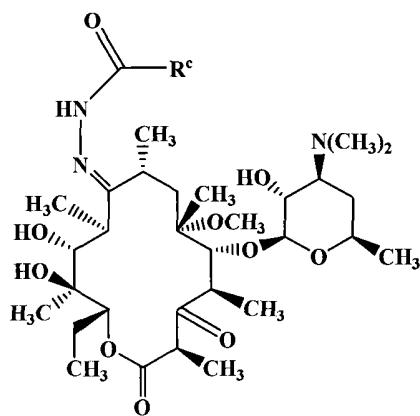
8. 如权利要求 1 所述的大环内酯类化合物,其特征在于:当 R^d 和 R^e 独立的为 $C_1 \sim C_3$ 烷基时,所述的 $C_1 \sim C_3$ 烷基为乙基。

9. 如权利要求 1 所述的大环内酯类化合物,其特征在于:所述的 n 为 2。

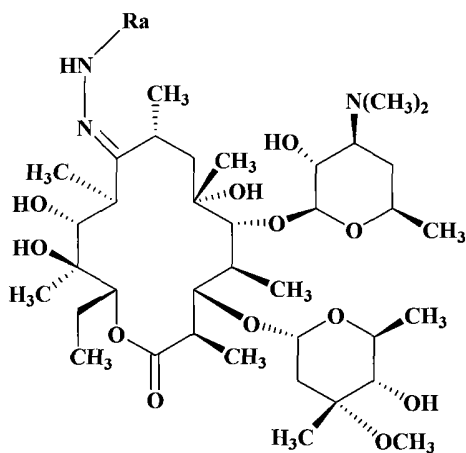
10. 如权利要求 1 ~ 9 任一项所述的大环内酯类化合物,其特征在于:所述的化合物 I 为如下任一结构:



Ia



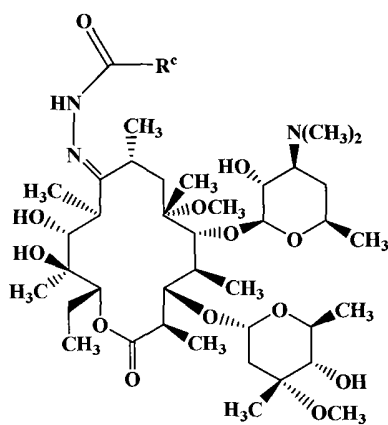
Ib



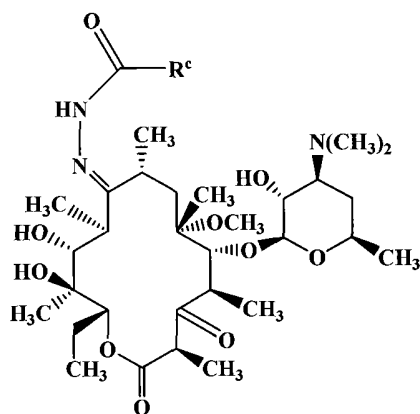
Ic

其中, Ra 和 Rc 的定义同权利要求 1 ~ 9 任一项中所述。

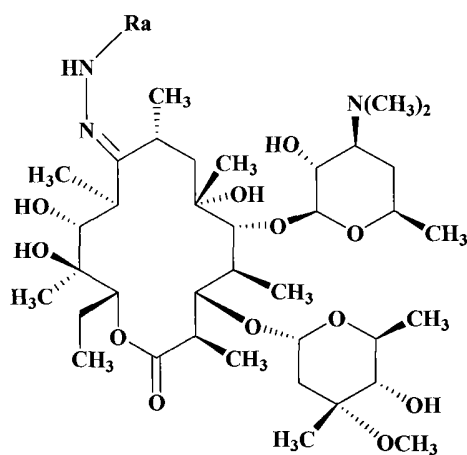
11. 如权利要求 1 ~ 9 任一项所述的大环内酯类化合物, 其特征在于: 所述的化合物 I 为如下任一化合物:



Ia



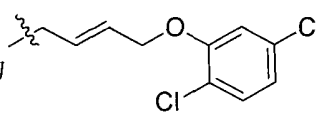
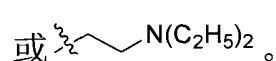
Ib



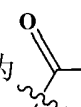
Ic

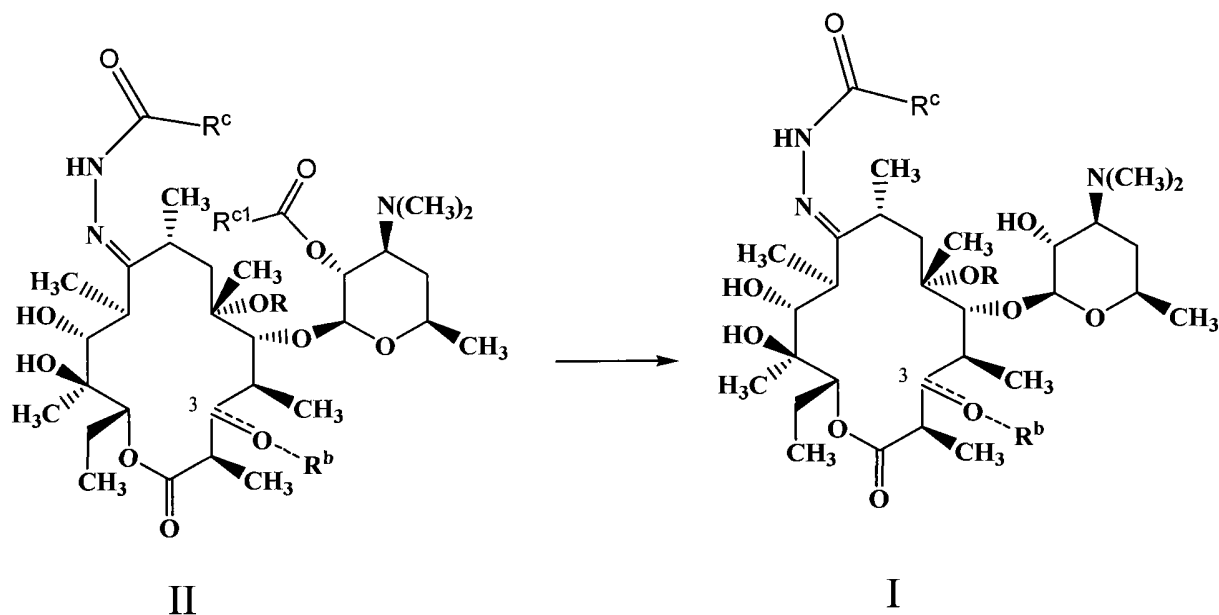
Ia 中, R^c 为甲基、苯基、对硝基苯基、对氯苯基、苄基、苯乙基、苯乙烯基、噻吩-2-甲基、
 吡啶-3-甲基、吡啶-3-丙基;

Ib 中, R^c 为苯基、对硝基苯基、对氯苯基、苄基、苯乙基、苯乙烯基或异丙基;

Ic 中, R^a 为  或 .

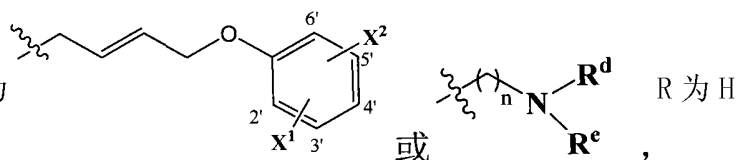
12. 如权利要求 1 ~ 9 任一项所述的大环内酯类化合物的制备方法, 其特征在于: 其为下述方法中的任意一种:

(一) 当目标化合物 I 中, R^a 为  时, R 为 $C_1 \sim C_3$ 烷基时, 将化合物 II 进行脱去
 羟基的酰基保护基的反应, 即可;

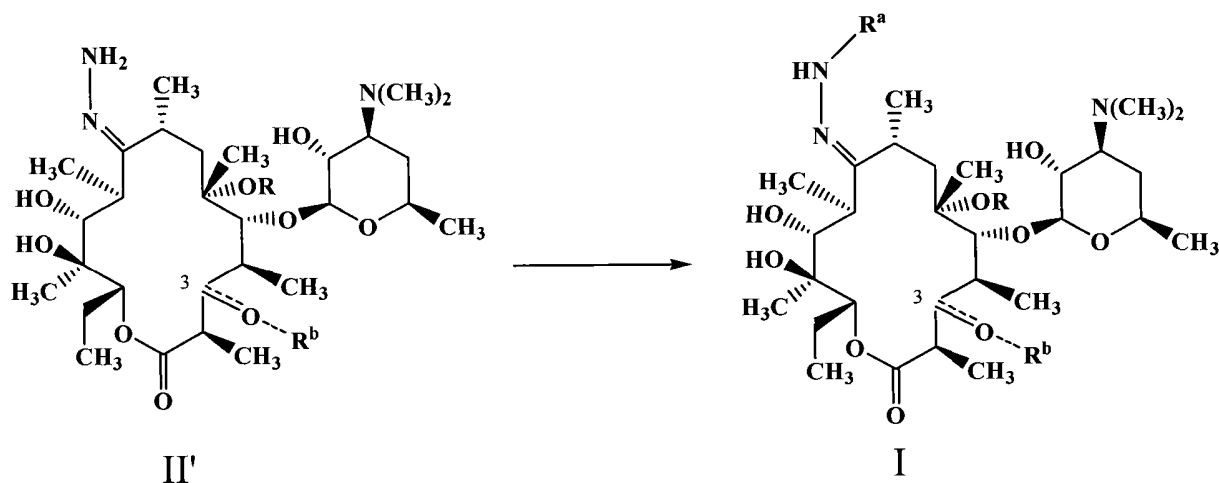


R^{c1} 为 R^c 或者本领域常规的酰基保护基上的取代基, 各基团定义除特殊说明外均同权利要求 1 ~ 9 任一项所述;

(二) 当目标化合物 I 中, R^a 为

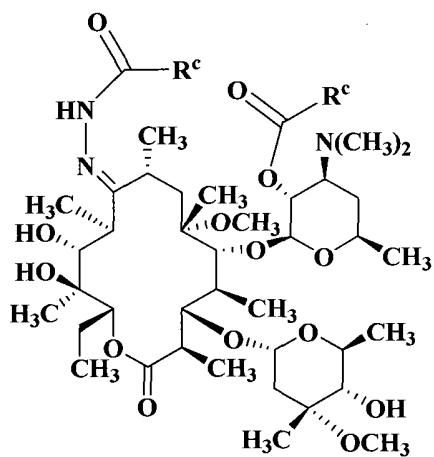


或 $C_1 \sim C_3$ 烷基时, 将化合物 II' 和 R^aX 进行如下所示的亲核取代反应, 即可;

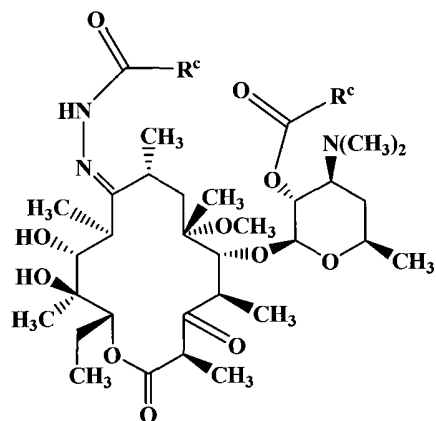


其中, X 为本领域此类亲核取代反应中常规的离去基团, 各基团定义除特殊说明外均同权利要求 1 ~ 9 任一项所述。

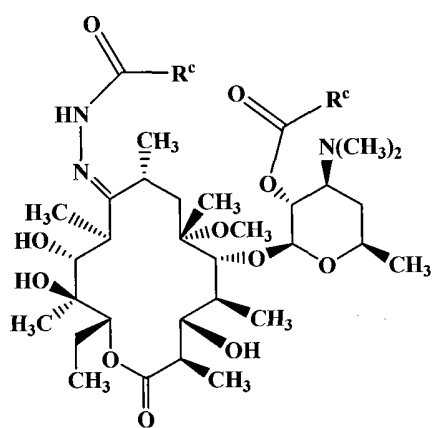
13. 制备权利要求 1 ~ 9 任一项所述的化合物 I 的中间体化合物 IIa、IIb 或 IIIb:



IIa



IIb



IIIb

其中,各基团的定义同权利要求1~9任一项所述。

14. 如权利要求1~9任一项所述的化合物I在制备抗生素药物中的应用。

大环内酯类化合物、其制备方法、应用以及中间体

技术领域

[0001] 本发明具体的涉及一种大环内酯类化合物、其制备方法、应用以及中间体。

背景技术

[0002] 大环内酯类抗生素应用于临床各科的抗感染已经有 50 多年的历史,具有安全性高、价格低廉、口服吸收好等优点,在感染性疾病的治疗中发挥着重要作用。

[0003] 对大环内酯类抗生素化学结构修饰工作以药物作用机制研究为基础,经历了三个发展阶段。早期主要将其改造成酯类、盐类以改善苦味,增强稳定性,提高生物利用度。20 世纪 70 年代,红霉素 A 酸性失活机理被阐明,此后对红霉素 A 的改造主要针对参与酸降解的活性位点,得到了以克拉霉素、阿奇霉素为代表的第二代大环内酯类化合物,对酸稳定性提高,药物动力学性质改善。随着世界范围内耐药菌问题的日益严重,第二代大环内酯类抗生素显示出其对耐药菌活性差的弱点。到 90 年代,研究发现克拉定糖是诱导细菌产生耐药性的主要基团,针对该部位进行改造,得到了酮内酯、4''-氨基甲酸酯、酰内酯、2,3-脱水烯内酯等第三代大环内酯类抗生素,克服了细菌的诱导耐药性,对耐药菌活性强。

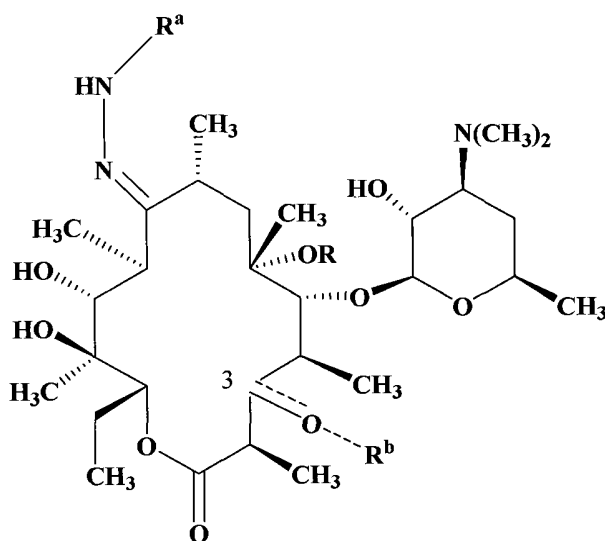
[0004] 展望大环内酯类抗生素的发展,寻找对耐药菌有效的大环内酯类抗生素仍是研究的热点和重点。

发明内容

[0005] 本发明所要解决的技术问题是提供了一类与现有技术完全不同的大环内酯类化合物、其制备方法、应用以及中间体。本发明的大环内酯类化合物对大部分受试 G^+ 菌都有很强的活性,其中两类化合物对部分革兰氏阳性菌的活性比阿奇霉素更高。

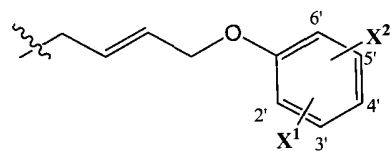
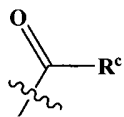
[0006] 因此,本发明涉及一类如式 I 所示的大环内酯类化合物;

[0007]

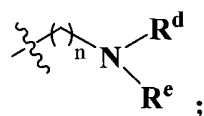


I

[0008] 其中, R 为 $C_1 \sim C_3$ 烷基, 或 H; R^a 为

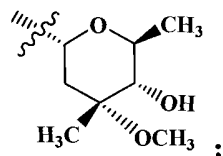


或



3 位的

表示单键或双键, 其为双键时, R^b 不存在, 其为单键时, R^b 为



[0009] R^c 为取代或未取代的 $C_1 \sim C_3$ 烷基 (优选甲基、乙基或异丙基)、取代或未取代的 $C_6 \sim C_{10}$ 芳基、或者取代或未取代的 $C_2 \sim C_4$ 烯基 (优选乙烯基); 其中, 取代的 $C_6 \sim C_{10}$ 芳基中的取代基为硝基或卤素 (卤素优选 Cl), 芳基中的取代基可为邻位、对位或间位; 取代的 $C_1 \sim C_3$ 烷基中的取代基为 $C_6 \sim C_{10}$ 芳基, 或者 $C_4 \sim C_8$ 杂芳基 (优选 2-噻吩基或 3-吡啶基), 其中杂原子为 N、O 或 S; 取代的 $C_2 \sim C_4$ 烯基中的取代基为 $C_6 \sim C_{10}$ 芳基;

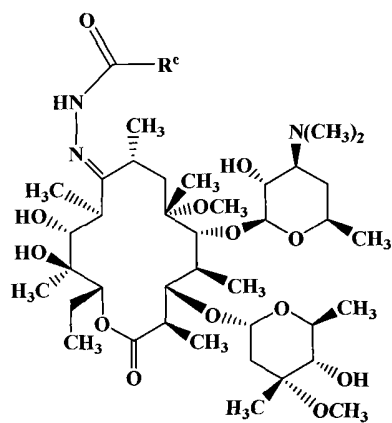
[0010] X^1 和 X^2 独立的为卤素, 如氟、氯、溴或碘, X^1 和 X^2 的位置可为 2' 位和 5' 位; 较佳的, X^1 和 X^2 相同;

[0011] R^d 和 R^e 独立的为 $C_1 \sim C_3$ 烷基 (优选乙基);

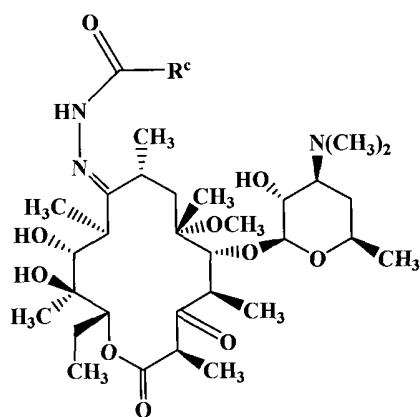
[0012] n 为 1 ~ 3 (优选 2)。

[0013] 本发明中, 所述的化合物 I 较佳的为如下任一结构:

[0014]

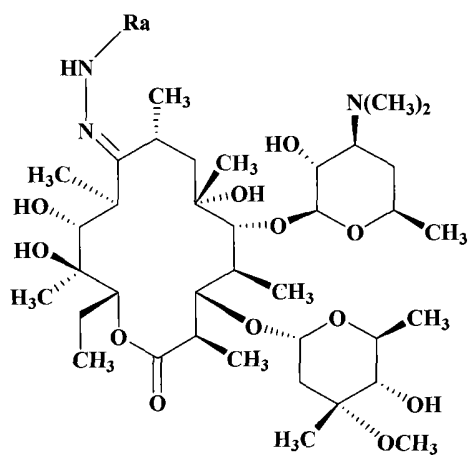


Ia



Ib

[0015]

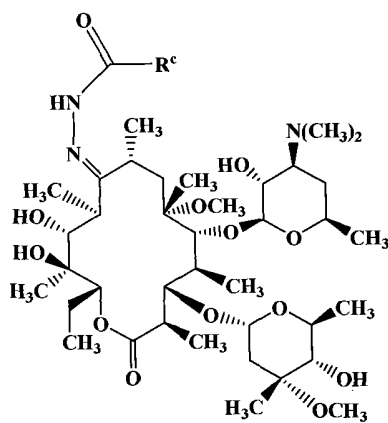


Ic

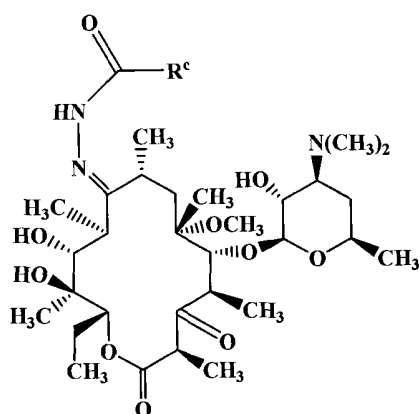
[0016] 其中, Ra 和 Rc 的定义均同前所述。

[0017] 本发明中,所述的化合物 I 更佳的为如下任一化合物:

[0018]

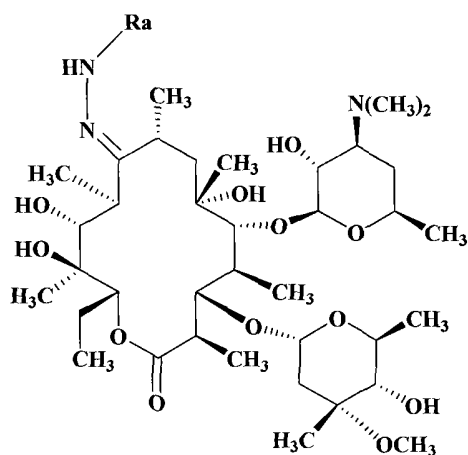


Ia



Ib

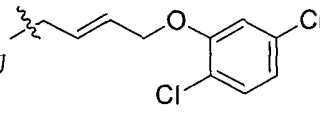
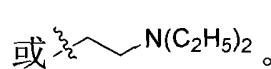
[0019]



Ic

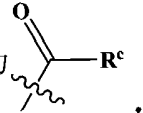
[0020] Ia 中, R^c 为甲基、苯基、对硝基苯基、对氯苯基、苄基、苯乙基、苯乙烯基、噻吩-2-甲基、吡啶-3-甲基或吡啶-3-丙基;

[0021] Ib 中, R^c 为苯基、对硝基苯基、对氯苯基、苄基、苯乙基、苯乙烯基或异丙基;

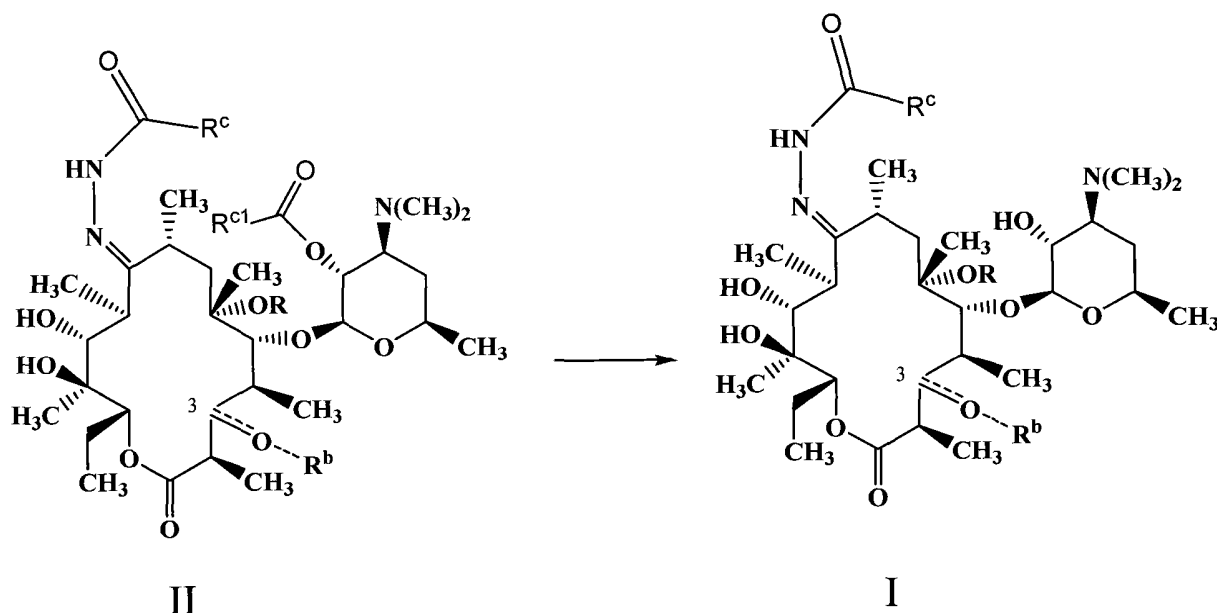
[0022] Ic 中, R^a 为  或 .

[0023] 对于本发明的化合物 I 的制备,本领域技术人员均可参考本领域现有技术进行,即可制得相应的目标产物。

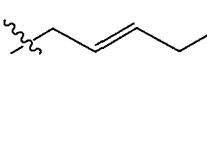
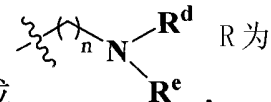
[0024] 本发明进一步涉及上述化合物 I 的制备方法,其为下述方法中的任意一种:

[0025] (一) 当目标化合物 I 中, R^a 为 , R 为 $C_1 \sim C_3$ 烷基时,将化合物 II 进行脱去羟基的酰基保护基的反应,即可;

[0026]

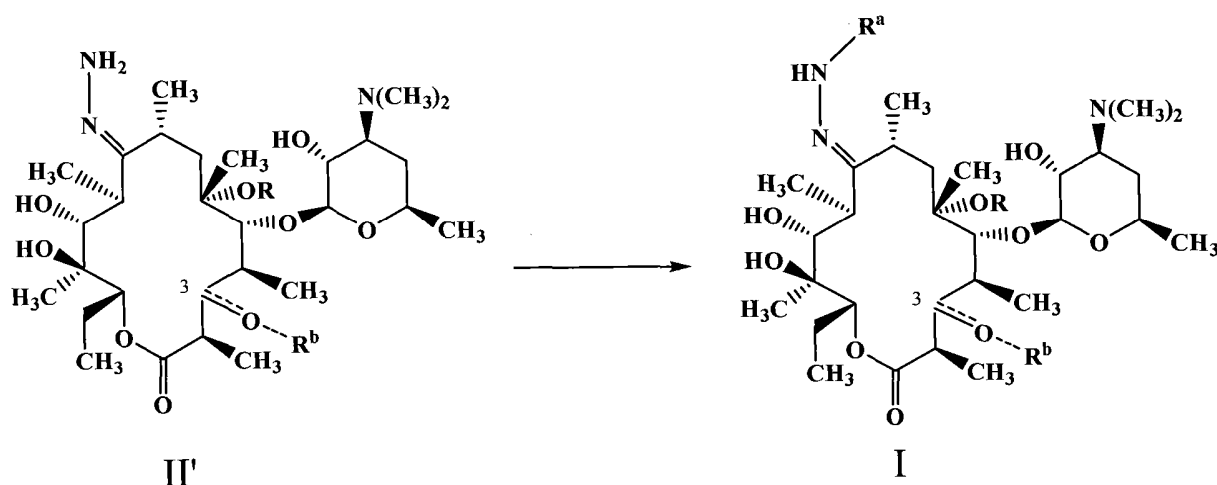


[0027] R^{c1} 为 R^c 或者本领域常规的酰基保护基上的取代基;

[0028] (二) 当目标化合物 I 中, R^a 为  或 , R 为

H 或 $C_1 \sim C_3$ 烷基时,将化合物 II' 和 R^aX 进行如下所示的亲核取代反应,即可;

[0029]



[0030] 其中, X 为本领域此类亲核取代反应中常规的离去基团,如卤素(优选氯、溴或

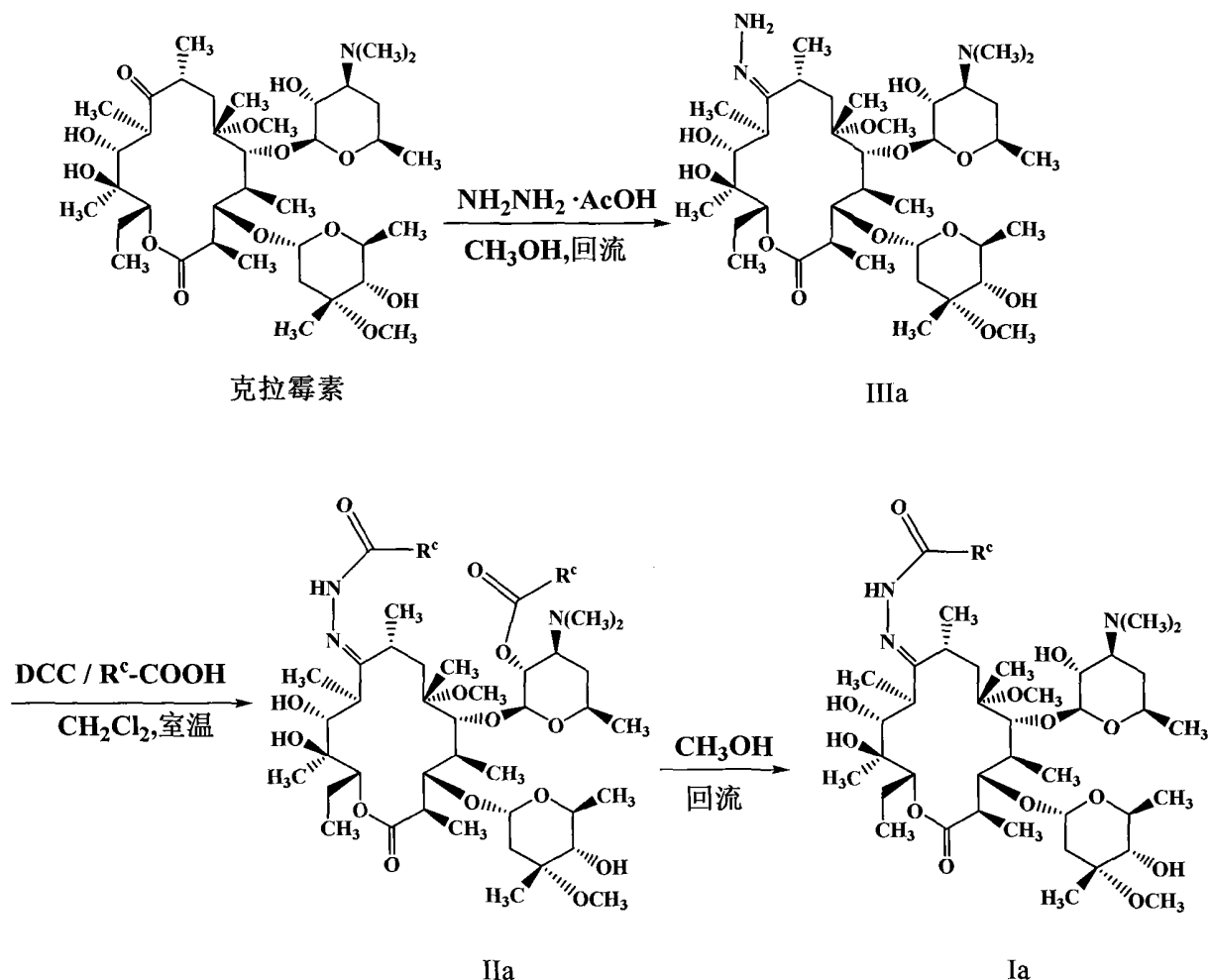
碘)。

[0031] 上述两种方法中,涉及的反应的方法和条件均可为本领域相应类别的反应中的常规方法和条件;各基团的定义除特别说明外均同前所述。

[0032] 本发明中的化合物 I 可根据现有技术,采用任意适宜的有机合成方法制备。下面将本发明中,化合物 I 的优选的制备方法举例说明:

[0033] (一) 化合物 Ia 系列的制备,反应路线如下:

[0034]

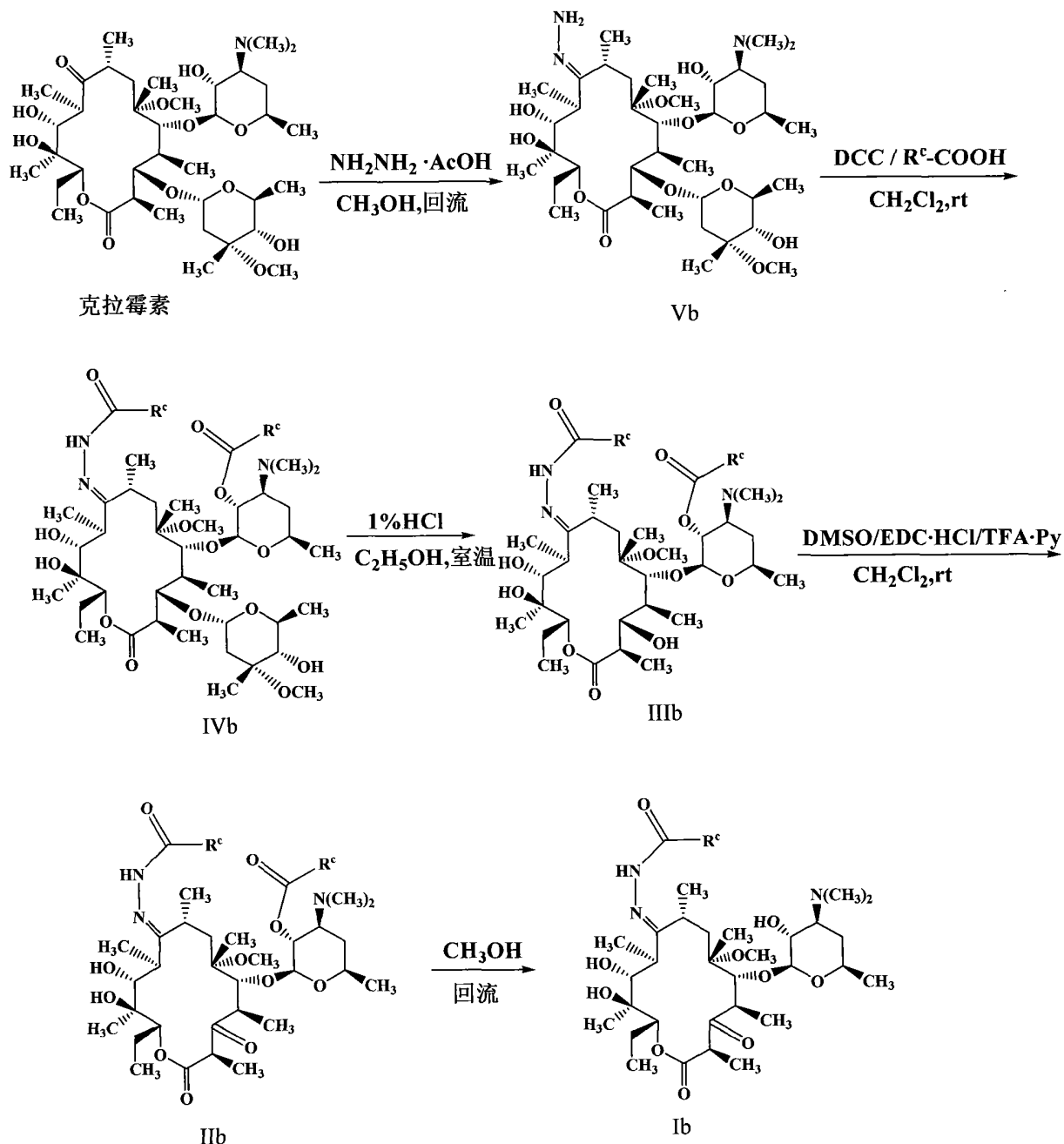


[0035] 以克拉霉素为起始原料,与乙酸肼反应生成 9-脲克拉霉素,再双酰化,脱 2' 位酰化保护得目标化合物。

[0036] 其中各基团定义同前所述。本领域技术人员参照上述反应路线,按照现有技术和常规知识,即可制得化合物 Ia。

[0037] (二) 化合物 Ib 系列的制备,反应路线如下:

[0038]

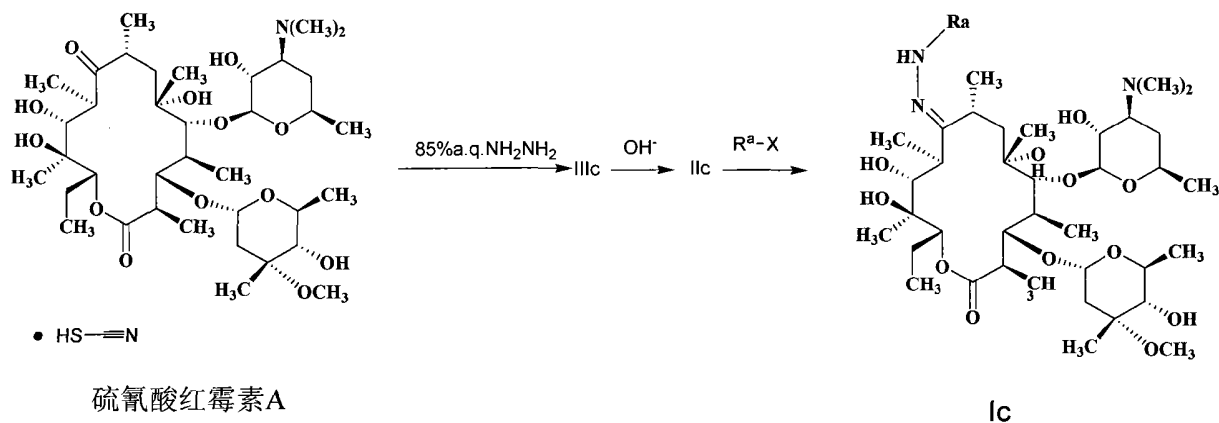


[0039] 以克拉霉素为起始原料,与乙酸肼反应生成 9- 脎克拉霉素,再双酰化,脱克拉定糖,氧化,脱酰化,得目标化合物。

[0040] 其中各基团定义同前所述。本领域技术人员参照上述反应路线,按照现有技术和常规知识,即可制得化合物 Ib。

[0041] (三) 化合物 Ic 系列的制备,合成路线如下:

[0042]

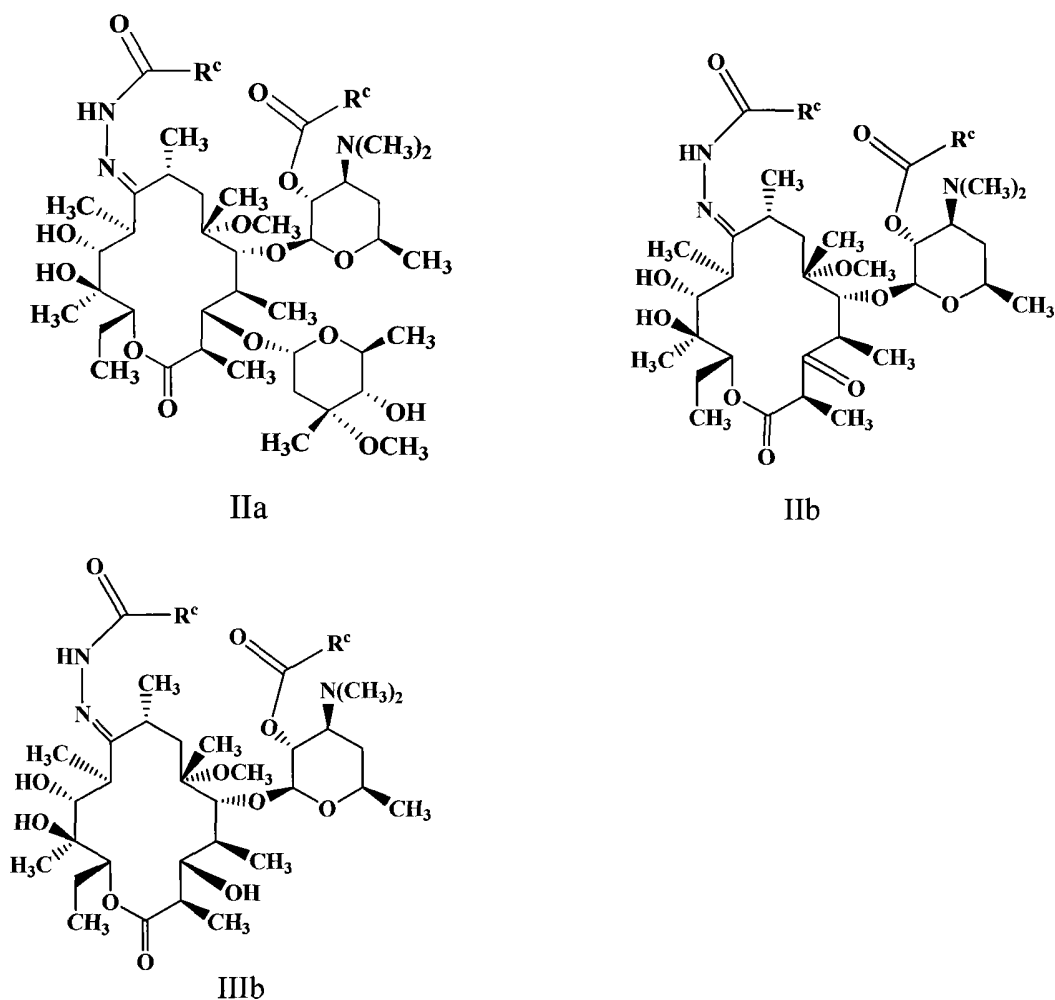


[0043] 以硫氰酸红霉素 A 为原料, 经成脎、脱硫氰酸根、烷基化三步反应得目标化合物。

[0044] 其中各基团定义同前所述。本领域技术人员参照上述反应路线, 按照现有技术和常规知识, 即可制得化合物 Ic。

[0045] 因此, 本发明进一步涉及制备上述化合物 I 的中间体化合物 IIa、IIb 或 IIIb :

[0046]



[0047] 其中, 各基团的定义均同前所述。

[0048] 本发明还涉及上述化合物 I 在制备抗生素药物中的应用。

[0049] 在不违背本领域常识的基础上, 上述各优选条件, 可任意组合, 即得本发明各较佳实例。

[0050] 本发明所用试剂和原料均市售可得。

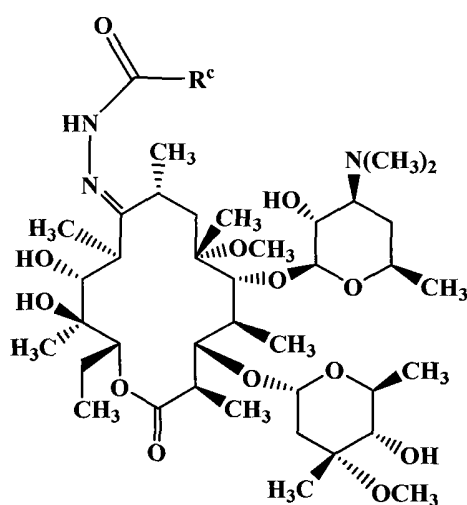
[0051] 本发明的积极进步效果在于：本发明的大环内酯类化合物对大部分受试 G^+ 菌都有很强的活性，其中两类化合物对部分革兰氏阳性菌的活性比阿奇霉素更高。

具体实施方式

[0052] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

[0053] 本发明实施例中涉及到的具体化合物如下：

[0054]



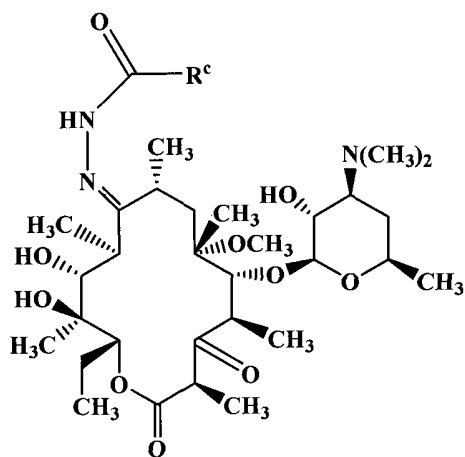
Ia

[0055] 表 1 Ia 系列化合物

[0056]

化合物	1	2	3	4	5	6
R^c						
化合物	7	8	9	10		
R^c						

[0057]



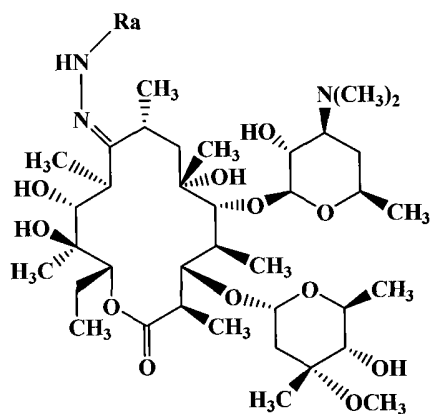
Ib

[0058] 表 2 Ib 系列化合物

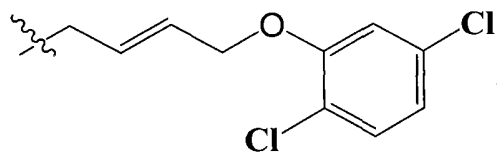
[0059]

化合物	11	12	13	14
R ^c				
化合物	15	16	17	
R ^c				

[0060]



Ic

[0061] R^c=

化合物 18

[0062] R^c= 化合物 19

[0063] 制备实施例：

[0064] 以下各实施例中：

[0065] 薄层层析 (TLC) : 硅胶 HSGF254 (烟台市芝罘黄务硅胶开发实验厂)

[0066] 显色 : 紫外光 (254nm、365nm) 及显色剂 (1g 硫酸铈, 2.5g 钼酸钠和 10% 硫酸溶液配成 100ml) 显色

[0067] 柱层析硅胶 : 薄层层析硅胶 H (青岛海洋化工有限公司产品)

[0068] NMR : Varian-Inova-400 型核磁共振仪

[0069] MS : MAT212 磁式质谱仪

[0070] IR : NEXUS-670 型红外光谱仪, 溴化钾压片法

[0071] HPLC : Agilent1100GC 和紫外吸收检测仪

[0072] 英文缩写说明

[0073]

MIC	Minimal Inhibitory Concentration	最低抑菌浓度
DCC	N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide	N,N'-二环己基碳二亚胺
DMSO	Dimethyl sulfoxide	二甲亚砜
DMF	Dimethylformamide	N,N'-二甲基甲酰胺
EDC·HCl	N-Ethyl-N'-(3-dimethylamino propyl)carbodiimide hydrochloride	N-乙基-N'-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐
TFA·Py	Pyridinium trifluoroacetate	三氟乙酸吡啶鎓

[0074] 实施例 1 乙酸肼 (中间体 1)

[0075] 在 100ml 圆底烧瓶中加入 85% 水合肼 (28.5ml, 0.5mol), 冰浴搅拌, 缓慢滴加冰乙酸 (28.6ml, 0.5mol), 控制温度在 0-10℃。滴加完毕, 室温搅拌反应 40min。减压蒸馏去除水份后, 剩余液体中加入氯仿 : 乙醇溶液 (1 : 1, 20ml), 冰浴搅拌结晶, 后再置于 4℃ 冰箱进一步结晶, 减压蒸干, 得白色固体 (41.6g, 90.5%)。

[0076] 实施例 2 9- 脲克拉霉素 (中间体 2)

[0077] 取乙酸肼 (37g, 0.4mol) 和克拉霉素 (10g, 13.36mmol) 于圆底烧瓶中, 加入甲醇 (80ml), 加热回流 46h。减压蒸馏, 后加入水和二氯甲烷, 3N NaOH 调 pH 至 9.7, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 得白色固体 (9.68g, 95.1%)。

[0078] 实施例 3 2'-O-乙酰基-9-乙酰基脲克拉霉素 (中间体 3)

[0079] 9- 脲克拉霉素 (3.00g, 3.94mmol) 溶于二氯甲烷 (15mL), 加入乙酸酐 (1.12mL, 11.85mmol), 常温反应 2h, 加水, 3N NaOH 调 pH 至 9.7, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 得白色泡状物 (3.28g, 98.5%)。(小量试验用过乙酸酐和乙酸 + DCC 与 9- 脲克拉霉素反应过程和反应产物相同, 故放大反应时用乙酸酐和 9- 脲克拉霉素反应, 较方便)

[0080] MS (ESI⁺, m/e) : 846.52 [M+H]⁺

[0081] 实施例 4 9- 乙酰基脲克拉霉素 (化合物 1)

[0082] 2'-O-乙酰基-9-乙酰基脲克拉霉素 (中间体 3) (1.00g, 1.18mmol) 溶于甲醇

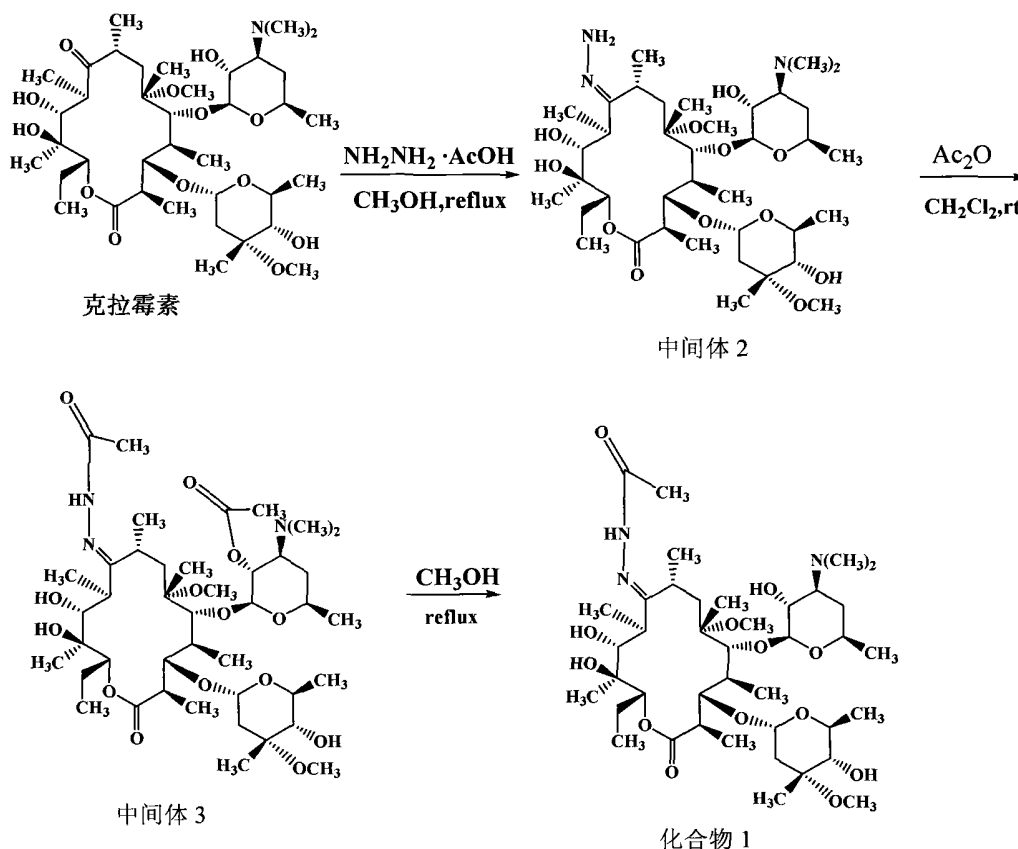
(5mL), 加热回流 6h, 减压蒸干, 加入水和二氯甲烷, 3N NaOH 调 pH 至 9.7, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 柱层析分离 [乙酸乙酯: 石油醚: 二乙胺 (5 : 12 : 1)], 得淡黄色固体 (0.41g, 43.2%)。

[0083] MS (ESI⁺, m/e) : 804.51 [M+H]⁺

[0084] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 8.58 (s, 1H, 9 = N-NH-), 2.19 (s, 3H, 9-CO-CH₃)

[0085] ¹³C NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 172.56 (9-NH-CO-), 166.92 (9 > C = N-)

[0086]



[0087] 实施例 5 2'-O-苯甲酰基-9-苯甲酰基脒克拉霉素 (中间体 4)

[0088] 苯甲酸 (4.00g, 32.75mmol) 和 DCC (7.00g, 33.93mmol) 溶于二氯甲烷 (50mL), 常温反应 30min, 加入 9-脒克拉霉素 (5.00g, 6.56mmol), 常温反应 60h. 过滤, 除去不溶物, 滤液加水, 3N NaOH 调 pH 至 9.7, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 得白色粗产物 (9.35g, 含有部分二环己基脒, 下同)。

[0089] MS (ESI⁺, m/e) : 970.56 [M+H]⁺

[0090] 实施例 6 9-苯甲酰基脒克拉霉素 (化合物 2)

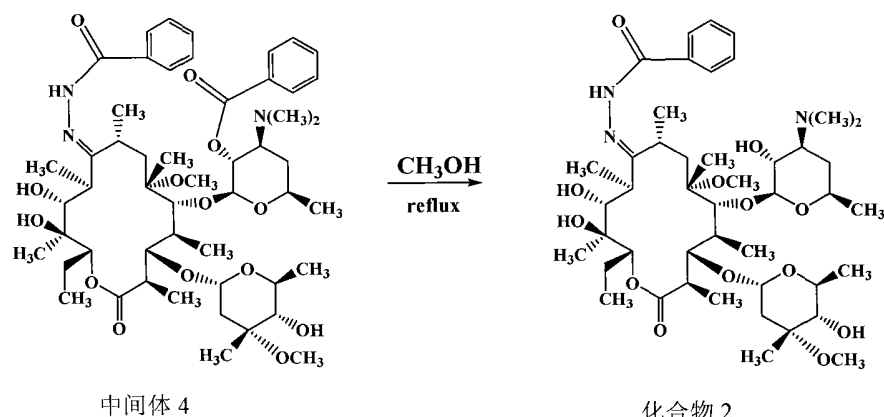
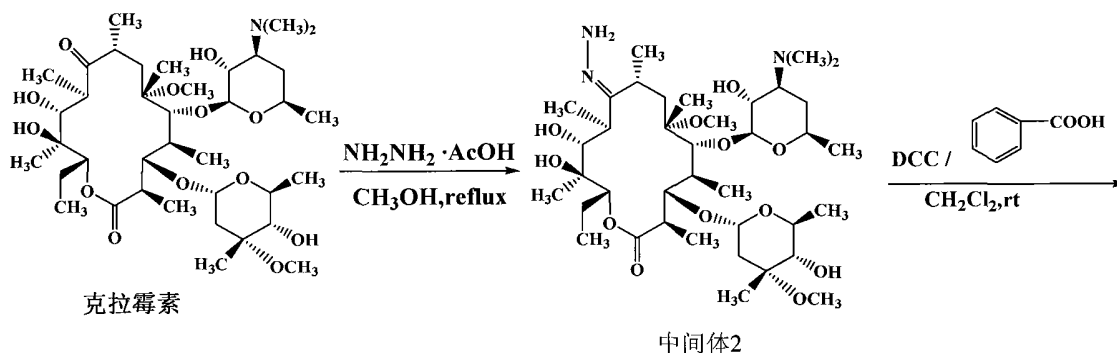
[0091] 上述 2'-O-苯甲酰基-9-苯甲酰基脒克拉霉素粗品 (中间体 4, 1.50g, 1.05mmol) 溶于甲醇 (6mL), 加热回流 2.5h, 减压蒸干, 加入水和二氯甲烷, 3N NaOH 调 pH 至 9.7, 搅拌 10min, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 柱层析分离 [乙酸乙酯: 石油醚: 二乙胺 (5 : 7 : 0.6)], 得白色泡状物 (0.40g, 从中间体 2 到中间体 4, 最后到化合物 2 的总收率为 44.0%)。

[0092] MS(ESI^+ , m/e): 866.47 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0093] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.69(s, 1H, 9 = N-NH-), 7.40-7.90(m, 5H, 9 位苯环)

[0094] ^{13}C NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166.41(9-NH-CO-), 163.30(9 > C = N-), 127.21-134.38(9 位苯环上的 6 个碳)

[0095]



[0096] 实施例 7 2'-O-苯甲酰基-3-O-脱克拉定糖-3-羟基-9-苯甲酰基脒克拉霉素 (中间体 5)

[0097] 上述 2'-O-苯甲酰基-9-苯甲酰基脒克拉霉素粗品 (中间体 4, 2.00g, 1.40mmol) 溶于 1% 盐酸乙醇溶液 (20mL), 常温反应 12h, 加水和二氯甲烷, 3N NaOH 调 pH 至 9.7, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 得白色固体 (1.66g)。

[0098] MS(ESI^+ , m/e): 812.46 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0099] 实施例 8 2'-O-苯甲酰基-3-O-脱克拉定糖-3-氧代-9-苯甲酰基脒克拉霉素 (中间体 6)

[0100] 上述 2'-O-苯甲酰基-3-O-脱克拉定糖-3-羟基-9-苯甲酰基脒克拉霉素粗品 (中间体 5, 1.66g, 1.40mmol) 和 EDC·HCl (2.63g, 13.71mmol) 溶于无水二氯甲烷 (17mL), 加入 DMSO (2.62mL, 36.84mmol), 缓慢滴加 TFA·Py (1.31g, 6.75mmol) 的二氯甲烷溶液, N_2 保护下常温反应 1h, 加入水, 搅拌 10min, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 得白色固体 (1.66g)。

[0101] MS(ESI^+ , m/e): 810.45 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0102] 实施例 9 3-O-脱克拉定糖-3-氧代-9-苯甲酰基脒克拉霉素 (化合物 11)

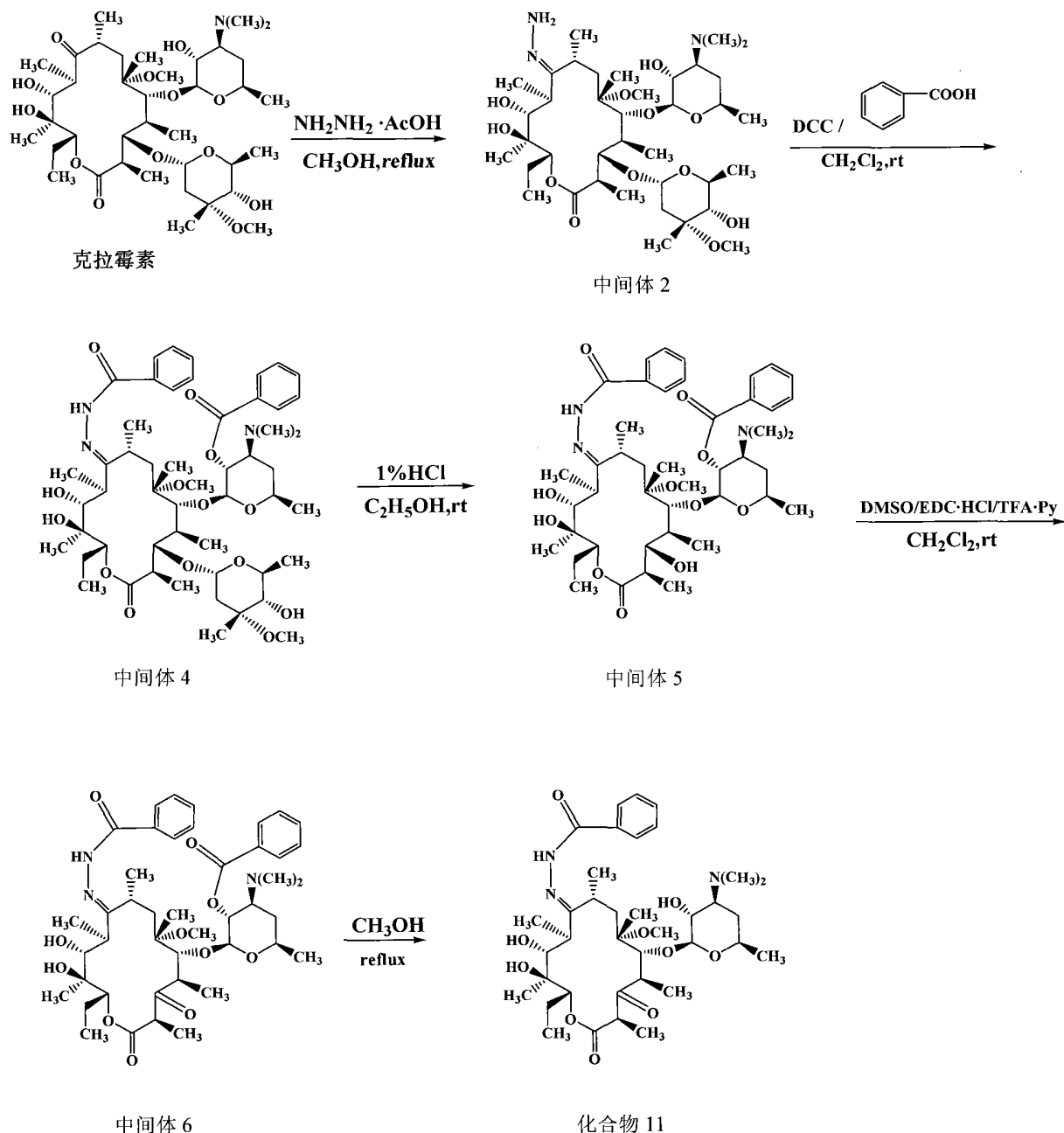
[0103] 上述 2'-O- 苯甲酰基 -3-O- 脱克拉定糖 -3- 氧代 -9- 苯甲酰基腺克拉霉素粗品 (中间体 6, 1.66g, 1.40mmol) 溶于甲醇 (9mL), 加热回流 2h, 减压蒸干, 加入水和二氯甲烷, 3N NaOH 调 pH 至 9.7, 搅拌 10min, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 柱层析分离 [乙酸乙酯 : 石油醚 : 二乙胺 (5 : 8 : 0.6)], 得淡黄色泡状物 (0.56g, 从中间体 2, 到中间体 4, 5, 6, 最后到化合物 11 的总收率为 56.6%)。

[0104] MS (ESI⁺, m/e) : 706.57 [M+H]⁺

[0105] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 11.63 (s, 1H, 9 = N-NH), 7.41-7.86 (m, 5H, 9 位苯环)

[0106] ¹³C NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 202.32, 165.34 (3 > C = O), 163.32 (9 > C = N-), 104.39-134.23 (9 位侧链苯环上的 6 个碳)

[0107]



[0108] 实施例 10 2'-O-对硝基苯甲酰基-9-对硝基苯甲酰基脒克拉霉素 (中间体 7)

[0109] 将对硝基苯甲酸 (3.29g, 19.69mmol) 和 DCC (4.22g, 20.45mmol) 溶于二氯甲烷 (30mL), 常温反应 30min, 加入 9-脒克拉霉素 (3.00g, 3.94mmol), 常温反应 1h。过滤, 除去不溶物, 滤液加水, 3N NaOH 调 pH 至 9.7, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 得黄色粗产物 (4.54g)。

[0110] MS (ESI⁺, m/e): 1060.53 [M+H]⁺

[0111] 实施例 11 9-对硝基苯甲酰基脒克拉霉素 (化合物 3)

[0112] 上述 2'-O-对硝基苯甲酰基-9-对硝基苯甲酰基脒克拉霉素粗品 (中间体 7, 1.30g, 1.13mmol) 溶于甲醇 (6.50mL), 加热回流 1h, 减压蒸干, 加入水和二氯甲烷, 3N NaOH 调 pH 至 9.7, 搅拌 10min, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 柱层析 [乙酸乙酯: 石油醚: 二乙胺

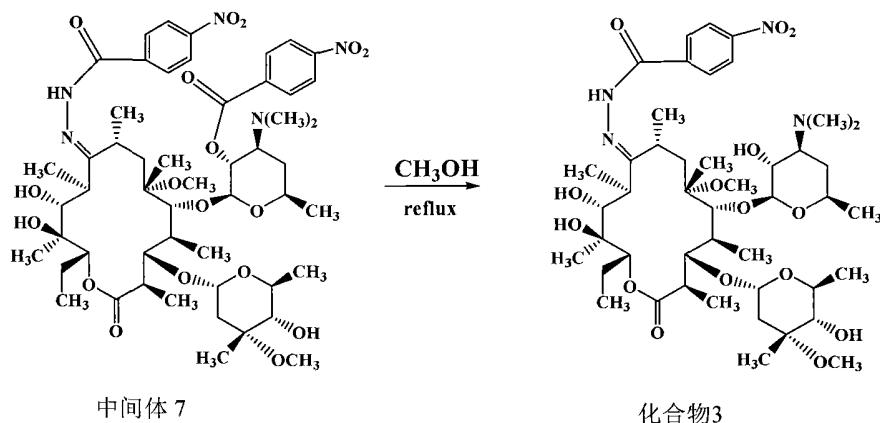
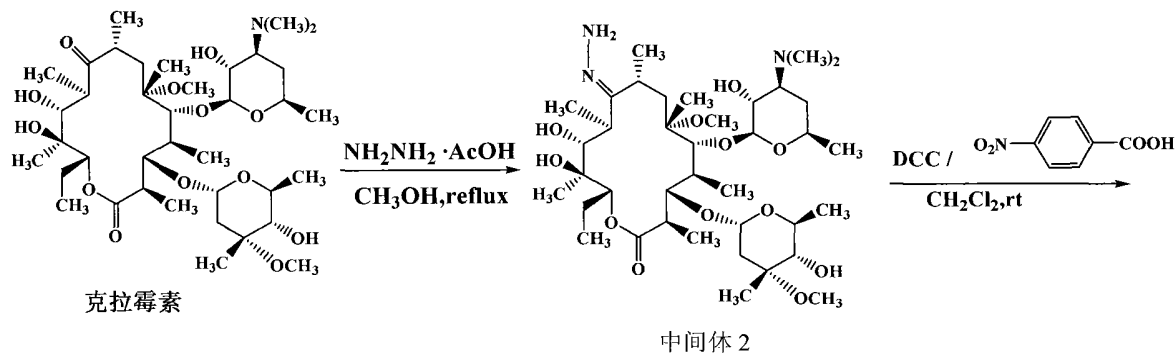
(5 : 4 : 0.4)],得黄色泡状物 (0.27g,从中间体 2,到中间体 7,最后到化合物 3 的总收率为 26.5%)。

[0113] MS(ESI^+ , m/e): 911.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0114] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.24(s, 1H, 9 = N-NH), 8.02-8.29(m, 4H, 9 位苯环)

[0115] ^{13}C NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 149.24(9-NH-CO-), 128.64(9 > C = N-), 123.20-123.70(9 位侧链苯环上的 6 个碳)

[0116]



[0117] 实施例 12 2'-O-对硝基苯甲酰基-3-O-脱克拉定糖-3-羟基-9-对硝基苯甲酰基脒克拉霉素 (中间体 8)

[0118] 上述 2'-O-对硝基苯甲酰基-9-对硝基苯甲酰基脒克拉霉素粗品 (中间体 7, 2.00g, 1.73mmol) 溶于 1% 盐酸乙醇溶液 (20mL), 常温反应 7h, 加水和二氯甲烷, 3N NaOH 调 pH 至 9.7, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 得黄色固体 (1.70g)。

[0119] MS(ESI^+ , m/e): 902.43 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0120] 实施例 13 2'-O-对硝基苯甲酰基-3-O-脱克拉定糖-3-氧代-9-对硝基苯甲酰基脒克拉霉素 (中间体 9)

[0121] 上述 2'-O-对硝基苯甲酰基-3-O-脱克拉定糖-3-羟基-9-对硝基苯甲酰基脒克拉霉素粗品 (中间体 8, 1.70g, 1.73mmol) 和 EDC·HCl (2.42g, 12.64mmol) 溶于无水二氯甲烷 (17mL), 加入 DMSO (2.42mL, 34.02mmol), 缓慢滴加 TFA·Py (1.20g, 6.24mmol) 的二氯甲烷溶液, N_2 保护下常温反应 1h, 加入水, 搅拌 10min, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 得黄色固体

(1.69g)。

[0122] MS(ESI^+ , m/e): 900.42 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0123] 实施例 14 3-0- 脱克拉定糖 -3- 氧代 -9- 对硝基苯甲酰基脲克拉霉素 (化合物 12)

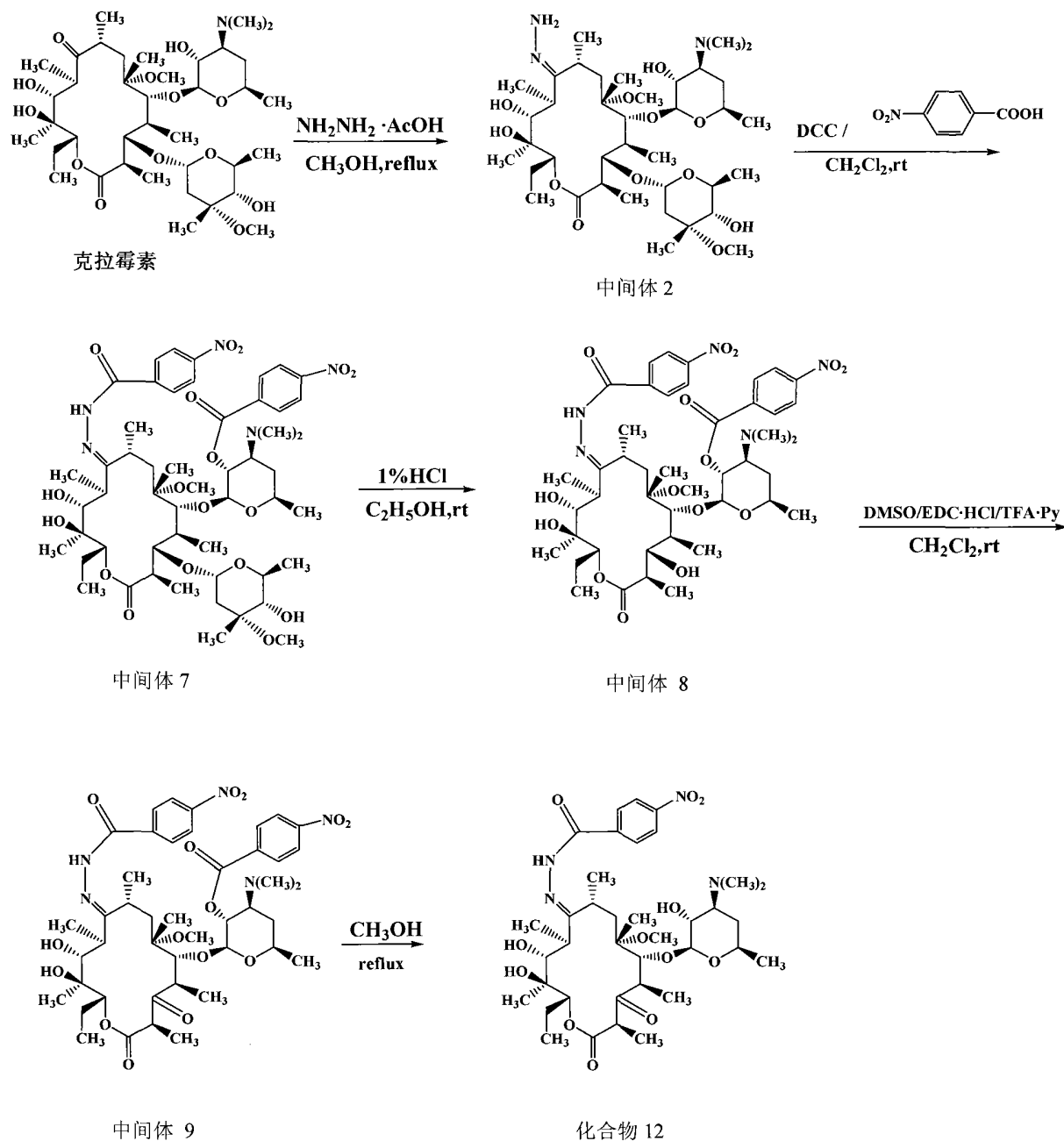
[0124] 上述 2'-0- 对硝基苯甲酰基 -3-0- 脱克拉定糖 -3- 氧代 -9- 对硝基苯甲酰基脲克拉霉素粗品 (中间体 9, 1.69g, 1.73mmol) 溶于甲醇 (9mL), 加热回流 2h, 减压蒸干, 加入水和二氯甲烷, 3N NaOH 调 pH 至 9.7, 搅拌 10min, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 柱层析分离 [甲醇 : 氯仿 (1 : 3)], 得棕黄色泡状物 (0.32g, 从中间体 2, 到中间体 7, 8, 9, 最后到化合物 12 的总收率为 24.6%)。

[0125] MS(ESI^+ , m/e): 751.31 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0126] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.90 (s, 1H, 9 = N-NH), 7.98-8.25 (m, 4H, 9 位苯环)

[0127] ^{13}C NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 202.2 (3 > C = O), 168.0 (9-NH-CO-), 160.3 (9 > C = N-), 123.39-149.56 (9 位侧链苯环上的 6 个碳)

[0128]



[0129] 实施例 15 2'-O-对氯苯甲酰基-9-对氯苯甲酰基脒克拉霉素 (中间体 10)

[0130] 将对氯苯甲酸 (3.08g, 19.67mmol) 和 DCC (4.22g, 20.45mmol) 溶于二氯甲烷 (30mL), 常温反应 30min, 加入 9-脒克拉霉素 (3.00g, 3.94mmol), 常温反应 24h。过滤, 除去不溶物, 滤液加水, 3N NaOH 调 pH 至 9.7, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 得白色粗产物 (6.02g)。

[0131] MS (ESI⁺, m/e): 1038.48 [M+H]⁺

[0132] 实施例 16 9-对氯苯甲酰基脒克拉霉素 (化合物 4)

[0133] 上述 2'-O-对氯苯甲酰基-9-对氯苯甲酰基脒克拉霉素粗品 (中间体 10, 2.00g, 1.31mmol) 溶于甲醇 (10mL), 加热回流 5h, 减压蒸干, 加入水和二氯甲烷, 3N NaOH 调 pH 至 9.7, 搅拌 10min, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 柱层析 [乙酸乙酯: 石油醚: 二乙胺

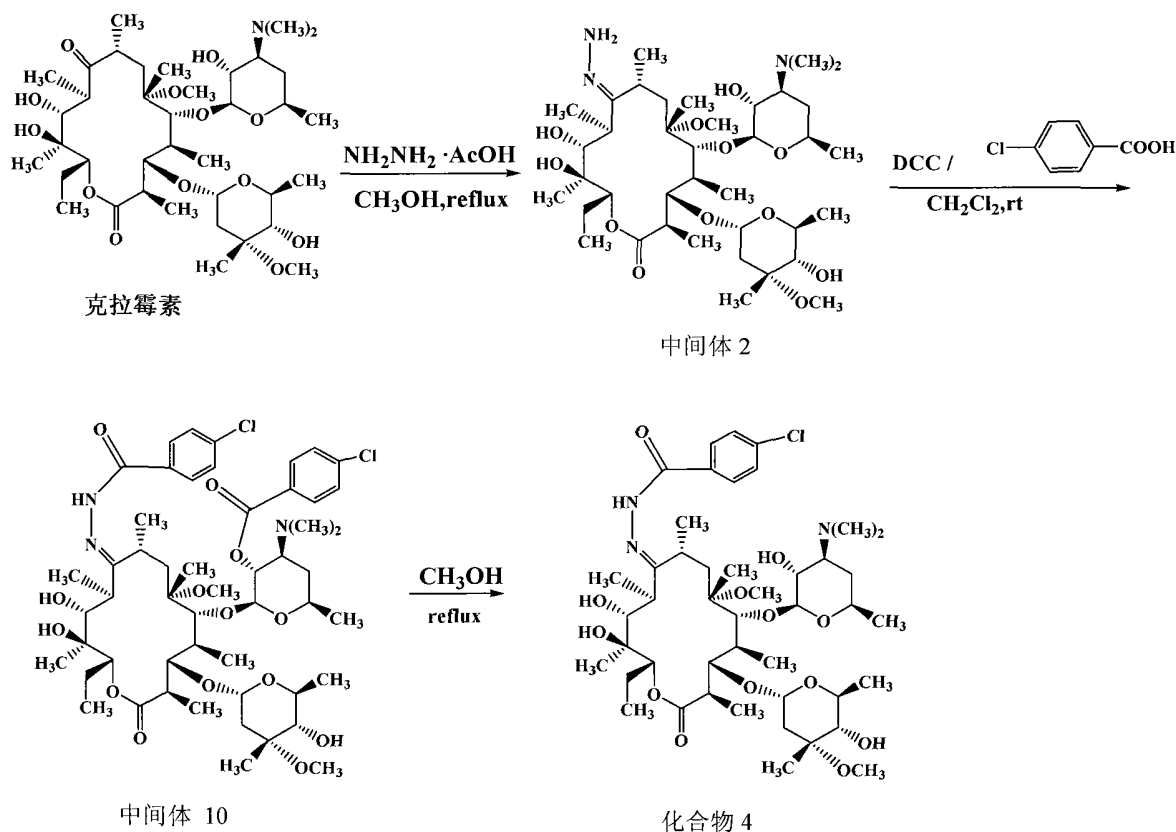
(5 : 7.5 : 0.6)],得淡黄色固体 (0.45g,从中间体 2,到中间体 10,最后到化合物 4 的总收率为 38.4%)。

[0134] MS(ESI^+ , m/e): 900.40 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0135] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.74(s, 1H, 9 = N-NH), 7.80(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H, 9 位苯环 3,5-H), 7.39(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H, 9 位苯环 2,6-H)

[0136] ^{13}C NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 167.06(9-NH-CO-), 162.25(9 > C = N-), 128.63-156.93(9 位侧链苯环上的 6 个碳)

[0137]



[0138] 实施例 17 2'-O-对氯苯甲酰基-3-O-脱克拉定糖-3-羟基-9-对氯苯甲酰基脒克拉霉素 (中间体 11)

[0139] 上述 2'-O-对氯苯甲酰基-9-对氯苯甲酰基脒克拉霉素粗品 (中间体 10, 2.00g, 1.31mmol) 溶于 1% 盐酸乙醇溶液 (20mL), 常温反应 17h, 加水和二氯甲烷, 3N NaOH 调 pH 至 9.7, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 得白色固体 (1.68g)。

[0140] MS(ESI^+ , m/e): 880.38 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0141] 实施例 18 2'-O-对氯苯甲酰基-3-O-脱克拉定糖-3-氧代-9-对氯苯甲酰基脒克拉霉素 (中间体 12)

[0142] 上述 2'-O-对氯苯甲酰基-3-O-脱克拉定糖-3-羟基-9-对氯苯甲酰基脒克拉霉素粗品 (中间体 11, 1.68g, 1.31mmol) 和 EDC·HCl (2.45g, 12.79mmol) 溶于无水二氯甲烷 (17mL), 加入 DMSO (2.44mL, 34.38mmol), 缓慢滴加 TFA·Py (1.22g, 6.30mmol) 的二氯甲烷溶液, N_2 保护下常温反应 1h, 加入水, 搅拌 10min, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三

次,合并有机相,经水洗,饱和食盐水洗,无水碳酸钠干燥,过滤,滤液减压蒸干,得白色固体(1.66g)。

[0143] MS(ESI^+ , m/e) :878. 37 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0144] 实施例 19 3-0- 脱克拉定糖 -3- 氧代 -9- 对氯苯甲酰基脲克拉霉素 (化合物 13)

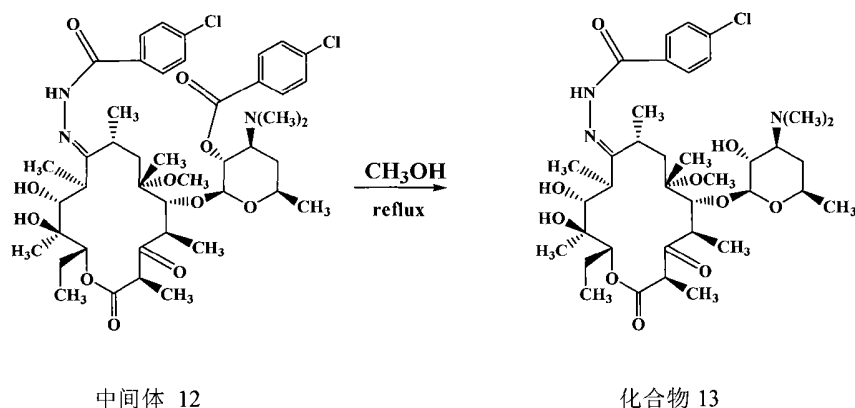
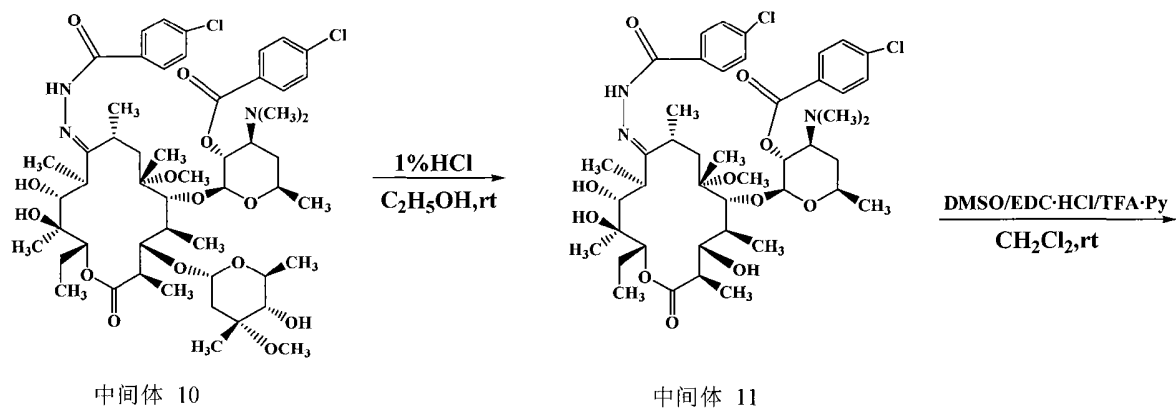
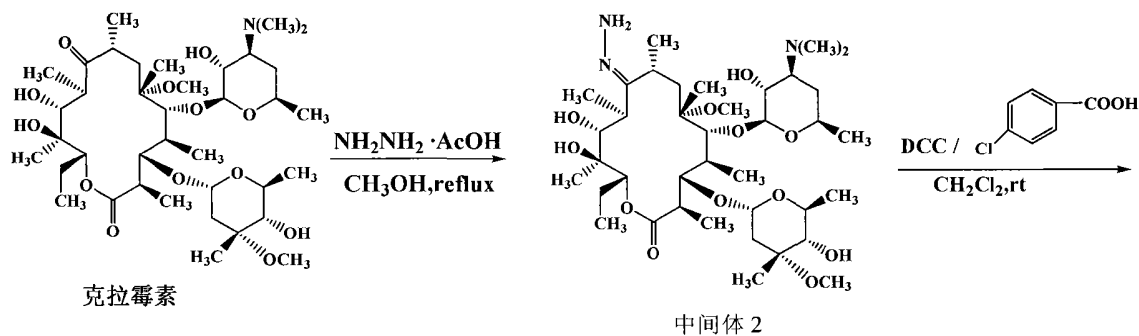
[0145] 上述 2'-0- 对氯苯甲酰基 -3-0- 脱克拉定糖 -3- 氧代 -9- 对氯苯甲酰基脲克拉霉素粗品 (中间体 12, 1.66g, 1.31mmol) 溶于甲醇 (9mL), 加热回流 2h, 减压蒸干, 加入水和二氯甲烷, 3N NaOH 调 pH 至 9.7, 搅拌 10min, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 柱层析分离 [甲醇 : 氯仿 (1 : 16)], 得黄色固体 (0.19g, 从中间体 2, 到中间体 10, 11, 12, 最后到化合物 13 的总收率为 19.6%)。

[0146] MS(ESI^+ , m/e) :740. 33 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0147] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm) :11.7 (s, 1H, 9 = N-NH), 7.37-7.78 (m, 4H, 9 位苯环)

[0148] ^{13}C NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm) :202.51 (3 = O), 172.52 (9-NH-CO-), 170.14 (9 > C = N-), 103.92-137.55 (9 位侧链苯环上的 6 个碳)

[0149]



[0150] 实施例 20 2'-O-苯乙酰基-9-苯乙酰基腺克拉霉素 (中间体 13)

[0151] 将苯乙酸 (5.36g, 39.37mmol) 和 DCC (8.93g, 43.28mmol) 溶于二氯甲烷 (60mL), 常温反应 30min, 加入 9-腺克拉霉素 (6.00g, 7.87mmol), 常温反应 1h。过滤, 除去不溶物, 滤液加水, 3N NaOH 调 pH 至 9.7, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 得淡黄色粗产物 (9.96g)。

[0152] MS (ESI⁺, m/e) : 998.59 [M+H]⁺

[0153] 实施例 21 9-苯乙酰基腺克拉霉素 (化合物 5)

[0154] 上述 2'-O-苯乙酰基-9-苯乙酰基腺克拉霉素粗品 (中间体 13, 4.50g, 3.56mmol) 溶于甲醇 (23mL), 加热回流 2.5h, 减压蒸干, 加入水和二氯甲烷, 3N NaOH 调 pH 至 9.7, 搅拌 10min, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 得 4.45g, 取 1.3g 柱层析 [乙酸乙酯: 石油醚: 二乙胺 (5 : 8 : 0.6)], 得淡黄色泡状物 (0.45g, 从中间体 2, 到中间体 13, 最后到化合物 5 的总收

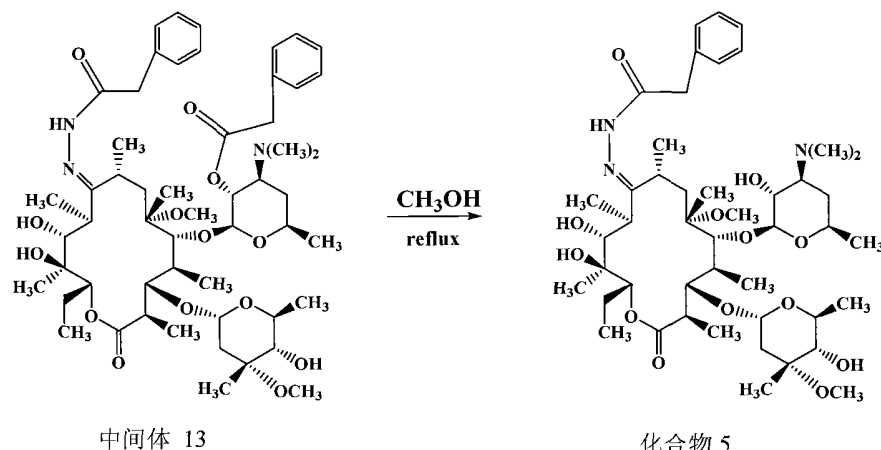
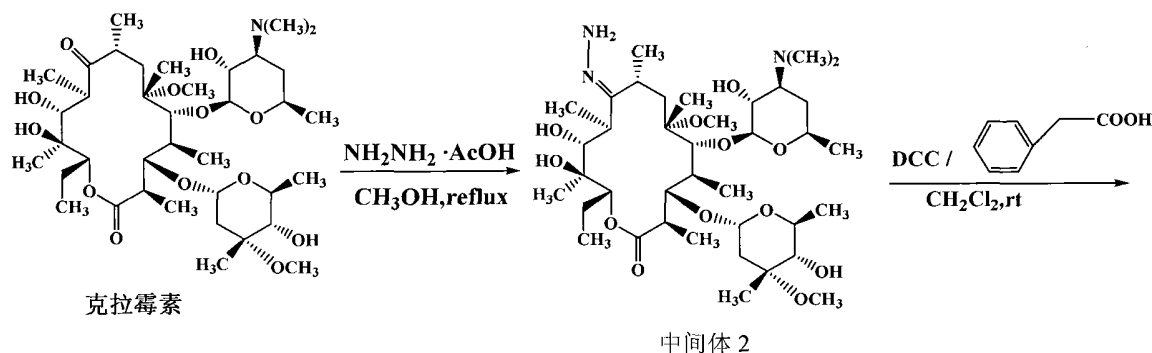
率为 50.0%)。

[0155] MS(ESI^+ , m/e): 880.51 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0156] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.58(s, 1H, 9 = N-NH), 7.22-7.36(m, 5H, 9 位苯环), 4.54(s, 2H, 9-CO-CH₂-)

[0157] ^{13}C NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.56(9-NH-CO-), 166.92(9 > C = N-), 126.74-129.30(9 位侧链苯环上的 6 个碳), 32.75(9 位侧链酰基与苯环之间的碳)

[0158]



[0159] 实施例 22 2'-O-苯乙酰基-3-O-脱克拉定糖-3-羟基-9-苯乙酰基腺克拉霉素 (中间体 14)

[0160] 上述 2'-O-苯乙酰基-9-苯乙酰基腺克拉霉素粗品 (中间体 13, 1.73g, 1.37mmol) 溶于 1% 盐酸乙醇溶液 (17mL), 常温反应 21h, 加水和二氯甲烷, 3N NaOH 调 pH 至 9.7, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 得白色泡状物 (1.44g)。

[0161] MS(ESI^+ , m/e): 840.49 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0162] 实施例 23 2'-O-苯乙酰基-3-O-脱克拉定糖-3-氧代-9-苯乙酰基腺克拉霉素 (中间体 15)

[0163] 上述 2'-O-苯乙酰基-3-O-脱克拉定糖-3-羟基-9-苯乙酰基腺克拉霉素粗品 (中间体 14, 1.44g, 1.37mmol) 和 EDC·HCl (2.20g, 11.50mmol) 溶于无水二氯甲烷 (15mL), 加入 DMSO (2.19mL, 30.89mmol), 缓慢滴加 TFA·Py (1.09g, 5.66mmol) 的二氯甲烷溶液, N_2 保护下常温反应 1h, 加入水, 搅拌 10min, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 得黄色固体 (1.30g)。

[0164] MS(ESI^+ , m/e): 838.48 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0165] 实施例 24 3-0- 脱克拉定糖 -3- 氧代 -9- 苯乙酰基脲克拉霉素 (化合物 14)

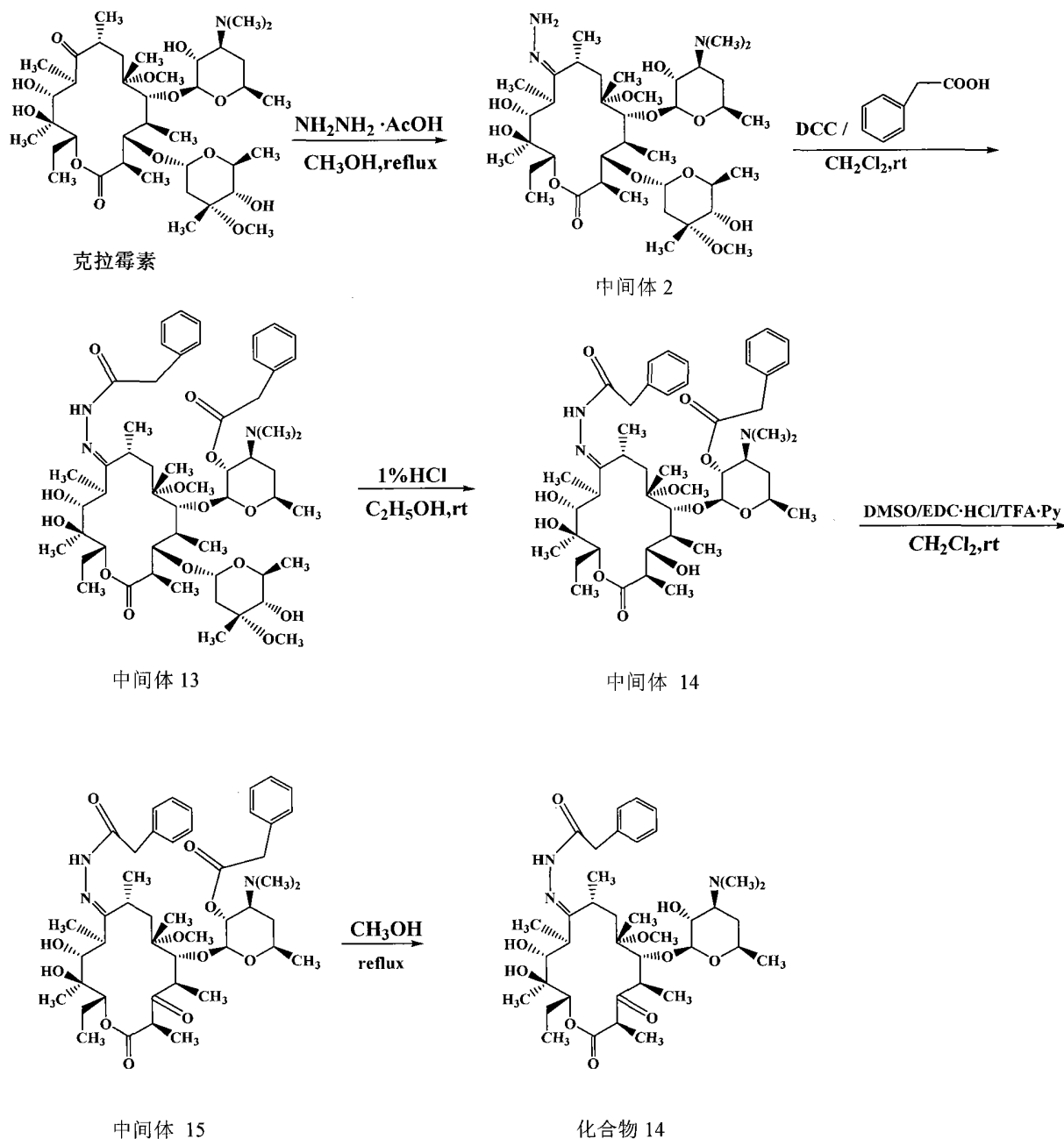
[0166] 上述 2'-0- 苯乙酰基 -3-0- 脱克拉定糖 -3- 氧代 -9- 苯乙酰基脲克拉霉素粗品 (中间体 15, 1.30g, 1.37mmol) 溶于甲醇 (8mL), 加热回流 3h, 减压蒸干, 加入水和二氯甲烷, 3N NaOH 调 pH 至 9.7, 搅拌 10min, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 柱层析分离 [乙酸乙酯 : 石油醚 : 二乙胺 (5 : 8 : 0.6)], 得淡黄色泡状物 (0.40g, 从中间体 2, 到中间体 13, 14, 15, 最后到化合物 14 的总收率为 32.0%)。

[0167] MS (ESI⁺, m/e) : 720.41 [M+H]⁺

[0168] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 10.66 (s, 1H, 9 = N-N-H), 7.21-7.30 (m, 5H, 9 位苯环), 2.55 (s, 2H, 9-CO-CH₂-Ph)

[0169] ¹³C NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 205.79 (3 = O), 172.33 (9-NH-CO-), 167.18 (9 > C = N-), 104.30-134.40 (9 位侧链苯环上的 6 个碳), 38.29 (9 位侧链酰基与苯环之间的碳)

[0170]



[0171] 实施例 25 2'-O-β-苯丙酰基-9-β-苯丙酰基脒克拉霉素 (中间体 16)

[0172] 将 β-苯丙酸 (5.90g, 39.29mmol) 和 DCC (8.45g, 40.95mmol) 溶于二氯甲烷 (60mL), 常温反应 30min, 加入 9-脒克拉霉素 (6.00g, 7.87mmol), 常温反应 24h。过滤, 除去不溶物, 滤液加水, 3N NaOH 调 pH 至 9.7, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 得淡黄色粗产物 (10.29g)。

[0173] MS (ESI⁺, m/e) : 1026.62 [M+H]⁺

[0174] 实施例 26 9-β-苯丙酰基脒克拉霉素 (化合物 6)

[0175] 上述 2'-O-β-苯丙酰基-9-β-苯丙酰基脒克拉霉素粗品 (中间体 16, 2.19g, 1.67mmol) 溶于甲醇 (10mL), 加热回流 5h, 减压蒸干, 加入水和二氯甲烷, 3N NaOH 调 pH 至 9.7, 搅拌 10min, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和

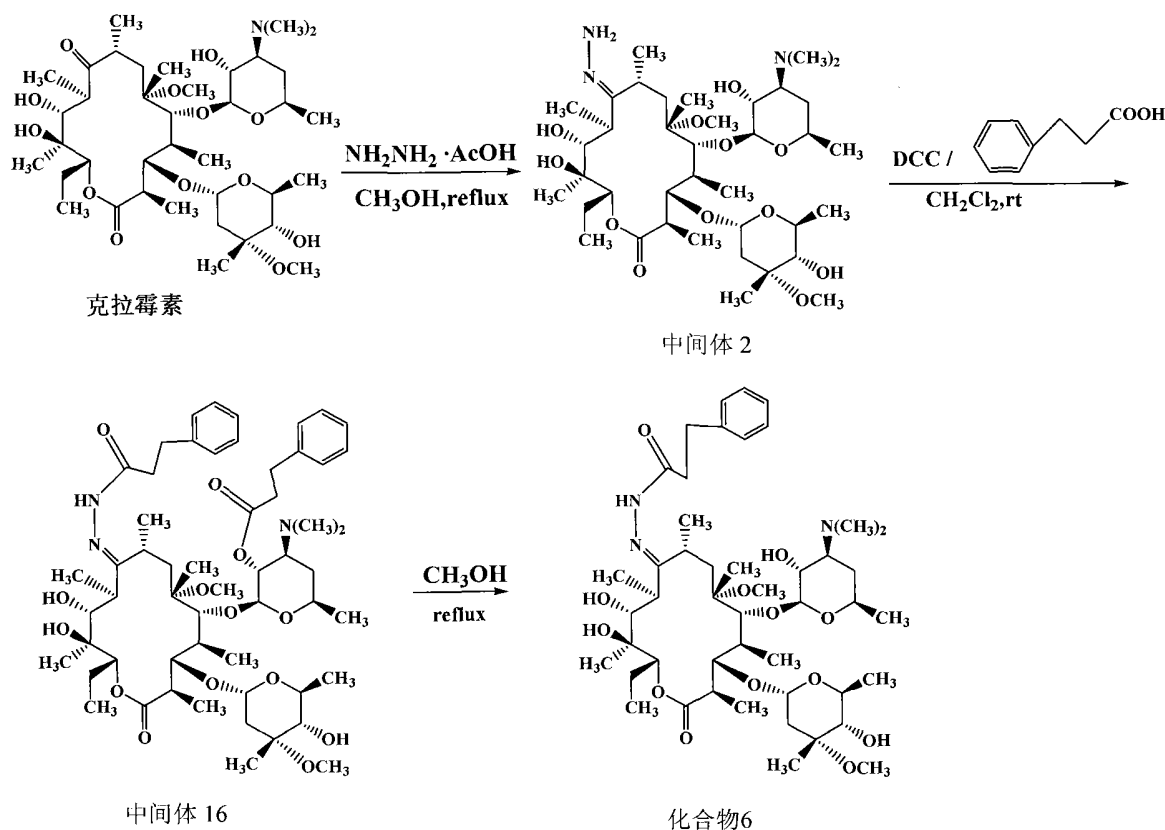
食盐水洗,无水碳酸钠干燥,过滤,滤液减压蒸干,柱层析[乙酸乙酯:石油醚:二乙胺(5:10:0.6)],得淡黄色泡状物(0.61g,从中间体2,到中间体16,最后到化合物6的总收率为40.7%)。

[0176] MS(ESI^+ , m/e): 894.27 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0177] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.60(s, 1H, 9 = N-NH), 7.15-7.29(m, 5H, 9 位苯环), 2.7-3.1, 2.2-2.5(m, 4H, 9-CO-CH₂CH₂-Ph)

[0178] ^{13}C NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.03(9-NH-CO-), 167.08(9 > C = N-), 126.01-140.93(9 位侧链苯环上的 6 个碳), 33.36、30.44(9 位酰基结构与苯环之间的两个烷基碳)

[0179]



[0180] 实施例 27 2'-O-β-苯丙酰基-3-O-脱克拉定糖-3-羟基-9-β-苯丙酰基脲克拉霉素(中间体 17)

[0181] 上述 2'-O-β-苯丙酰基-9-β-苯丙酰基脲克拉霉素粗品(中间体 16, 2.20g, 1.68mmol)溶于 1% 盐酸乙醇溶液(22mL), 常温反应 24h, 滤液加水和二氯甲烷, 3N NaOH 调 pH 至 9.7, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 得黄色粘状固体(1.83g)。

[0182] MS(ESI^+ , m/e): 868.52 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0183] 实施例 28 2'-O-β-苯丙酰基-3-O-脱克拉定糖-3-氧代-9-β-苯丙酰基脲克拉霉素(中间体 18)

[0184] 上述 2'-O-β-苯丙酰基-3-O-脱克拉定糖-3-羟基-9-β-苯丙酰基脲克拉霉素粗品(中间体 17, 1.83g, 1.68mmol)和 EDC·HCl(2.71g, 14.14mmol)溶于无水二氯甲烷

(18mL), 加入 DMSO (2.70mL, 37.99mmol), 缓慢滴加 TFA·Py (1.35g, 6.97mmol) 的二氯甲烷溶液, N_2 保护下常温反应 0.5h, 加入水, 搅拌 10min, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 得黄色粘状固体 (1.82g)。

[0185] MS(ESI^+ , m/e) : 866.51 $[M+H]^+$

[0186] 实施例 29 3-0- 脱克拉定糖 -3- 氧代 -9- β - 苯丙酰基脲克拉霉素 (化合物 15)

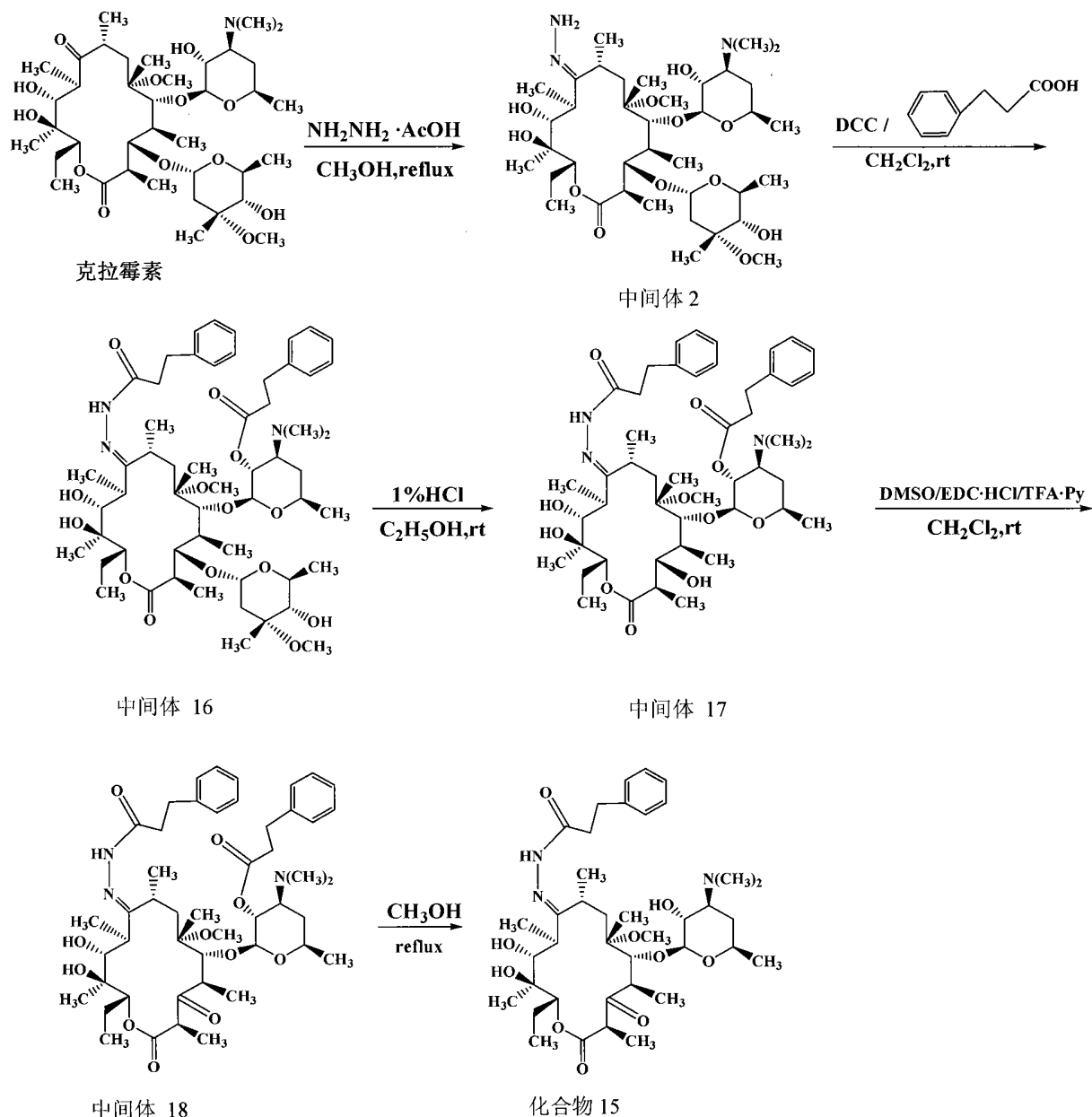
[0187] 上述 2' -0- 苯丙酰基 -3-0- 脱克拉定糖 -3- 氧代 -9- β - 苯丙酰基脲克拉霉素粗品 (中间体 18, 1.82g, 1.68mmol) 溶于甲醇 (9mL), 加热回流 3h, 减压蒸干, 加入水和二氯甲烷, 3N NaOH 调 pH 至 9.7, 搅拌 10min, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 柱层析分离 [乙酸乙酯 : 石油醚 : 二乙胺 (5 : 8 : 0.6)], 得淡黄色泡状物 (0.56g, 从中间体 2, 到中间体 16, 17, 18, 最后到化合物 15 的总收率为 45.5%)。

[0188] MS(ESI^+ , m/e) : 734.05 $[M+H]^+$

[0189] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 8.80 (s, 1H, 9 = N-NH), 7.14-7.27 (m, 5H, 9 位苯环), 2.50-2.90, 3.0-3.3 (m, 4H, 9-CO-CH₂CH₂-Ph)

[0190] ^{13}C NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 205.81 (3 > C = O), 169.86 (9-NH-CO-), 166.64 (9 > C = N-), 126.05-140.89 (9 位侧链苯环上的 6 个碳), 34.29、28.36 (9 位酰基结构与苯环之间的两个烷基碳)

[0191]



[0192] 实施例 30 2'-O-肉桂酰基-9-肉桂酰基脒克拉霉素 (中间 19)

[0193] 将肉桂酸 (5.83g, 39.35mmol) 和 DCC (8.93g, 43.28mmol) 溶于二氯甲烷 (60mL), 常温反应 30min, 加入 9-脒克拉霉素 (6.00g, 7.87mmol), 常温反应 48h。过滤, 除去不溶物, 滤液加水, 3N NaOH 调 pH 至 9.7, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 得淡黄色粗产物 (11.14g)。

[0194] MS (ESI⁺, m/e) : 1022.59 [M+H]⁺

[0195] 实施例 31 9-肉桂酰基脒克拉霉素 (化合物 7)

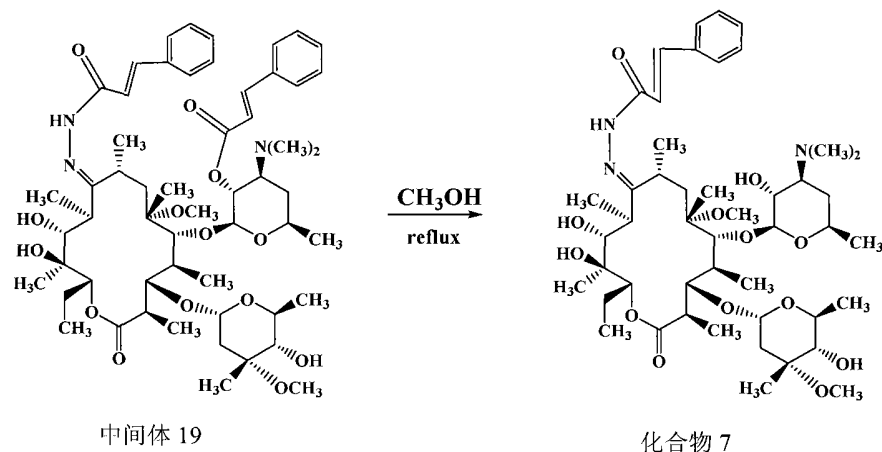
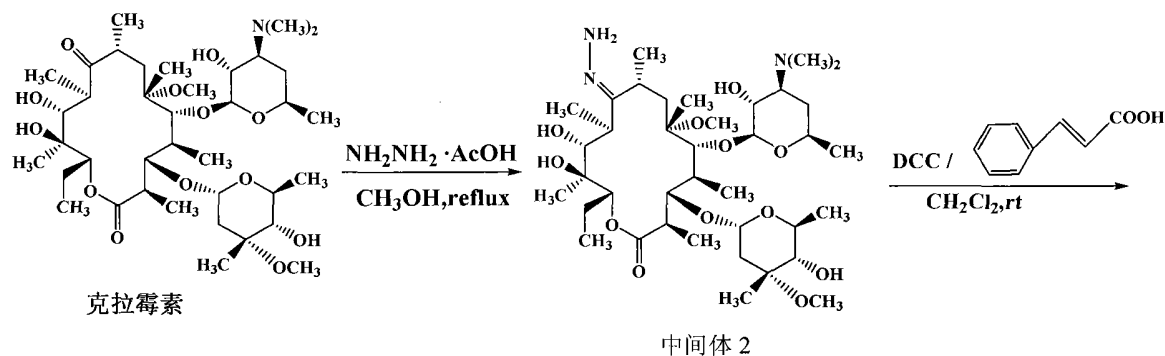
[0196] 上述 2'-O-肉桂酰基-9-肉桂酰基脒克拉霉素粗品 (中间 19, 1.20g, 0.85mmol), 溶于甲醇 (6mL), 加热回流 16h, 减压蒸干, 加入水和二氯甲烷, 3N NaOH 调 pH 至 9.7, 搅拌 10min, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 柱层析 [乙酸乙酯: 石油醚: 二乙胺 (5: 8: 0.6)], 得黄色泡状物 (0.67g, 从中间体 2, 到中间体 19, 最后到化合物 7 的总收率为 88.7%)。

[0197] MS (ESI⁺, m/e) : 892.45 [M+H]⁺

[0198] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm) :11.35(s, 1H, 9 = N-N-H), 7.25-7.80(m, 5H, 9 位苯环), 7.17(d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H, 9 = CH-Ph), 6.34(d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H, 9-CO-CH =)

[0199] ^{13}C NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm) :177.85(9-NH-CO-), 167.06(9 > C = N-), 144.06(9 = CH-Ph), 117.41(9-CO-CH =), 103.14-135.83(9 位侧链苯环上的 6 个碳)

[0200]



[0201] 实施例 32 2'-O-肉桂酰基-3-O-脱克拉定糖-3-羟基-9-肉桂酰基脒克拉霉素 (中间体 20)

[0202] 上述 2'-O-肉桂酰基-9-肉桂酰基脒克拉霉素粗品 (中间 19, 2.00g, 1.41mmol) 溶于 1% 盐酸乙醇溶液 (20mL), 常温反应 24h, 滤液加水和二氯甲烷, 3N NaOH 调 pH 至 9.7, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 得黄色泡状物 (1.68g)。

[0203] MS(ESI^+ , m/e) :864.49 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0204] 实施例 33 2'-O-肉桂酰基-3-O-脱克拉定糖-3-氧代-9-肉桂酰基脒克拉霉素 (中间体 21)

[0205] 上述 2'-O-肉桂酰基-3-O-脱克拉定糖-3-羟基-9-肉桂酰基脒克拉霉素粗品 (中间体 20, 1.61g, 1.41mmol) 和 EDC·HCl (2.47g, 12.50mmol) 溶于无水二氯甲烷 (16mL), 加入 DMSO (2.46mL, 33.58mmol), 缓慢滴加 TFA·Py (1.19g, 6.16mmol) 的二氯甲烷溶液, N_2 保护下常温反应 0.5h, 加入水, 搅拌 10min, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 得黄色粘状固体 (1.61g)。

[0206] MS(ESI^+ , m/e) :862.48 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0207] 实施例 34 3-0- 脱克拉定糖 -3- 氧代 -9- 肉桂酰基腺克拉霉素 (化合物 16)

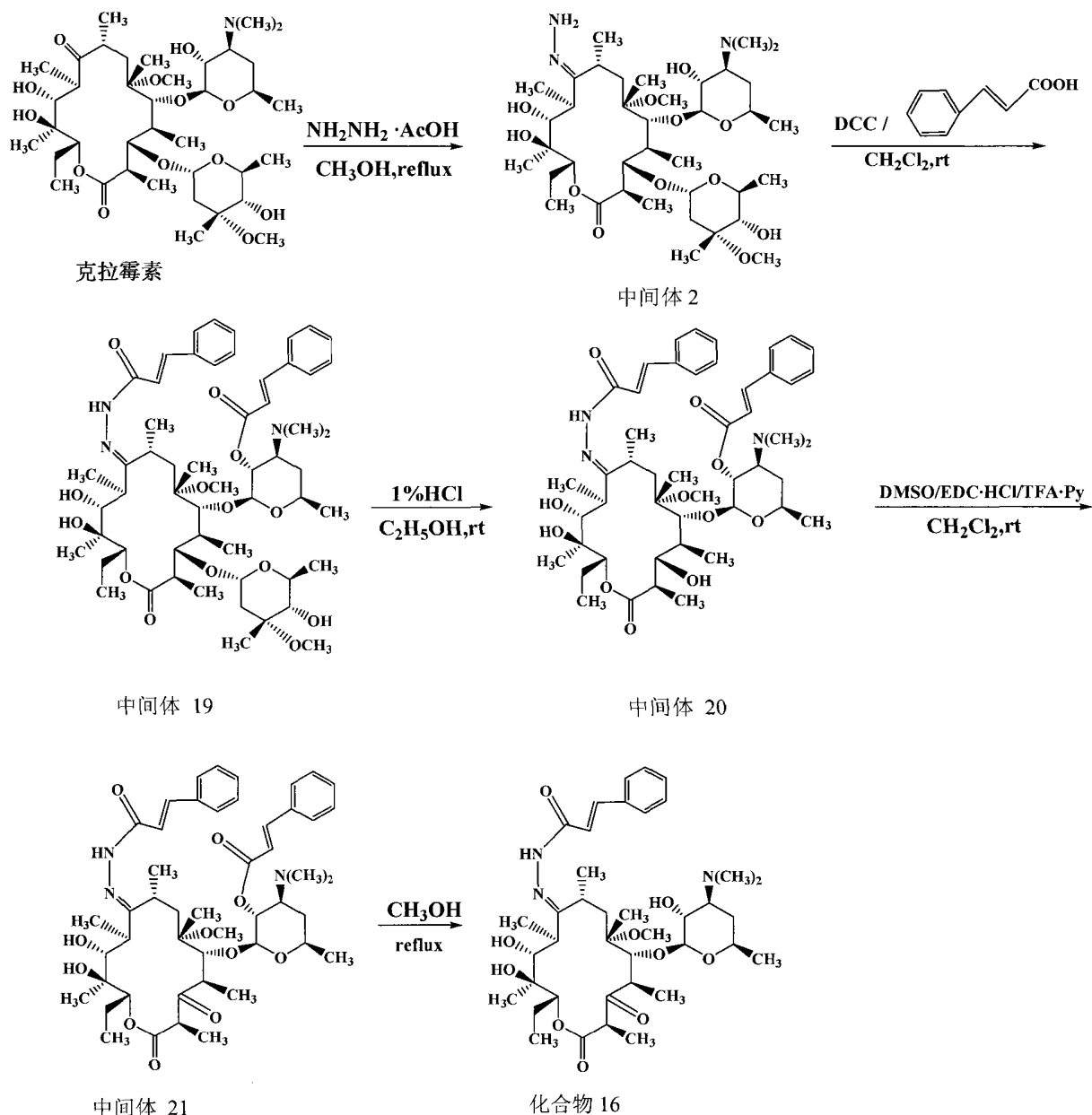
[0208] 上述 2' -0- 肉桂酰基 -3-0- 脱克拉定糖 -3- 氧代 -9- 肉桂酰基腺克拉霉素粗品 (中间体 21, 1.61g, 1.41mmol) 溶于甲醇 (8mL), 加热回流 3h, 减压蒸干, 加入水和二氯甲烷, 3N NaOH 调 pH 至 9.7, 搅拌 10min, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 柱层析分离 [乙酸乙酯 : 石油醚 : 二乙胺 (5 : 8 : 0.6)], 得黄色泡状物 (0.35g, 从中间体 2, 到中间体 19, 20, 21, 最后到化合物 16 的总收率为 33.9%)

[0209] MS (ESI⁺, m/e) : 732.41 [M+H]⁺

[0210] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 11.32 (s, 1H, 9 = N-N-H), 7.73 (t, J = 17.6Hz, 1H, 9 位苯环 4-H), 7.33-7.59 (m, 4H, 9 位苯环 2, 3, 5, 6-H, 1H, 9 = CH-Ph), 6.34 (d, J = 15.6Hz, 1H, 9-CO-CH =)

[0211] ¹³C NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 202.85 (3 > C = O), 167.06 (9-NH-CO-), 161.91 (9 > C = N-), 142.14 (9 = CH-Ph), 117.25 (9-CO-CH =), 120.23-135.81 (9 位侧链苯环上的 6 个碳)

[0212]



[0213] 实施例 35 2'-O-(2-噻吩乙酰基)-9-(2-噻吩乙酰基)腺克拉霉素 (中间体 22)

[0214] 将 2-噻吩乙酸 (2.80g, 19.69mmol) 和 DCC (4.22g, 20.45mmol) 溶于二氯甲烷 (30mL), 常温反应 30min, 加入 9-腺克拉霉素 (3.00g, 3.94mmol), 常温反应 24h。过滤, 除去不溶物, 滤液加水, 3N NaOH 调 pH 至 9.7, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 得棕色粗产物 (5.19g)。

[0215] MS (ESI⁺, m/e) : 1010.50 [M+H]⁺

[0216] 实施例 36 9-(2-噻吩乙酰基)腺克拉霉素 (化合物 8)

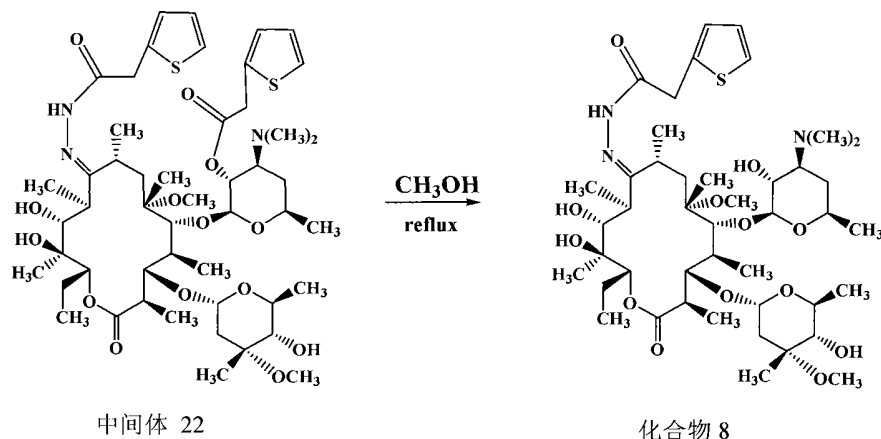
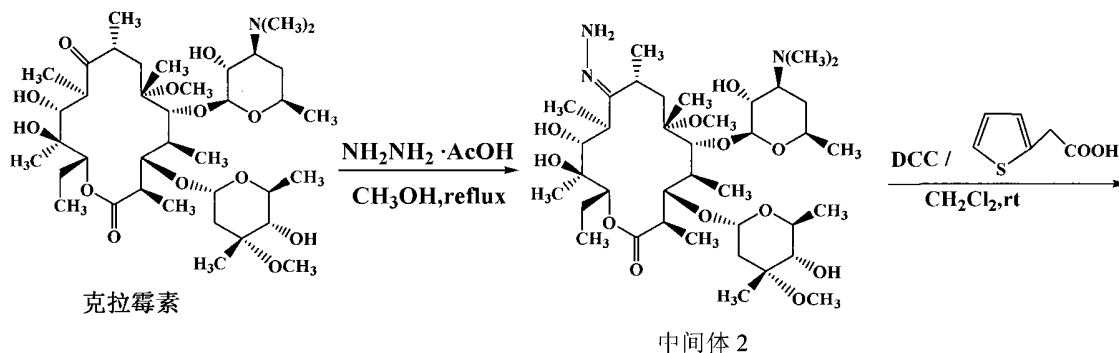
[0217] 上述 2'-O-(2-噻吩乙酰基)-9-(2-噻吩乙酰基)腺克拉霉素粗品 (中间体 22, 1.60g, 1.21mmol) 溶于甲醇 (8mL), 加热回流 2h, 减压蒸干, 加入水和二氯甲烷, 3N NaOH 调 pH 至 9.7, 搅拌 10min, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 柱层析 [乙酸乙酯: 石油醚: 二乙胺 (5 : 8 : 0.6)], 得棕色泡状物 (0.61g, 从中间体 2, 到中间体 22, 最后到化合物 8 的总收率为 57.0%)。

[0218] MS(ESI^+ , m/e): 886.31 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0219] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.57(s, 1H, 9 = N-NH), 6.92-7.26(m, 3H, 9 位噻吩环), 4.46(s, 2H, 9-CO-CH₂-)

[0220] ^{13}C NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.41(9-NH-CO-), 168.21(9 > C = N-), 124.72-135.57(9 位侧链噻吩环上的 4 个碳), 33.88(9 位酰基结构与噻吩环之间的烷基碳)

[0221]



[0222] 实施例 37 2'-O-(3-吡啶乙酰基)-9-(3-吡啶乙酰基) 腺克拉霉素 (中间体 23)

[0223] 将 3-吡啶乙酸 (3.45g, 19.69mmol) 和 DCC(4.22g, 20.45mmol) 溶于二氯甲烷 (30mL), 溶液混浊, 常温反应 30min, 加入 9-腺克拉霉素 (3.00g, 3.94mmol), 常温反应 18h。过滤, 除去不溶物, 滤液加水, 3M NaOH 调 pH 至 9.7, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 得棕黄色粗产物 (4.45g)。

[0224] MS(ESI^+ , m/e): 1076.61 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0225] 实施例 38 9-(3-吡啶乙酰基) 腺克拉霉素 (化合物 9)

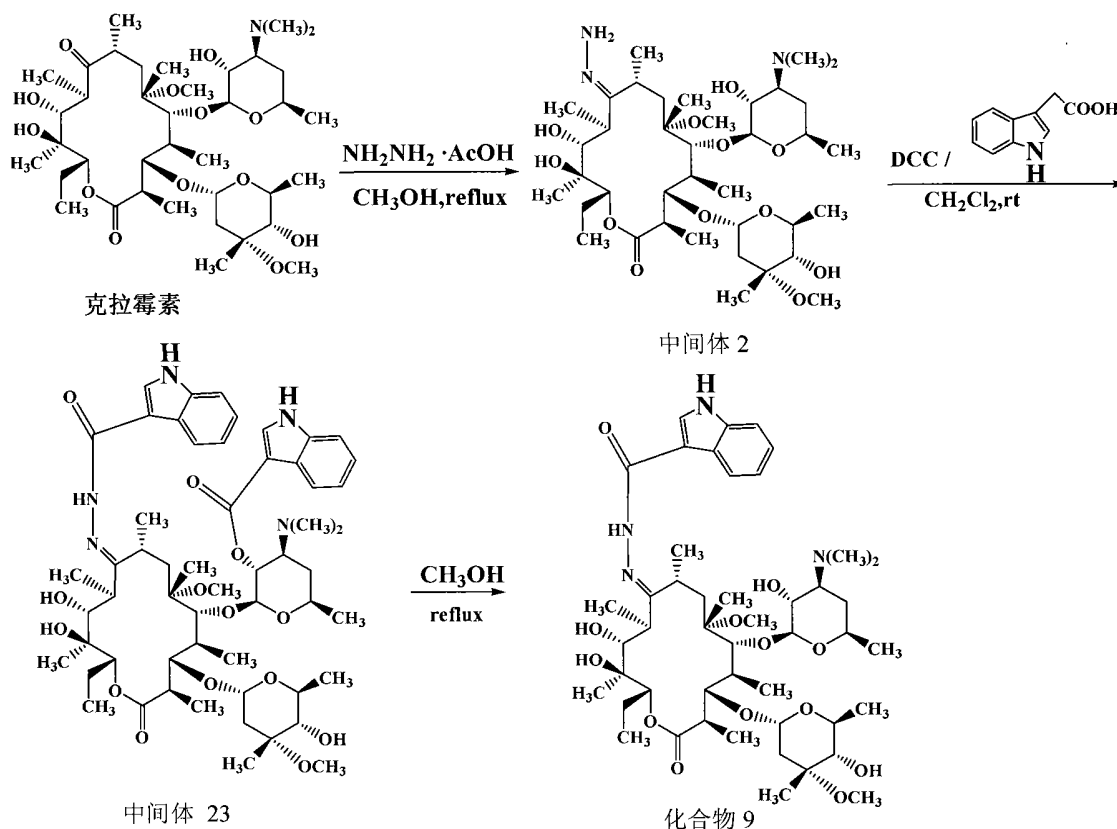
[0226] 上述 2'-O-(3-吡啶乙酰基)-9-(3-吡啶乙酰基) 腺克拉霉素粗品 (中间体 23, 1.30g, 1.15mmol) 溶于甲醇 (6.50mL), 加热回流 5h, 减压蒸干, 加入水和二氯甲烷, 3N NaOH 调 pH 至 9.7, 搅拌 10min, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 柱层析 [乙酸乙酯: 石油醚: 二乙胺 (7 : 5 : 0.55)], 得棕黄色泡状物 (0.41g, 从中间体 2, 到中间体 23, 最后到化合物 9 的总收率为 39.0%)。

[0227] MS(ESI⁺, m/e) :919. 51[M+H]⁺

[0228] ¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm) :8. 71(s, 1H, 9 位咪唑环 NH), 8. 48(s, 1H, 9 = N-NH), 7. 64(d, 1H, 9 位咪唑环的 4-H), 7. 33(d, 1H, 9 位咪唑环的 7-H), 7. 11-7. 20(m, 3H, 9 位咪唑环的 2, 5, 6-H), 3. 50(s, 2H, 9-CO-CH₂-)

[0229] ¹³CNMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm) :171. 59(9-NH-CO-), 166. 57(9 > C = N-), 121. 81-136. 59(9 位侧链咪唑环上的 8 个碳), 29. 78(9 位酰基结构与咪唑环之间的烷基碳)

[0230]



[0231] 实施例 39 2'-O-(3-吡咯丁酰基)-9-(3-吡咯丁酰基) 腺克拉霉素 (中间体 24)

[0232] 将 3-吡咯丁酸 (4.00g, 19.68mmol) 和 DCC(4.22g, 20.45mmol) 溶于二氯甲烷 (30mL), 常温反应 30min, 加入 9-腺克拉霉素 (3.00g, 3.94mmol), 常温反应 45h。过滤, 除去不溶物, 滤液加水, 3N NaOH 调 pH 至 9.7, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 得棕黄色固体粗产物 (6.05g)。

[0233] MS(ESI⁺, m/e) :1132. 67[M+H]⁺

[0234] 实施例 40 9-(3-吡咯丁酰基) 腺克拉霉素 (化合物 10)

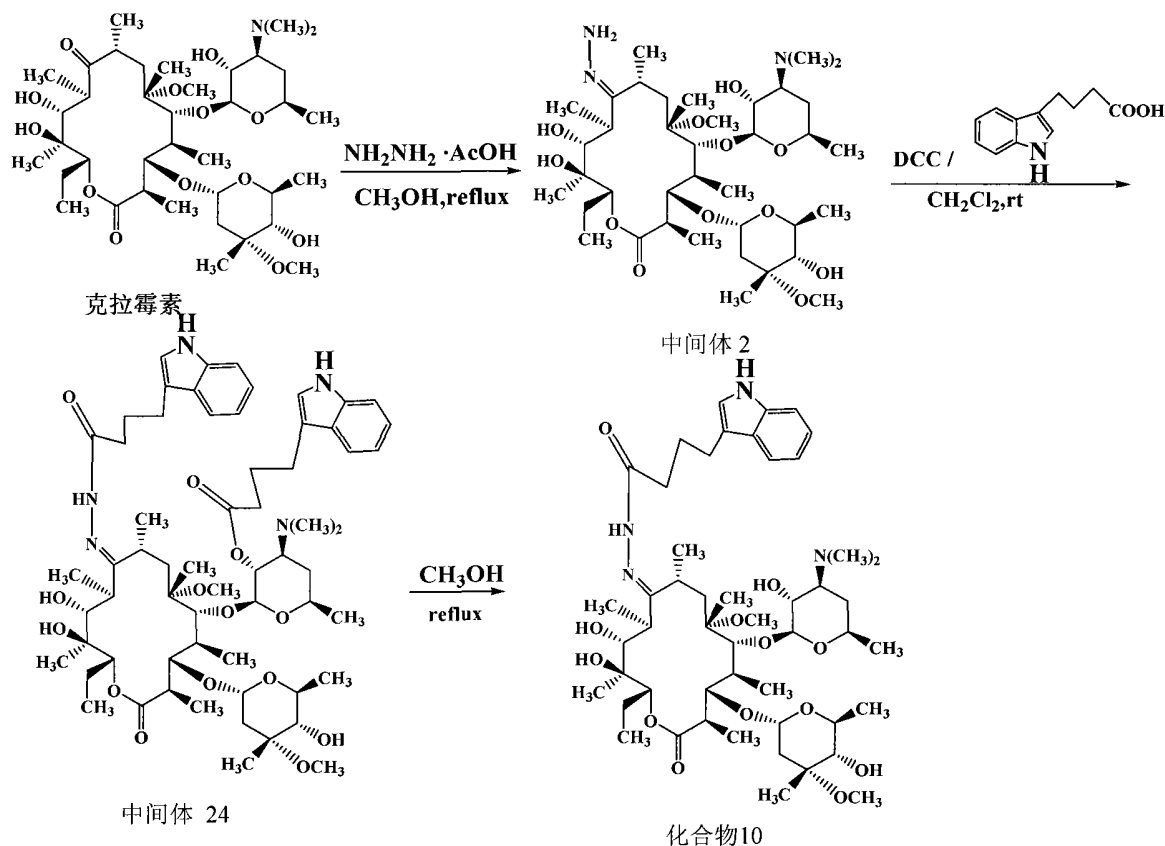
[0235] 上述 2'-O-(3-吡咯丁酰基)-9-(3-吡咯丁酰基) 腺克拉霉素粗品 (中间体 24, 1.40g, 0.91mmol) 溶于甲醇 (7mL), 加热回流 8h, 减压蒸干, 加入水和二氯甲烷, 3N NaOH 调 pH 至 9.7, 搅拌 10min, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 柱层析 [乙酸乙酯: 石油醚: 二乙胺 (5 : 6 : 0.5)], 得黄色泡状物 (0.47g, 从中间体 2, 到中间体 24, 最后到化合物 10 的总收率为 54.4%)

[0236] MS(ESI⁺, m/e) :947. 51[M+H]⁺

[0237] ¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm) :8. 56(s, 1H, 9 位 吲 哚 环 NH)8. 45(s, 1H, 9 = N-NH), 7. 59(d, J = 7. 6Hz, 1H, 9 位吲哚环的 4-H), 7. 30(d, J = 8. 4Hz, 1H, 9 位吲哚环的 7-H), 6. 99-7. 16(m, 3H, 9 位吲哚环的 2, 5, 6-H), 2. 85(t, J = 7. 0Hz, 2H, 9-CH₂-吲哚环), 2. 0-2. 63(m, 4H, 9 位邻近酰基结构的两个 CH₂)

[0238] ¹³CNMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm) :174. 92(9-NH-CO-), 166. 46(9 > C = N-), 111. 02-136. 56(9 位侧链吲哚环上的 8 个碳), 35. 08、31. 97、24. 56(9 位酰基结构与吲哚环之间的 3 个烷基碳)

[0239]



[0240] 实施例 41 2'-O-异丁酰基-9-异丁酰基脒克拉霉素 (中间 25)

[0241] 将异丁酸 (2. 33ml, 25mmol) 和 DCC(4. 38g, 21. 25mmol) 溶于二氯甲烷 (38mL), 溶液混浊, 常温反应 30min, 加入 9-脒克拉霉素 (3. 81g, 5. 00mmol), 常温反应 72h。过滤, 除去不溶物, 滤液加水, 3N NaOH 调 pH 至 9. 7, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 得白色粗产物 (4. 10g)。

[0242] MS(ESI⁺, m/e) :902. 59[M+H]⁺

[0243] 实施例 42 2'-O-异丁酰基-3-O-脱克拉定糖-3-羟基-9-异丁酰基脒克拉霉素 (中间体 26)

[0244] 上述 2'-O-异丁酰基-9-异丁酰基脒克拉霉素 (中间 25, 4. 10g, 5. 00mmol) 溶于 1% 盐酸乙醇溶液 (20mL), 常温反应 24h, 加水和二氯甲烷, 3N NaOH 调 pH 至 9. 7, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 得白色固体 (3. 74g)。

[0245] MS(ESI^+ , m/e): 744. 49 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0246] 实施例 43 2'-O-异丁酰基-3-O-脱克拉定糖-3-氧代-9-异丁酰基腺克拉霉素(中间体 27)

[0247] 上述 2'-O-异丁酰基-3-O-脱克拉定糖-3-羟基-9-异丁酰基腺克拉霉素粗品(中间体 26, 3. 24g, 4. 33mmol) 和 EDC·HCl (4. 33g, 22. 60mmol) 溶于无水二氯甲烷 (30ml), 加入 DMSO (3. 54mL, 45. 30mmol), 缓慢滴加 TFA·Py (2. 61g, 22. 6mmol) 的二氯甲烷溶液, N_2 保护下常温反应 24h, 加入水, 搅拌 10min, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 得白色固体 (2. 22g)。

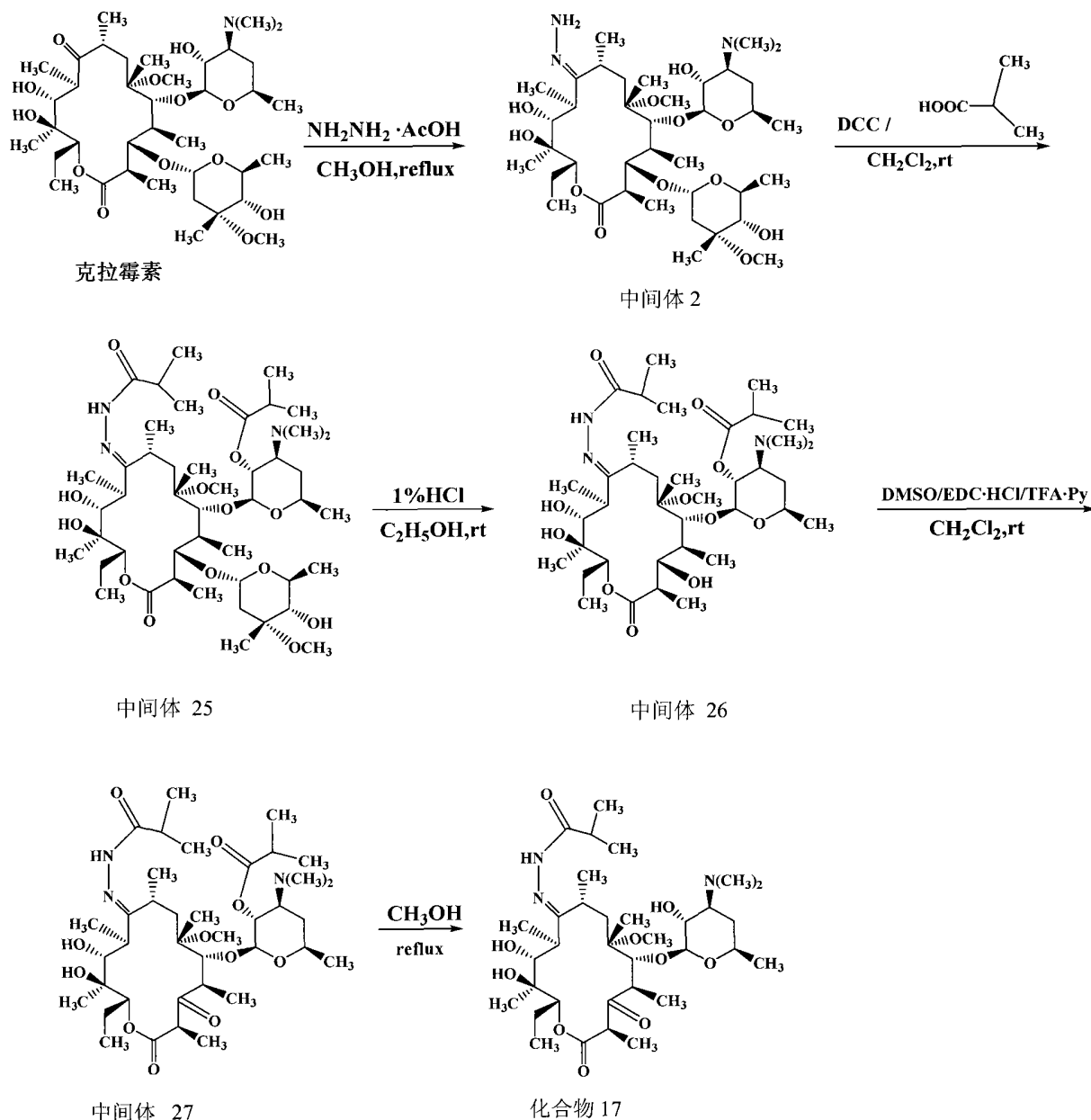
[0248] MS(ESI^+ , m/e): 742. 48 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0249] 实施例 44 3-O-脱克拉定糖-3-氧代-9-异丁酰基腺克拉霉素(化合物 17)

[0250] 上述 2'-O-异丁酰基-3-O-脱克拉定糖-3-氧代-9-异丁酰基腺克拉霉素粗品(中间体 27, 2. 22g, 4. 33mmol) 溶于甲醇 (20mL), 加热回流 3h, 减压蒸干, 加入水和二氯甲烷, 3N NaOH 调 pH 至 9. 7, 搅拌 10min, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提三次, 合并有机相, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水碳酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 柱层析分离[甲醇: 氯仿 (1 : 10)], 得白色泡状物 (0. 45g, 从中间体 2, 到中间体 25, 26, 27, 最后到化合物 17 的总收率为 15. 5%)。

[0251] MS(ESI^+ , m/e): 672. 44 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0252]



[0253] 实施例 45 9-脲硫氰酸红霉素 A (中间体 25)

[0254] 硫氰酸红霉素 A (20g, 0.0252mol) 溶于甲醇 (20mL), 加入 85% 水合肼 (2.2mL, 0.0378mol), 加热回流 18h 后冷却, 析出固体, 过滤, 滤饼水洗得白色固体 (13.3g, 65.0%)。

[0255] 9-脲红霉素 A (中间体 26)

[0256] 9-脲硫氰酸红霉素 A (中间体 25) (4.00g, 0.0050mol) 溶于二氯甲烷 (90mL) - 水 (80mL), 用 3mol/L 氢氧化钠溶液调至 pH9.7, 分出有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸干, 的白色泡状物 (3.352g, 90.4%)。

[0257] 实施例 46 N-[4-(2,5-二氯苯氧基)-2-丁烯基]-9-脲红霉素 A (化合物 18)

[0258] 9-脲红霉素 A (中间体 26) (2.00g, 0.0025mol) 溶于 DMF (20mL), 加入无水碳酸钾 (0.69g, 0.0050mol) 4-(2,5-二氯苯氧基)-2-丁烯-1-溴 (0.96g, 0.0033mol) 室温下搅拌 16h 后加水 (50mL), 二氯甲烷 (30mL), 静置分层, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提, 合并有机相, 经水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 柱色谱分离 [洗脱剂: 甲醇 - 二氯甲烷 (1 : 13)], 得到白色固体 (0.604g, 25.1%)。

[0259] MS(ESI^+ , m/z): 962 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0260] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.47(d, $J = 8.4$, 1H, 9-苯环 3-H), 7.26(d, $J = 2\text{Hz}$, 1H, 9-苯环 6-H), 7.05(dd, 1H, 9-苯环 4-H), 6.09- δ 6.32(m, 2H, 9-CH=CH-), 5.06-5.10(dd, 1H, 1'-CH-).

[0261] ^{13}C NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.7(1-CO), 165.7(9-C=N-), 154.1(9-苯环 1-C), 137.8(3-CH=CH-), 132.5(9-苯环 5-C), 131.1(9-苯环 3-C), 121.8(9-苯环 4-C), 120.8(9-苯环 6-C), 114.8(9-苯环 6-C), 100.9(1'-CH), 95.9(3-O-CH), 82.7(5-CH), 78.8(3-CH), 77.3(4''-CH), 76.1(13-CH), 74.1(12-C), 73.8(6-C), 71.1(2'-CH), 70.7(5''-CH), 68.5(3-O-CH₂), 65.7(3'-CH), 65.2(3-CH=CH-CH₂), 44.1(2-CH), 38.0(7-CH₂), 35.1(4'-CH₂), 21.1(6-CH₃), 21.0(13-CH₂-CH₃), 18.7(8-CH₃), 16.2(12-CH₃), 14.6(10-CH₃), 10.6(13-CH₂-CH₃), 9.6(4-CH₃).

[0262] 实施例 47 N-(2-二乙氨基乙基)-9-脲红霉素 A(化合物 19)

[0263] 9-脲红霉素 A(中间体 26)(1.30g, 0.0016mol) 溶于无水乙醇(7mL), 加入二乙氨基氯乙烷盐酸盐(0.3053g, 0.0018mol), 加热回流搅拌 7h, 加入二氯甲烷(25mL), 水(20mL), pH 调至 9.3 静置分层, 分出有机相, 水相用二氯甲烷抽提, 合并有机相, 经水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 柱色谱分离[洗脱剂: 乙酸乙酯-石油醚-二乙胺(5:16:1)]得白色泡状物, 再经柱色谱分离[洗脱剂: 甲醇-二氯甲烷-氨水(1:25:0.5)]得白色泡状物(0.055g, 4.1%).

[0264] MS(ESI^+ , m/z): 847 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0265] ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ (ppm): 5.57(s, 1H, 9-N-NH-), 5.08-5.11(dd, 1H, 1'-CH-), 2.32-2.64(m, 8H, 9-NH-CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂).

[0266] ^{13}C NMR(400MHz, DMSO) δ (ppm): 174.7(1-CO), δ 165.7(9-C=N-), 102.9(1'-CH), 96.4(3-O-CH), 83.7(5-CH), 80.4(3-CH), 78.1(4''-CH), 77.3(12-C), 77.0(6-C), 76.8(13-CH), 76.7(5''-CH), 71.5(2'-CH), 65.5(3'-CH), 51.6(9-NH-CH₂CH₂N), 48.0(9-NH-CH₂CH₂N), 45.6(9-NH-CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂), 44.7(2-CH), 40.3(3'-N(CH₃)₂), 38.7(7-CH₂), 35.2(6''-CH), 32.6(4-CH), 28.9(4'-CH₂), 21.5(6-CH₃), 21.1(13-CH₂-CH₃), 18.6(8-CH₃), 16.0(12-CH₃), 14.3(10-CH₃), 10.5(13-CH₂-CH₃), 9.2(4-CH₃).

[0267] 效果实施例

[0268] 抗菌活性测试:

[0269] 对上述合成的化合物 1~19 进行体外抗菌活性测试, 将样品分别先用无水乙醇溶解, 再用无菌水稀释成 125 $\mu\text{g/mL}$, 然后依次对倍稀释。将 20 株 G^+ 和 G^- 受试菌种分别接种在肉汤中, 37℃ 培养过夜。用琼脂平板稀释法, 用多点接种仪定量, 接种每点 10^5CFU 。接种好菌种后, 置于 37℃ 培养箱内培养 18h 观察结果, 得出化合物对受试菌的最低抑菌浓度(MIC 值)。

[0270] 受试菌包括 G^+ 菌 6 株: 金黄色葡萄球菌 26003、表皮葡萄球菌 26069、白色葡萄球菌 26101、肺炎双球菌 31002、肠球菌 32220 和丙型链球菌 32206, G^- 菌 14 株: 大肠杆菌 44102、绿脓杆菌 10124、肺炎杆菌 46101、伤寒杆菌 50097、产气杆菌 45102、枸橼酸杆菌 48017、普通变形杆菌 49085、奇异变形杆菌 49005、摩尔根变形杆菌 49086、肠炎沙门氏菌 50041、粘质沙

雷氏菌 41002、宋氏志贺氏菌 51081、鲍氏志贺氏菌 51313、福氏志贺氏菌 51573。

[0271] 测试结果见表 3 和表 4。

[0272] 表 3

[0273]

化合物 菌株	MIC($\mu\text{g/mL}$)										
	AZM	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
金葡菌 26003	>25	0.78	>25	>25	6.25	>25	>25	25	>25	1.56	>25
表皮葡萄 球菌 26069	0.195	12.5	25	25	>25	12.5	6.25	25	6.25	6.25	25
白色葡萄 球菌 26101	0.195	0.78	0.39	0.39	0.78	0.39	0.39	0.19 5	0.39	0.78	0.39
肺炎双球 菌 31002	0.098	0.19 5	0.09 8	0.09 8	0.39	0.09 8	0.78	0.09 8	0.19 5	0.09 8	0.39
丙型链球 菌 32206	0.39	1.56	1.56	0.78	0.78	1.56	0.78	3.13	1.56	0.78	0.78
肠球菌 32220	1.56	0.19 5	0.39	0.39	0.78	0.78	0.78	0.39	0.09 8	0.78	0.39
大肠杆菌 44102	1.56	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25
绿脓杆菌 10124	25	25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25
肺炎杆菌 46101	0.78	>25	>25	25	12.5	25	25	25	25	25	12.5
伤寒杆菌 50097	1.56	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	25	>25	>25
枸橼酸杆 菌 48017	0.78	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25
产气杆菌 45102	0.78	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25
肠炎沙门 氏菌 50041	1.56	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	25	>25	>25
粘质沙雷 氏菌 41002	3.13	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25
奇异变形 杆菌 49005	12.5	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25
普通变形 杆菌 49085	12.5	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25
摩尔根变 形杆菌 49086	6.25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25

[0274]

宋氏志贺氏菌 51081	0.78	>25	25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25
鲍氏志贺氏菌 51313	0.39	>25	>25	6.25	6.25	12.5	3.13	6.25	3.13	3.13	6.25
福氏志贺氏菌 51573	0.195	12.5	12.5	25	12.5	12.5	6.25	25	3.13	6.25	6.25

[0275] 表 4

[0276]

化合物 菌株	MIC($\mu\text{g/mL}$)									
	AZM	11	12	13	14	15	16	17	18	19
金葡菌 26003	>25	0.78	0.39	3.13	0.78	0.39	0.39	0.195	6.25	25
表皮葡萄球菌 26069	0.195	25	25	>25	>25	25	12.5	6.25	6.25	0.39
白色葡萄球菌 26101	0.195	0.39	0.39	0.39	0.78	0.39	0.195	0.195	6.25	0.195
肺炎双球菌 31002	0.098	0.195	0.195	0.195	0.195	0.098	0.098	0.195	6.25	0.098
丙型链球菌 32206	0.39	0.098	0.098	0.39	0.195	0.78	0.098	0.39	6.25	6.25
肠球菌 32220	1.56	0.195	0.39	6.25	6.25	25	0.098	0.195	6.25	12.5
大肠杆菌 44102	1.56	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	6.25
绿脓杆菌 10124	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25		
肺炎杆菌 46101	0.78	>25	>25	>25	>25	>25	25	25		
伤寒杆菌 50097	1.56	>25	>25	>25	>25	>25	12.5	6.25	>25	6.25
枸橼酸杆菌 48017	0.78	>25	>25	>25	>25	>25	25	12.5	>25	6.25
产气杆菌 45102	0.78	>25	>25	>25	>25	>25	25	>25		
肠炎沙门氏菌 50041	1.56	>25	>25	>25	>25	>25	12.5	6.25	>25	6.25
粘质沙雷氏菌 41002	3.13	>25	>25	>25	>25	>25	25	>25		
奇异变形杆菌 49005	12.5	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25		
普通变形杆菌 49085	12.5	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25		
摩尔根变形杆菌 49086	6.25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	25	6.25
宋氏志贺氏菌 51081	0.78	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	6.25
鲍氏志贺氏菌	0.39	25	>25	>25	>25	>25	12.5	6.25	>25	1.56

[0277]

菌 51313										
福氏志贺氏 菌 51573	0.195	25	3.13	25	12.5	25	6.25	6.25	>25	3.13

[0278] 结论：合成的 9-取代酰基脲克拉霉素衍生物（化合物 1-10）对白色葡萄球菌、肺炎双球菌、肠球菌有很强的抗菌活性，化合物 1 和化合物 9 对金葡菌有较强抗菌活性，化合物 1,2,3,4,5,6,8,9,10 对丙型链球菌有较强抗菌活性。其中化合物 1,4,9 对金葡菌的抗菌活性优于阿奇霉素，化合物 1-10 对肠球菌的抗菌活性均优于阿奇霉素。

[0279] 合成的 3-O-脱克拉定糖-3-氧代-9-取代酰基脲克拉霉素衍生物（化合物 11-17）对金葡菌、白色葡萄球菌、肺炎双球菌、丙型链球菌有很强的抗菌活性，部分化合物（化合物 11,12,16,17）对肠球菌有很强的抗菌活性。所有化合物对金葡菌的抗菌活性优于阿奇霉素（化合物 11-17）。有 4 个化合物（化合物 11,12,14,16）对丙型链球菌活性优于阿奇霉素；4 个化合物（化合物 11,12,16,17）对肠球菌的抗菌活性优于阿奇霉素。