



## [12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 99104863.6

[45] 授权公告日 2003 年 12 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 1130370C

[22] 申请日 1999.4.7 [21] 申请号 99104863.6

[30] 优先权

[32] 1998.4.8 [33] FR [31] 98/04366

[71] 专利权人 赫斯特·马里恩·鲁索公司

地址 法国普特奥克斯

[72] 发明人 A·博内 F·甘比尔

审查员 张轶东

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

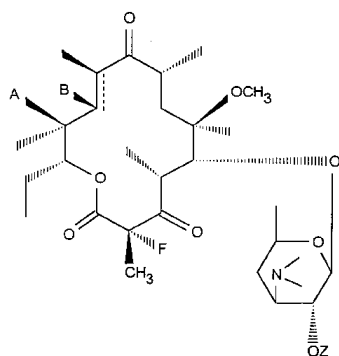
代理人 周慧敏

权利要求书 4 页 说明书 9 页

[54] 发明名称 红霉素的衍生物

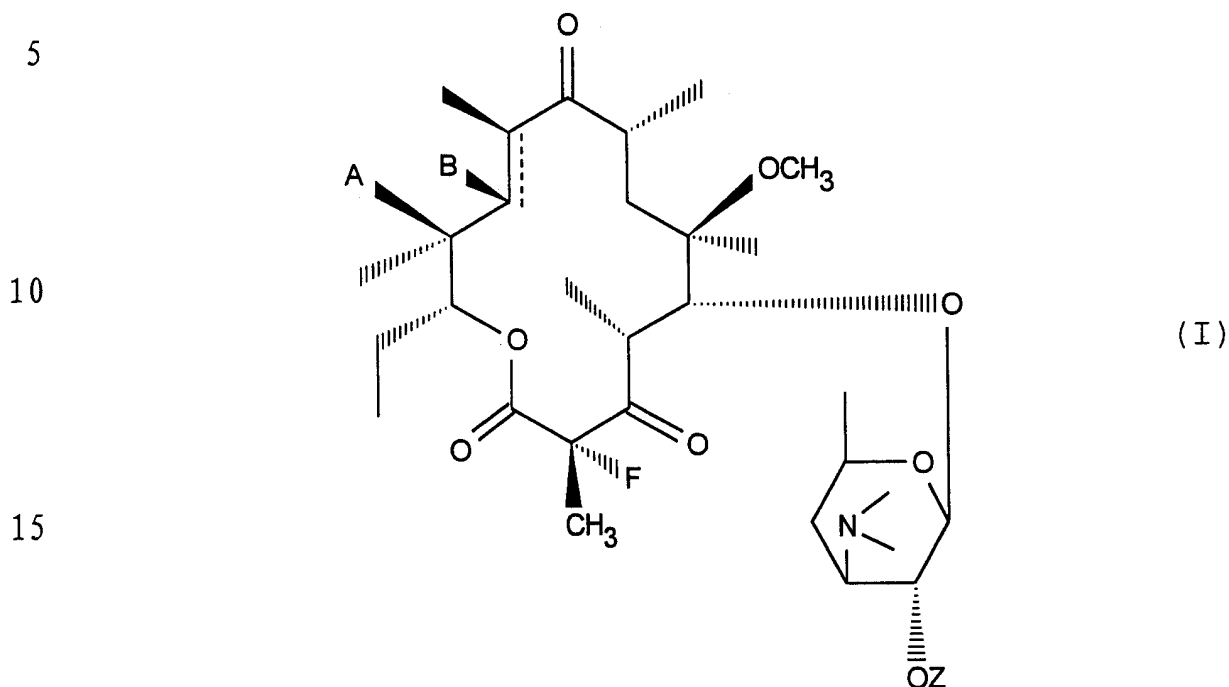
[57] 摘要

2-氟代3-脱[(2,6-二脱氧3-C-甲基3-O-甲基- $\alpha$ -L-己吡喃核糖基)氧基]6-O-甲基3-氧代红霉素的新衍生物、它们的制备方法以及它们在合成药物的活性成分中的用途。本发明的目的为式(I)化合物以及它们与酸的加成盐,其中A代表OH,B与10位碳形成碳碳双键,或者A和B一起形成碳酸酯或氨基甲酸酯,OZ代表游离、酯化或醚化的羟基。式(I)产物可以用于药物的合成。



(I)

## 1. 式(I)的化合物以及它们与酸的加成盐:



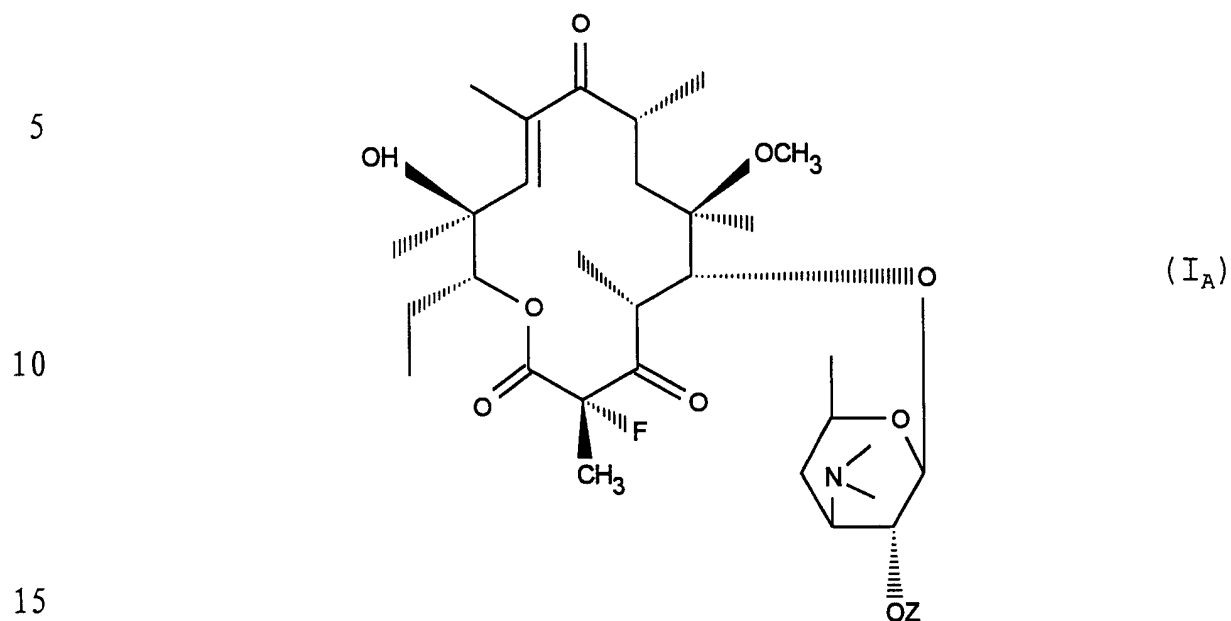
20 其中 A 代表 OH, B 与 10 位的碳形成碳碳双键, 或者 A 和 B 一起形成碳酸酯, OZ 代表游离的、酯化的或醚化的羟基。

2. 权利要求 1 所定义的式(I)化合物, 其中 Z 代表氢原子。

3. 权利要求 1 所定义的式(I)化合物, 其中 Z 代表  $\text{COCH}_3$ 。

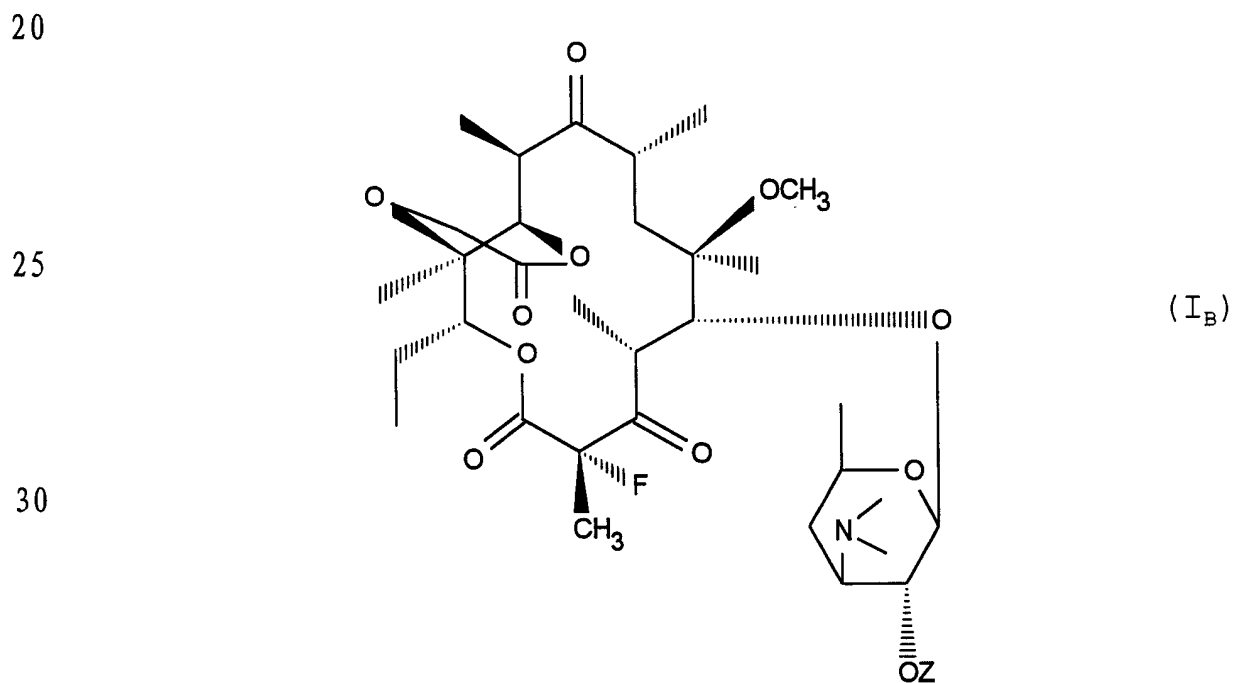
25 4. 权利要求 1 所定义的式(I)化合物, 其中 Z 代表三甲基硅烷基。

5. 权利要求 1-4 任何一项所定义的式(I)化合物, 其相应于式(I<sub>A</sub>):



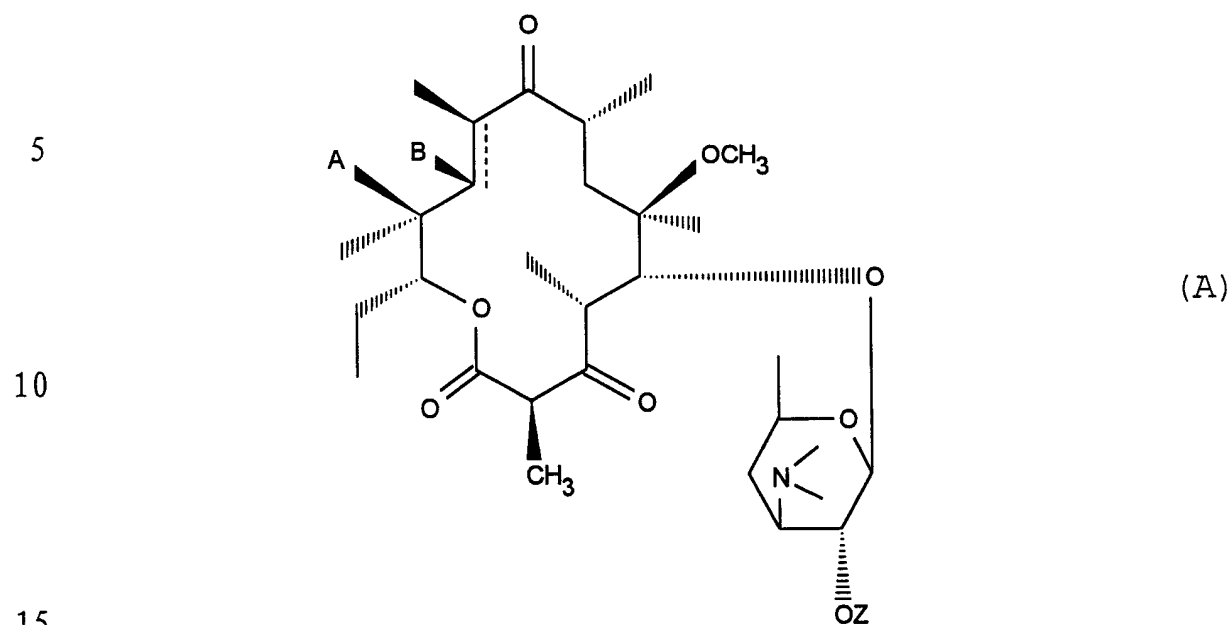
其中 Z 保持前述定义的意义。

6. 权利要求 1-4 任何一项所定义的式(I)化合物, 其相应于式(I<sub>B</sub>):



其中 Z 保持前述定义的意义。

7. 制备式(I)化合物的方法, 其特征在于使式(A)化合物:

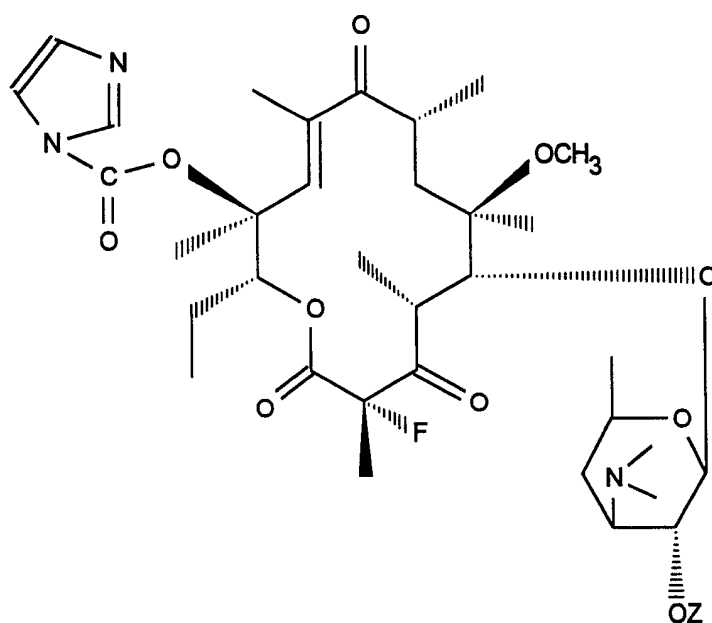


受氟化试剂的作用以得到相应的式(I)化合物, 然后根据需要脱去 2' 位的羟基, 将 2' 位的羟基酯化或醚化, 并/或根据需要使其中 A 和 B 形成碳酸酯(I<sub>B</sub>)的式(I)化合物经历强碱的作用, 以得到式(I<sub>A</sub>)化合物, 根据需要使其受酸的作用以形成盐。

8. 权利要求 1-6 任何一项定义的式(I)化合物的用途, 其特征在于使式(I)化合物受羰基二咪唑的作用以得到式(II)化合物:

25

5

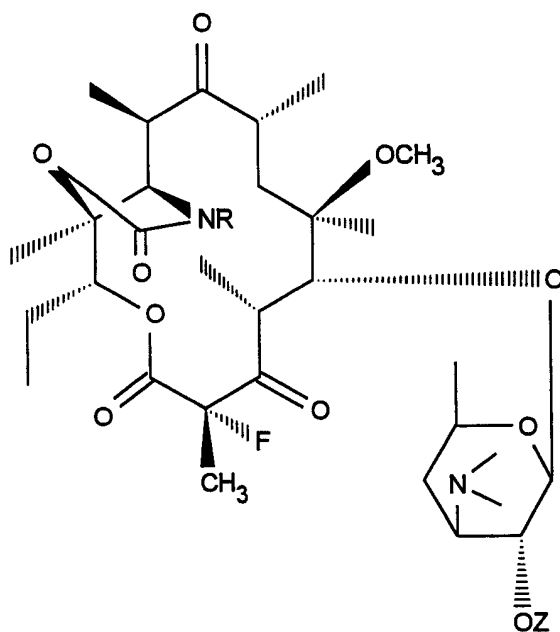


(II)

10

然后使其受胺 H<sub>2</sub>NR 作用以得到式 (III) 化合物:

15



(III)

20

25

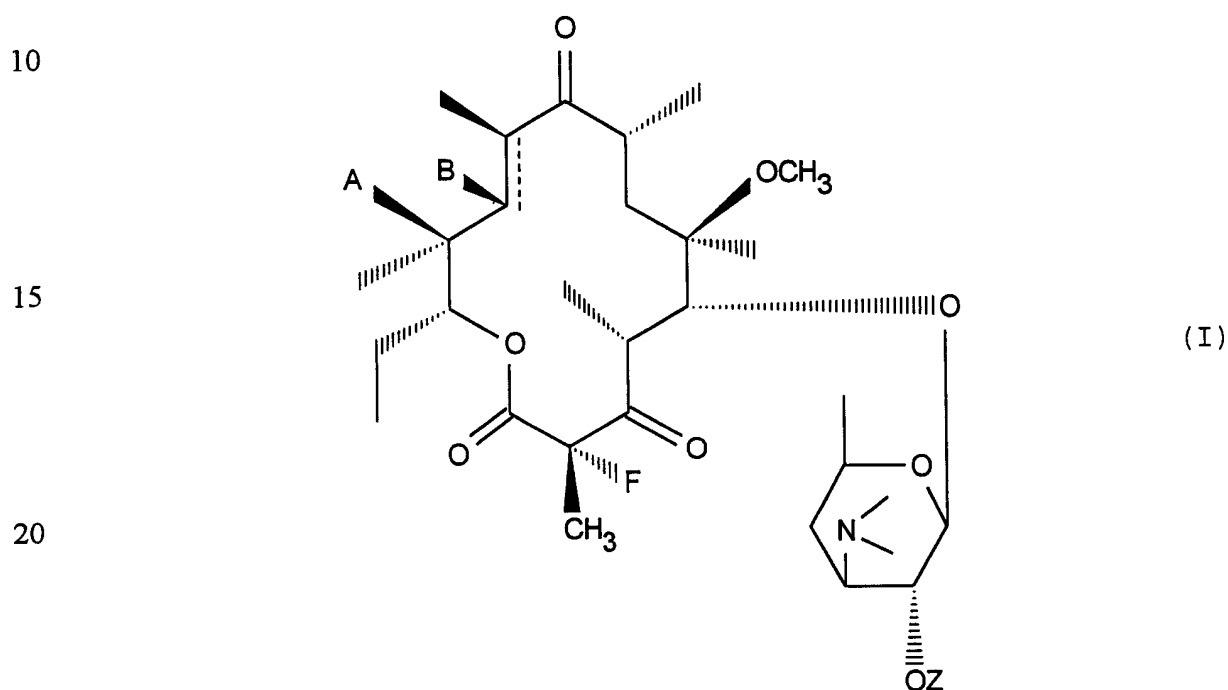
其中 R 代表胺的残基，  
接着根据需要脱去 2' 位羟基。

9. 作为化学产物的权利要求 8 所定义的式 (II) 化合物。

## 红霉素的衍生物

5 本发明涉及 2-氟代 3-脱((2, 6-二脱氧-3-C-甲基 3-O-甲基- $\alpha$ -L-己吡喃核糖基)氧基) 6-O-甲基 3-氧代红霉素的新衍生物、它们的制备方法以及它们在合成药物的活性成分中的用途。

本发明的目的为式(I)化合物 A 以及它们与酸的加成盐:



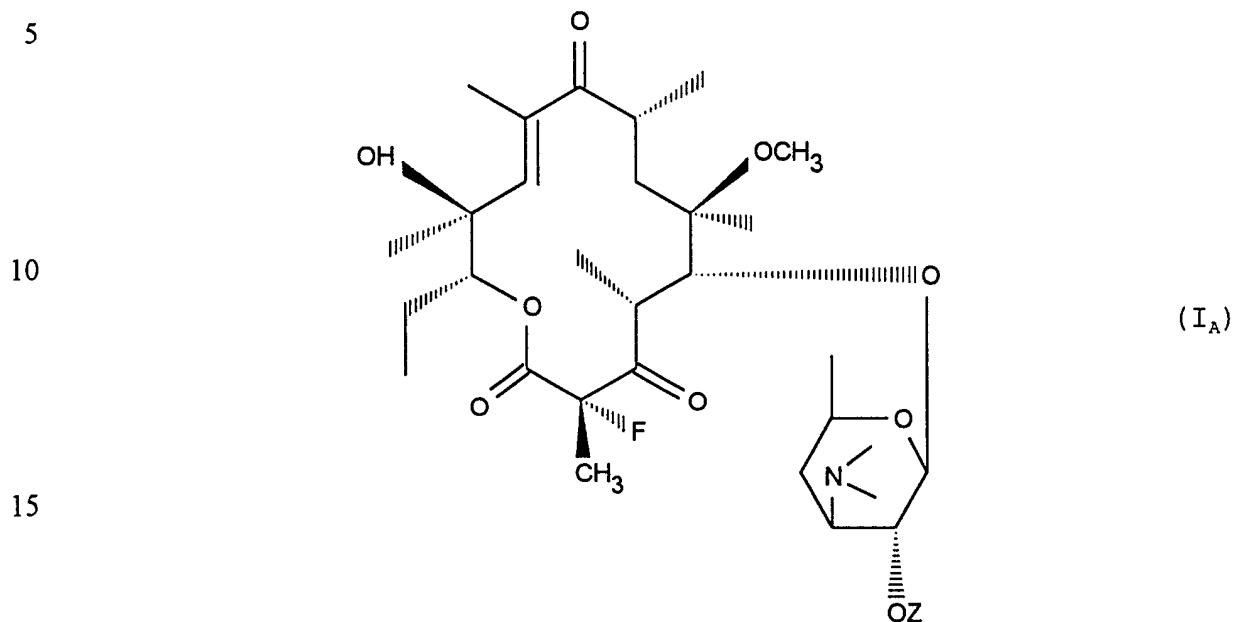
25 其中 A 代表 OH, B 与 10 位碳形成碳碳双键, 或者 A 和 B 一起形成碳酸酯或氨基甲酸酯, OZ 代表游离、酯化或醚化的羟基。

在与酸的加成盐中, 可以提到的有与下列酸形成的盐: 氢氟酸、  
30 盐酸、氢溴酸、氢碘酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、马来酸、酒石酸、甲磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸, 特别是硬脂酸、乙基琥珀酸或十二烷基琥珀酸。

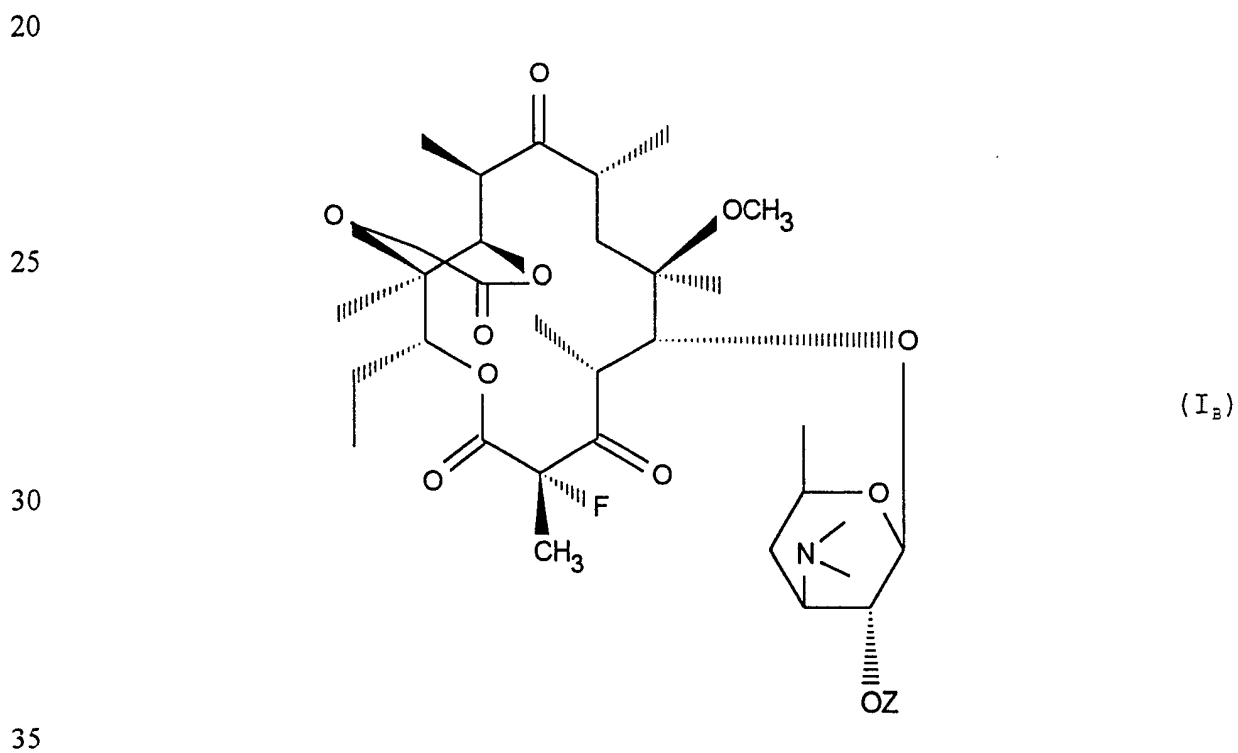
本发明的一个特别的目的为式(I)化合物, 其中 Z 代表氢原子、

其中 Z 代表  $\text{COCH}_3$  的以及其中 Z 代表三甲基硅烷基的化合物。

在本发明优选的化合物中，可以提到的化合物为相应于式 (I<sub>A</sub>) 的化合物：



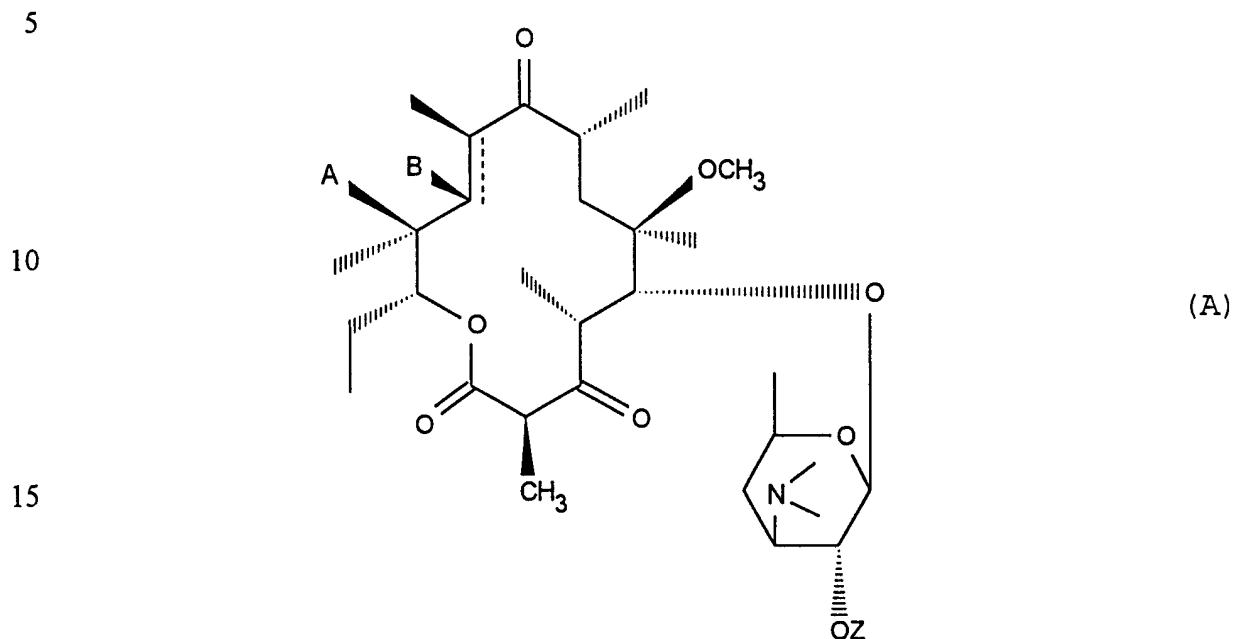
其中 Z 保留前述意义，和相应于式 (I<sub>B</sub>) 的化合物：



其中 Z 保留前述意义。

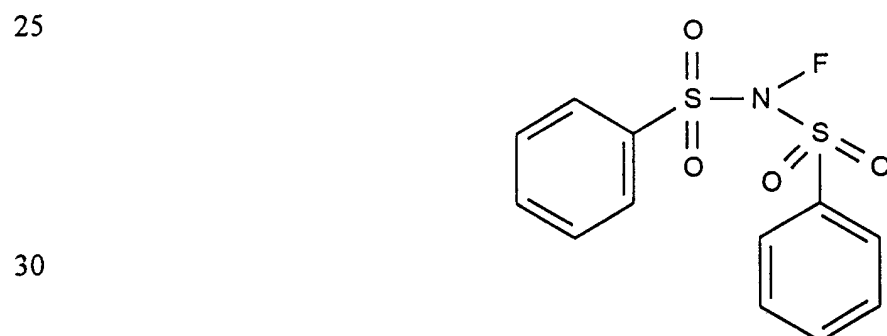
本发明的一个特定的目的自然为式 (I) 化合物，其制备方法在此后实验部分给出。

本发明的目的也包括制备方法，其特征为使式 (A) 化合物：



20 受氟化试剂的作用以得到相应的式 (I) 化合物，然后根据需要释放 2' 位的羟基，将 2' 位的羟基酯化或醚化，并/或根据需要使其中 A 和 B 形成碳酸酯基的式 (I) 化合物 ( $I_B$ ) 经历强碱的作用，以得到式 ( $I_A$ ) 化合物，根据需要使其受酸的作用以形成盐。

作为氟化试剂，可以提到下式的 N-氟代-双(苯磺酰基)亚胺：



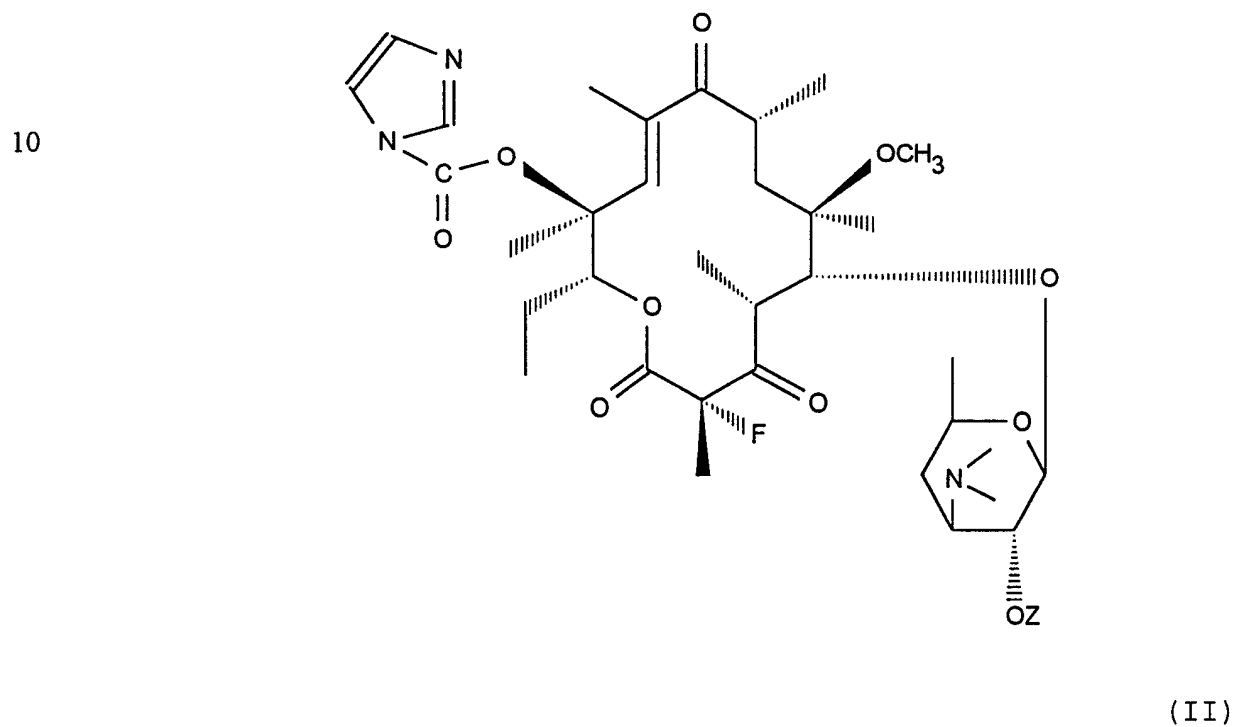
但也可以使用任何亲电氟化试剂。

作为释放 2' 位羟基的试剂，可以提到强碱例如当 Z 为  $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$

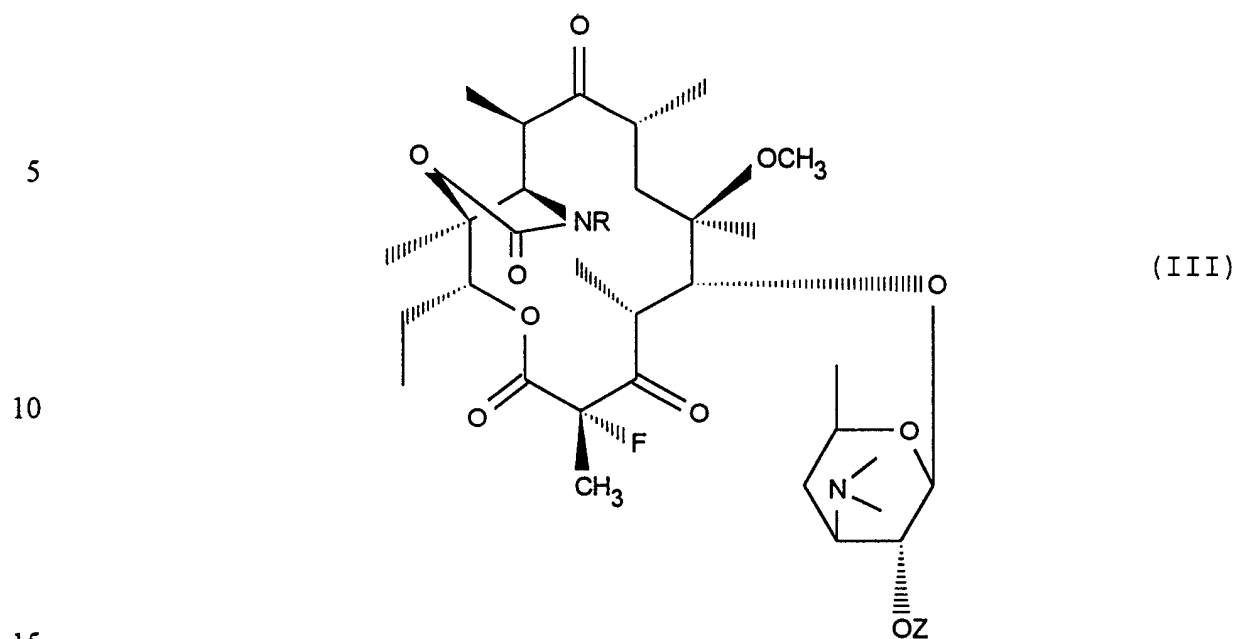
时，为四丁基氟化铵，或当 OZ 为  $\text{COCH}_3$  时，为醇例如甲醇。

式(I)化合物可以用于制备药物；具体地讲它们可以用于制备欧洲专利 799833 的产物。

本发明的特定的目的为式(I)产物的应用，其特征为使式(I)化合物受羰基二咪唑的作用以得到式(II)化合物：



15 然后使其受胺  $\text{H}_2\text{NR}$  作用以得到式(III)化合物：



，接着根据需要释放 2' 位羟基。

实验部分给出式 (I) 化合物应用的详细实施例。

20 本发明的目的也为作为新化学产物的上述定义的式 (II) 化合物，特别是 12-(氧基羰基咪唑基) 11-脱氧 10, 11-二脱氢 3-脱 [ (2, 6-二脱氧 3-C-甲基 3-O-甲基  $\alpha$ -L-己吡喃核糖基) 氧基] 6-O-甲基 3-氧代红霉素 2'-乙酰氧基 2 $\alpha$ -氟代。

下列实施例用于说明本发明，而不用用于限制本发明。

25 实施例 1：3-脱 [ (2, 6-二脱氧 3-C-甲基 3-O-甲基  $\alpha$ -L-己吡喃核糖基) 氧基] 6-O-甲基 3-氧代红霉素环 2'-三甲基硅烷氧基 2 $\alpha$ -氟代 11, 12-碳酸酯

30 于 -78℃ 下，将 1.27ml 1M 叔丁醇钾的 THF 溶液加至含有 685mg 3-脱- [ (2, 6-二脱氧 3-C-甲基 3-O-甲基  $\alpha$ -L-己吡喃核糖基) 氧基] 6-O-甲基 3-氧代红霉素环 2'-三甲基硅烷氧基 11, 12-碳酸酯和 10ml 无水 THF 的溶液中。于 -78℃ 搅拌 5 分钟，加入 389mg N-氟代-苯磺酰亚胺 (sulphonimide)。将该反应介质于 -78℃ 保持 3 小时，然后蒸发，加入 5ml 乙酸乙酯、5ml 水和 0.5ml 浓氢氧化铵。将反应介质于室温下维持 10 分钟，倾出，用水洗涤有机相，

接着干燥并蒸发。

NMR 250 MHz  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{H}_{13}$  (dd): 4.80;  $\text{NMe}_2$  (s): 2.11;  
 $\text{CH}_3\text{-C-F}$  (d): 1.65  $J=22$  Hz;  $\text{SiMe}_3$  (s): 0.02。

#### 实施例 1 原料产物的制备

5 于室温下, 将 6.14g 3-脱-[(2,6-二脱氧 3-C-甲基 3-O-甲基  $\alpha$ -L-己吡喃核糖基) 氧基] 6-O-甲基 3-氧代红霉素环 11,12-碳酸酯、660mg 咪唑、62ml 无水 THF 和 2.05ml 六甲基二硅氮烷搅拌 4 天, 接着蒸发并用二氯甲烷和磷酸钠溶解。搅拌 15 分钟, 然后倾出, 用二氯甲烷萃取, 干燥并蒸发。得到 5.02g 所需产物。

10 NMR 250 MHz  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{H}_{13}$  (dd): 4.80; 6-OMe: 2.51 (s),  $\text{NMe}_2$ : 2.11 (s);  $\text{SiMe}_3$ : 0.05。

实施例 2: 11-脱氧 10,11-二脱氢 3-脱[(2,6-二脱氧 3-C-甲基 3-O-甲基  $\alpha$ -L-己吡喃核糖基) 氧基] 6-O-甲基 3-氧代红霉素 2'-三甲基硅烷氧基 2 $\alpha$ -氟代

15 于  $-12^\circ\text{C}$ , 将 1.24ml 叔丁醇钾的 0.97M THF 溶液加至含有 668mg 11-脱氧 10,11-二脱氢 3-脱[(2,6-二脱氧 3-C-甲基 3-O-甲基  $\alpha$ -L-己吡喃核糖基) 氧基] 6-O-甲基 3-氧代红霉素 2'-三甲基硅烷氧基和 6.7ml 无水 THF 的溶液中。搅拌 5 分钟, 加入 378mg N-氟代-二苯磺酰亚胺。于  $-12^\circ\text{C}$  搅拌 10 分钟, 将该反应介质升至室温达 1 小时 30 分钟。分离并纯化, 得到 695mg 所需产物。

20 NMR 250 MHz  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{H}_{11}$  (s): 6.42;  $\text{H}_{13}$  (dd): 4.85; 6-OMe: 2.55 (s),  $\text{N}(\text{Me})_2$ : 2.12 (s);  $\text{CH}_3\text{-C-F}$  (d): 1.60  $J = 22\text{Hz}$ 。

#### 实施例 2 原料产物的制备

##### 阶段 A:

25 11-脱氧 10,11-二脱氢 3-脱[(2,6-二脱氧 3-C-甲基 3-O-甲基  $\alpha$ -L-己吡喃核糖基) 氧基] 6-O-甲基 3-氧代红霉素

将 8.722g 11-脱氧 10,11-二脱氢 3-脱[(2,6-二脱氧 3-C-甲基 3-O-甲基  $\alpha$ -L-己吡喃核糖基) 氧基] 6-O-甲基 3-氧代红霉

素 2'-乙酰氧基 (EP 596802) 和 350ml 无水甲醇的混合物搅拌 44 小时, 接着蒸发, 溶于二氯甲烷中, 干燥, 得到 8.794g 所需产物。  
NMR 250 MHz CDCl<sub>3</sub>: H<sub>11</sub> (s): 6.64; H<sub>13</sub> (dd): 4.99; H'<sub>1</sub>: 4.25 (d); 6-OMe (s): 2.87, 10 Me (s): 1.96 (s); N(Me)<sub>2</sub> (s): 2.25。

阶段 B: 11-脱氧 10,11-二脱氢 3-脱[(2,6-二脱氧 3-C-甲基 3-O-甲基 α-L-己吡喃核糖基)氧基] 6-O-甲基 3-氧代红霉素 2'-三甲基硅氧基

于室温下, 将含有 3.08g 前一阶段产物、340mg 咪唑、32ml 无水 THF 和 1.06ml 六甲基二硅氮烷的混合物搅拌 4 天, 接着蒸发至干, 用 60ml 二氯甲烷和 60ml 0.5M 磷酸钠的混合液溶解。将该反应混合物搅拌 15 分钟, 然后倾出, 用二氯甲烷萃取, 干燥并蒸发至干, 得到 3.345g 所需产物。

NMR 250 MHz CDCl<sub>3</sub>: H<sub>11</sub>: 6.61 (s); H<sub>13</sub> (dd): 4.92; 6OMe (s): 2.85; N(Me)<sub>2</sub>: 2.15 (s); SiMe<sub>3</sub> (s): 0.02。

实施例 3: 11-脱氧 10,11-二脱氢 3-脱[(2,6-二脱氧 3-C-甲基 3-O-甲基 α-L-己吡喃核糖基)氧基] 6-O-甲基 3-氧代红霉素 2'-乙酰氧基 2α-氟代

于 -8℃, 将 2.5ml 叔丁醇钾的 THF 溶液 (0.97M) 加至含有 1.224g 11-脱氧 10,11-二脱氢 3-脱[(2,6-二脱氧 3-C-甲基 3-O-甲基 α-L-己吡喃核糖基)氧基] 6-O-甲基 3-氧代红霉素 2'-乙酰氧基 (EP 596802) 和 10ml 无水 THF 的悬浮液中。加入 756mg N-氟代二苯-磺酰亚胺。于 -5℃ 搅拌 1 小时, 然后加入 10ml 饱和的碳酸氢盐水溶液和 10ml 乙酸乙酯, 于室温下搅拌 10 分钟, 接着过滤、洗涤、倾出、用水洗涤, 用乙酸乙酯再萃取、洗涤、干燥并过滤。经硅胶层析, 用含有 8% 的浓氢氧化铵 95-5 的二氯甲烷-甲醇混合物洗脱, 得到 623mg 所需产物。

NMR: H<sub>11</sub>: 6.47 (s); H<sub>13</sub>: 5.03 (dd); 6-OMe: 2.66 (s); N-Me<sub>2</sub>: 2.25 (s); CH<sub>3</sub>-C-F: 1.75 (d) J = 21.5 Hz。

应用于 11,12-二脱氧 3-脱[(2,6-二脱氧 3-C-甲基 3-O-甲基  $\alpha$ -L-己吡喃核糖基)氧基] 2 $\alpha$ -氟代 6-O-甲基 3-氧代 12,11-[氧基羰基[4-[4-(3-吡啶基)-1H-咪唑-1-基]丁基]亚氨基]红霉素 A

- 5            阶段 A: 11-脱氧 10,11-二脱氢 3-脱[(2,6-二脱氧 3-C-甲基 3-O-甲基  $\alpha$ -L-己吡喃核糖基)氧基] 6-O-甲基 3-氧代红霉素 2 $\alpha$ -氟代

10           将 5.476g 实施例 2 的产物、50ml THF 和 11.2ml 1M 四丁基氟化铵在 THF 中的混合物搅拌 3 小时 30 分钟。蒸发去除溶剂，加入 37ml 乙酸乙酯、37ml 水和 7.5ml 20%氢氧化铵。搅拌 10 分钟，然后倾出、用乙酸乙酯萃取、干燥、过滤并浓缩滤液至干。得到的产物经硅胶层析，用二氯甲烷-甲醇氢氧化铵混合物 99-1、然后 98-2、97-3、96-4、95-5 洗脱。得到 2.452g 所需化合物。

- 15           阶段 B: 11-脱氧 10,11-二脱氢 3-脱[(2,6-二脱氧 3-O-甲基  $\alpha$ -L-己吡喃核糖基)氧基] 6-O-甲基 3-氧代红霉素 2'-乙酰氧基 2 $\alpha$ -氟代

20           将 1.02g 阶段 A 的产物、10ml 二氯甲烷和 241 $\mu$ l 乙酸酐于搅拌下维持 3 小时。蒸发后，加入 10ml 水和 10ml 乙酸乙酯。将该反应介质置于室温、搅拌下 1 小时，然后倾出、干燥并蒸发。得到 1.01g 所需产物。

TLC 二氧化硅 二氯甲烷 95-甲醇 5 氢氧化铵，Rf: 0.14。  
NMR 250 MHz CDCl<sub>3</sub>: H<sub>11</sub> (s): 6.47; H'<sub>2</sub> (q): 4.75; N(Me)<sub>2</sub> (s): 2.22; CH<sub>3</sub>-CO-O (s): 2.05; CH<sub>3</sub>-C-F (d): 1.75; J = 22 Hz。

- 25           阶段 C: 12-(氧基羰基咪唑基) 11-脱氧 10,11-二脱氢 3-脱[(2,6-二脱氧 3-C-甲基 3-O-甲基  $\alpha$ -L-己吡喃核糖基)氧基] 6-O-甲基 3-氧代红霉素 2'-乙酰氧基 2 $\alpha$ -氟代

于 0℃，将 0.388g 羰基二咪唑和 24 $\mu$ l DBU 加至含有 1.01g

前一阶段产物和 10ml 无水 THF 的溶液中。蒸发去除 THF, 加入 10ml 水和 10ml 乙酸乙酯。将该反应混合物于搅拌下维持 10 分钟, 然后萃取、干燥并蒸发。得到 0.902g 所需粗品产物, 将其层析纯化, 用乙酸乙酯-三乙胺混合物 96-4 洗脱。得到 0.573g 所需产物。

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>): H<sub>11</sub>: 6.69 (s); H<sub>13</sub>: 5.55 (dd); 6-OMe: 2.62 (s); N-Me<sub>2</sub>: 2.25 (s); 10-Me: 1.90 (s)。

阶段 D: 2'-乙酰氧基 11,12-二脱氧 3-脱[(2,6-二脱氧 3-C-甲基 3-O-甲基 α-L-己吡喃核糖基)氧基]2α-氟代 6-O-甲基 3-氧代 12,11-[氧基羰基[4-[4-(3-吡啶基)1H-咪唑-1-基]丁基]亚氨基]红霉素 A

10

于 0℃下, 将 211mg 4-(3-吡啶基)1H-咪唑-1-丁胺、573mg 前一阶段的产物和 5ml 无水 THF 加在一起。加入 19μl DBU。将该反应混合物保持于冰箱中过夜。蒸发后, 加入 10ml 乙酸乙酯和 10ml 水。搅拌 10 分钟, 然后萃取、干燥并蒸发。得到 0.545g 所需粗品产物, 将其用于下一阶段。

15

阶段 E: 11,12-二脱氧 3-脱[(2,6-二脱氧 3-C-甲基 3-O-甲基 α-L-己吡喃核糖基)氧基]2α-氟代 6-O-甲基 3-氧代 12,11-[氧基羰基[4-[4-(3-吡啶基)1H-咪唑-1-基]丁基]亚氨基]红霉素 A

20

将前述产物溶于甲醇中。将该反应混合物于室温下搅拌 24 小时。获得的产物经硅胶层析纯化, 用乙酸乙酯-三乙胺的混合物 96-4 洗脱。蒸发后, 得到 189mg 所需产物。