

说明书

万古霉素衍生物、制备方法及其应用

技术领域

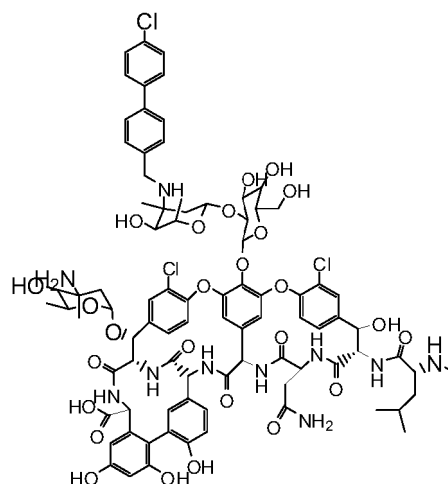
本发明涉及的是万古霉素衍生物及其制备方法。

技术背景

自 1940 年青霉素应用于临床以来，抗生素的种类已达到几千种，在临床上常用的亦有几百种。2006 年全球畅销药 500 强中的抗感染药物数量已达 77 个，是 19 大类药物中居于首位的药物。由于临床上的大规模使用抗生素，细菌逐渐进化出抗药性，使越来越多的抗生素逐渐失效。

万古霉素是由东方链霉菌 (*Streptomyces Orientalis*) 菌株产生的一种糖肽类抗生素。他在 1958 年被美国 FDA 批准用于临床，主要对革兰氏阳性菌有效，具有很强的杀菌能力，曾被誉为是人类对抗细菌感染的最后一道防线。一直到上个世纪 90 年代，在近 40 年的使用后，对万古霉素有抗药性的细菌才终于出现，引起了医学界的恐慌，使得发现和改造抗生素的工作提到了一个非常急迫的日程上来。

在对万古霉素的长期改造中，WO9630401A1 中 Eli Lilly 的科学家们发现在这类化合物的多糖部分引入脂肪链或芳香链能够大大提高这类化合物的活性，甚至对耐药菌都有非常好的抑制能力，其代表为 Oritavancin，如下所式：



“Synthesis of Vancomycin from the Aglycon.” J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 1237-1244 一文研究表明，经过长链修饰后的万古霉素衍生物，在杀菌过程中表现出了双重作用机制：除了多肽部分原有的结合机制之外，其多糖部分能够对细胞壁合成过程中的转糖基酶产生抑制作用。这两种作用机理相辅相成，从而达到大大增加活性的目的。

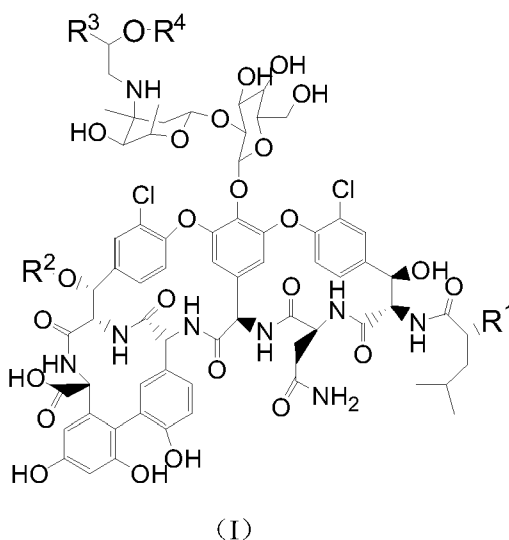
说明书

然而随着脂肪链和芳香链的加入，这类新型化合物的脂溶性（LogP）大大增加，相应的对离子通道的络合也增加，对心血管的毒副作用也加大，从而可能引起心血管方面的副作用。

发明内容

本发明提供了一种万古霉素衍生物及其制备方法，能够有效地增加化合物的水溶性和降低脂溶性，从而可以解决了脂溶性大的问题。

具体述及的化合物通式如下：



其中：

R^1 为 $-NHCH_3$ 或者 $-NH_2$ ；

R^2 为 H 或者 4-表-万古霉素的氨基糖基；

R^3 为 $-(R) COOR^a$ 或 $-(S) COOR^a$ 或 $-(R/S) COOR^a$, R^a 为 H, C1-C20 烷基, C5-C12 芳基, C2-C12 烯基, 或者 C2-C12 炔基；

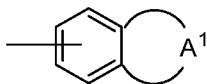
R^4 为氢, C1-C20 烷基, C5-C12 芳基, C2-C12 烯基, C2-C12 炔基, $(C1-C20 \text{ 烷基})-R^5$, $(C1-C20 \text{ 烷基})-O-R^5$, R^5 为以下所列结构：

a) 非取代 C5-C12 芳基或者单取代 C5-C12 芳基或者多取代 C5-C12 芳基，其中取代基独立的为：

- (I) 羟基
- (II) 卤素
- (III) 硝基
- (IV) 氨基

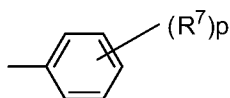
(V) C1-C20 烷基

b) 如下结构:



A^1 为 $-OC(A^2)_2-C(A^2)_2-O-$ 或者 $-O-C(A^2)_2-O-$ 或者 $-C(A^2)_2-O-$ 或者 $-C(A^2)_2-N-$ 或者 $-C(A^2)_2-C(A^2)_2-C(A^2)_2-$, 其中 A^2 独立地为氢或者 C1-C20 烷基

c) 如下结构:



p 为 1-5, 其中 R^7 独立地为如下基团:

(I) 氢

(II) 羟基

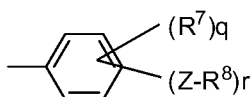
(III) 卤素

(IV) 硝基

(V) 氨基

(VI) C1-C20 烷基

d) 如下结构



q 为 0-4, 其中 R^7 独立地为如下基团

(I) 氢

(II) 羟基

(III) 卤素

(IV) 硝基

(V) 氨基

(VI) C1-C20 烷基

r 为 1-5, 但 $q+r$ 不大于 5

Z 为以下情况:

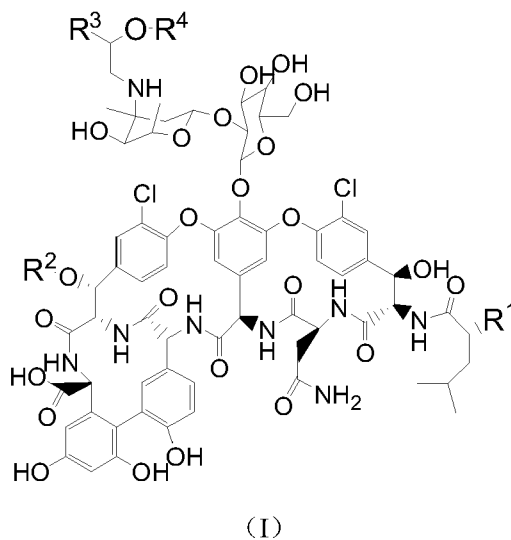
(I) 一个单键

(II) $-(C1-C12)$ 烷基-

R^8 独立地为:

- (I) C5-C12 芳基
- (II) C5-C12 杂芳基
- (III) 1-5 取代苯基, 取代基独立地为:
 - (a) 氢
 - (b) 羟基
 - (c) 卤素
 - (d) 硝基
 - (e) 氨基
 - (f) C1-C20 烷基。

一种如式 (I) 所示的万古霉素衍生物:



其中:

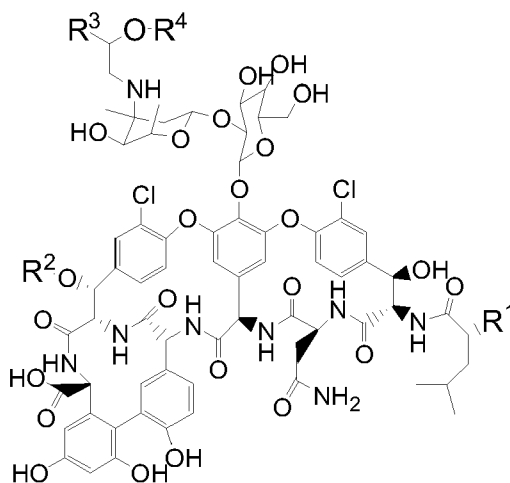
R^1 为 $-NHCH_3$ 或者 $-NH_2$;

R^2 为 H 或者 4-表-万古霉素的氨基糖基;

R^3 为 $-(R) COOR^a$ 或 $-(S) COOR^a$ 或 $-(R/S) COOR^a$; 其中 R^a 为 H、C1-C20 烷基、C5-C12 芳基、C2-C12 烯基或者 C2-C12 炔基;

R^4 为 C1-C20 烷基。

一种如式 (I) 所示的万古霉素衍生物:



(I)

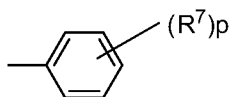
其中:

R^1 为 $-NHCH_3$ 或者 $-NH_2$;

R^2 为 H 或者 4-表-万古霉素的氨基糖基;

R^3 为 $-(R) COOR^a$ 或 $-(S) COOR^a$ 或 $-(R/S) COOR^a$; 其中 R^a 为 H、C1-C20 烷基、C5-C12 芳基、C2-C12 烯基或者 C2-C12 炔基;

R^4 为 (C1-C20 烷基) $-R^5$, 其中 R^5 为如下结构:



p 为 1-5, 其中 R^7 独立地为如下基团:

(I) 氢

(II) 羟基

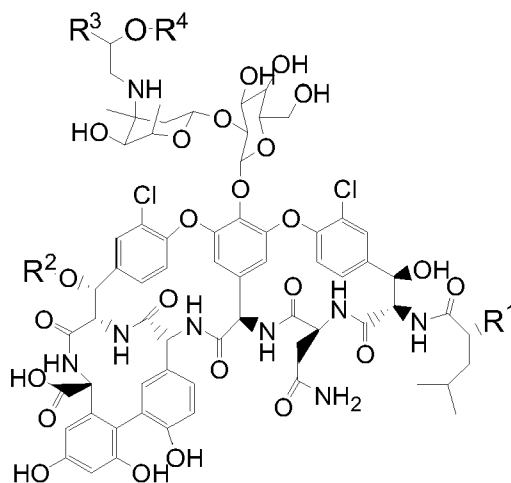
(III) 卤素

(IV) 硝基

(V) 氨基

(VI) C1-C20 烷基。

一种如式 (I) 所示的万古霉素衍生物:



(I)

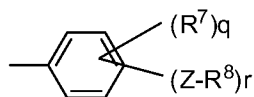
其中:

R^1 为 $-NHCH_3$ 或者 $-NH_2$;

R^2 为 H 或者 4-表-万古霉素的氨基糖基;

R^3 为 $-(R) COOR^a$ 或 $-(S) COOR^a$ 或 $-(R/S) COOR^a$; 其中 R^a 为 H、C1-C20 烷基、C5-C12 芳基、C2-C12 烯基或者 C2-C12 炔基;

R^4 为 (C1-C20 烷基) $-R^5$, 其中 R^5 为如下结构:



q 为 0-4, 其中 R^7 独立地为如下基团

(I) 氢

(II) 羟基

(III) 卤素

(IV) 硝基

(V) 氨基

(VI) C1-C20 烷基

r 为 1-5, 但 $q+r$ 不大于 5

Z 为以下情况:

(I) 一个单键

(II) $-(C1-C12)$ 烷基-

R^8 独立地为:

(I) C5-C12 芳基

(II) C5-C12 杂芳基

(III) 1-5 取代苯基, 取代基独立地为:

(a) 氢

(b) 羟基

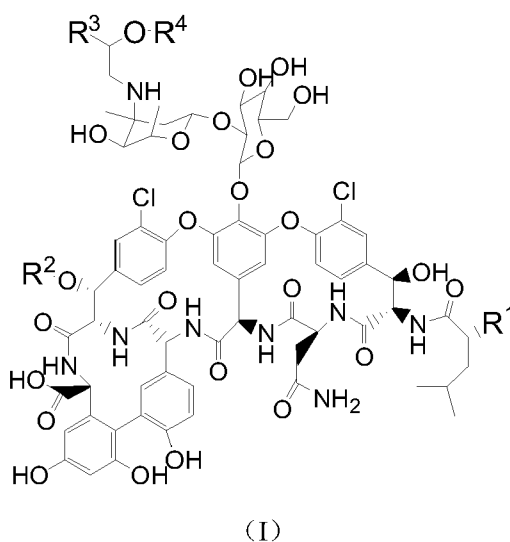
(c) 卤素

(d) 硝基

(e) 氨基

(f) C1-C20 烷基。

一种如式 (I) 所示的万古霉素衍生物:



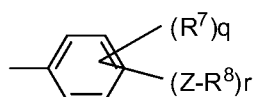
其中:

R^1 为 $-NHCH_3$ 或者 $-NH_2$;

R^2 为 H 或者 4-表-万古霉素的氨基糖基;

R^3 为 $-(R) COOR^a$ 或 $-(S) COOR^a$ 或 $-(R/S) COOR^a$; 其中 R^a 为 H;

R^4 为 (C1-C20 烷基) $-R^5$, 其中 R^5 为如下结构:



q 为 0-4, 其中 R^7 独立地为如下基团

(I) 氢

(II) 羟基

(III) 卤素

(IV) 硝基

(V) 氨基

(VI) C1-C20 烷基

r 为 1-5, 但 q+r 不大于 5

Z 为以下情况:

(I) 一个单键

(II) - (C1-C12) 烷基-

R⁸ 独立地为:

(I) C5-C12 芳基

(II) C5-C12 杂芳基

(III) 1-5 取代苯基, 取代基独立地为:

(a) 氢

(b) 羟基

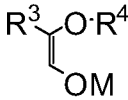
(c) 卤素

(d) 硝基

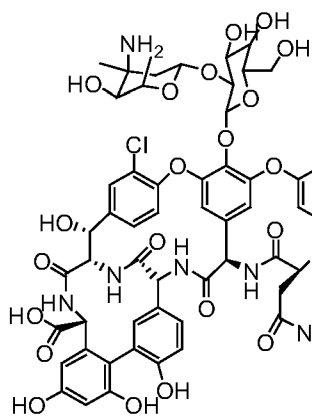
(e) 氨基

(f) C1-C20 烷基。

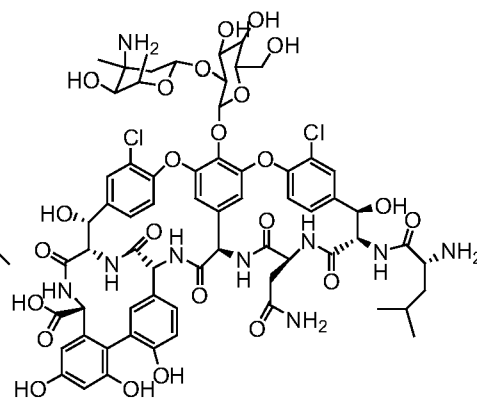
使用含有所述式 (I) 化合物或者其临床可接受盐的药物治疗革兰氏阳性菌或者耐万古霉素菌感染。

万古霉素衍生物的制备方法, 万古霉素及其类似物与通式为  的化合物, 在极性溶剂中与一种还原剂发生还原反应, 得到的产物再经过水解制得, 如果通式中 R^a 为 H, 则还原后直接得到产物, 不需要进行进一步水解;

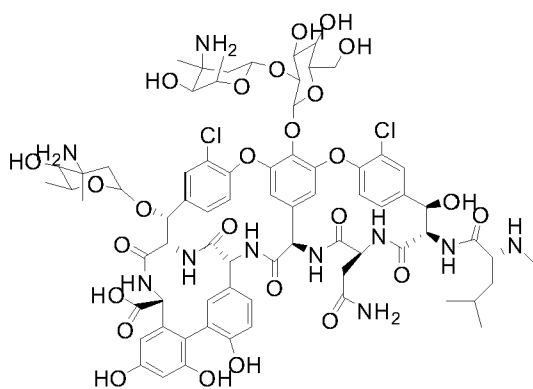
所述的万古霉素及其类似物是如下式 (II) 的万古霉素、式 (III) 去甲万古霉素、式 (IV) 的 4-表-万古霉素的氨基糖基万古霉素或者式 (V) 的 4-表-万古霉素的氨基糖基去甲万古霉素:



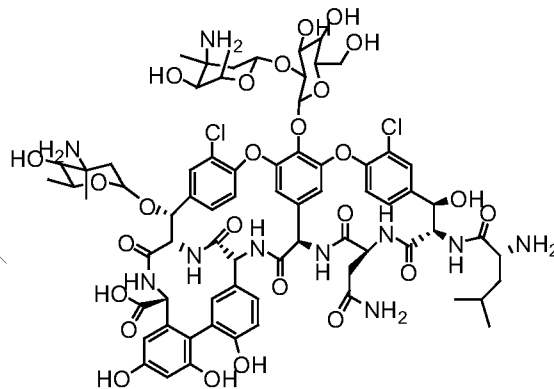
(II)



(III)



(IV)



(V)

M 为碱金属或者碱土金属；

R^3 为- (R) $COOR^a$ 或- (S) $COOR^a$ 或- (R/S) $COOR^a$, R^a 为 H, C1-C20 烷基, C5-C12 芳基, C2-C12 烯基, 或者 C2-C12 炔基；

R^4 为氢, C1-C20 烷基, C5-C12 芳基, C2-C12 烯基, C2-C12 炔基, (C1-C20 烷基) $-R^5$, (C1-C20 烷基) $-O-R^5$, R^5 为以下所列结构：

a) 非取代 C5-C12 芳基或者单取代 C5-C12 芳基或者多取代 C5-C12 芳基, 其中取代基独立的为：

(I) 羟基

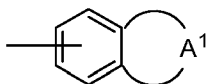
(II) 卤素

(III) 硝基

(IV) 氨基

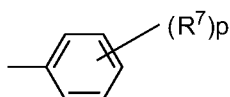
(V) C1-C20 烷基

b) 如下结构：



A^1 为 $-OC(A^2)_2-C(A^2)_2-O-$ 或者 $-O-C(A^2)_2-O-$ 或者 $-C(A^2)_2-O-$ 或者 $-C(A^2)_2-N-$ 或者 $-C(A^2)_2-C(A^2)_2-C(A^2)_2-$, 其中 A^2 独立地为氢或者 C1-C20 烷基

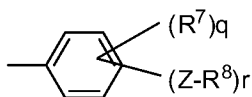
c) 如下结构:



p 为 1-5, 其中 R^7 独立地为如下基团:

- (I) 氢
- (II) 羟基
- (III) 卤素
- (IV) 硝基
- (V) 氨基
- (VI) C1-C20 烷基

d) 如下结构:



q 为 0-4, 其中 R^7 独立地为如下基团

- (I) 氢
- (II) 羟基
- (III) 卤素
- (IV) 硝基
- (V) 氨基
- (VI) C1-C20 烷基

r 为 1-5, 但 $q+r$ 不大于 5

Z 为以下情况:

- (I) 一个单键
- (II) - (C1-C12) 烷基-

R^8 独立地为:

- (I) C5-C12 芳基

(II) C5-C12 杂芳基

(III) 1-5 取代苯基, 取代基独立地为:

(a) 氢

(b) 羟基

(c) 卤素

(d) 硝基

(e) 氨基

(f) C1-C20 烷基。

所述的极性溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺; 温度为 0-80 度; 还原剂为硼氢化钠、硼氢化钾、硼烷或者含有硼烷的络合物, 氰基硼氢化钠、氰基硼氢化钾、三乙酰氧基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钾, 万古霉素与还原剂的当量比为 1:0.8-5.0。

本发明的详细描述如下:

除非另有声明, 本发明中卤素指氟, 氯, 溴, 碘, 用 X 表示

除非另有声明, 本发明中 C1-C20 烷基指含有 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个碳原子的正、仲、叔或环结构的 C1-C20 烃基, 其实例包括但不限于如下结构:

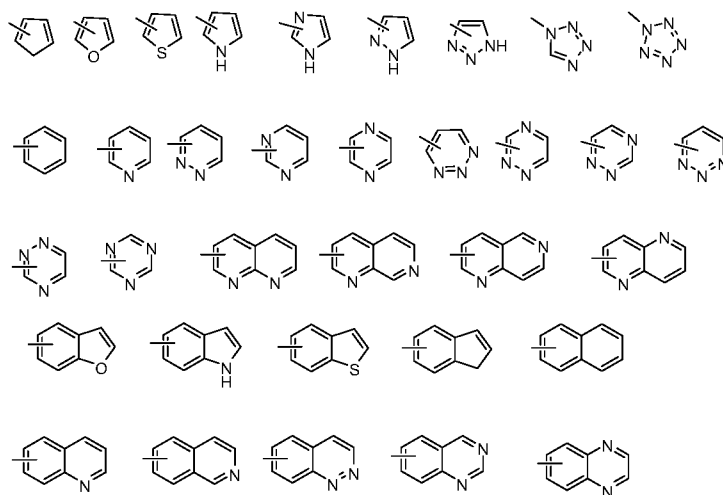
-CH₃,-CH₂CH₃,-CH₂CH₂CH₃,-CH(CH₃)₂,-CH₂CH₂CH₂CH₃,-CH₂CH(CH₃)₂,-CH(CH₃)CH₂CH₃,-C(CH₃)₃,-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃,-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃,-CH(CH₂CH₃)₂,-C(CH₃)₂CH₂CH₃,-CH(CH₃)CH(CH₃)₂,-CH₂CH₂CH(CH₃)₂,-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃,-CH₂C(CH₃)₃,-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃,-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃,-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃),-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃,-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃,-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂,-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂,-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂,-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂,-CH(CH₃)₂C(CH₃)₃, 环丙基, 环丁基, 环丙基甲基, 环戊基, 环丁基甲基, 1-环丙基-1-乙基, 2-环丙基-1-基, 环己基, 环戊基甲基, 1-环丁基-1-乙基, 2-环丁基-1-乙基, 1-环丙基-1-丙基, 2-环丙基-1-丙基, 3-环丙基-1-丙基, 2-环丙基-2-丙基和 1-环丙基-2-丙基。

除非另有声明, 本发明中 C2-C12 烯基是指含有 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个碳原子的正、仲、叔或环结构的 C2-C12 烯烃基, 其实例包括但不限于-CH=CH₂, -CH=CHCH₃, -CH₂CH=CH₂, -C(=CH₂)(CH₃),-CH=CHCH₂CH₃, -CH₂CH=CHCH₃, -CH₂CH₂CH=CH₂, -CH=C(CH₃)₂, -CH₂C(=CH₂)(CH₃),-C(=CH₂)CH₂CH₃, -C(CH₃)=CHCH₃, -C(CH₃)CH=CH₂, -C=CHCH₂CH₂CH₃, -CHCH=CHCH₂CH₃, -CHCH₂CH=CHCH₃,

-CHCH₂CH₂CH=CH₂, -C(=CH₂)CH₂CH₂CH₃, -C(CH₃)=CHCH₂CH₃, -CH(CH₃)CH=CHCH₃,
-CH(CH₃)CH₂CH=CH₂, -CH₂CH=C(CH₃)₂, 1-环戊-1-烯基, 1-环戊-2-烯基, 1-环戊-3-烯基,
1-环己-1-烯基, 1-环己-2-烯基和 1-环己-3-烯基

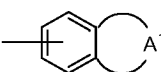
除非另有声明, 本发明中 C2-C12 炔基包括但不限于含有 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个碳原子的正、仲、叔或环结构的 C2-C12 炔烃基, 其实例有 -CCH₃, -CCCH₃,
-CH₂CCH₃, -CCCH₂CH₃, -CH₂CCCH₃, -CH₂CH₂CCH₃, -CH(CH₃)CCH₃, -CCCH₂CH₂CH₃,
-CH₂CCCH₂CH₃, -CH₂CH₂CCCH₃ 和 -CH₂CH₂CH₂CCH₃

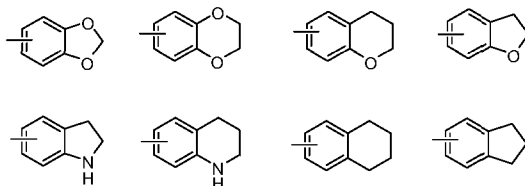
除非另有声明, 本发明中 C5-C12 芳基包括但不限于含有 5、6、7、8、9、10、11 或 12 个碳原子的芳香环, 或者含有 O, N, S 等杂原子杂化的芳香环。其实例有:

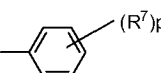


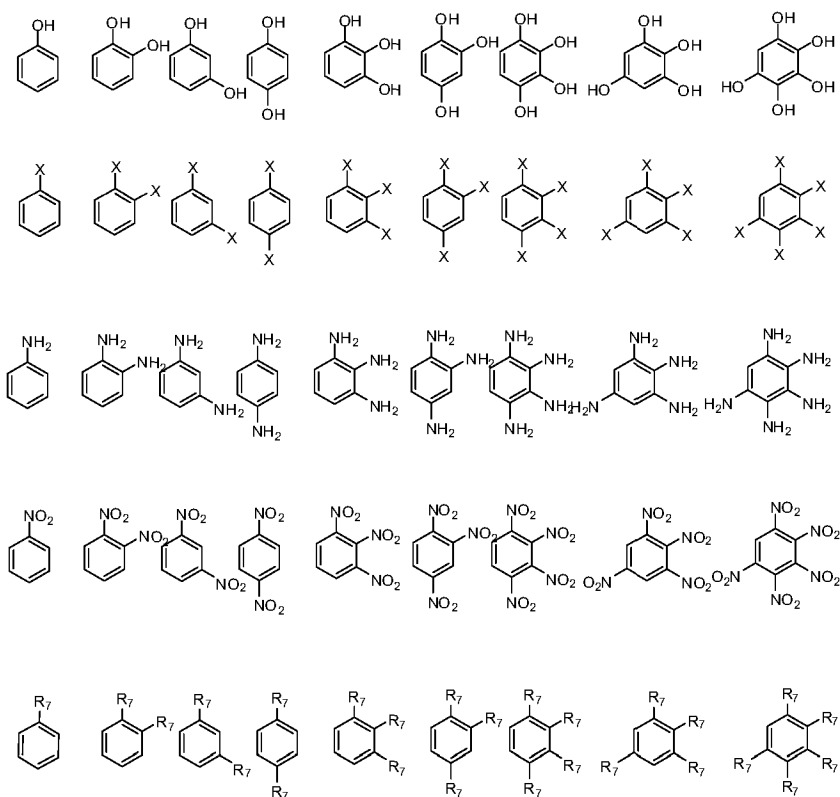
盐包括与适当的阴离子例如无机酸或有机酸结合而得到的盐。合适的酸包括具有足够的酸性能形成稳定的盐的酸, 优选毒性低的酸。例如, 可以通过用某些无机酸或有机酸 (例如 HF, HCl, HBr, HI, H₂SO₄, H₃PO₄) 进行酸加合而形成本发明的盐, 或者用有机磺酸, 有机羧酸与碱性中心 (典型为胺) 加合而形成本发明的盐。有机磺酸包括 C6-C16 芳基磺酸, C6-C16 杂芳基磺酸, 和 C1-C16 烷基磺酸, 例如苯基磺酸, 甲磺酸, 乙磺酸, 正丙基磺酸, 异丙基磺酸, 正丁基磺酸, 仲丁基磺酸, 异丁基磺酸, 叔丁基磺酸, 戊基磺酸和己基磺酸。有机羧酸的例子包括 C6-C16 芳基羧酸, C4-C16 杂芳基羧酸, 和 C1-C16 烷基羧酸, 例如乙酸, 乙醇酸, 乳酸, 丙酮酸, 丙二酸, 戊二酸, 酒石酸柠檬酸, 富马酸, 琥珀酸, 苹果酸, 马来酸, 羟基马来酸, 苯甲酸, 羟基苯甲酸, 苯乙酸, 肉桂酸, 水杨酸和 2-苯氧基苯甲酸。盐还包括本发明的还化合物与一种或多种氨基酸的加合盐。许多氨基酸都是合适的, 特别是作为蛋白质组分的天然氨基酸, 然而这些氨基酸典型地是杂其侧链上含有一个碱性基团或酸性基团的氨基酸 (例如赖氨酸, 精氨酸或谷氨酸), 或者带有中性基团的氨基酸 (例如甘氨酸, 丝氨酸, 苏氨酸, 丙氨酸, 异亮氨酸或者亮氨酸)。这些盐通常是生物相容的或药学上

可接受的或无毒的，特别是对于哺乳动物来说。本发明化合物的盐可以是结晶或非晶体。

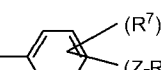
除非另有声明，本发明中  包括但不限于如下基团

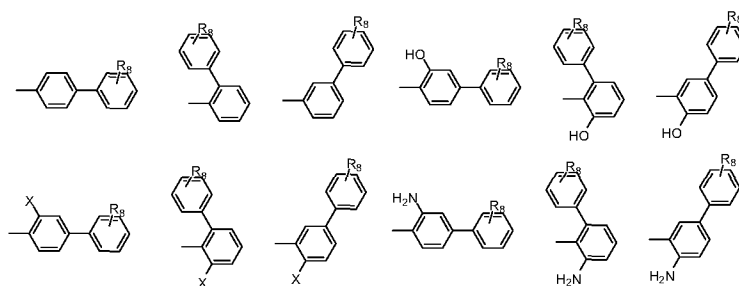


除非另有声明，本发明中  包括但不限于如下基团



R_7 为 C_{1-12} 烷基或 C_{1-12} 烷氧基

除非另有声明，本发明中  包括但不限于如下基团



其中， R^8 独立地为：

- (I) C5-C12 芳基
- (II) C5-C12 杂芳基
- (III) 1-5 取代苯基, 取代基独立地为:
- (a) 氢
- (b) 羟基
- (c) 卤素
- (d) 硝基
- (e) 氨基
- (f) C1-C20 烷基。

有益效果:

(1) 本发明提供了一组化合物, 在万古霉素衍生物和脂溶性修饰基团之间引入甘油酸部分, 使化合物具备了氨基酸的易溶于水的特性, 因此能够有效地增加化合物的水溶性和降低脂溶性, 从而可以解决了脂溶性大的问题, 降低了成药后在心血管方面的副作用。

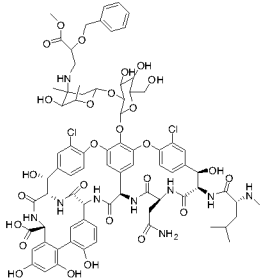
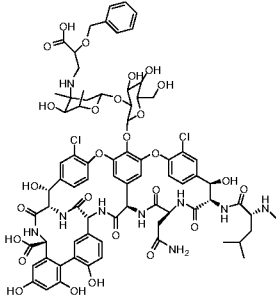
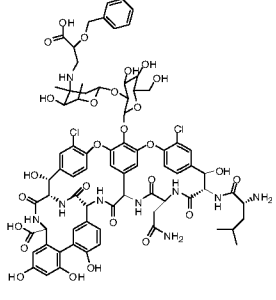
(2) 本发明提供的一组化合物大多对万古霉素敏感菌有不同程度的抑菌活性, 其中脂肪长链和取代联苯衍生物具有优于万古霉素的抑菌活性, 这对于治疗万古霉素耐受菌的感染有积极作用。

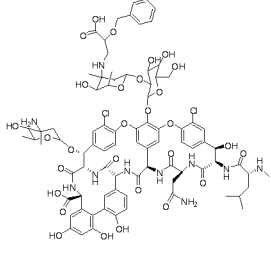
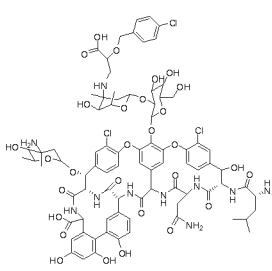
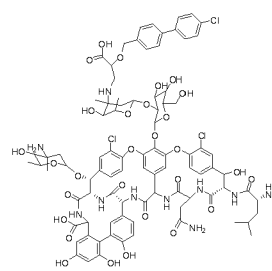
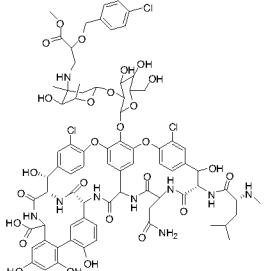
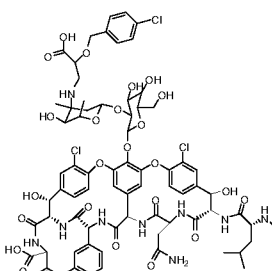
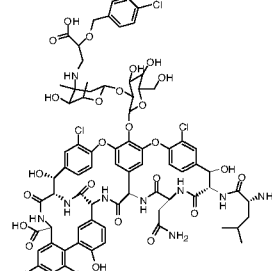
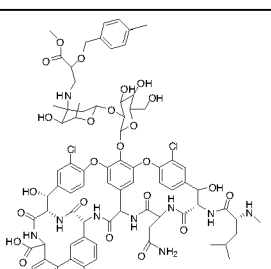
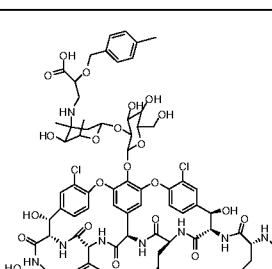
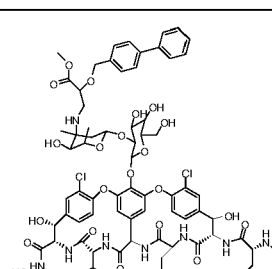
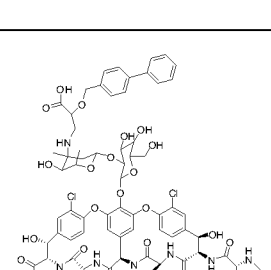
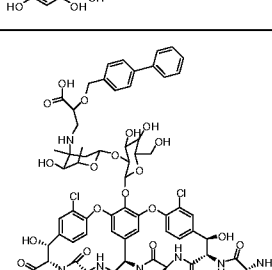
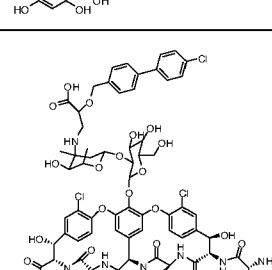
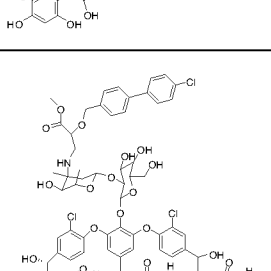
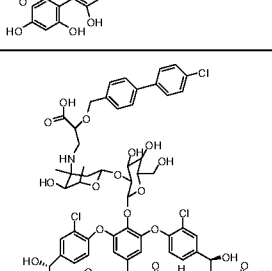
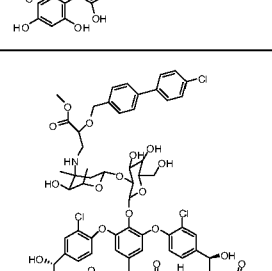
具体实施方式

体外活性测试

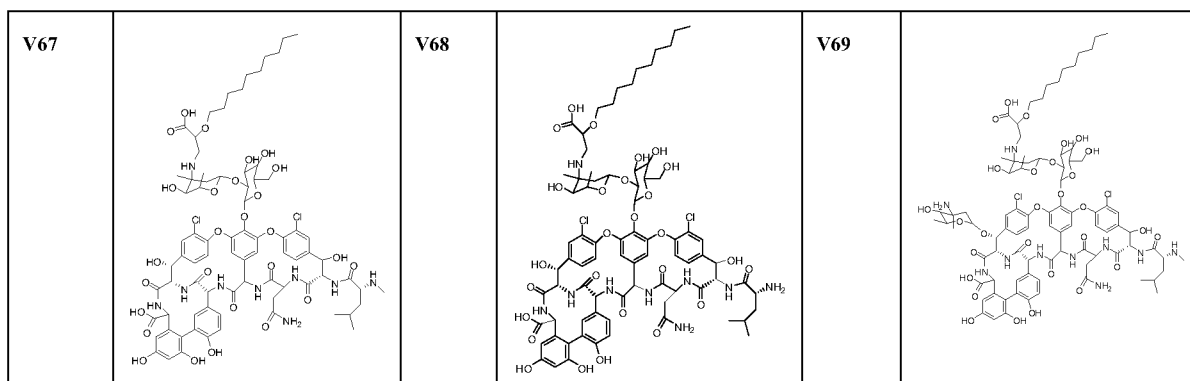
本发明中所述式 1 化合物或者临床可接受盐拟用于治疗革兰氏阳性菌或者耐万古霉素菌感染的病例。为验证活性, 本发明优选一组化合物用于体外活性测试 (表 1)。

表 1: 通式 (I) 化合物

编号	结构	编号	结构	编号	结构
V9		V11		V51	

V61		V62		V63	
V20		V21		V52	
V22		V23		V25	
V24		V53		V54	
V13		V15		V55	

V64		V65		V66	
V26		V27		V33	
V30		V57		V31	
V16		V19		V58	
V32		V59		V60	



体外活性测试按照中国药典 2010 年版二部附录 XIA 抗生素微生物鉴定法测定。试验菌株选用对万古霉素敏感的金黄色葡萄球菌 (Newman 和 Mu 50), 培养基选用胰酪胨大豆蛋白。最小抑菌浓度 (MIC) 的测定方法: 将待测化合物溶于 N,N-二甲基甲酰胺中配成 1.28mg/ml, 作为储备液, 将储备液用培养基稀释成初始浓度 1.28 μ g/ml, 将初始浓度对半稀释制成 64-0.125 μ g/ml 的实验液, 以万古霉素和无菌作为对照组, 按照中国药典 2010 年版二部附录 XIA 抗生素微生物鉴定法管碟法测定。通式 (I) 化合物体外检测活性结果见表 2

表 2 MIC values (μ g/ml):

测试菌种 化合物	金黄色葡萄球菌 <i>Newman</i>	金黄色葡萄球菌 <i>Mu50</i>
V9	8	32
V11	8	32
V13	<0.125	2
V15	<0.125	2
V16	16	64
V19	64	>128
V20	<0.125	2
V21	<0.125	2
V22	2	8
V23	2	8
V24	4	8
V25	4	8
V26	16	64

V27	16	64
V30	4	16
V31	2	8
V32	2	8
V33	16	64
V51	8	32
V52	<0.125	2
V53	<0.125	2
V54	<0.125	2
V55	<0.125	2
V57	4	16
V58	64	>128
V59	2	8
V60	2	8
V61	4	8
V62	4	8
V63	<0.125	2
V64	<0.125	2
V65	<0.125	2
V66	<0.125	2
V67	2	4
V68	4	8
V69	2	8
DMSO	>128	>128
万古霉素	2	8

从结果可以看出,各组化合物都表现出对金黄色葡萄球菌万古霉素敏感菌株有不同程度的抗菌活性。其中随着 R^5 基团的脂溶性变大,化合物的抑菌活性有增大趋势。

化合物溶解度试验

各化合物的溶解度试验按照中国药典 2005 年版二部凡例指导测定,称取研成细粉的化

合物置于不同容量的水中，每隔 5 分钟强力振摇 30 秒钟；观察 30 分钟内的溶解情况，得出化合物的溶解度范围，所有溶解度数据范围均在 25 度下测定，表 3 中列出万古霉素及其类似物的溶解度。

表 3 化合物在水中的溶解度

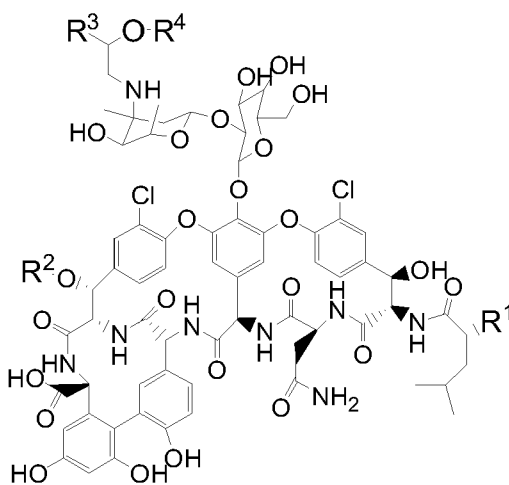
化合物	水中溶解度 (mg/ml)
万古霉素 (vancomycin)	≥ 100
Oritavancin	< 0.1 (US2010/045201 中数据)
V9	< 0.1
V11	50-60
V13	50-60
V15	≥ 60
V16	≥ 60
V19	50-60
V20	< 5
V21	> 8
V22	< 5
V23	> 8
V24	> 10
V25	< 5
V26	4.5
V27	20
V30	4
V31	< 1
V32	50-60
V33	5
V51	20
V52	20
V53	20

V54	15-20
V55	3
V57	>60
V58	50-60
V59	<10
V60	>20
V61	20
V62	5-20
V63	5-20
V64	5-20
V65	5-20
V66	5-20
V67	5-10
V68	5-10
V69	5-10

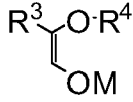
从溶解度数据可以看出当结构中含有甘油酸部分后，化合物在水中的溶解度比 Oritavancin 增加 1-2 个数量级，这一结果证明了甘油酸部分对水溶性的增加起到了决定性的作用。

制备方法

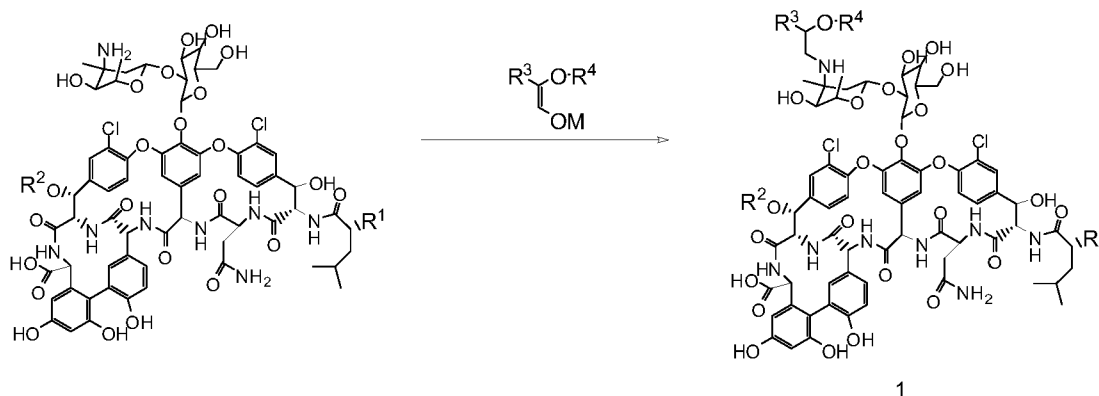
一种制备方法，用于制备权利要求 1-5 任意一项所示的万古霉素衍生物的制备方法，



(I)

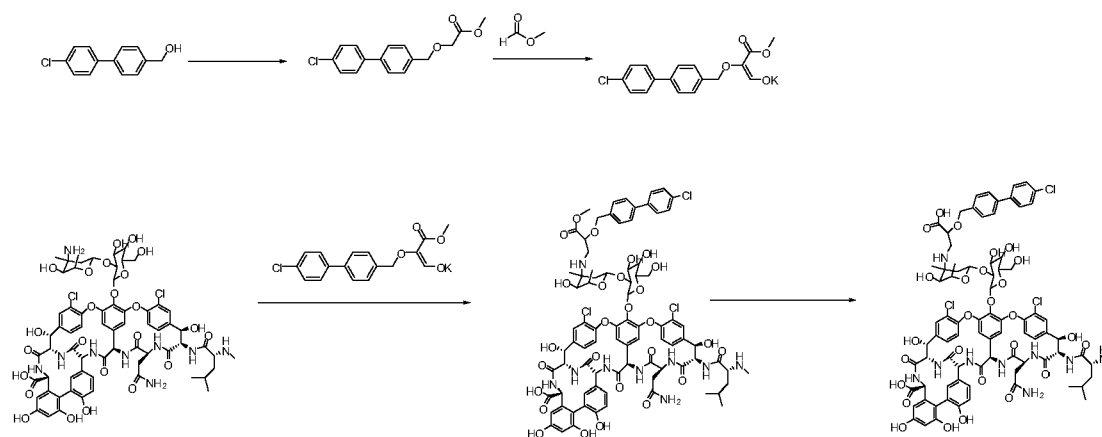
万古霉素及其类似物与通式为  的化合物, 在极性溶剂中与一种还原剂发生还原反应, 得到的产物再经过水解制得, 如果通式中 R^a 为 H, 则还原后直接得到产物, 不需要进行进一步水解;

具体反应为:



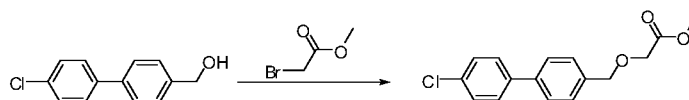
以下通过实施例进一步说明本发明, 但不应解释为对本发明的限制

实施例 1



合成步骤:

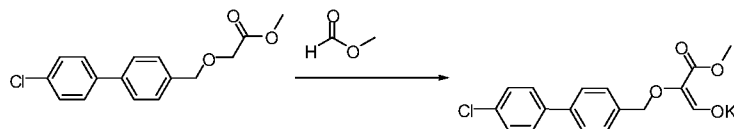
第一步:



在 500ml 单口瓶中加入氢化钠 2.19g, 用 N,N-二甲基甲酰胺 100ml 混悬, 氮气保护下冷却到 0-5 度, 4-氯苯基苯甲醇 10.0g 溶于 100 ml N,N-二甲基甲酰胺, 慢慢滴加至反应液中, 加完搅拌反应 0.5 小时后滴加溴乙酸甲酯 7.6g, 加完升温至 35-40 度反应过夜, TLC 检测反应结束后, 反应液倒入 1L 冰水中, 加入乙酸乙酯 500ml 萃取, 有机相经饱和氯化钠洗, 无

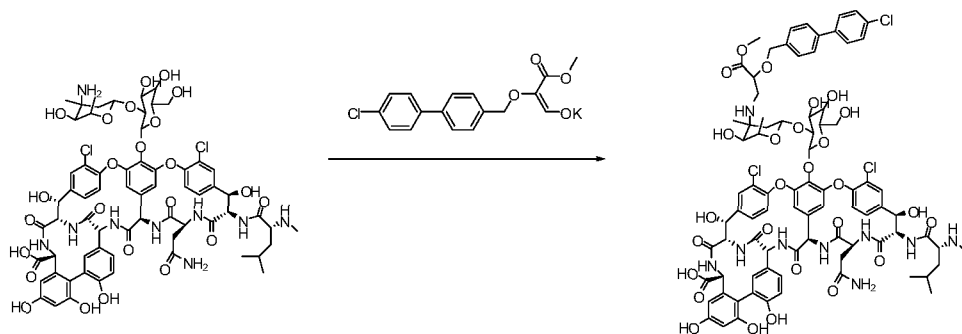
水硫酸钠干燥后旋干得到粗品，粗品经 10%乙酸乙酯/石油醚过柱纯化，得到油状液体 11.0g，产率 83.0%。

第二步：



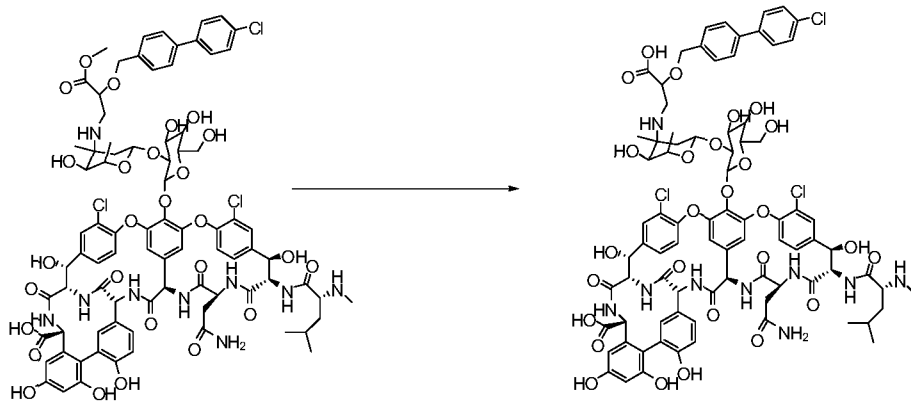
在 100ml 单口瓶中加入叔丁醇钾 2.5g，用乙醚 15ml 分散，氮气保护下缓慢加入上一步原料 5.9g 的 2.2ml 甲酸甲酯溶液，反应液与室温反应过夜，TLC 检测反应结束后加入乙醚 50ml，搅拌 0.5 小时后抽滤，滤饼经减压干燥得到白色固体 5.6g。

第三步：



在 100ml 单口瓶中加入万古霉素 743mg，用 N,N-二甲基甲酰胺 40ml 在 80 度下溶解，加入上一步所得产物 214mg，分批加入氰基硼氢化钠 63mg，加完反应 2 小时，加入醋酸 1ml，搅拌 0.5 小时，反应液倒入 50ml 乙醚中，有固体析出，抽滤，滤饼用甲醇乙醚混合溶剂 (1:3) 40ml 搅洗，抽滤，将所得到的粗品经制备 HPLC 分离得到产物 100mg。MS m/e 1750.4, 1751.4, 1752.4 (M+1)

第四步：



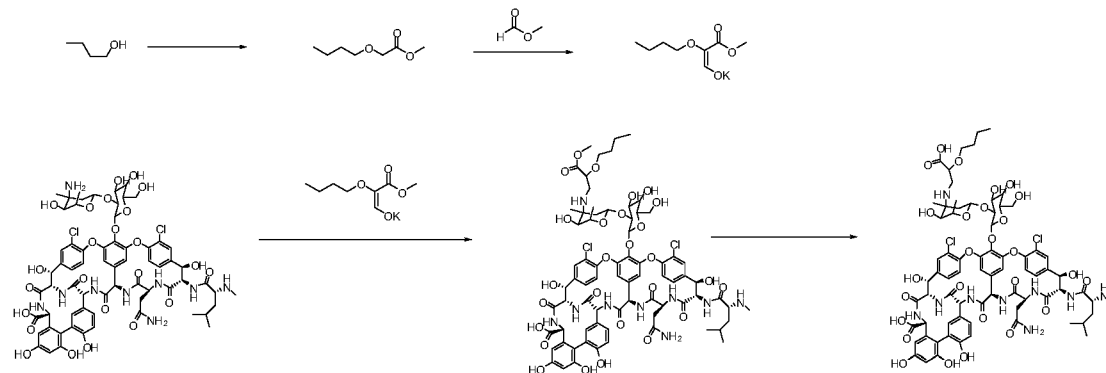
将上一步所得产物 30mg 溶于四氢呋喃 3ml 和水 3ml 的混合溶剂中，搅拌下加入氢氧化锂 4.6mg，反应液搅拌反应 4 小时，加入醋酸 18mg 淬灭反应，旋去有机溶剂，经制备 HPLC

纯化得到产物 9.7mg, MS m/e 1736.5, 1738.5, 1739.5(M+1)

实施例 2

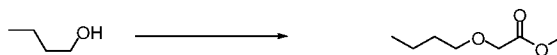
化合物 V9, V11, V13, V15, V20, V21, V22, V23, V24, V25, V55, V61 等化合物可照实施例 1 中的方法制备。

实施例 3



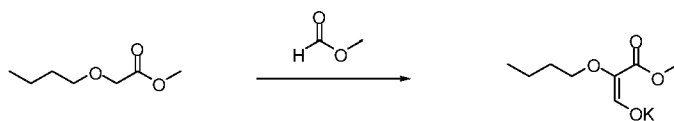
合成步骤:

第一步:



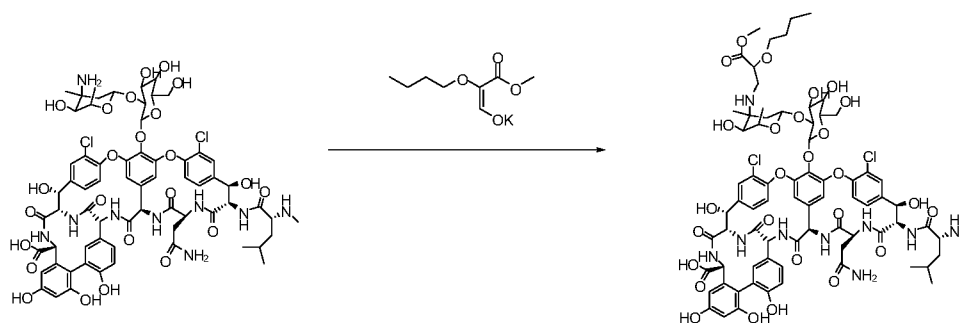
在 100ml 单口瓶中加入正丁醇 20ml, 冰水浴下加入钠块 1.80g, 加完后加热回流至固体溶解, 冷却至室温, 加入溴乙酸乙酯 10.0g, 加完, 升温至 40-50 度搅拌过夜, TLC 检测反应结束后, 加入乙醚 100ml, 50ml 水洗三次, 有机相减压旋干, 得到油状液体 9.1g, 可直接用于下一步。

第二步:



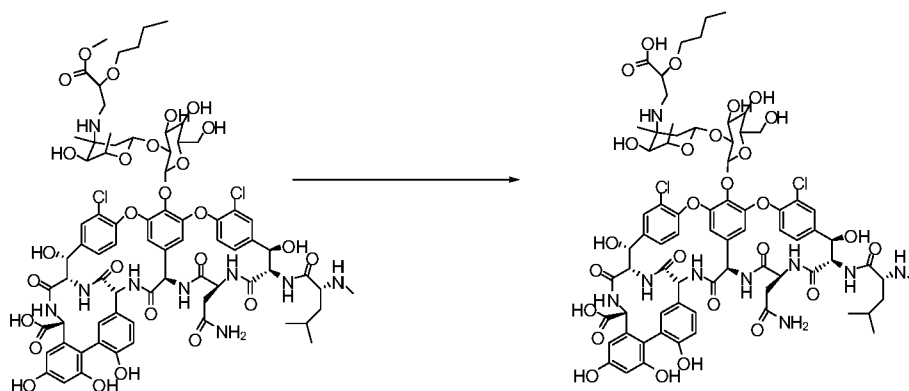
在 100ml 单口瓶中加入叔丁醇钾 2.5g, 用乙醚 15ml 分散, 氮气保护下缓慢加入上一步原料 3.0g 的 2.2ml 甲酸甲酯溶液, 反应液与室温反应过夜, TLC 检测反应结束后加入乙醚 50ml, 搅拌 0.5 小时后抽滤, 滤饼经减压干燥得到白色固体 2.9g。

第三步:



在 250ml 单口瓶中加入万古霉素 1.48g, 用 N,N-二甲基甲酰胺 80ml 在 80 度下溶解, 加入上一步所得产物 276mg, 分批加入氰基硼氢化钠 126mg, 加完反应 2 小时, 加入醋酸 5ml, 搅拌 0.5 小时, 反应液倒入 100ml 乙醚中, 有固体析出, 抽滤, 滤饼用甲醇乙醚混合溶剂(1:3) 40ml 搅洗, 抽滤, 将所得到的粗品经制备 HPLC 分离得到产物 56mg。MS m/e 1606.5, 1607.5, 1608.5(M+1)

第四步:

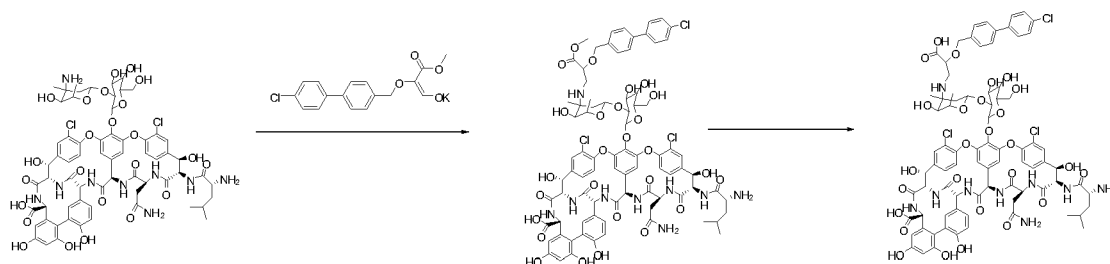


将上一步所得产物 30mg 溶于四氢呋喃 3ml 和水 3ml 的混合溶剂中, 搅拌下加入氢氧化锂 7.8mg, 反应液搅拌反应 4 小时, 加入醋酸 18mg 淬灭反应, 旋去有机溶剂, 经制备 HPLC 纯化得到产物 5.0mg, MS m/e 1592.2, 1593.2(M+1)

实施例 4

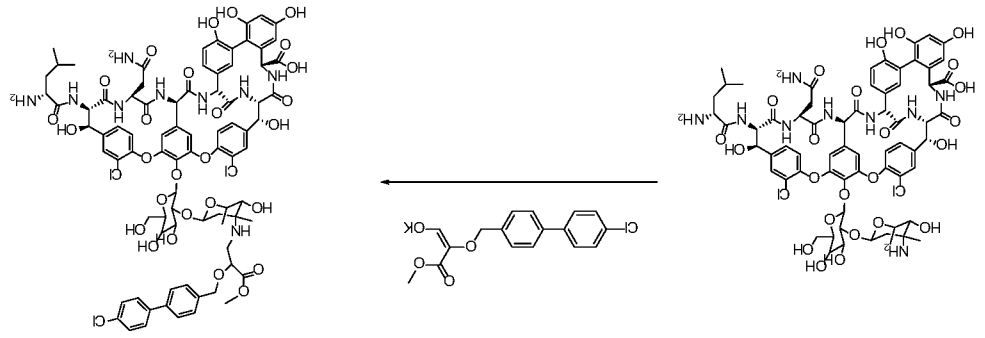
化合物 V16, V19, V26, V27, V30, V31, V 32, V33, V67, V68 等化合物可照实施例 1 中的方法制备。

实施例 5



合成步骤:

第一步:



在 250ml 单口瓶中加入去甲万古霉素 1.5g, 用 N,N-二甲基甲酰胺 80ml 在 80 度下溶解,

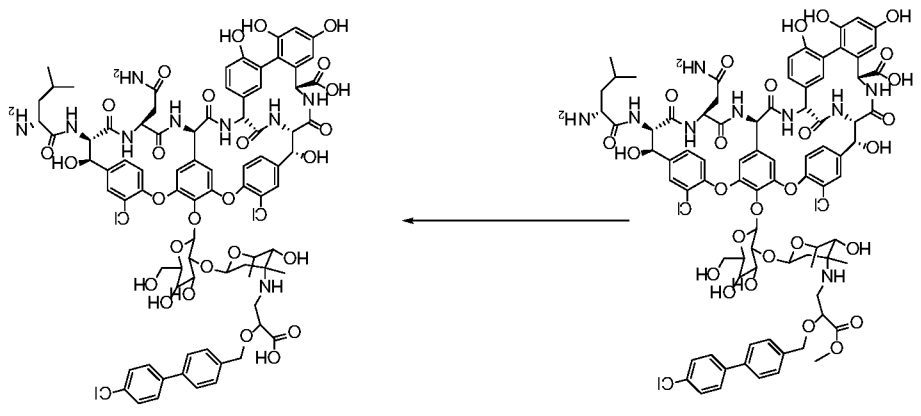
加入实施例一第二步所得产物 250mg, 分批加入氰基硼氢化钠 130mg, 加完反应 2 小时,

加入醋酸 5ml, 搅拌 0.5 小时, 反应液倒入 100ml 乙醚中, 有固体析出, 抽滤, 滤饼用甲醇

乙醚混合溶剂 (1:3) 40ml 搅洗, 抽滤, 将所得到的粗品经制备 HPLC 分离得到产物 15mg。

MS m/e 1736.5, 1737.5, 1738.5(M+1)

第二步:



将上一步所得产物 5mg 溶于四氢呋喃 1ml 和水 1ml 的混合溶剂中, 搅拌下加入氢氧化

锂 2.0mg, 反应液搅拌反应 1 小时, 加入醋酸 10mg 淬灭反应, 旋去有机溶剂, 经制备 HPLC

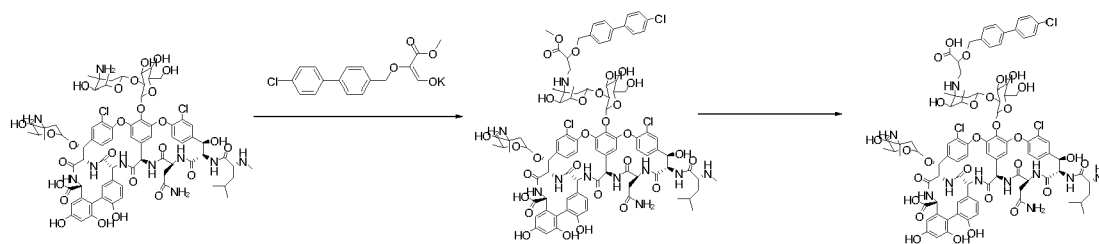
纯化得到产物 3.5mg, MS m/e 1722.5, 1723.5, 1724.5(M+1)

实施例 6

化合物 V51, V52, V53, V54, V55, V57, V 58, V59, V60, V68 等化合物可照实施

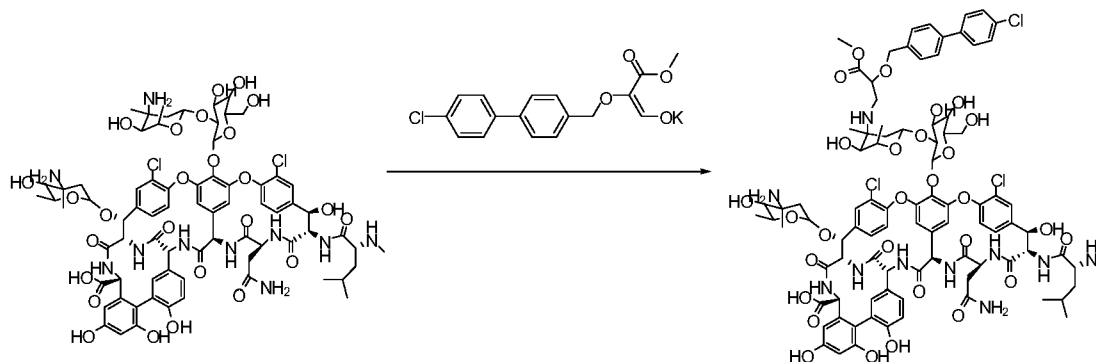
例 1 中的方法制备。

实施例 7



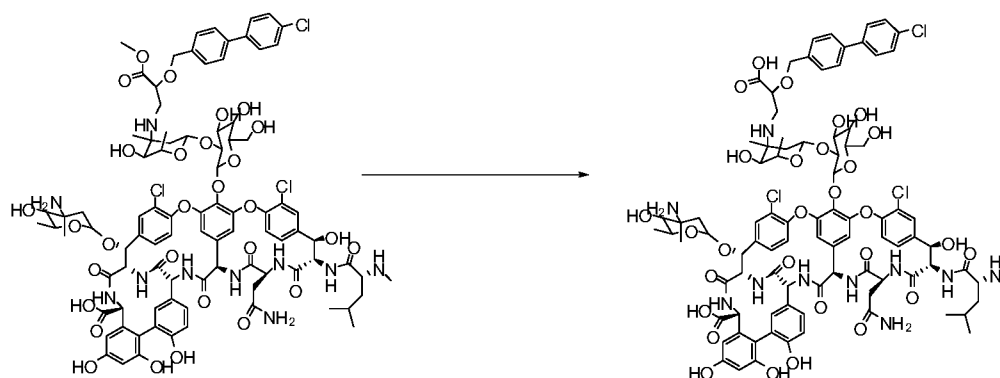
合成步骤:

第一步:



在 500ml 单口瓶中加入 4-表-万古霉素的氨基糖基万古霉素 3.1g, 用 N,N-二甲基甲酰胺 150ml 在 80 度下溶解, 加入实施例一第二步所得产物 500mg, 分批加入氰基硼氢化钠 250mg, 加完反应 2 小时, 加入醋酸 7ml, 搅拌 0.5 小时, 反应液倒入 150ml 乙醚中, 有固体析出, 抽滤, 滤饼用甲醇乙醚混合溶剂 (1:3) 40ml 搅洗, 抽滤, 将所得到的粗品经制备 HPLC 分离得到产物 7.8mg。MS m/e 1896.5, 1893.5, 1894.5(M+1)

第二步:

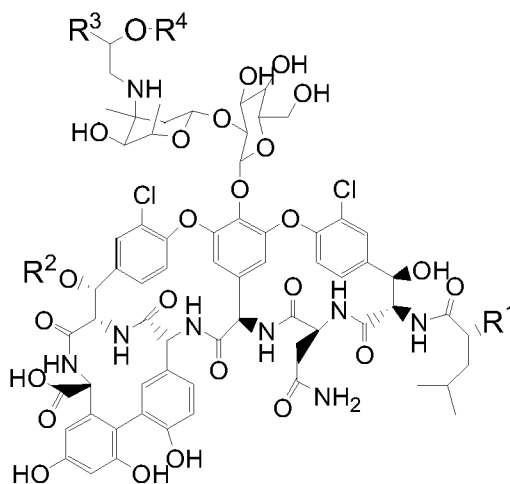


将上一步所得产物 5mg 溶于四氢呋喃 1ml 和水 1ml 的混合溶剂中, 搅拌下加入氢氧化锂 2.0mg, 反应液搅拌反应 1 小时, 加入醋酸 10mg 淬灭反应, 旋去有机溶剂, 经制备 HPLC 纯化得到产物 1.8mg, MS m/e 1881.5, 1880.5, 1879.5(M+1)

实施例 8

化合物 V61, V62, V63, V64, V65, V66, V 69 等化合物可照实施例 8 中的方法制备。

1、一种如式 (I) 所示的万古霉素衍生物:



(I)

其中:

R^1 为 $-NHCH_3$ 或者 $-NH_2$;

R^2 为 H 或者 4-表-万古霉素的氨基糖基;

R^3 为 $-(R) COOR^a$ 或 $-(S) COOR^a$ 或 $-(R/S) COOR^a$; 其中 R^a 为 H、C1-C20 烷基、C5-C12 芳基、C2-C12 烯基或者 C2-C12 炔基;

R^4 为氢、C1-C20 烷基、C5-C12 芳基、C2-C12 烯基、C2-C12 炔基、(C1-C20 烷基)- R^5 、(C1-C20 烷基)-O- R^5 ; 其中 R^5 为如下结构:

a) 非取代 C5-C12 芳基或者单取代 C5-C12 芳基或者多取代 C5-C12 芳基, 其中取代基独立的为:

(I) 羟基

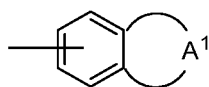
(II) 卤素

(III) 硝基

(IV) 氨基

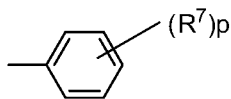
(V) C1-C20 烷基

b) 如下结构:



A^1 为 $-OC(A^2)_2-C(A^2)_2-O$ -或者 $-O-C(A^2)_2-O$ -或者 $-C(A^2)_2-O$ -或者 $-C(A^2)_2-N$ -或者 $-C(A^2)_2-C(A^2)_2-C(A^2)_2-C(A^2)_2-$, 其中 A^2 独立地为氢或者 C1-C20 烷基

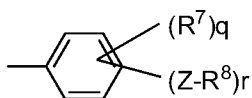
c) 如下结构:



p 为 1-5, 其中 R^7 独立地为如下基团:

- (I) 氢
- (II) 羟基
- (III) 卤素
- (IV) 硝基
- (V) 氨基
- (VI) C1-C20 烷基

d) 如下结构



q 为 0-4, 其中 R^7 独立地为如下基团

- (I) 氢
- (II) 羟基
- (III) 卤素
- (IV) 硝基
- (V) 氨基
- (VI) C1-C20 烷基

r 为 1-5, 但 $q+r$ 不大于 5

Z 为以下情况:

- (I) 一个单键
- (II) - (C1-C12) 烷基-

R^8 独立地为:

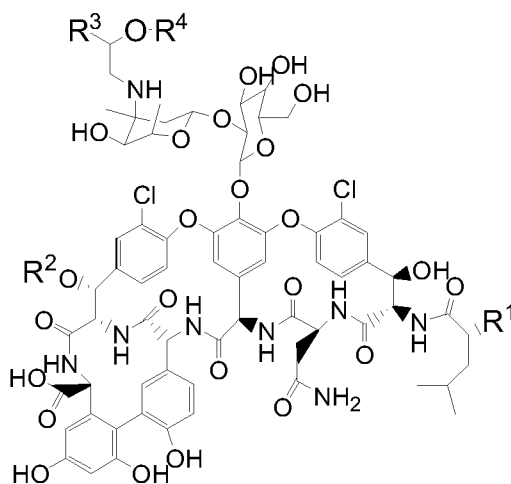
- (I) C5-C12 芳基
- (II) C5-C12 杂芳基
- (III) 1-5 取代苯基, 取代基独立地为:
 - (a) 氢
 - (b) 羟基
 - (c) 卤素

(d) 硝基

(e) 氨基

(f) C1-C20 烷基。

2、一种如式 (I) 所示的万古霉素衍生物:



(I)

其中:

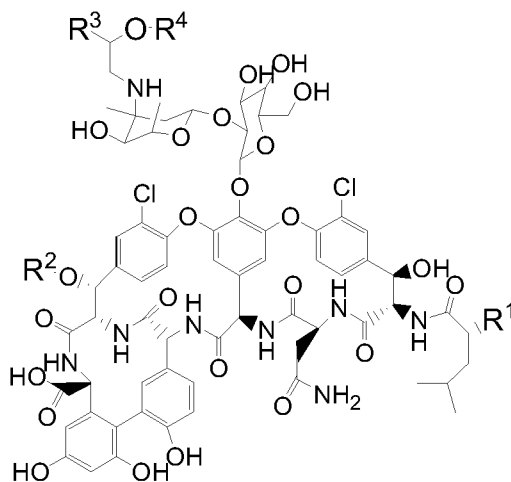
R^1 为 $-NHCH_3$ 或者 $-NH_2$;

R^2 为 H 或者 4-表-万古霉素的氨基糖基;

R^3 为 $-(R) COOR^a$ 或 $-(S) COOR^a$ 或 $-(R/S) COOR^a$; 其中 R^a 为 H、C1-C20 烷基、C5-C12 芳基、C2-C12 烯基或者 C2-C12 炔基;

R^4 为 C1-C20 烷基。

3、一种如式 (I) 所示的万古霉素衍生物:



(I)

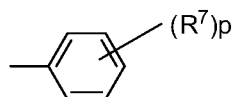
其中:

R^1 为 $-NHCH_3$ 或者 $-NH_2$;

R^2 为 H 或者 4-表-万古霉素的氨基糖基;

R^3 为 $-(R) COOR^a$ 或 $-(S) COOR^a$ 或 $-(R/S) COOR^a$; 其中 R^a 为 H、C1-C20 烷基、C5-C12 芳基、C2-C12 烯基或者 C2-C12 炔基;

R^4 为 (C1-C20 烷基) $-R^5$, 其中 R^5 为如下结构:



p 为 1-5, 其中 R^7 独立地为如下基团:

(I) 氢

(II) 羟基

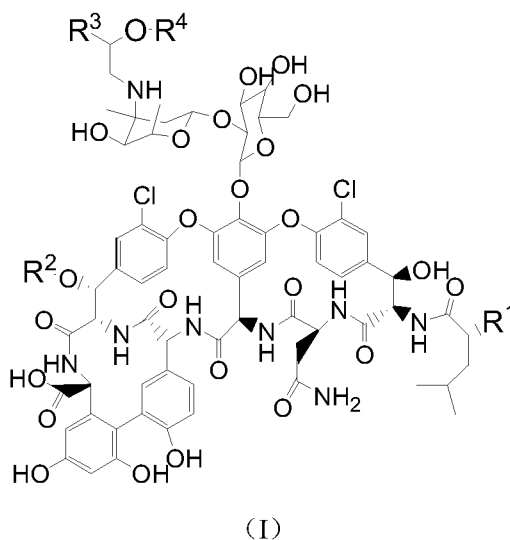
(III) 卤素

(IV) 硝基

(VII) 氨基

(VIII) C1-C20 烷基。

4、一种如式 (I) 所示的万古霉素衍生物:



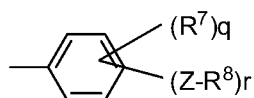
其中:

R^1 为 $-NHCH_3$ 或者 $-NH_2$;

R^2 为 H 或者 4-表-万古霉素的氨基糖基;

R^3 为 $-(R) COOR^a$ 或 $-(S) COOR^a$ 或 $-(R/S) COOR^a$; 其中 R^a 为 H、C1-C20 烷基、C5-C12 芳基、C2-C12 烯基或者 C2-C12 炔基;

R^4 为 (C1-C20 烷基) - R^5 , 其中 R^5 为如下结构:



q 为 0-4, 其中 R^7 独立地为如下基团

- (I) 氢
- (II) 羟基
- (III) 卤素
- (IV) 硝基
- (V) 氨基
- (VI) C1-C20 烷基

r 为 1-5, 但 $q+r$ 不大于 5

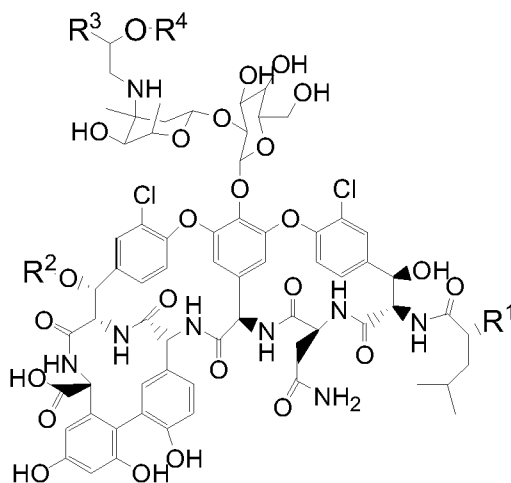
Z 为以下情况:

- (I) 一个单键
- (II) - (C1-C12) 烷基-

R^8 独立地为:

- (I) C5-C12 芳基
- (II) C5-C12 杂芳基
- (III) 1-5 取代苯基, 取代基独立地为:
 - (a) 氢
 - (b) 羟基
 - (c) 卤素
 - (d) 硝基
 - (e) 氨基
 - (f) C1-C20 烷基。

5、一种如式 (I) 所示的万古霉素衍生物:



(I)

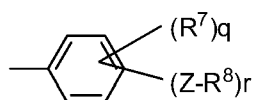
其中:

R^1 为 $-NHCH_3$ 或者 $-NH_2$;

R^2 为 H 或者 4-表-万古霉素的氨基糖基;

R^3 为 $-(R) COOR^a$ 或 $-(S) COOR^a$ 或 $-(R/S) COOR^a$; 其中 R^a 为 H;

R^4 为 (C1-C20 烷基) $-R^5$, 其中 R^5 为如下结构:



q 为 0-4, 其中 R^7 独立地为如下基团

(I) 氢

(II) 羟基

(III) 卤素

(IV) 硝基

(V) 氨基

(VI) C1-C20 烷基

r 为 1-5, 但 $q+r$ 不大于 5

Z 为以下情况:

(I) 一个单键

(II) $-(C1-C12)$ 烷基-

R^8 独立地为:

(I) C5-C12 芳基

(II) C5-C12 杂芳基

(III) 1-5 取代苯基, 取代基独立地为:

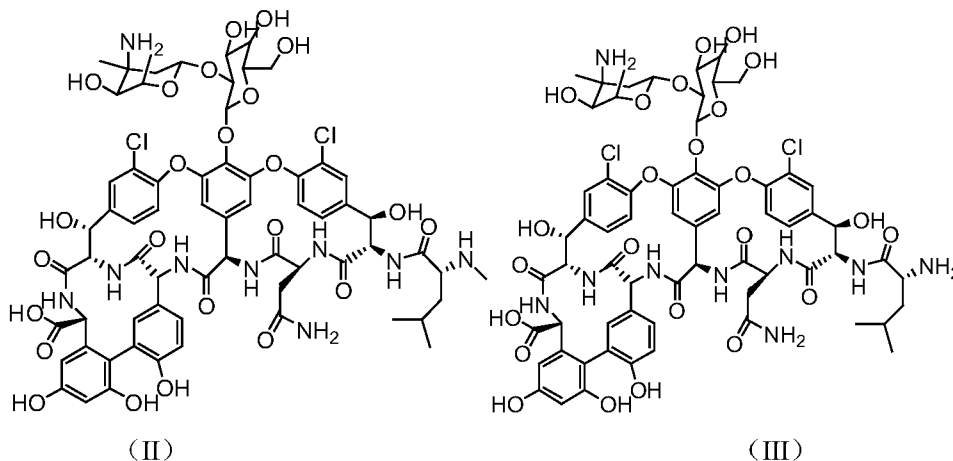
- (a) 氢
- (b) 羟基
- (c) 卤素
- (d) 硝基
- (e) 氨基
- (f) C1-C20 烷基。

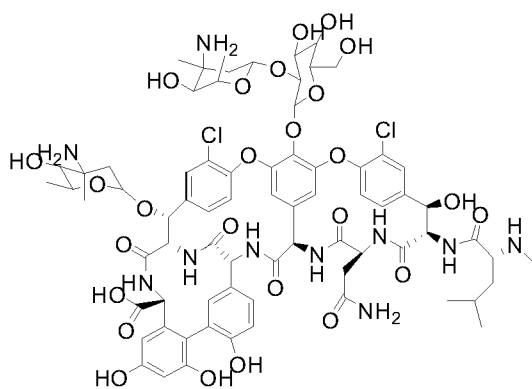
6、一种如权利要求 1-5 任意一项所示的万古霉素衍生物的应用, 其特征在于: 使用含权利要求 1 中所述式 (I) 化合物或者其临床可接受盐的药物治疗革兰氏阳性菌或者耐万古霉素菌感染。

7、一种如权利要求 1-5 任意一项所示的万古霉素衍生物的制备方法, 其特征在于: 万古霉

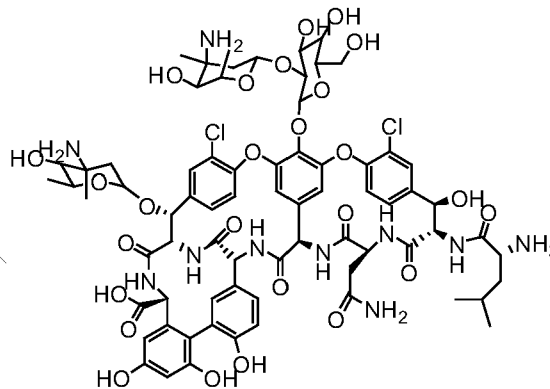
素及其类似物与通式为 $\begin{matrix} R^3 \\ \diagup \\ C=O \\ \diagdown \\ OM \end{matrix} R^4$ 的化合物, 在极性溶剂中与一种还原剂发生还原反应, 得到的产物再经过水解制得, 如果通式中 R^4 为 H, 则还原后即得到产物;

所述的万古霉素及其类似物是如下式 (II) 的万古霉素、式 (III) 的去甲万古霉素、式 (IV) 的 4-表-万古霉素的氨基糖基万古霉素或者式 (V) 的 4-表-万古霉素的氨基糖基去甲万古霉素:





(IV)



(V)

M 为碱金属或者碱土金属；

R^3 为- (R) COOR^a 或- (S) COOR^a 或- (R/S) COOR^a , R^a 为 H, C1-C20 烷基, C5-C12 芳基, C2-C12 烯基, 或者 C2-C12 炔基；

R^4 为氢, C1-C20 烷基, C5-C12 芳基, C2-C12 烯基, C2-C12 炔基, (C1-C20 烷基) - R^5 , (C1-C20 烷基) -O- R^5 , R^5 为以下所列结构：

a) 非取代 C5-C12 芳基或者单取代 C5-C12 芳基或者多取代 C5-C12 芳基, 其中取代基独立的为：

(I) 羟基

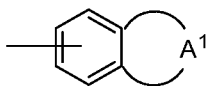
(II) 卤素

(III) 硝基

(IV) 氨基

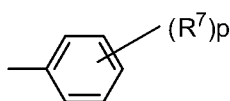
(V) C1-C20 烷基

b) 如下结构：



A^1 为- $\text{OC}(A^2)_2\text{-C}(A^2)_2\text{-O}$ -或者- $\text{O-C}(A^2)_2\text{-O}$ -或者- $\text{C}(A^2)_2\text{-O}$ -或者- $\text{C}(A^2)_2\text{-N}$ -或者- $\text{C}(A^2)_2\text{-C}(A^2)_2\text{-C}(A^2)_2\text{-}$, 其中 A^2 独立地为氢或者 C1-C20 烷基

c) 如下结构：



p 为 1-5, 其中 R^7 独立地为如下基团：

(I) 氢

(II) 羟基

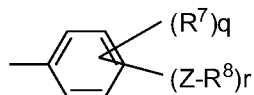
(III) 卤素

(IV) 硝基

(V) 氨基

(VI) C1-C20 烷基

d) 如下结构:



q 为 0-4, 其中 R^7 独立地为如下基团

(I) 氢

(II) 羟基

(III) 卤素

(IV) 硝基

(V) 氨基

(VI) C1-C20 烷基

r 为 1-5, 但 $q+r$ 不大于 5

Z 为以下情况:

(I) 一个单键

(II) - (C1-C12) 烷基-

R^8 独立地为:

(I) C5-C12 芳基

(II) C5-C12 杂芳基

(III) 1-5 取代苯基, 取代基独立地为:

(a) 氢

(b) 羟基

(c) 卤素

(d) 硝基

(e) 氨基

(f) C1-C20 烷基。

8、根据权利要求 7 所述的制备方法, 其特征在于: 所述的极性溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、

叔丁醇、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺；温度为 0-80 度；还原剂为硼氢化钠、硼氢化钾、硼烷或者含有硼烷的络合物，氰基硼氢化钠、氰基硼氢化钾、三乙酰氧基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钾，万古霉素与还原剂的当量比为 1:0.8-5.0。