[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int.Cl[6]
C07H 17/08
A61K 31/70

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94101917.9

[45]授权公告日 1999 年 6 月 23 日

[11]授权公告号 CN 1043768C

[22]申请日 94.1.18 [24]颁证日 99.3.4
[21]申请号 94101917.9
[30]优先权
[32]93.1.18 [33]GB [31]9300883.7
[73]专利权人 美国辉瑞有限公司
地址 美国纽约州
[72]发明人 B·F·毕晓普 M·S·佩西
D·A·佩里
审查员 刘亚文

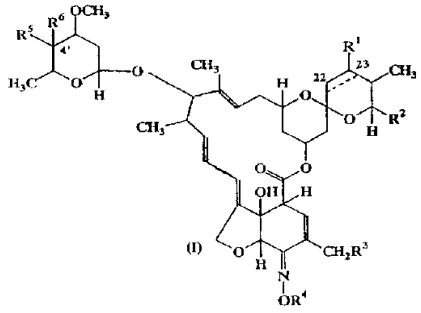
[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 杨九昌

权利要求书 5 页 说明书 44 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 阿凡曼菌素衍生物、其制备方法及应用以及含有该衍生物的药物组合物

[57]摘要

抗寄生虫的式(Ⅰ)化合物：

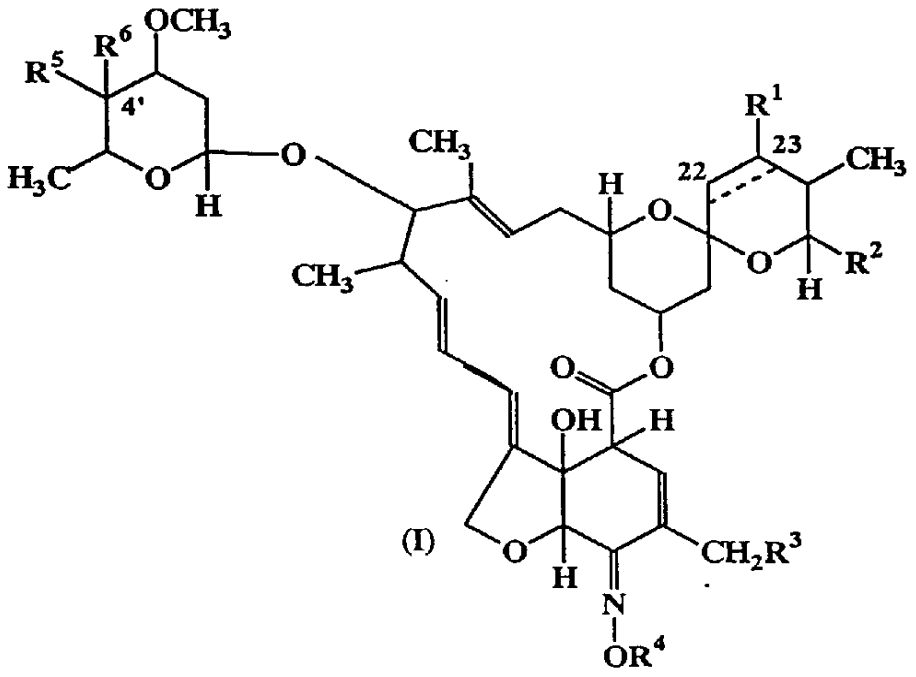


(I)

ISSN1008-4274

权 利 要 求 书

1. 式(I)化合物



其中 22-23 位的虚线表示一任意的键，或者该键存在而 R^1 不存在，或者该键不存在而 R^1 是 H 或 OH；R^2 是 C_1-C_8 烷基、或 C_3-C_8 环烷基；R^3 是 H；R^4 是 H 或可在体内水解生成其中 R^4 为 H 的化合物的基团以及 R^5 是 OH，而 R^6 是 H。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中所说的可在体内水解的基团是乙酰基、叔丁基羰基、叔丁氧羰基、苯甲酰基、甲基哌嗪羰基、N-甲基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N-(4-甲酰基苯基)氨基甲酰基，N-(4-二乙氨基甲苯基)-氨基甲酰基，N-(4-甲基-1-哌嗪-甲基苯基)-氨基甲酰基，N-(3-吡啶基羰基)-氨基甲酰基，N-(3-吡啶基)-氨基甲酰基，或 N-烯丙基氨基甲酰基。

3. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R^2 是环己基。

4. 根据权利要求 1 至 3 的任一项权利要求的化合物，其中在 22-23 位

之间的任意键不存在且 R^1 是 H。

5．权利要求 1 的化合物，其中该化合物是任何一个下述的化合物：

5-肟基-22, 23-二氢阿凡曼菌素 Bla 单糖化物，

5-肟基-22, 23-二氢-25-环己基阿凡曼菌素 B1 单糖化物，

5-肟基-25-环己基阿凡曼菌素 B2 单糖化物，

5-肟基-25-环己基阿凡曼菌素 B1 单糖化物，

5-肟基-阿凡曼菌素 B1a 单糖化物。

6．权利要求 1 的化合物，其中该化合物是 5-肟基-22, 23-二氢-25-环己基阿凡曼菌素 B1 单糖化物。

7．权利要求 1 的化合物，其中 R^4 基团是一个在体内可水解的基团而所说的化合物是：

5-(三甲基乙酰基肟基)-25-环己基-22, 23-二氢阿凡曼菌素 B1 单糖化物，

5-(苯甲酰基肟基)-25-环己基-22, 23-二氢阿凡曼菌素 B1 单糖化物，

5-(N-甲基氨基甲酰基肟基)-25-环己基-22, 23-二氢阿凡曼菌素 B1 单糖化物，

5-(N,N-二甲基氨基甲酰基肟基)-25-环己基-22, 23-二氢阿凡曼菌素 B1 单糖化物，

5-(4-甲基哌嗪基-1-羰基肟基)-25-环己基-22, 23-二氢阿凡曼菌素 B1 单糖化物，

5-(叔丁氧羰基肟基)-25-环己基-22, 23-二氢阿凡曼菌素 B1 单糖化物，

5-(N-(4-甲酰基苯基)-氨基甲酰基肟基)-25-环己基-22, 23-二氢阿凡曼菌素 B1 单糖化物，

5-(N-(4-(二乙氨基甲基)苯基)-羰基肟基)-25-环己基-22, 23-二氢阿凡曼菌素 B1 单糖化物，

5-(N-(4-(4-甲基-1-哌嗪基-甲基)苯基)羰基肟基)-25-环己基-22, 23-二氢阿凡曼菌素 B1 单糖化物，

5-(N-(3-吡啶基羰基)-氨基甲酰基肟基)-25-环己基-22, 23-二氢阿凡曼菌素 B1 单糖化物，

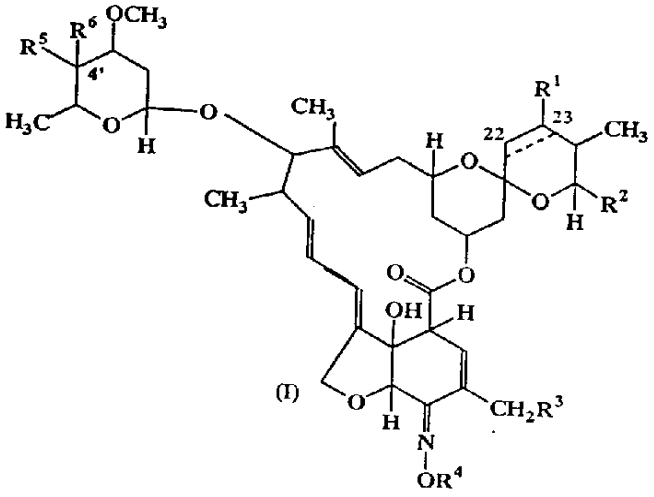
5-(N-(3-吡啶基)-氨基甲酰基肟基)-25-环己基-22, 23-二氢阿凡曼菌素 B1 单糖化物，

5-(N-烯丙基氨基甲酰基肟基)-25-环己基-22, 23-二氢阿凡曼菌素 B1 单糖化物。

8．一种药物或兽药组合物，该组合物包括权利要求 1—7 的任何一项权利要求的化合物以及药物上可接受的载体或赋形剂，

9．权利要求 1-7 任一项权利要求的化合物在制备治疗或预防寄生虫感染药物中的用途。

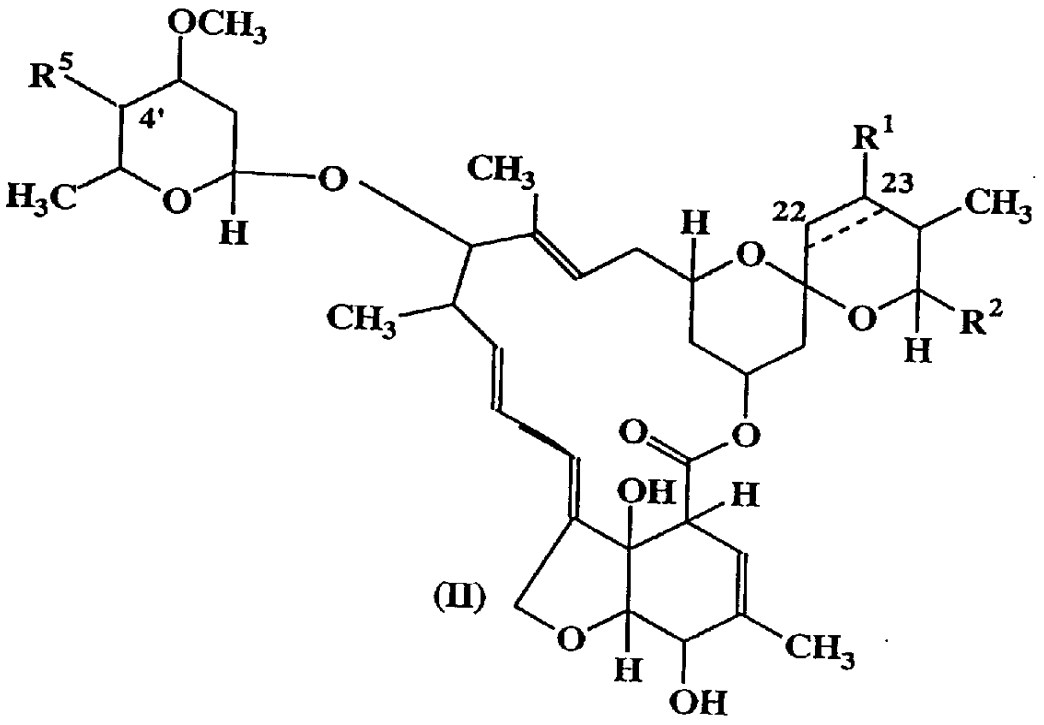
10．制备权利要求 1 的式(I)化合物的方法，



其中 22-23 位的虚线表示一任意的键，或者该键存在而 R^1 不存在，或者该键不存在而 R^1 是 H 或 OH；R^2 是 C_1-C_8 烷基、或 C_3-C_8 环烷基；R^3 是 H；R^4 是 H 或可在体内水解生成其中 R^4 为 H 的化合物的基团以及 R^5 是 OH，而 R^6 是 H，

该方法包括如下步骤：

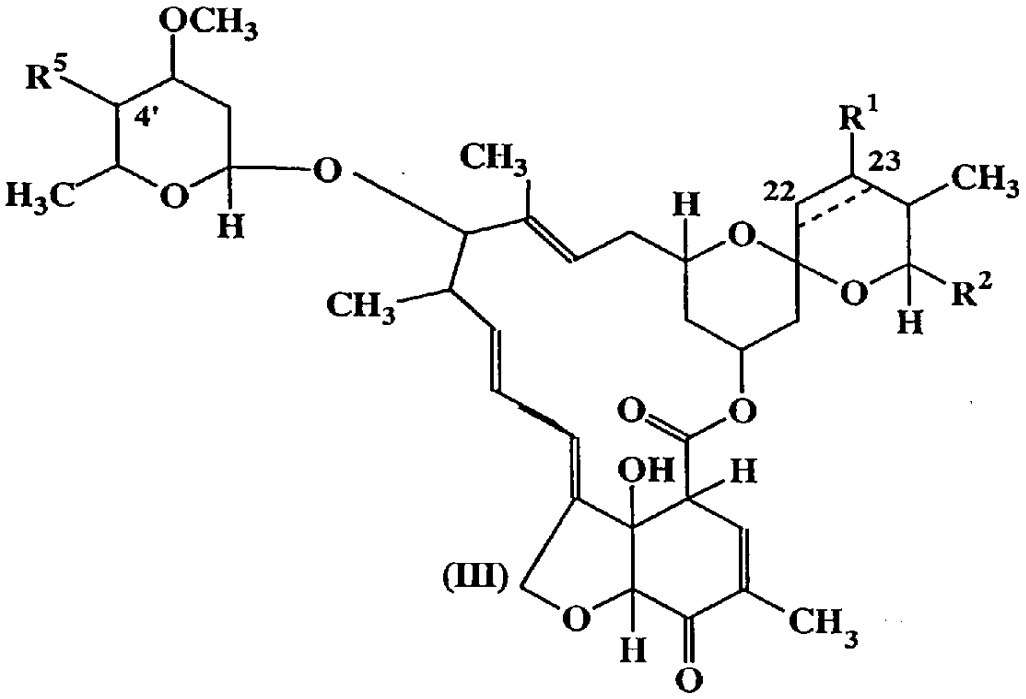
(i) 氧化如下所示的式(II)化合物：



(II)

式中的虚线，R^1、R^2的定义如上所述，而R^5是 OH 或R^5是 L-α-齐墩果糖基氧基，

以得到如下所示的式(III)化合物



(III)

式中虚线，R^1，R^2和R^5的定义如上所述，

(ii) 使 R^5 是α-齐墩果糖基氧基的式(III)化合物与式中 R^4 的定义如上所述的式 R^4-0-NH_2 化合物反应，再水解所得的化合物以得到式(I)化合物，

(iii) 如有需要，以所说的可在体内水解而生成其中 R^4 是 H 的化合物的基团，代替上述式(I)化合物中 R^4 是 H 的基团

(iv) 如有需要，可氢化所得到的化合物，以将 22-23 位间的双键还原为单键。

说　明　书

CPCH946005

阿凡曼菌素衍生物、其制备方法及应用以及含有该衍生物的药物组合物

本发明涉及新的抗寄生虫剂，涉及米尔倍霉素（米柏霉素）和阿凡曼菌素（奥佛麦菌素）以及它们的制备方法和组合物。

阿凡曼菌素为一组广谱抗寄生虫剂，以前称之为C－076化合物。它们是在需氧条件下在含无机盐及可吸收碳源和氮源的含水营养介质中通过发酵微生物Streptomyces avermitilis 菌株而制成的。组成C－076复合物的八个单独组分的分离和其化学结构在英国专利说明书1573955中有详细的叙述。

C－076复合物包括八种不同但密切相关的化合物，描述为C－076A1a、A1b、A2a、A2b、B1a、B1b、B2a、B2b。“a”系列化合物指的是天然阿凡曼菌素，其中25－取代基为（S）一仲丁基，“b”系列指的是其中25－取代基为异丙基的化合物。定义“A”和“B”指的是其中5－取代基分别为甲氧基或羟基的阿凡曼菌素，数字“1”指的是其中双键在22－23位的阿凡曼菌素，和数字“2”指的是没有22－23双键而是在22－位具有氢原子和在23－位具有羟基的阿凡曼菌素。

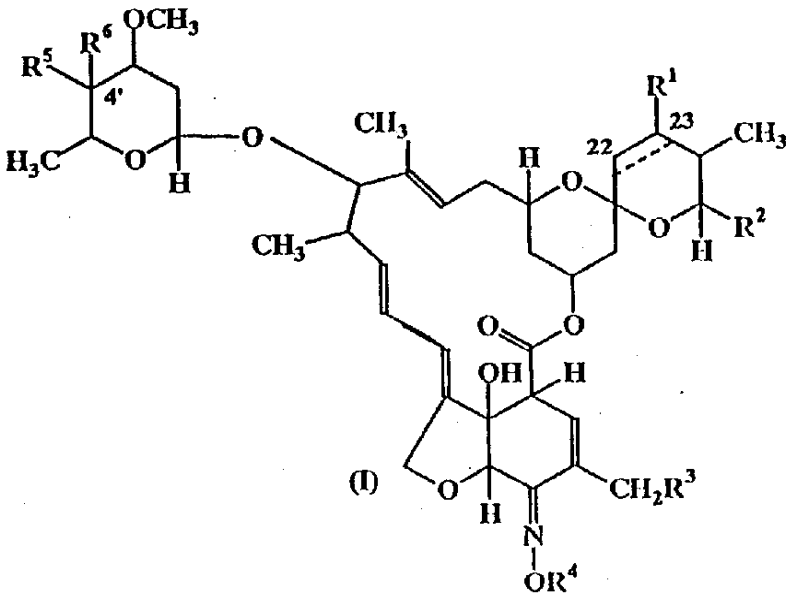
在我们的欧洲专利申请0214731、0284176、0317148、0308145、0340832、0335541、和0350187中，叙述了与阿凡曼菌素有关，但25－位的基团不同于英国专利说明书 1573955公开的原始阿凡曼菌素化合物的异丙基或（S）仲丁基的化合物的制

备方法。这样的化合物可在有机酸或其衍生物的存在下通过发酵 Streptomyces avermitilis 的特定菌株制备。这些阿凡曼菌素的制备在Journal of Antibiotics (1991), 44, NO. 3, pp357-365中叙述。

米尔倍霉素形成另一组相关的大环内酯类，其不同于阿凡曼菌素之处在于缺少接在C-13位的糖残基。这些化合物的实例在UK专利1390336、和EP专利公开170006、254583、334484和410615中述及。除这些发酵产物外，大量的出版物还叙述了由这些发酵产物半合成衍生的化合物，其中许多具有有用的抗寄生虫活性。部分此类化学在Macrolide Antibiotics, Omura S., Ed., Academic Press, New York (1984) 和由 Davis, H.G., Green, R.H. 在Natural Product Reports (1986), 3, 87-121和在Chem. Soc. Rev., 1991, 20, 271-339中有综合叙述。

已经发现由已知阿凡曼菌素以及阿凡曼菌素衍生物衍生合成的某些化合物具有意想不到的有益生物性质。

根据本发明的一个方面，提供了式I化合物：



其中22－23位的虚线表示一任意的键，或者该键存在而R^1不存在，或者该键不存在而R^1是H、OH、氧代或被C_1－C_8烷基选择取代的肟基，R^2是C_1－C_8烷基、C_2－C_8链烯基或C_3－C_8环烷基，或是含有硫或氧原子的3－到6－元杂环，所说的杂环可为饱和的或完全或部分不饱和的，并可选择性的被1个或多个C_1－C_4烷基或卤原子取代，

R^3是H或OH，和

R^4是H或可在体内水解生成其中R^4为H的化合物的基团，，

R^5是OH，被可在体内水解生成其中R^5为OH的化合物的基团选择取代，

及R^6是H或C_1－C_4烷基，或R^6是H和R^5是氨基，它可被至少一个选自C_1－C_8烷基和酰基（可为烷酰基）的基团选择取代。

除非上下文另外有要求，所有具有3个或更多的碳原子的烷基和

链烯基取代基可为直链或支链的。术语“芳基”包括可被至少一个C_1-C_6烷基、羟基、C_1-C_6烷氧基、卤素、硝基或CF_3基团选择取代的苯基。在本发明中术语“烷基”是指1－8个碳原子的烷基，如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基、己基等，或者是直链的或者是支链的。术语“烷酰基”是指1－8个碳原子的烷酰基如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、己酰基等。

术语“氨基甲酰基”是指$-CONR_7R_8$基团，其中R_7和R_8相同或不同，并为H、烷基、芳基、或含1或多个O、N或S原子的4－8元环的杂芳基。

上述结构式没有以确定的立体化学表示。然而，在制备这些化合物的合成方法过程中，这些方法的产物可为异构体的混合物。更具体地说，在4″－，4′－，5，13－和23－位的立体异构体可定向在α－式β－位，分别表示这些基团在分子大平面的下方或上方。在各种情况下，α－和β－构型都包括在本发明范围之内。在某些情况下术语“表”（“epi”）用来区分在一特定不对称碳原子上与天然化合物相反构型的立体异构体。

一基团在体内水解能产生其中该基团被H取代的化合物时，该基团通常在药学领域是熟知的，有许多这样的基团可用于本发明化合物。这些基团的实例为C_2-C_8烷酰基、芳酰基、氨基甲酰基、C_1-C_8烷氧羰基，以及二羧酸和氨基酸残基。具体的基团在下面实施例中给出。优选的化合物是其中R^2为直链或支链C_1-C_8烷基或环烷基，如环己基、异丙基或仲丁基，R^3是H，以至于22－23位有任意键或没有该任意键和R^1为H或OH。

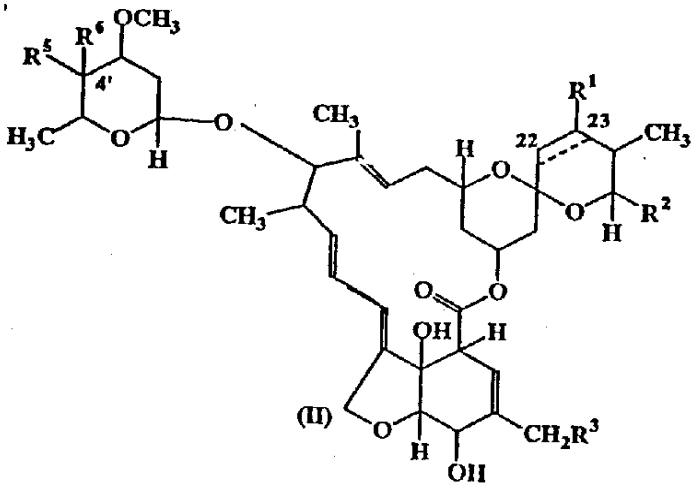
其中R^3和R^4是H的肟单糖化物是特别优选的。最优选的化合

物是5－肟基－22，23－二氢－25－环己基阿凡曼菌素B1单糖化物。

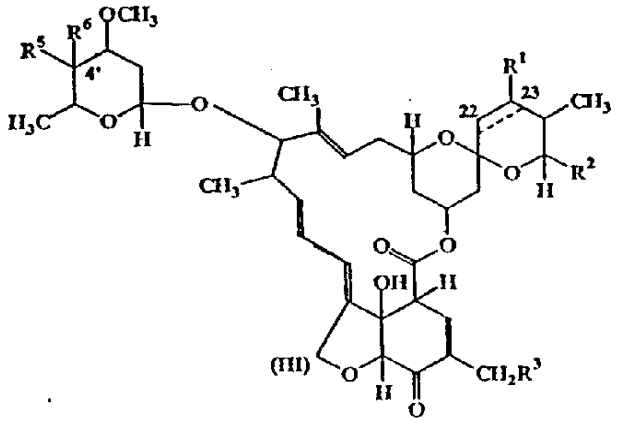
本发明的具体化合物在下面的实施例中叙述。

根据本发明的另一方面，还提供了这些化合物的制备方法，该方法包括步骤

（i）氧化式（II）化合物



其中虚线、R^1、R^2、R^3和R^6定义如上和R^5定义如上或R^5是α－齐墩果糖基氧基（α－Oleandrosyloxy）和R^6是H，得到式（III）化合物：



及（ii）使式（Ⅲ）化合物与R^4-O-NH_2化合物反应，其中R^4定义如上和其中R^5是α－齐墩果糖基氧基，水解所得的化合物得到式（Ⅰ）化合物；

（iii）必要时，以所述可在体内水解产生其中R^4是H的化合物的R_4基团来代替后者是H的基团R^4；

必要时，该方法在步骤（i），（ii），（iii）之前或之后还可包括一个或多个下述步骤：

（iv）以所述可在体内水解成其中R^5是OH的化合物的R^5基团来代替后者为OH的基团；

（v）氧化R^1为OH的基团成为氧代基团；

（vi）使步骤（v）得到的化合物与被C_{1-6}烷基选择取代的羟胺反应，得到其中R^1是选择取代的氧代基团的化合物；

（vii）氢化化合物，使22－23位的双键还原成单键；

（viii）将R^3为H的化合物氧化成R^3为OH的化合物；

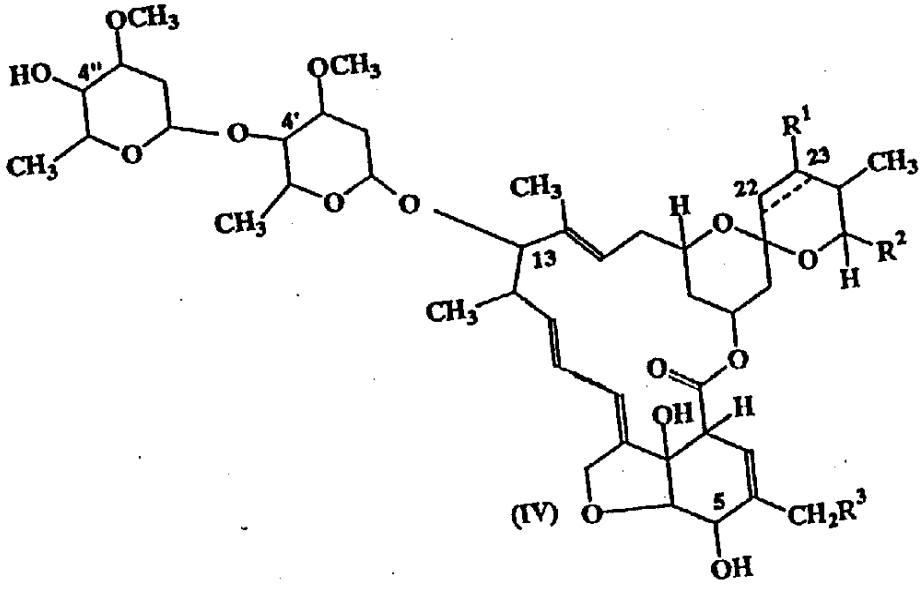
（ix）将其中R^5是OH和R^6是H的化合物氧化成其中R^5为氧代基团和没有R^6基团的化合物；或者：

（x）还原（ix）得到的化合物，生成其中R^5是表－OH基团的化合物；或

（xi）使（ix）得到的化合物与格氏试剂反应，生成其中R^5是OH和R^6是烷基的化合物，或

（xii）使（ix）中所得的化合物进行还原胺化，得到其中R^5是氨基或烷氨基的化合物，并且在必要时酰化所得化合物，若必要，在任意上述步骤中保护游离OH。

通过下面的例举，讨论本发明化合物的制备。本发明化合物可从式（iv）化合物开始制备，其本身的制备如上述提及的专利公开所述。



化合物II a	有双键	无R^1
化合物II b	无双键	R^1 = H
化合物II c	无双键	R^1 = OH

制备式（I）化合物所需的半合成改进方法需要在位置－4′，

4″，4a，13，22，23，25和5进行一系列反应，而进行这些转换的确切顺序是可变的。此外，在下述的氧化反应和某些取代反应中必须保护5－羟基以避免该位置的取代或氧化。此位置保护后，反应可在4″－或4′－位进行而不影响分子的其余部分。上述反应之后，可除去保护基并分离脱保护产物。对于本发明化合物，优选在4′，23和4a位取代之后将5－羟基转化成酮或酮肟。5－位采用的保护基理想的是易于合成的，可不受4″－和4′位反应的影响并且可在不影响分子中的任何其它官能团的情况下除去。阿凡曼菌素型分子的保护基的一种优选的类型为三取代甲硅烷基，优选为三低级烷基甲硅烷基。特别优选的实例为叔丁基二甲基甲硅烷基。制备被保护化合物的反应是在非质子传递溶剂如二氯甲烷、苯、甲苯、乙酸乙酯、四氢呋喃、二甲基甲酰胺等之中，使羟基化合物与适当取代的甲硅烷基卤化物，优选甲硅烷基氯化物进行反应。为减少副反应，在反应混合物中有碱与反应过程中释放的酸反应。优选的碱是胺如咪唑、吡啶或三乙胺。所需碱的量与释放的氢卤化物的量等摩尔；然而，通常采用几个当量的胺。反应到℃到反应混合物回流温度之间搅拌并在1/2到16小时完成。在四氢呋喃中用无水吡啶氢氟化物处理甲硅烷基化合物可除去甲硅烷基。反应在0-25℃于3-24小时完成。或者，可通过在酸催化，优选是磺酸单水合物如对甲苯磺酸单水合物催化下在甲醇中搅拌甲硅烷化化合物除去甲硅烷基。反应在0-50℃约1-12小时完成。采用USP4328335所述的方法，可将具有23－羟基(或被保护衍生物)的化合物转化成相应的22，23－二氢化合物或者转化成22－23具有双键的相应化合物。后一化合物也可在USP4199569所述条件下采用Wilkinson催化剂氢化为22，23－二氢化合物。

制备本发明化合物首先通过水解将后面提到的双糖化物IIa、b和c转化成相应的单糖化物。制备单糖化物的另一方法包括如EP专利申请463677所述的从相应的糖苷配基起始的直接发酵步骤。保护5－羟基以避免这一位置的取代，使得反应只在4′或23位进行。4′－羟基比23－羟基更具反应活性，因此对C－4′的进一步适当保护可在C－23进行选择反应。

或者，制备本发明化合物可用双糖化物IIa，b或c进行上述的合成步骤并最后水解，得到所需的单糖化物。

当需要时，可根据本领域专业技术人员所知的常用方法，采用如酸酐或酰氯和胺碱的试剂，将羟基酰化为酯。采用二氧化锰或过钌酸四丙基铵盐氧化可将羟基转化成氧代基团。氧代化合物可用羟胺或其O－取代类似物处理得到相应的肟。

采用JP专利公开专利申请NO．83－59988中所述的步骤，首先通过羟基化4a甲基基团可从适当的5－保护衍生物制备其中R^3是OH的化合物。

其中R^5是被1个或多个烷基或酰基选择取代的氨基的化合物可由其中R^5是氧代基团的相应化合物还原胺化制备，例如按已知方式与铵盐或胺盐和氰基硼氢化钠反应。通过乙酰化，例如采用乙酸酐，可将氨基进一步取代。

其中R^5是表－OH基团的化合物可通过还原这样的氧代化合物制备。按已知的方式通过与格氏试剂反应可将氧代化合物转化为其中R^5是OH和R^6是烷基的化合物。

本发明化合物对于治疗许多由体内寄生虫引起的疾病是有效的，具体地说包括蠕虫病，它最常见的一组叫作线虫的寄生虫引起的并且

可造成猪、羊、马和牛的严重经济损失以及影响家畜和牲畜。本发明化合物对于影响各种动物的其它线虫也是有效的，包括例如狗中的恶丝虫属（Dirofilaria）和可感染牲畜，诸如猫和狗的宠物和人的各种寄生虫，包括胃肠道寄生虫如钩虫属（Ancylostoma）、板口线虫属(Necator)、蛔虫属(Ascaris)、类园线虫属(Strongyloides)、毛线虫属（Trichinella）、毛细线虫属（Capillaria）、弓蛔虫属（Toxocara）、弓蛔线虫属（Toxascaris）、鞭虫属（Trichuris）、蛲虫属（Enterobius）以及在血液或其它组织和器官中发现的寄生虫如丝虫以及类园线虫属、弓蛔线虫属和毛线虫属的肠道外阶段。

本发明化合物对于治疗体外寄生虫感染也有特别的价值，特别是包括人、动物和鸟类的某些节肢动物类体外寄生虫如扁虱、螨类、虱、跳蚤、绿头大苍蝇、螫人昆虫（biting insects）以及可影响牛和马的迁移性双翅类幼虫。

本发明化合物也是家庭害虫如蟑螂、蠹虫、地毯甲虫（carpet beetle）和家蝇的活性杀虫剂，也可用于杀灭储存谷物和农作物的节肢动物害虫如叶螨、蚜虫、鳞翅目幼虫以及用于杀灭迁移性直翅目害虫如蝗虫。我们发现本发明范围内的化合物是安全的，对于跳蚤和其它猫和狗的重要节肢动物寄生虫也具有意想不到的高效内吸活性。

式（Ⅰ）化合物可以适合于所针对的特定用途和所治疗的具体的宿主动物种类以及相关的寄生虫或昆虫的制剂施用。化合物可通过注射施用，或者静脉或者皮下，或者它们也可以以胶囊、大丸剂、片剂、可嚼片剂或兽用液体顿服剂（liquid drench）的形式口服，或者它们可以局部制剂或植入剂形式施用。局部施用时可采用浸剂、喷雾剂、粉末、粉剂、倾倒剂、点施剂、喷射剂、香波、轭、附属物（tag）

或挽具。这样的制剂根据一般的兽医经验按常规方式制备。因此，胶囊、大丸剂或片剂可使活性组分与适当细分的稀释剂或载体混合来制备，其中还可包含崩解剂和/或粘合剂如淀粉、乳糖、滑石或硬脂酸镁。兽用顿服剂的制备可将活性组分与分散剂或湿润剂一起分散于水溶液中，注射制剂可制备成无菌溶液或乳液的形式。倾倒或点施制剂的制备可将活性组分溶解于可接受的液体载体赋形剂中，如丁基digol，液体石蜡或不挥发性酯，加或不加挥发性组分如异丙醇。另外倾倒、点施或喷雾制剂可通过包囊操作制备以将活性剂残留物遗留于动物表面。这些制剂根据欲治疗宿主动物种类、感染的严重程度和类型以及宿主的体重而改变活性化合物的重量。化合物可按已知的方法连续服用，特别是对预防来说。通常对于口服、非肠道和倾倒使用时，剂量约0.001－10mg/kg动物体重，在1－5天内以一次剂量和多次剂量给药是令人满意的。当然也有高于或低于这一剂量范围的情况，这些也包括在本发明范围之内。

另外，化合物还可与动物饲料一起施用，为了这一目的可制备浓缩饲料添加剂或预混剂以与通常的动物饲料混合。

用作杀虫剂和杀灭农业害虫时，化合物可按标准的农业应用以喷雾剂、粉剂、倾倒剂、乳剂等形式施用。

用于人类时，化合物可按通常的医学应用实践以药物上可接受的制剂形式施用。

本发明化合物的制备通过下述实施例说明。

实施例1

22,23－二氢阿凡曼菌素B1a单糖化物

将22，23－二氢阿凡曼菌素B1a（50g）溶于异丙醇（1000ml）和硫酸（1ml）的混合物中，并在N_2气氛中于室温搅拌48小时。将反应混合物倾入碎冰中并用二氯甲烷（2×200ml）提取。用饱和碳酸氢钠水溶液（1000ml）洗涤合并的提取液，用无水硫酸镁干燥并真空浓缩得到白色结晶（14g），将其滤出。质谱和NMR谱与建议结构完全一致。

B1b类似物可采用相同的方法从22，23－二氢阿凡曼菌素B1b起始得到。

实施例2

5－氧代－22，23－二氢阿凡曼菌素B1a单糖化物

将22，23－二氢阿凡曼菌素B1a单糖化物（14g）溶于二乙醚（2000ml）中并加入活性二氧化锰（14g）。在室温下搅拌混合物4小时，过滤并真空蒸发到干得到标题产物（11.4g），其NMR谱与建议结构完全一致。

B1b类似物可采用相同的方法从22，23－二氢阿凡曼菌素B1b单糖化物起始得到。

实施例3

5－肟基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1a单糖化物

将5－氧代－22，23－二氢阿凡曼菌素B1a单糖化物（1g）溶于无水吡啶（25ml）中并加入盐酸羟胺（1g）。将搅拌的反应混合物加热回流4小时，并在冷却后倾入碎冰中，用二氯甲烷（2×50ml）提取。用无水硫酸镁干燥合并的提取物并真空

蒸发得到胶体粗品（1.1g）。采用高压液相色谱在Dynamax（商品名）柱上（41.4×250mm，8μm，ODS－硅胶，Rainin）将该物质纯化，用甲醇一水83：17以42ml／分洗脱。合并适当的馏分并蒸发至干得到标题产物，为白色固体。熔点180－190℃，质谱和NMR谱与建议结构完全一致。

5－肟基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1b可采用同样的方法从5－氧代－22，23－二氢阿凡曼菌素B1b单糖化物制备。

实施例4

22，23－二氢－25－环己基阿凡曼菌素B1单糖化物

将25－环己基阿凡曼菌素B1（9.9g）溶于甲苯（11）中并加入Wilkinson催化剂（三（三苯基膦）氯化铑(1)）(9.25g)。于室温，50psi氢气压力下在Parr（商品名）振荡器中氢化该溶液。3小时后从反应仪器除去压力，静止12小时，然后再一次加入催化剂（5g）并如前述那样氢化2小时，之后不再有起始原料存在。过滤溶液，真空下蒸发至干并将残留物在硅胶上色谱分离，先用二氯甲烷，再用二氯甲烷：甲醇9：1洗脱。然后再将粗品于硅胶（200g）上色谱分离，用二氯甲烷：甲醇19：1洗脱，真空蒸发去溶剂之后得到不纯的22，23－二氢－25－环己基阿凡曼菌素B1，为棕色泡沫（10g）。将该物质溶于异丙醇（200ml）和硫酸（2ml）的混合物中并在室温下搅拌该棕色溶液15小时，然后倾入冰和水（500ml）的混合物中并用二氯甲烷提取（3×200ml）。用饱和碳酸氢钾水溶液（100ml）和水（2×50ml）洗涤有机层，将其在无水硫酸镁上干燥并真空蒸发得到粗品胶，在硅胶

（100g）上色谱分离，用二氯甲烷：乙酸乙酯2：1洗脱得到标题化合物（8.2g）。质谱和NMR谱与建议结构完全一致。

实施例5

5－肟基－22，23－二氢－25－环己基阿凡曼菌素B1单糖化物

根据实施例2的方法采用二氧化锰于无水二乙醚中将22，23－二氢－25－环己基阿凡曼菌素B1单糖化物（8.2g）氧化为5-氧代衍生物。粗品通过硅胶（50g）色谱分离纯化得到黄色泡沫状的5－氧代化合物（3.22g）。将它溶于无水吡啶（60ml）中并加入盐酸羟胺（3.22g）。在室温下搅拌15小时后进一步加入等份的盐酸羟胺（3.22g），将溶液加热到50℃直到无原料存在。将溶液倾入水（50ml）中并用二乙醚（3×50ml）提取。用水、饱和氯化钠溶液洗涤有机层，于无水硫酸钠上干燥并真空蒸发至干。粗品在硅胶（25g）上色谱分离，用二氯甲烷：乙酸乙酯4：1洗脱，最后用Dynamax（商品名）柱（41.4×250mm，8μm ODS－硅胶，Rainin）通过高压液相色谱纯化，用甲醇：水9：1，以速率65ml／分洗脱。合并适当的馏分并真空蒸发得到标题化合物（1.53g）。质谱和NMR谱与建议结构完全一致。

实施例6

25－环己基阿凡曼菌素B2单糖化物

将25－环己基B2（10g）悬浮于异丙醇（100ml）中并加入硫酸（2ml）的异丙醇溶液（100ml）。在室温搅拌

24小时后将澄清溶液倾入冰（600g）中并用二氯甲烷提取（2×100ml）。用无水硫酸钠干燥有机层并蒸发到干。将残留物溶于四氯甲烷中并将溶液在4℃储存。慢慢分离出的结晶通过过滤定期滤出，发现其为纯的标题化合物。质谱和NMR谱与建议结构完全一致。

实施例7

5－肟基－25－环己基阿凡曼菌素B2单糖化物

采用实施例2和3的方法，将25－环己基阿凡曼菌素B2单糖化物转化为标题化合物。质谱和NMR谱与建议结构完全一致。

实施例8

25-环己基阿凡曼菌素B_1单糖化物

将25－环己基阿凡曼菌素B1（20g）溶于四氢呋喃（250ml）中并加入四氢呋喃（250ml）、水（10ml）和硫酸（10ml）的混合物。将混合物在室温下搅拌15小时后倾入冰（500g）和水（1l）混合物中，并用二氯甲烷（2×500ml）提取。有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤、用无水硫酸钠干燥并真空蒸发得到泡沫状物。将它在硅胶（150g）上色谱分离，用乙酸乙酯－二氯甲烷1：1洗脱得到粗品（13.3g）。采用Dynamax（商品名）柱（41.4×250mm，8μm ODS－硅胶，Rainin）通过反相hplc进行最后的纯化，用甲醇－水4：1，70ml／分洗脱得到纯的标题化合物。质谱和NMR谱与建议结构完全一致。

实施例9

5－肟基－25－环己基阿凡曼菌素B1单糖化物

采用实施例2和3的方法，将25－环己基阿凡曼菌素B1单糖化物转化为标题化合物。质谱和NMR谱与建议结构完全一致。

实施例10

5－O－叔丁基二甲基甲硅烷基－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物

将22，23－二氢－25－环己基－阿凡曼菌素B1单糖化物（实施例4）（12.1g）和咪唑（7.2g）溶于无水二甲基甲酰胺（10ml）。室温下向该溶液中加入叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物（7.9g）。18小时后将混合物倾入到用2N HCl酸化到PH2的冰水（200ml）中并用二乙醚（2×80ml）提取。合并的提取液用饱和碳酸氢钾水溶液（50ml）和水（50ml）洗涤，用无水硫酸钠干燥并真空蒸发得到粗品（14.9g）。该物质在硅胶上（Kieselgel 60, 230－240 mesh, Merck）（300g）通过色谱分离进一步纯化，用二氯甲烷－乙酸乙酯9：1洗脱。合并适当的馏分并蒸发到干得到标题产物（8.35g）。NMR谱与建议结构完全一致。

实施例11

5－氧代阿凡曼菌素B1a

将阿凡曼菌素B1a（2.4g）溶于二乙醚（50ml）中并加入活性二氧化锰（2.0g）。将混合物于室温搅拌18小时，过

滤并真空蒸发到干得到标题产物，其NMR谱与建议结构完全一致。

实施例12

5－肟基阿凡曼菌素B1a

将5－氧代－阿凡曼菌素B1a（800mg）（实施例11）溶于吡啶（10ml）中并加入盐酸羟胺（800mg），室温下搅拌1小时后将混合物倾入冰（50g）和水（50ml）混合物中，用浓盐酸酸化到PH4并用二氯甲烷（3×30ml）提取。合并的提取液用水（20ml）洗涤，用无水硫酸钠干燥并减压蒸发到干得到粗品（1g）。该物质在硅胶上（Kieselgel 60, 230－400 mesh, Merck）（100g）进行色谱分离，用二氯甲烷：乙酸乙酯2：1洗脱，并采用Dynamax（商品名）柱（41.4×250mm，8μm ODS－硅胶，Rainin）通过高压液相色谱最后纯化，用甲醇：水85：15，70ml／分洗脱。将适当的馏分合并，并真空蒸发得到标题化合物（290mg）。质谱和NMR谱与建议结构完全一致。

实施例13

5－肟基－阿凡曼菌素B1a单糖化物

将5－肟基－阿凡曼菌素B1a（50mg）（实施例12）溶于异丙醇（1ml）和硫酸（10ml）的混合物并在氮气氛中于室温搅拌48小时。然后加入饱和碳酸氢钠水溶液（1ml），用乙酸乙酯（2×5ml）提取产物。用无水硫酸镁干燥合并的提取液并真空浓缩。所得粗品（25mg）在Ultrasphere（商品名）柱上（24×250mm，5μm，ODS－硅胶，Beckman）采用高压液相色谱纯化，用甲醇：水85：15以速率20ml／分洗脱。将

适当的馏分合并得到标题产物。质谱和NMR谱与建议结构完全一致。

实施例14

4′－O－乙酰基－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物

将5－O－叔丁基二甲基甲硅烷基－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物（实施例10）（216mg）溶于含吡啶（400mg）的二氯甲烷（25ml）中。于室温向该溶液中缓慢加入溶于二氯甲烷（5ml）中的乙酸酐（255mg），使反应混合物静置72小时。将溶液倾入水（20ml）中，有机层用柠檬酸水溶液（20%，2×10ml）、饱和碳酸氢钾水溶液（2×10ml）洗涤，用无水硫酸钠干燥并真空蒸发至干。粗品在硅胶（25g）上色谱分离，用二氯甲烷－乙酸乙酯9：1洗脱。合并适当的馏分并真空蒸发得到4′－O－乙酰基－5－O叔丁基二甲基甲硅烷基－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物，将其溶于含对甲苯磺酸（230mg）的甲醇（20ml）中。在室温搅拌1小时后，加入饱和碳酸氢钾水溶液（5ml）并用二乙醚（2×10ml）提取产物。用无水硫酸钠干燥合并的有机相并真空蒸发到干得到标题产物，为白色粉末（139mg），其NMR谱与建议结构完全一致。该物质可不经进一步纯化用于下述实施例。

实施例15

4′－O－乙酰基－5－肟基－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物

根据实施例2所述的方法，用二乙醚（20ml）中的活性二氧化锰（140mg）将4′－O－乙酰基－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物（139mg）（实施例14）氧化为5－氧代衍生物。向此4′－O－乙酰基－5－氧代－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物于甲醇－二噁烷1：1（20ml）混合物的溶液中，加入盐酸羟胺（176mg）的水（5ml）溶液。将此混合物于40℃搅拌3小时，然后加入固体碳酸氢钾（200mg）和二乙醚（50ml）使反应停止。有机提取液用饱和氯化钠溶液（10ml）洗涤，用无水硫酸钠干燥并真空蒸发到干得到粗品。该物质在硅胶上（Kieselgel 60, 230－400 mesh, Merck）（10g）通过色谱分离纯化，用二氯甲烷－乙酸乙酯4：1洗脱。合并适当的馏分并蒸发得到所需化合物，该化合物在Ultrasphere（商品名）柱（10×250mm，5μm，ODS－硅胶，Beckman）上采用高压液相色谱进一步纯化，用乙腈：甲醇：水71：14：15以5ml/分洗脱。合并适当的馏分并蒸发至干得到标题产物，为白色固体（46mg）。质谱和NMR谱与建议结构完全一致。

实施例16

4′－氧代－5－O－丁基二甲基甲硅烷基－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物

室温下把5－O－丁基二甲基甲硅烷基－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物（实施例10）（1.4g）与N－甲基吗啉－N－氧化物（3.14g）和四正丙基过钌酸铵

（233mg）一起溶于二氯甲烷（300ml），加入粉末状的4Å分子筛（187mg），并搅拌混合物。1小时后加入亚硫酸钠水溶液（50ml，5%），分离后的有机相用第二份亚硫酸钠水溶液（50ml，5%）、水（2×50ml）、饱和氯化钠水溶液（2×50ml）洗涤，用无水硫酸钠干燥。真空蒸发溶剂，接着用硅胶（Kieselgel 60, 230-400 mesh, Merck）色谱分离，用二氯甲烷-乙酸乙酯9：1洗脱，合并和蒸发适当的馏份，得到标题化合物固体（857mg），NMR波谱数据与建议结构完全一致。

实施例17

4′-表-5-O-叔丁基二甲基甲硅烷基-25-环己基-22，23-二氢阿凡曼菌素B1单糖化物

0℃下把4′-氧代-5-O-叔丁基二甲基甲硅烷基25-环己基-22，23-二氢阿凡曼菌素B1单糖化物（200mg）溶于甲醇（10ml），一边搅拌一边分批加入硼氢化钠(20mg)。15分钟后将混合物倾入水中，用乙醚（2×30ml）萃取，合并的有机萃取液用水（20ml）、饱和氯化钠水溶液（20ml）洗涤，用无水硫酸钠干燥。真空蒸发溶剂得到标题化合物白色固体141mg。质谱和NMR数据与设定结构完全一致。

实施例18

4′-表-25-环己基-22，23-二氢阿凡曼菌素B1单糖化物

把4′-表-5-O-叔丁基二甲基甲硅烷基-22，23-二

氢阿凡曼菌素B 1 单糖化物141 m g 溶于含有对甲苯磺酸（200m g ）的甲醇（ 2 0 m l ）中。 1 8 小时后在反应混合物中加入饱和碳酸氢钾水溶液（ 2 0 m l ）进行碱化，并用乙醚（ 2 × 5 0 m l ）萃取。合并的萃取液用水（ 2 0 m l ）、饱和氯化钠水溶液（ 2 0 m l ）洗涤，用无水硫酸钠干燥并真空蒸发得到粗产品。将此产品用硅胶（Kieselgel 60, 230－400 mesh, Merck）（ 2 g ）色谱分离，以二氯甲烷－乙酸乙酯 4 ： 1 作洗脱液，合并和真空蒸发适当馏份，得到标题产物（ 1 0 0 m g ），质谱和N M R 数据与预定结构完全一致。

实施例 1 9

4 ′ －表－ 5 －氧代－ 2 5 －环己基－ 2 2 ， 2 3 －二氢阿凡曼菌素 B 1 单糖化物

按实施例 2 所述方法将 4 ′ －表－ 2 5 －环己基－ 2 2 ， 2 3 －二氢阿凡曼菌素B 1 单糖化物（ 1 9 6 m g ）用活性二氧化锰氧化，产品（ 1 6 0 m g ）的N M R 数据与预定结构完全一致。

实施例 2 0

4 ′ －表－ 5 －肟基－ 2 5 －环己基－ 2 2 ， 2 3 －二氢阿凡曼菌素 B 1 单糖化物

按实施例15所述方法在甲醇-二 α恶烷－ 水1:1:0.5混合物(25ml)中用盐酸羟胺(150 mg)处理4′－表－5－氧代－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B_1单糖化物(160 mg),萃取产物 。

产品用高压液相色谱，使用Ultrasphere

（商标）柱（10×250mm，5μ，ODS－Silica，Beckmam），以乙腈－甲醇－水61：14：25作洗脱液，流速为4ml／min．进行纯化，合并和真空蒸发适当馏份得到标题化合物固体（25mg），质谱和NMR数据与预想结构完全一致。

实施例21

4a－羟基－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物

在25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物（实施例4）（5g）的二氯甲烷溶液（150ml）中加入二氧化硒（370mg）和叔丁基过氧化氢（70%，3．7ml）的二氯甲烷（50ml）溶液，室温下把上述物料搅拌48小时。再加入含二氧化硒（370mg）和叔丁基过氧化氢（70%，3．7ml）的二氯甲烷（50ml）溶液，并继续搅拌24小时。加水（20ml），然后用二氯甲烷（2×25ml）萃取反应混合物，合并的萃取液用10%碳酸氢钠水溶液（20ml）和水（20ml）洗涤，用无水硫酸钠干燥，真空蒸发得黄色泡沫状粗产品4．5g。此产品用硅胶（Kieselgel 60，230－400 mesh，Merck）（120g），以二氯甲烷－甲醇97：3为洗脱液进一步色谱纯化，得到200ml馏份。把洗出的馏份21－24合并，真空蒸发得标题化合物白色粉末，质谱与NMR数据与设定结构完全一致。

实施例22

4a－叔丁基二甲基甲硅烷氧基－25－环己基－22，23－二氢

阿凡曼菌素B 1 单糖化物

使4 a －羟基－ 2 5 －环己基－ 2 2 ， 2 3 －二氢阿凡曼菌素B 1 单糖化物（ 1 . 2 6 g ）、三乙胺（ 0 . 2 m l ）和4 －二甲氨基吡啶（ 2 6 m g ）在搅拌下溶于无水二氯甲烷（ 1 2 0 m l ）并向其中分批加入叔丁基二甲基甲硅烷基氯(0.32g)， 将上述物料在氮气氛中搅拌 1 8 小时，然后加入附加量的三乙胺（ 0 . 4 m l ）、4 －二甲氨基吡啶（252m g ） 和叔丁基二甲基甲硅烷基氯（0.64g ），继续搅拌3 小时。在反应物中加入碳酸氢钠水溶液（10%，100m l ），分离出有机层，用水（ 1 0 0 m l ）洗涤，用无水硫酸钠干燥，真空蒸发得到粗产品。将此产品在硅胶（Kieselgel 60，230-400 mesh，Merck）（ 1 2 0 g ） 上，以二氯甲烷－甲醇 9 8 ： 2 为洗脱液进行色谱纯化，收集到 1 3 0 m l 馏份。将洗出的馏份 1 2 － 1 4 合并，真空蒸发得到标题化合物白色固体（ 1 . 1 g ），质谱和N M R数据与预想结构完全一致。

实施例 2 3

4 a －叔丁基二甲基甲硅烷氧基－ 5 －氧代－ 2 5 －环己基－ 2 2 ，2 3 －二氢阿凡曼菌素B 1 单糖化物

按实施例2所述方法用活化的二氧化锰（1g ）乙醚溶液（10m l ）氧化 4 a －叔丁基二甲基甲硅烷氧基－ 2 5 －环己基－ 2 2 ， 2 3 －二氢阿凡曼菌素B 1 单糖化物（ 1 . 1 g ）给出标题化合物（0.9g ），其N M R 谱与预想结构完全一致。

实施例24

4a－羟基－5－肟基－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物

将4a－叔丁基二甲基甲硅烷氧基－5－氧代－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物（0.9g）溶于甲醇－二噁烷（1：1混合物，36ml），向其中加入溶于水（18ml）的盐酸羟胺（0.9g）。把此反应混合物于40℃加热搅拌1小时后真空蒸发浓缩至大约20ml，产物用乙醚（2×50ml）萃取。合并的萃取液用碳酸氢钠水溶液（10%，30ml）和水（50ml）洗涤，用无水硫酸钠干燥和真空蒸发得到粗产物，将该产物于硅胶（Kieselgel 60, 230-400 mesh, Merck）（50g）上，以二氯甲烷－甲醇99：1至96：4梯度淋洗进行色谱纯化，用1.5小时收集馏份50ml。合并和真空蒸发馏份50－54得到的产品用高压液相色谱进一步纯化，使用Dynamax（商标）柱（25×250mm，5μm，ODS－silica Rainin），用甲醇－水80：20洗脱，速率20mm l／min。合并和真空蒸发适当的馏份得到标题化合物白色粉末。质谱和NMR谱与预定结构完全一致。

实施例25

4′－甲基－5－O－叔丁基二甲基甲硅烷基－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物

把4′－氧代－5－O－叔丁基二甲基甲硅烷基－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物（实施例16）（174mg）溶于无水乙醚（15ml），在氮气氛中使之冷却至0℃。在此溶液

中滴加甲基溴化镁（115μl，3M乙醚溶液）并继续搅拌1小时。加入氯化铵溶液（10ml，10%）骤停以后，有机相经分离，用水（2×10ml）洗涤，用无水硫酸钠干燥和真空蒸发给出粗产物。将此产物用硅胶（Kieselgcl 60, 230-400 mesh, Merck）（20g），以二氯甲烷－乙酸乙酯9：1为洗脱液进行色谱纯化，合并适当馏份并真空蒸发得到产品，该产品无须进一步纯化即可使用。

实施例26

4′－甲基－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物

把4′－甲基－5－O－叔丁基二甲基甲硅烷基－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物（74mg）（实施例25）溶于含有对甲苯磺酸（36mg）的甲醇（20ml）中并在室温下搅拌2小时，此后加入固体碳酸氢钾（50mg），混合物用水稀释（20ml），用乙醚（2×20ml）萃取。合并的萃取液使用水（20ml）和饱和氯化钠水溶液（10ml）洗涤，用无水硫酸钠干燥并真空蒸发得到粗产品。该产品用硅胶（Kieselgel 60, 230－400 mesh, Merck）（10g），以二氯甲烷－乙酸乙酯4：1为洗脱液进行色谱纯化，合并适当馏份并真空蒸发得到的产物用制备高压液相色谱进一步纯化，使用Ultrasphere（商标）柱（10×250mm，5μm，ODS－Silica, Beckmann），用甲醇－水（85：15）以5ml/min速率洗出。合并并真空蒸发适当馏份得到标题化合物白色粉末。质谱和NMR谱与预测结构完全一致。

实施例27

4′－甲基－5－氧代－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物

按实施例2所述方法用乙醚（50ml）中的活化二氧化锰（250mg）氧化4′－甲基－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物（255mg）得到标题化合物（208mg），其NMR谱与预定结构完全一致。

实施例28

4′－甲基－5－肟基－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物

在4′－甲基－5－氧代－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物（208mg）于甲醇：二噁烷（1：1）（40ml）混合物中的溶液之中加入溶于水（10ml）的盐酸羟胺（416mg）溶液。将此混合物于室温搅拌，3小时后加入附加量的盐酸羟胺（208mg），在50℃继续搅拌5小时，之后加入饱和碳酸氢钾水溶液（20ml）和乙醚（50ml）使反应停止。有机萃取液依次用水（20ml）和饱和氯化钠水溶液（20ml）洗涤，用无水硫酸钠干燥，真空蒸发至干得到粗产品。然后此产品用硅胶（Kieselgcl 60, 230－400 mesh, Merck）（10g），以二氯甲烷－乙酸乙酯4：1为洗脱液进行色谱纯化。合并和蒸发适当馏份得到的目的化合物用高压液相色谱进一步纯化，使用Dynamax（商标名称）柱（10×250mm，5μm，Ultraspherc（商标）ODS－Silica, Beckmann），以乙腈－甲醇－水63：12：25

为洗脱液用5ml/min速率洗出。合并适当馏份并蒸发至干得到标题化合物白色固体（63mg）。质谱与NMR谱与预定结构完全一致。

实施例29

5－O－叔丁基二甲基甲硅烷基肟基－22，23－二氢-25－环已基阿凡曼菌素B_1单糖化物

方法1：

把5－肟基－22，23－二氢－25－环已基阿凡曼菌素B1单糖化物（5.93g）（实施例5）、叔丁基二甲基氯代甲硅烷（2.11g）和咪唑（1.9g）溶于二氯甲烷（20ml），混合物于室温下搅拌1小时，然后再加入附加量的叔丁基二甲基氯代甲硅烷（2.11g）和咪唑（1.9g），反应混合物于40℃再搅拌0.5小时。混合物用水（2×20ml）和饱和碳酸氢钾水溶液（10ml）洗涤，用无水硫酸钠干燥和真空蒸发至干得到粗产物。用硅胶（Kieselgel 60, 230-400 mesh, Merck）（250g），以二氯甲烷－乙酸乙酯9：1为洗脱液进行色谱分离纯化产品，合并和蒸发适当馏份得到标题化合物白色粉末（4.0g）。

方法2：

按实施例2所述方法用无水乙醚中的二氧化锰将22，23－二氢－25－环已基阿凡曼菌素B1单糖化物（实施例4）氧化成5－氧代衍生物，把5－氧代－22，23－二氢－25－环已基阿凡曼菌素B1单糖化物（5.0g）溶于二氯甲烷（200ml），加入O－（叔丁基二甲基甲硅烷基）羟胺（2.5g）和冰乙酸（10ml）。

反应混合物于室温搅拌18小时，然后用水（50ml）、饱和碳酸氢钾水溶液（50ml）洗涤，用无水硫酸钠干燥和真空蒸发至干得到粗产物。通过用硅胶（Kieselgel 60, 230-400 mesh, Merck）（250g），以已烷：乙醚由2：1变化至1：1梯度淋洗进行色谱分离达到最终纯化，合并和蒸发适当馏份得到标题化合物白色粉末（3.9g）。两种方法的产品的NMR谱与预定结构的完全一致。

实施例30

4′－乙酰氨基－4′－脱氧－5－肟基－22，23－二氢－25－环己基阿凡曼菌素B1单糖化物

在5－O－叔丁基二甲基甲硅烷基肟基－22，23－二氢－25－环己基阿凡曼菌素B1单糖化物（620mg）（实施例29）的二氯甲烷（40ml）溶液中加入四丙基过钌酸铵（100mg）和N－甲基吗啉N－氧化物（600mg）。反应混合物于室温下搅拌1小时后加于硅胶色谱柱（Kieselgel 60, 230-400 mesh, Merck）（30g）柱顶，接着用二氯甲烷洗出，合并和蒸发适当馏份得到4′－氧代衍生物，它可直接用于下一步骤：溶解于甲醇（10ml）、加入乙酸铵 (1.0g)，接着分批加入氰基氢硼化钠，直至TLC表明已完成还原反应。然后减压移出溶剂，残余物溶于二氯甲烷（10ml），加入三乙胺（500l）和乙酸酐（200l），1小时后TLC表明反应完成。减压蒸发混合物，残余物溶于甲醇（10ml），加入固体对甲苯磺酸直至溶液PH达到3.0。1小时后TLC说明去保护反应已完成，将反应混合物倾入1：1碳酸氢钠水溶液和乙醚混合物（20ml）中。有机层经分离，用无水硫酸钠干燥，真空蒸发至

干得到粗产物。在Dynamax（商标名称）柱（24×250mm，5μm，ODS-Silica Rainin）上以甲醇-水85：15为洗脱液，速率为20ml min 进行高压液相色谱纯化，合并和真空蒸发适当馏份得到的产物用高压液相色谱进一步纯化，使用Dynamax（商标）柱（24×250mm，5μm，ODS-Silica, Rainin），以甲醇-水82：18，速率20ml／min 洗脱，合并和真空蒸发适当馏份得到标题化合物白色粉末（50mg），质谱和NMR谱与预定结构的完全一致。

实施例31

5-肟基-25-环己基阿凡曼菌素B2

按实施例2所述方法用乙醚（500ml）中的活化二氧化锰（2×50g）氧化25-环己基阿凡曼菌素B2（50g）为它的5-氧代衍生物。按照实施例28所述方法在含水甲醇-二噁烷-水混合物（1：1：1）（900ml）中与盐酸羟胺（53g）进一步反应。将反应物倾入水（500ml）并用乙醚（3×500ml）萃取分离出标题化合物。合并的有机萃取液用无水硫酸镁干燥，真空蒸发至干得到产品（53g），该产品可不经进一步纯化直接用于下面的实施例。

实施例32

5-肟基-23-氧代-25-环己基阿凡曼菌素B2单糖化物

把5-肟基-25-环己基阿凡曼菌素B2（500mg）和重铬酸吡啶鎓（1.87g）于二甲基甲酰胺（25ml）中的混合物

在室温氮气氛中搅拌18小时，然后把反应混合物倾入冰（25g）和水（50ml）混合物中并用乙醚（2×50ml）萃取，合并的醚萃取液用2N盐酸（20ml）和水（50ml）洗涤，用无水硫酸镁干燥，真空蒸发至干得到的残余物（350mg）溶于含有1%硫酸v/v的异丙醇（25ml）中。此反应混合物在氮气氛中搅拌18小时后被倾入冰水混合物（50ml），产物用二氯甲烷（2×30ml）萃取。合并的有机相用无水硫酸镁干燥并真空蒸发至干得到粗产品（300mg），将其用Zorbax柱（21.2×250mm，8μm，ODS-Silica，Rainin），以甲醇-水78：22为洗脱液，速率9ml/min进行高压液相色谱纯化，合并和真空蒸发适当的馏份得到标题化合物白色粉末，质谱和NMR谱与预想结构的完全一致。

实施例33

5-肟基-23-甲氧亚氨基-25-环己基阿凡曼菌素B2单糖化物

在含有乙酸钠（320mg）和甲氧基胺盐酸化物（370mg）的5-肟基-23-氯代-25-环己基阿凡曼菌素B2单糖化物（300mg）（实施例32）的二噁烷（150ml）溶液中加入冰乙酸（10ml）。在室温下搅拌反应18小时后将反应物倾入水（200ml）中并用二氯甲烷（2×200ml）萃取。合并的萃取液用饱和碳酸氢钠水溶液（2×100ml）和水（100ml）洗涤，用无水硫酸镁干燥和真空蒸发至干得到的粗产品，该产品用硅胶（Kieselgel 60，230-400 mesh，Merck）（10g），以己烷-乙醚1：1至0：1梯度淋洗进行色谱分离。合并和蒸发适当的馏份得到产物（98mg），将其用高压液相色谱进一步纯化，使用

Zorbax柱（21.2×250mm，8μm，ODS－Silica，Rainin），以速率为9ml／min的甲醇－水82：18洗脱。合并和真空蒸发适当的馏份得到标题化合物白色粉末（60mg）。质谱和NMR谱与预定结构的完全一致。

实施例34

4'－O－琥珀酰基－5－O－叔丁基二甲基甲硅烷基肟基－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物

在5－O－叔丁基二甲基甲硅烷基肟基－22，23－二氢－25－环己基－阿凡曼菌素B1单糖化物（实施例29）（530mg）、二异丙基乙基胺（770mg）和4－二甲氨基吡啶（73mg）的二氯甲烷（50ml）溶液中加入琥珀酸酐（3．6g）。把得到的悬浮液用声波处理10min、和在室温下搅拌18小时，然后用水（2×10ml）洗涤，用无水硫酸钠干燥和真空蒸发至干得到粗产品，粗产品用硅胶（Kieselgel 60，230－400 mesh，Merck）（20g），以二氯甲烷－乙酸乙酯9：1变化至4：1梯度淋洗进行色谱分离。合并和蒸发适当的馏份得到的固体用二氯甲烷（20ml）制成浆液，过滤，将滤液真空蒸发至干得到粗产品，该产品用高压液相色谱进一步纯化，使用Dynamax（商标）柱（41.4×250mm，8μm，ODS－Silica，Rainin），以甲醇－水90：10混合物在40分钟后变为95：5洗脱，速率为9ml／min。合并和真空蒸发适当的馏份得到标题化合物白色粉末（407mg），质谱和NMR谱与设定结构的完全一致。

实施例35

4′－O－琥珀酰基－5－肟基－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物

把二噁烷－水混合物10：1（11ml）中的4′－O－琥珀酰基－5－O－叔丁基二甲基甲硅烷基肟基－22，23－二氢－25－环己基阿凡曼菌素B1单糖化物（实施例34）（50mg）和对甲苯磺酸（50mg）的溶液在室温下搅拌2小时。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钾溶液（5ml）和水（10ml）停止反应，产品用乙醚萃取（3×20ml），合并的有机萃取液用水（3×10ml）和饱和氯化钠水溶液（5ml）洗涤，用无水硫酸钠干燥并真空蒸发至干给出粗产品，将粗产品用硅胶（Kieselgel 60，230-400 mesh，Merck）（0.5g），以乙酸乙酯作洗脱液进行色谱分离。合并和蒸发适当的馏份得到固体（46mg），将其用高压液相色谱进一步纯化，使用Ultrasphere柱（10×250mm，5μm，ODS－Silica，Beckman），洗脱速度5ml／min，洗脱液甲醇－水混合物80：20，20分钟后变为85：15，40分钟后变为90：10。合并和真空蒸发适当的馏份得到标题化合物钾盐白色粉末（32mg）。将此化合物溶于乙醚（10ml），用柠檬酸水溶液（20%w／v，5ml）洗涤，用无水硫酸钠干燥，并真空蒸发至干得到标题化合物白色粉末（25mg）。质谱和NMR谱与设定结构的完全一致。

实施例36

4′－O－（3-甲氧羰基丙酰基）－5－肟基－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物

把甲醇（10ml）中的4′－O－琥珀酰基－5－O－叔丁基二甲基甲硅烷基肟基－22，23－二氢－25－环己基－阿凡曼菌素B1单糖化物（实施例34）（50mg）和对甲苯磺酸（50mg）的溶液于室温下搅拌1小时。在此反应混合物中加入饱和碳酸氢钾水溶液（2ml）和水（10ml）停止反应，产物用二乙醚（3×10ml）萃取，合并的有机萃取液用水（3×5ml）和饱和氯化钠水溶液（2×5ml）洗涤，用无水硫酸钠干燥，真空蒸发至干得到粗产品，该产品用硅胶（Kieselgel 60, 230-400 mesh, Merck）（1g），以二氯甲烷－乙酸乙酯9：1作洗脱液进行色谱分离。合并及蒸发适应的馏份得到标题化合物白色粉末，质谱和NMR谱与预定结构完全一致。

实施例37

4′－O－3－（4－甲基哌嗪－1－基）羰基丙酰基－5－肟基－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物

在4′－O－琥珀酰基－5－O－叔丁基二甲基甲硅烷基肟基－22，23－二氢－25－环己基阿凡曼菌素B1单糖化物（实施例34）（100mg）、1－羟基苯并三唑（15mg）和1－（3－二甲氨基丙基）－3－乙基碳化二亚胺（24mg）的无水N，N－二甲基甲酰胺（5ml）溶液中加入N－甲基哌嗪（11mg），混合于在室温下搅拌18小时。将其倾入水（20ml）中，产物用乙醚（3×10ml）萃取。合并的萃取液用水（3×5ml）和饱和氯化钠水溶液（2×5ml）洗涤，用无水硫酸钠干燥，真空蒸发至干得到一物料，将其在硅胶（Kieselgel 60, 230－400 mesh,

Merck ）（10g）上，以二氯甲烷－甲醇95：5为洗脱液色谱纯化。合并和蒸发适当的馏份得到一产物（85mg），将其溶于含有对甲苯磺酸（85mg）的甲醇（10ml）中并室温下搅拌全部反应物1小时。在此反应混合物中加入饱和碳酸氢钾水溶液（5ml）和水（20ml）使反应停止，产物用乙醚（3×10ml）萃取。合并的有机萃取液用水（3×5ml）和饱和氯化钠水溶液（2×5ml）洗涤，用无水硫酸钠干燥，真空蒸发至干得到粗产品，将其在硅胶（Kieselgel 60, 230-400 mesh, Merck）（10g）上，用二氯甲烷－甲醇95：5作洗脱液色谱纯化。合并和蒸发适当馏份得到标题化合物白色粉末（52mg）。质谱和NMR谱与预定结构完全一致。

实施例38

4′－O－（3－（吡啶－4－基氨基）羰基丙酰基）－5－肟基－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物

在4′－O－琥珀酰基－5－O－叔丁基二甲基甲硅烷基肟基－22，23－二氢－25－环己基－阿凡曼菌素B1单糖化物（实施例34）（100mg）、1－羟基苯并三唑（30mg）、1－（3－二甲氨基丙基）－3－乙基碳化二亚胺（48mg）和二异丙基乙胺（39mg）的无水N，N－二甲基甲酰胺（5ml）溶液中加入4－氨基吡啶（21mg），混合物于室温下搅拌18小时。在将其倾入乙酸乙酯（20ml）以后，得到的溶液用水（3×10ml）和饱和氯化钠水溶液（2×5ml）洗涤，用无水硫酸钠干燥，真空蒸发至干得到一物料（90mg），将其溶于含有对甲苯磺酸（20mg）

的甲醇（10ml）中，将全部混合物于室温下搅拌1小时。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钾水溶液（5ml）和水（20ml）使反应停止，产物用乙醚萃取（3×10ml）。合并的萃取液用水（3×5ml）和饱和氯化钠水溶液（2×5ml）洗涤，用无水硫酸钠干燥，真空蒸发至干得到粗产物，将其用硅胶（Kieselgel 60, 230－400 mesh, Merck）（5g），以乙酸乙酯为洗脱液色谱分离。合并适当馏份并将其真空蒸发至干给出标题化合物白色粉末（29mg）。质谱和NMR谱与设定结构完全一致。

实施例39

4′－O－（N，N′－双（9－芴基甲氧羰基）赖氨酰基）－5－O－叔丁基二甲基甲硅烷基肟基－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物

在N，N′－双（9－芴基甲氧羰基）赖氨酸（1.32g）的二氯甲烷（250ml）溶液中加入二环己基碳二亚胺（230mg），混合物于室温下搅拌1小时。所得悬浮液用声波处理0.5小时，然后通过Hyflo（商品名）过滤，滤液减压浓缩至体积大约100ml，得到所需N，N－双（9－芴基甲氧羰基）赖氨酸酐溶液。在此溶液中加入5－O－叔丁基二甲基甲硅烷基肟基－22，23－二氢－25－环己基－阿凡曼菌素B1单糖化物（实施例29）（670mg）、二异丙基乙胺（294mg）和4－二甲氨基吡啶（185mg），反应混合物于室温搅拌90小时，然后减压浓缩至干得到残余物。该残余物用硅胶（Kieselgel 60, 230-400 mesh, Merck）（200g）色谱分离，洗脱液为二氯甲烷，在收集1l后洗脱液改变为二氯甲烷

－乙酸乙酯９：１。把适当的馏份合并和真空蒸发至干得到标题化合物白色粉末（８５０ｍｇ）。ＮＭＲ谱与预定结构完全一致。

实施例４０

４′－Ｏ－（Ｎ，Ｎ′－双（９－芴基甲氧羰基）赖氨酰基）－５－肟基－２５－环己基－２２，２３－二氢阿凡曼菌素Ｂ１单糖化物

将４′－Ｏ－（Ｎ，Ｎ′－双（９芴基甲氧羰基）赖氨酰基）－５－Ｏ－叔丁基二甲基甲硅烷基肟基－２５－环己基－２２，２３－二氢阿凡曼菌素Ｂ１单糖化物（８５０ｍｇ）（实施例３９）溶于含有对甲苯磺酸（２０ｍｇ）的甲醇（２０ｍｌ）中，把所有反应物在室温下搅拌2小时。加入饱和碳酸氢钾水溶液（5ｍｌ）和水（20ml）使反应停止，产物用乙醚萃取（３×１０ｍｌ），合并的有机萃取液用水（３×５ｍｌ）和饱和氯化钠水溶液（２×５ｍｌ）洗涤，用无水硫酸钠干燥，真空蒸发至干得到粗产品，将其用硅胶（Kieselgel 60，230－400 mesh，Merck）（２５ｇ）色谱分离，洗脱液为二氯甲烷－乙酸乙酯９：１，收集洗脱液２００ｍｌ后改变为４：１。合并适当的馏份并真空蒸发至干得到标题化合物白色粉末（274ｍｇ）。ＮＭＲ谱与设定结构完全一致。

实施例４１

４′－Ｏ－赖氨酰－５－肟基－２５－环己基－２２，２３－二氢阿凡曼菌素Ｂ１单糖化物

把４′－Ｏ－（Ｎ，Ｎ′－双（９－芴基甲氧羰基）赖氨酰基）－５－肟基－２５－环己基－２２，２３－二氢阿凡曼菌素Ｂ１单糖

化物（２７４ｍｇ）（实施例４０）溶于含有哌啶（１５０ｍｇ）的乙腈（３０ｍｌ）中，混合物于室温下搅拌８小时，将其真空浓缩至干得到粗产物，该产物用硅胶（Kieselgel 60, 230－400 mesh, Merck）（２５ｇ）色谱分离，以二氯甲烷－甲醇－０．８８０氨溶液８０：２０：１作洗脱液。合并适当馏份并真空蒸发至干得到标题化合物，把它由叔丁醇中冷冻干燥得到白色粉末（１５７ｍｇ），质谱和ＮＭＲ与预定结构完全一致。

实施例４２

５－（三甲基乙酰肟基）－２５－环己基－２２，２３－二氢阿凡曼菌素Ｂ１单糖化物

室温下于搅拌的５－肟基－２５－环己基－２２，２３－二氢阿凡曼菌素Ｂ１单糖化物（实施例５）（５０ｍｇ）的二氯甲烷溶液（2ml）中加入三乙胺（72ｌ），接着再加入三甲基乙酰氯（80ｌ）。在放置18小时以后，向其中加入柠檬酸水溶液（10％ｗ／ｖ，2ml），有机层经分离、用饱和氯化钠水溶液（２ｍｌ）洗涤、用无水硫酸钠干燥和真空蒸发至干得到粗产品，该产品用硅胶（Kieselgel 60, 230－400 mesh, Merck）（５ｇ）色谱分离，用二乙醚洗脱。合并适当的馏份并真空蒸发至干得到一产物（53ｍｇ），将其在Dynamax（商品名）柱（２１．２ｘ２５０ｍｍ，５μｍ，ＯＤＳ－Silica, Rainin）上高压液相色谱进一步纯化，以甲醇－水９５：５混合物洗脱，速率为２０ｍｌ／min。合并适当馏份和真空蒸发至干得到标题化合物白色粉末（１８ｍｇ），质谱和ＮＭＲ谱与预定结构完全一致。

实施例43

5－（苯甲酰肟基）－25－环已基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物

使二氯甲烷（30ml）中的5－肟基－25－环已基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物（实施例5）（70mg）与三乙胺（50l）和苯甲酰氯（1001）反应，目的产物用与实施例42所述相同的方式萃取。用 Dynamax（商品名）柱（41.4×250mm，8μm，ODS－Silica，Rainin）高压液相色谱进行纯化，用速率为45ml／min 的甲醇－水90：10混合物洗脱。合并和真空蒸发适当馏份得到标题化合物白色粉末（28mg），质谱和NMR谱与预定结构的完全一致。

实施例44

5－（N－甲基氨基甲酰肟基）－25－环已基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物

在搅拌的5－肟基－25－环已基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物（实施例5）（106mg）的二氯甲烷（10ml）溶液中加入异氰酸甲酯（151），搅拌混合物1小时。然后再加入附加量的异氰酸甲酯（301），再搅拌反应72小时后，向其中加入饱和氯化钠水溶液（10 ml）和乙醚（30ml）。有机萃取液用无水硫酸钠干燥，真空蒸发至干得到粗产物（150mg），将其用Dynamax（商品名）柱（41.4×250mm，8μm，ODS－Silica，Rainin）高压液相色谱纯化，用速率为45ml／min的甲醇－水91：9混合物洗脱。合并和真空蒸发合适的馏份得到标

题化合物白色粉末（80mg），质谱和NMR谱与预定结构完全一致。

实施例45

5－（N，N－二甲氨基甲酰肟基）－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物

室温下向搅拌的5－肟基－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物（实施例5）（50mg）的二氯甲烷（2ml）溶液中加入三乙胺（721）和4－二甲氨基吡啶（1mg），接着加入N，N－二甲基氨基甲酰氯（581），3小时后再加入N，N－二甲氨基甲酰氯（581），静置反应18小时。然后加入柠檬酸水溶液（10%w／v，2ml）和乙醚（20ml），有机相经分离，用饱和氯化钠水溶液（5ml）洗涤，用无水硫酸钠干燥，真空蒸发至干给出粗产品，该粗产品用 Dynamax（商品名）柱（21.2×250mm，5μm，ODS－Silica，Rainin）高压液相色谱纯化，用速率为10ml／min 的甲醇－水90：10混合物洗脱。合并适当馏份并真空蒸发至干得到标题化合物白色粉末（18mg）。质谱和NMR谱与预定结构完全一致。

实施例46

5－（4－甲基哌嗪基－1－羰基肟基）－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物

0℃下向N－甲基哌嗪（0.65ml）和三乙胺（1.3ml）的甲苯（25ml）溶液中用15分钟时间滴加光气的甲苯溶液

（20%，5.1ml）。使反应温热至室温，搅拌3小时，过滤，减压浓缩至大约10ml得到1－氯羰基－4－甲基哌嗪的溶液，使其与二氯甲烷（10ml）中的5－肟基－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物（实施例5）（300mg）、三乙胺（1101）和4－二甲氨基吡啶（5mg）于室温下按实施例45所述方法反应，目的产物用硅胶（Kieselgel 60, 230-400 mesh, Mevck）（35g），和用二氯甲烷洗脱进行色谱纯化。合并适当馏份并真空蒸发至干得到的物料（53mg）用高压液相色谱进一步纯化，用 Dynamax（商品名）柱（21.2×250mm，5μm，ODS-Silica, Rainin），用速率20ml／min的甲醇－水95：5混合物洗脱。合并适当馏份和真空蒸发得到标题化合物白色粉末。质谱和NMR谱与设定的结构完全一致。

实施例47

5－（叔丁氧羰基肟基）－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物

室温下在搅拌的5－肟基－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物（实施例5）（60mg）和三乙胺（501）的二氯甲烷（5ml）溶液中加入叔丁氧羰基酸酐（t-butyloxycarbonyl anhydride）（60mg）。静置48小时后，把反应物真空蒸发至干得到的残余物溶于二氯甲烷，用硅胶（Kieselgel 60, 230－400 mesh, Merck）（5g）色谱分离，用二氯甲烷洗脱。合并适当馏份并真空蒸发至干得到标题化合物白色粉末（45mg）。质谱和NMR谱与设定结构完全一致。

实施例48

5－（N－（4－甲酰苯基）－氨基甲酰肟基）－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物

按J. Med. Chem., 32 (10), 2354 （1989）所述方法制备4－甲酰苯基异氰酸酯，并使其按实施例43所述方法在室温下于无水二氯甲烷（50ml）中与5－肟基－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物（实施例5）（500mg）反应。用硅胶（Kieselgel 60, 230-400 mesh, Merck （125g）把所得产物进行色谱纯化，用已烷－乙醚1：1至20：80进行梯度淋洗。合并适当馏份并真空蒸发至干得到标题化合物白色粉末（300mg），质谱和NMR谱与设定结构完全一致。

实施例49

5－（N－（4－二乙氨基甲基）苯基）－氨基甲酰肟基）－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物

按美国专利公开US－4623486所述方法制备4－二乙氨基甲基苯甲酰氯并使其在含有三乙胺（450l）和4－二甲氨基吡啶（126mg）的无水二氯甲烷（50ml）中于室温下和5－肟基－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物（实施例5）（100mg）按实施例45所述方法反应1小时。目的产物用硅胶（Kieselgel 60, 230-400mesh, Merck）（5g）进行色谱纯化，用甲醇－二氯甲烷0：100至10：90进行梯度淋洗。合并适当馏份并真空蒸发至干得到标题化合物白色粉末（11mg）。质谱和NMR谱与预定结构完全一致。

实施例５０

５－（Ｎ－（４－（４－甲基－１－哌嗪基－甲基）苯基）氨基甲酰肟基）－２５－环己基－２２，２３－二氢阿凡曼菌素Ｂ１单糖化物

按ＵＳＰ－４６２３４８６所述方法制备４－（４－甲基哌嗪－１－基甲基）苯甲酰氯并以与实施例４８相同的方式使其与５－肟基－２５－环己基－２２，２３－二氢阿凡曼菌素Ｂ１单糖化物反应（实施例５），得到标题化合物白色粉末（１８ｍｇ）。质谱和 NMR 谱与预定结构完全一致。

实施例５１

５－（Ｎ－（３－吡啶基羰基）－氨基甲酰肟基）－２５－环己基－２２，２３－二氢阿凡曼菌素Ｂ１单糖化物

在搅拌的烟酰胺（４．８８ｇ）无水１，２－二氯乙烷（500ml）溶液中滴加草酰氯（５．２４ｍｌ）。混合物加热回流４．５小时后冷却、过滤，使得到的含烟酰基异氰酸酯（５０ｍｌ）溶液与二氯甲烷（１０ｍｌ）中的５－肟基－２５－环己基－２２，２３－二氢阿凡曼菌素Ｂ１单糖化物（实施例５）（５００ｍｇ）在室温下进行反应。溶液静置１８小时后再加入烟酰基异氰酸酯溶液（２５ｍｌ），混合物在室温下再旋转１８小时后真空蒸发至干得到的残余物用高压液相液谱纯化，用 Dynamax（商品名）柱（４１．４×２５０ｍｍ，８μｍ，ＯＤＳ－Silica，Rainin），用甲醇－乙腈－水２０：６５：１５混合物洗脱，速率４５ｍｌ／ｍｉｎ。合并适当馏份并真空蒸发得到白色粉末标题化合物。质谱和ＮＭＲ谱与预定结构完全一致。

实施例５２

５－（Ｎ－（３－吡啶基）－氨基甲酰肟基）－２５－环己基－２２，２３－二氢阿凡曼菌素Ｂ１单糖化物

在烟酰肼二盐酸盐（２ｇ）水溶液（１０ｍｌ）中加入亚硝酸钠（１．６ｇ）水（１０ｍｌ）溶液，使温度保持在２０℃以下，向其中加入二乙醚（５０ｍｌ），然后小心加入固体碳酸氢钠使混合物碱化。有机层经分离，用水（２０ｍｌ）洗涤，用无水硫酸镁干燥，真空蒸发至干得到烟碱叠氮化物（nicotinyl azide）（１．１ｇ），m.p.５４℃。将此叠氮化物（１．１ｇ）在无水甲苯（１０ｍｌ）中搅拌并在氮气氛中于１００℃加热８小时得到含有３－吡啶基异氰酸酯的溶液。将一份此溶液（１ｍｌ）与５－肟基－２５－环己基－２２，２３－二氢阿凡曼菌素Ｂ１单糖化物（实施例５）（100ｍｇ）的甲苯（１０ｍｌ）溶液在室温反应１小时，然后倾入二乙醚－水混合物（１：１，３０ｍｌ）。有机相经分离，无水硫酸镁干燥和真空蒸发至干得到残余物（１３０ｍｇ），该残余物用离压液相色谱纯化，用Dynamax（商品名）柱（４１．４×２５０ｍｍ，８μｍ，ＯＤＳ－Silica，Rainin），用甲醇－水８５：１５混合物１５分钟后变至８７：１３以４５ｍｌ／ｍｉｎ洗脱，合并适当馏份并真空蒸发得到标题化合物白色粉末（５２ｍｇ）。质谱和ＮＭＲ谱与预定结构完全一致。

实施例５３

５－（烯丙基氨基甲酰肟基）－２５－环己基－２２，２３－二氢阿凡曼菌素Ｂ１单糖化物

按实施例43所述方法使5－肟基－25－环己基－22，23－二氢阿凡曼菌素B1单糖化物（实施例5）（500mg）与异氰酸烯丙基酯（108mg）于二氯甲烷（50ml）中进行反应得到标题化合物白色粉末（352mg）。质谱和NMR谱与预定结构完全一致。