

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07H 17/08

A61K 31/70



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 93106467.8

[45]授权公告日 1997 年 10 月 22 日

[11] 授权公告号 CN 1036199C

[22]申请日 93.5.26 [24]颁证日 97.7.25

[21]申请号 93106467.8

[30]优先权

[32]92.5.26 [33]JP[31]133828 / 1992

[73]专利权人 中外制药株式会社

地址 日本东京

[72]发明人 古贺弘 佐藤勉 高梨契典

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标
事务所

代理人 黄革生

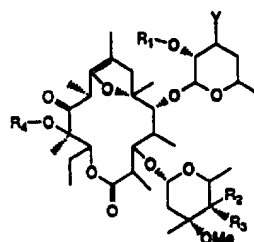
审查员 刘亚文

权利要求书 1 页 说明书 59 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 红霉素衍生物

[57]摘要

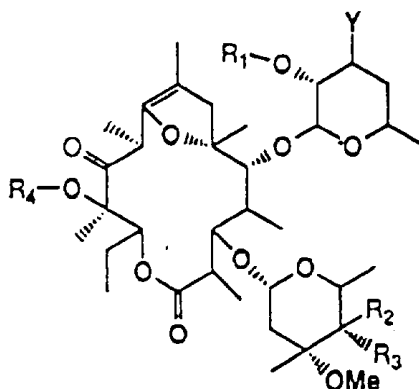
公开了由以下通式 (I) 表示的化合物及其盐, 这些化合物及其盐被胃酸分解程度显著低于现有技术中公知的红霉素衍生物并具有优异的肠蠕动刺激作用。通式中各取代基含义见说明书。



[1]

权 利 要 求 书

1. 由以下通式〔I〕表示的化合物及其可作药用的盐:



式中 R_1 是氢原子或具有 1 - 5 个碳原子的酰基;

R_2 和 R_3 可相同或不同, 分别表示氢原子、羟基、甲酰氧基或氨基, 或相互结合代表 $=O$ 或 $=NOH$;

R_4 表示氢原子, 低级烷基或苄基;

Y 表示 $-NR_5R_6$, 其中 R_5 和 R_6 可以相同或不同, 分别表示氢原子; 低级烷基; 取代基选自下列基团的取代低级烷基: 羟基、氰基、卤素、氨基, 乙酰基和氨基甲酰基; 低级链烯基; 低级链炔基; 含 3 - 8 个碳原子的环烷基; 含有氧、氮和或硫原子作为杂原子的 3 - 7 元杂环基; 或 1 - 二苯基甲基 - 氮杂环丁基, 或 R_5 和 R_6 可与相邻的氮原子共同形成氮杂环烷基, 或

Y 表示 $-N^+R_7R_8R_9X$, 其中 R_7 、 R_8 和 R_9 可相同或不同, 且各自代表低级烷基或低级炔基, 且 X 代表碘离子或溴离子。

说 明 书

红霉素衍生物

本发明涉及红霉素衍生物及其盐,它们能够刺激哺乳动物消化道的收缩能动性,因而可作为消化道收缩能动性的刺激剂。

根据机制的不同,原动力剂可大致地分为四类:直接胆碱能药(如 *aclatonu im napadisilate*);间接胆碱能药(如 *cisapride*);多巴胺阻断剂(如 *domperidone*);和鸦片制剂拮抗剂(如 *trimebutine maleate*),它们被广泛地用作肠蠕动机能障碍的治疗剂,尤其是用于治疗由于运动减少所引起的消化器官疾病(如肠胃病)。但是,这些药物具有副作用,例如,由于多巴胺的阻断作用而引起锥体外症状或刺激催乳激素的释放。另外,与自上消化道至下消化道的自发生理蠕动不同,已知上述药物的作用常常导致 *fluor*、呕吐等副作用的发生。

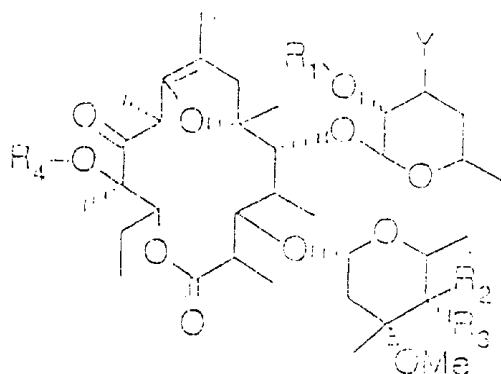
另一方面,已知胃动素是胃肠道激素,它刺激消化道的收缩能动性,但其来源无论是通过天然提取还是化学合成均不理想,难以保证能大量提供。而且,胃动素是一种由 22 个氨基酸组成的肽。因此,难以开发含有胃动素的口服制剂。

近年来,人们发现红霉素及其衍生物对消化道的收缩能动性具有很强的刺激作用,其一种衍生物 EM-523 已被开发成原动力剂(

日本专利申请公开 SHO NO. 60-218321, SHO NO. 61-87625, SHO NO. 63-99016, SHO NO. 63-99092 和 *Journal of pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 251, NO. 2, pp707-712, 1989)。

但是, EM-523 在酸存在的情况下不稳定, 因此, 当 EM-523 通过口服给药时, 由于被胃酸分解其作用减弱。鉴于这些事实, 本发明人进行了研究, 以期找到耐酸且能通过口服给药的红霉素衍生物, 结果发现, 下面所述的而在文献中没有记载的红霉素新衍生物具有上述性质和作用, 并根据这一发现完成了本发明。

即在发明涉及下面式(I)所代表的化合物及其盐:



[I]

其中 R_1 为氢原子或酰基;

R_2 和 R_3 可相同或不同, 且均代表氢原子、羟基、酰氧基或氨基, 或它们结合在一起, 共同代表 $=O$ 或 $=NOR_{10}$, R_{10} 代表氢原子或低级烷基;

R_4 代表氢原子或低级烷基；

Y 代表 $-NR_5R_6$ 或 $-N^+R_7R_8R_9X^-$ ，其中 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 可相同或不同，且均代表氢原子或未取代或取代低级烷基、低级链烯基、低级链炔基、环烷基或含有氧、氮、硫为一杂原子的 3—7 元杂环基， X 代表一阴离子， R_5 和 R_6 或 R_7 和 R_8 可分别与相邻氮原子一起形成氮杂环烷基。

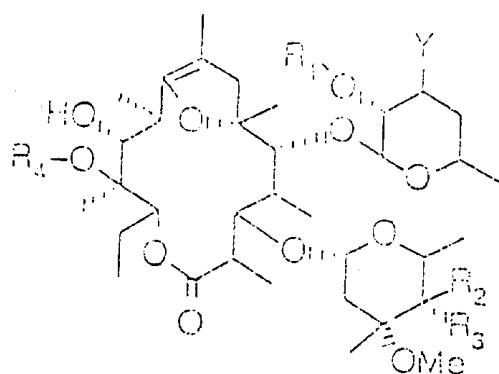
在本说明书及权利要求书中，酰基意指甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、新戊酰基、苯甲酰基、乙氧羰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基等；酰氧基意指甲酰氧基、乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、新戊酰氧基、苄酰氧基、乙氧羰基氧基、叔丁氧羰基氧基、苄氧羰基氧基等；低级烷基意指有 1—6 个碳原子的直链或支链烷基，优选包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、新戊基等；低级链烯基意指有 2—6 个碳原子的直链或支链烯基，优选包括乙烯基、烯丙基、正丁烯基、异丁烯基和仲丁烯基；低级链炔基意指有 2—6 个碳原子的直链或支链炔基，优选包括乙炔基、丙炔基和丁炔基等。

氮杂环烷基意指其中一个或多个碳原子被氮原子代替的环烷基，包括例如氮杂环丙基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、六亚甲基亚氨基等。环烷基意指有 3—8 个碳原子的环烷基，优选包括环丁基、环戊基、环己基等。含有氧原子、氮原子或硫原子等杂原子的 3—7 元杂环基的杂环的例子包括 1—氮杂环丙烷、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、环氧乙烷、氧杂环丁烷、氧杂环戊烷、四氢吡喃、硫杂丙环、thi-

etane、thiolane、thiane 等。位于未取代或取代低级烷基、低级链烯基、低级链炔基、环烷基或含有氧、氮、硫等杂原子的 3—7 元杂环基上的取代基的例子包括羟基、氨基、卤原子、氰基、烷氧基、巯基、酰基、氨基甲酰基等,位于环烷基或含有氧、氮、硫等杂原子的 3—7 元富马酸杂环基上的其它取代基的例子包括烃基,如低级烷基、低级链烯基、低级链炔基、芳基、芳烷基等。

阴离子包括氯离子、溴离子、碘离子、羧酸盐离子、磺酸盐离子等。可用于成盐的酸包括无机酸(如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸等)或有机酸(如乙酸、草酸、马来酸、富马酸、琥珀酸、甲烷磺酸等)。

本发明化合物(I)可通过例如将式(II)化合物进行氧化反应,并根据需要进一步进行烷基化反应和去保护反应而制得:



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 Y 的定义同前。

可用于上述氧化反应的氧化剂包括金属氧化剂(如铬酸、氧化镁等)或利用有机化合物的氧化剂(如二甲基亚砷等)。烷基化反应可在有或没有碱的情况下在惰性溶剂中利用烷基化剂(如烷基卤、丙烯

酸衍生物等)来完成。适用的碱包括金属碱(如氢化钠、醇钠、醇钾、烷基锂、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钾或氢氧化钠)或有机碱(如三乙胺、三甲胺、二异丙基乙胺或吡啶)。可使用的惰性溶剂包括甲醇、乙醇、丙醇、氯仿、二氯甲烷、乙醚、四氢呋喃、*N,N*-二甲基甲酰胺等。烷基卤的烷基为有1—6个碳原子的碳链,它可以有支链并可以包含不饱和键或羟基、氨基、卤原子、氰基、烷氧基、巯基、甲酰基等取代基,可使用的烷基卤如包含上述烷基的氯化物、溴化物或碘化物,可使用的丙烯酸衍生物如丙烯酸、丙烯酸酯、丙烯腈、丙烯醛等。

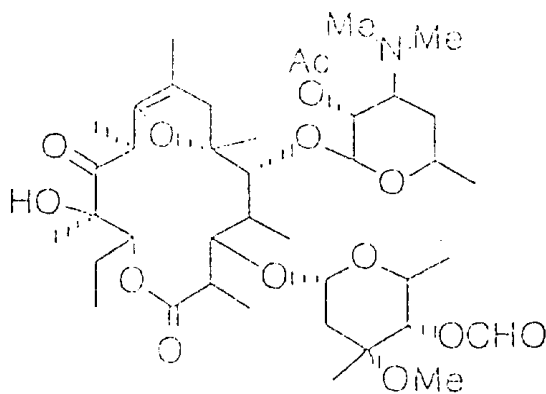
由于已通过实验证实本发明式I化合物不同于EM-523,其活性在酸性条件下不下降,且在口服组药后具有很强的肠蠕动刺激作用,因此,该化合物尤其可用作哺乳动物消化道的收缩能动性刺激剂。

下面通过实施例详细说明本发明化合物的制备方法,但无论如何本发明并不仅限于这些实施例。

实施例1

在冰冷却下,向25g 2'-O-乙酰基-4"-O-甲酰基-8,9-脱水红霉素A 6,9-半缩酮(化合物1)[文献:*J. Tadenier, et al., Journal of Organic Chemistry*, 39, 2495 (1974)]、24.6ml 二甲基亚砷和19.7g 二环己基碳化二亚胺的400ml 二氯甲烷溶液中加入18.4g 三氟乙酸吡啶鎓。所得混合物于室温下搅拌4小时,然后过滤掉不溶物质,滤液用水洗涤,于无水硫酸钠上干燥。并蒸馏掉溶剂。经

硅胶柱色谱〔洗脱剂：氯仿—甲醇—浓氨水(30 : 1 : 0.1)〕纯化所得残渣后,得到 16.8g(产率:67%)2'-O-乙酰基-4"-O-甲酰基-11-氧代-8,9-脱水红霉素 A6,9-半缩酮(化合物 2),为白色粉末。

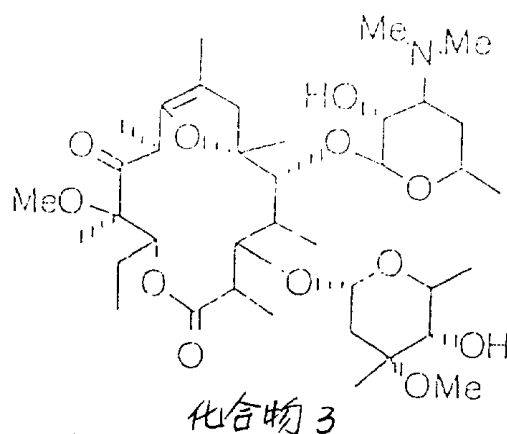


化合物 2

实施例 2

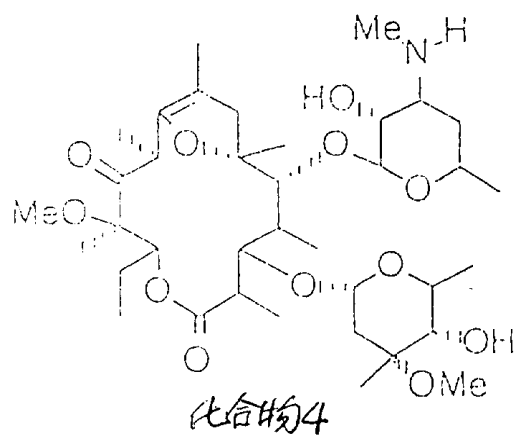
在冰冷却及搅拌条件下,向 15.8g 化合物 2 的 300ml *N,N*-二甲基甲酰胺溶液中加入 1.20g 60% 氢化钠,并在搅拌 20 分钟后加入 2.5ml 甲基碘。将混合物搅拌 2 小时后,加入碳酸氢钠饱和水溶液,并用乙酸乙酯萃取。用水和饱和盐水洗涤有机层后,于无水硫酸钠上干燥,然后蒸馏掉溶剂。所得残渣溶于 150ml 甲醇,向该溶液中加入 10ml 碳酸氢钠饱和水溶液,于室温下搅拌过夜。反应溶液经氯仿萃取、饱和盐水洗涤和无水硫酸钠干燥后,蒸馏掉溶剂。所得残渣经硅胶柱色谱〔洗脱剂:氯仿—甲醇—浓氨水(60 : 1 : 0.1)〕纯化

后,产生 7.4g(产率:51%)12-0-甲基-11-氧代-8,9-脱水红霉素 A 6,9-半缩酮(化合物 3),为白色粉末。



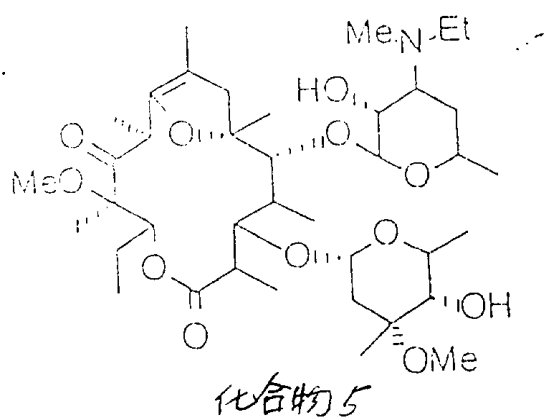
实施例 3

将 6.9g 化合物 3 和 3.9g 乙酸钠的 90ml80% 甲醇/水溶液加热至 50℃,并在搅拌下向溶液中加入 3.6g 碘。将混合物于室温下搅拌 2 小时,同时通过加入适量 1N 氢氧化钠水溶液将 pH 值维持在 8—9。将反应溶液例入含有 7ml 浓氨水的 350ml 水中,经氯仿萃取、无水硫酸钠干燥后蒸馏掉溶剂。通过硅胶柱色谱[洗脱剂:氯仿—甲醇—浓氨水(40 : 1 : 0.1)]纯化所得残渣层,得到 5.21g(产率:77%)脱(N-甲基)-12-0-甲基-11-氧代-8,9-脱水红霉素 A 6,9-半缩酮(化合物 4),为白色粉末。



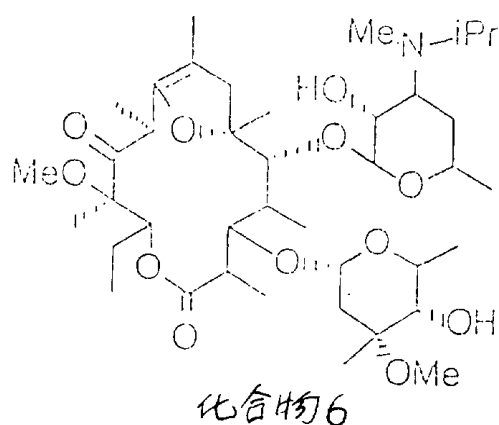
实施例 4

向 160mg 化合物 4 的 5ml 甲醇溶液中加入 290mg 二-异丙基乙胺和 1.4g 乙基碘,并于 40℃ 搅拌 20 小时。蒸馏掉溶剂后,用氯仿稀释反应溶液,并用水和饱和盐水洗涤。氯仿溶液于无水硫酸钠上干燥后蒸馏掉溶剂。通过硅胶柱色谱[洗脱剂:氯仿-甲醇-浓氨水(80 : 1 : 0.1)]纯化所得残余物后,得到 105mg (产率 : 63%) 乙基-去甲-12-O-甲基-11-氧代-8,9-脱水红霉素 A 6,9-半缩酮(化合物 5),为白色粉末。



实施例 5

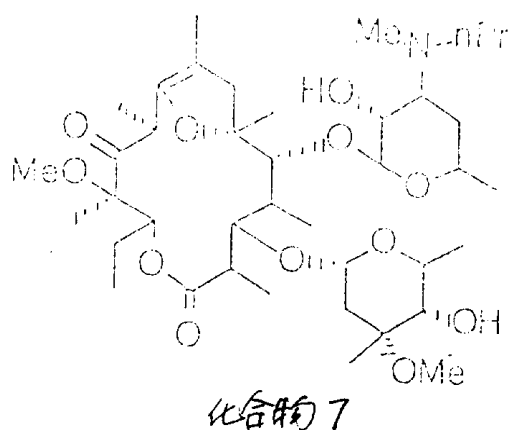
向 485mg 化合物 4 的 10ml 甲醇溶液中加入 877ml 二-异丙基乙胺和 4.62g 异丙基碘,然后于 60℃ 搅拌 5 天。蒸馏掉溶剂后,用氯仿稀释反应溶液,并用水和饱和盐水洗涤。于无水硫酸钠上干燥氯仿溶液后,蒸馏掉溶剂。通过硅胶柱色谱[洗脱剂:氯仿-甲醇-浓氨水(100 : 1 : 0.1)]纯化所得残余物后,得到 262mg(产率:50%)异丙基-去甲-12-O-甲基-11-氧代-8,9-脱水红霉素 A6,9-半缩酮(化合物 6),为白色粉末。



实施例 6

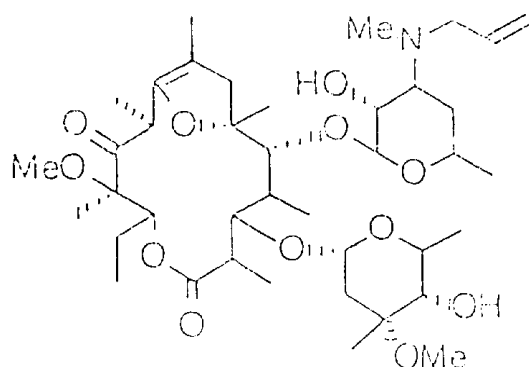
向 250mg 化合物 4 的 4ml 甲醇溶液中加入 453mg 二-异丙基乙胺和 2.38g 1-碘代丙烷,并于 50℃ 搅拌 1 天。蒸馏掉溶剂后,用氯仿稀释反应溶液,并用水和饱和盐水洗涤。于无水硫酸钠上干燥氯仿溶液后,蒸馏掉溶剂。通过硅胶柱色谱[洗脱剂:氯仿-甲醇-浓氨

水(150 : 1 : 0.1)]纯化残余物后,得到 170mg(产率:64%)丙基-去甲-12-0-甲基-11-氧代-8,9-脱水红霉素 A6,9-半缩酮(化合物 7),为白色粉末。



实施例 7

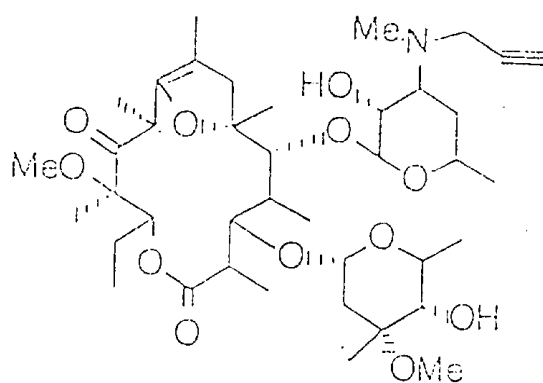
向 250mg 化合物 4 的 4ml 甲醇溶液中加入 59mg 碳酸氢钠和 0.050ml 烯丙基溴,然后于 40℃ 搅拌过夜。蒸馏掉溶剂后,用氯仿稀释反应溶液,并用水和饱和盐水洗涤。于无水硫酸钠上干燥氯仿溶液后蒸馏溶剂。通过硅胶柱色谱[洗脱剂:氯仿-甲醇-浓氨水 (150 : 1 : 0.1)]纯化所得残余物后,得到 156mg(产率:59%)烯丙基-去甲-12-0-甲基-11-氧代-8,9-无水红霉素 A6,9-半缩酮(化合物 8),为白色粉末。



化合物8

实施例 8

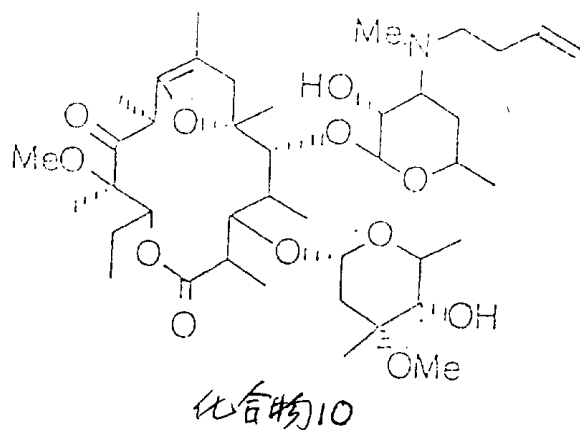
向 250mg 化合物 4 的 4ml 甲醇溶液中加入 59mg 碳酸氢钠和 0.034ml 炔丙基溴,然后于 50℃ 搅拌 2 小时。蒸馏掉溶剂后,用氯仿稀释反应溶液,并用水和饱和盐水洗涤。于无水硫酸钠上干燥氯仿溶液后,蒸馏掉溶剂。通过硅胶柱色谱[洗脱剂:氯仿—甲醇—浓氨水 (150 : 1 : 0.1)]纯化所得残余物后,得到 105mg (产率:40%) 炔丙基-去甲-12-O-甲基-11-氧代-8,9-脱水红霉素 A 6,9-半缩酮(化合物 9),为白色粉末。



化合物9

实施例 9

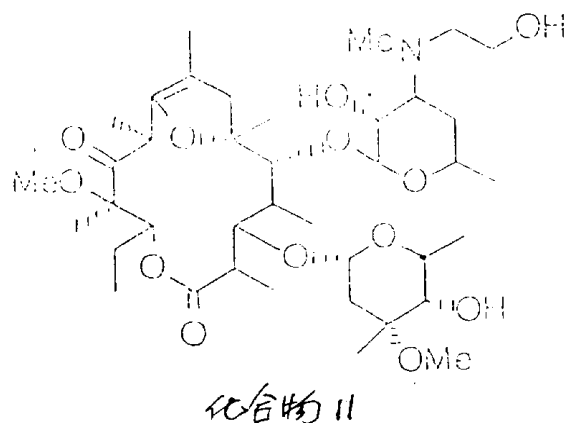
向 250mg 化合物 4 的 4ml 甲醇溶液中加入 453mg 二-异丙基乙胺和 1.41g 4-溴-1-丁烯,并于 50℃ 搅拌 1 天。蒸馏掉溶剂后,用氯仿稀释反应溶液,并用水和饱和盐水洗涤。于无水硫酸钠上干燥氯仿溶液,并蒸馏掉溶剂。通过硅胶柱色谱[洗脱剂:氯仿-甲醇-浓氨水(150 : 1 : 0.1)]纯化所得残余物后,得到 152mg(产率:56%)3-丁烯基-去甲-12-O-甲基-11-氧代-8,9-脱水红霉素 A 6,9-半缩酮(化合物 10),为白色粉末。



实施例 10

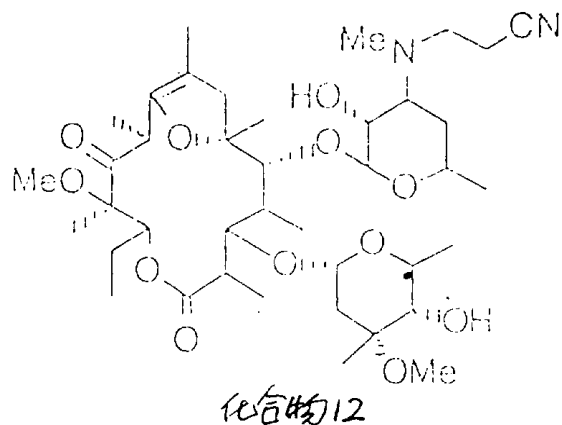
向 250mg 化合物 4 的 4ml 甲醇溶液中加入 453mg 二-异丙基乙胺和 1.75g 溴乙醇,并于 50℃ 搅拌 1 天。蒸馏掉溶剂后,用氯仿稀释反应溶液,并用水和饱和盐水洗涤。于无水硫酸钠上干燥氯仿溶液,并蒸馏掉溶剂。通过硅胶柱色谱[洗脱剂:氯仿-甲醇-浓氨水

(80 : 1 : 0.1)]纯化所得残余物后,得到 205mg(产率:77%)2-羟基乙基-去甲-12-O-甲基-11-氧代-8,9-脱水红霉素 A6,9-半缩酮(化合物 11),为白色粉末。



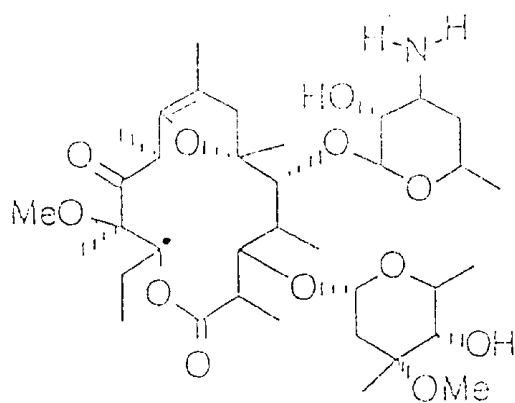
实施例 11

将 270mg 化合物 4 的 3ml 丙烯腈溶液加热回流 3 小时,蒸馏掉溶剂后,用氯仿稀释反应溶液,并用碳酸氢钠饱和水溶液和饱和盐水洗涤。于无水硫酸钠上干燥氯仿溶液,并蒸馏掉溶剂。所得残余物经硅胶柱色谱[洗脱剂:氯仿-甲醇-浓氨水(200 : 1 : 0.1)]纯化后,得到 189mg (产率: 65 %) 2-氰基乙基-去甲-12-O-甲基-11-氧代-8,9-脱水红霉素 A6,9-半缩酮(化合物 12),为白色粉末。



实施例 12

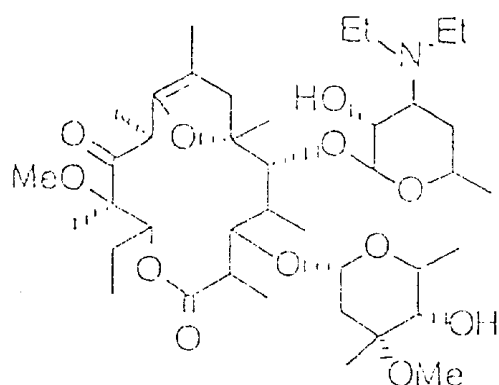
将 75ml 无水甲醇置于反应器中，其中的空气用氮气清除 20 分钟。然后向该溶液中加入 161mg 金属钠，并在钠溶于其中时开始用冰冷却溶液。接着向混合物中加入 1.0g 化合物 4 和 1.78g 碘。在氮气环境下搅拌 4 小时后，将反应溶液倒入其中已加入 3.0g 硫化硫酸钠和 2.5ml 浓氨水的 300ml 水中。混合物以氯仿萃取、饱和盐水洗涤和无水硫酸钠干燥层，蒸馏掉溶剂。所得残余物经硅胶柱色谱〔洗脱剂：氯仿—甲醇—浓氨水(50 : 1 : 0.1)〕纯化后，得到 890mg (产率:90%) 双〔脱(N-甲基)〕—12—O—甲基—11—氧代—8,9—脱水红霉素 A 6,9—半缩酮(化合物 13)，为白色粉末。



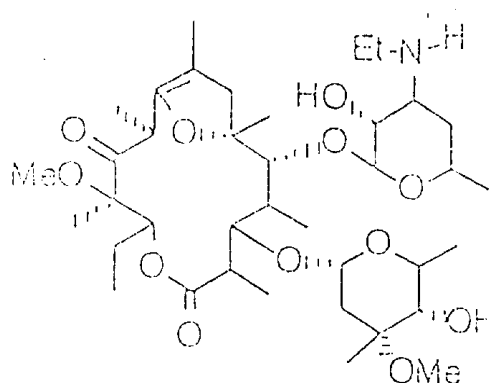
化合物 13

实施例 13

向 700mg 化合物 13 的 10ml 甲醇溶液中加入 336mg 碳酸氢钠和 3.1g 乙基碘，然后于 50℃ 搅拌 6 小时。蒸馏掉溶剂后，反应溶液用氯仿稀释，并用水和饱和盐水洗涤。于无水硫酸钠上干燥氯仿溶液，并蒸馏掉溶剂。通过硅胶柱色谱〔洗脱剂：氯仿—甲醇—浓氨水 (120 : 1 : 0.1)〕纯化所得残余物后，得到 74mg (产率：10%) 二乙基—二去甲-12—O—甲基—11—氧代—8,9—脱水红霉素 A 6,9—半缩酮 (化合物 14)，为白色粉末，和 172mg (产率：24%) 乙基—二去甲—12—O—甲基—11—氧代—8,9—脱水红霉素 A 6,9—半缩酮 (化合物 15)，为白色粉末。



化合物 14

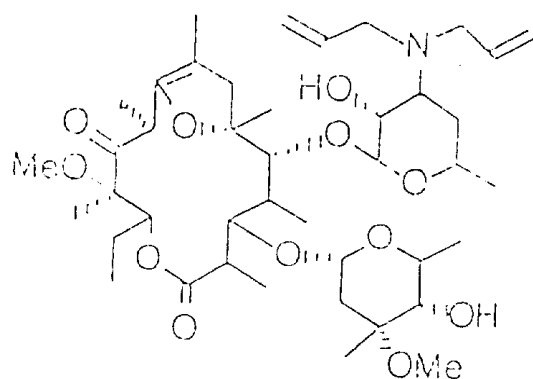


化合物 15

实施例 14

向 995mg 化合物 13 的 20ml 甲醇溶液中加入 3.67g 二—异丙基乙胺和 1.72g 烯丙基溴，并于 50℃ 搅拌 10 小时，蒸馏掉溶剂后，反应溶液用氯仿稀释并用水和饱和盐水洗涤。氯仿溶液于无水硫酸

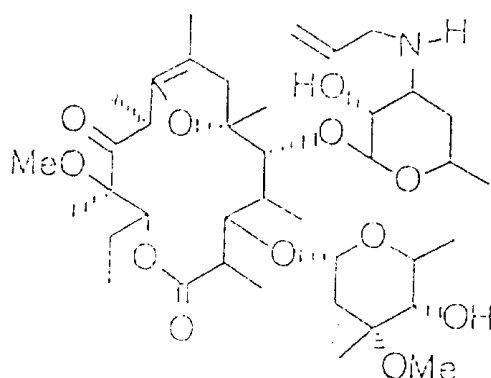
钠上干燥,并蒸馏掉溶剂。通过硅胶柱色谱[洗脱剂:氯仿—甲醇—浓氨水(200 : 1 : 0.1)]纯化所得残渣后,得到 490mg(产率:44%)二烯丙基—二去甲-12—O—甲基—11—氧代—8,9—脱水红霉素 A 6,9—半缩酮(化合物 16),为白色粉末。



化合物 16

实施例 15

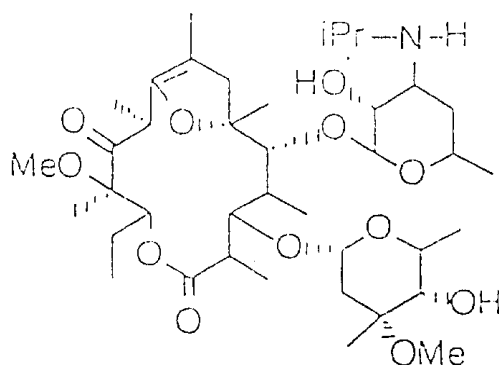
向 440mg 化合物 13 的 10ml 甲醇溶液中加入 158mg 碳酸氢钠和 0.11ml 烯丙基溴,然后于 50℃ 搅拌 3 小时。蒸馏掉溶剂后,反应溶液用氯仿稀释,并用水和饱和盐水洗涤。于无水硫酸钠上干燥氯仿溶液,并蒸馏掉溶剂。通过硅胶柱色谱[洗脱剂:氯仿—甲醇—浓氨水(100 : 1 : 0.1)]纯化所得残余物,得到 80mg(产率:17%)二烯丙基—二去甲-12—O—甲基—11—氧代—8,9—脱水红霉素 A 6,9—半缩酮(化合物 17),为白色粉末。



化合物17

实施例 16

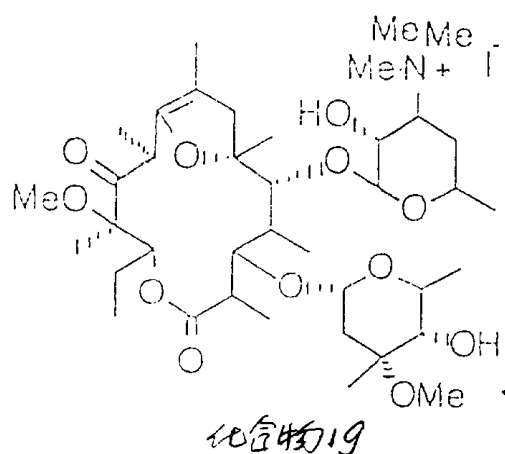
将 180mg 化合物 6 和 98mg 乙酸钠的 3ml 80% 甲醇/水溶液加热至 50℃, 并在搅拌下向溶液中加入 91mg 碘, 混合物于该温度下搅拌 2 小时, 同时通过加入适量 1N 氢氧化钠水溶液将其 pH 值维持在 8—9。将反应溶液倒入含有 1ml 浓氨水的 20ml 水中, 经氯仿萃取、无水硫酸钠干燥后, 蒸馏掉溶剂。经硅胶柱色谱〔洗脱剂: 氯仿—甲醇—浓氨水 (80 : 1 : 0.1)〕纯化所得残余物, 得到 70mg (产率: 40%) 异丙基—二去甲—12—O—甲基—11—氧代—8,9—脱水红霉素 A 6,9—半缩酮(化合物 18), 为白色粉末。



化合物18

实施例 17

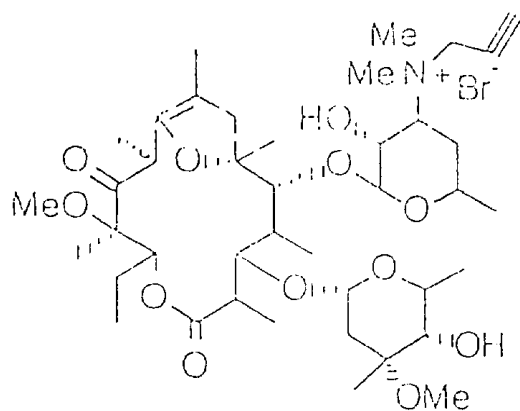
向 250mg 化合物 3 的 3ml 氯仿溶液中加入 0.096ml 甲基碘，并将混合物于室温下搅拌 4 小时，蒸馏掉溶剂后，向残余物中加入乙醚以产生沉淀，将其过滤。经乙醚洗涤和干燥沉淀物后得到 206mg (产率：69%) 12-0-甲基-11-氧代-8,9-脱水红霉素 A 6,9-半缩酮甲基碘(化合物 19)，为白色粉末。



实施例 18

向 250mg 化合物 3 的 3ml 氯仿溶液中加入 0.21ml 炔丙基溴，并将混合物于室温下搅拌 6 小时。蒸馏掉溶剂后，向残余物中加入乙醚以产生沉淀，并将其过滤。沉淀物用乙醚洗涤后通过硅胶柱色谱 [洗脱剂：氯仿-甲醇-浓氨水(10:1:0.1)] 纯化，产生 198mg (产率：68%) 12-0-甲基-11-氧代-8,9-脱水红霉素 A 6,9-半缩

酮炔丙基溴(化合物 20),为白色粉末。

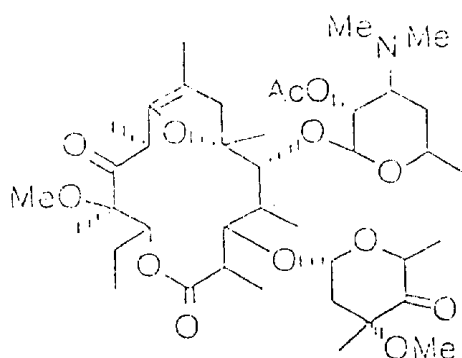


化合物 20

实施例 19

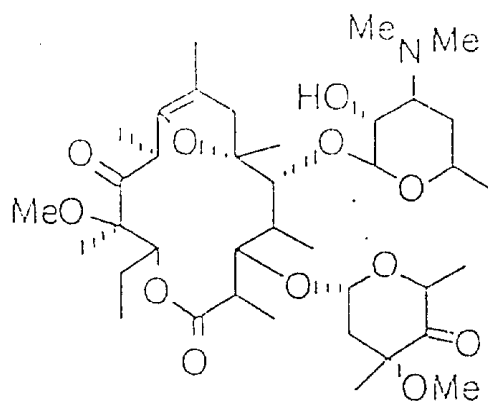
于冰冷却和搅拌条件下,向 694mg 化合物 3 的 10ml 氯仿溶液中加入 0.30ml 吡啶和 0.30ml 乙酸酐。混合物在冰冷却下搅拌 15 分钟,然后于室温下搅拌 1 小时,接着加入碳酸氢钠饱和水溶液,并用氯仿萃取。氯仿溶液经饱和盐水洗涤后,于无水硫酸钠上干燥,然后蒸馏掉溶剂。将所得残余物与 0.73ml 二甲基亚砜和 588mg 二环己基碳化二亚胺混合,并将混合物溶于 10ml 二氯甲烷,于冰冷却下向所得溶液中加入 550mg 氯乙酸吡啶鎓,将该溶液于室温下搅拌 4 小时,并过滤掉不溶物质。滤液用水洗涤后用无水硫酸钠干燥,并蒸馏掉溶剂。通过硅胶柱色谱[洗脱剂:氯仿—甲醇—浓氨水(200:1:0.1)]纯化所得残余物,得到 428mg(产率:58%)2'-O-乙酰基-12-O-甲基-4'',11-二氧代-8,9-脱水红霉素 A 6,9

一半缩酮(化合物 21),为白色粉末。



化合物 21

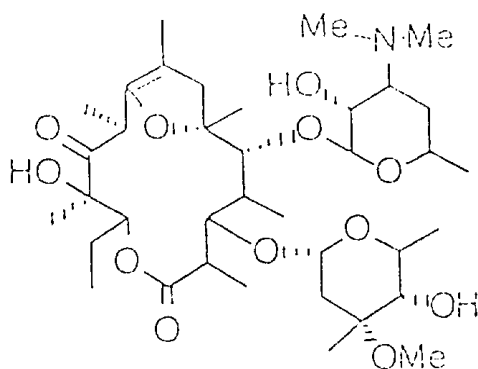
实施例 20. ; 在室温下,将化合物 21(383mg)于 5ml 甲醇中的溶液搅拌 20 小时,蒸除溶剂后,经硅胶柱色谱[洗脱剂:氯仿—甲醇—浓氨水(200 : 1 : 0.1)]纯化所得残余物,得到 294mg(产率:81%)12—0—甲基—4'',11—二氧代—8,9—脱水红霉素 A6,9—半缩酮(化合物 22)的白色粉末。



化合物 22

实施例 21

向化合物 2 (2.15g) 于 30ml 甲醇的溶液中加入 3ml 碳酸氢钠饱和水溶液, 接着在室温下搅拌过夜。用氯仿萃取反应溶液, 用饱和盐水洗涤并用无水硫酸钠干燥, 然后蒸除溶剂。经硅胶柱色谱 [洗脱剂: 氯仿—甲醇—浓氨水 (70 : 1 : 0.1)] 纯化所得残余物, 得到 1.84g (产率: 93%) 11—氧代—8,9—脱水红霉素 A 6,9—半缩酮 (化合物 23) 的白色粉末。



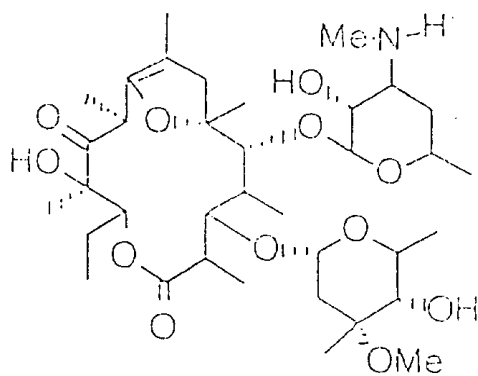
化合物 23

实施例 22

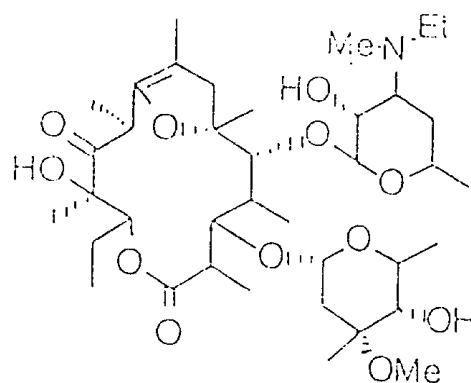
将化合物 23 (656mg) 和 377mg 乙酸钠于 10ml 80% 甲醇 / 水中的溶液加热至 50℃, 在搅拌下, 将 350mg 碘加到溶液中。在该温度下将混合物搅拌 2 小时, 同时经加入适量的 1N 氢氧化钠水溶液使其 pH 保持在 8—9, 将反应溶液倒入 50ml 含有 3ml 浓氨水的水中, 用氯仿萃取, 用无水硫酸钠干燥, 然后蒸除溶剂。经硅胶柱色谱 [洗脱剂: 氯仿—甲醇—浓氨水 (30 : 1 : 0.1)] 纯化所得残余物,

得到 428mg(产率:66%)脱(N-甲基)-11-氧化-8,9-脱水红霉素 A 6,9-半缩酮(化合物 24)的白色粉末。FAB-MS: m/z 701 (MH^+)。

向化合物 24 (205mg) 于 5ml 甲醇的溶液中加入 378mg 二异丙基乙胺和 1.83g 乙基碘,接着在 40℃下搅拌 20 小时,蒸除溶剂后,用氯仿稀释反应溶液并用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥氯仿溶液,然后蒸除溶剂。经硅胶柱色谱[洗脱剂:氯仿-甲醇-浓氨水 (60:1:0.1)]纯化所得残余物,得到 139mg(产率:65%)乙基-去甲-11-氧化-8,9-脱水红霉素 A 6,9-半缩酮(化合物 25)的白色粉末。



化合物 24

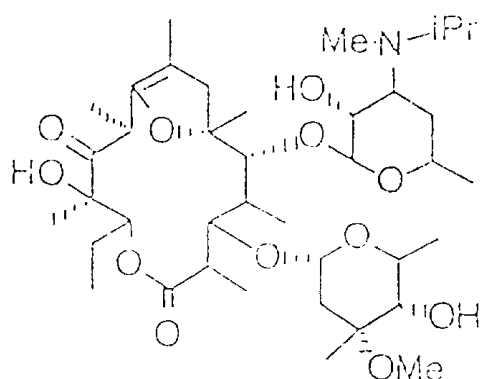


化合物 25

实施例 23

向化合物 24 (428mg) 于 7ml 甲醇的溶液中加入 790mg 二异丙基乙胺和 4.16g 异丙基碘,接着在 60℃下搅拌 5 天。蒸除溶剂后,用氯仿稀释反应溶液并用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥氯仿

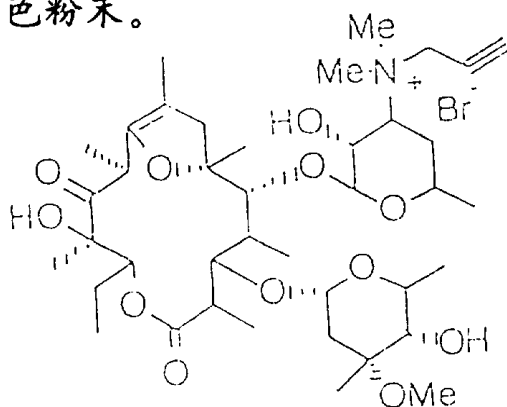
溶液，然后蒸除溶剂，经硅胶柱色谱〔洗脱剂：氯仿—甲醇—浓氨水（100 : 1 : 0.1）〕纯化所得残余物，得到 290mg（产率：64%）异丙基—去甲—11—氧代—8,9—脱水红霉素 A 6,9—半缩酮（化合物 26）的白色粉末。



化合物 26

实施例 24

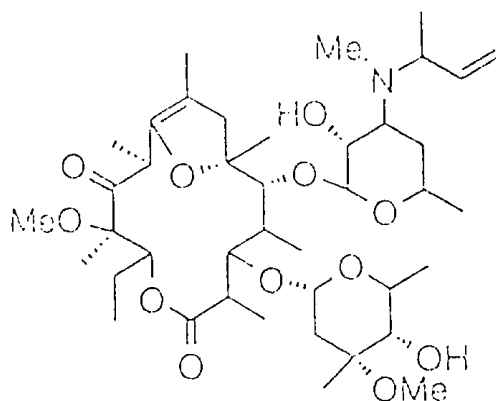
向化合物 23 (383mg) 于 4ml 氯仿的溶液中加入 0.34ml 炔丙基溴，并在室温下将混合物搅拌 6 小时。蒸除溶剂后，将乙醚加到残余物中，滤除所形成的沉淀物。用乙醚洗涤沉淀物，然后经硅胶柱色谱〔洗脱剂：氯仿—甲醇—浓氨水（10 : 1 : 0.1）〕纯化，得到 251mg（产率：56%）11—氧代—8,9—脱水红霉素 A 6,9—半缩酮炔丙基溴（化合物 27）的白色粉末。



化合物 27

实施例 25

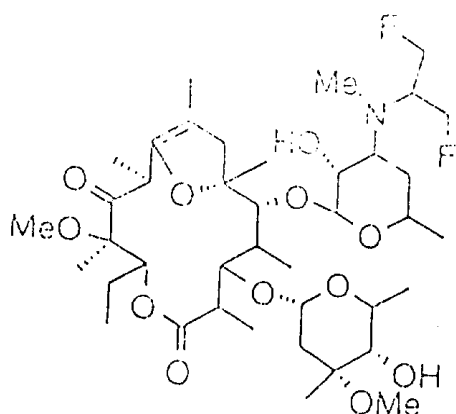
向化合物 4 (300mg) 于 5ml 甲醇的溶液中加入 597mg 二异丙基乙胺和 456mg 3-氯-1-丁烯, 接着在 60℃ 下搅拌 40 小时, 蒸除溶剂后, 用氯仿稀释反应溶液并用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥氯仿溶液, 并蒸除溶剂。经硅胶柱色谱 [洗脱剂: 氯仿-甲醇-浓氨水 (200:1:0.1)] 纯化所得残余物, 得到 81mg (产率: 25%) 2-(3-丁烯基)-去甲-12-O-甲基-11-氧代-8,9-脱水红霉素 A 6,9-半缩酮 (化合物 28) 的白色粉末。



化合物 28

向化合物 4 (300mg) 于 5ml 乙腈的溶液中加入 543mg 二异丙基乙胺和 423mg 2-(1,3-二氯丙基)三氯甲磺酸酯, 接着在 50℃ 下搅拌 30 分钟。蒸除溶剂后, 用氯仿稀释反应溶液并用水和饱和盐水洗

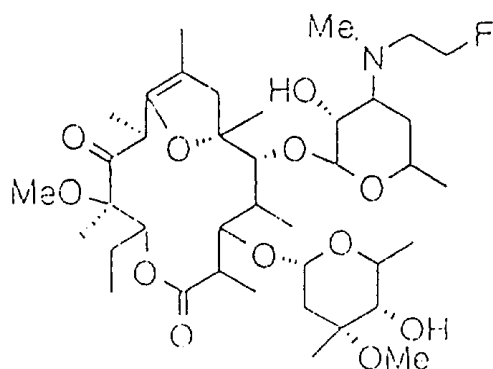
涤。用无水硫酸钠干燥氯仿溶液,并蒸除溶剂。经硅胶柱色谱[洗脱剂:氯仿—甲醇—浓氨水(250:1:0.1)]纯化所得残余物,得到 167mg(产率:50%)2-(1,3-二氟丙基)去甲-12-O-甲基-11-氧代-8,9-脱水红霉素 A 6,9-半缩酮(化合物 29)的白色粉末。



化合物 29

实施例 27

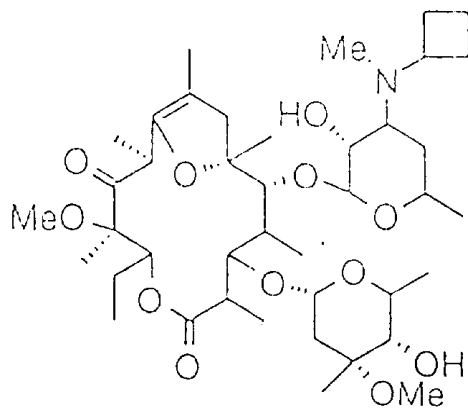
向化合物 4(200mg)于 5ml *N,N*-二甲基甲酰胺的溶液中加入 362mg 二异丙基乙胺, 1.0g 1-溴-2-氟乙烷和 420mg 碘化钠,接着在 80℃下搅拌 11 小时。用乙酸乙酯稀释反应溶液,并用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥乙酸乙酯溶液,并蒸除溶剂。经硅胶柱色谱[洗脱剂:氯仿—甲醇—浓氨水(250:1:0.1)]纯化所得残余物,得到 133mg(产率:63%)2-氟乙基-去甲-12-O-甲基-11-氧代-8,9-脱水红霉素 A 6,9-半缩酮(化合物 30)的白色粉末。



化合物 30

实施例 28

向化合物 4 (250mg) 于 4ml 甲醇的溶液中加入 0.11ml 环丁酮和 53mg 氰基氢硼化钠, 接着在室温下搅拌过夜。蒸除溶剂后, 用氯仿稀释反应溶液, 并用水和饱和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥氯仿溶液, 并蒸除溶剂。经硅胶柱色谱[洗脱剂: 氯仿—甲醇—浓氨水(150 : 1 : 0.1)]纯化所得残余物, 得到 192mg (产率: 71%) 环丁基-去甲-12-O-甲基-11-氧代-8,9-脱水红霉素 A6,9-半缩酮(化合物 31)的白色粉末。

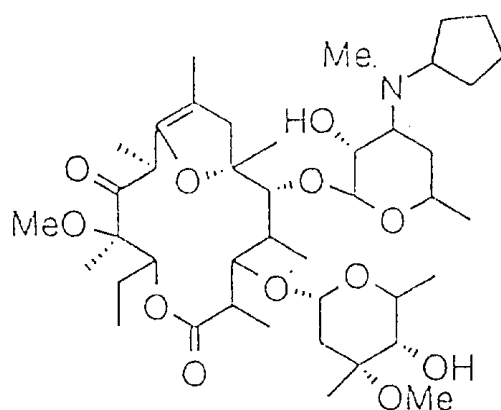


化合物 31

实施例 29

向化合物 4 (350mg) 于 6ml 甲醇的溶液中加入 0.19ml 环戊酮

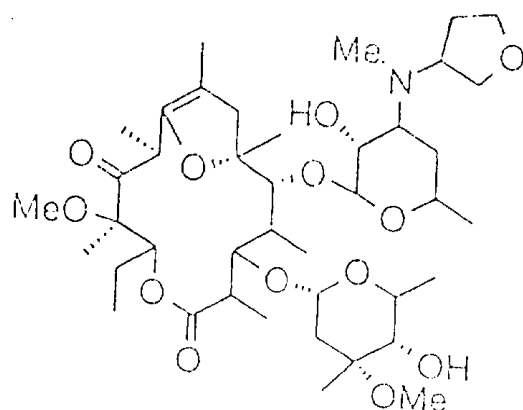
和 74mg 氰基氢硼化钠,接着在室温下搅拌 1 天。蒸除溶剂后,用氯仿稀释反应溶液,并用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥氯仿溶液,并蒸除溶剂。经硅胶柱色谱[洗脱剂:氯仿—甲醇—浓氨水(150 : 1 : 0.1)]纯化所得残余物,得到 250mg(产率:65%)环戊基-去甲-12-O-甲基-11-氧代-8,9-脱水红霉素 A 6,9-半缩酮(化合物 32)的白色粉末。



化合物 32

实施例 30

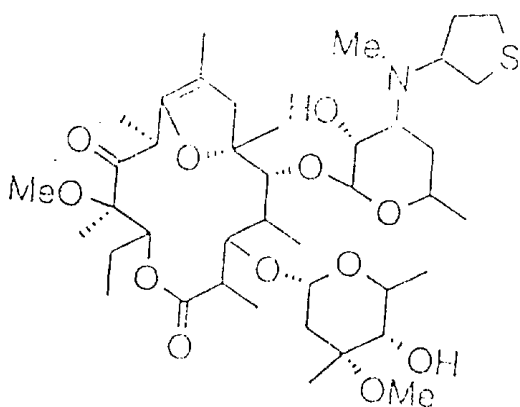
向化合物 4 (278mg) 于 6ml 甲醇的溶液中加入 144mg 四氢呋喃-3-酮和 59mg 氰基氢硼化钠,接着在室温下搅拌过夜。蒸除溶剂后,用氯仿稀释反应溶液,并用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥氯仿溶液,并蒸除溶剂。经硅胶柱色谱[洗脱剂:氯仿—甲醇—浓氨水(150 : 1 : 0.1)]纯化所得残余物,得到 177mg(产率:58%)3-四氢呋喃基-去甲-12-O-甲基-11-氧代-8,9-脱水红霉素 A 6,9-半缩酮(化合物 33)的白色粉末。



化合物 33

实施例 31

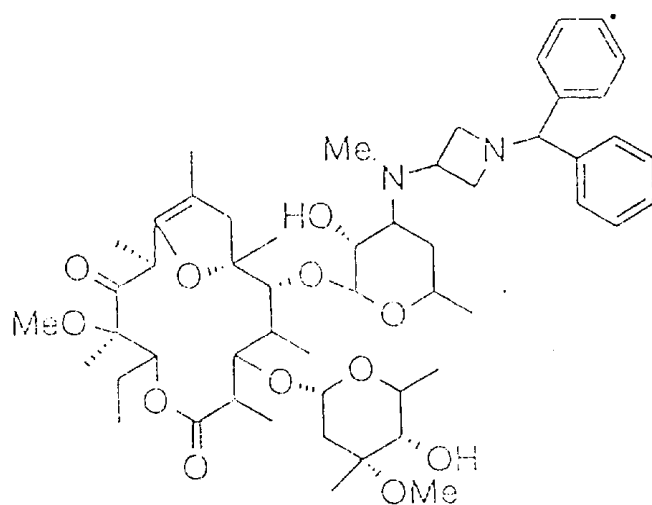
向化合物 4 (200mg) 于 5ml 甲醇的溶液中加入 246mg 四氢噻吩-3-酮和 84mg 氰基氢硼化钠,接着在室温下搅拌 2 天。蒸除溶剂后,用氯仿稀释反应溶液,并用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥氯仿溶液,并蒸除溶剂,经硅胶柱色谱[洗脱剂:氯仿-甲醇-浓氨水(230 : 1 : 0.1)]纯化所得残余物,得到 146mg(产率:65%)3-四氢噻吩基-去甲-12-O-甲基-11-氧代-8,9-脱水红霉素 A 6,9-半缩酮(化合物 34)的白色粉末。



化合物 34

实施例 32

向化合物 4 (478mg) 于 10ml 甲醇的溶液中加入 682mg 1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-酮和 101mg 氰基氢硼化钠, 接着在室温下搅拌过夜。蒸除溶剂后, 用氯仿稀释反应溶液, 并用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥氯仿溶液, 并蒸除溶剂。经硅胶柱色谱[洗脱剂: 氯仿-甲醇-浓氨水(250 : 1 : 0.1)]纯化所得残余物, 得到 667mg (定量产率) 3-(1-二苯甲基氮杂环丁烷基)-去甲-12-O-甲基-11 氧代-8,9-脱水红霉素 A 6,9-半缩酮(化合物 35) 的白色粉末。

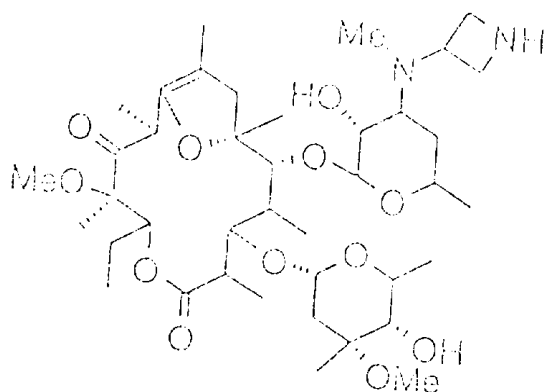


化合物 35

实施例 33

向化合物 35 (235mg) 于 6ml 乙酸的溶液中加入 50mg Pearlman 氏 催化剂, 接着在氢气环境下在室温下搅拌过夜。滤除催化剂后, 用二氯甲烷稀释反应溶液, 并用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥二氯甲烷溶液, 并蒸除溶剂。经硅胶柱色谱

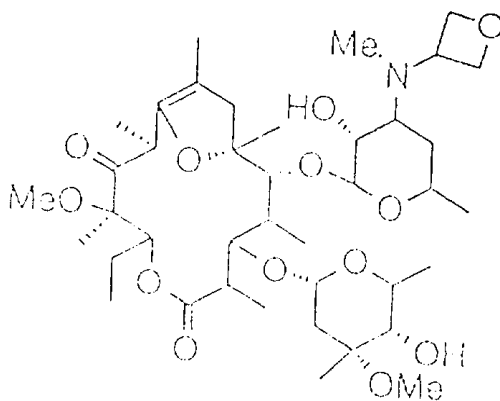
[洗脱剂: 氯仿—甲醇—浓氨水(10 : 1 : 0.1)]纯化所得残余物, 得到 87mg(产率: 41%) 3-氮杂环丁基-去甲-12-O-甲基-11-氧代-8,9-脱水红霉素 A 6,9-半缩酮(化合物 36)的白色粉末。



化合物 36

实施例 34

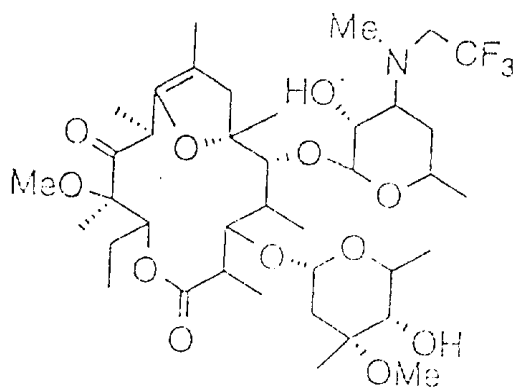
向化合物 4 (250mg) 于 5ml 甲醇的溶液中加入 200mg 3-氧杂环丁酮和 53mg 氰基氢硼化钠, 接着在室温下搅拌 2.5 小时。蒸除溶剂后, 用氯仿稀释反应溶液, 并用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥氯仿溶液, 并蒸除溶剂。经硅胶柱色谱[洗脱剂: 氯仿—甲醇—浓氨水(150 : 1 : 0.1)]纯化所得残余物, 得到 120mg(产率: 44%) 3-氧杂环丁基-去甲-12-O-甲基-11-氧代-8,9-脱水红霉素 A 6,9-半缩酮(化合物 37)的白色粉末。



化合物 37

实施例 35

向化合物 4 (205mg) 于 5ml 乙腈的溶液中加入 297mg 二异丙基乙胺和 650mg 三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙酯, 接着在 50℃ 下搅拌过夜。蒸除溶剂后, 用氯仿稀释反应溶液并用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥氯仿溶液, 并蒸除溶剂。经硅胶柱色谱〔洗脱剂: 氯仿-甲醇-浓氨水 (200:1:0.1)〕纯化所得残余物, 得到 132mg (产率: 57%) 2,2,2-三氟乙基-去甲-12-O-甲基-11-氧代-8,9-脱水红霉素 A 6,9-半缩酮 (化合物 38) 的白色粉末。

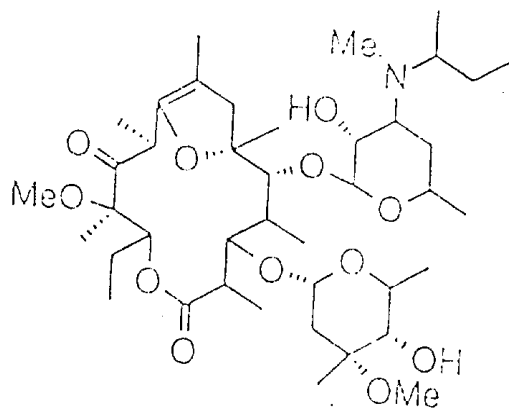


化合物 38

实施例 36

向化合物 4 (300mg) 于 7ml 甲醇的溶液中加入 543mg 二异丙基乙胺和 3.09g 2-碘丁烷, 接着在 60℃ 下搅拌 4 天。蒸除溶剂后,

用氯仿稀释反应溶液并用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥氯仿溶液,并蒸除溶剂。经硅胶柱色谱〔洗脱剂:氯仿—甲醇—浓氨水(150 : 1 : 0.1)〕纯化所得残余物,得到 63mg(产率:20%)2—丁基—去甲-12—O—甲基—11—氧代—8,9—脱水红霉素 A 6,9—半缩酮(化合物 39)的白色粉末。

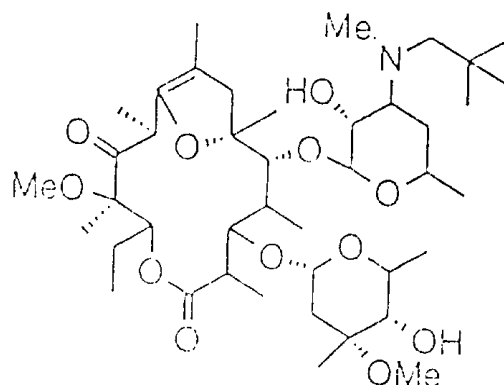


化合物 39

实施例 37

向化合物 4 (200mg) 于 4ml 甲醇的溶液中加入 0.26ml 新戊醛和 84mg 氨基氢硼化钠,接着在室温下搅拌 40 小时,蒸除溶剂后,用氯仿稀释反应溶液,并用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥氯仿溶液,并蒸除溶剂。经硅胶柱色谱〔洗脱剂:氯仿—甲醇—浓氨水(200 : 1 : 0.1)〕纯化所得残余物,得到 128mg(产率:58%)2,2—二甲基丙基—去甲-12—O—甲基—11—氧代—8,9—脱水红霉素 A 6,9—半缩酮(化合物 40)的白色粉末。

化合物 40

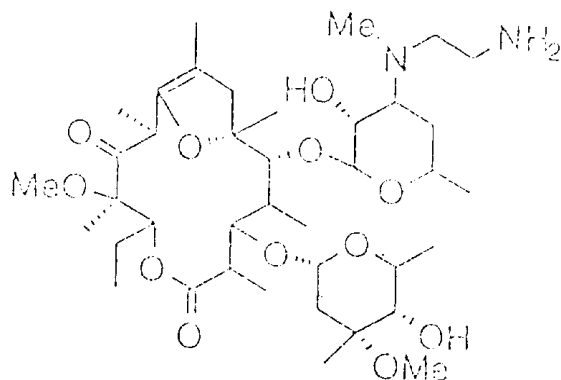


实施例 38

向化合物 4 (250mg) 于 6ml 乙腈的溶液中加入 452mg 二异丙基乙胺和 2.84g N-(2-溴乙基)苯邻二甲酰亚胺,接着在 50℃ 下搅拌 1 天。蒸除溶剂后,用氯仿稀释反应溶液并用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥氯仿溶液,并蒸除溶剂。经硅胶柱色谱〔洗脱剂:氯仿-甲醇-浓氨水(100:1:0.1)〕纯化所得残余物,得到 190mg (产率:61%) 2-(N-邻苯二甲酰亚胺基)乙基-去甲-12-O-甲基-11-氧代-8,9-脱水红霉素 A6,9-半缩酮(化合物 41) 的白色粉末。

向化合物 41 (190mg) 于 3ml 甲醇的溶液中加入 1ml 40% 甲胺-甲醇溶液,接着在室温下搅拌 2 小时,蒸除溶剂后,用氯仿稀释反应溶液并用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥氯仿溶液,并蒸除溶剂,经硅胶柱色谱〔洗脱剂:氯仿-甲醇-浓氨水(15:1:0.1)〕纯化所得残余物,得到 114mg (产率:70%) 2-氨基乙基-去甲-12-O-甲基-11-氧代-8,9-脱水红霉素 A6,9-半缩酮(化合物

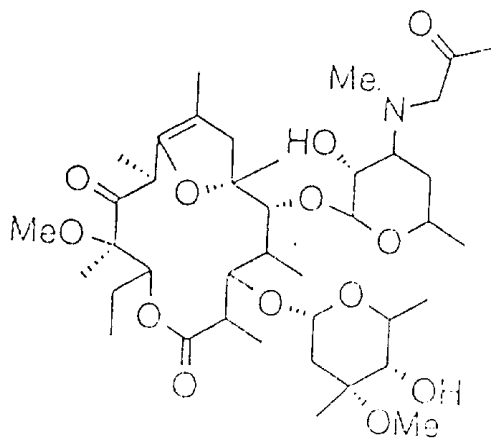
42) 的白色粉末。



化合物 42

实施例 39

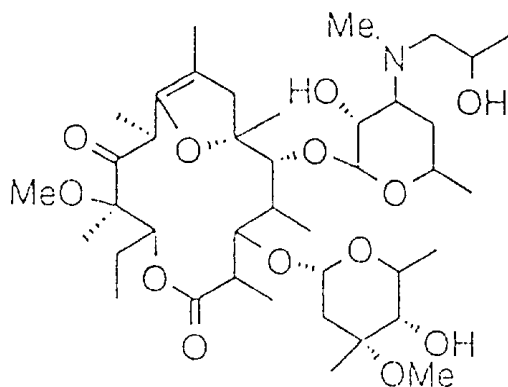
向化合物 4 (200mg) 于 5ml 乙腈的溶液中加入 362mg 二异丙基乙胺和 777mg α -氯丙酮, 接着在室温下搅拌过夜。蒸除溶剂后, 用氯仿稀释反应溶液并用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥氯仿溶液, 并蒸除溶剂。经硅胶柱色谱[洗脱剂: 氯仿-甲醇-浓氨水 (60 : 1 : 0.1)]纯化所得残余物, 得到 196mg (产率: 91%) 2-氧代丙基-去甲-12-0-甲基-11-氧代-8,9-脱水红霉素 A 6,9-半缩酮(化合物 43) 的白色粉末。



化合物 43

实施例 40

向化合物 43 (175mg) 于 3ml 甲醇的溶液中加入 30mg 氢硼化钠, 与此同时用冰冷却, 接着在室温下搅拌 7 小时, 蒸除溶剂后, 用氯仿稀释反应溶液, 并用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥氯仿溶液, 并蒸除溶剂。经硅胶柱色谱〔洗脱剂: 氯仿—甲醇—浓氨水 (70 : 1 : 0.1)〕纯化所得残余物, 得到 132mg (产率; 75%) 2-羟丙基-去甲-12-O-甲基-11-氧代-8,9-脱水红霉素 A 6,9-半缩酮 9 化合物 44) 的白色粉末。

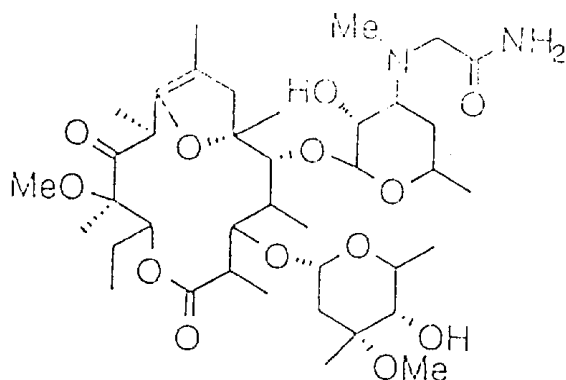


化合物 44

实施例 41

向化合物 4 (191mg) 于 4ml 乙腈和 4ml 甲醇混合物的溶液中加入 346mg 二异丙基乙胺和 750mg 2-氯乙酰胺, 接着在 50°C 下搅拌过夜。蒸除溶液后, 用氯仿稀释反应溶液并用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥氯仿溶液, 并蒸除溶剂。经硅胶柱色谱〔洗脱剂:

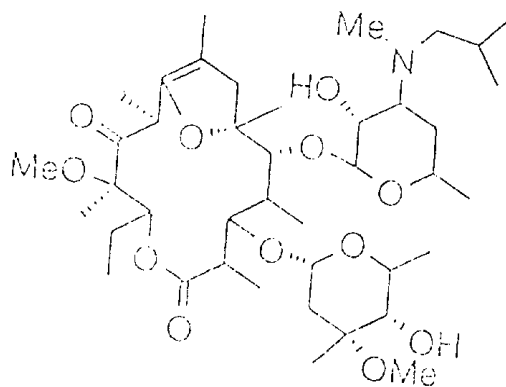
氯仿—甲醇—浓氨水(60 : 1 : 0.1)]纯化所得残余物,得到 141mg (产率:68%)2-乙酰胺基-去甲-12-0-甲基-11-氧代-8,9-脱水红霉素 A6,9-半缩酮(化合物 45)的白色粉末。



化合物 45

实施例 42

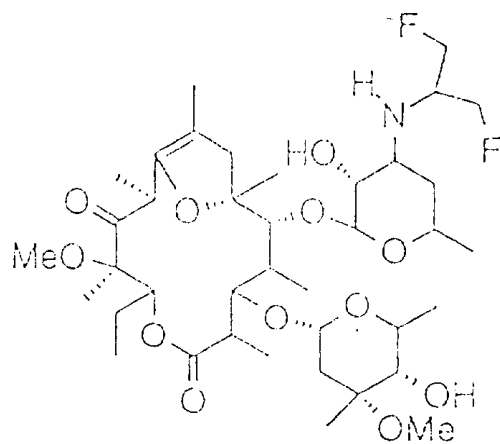
向化合物 4(605mg)于 6mlN,N-二甲基甲酰胺的溶液中加入 1.09g 二异丙基乙胺和 3.48g 异丁基溴,接着在 50℃下搅拌 1 天。蒸除溶剂后,用氯仿稀释反应溶液,并用水和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥氯仿溶液,并蒸除溶剂。经硅胶柱色谱[洗脱剂:氯仿—甲醇(300 : 1)]纯化所得残余物,得到 310mg (产率 :47%)异丁基-去甲-12-0-甲基-11-氧代-8,9-脱水红霉素 A6,9-半缩酮(化合物 46)的白色粉末。



化合物 46

实施例 43

向化合物 13 (200mg) 于 7ml 甲醇的溶液中加入 384mg α, α' -二氟丙酮和 180mg 氟基氢硼化钠, 接着在室温下搅拌 1 天。蒸除溶剂后, 用氯仿稀释反应溶液, 并用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥氯仿溶液, 并蒸除溶剂。经硅胶柱色谱〔洗脱剂: 氯仿—甲醇—浓氨水 (250 : 1 : 0.1)〕纯抡所得残余物, 得到 143mg (产率: 64%) 2-(1,3-二氟丙基)-去甲-12-O-甲基-11-氧代-8,9-脱水红霉素 A 6,9-半缩酮 9 化合物 47) 的白色粉末。



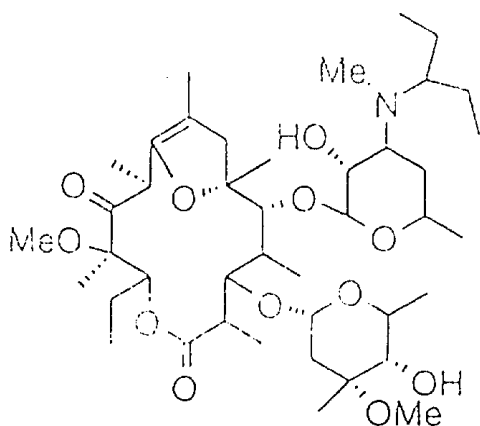
化合物 47

实施例 44

向化合物 13 (400mg) 于 10ml 甲醇的溶液中加入 492mg 3-戊酮和 108mg 氟基氢硼化钠, 接着在室温下搅拌过夜。蒸除溶剂后,

用氯仿稀释反应溶液,并用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥氯仿溶液,并蒸除溶剂。经硅胶柱色谱[洗脱剂:氯仿—甲醇—浓氨水(75 : 1 : 0.1)]纯化残余物,得到 194mg(产率:44%)3—戊基—二去甲—12—O—甲基—11—氧代—8,9—脱水红霉素 A6,9—半缩酮(化合物 48)的白色粉末。

向化合物 48 (194mg) 于 6ml 乙腈的溶液中加入 216mg 甲醛溶液,40mg 氰基氢硼化钠和 1 滴乙酸,接着在室温下搅拌 1 小时,蒸除溶剂后,用氯仿稀释反应溶液,并用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥氯仿溶液,并蒸除溶剂。经硅胶柱色谱[洗脱剂:氯仿—甲醇—浓氨水(150 : 1 : 0.1)]纯化所得残余物,得到 154mg(产率:78%)3—戊基—去甲-12—O—甲基—11—氧代—8,9—脱水红霉素 A 6,9—半缩酮(化合物 49)的白色粉末。

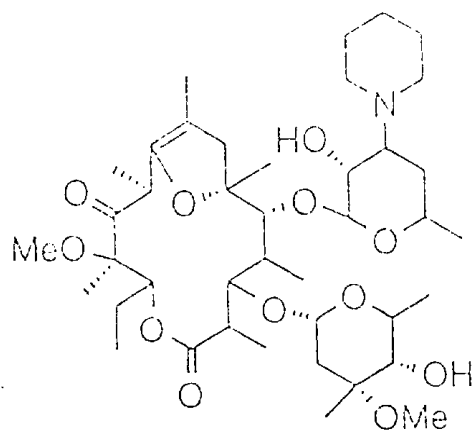


化合物 49

实施例 45

向化合物 13(500mg)于 5mlN,N—二甲基甲酰胺的溶液中加入

入 461mg 二异丙基乙胺和 2.4g 1,5-二溴戊烷,接着在 50℃ 下搅拌过夜。蒸除溶剂后,用氯仿稀释反应溶液,并用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥氯仿溶液,并蒸除溶剂。经硅胶柱色谱[洗脱剂:氯仿-甲醇(300:1)]纯化所得残余物,得到 184mg(产率 33%)脱(二甲氨基)-3'-吡啶子基-12-0-甲基-11-氧代-8,9-脱水红霉素 A 6,9-半缩酮(化合物 50)的白色粉末。

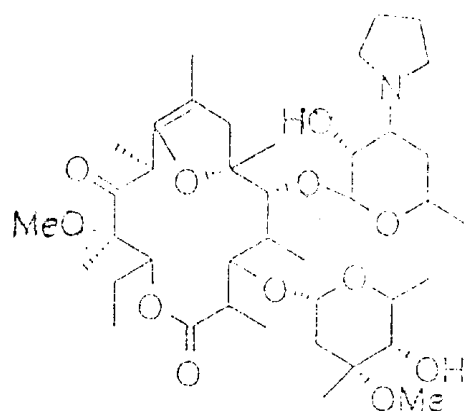


化合物 50

实施例 46

向化合物 13(400mg)于 5ml *N,N*-二甲基甲酰胺的溶液中加入 369mg 二异丙基乙胺和 1.85g 1,4-二溴丁烷,接着在 50℃ 下搅拌过夜。蒸除溶剂后,用氯仿稀释反应溶液,并用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥氯仿溶液,并蒸除溶剂。经硅胶柱色谱[洗脱剂:氯仿-甲醇-浓氨水(60:1:0.1)]纯化所得残余物,得到 124mg(产率:29%)脱(二甲氨基)-3'-吡咯烷-12-0-甲基-11-氧代-8,9-脱水红霉素 A 6,9-半缩酮(化合物 51)的白色粉

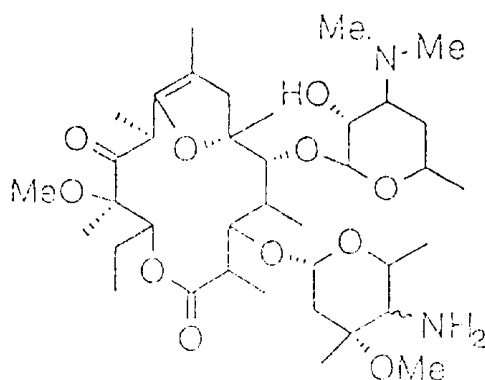
末。



化合物 51

实施例 47

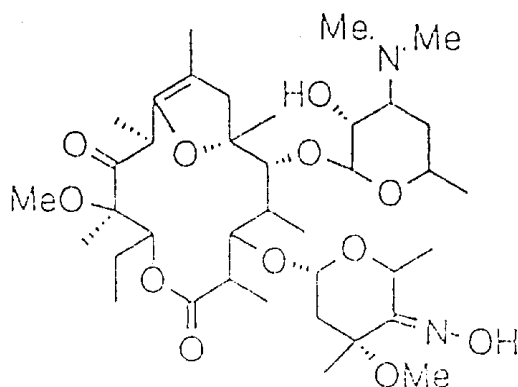
向化合物 22 (500mg) 于 10ml 甲醇的溶液中加入 531mg 乙酸铵和 86mg 氰基氢硼化钠, 接着在室温下搅拌 1 天, 蒸除溶剂后, 用氯仿稀释反应溶液, 并用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥氯仿溶液, 并蒸除溶剂。经硅胶柱色谱[洗脱剂: 氯仿—甲醇—浓氨水 (40 : 1 : 0.1)]纯化所得残余物, 得到 123mg (产率: 25%) 4''—脱氧—4''—氨基—12—O—甲基—11—氧代—8,9—脱水红霉素 A 6,9—半缩酮 (化合物 52) 的白色粉末。



化合物 52

实施例 48

向化合物 22 (200mg) 于 10ml 甲醇的溶液中加入 96mg 盐酸羟胺, 接着在室温下搅拌 1 天。蒸除溶剂后, 用氯仿稀释反应溶液, 并用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥氯仿溶液, 并蒸除溶剂。经硅胶柱色谱〔洗脱剂: 氯仿—甲醇—浓氨水(40:1:0.1)〕纯化所得残余物, 得到 109mg (产率: 53%) 4''-脱氧-4''-胍基-12-O-甲基-11-氧代-8,9-脱水红霉素 A6,9-半缩酮(化合物 53) 的白色粉末。



化合物 53

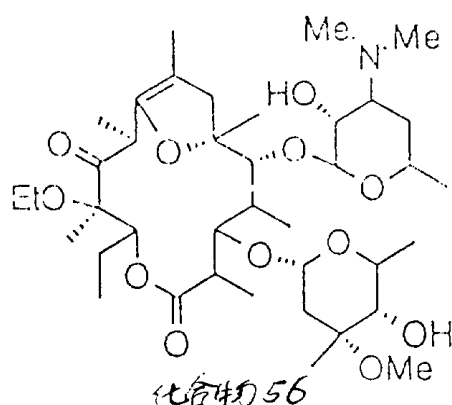
实施例 49

用冰冷却下, 向化合物 24 (4.90 克) 在 80 毫升 1,2-二氯乙烷中的溶液中加入 8.5 克二甲氨基吡啶和 8.0 毫升苄氧羰基氯, 再搅拌 1 小时, 并在室温下另搅拌 19 小时。向此反应溶液中加入水, 然后用二氯甲烷萃取, 并用饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥二氯甲烷溶液

，并蒸除溶剂。以硅胶柱色谱法提纯残液〔洗脱溶剂：氯仿—甲醇(70 : 1)〕，得到 1.38 克(收率 : 18%) *N*-脱甲基—2'-0,4"-0,3'-*N*-三(苄氧羰基)—11-氧—8,9-脱水红霉素 A 6,9-半缩酮(化合物 54)白色粉末。

用冰冷却下，向化合物 54(600 毫克)在 10 毫升 *N,N*-二甲基甲酰胺中的溶液中加入 33 毫克氢化钠。搅拌该混合物 15 分钟，并向其中添加 0.085 毫升乙基碘，然后搅拌 1 小时。向该反应溶液中加入饱和碳酸氢钠水溶液，然后用乙酸乙酯萃取。用水和饱和盐水洗涤此乙酸乙酯溶液，然后用无水硫酸钠干燥，并蒸除溶剂。用硅胶柱色谱法〔洗脱溶剂：氯仿—甲醇(100 : 1)〕提纯此残液，得到 305 毫克(收率 : 53%) *N*-脱甲基—2'-0,4"-0,3'-*N*-三(苄氧羰基)—12-0-乙基—11-氧—8,9-脱水红霉素 A 6,9-半缩酮(化合物 55)白色粉末。

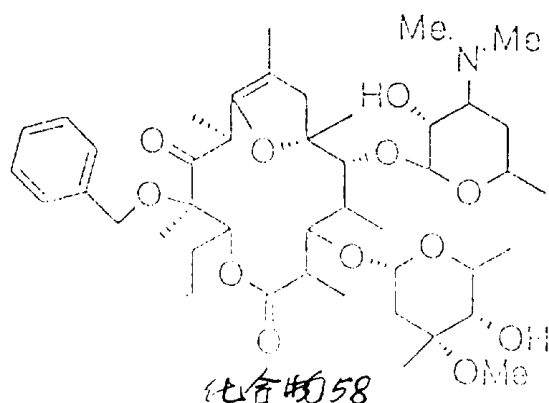
向化合物 55 (300 毫克)在 8 毫升乙醇中的溶液中加入 50 毫克 10% 钨—碳，室温氢气氛下搅拌该混合物过夜。其后向该混合物中加入 228 毫克甲醛溶液，然后在氢气氛下搅拌 6 小时，过滤该反应溶液并蒸除溶剂。用硅胶柱色谱法〔洗脱溶剂：氯仿—甲醇—浓氨水(40 : 1 : 0.1)〕提纯所得残液，得到 146 毫克(收率 : 74%) 12-0-乙基—11-氧—8,9-脱水红霉素 A 6,9-半缩酮(化合物 56)白色粉末。



实施例 50

用冰冷却下,向化合物 54(219 毫克)在 3 毫升 *N,N*-二甲基甲酰胺中的溶液中加入 12 毫克氢化钠。搅拌该混合物 15 分钟,并向其中加入 0.047 毫升苄基溴,搅拌 1 小时。向反应溶液中加入碳酸氢钠饱和水溶液,然后用乙酸乙酯萃取。用水和饱和盐水洗涤该乙酸乙酯溶液,然后用无水硫酸钠干燥,并蒸除溶剂。用硅胶柱色谱法〔洗脱溶剂:乙酸乙酯—正己烷(1:2)〕提纯所得残液,得到 179 毫克(收率:75%)*N*-脱甲基—2'-0,4''-0.3'-*N*-三(苄氧羰基)—12-0-苄基—11-氧—8,9-脱水红霉素 A 6,9-半缩酮(化合物 57)白色粉末。

向化合物 57 (175 毫克)在 4 毫升乙醇中的溶液中加入 27 毫克 10% 钨—碳,并在室温氢气氛下搅拌该混合物过夜。其后向该混合物中加入 71 毫克甲醛溶液,然后在氢气氛下搅拌 8 小时。过滤反应溶液,并蒸除溶剂。用硅胶柱色谱〔洗脱溶剂:氯仿—甲醇—浓氨水(70:1:0.1)〕提纯所得残液,得到 121 毫克(定量产量)12-0-苄基—11-氧—8,9-脱水红霉素 A 6,9-半缩酮(化合物 58)白色粉末。

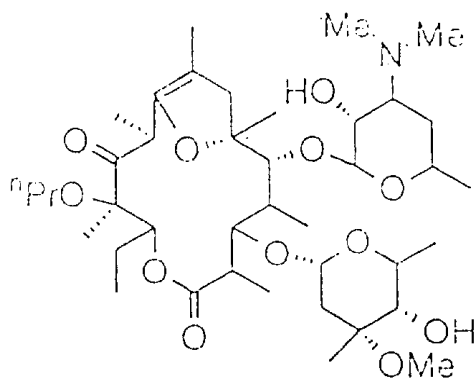


实施例 51:

用冰冷却下,向化合物 54(264 毫克)在 3 毫升 *N,N*-二甲基甲酰胺中的溶液中加入 19 毫克氢化钠。搅拌该混合物 15 分钟,向其中加入 0.070 毫升正丙基碘,再搅拌 2 小时。向反应溶液中加入碳酸氢钠饱和水溶液,然后用乙酸乙酯萃取。用水和饱和盐水洗涤乙酸乙酯溶液,然后用无水硫酸钠干燥,并蒸除溶剂。用硅胶柱色谱法〔洗脱溶剂:乙酸乙酯—正己烷(1:2)〕提纯所得残液,得到 133 毫克(收率:48%)*N*-脱甲基—2'-0,4''-0,3'-*N*-三(苄氧羰基)—12-0-丙基—11-氧—8,9-脱水红霉素 A6,9-半缩酮(化合物 59)白色粉末。

向化合物 59 (133 毫克)在 4 毫升乙醇中的溶液中加入 20 毫克 10%钨—碳,并在室温氢气氛下搅拌该混合物过夜。其后向该混合物中加入 96 毫克甲醛溶液,然后在氢气氛下搅拌 5 小时。过滤该反应溶液,并蒸除溶剂。用硅胶柱色谱法〔洗脱溶剂:氯仿—甲醇—浓氨水(70:1:0.1)〕提纯化所得残液,得到 80 毫克(收率:91%)12-0-

丙基—11—氧—8,9—脱水红霉素 A 6,9—半缩酮(化合物 60)白色粉末。



化合物60

实施例 52:

向化合物 6(10.5 克)在 70 毫升二氯甲烷中的溶液中加入 4.5 毫升吡啶和 2.6 毫升乙酸酐,再在室温下搅拌 2 小时。向该反应溶液中加入碳酸氢钠饱和水溶液,然后用二氯甲烷萃取。用无水硫酸钠干燥此二氯甲烷溶液,然后蒸除溶剂。用硅胶柱色谱法[洗脱溶剂:氯仿—甲醇(250 : 1)]提纯所得残液,得到 8.5 克(收率:76%)异丙基—去甲—2'—O—乙酰基—12—O—甲基—11—氧—8,9—脱水红霉素 A 6,9—半缩酮(化合物 60)白色粉末。

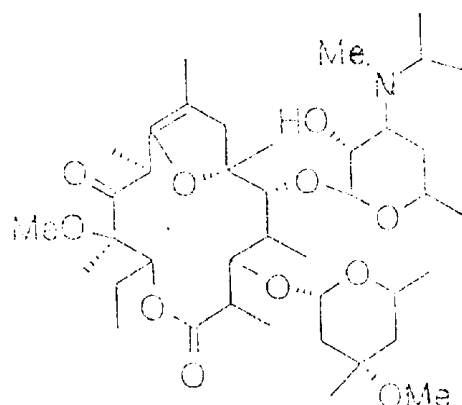
实施例 53

向化合物 61(8.5 克)在 70 毫升二氯甲烷中的溶液中加入 5.20 克二甲氨基吡啶和 6.33 克 1,1'-硫代羰基二咪唑,再在室温下搅拌 3 天。向该反应溶液中加入 3 毫升浓氨水,并搅拌 15 分钟,其后向该

溶液中加入二氯甲烷,然后用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤该溶液。用无水硫酸钠干燥有机层,并蒸除溶剂。用硅胶柱色谱法〔洗脱溶剂:氯仿—甲醇(400:1)〕提纯所得残液得到 7.50 克(收率:77%)异丙基—去甲-2'-O-乙酰基-4"-O-硫代羰基咪唑基-12-O-甲基-11-氧-8,9-脱水红霉素 A 6,9-半缩酮(化合物 62)白色粉末。

将化合物 62 (350 毫克),243 毫克氢化三苯基锡和 13 毫克 α , α' -偶氮二(异丁腈)在 7 毫升甲苯中的溶液加热回流 2 小时。向该反应溶液中加入碳酸氢钠饱和水溶液,然后用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸钠干燥此乙酸乙酯溶液,并蒸除溶剂。用硅胶柱色谱法〔洗脱溶剂:乙酸乙酯—正己烷(1:2)〕提纯所得残液,得到 156 毫克(收率:52%)异丙基—去甲-2'-O-乙酰基-4"-脱氧-12-O-甲基-11-氧-8,9-脱水红霉素 A 6,9-半缩酮(化合物 63)白色粉末。

将 3 毫升甲醇和 0.5 毫升二氯甲烷加入化合物 63(153 毫克)使其溶解,向该溶液中加入 0.3 毫升碳酸氢钠饱和水溶液,然后在室温下搅拌过夜。向该反应溶液中加入水,然后用二氯甲烷萃取。用无水硫酸钠干燥此二氯甲烷溶液,并蒸除溶剂。然后用硅胶柱色谱法〔洗脱溶剂:氯仿—甲醇—浓氨水(100:1:0.1)〕提纯所得残液,得到 129 毫克(收率:89%)异丙基—去甲-4"-脱氧-12-O-甲基-11-氧-8,9-脱水红霉素 A 6,9-半缩酮(化合物 64)白色粉末。



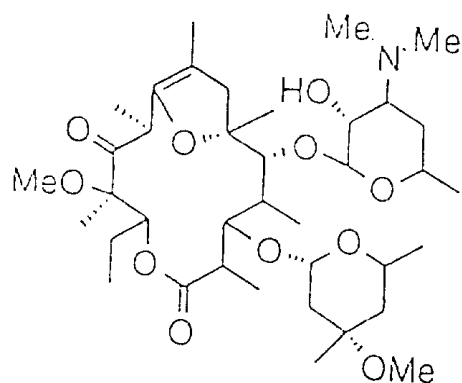
化合物64

实施例 54

将化合物 64 (3,60 克) 和 2.0 克乙酸钠在 70 毫升 80% 甲醇/水中的溶液加热至 55℃, 并在搅拌下加入 1.85 毫克碘。在此温度下搅拌此混合物, 同时加入适宜量的 1N 氢氧化钠水溶液使此溶液 PH 值保持在 8—9。将反应溶液倒入其中含 3 毫升浓氨水的 50 毫升水中, 用氯仿萃取, 用无水硫酸钠干燥, 然后蒸除溶剂。用硅胶柱色谱法〔洗脱溶剂: 氯仿—甲醇—浓氨水(15 : 1 : 0.1)〕提纯所得残液, 得到 712 毫克(收率: 21%) 脱(N—甲基)—4''—脱氧—12—O—甲基—11—氧—8,9—脱水红霉素 A6,9—半缩酮(化合物 65) 白色粉末。

向化合物 65(430 毫克) 在 10 毫升乙醇中的溶液中加入 528 毫克甲醛溶液, 0.070 毫升乙酸和 90 毫克 10% 钨—碳, 并在室温氢气氛下搅拌此混合物 1 天。过滤该反应溶液, 蒸除溶剂, 向所得残液中加入碳酸氢钠饱和水溶液, 再用二氯甲烷萃取。用无水硫酸钠干燥此二氯甲烷溶液并蒸除溶剂。用硅胶柱色谱法〔洗脱溶剂: 氯仿—甲醇—浓氨水(100 : 1 : 0.1)〕提纯所得残液, 得到 327 毫克(收率: 74%) 4''—脱氧—12—O—甲基—11—氧—8,9—脱水红霉素 A 6,9

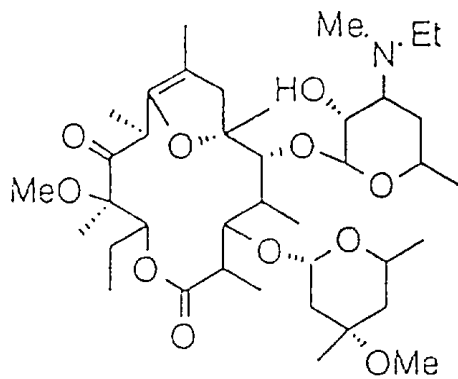
一半缩酮(化合物 66)白色粉末。



化合物 66

实施例 55

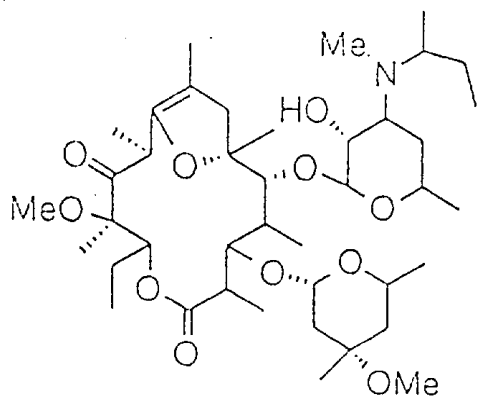
向化合物 65(278 毫克)在 5 毫升甲醇中的溶液中加入 0.56 毫升二异丙基乙胺和 0.19 毫升乙基碘,再在室温下搅拌 5 天。蒸除溶剂后,用氯仿稀释反应溶液,并用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥此氯仿溶液,并蒸除溶剂。用硅胶柱色谱法〔洗脱溶剂:氯仿—甲醇—浓氨水(100 : 1 : 0.1)〕提纯所得残液,得到 149 毫克(收率: 51%)乙基-去甲-4''-脱氧-12-0-甲基-11-氧-8,9-脱水红霉素 A 6,9-半缩酮(化合物 67)白色粉末。



化合物 67

实施例 56

向化合物 65(591 毫克)在 10 毫升甲醇中的溶液中加入 1.09 克二异丙基乙胺和 6.23 克 2-碘丁烷,在 50℃下搅拌 4 天。蒸除溶剂后,用氯仿稀释反应溶液,并用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥氯仿溶液,并蒸除溶剂。用硅胶柱色谱法[洗脱溶剂:氯仿-甲醇(400:1)]提纯所得残液,得到 261 毫克(收率:40%)2-丁基-去甲-4"-脱氧-12-0-甲基-11-氧-8,9-脱水红霉素 A 6,9-半缩酮(化合物 68)白色粉末。



化合物 68

实施例 57

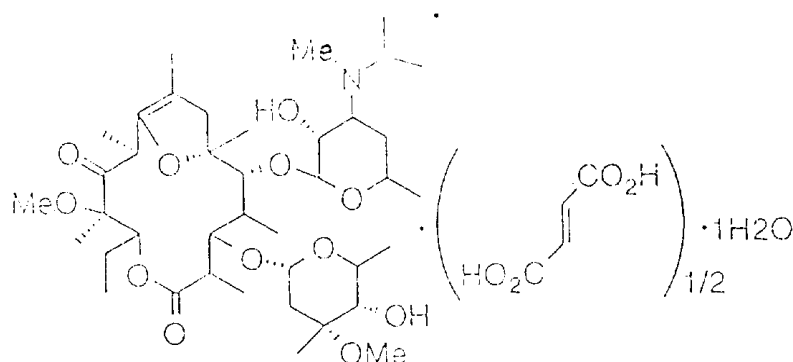
将化合物 6 (187 毫克)和富马酸(28.5 毫克)溶于 0.3 毫升热甲醇中得到溶液。向该溶液中加入异丙醇(1.0 毫升),所得混合物于室温下结晶分离。过滤收取晶体得到异丙基-去甲-12-0-甲基-11

—氧—8,9—脱水红霉素 A6,9—半缩酮富马酸酯—水合物(化合物 69)无色针状晶。熔点 135—137℃。

元素分析($C_{42}H_{73}NO_{15}$):

计算值(%): C60.63, H8.84, N1.68

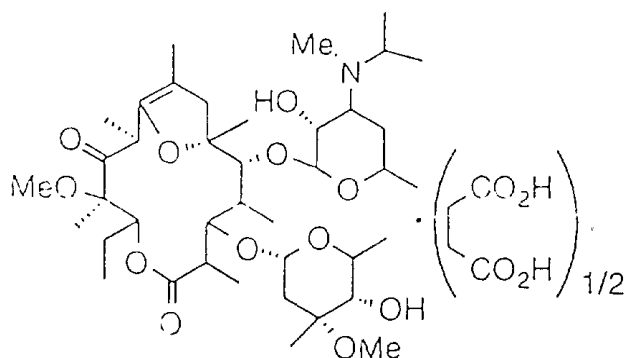
实测值(%): C60.67, H8.78, N1.71



化合物 69

实施例 58

将化合物 6 (100 毫克) 和琥珀酸 (15.6 毫克) 溶于 0.3 毫升热甲醇中得到溶液。向该溶液中加入异丙醇 (1.0 毫升), 所得混合物在室温下结晶分离。过滤收取晶体得到异丙基-去甲-0-甲基-11-氧—8,9—脱水红霉素 A6,9—半缩酮琥珀酸酯(化合物 70) 无色针状晶。熔点 115—121℃。



化合物 70

表 1—1 和 1—2 列出了上述实施例 1—58 中获得的化合物 2—70 (但不包括化合物 24 ,41 ,48 ,54,55,57,59,61—63 和 65)的多种物理性能试验值。

表 1-1

化合物号	25 $(\alpha)_D^{25}$ (c1.0) (溶剂)	$^1\text{H-NMR}$ (δ 值)				FAB-MS (m/z.)
		8-Me	3'-NMe	3"-OMe	12-OMe	
2	+14.6° (CHCl ₃)	1.65	2.24	3.33	-	785(MH ⁺)
3	+48.6° (CHCl ₃)	1.68	2.28	3.35	3.06	728(M ⁺)
4	+40.0° (CHCl ₃)	1.68	2.41	3.34	3.06	715(MH ⁺)
5	+50.4° (CHCl ₃)	1.68	2.23	3.34	3.06	743(MH ⁺)
6	+47.4° (CHCl ₃)	1.68	2.20	3.35	3.06	757(MH ⁺)
7	+53.8° (CHCl ₃)	1.68	2.22	3.34	3.05	757(MH ⁺)
8	+48.8° (CHCl ₃)	1.68	2.22	3.32	3.06	755(MH ⁺)
9	+51.6° (CHCl ₃)	1.68	2.34	3.33	3.06	753(MH ⁺)
10	+47.4° (CHCl ₃)	1.67	2.25	3.34	3.05	769(MH ⁺)
11	+46.4° (CHCl ₃)	1.68	2.34	3.33	3.06	759(MH ⁺)
12	+52.0° (CHCl ₃)	1.68	2.33	3.34	3.05	769(MH ⁺ + 1)
13	+37.6° (CHCl ₃)	1.68	-	3.32	3.06	701(MH ⁺)
14	+60.4° (CHCl ₃)	1.67	-	3.34	3.06	757(MH ⁺)
15	+52.6° (CHCl ₃)	1.68	-	3.33	3.05	729(MH ⁺)
16	+37.2° (CHCl ₃)	1.67	-	3.30	3.05	781(MH ⁺)
17	+49.2° (CHCl ₃)	1.68	-	3.32	3.05	741(MH ⁺)
18	+52.4° (CHCl ₃)	1.68	-	3.34	3.06	743(MH ⁺)
19	+37.8° (MeOH)	1.71	3.27	3.36	3.07	743(M ⁺ - 1)
20	+31.0° (MeOH)	1.71	3.26	3.37	3.06	767(M ⁺ - Br)

表 1-1 (续)

化合物号	$[\alpha]_D^{25}$ (c1.0) (溶剂)	$^1\text{H-NMR}$ (δ 值)				FAB-MS (m/z)
		8-Me	3'-NMe	3"-OMe	12-OMe	溶剂
21	+35.8° (CHCl ₃)	1.66	2.24	3.33	3.06	CDCl ₃
22	+42.2° (CHCl ₃)	1.68	2.26	3.32	3.07	CDCl ₃
23	+25.0° (CHCl ₃)	1.66	2.27	3.31	-	CDCl ₃
25	+27.5° (CHCl ₃)	1.66	2.22	3.31	-	CDCl ₃
26	+25.2° (CHCl ₃)	1.66	2.21	3.32	-	CDCl ₃
27	+28.0° (MeOH)	1.53	3.07	3.18	-	CD ₃ OD
						769(MH ⁺) 727(MH ⁺) 714(M ⁺) 729(MH ⁺) 742(M ⁺) 753(M ⁺ -Br)

表 1-2

化合物号	$[\alpha]_D^{25}$ (c1.0, CHCl ₃)	FAB-MS (m/z)	¹ H-NMR (δ 值) CDCl ₃				其他值
			8-Me	3'-NMe	3"-OMe	12-OMe	
28	+51.6°	769(MH ⁺)	1.67	2.19	3.32	3.06	
29	+49.6°	793(MH ⁺)	1.68	2.41	3.33	3.05	
30	+52.2°	762(MH ₂ ⁺)	1.68	2.34	3.33	3.05	
31	+46.6°	769(MH ⁺)	1.68	2.05	3.32	3.05	
32	+45.2°	784(MH ₂ ⁺)	1.67	2.17	3.34	3.05	
33	+41.6°	786(MH ₂ ⁺)	1.68	2.24(1.5H) 2.19(1.5H)	3.33	3.05	
34	+47.2°	802(MH ₂ ⁺)	1.68	2.27	3.33	3.05	
35	+32.4°	936(MH ⁺)	1.67	2.06	3.21	3.05	7.16-7.41(m, 10H)
36	+45.8°	770(MH ⁺)	1.68	2.12	3.31	3.06	
37	+50.8°	771(MH ⁺)	1.68	2.23	3.31	3.05	
38	+41.2°	797(MH ⁺)	1.68	2.46	3.33	3.06	
39	+48.2°	772(MH ₂ ⁺)	1.68	2.25(1.5H) 2.13(1.5H)	3.35	3.06	
40	+48.4°	784(M ⁺)	1.68	2.27	3.32	3.06	
42	+56.0°	758(MH ⁺)	1.68	2.28	3.34	3.06	
43	+39.0°	771(MH ⁺)	1.67	2.21	3.35	3.05	2.00(s, 3H)
44	+56.2°	773(MH ⁺)	1.68	2.40(1.5H) 2.32(1.5H)	3.33	3.05	
45	+52.2°	772(MH ⁺)	1.69	2.39	3.31	3.06	

表 1-2 (续)

化合物号	$[\alpha]_D^{25}$ (c1.0, CHCl ₃)	FAB-MS (m/z)	¹ H-NMR (δ 值) CDCl ₃				其它值
			8-Me	3'-NMe	3"-OMe	12-OMe	
46	+51.6°	770(M ⁺)	1.68	2.21	3.34	3.06	2.92(d, 2H, J=15Hz)
47	+54.0°	779(MH ⁺)	1.68	-	3.33	3.06	
49	+52.6°	785(MH ⁺)	1.67	2.17	3.35	3.06	
50	+53.4°	769(MH ⁺)	1.67	-	3.33	3.05	
51	+48.8°	755(MH ⁺)	1.68	-	3.34	3.06	
52	+43.6°	727(M ⁺)	1.68	2.27	3.33(1.5H) 3.32(1.5H)	3.06	
53	+62.2°	741(M ⁺)	1.68	2.26	3.30	3.07	
56	+47.2°	742(M ⁺)	1.68	2.28	3.34	-	
58	+40.6°	805(MH ⁺)	1.68	2.28	3.35	-	
60	+47.8°	756(M ⁺)	1.68	2.28	3.34	-	
64	+65.0°	740(M ⁺)	1.67	2.20	3.27	3.06	
66	+62.4°	713(MH ⁺)	1.67	2.27	3.26	3.06	
67	+66.0°	727(MH ⁺)	1.67	2.22	3.26	3.06	

表 1-2 (续2)

化合物号	$[\alpha]_D^{25}$ (c1.0, CHCl ₃)	FAB-MS (m/z)	¹ H-NMR (δ 值) CDCl ₃ (a)				其它值
			8-Me	3'-NMe	3"-OMe	12-OMe	
68	+60.4°	755(MH ⁺)	1.67	2.23(1.5H) 2.12(1.5H)	3.27	3.06	
69	-	-	1.71	2.69	3.35	3.07	6.67(s, 1H)
70	-	-	1.71	2.57	3.35	3.06	2.51

(a) 对比化合物69和70的试验中, 使用CD₃OD代替CDCl₃。

测试例 1:

按下文所述方式进行胃动素受体结合试验, [V. Bormans 等, 《Regul. Peptides》15, 143(1986)]。

从死兔体内取出十二指肠, 从肌层分离其粘膜, 然后在 -50 毫米的 Tris 溶液 (PH7. 4) 中均化, 制备蛋白质溶液。25℃ 下将 25PM¹²⁵I 标记的胃动素 (购自 Ohtsuka Assay 实验室) 和蛋白质溶液温育 120 分钟, 然后用 γ -射线计数器测定蛋白质的放射性, 未加胃动素与加有过量 ($1 \times 10^{-7} m$) 胃动素所测放射性之间的差值定义为比结合能力。样品效能表示为 $IC_{50}(M)$, 各试验药物使比结合能力降低至 50% 的浓度。将试验药物溶于 DMSO 溶液中并加入蛋白质溶液中 (DMSO 最终浓度: 1%)。在考察耐酸性的试验中, 将试验药物溶于盐酸溶液 (pH2. 5), 室温下停放 120 分钟, 然后再加至蛋白质溶液中进行试验。

试验结果为, 化合物 6 在 DMSO 溶液中的 $IC_{50}(M)$ 值为 4.1×10^{-9} , EM-523 的 IC_{50} 值为 2.6×10^{-9} , 此两种试验药物的放射性为同一数量级。在盐酸溶液中, EM-523 的 $IC_{50}(M)$ 值为 2.6×10^{-7} , 放射性比在 DMSO 溶液中降低了 1%, 而化合物 6 的 $IC_{50}(M)$ 值为 9.1×10^{-9} , 与在 DMSO 溶液中的试验值稍有不同。上述事实证明, 化合物 6 受酸作用分解的可能性低于 EM-523。

	IC ₅₀ (M)	
	DMSO 溶液	HCl 溶液
EM-523	2.6×10^{-9}	2.6×10^{-7}
化合物 6	4.1×10^{-9}	9.1×10^{-9}

测试例 2:

根据前面介绍的方法测试狗胃肠蠕动性[Itoh, Zen, *Journal of the Smooth Muscle Research*, 13, 33(1976)]。给重约 10kg 的 Beagle 犬静脉注射(i. v.)戊巴比妥钠使其麻醉,并在无菌条件下打开其腹腔。将腹腔外力传感器缝在胃窦(胃),十二指肠及空肠的浆膜上,以测试环肌收缩,另外,将 Silastic 管(French size 6.5, Dow Corning, Midland, MI, U. S. A.)置于胃内,向胃部将试验药物直接给药。外力传感器的导线与 Silastic 管引出腹腔并通过肩突之间做成的皮肤切口。手术后,将狗关在单独的试验笼中,每日投喂市售狗食一次。

肠胃运动活性记录在热量笔式记录仪(WR-3101, Graphtec, Tokyo, Japan)上,传感器的导线连接在放大器(UG-5, Nihon Kohden, Tokyo, Japan)的连接电缆上。手术后约两周,可将肠胃收缩活性大致分为两类活性类型,消化与消化间状态。在消化间状态,观察到 IMC(消化间迁移收缩)在胃窦中以 100—120 分钟有规律的间隔出现,并以恒定速度迁移通过十二指肠和空肠。在所有动物中,进食都使有规律的 IMC 状态中断。在消化间状态进行试验。在胃窦中的 IMC 结束后 15 分钟,将 3 毫升的试验药物经置于胃内的 Silastic 管直接注入胃中,将试验药物溶于乙醇,然后用 0.9% 生理盐水稀释。

为了定量测试蠕动性,将每 100 分钟由胃窦发出的信号传送至

一台个人微机 (PC-9801, NEC, Tokyo, Japan)。计算收缩波与基线包围的面积,亦即某一设定期间段的波幅(电压)与时间的乘积,假设消化间迁移收缩的最大收缩(波幅)持续 1 分钟进行计算,表示为面积百分数,并用作运动指数(MI)(见 Inatomi 等,“J. Pharmacol. Exp. Ther”251,707(1989))。按此方式计算出的自然出现在胃窦中的 MI 为约 100—200。因此,使 MI 为 150 所需的试验药物剂量定义为 MI150,用作试验药物的刺激作用指数或胃蠕动指数。

EM-523 和化合物 6 向胃内给药,提高了肠胃收缩活性,它们的 MI150 值分别为 14.6 μ g/kg 和 3.8 μ g/kg。化合物 6 对胃窦内潜在收缩活性的影响与 EM-523 相比是其 4 倍以上。

工业实用性:

本发明的红霉素衍生物具有肠蠕动刺激作用,其特征在于酸分解程度显著低于现有技术中公知的红霉素衍生物。因此,即使是口服,本发明的红霉素衍生物也几乎不被胃酸分解,不同于公知的红霉素衍生物,因而表现了很强的肠蠕动刺激作用。