

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07J 9/00

A61K 31/575 C07J 13/00



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 00814188.6

[45] 授权公告日 2004 年 7 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 1157404C

[22] 申请日 2000.10.12 [21] 申请号 00814188.6

[30] 优先权

[32] 1999.10.15 [33] US [31] 60/159,557

[86] 国际申请 PCT/DK2000/000578 2000.10.12

[87] 国际公布 WO2001/029061 英 2001.4.26

[85] 进入国家阶段日期 2002.4.12

[71] 专利权人 里奥药物制品有限公司

地址 丹麦巴勒鲁普

[72] 发明人 T·杜沃尔德 W·冯迪尼

审查员 韩 涛

[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

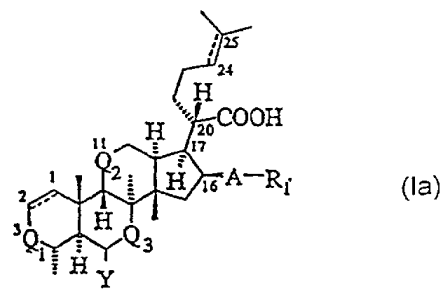
代理人 唐晓峰

权利要求书 5 页 说明书 46 页

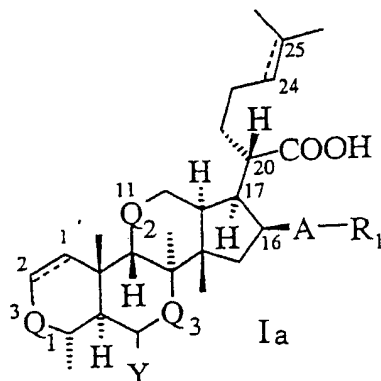
[54] 发明名称 新的梭链孢酸衍生物

[57] 摘要

本发明涉及用于治疗感染的药物组合物特别是
用于治疗皮肤感染或眼部感染的局部用组合物中使
用的新的 17, 20 - 二氢梭链孢酸衍生物 (Ia)。



1. 通式 Ia 的化合物



其中

Q_1, Q_2 是相同或不同的并且独立地代表 $-(CO)-$ 基团; $-(CHOH)-$ 基团; $-(CHOR)-$ 基团; 其中 R 代表具有 1-4 个碳原子的烷基或者具有 1-4 个碳原子的酰基; Q_3 代表 $-(CH_2)-$ 基团;

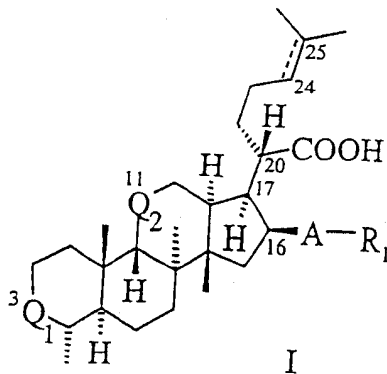
Y 代表氢, A 代表氧或硫原子;

R_1 代表具有 1-4 个碳原子的烷基, 具有 2-4 个碳原子的烯烃基, (C_1-C_6) 酰基, (C_3-C_7) 环烷基羰基或苯甲酰基, R_1 任选地被一个或多个卤原子和/或羟基, (C_1-C_5) 烷氧基或叠氮基取代;

C-1 和 C-2 之间的虚线表示原子用单键连接; C-24 和 C-25 之间的虚线表示原子用双键或单键连接;

和其药学可接受盐。

2. 根据权利要求 1 并且具有通式 I 的化合物



其中

Q_1 和 Q_2 是相同或不同的并且两者都代表 $-(CHOH)-$ 基团；或 $-(CO)-$ 基团；

A 代表氧或硫原子；

R_1 代表具有 1-4 个碳原子的烷基, (C_1-C_6) 酰基, (C_3-C_6) 环烷基羰基或苯甲酰基, R_1 任选地被一个或多个卤原子和/或羟基, 烷氧基或叠氮基取代；其中 C-24 和 C-25 之间虚线表示原子以双键或单键连接, 和其药学可接受盐。

3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 Q_1 和 Q_2 都代表



4. 根据权利要求 1 或 2 的化合物, 其中当 Q_1 和 Q_2 都代表



基团时, C-3 和 C-11 的立体化学分别是 $3\alpha-OH$ 和 $11\alpha-OH$, 并且携带 A 基团的 C-16 具有 (S) 构型, 表示为 16β 。

5. 根据权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 Q_1 或 Q_2 之一代表 $-(CO)-$ 。

6. 根据权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 A 代表氧。

7. 根据权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R_1 代表 (C_1-C_4) 烷基, 其任选地被一个或多个选自叠氮基, 羟基和选自氟, 氯和溴的卤原子的取代基取代。

8. 根据权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R_1 代表被一个或多个选自氟和氯的卤原子取代的 (C_1-C_4) 烷基。

9. 根据权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R_1 选自乙基, 2, 2, 2-三氟乙基, 2, 2, 2-三氯乙基, 2-叠氮基乙基, 2-羟基乙基, 丙基和异丙基, 1, 3-二氟-异丙基, 叔丁基, 乙酰基, 丙酰基, 氯代乙酰基和三氟乙酰基。

10. 根据权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R_1 选自乙基, 2, 2, 2-三氟乙基, 2-叠氮基乙基, 异丙基, 叔丁基和乙酰基。

11. 根据权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 C-24 和 C-25 之间的键

是双键。

12. 选自下面的式 I 的化合物:

17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

17(S), 20(S), 24, 25-四氢梭链孢酸,

11-脱氢-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

3-脱氢-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -丙酰氧基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -(3'-氯代丙酰氧基)-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -(2'-甲基丙酰氧基)-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -环丙基羰基氧基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -氯代乙酰氧基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -溴代乙酰氧基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -苯甲酰基氧基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -(4'-氟代苯甲酰基氧基)-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -环己基羰基氧基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -丙烯酰氧基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -异丙基硫基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -乙基硫基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -(2', 2', 2'-三氯乙基硫基)-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -叔丁基硫基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -甲氧基甲基硫基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -异丙基硫基-17(S), 20(S), 24, 25-四氢梭链

孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -乙酰基硫基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -苯甲酰基硫基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -乙氧基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -(2', 2', 2'-三氟乙氧基)-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -丙氧基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -异丙氧基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -(1', 3' -二氟异丙氧基)-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -甲氧基甲氧基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -(2', 2', 2'-三氯乙氧基)-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -(2' -叠氮基乙氧基)-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -(2' -羟基乙氧基)-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

和其药学可接受盐。

13. 根据权利要求 12 的选自 17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸钠盐和 17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸二乙醇胺盐的化合物。

14. 含有根据权利要求 1 的化合物的药物组合物, 单独含有所述化合物或者还含有药学可接受的无毒载体和/或助剂, 和任选地, 还有一种或多种其它治疗活性成分。

15. 含有 17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸的药物组合物, 单独含有所述化合物或者还含有药学可接受的无毒载体和/或助剂, 和任选地, 还有一种或多种其它治疗活性成分。

16. 局部用制剂形式的根据权利要求 14 或 15 的药物组合物。

17. 软膏形式的根据权利要求 16 的药物组合物。

18. 根据权利要求 1 的化合物在制备药物中的用途。

19. 根据权利要求 1 的化合物在制备用于全身性治疗炎症的药物中的用途。

20. 根据权利要求 1 的化合物在制备用于皮肤和/或眼炎症的局部治疗的药物中的用途。

21. 根据权利要求 20 的用途, 其中所述药物任选地含有一种或多种其它治疗活性成分。

22. 根据权利要求 20 或 21 的用途, 其中所述药物是要伴随一种或多种其它治疗活性成分施用。

新的梭链孢酸衍生物

发明领域

本发明涉及一系列新的 17, 20-二氢梭链孢酸衍生物, 涉及其盐和涉及其易水解的酯, 涉及这些化合物的制备方法, 涉及含有所述化合物的药物组合物, 和涉及这样的化合物在药物中的用途。特别地, 这些化合物表现出抗微生物活性, 因此它们对于治疗感染性疾病是有用的。本发明的化合物能够用于感染的全身治疗和与皮肤和眼部相关的感染的局部治疗。

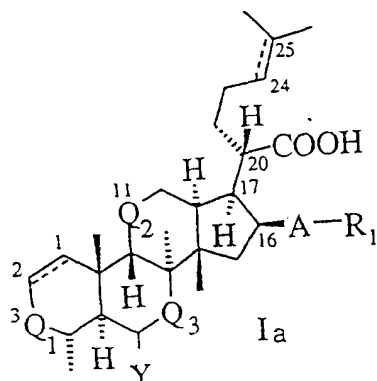
发明背景

梭链孢酸的抗菌性能是公知的。也已知结构变化可能引起这样的活性的显著降低或完全失去(参见 Godtfredsen 等, 药物化学杂志 (J. Med. Chem.), Vol. 9, p. 15-22, 1966)。直到现在一般接受的是连接侧链和四环环系的 C-17 和 C-20 碳原子之间的双键对于抗菌活性是必需的。将梭链孢酸 C-24 和 C-25 之间的双键还原为单键导致对该分子的抗菌活性的边际效应, 而产生四氢梭链孢酸的 C-17 和 C-20 之间的双键的另外的还原作用引起活性的几乎完全丧失。先前利用分别具有 17(R), 20(S) 和 17(R), 20(R) 构象的梭链孢酸或者其异构体光-梭链孢酸的催化氢化已经制备了四氢梭链孢酸系列的两种差向异构体(参见 von Daehne 等, 高等应用微生物 (Adv. Appl. Microbiol.) 25, p. 95-146, 1979, 并且在这里引作参考)。

发明概述

本发明的目的是提供具有抗微生物活性的梭链孢酸的半合成类似物。使用属于具有必需构象 17(S), 20(S) 的二氢-和四氢梭链孢酸系列的本发明的化合物实现所述目的, 所述化合物体外表现出高抗微生物活性和好的稳定性和药物动力学性质, 由此可以在人和动物感染的治疗中使用本发明的化合物。

本发明提供通式 Ia 的化合物:



其中

Q_1 , Q_2 和 Q_3 是相同或不同的并且独立地代表 $-(CO)-$ 基团; $-(CHOH)-$ 基团; $-(CHOR)-$ 基团; $-(CHSH)-$ 基团; $-(NH)-$ 基团; $-(CHNH_2)-$ 基团; 或 $-(CHNHR)-$ 基团, 其中 R 代表具有 1-4 个碳原子的烷基或者具有 1-4 个碳原子的酰基; 并且其中 Q_2 和 Q_3 也可以独立地代表 $-(CH_2)-$ 基团;

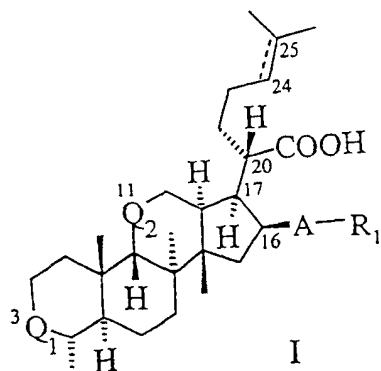
Y 代表氢, 羟基, 具有 1-4 个碳原子的烷基, 或者具有 1-4 个碳原子的酰基; A 代表氧或硫原子;

R_1 代表具有 1-4 个碳原子的烷基, 具有 2-4 个碳原子的烯烷基, (C_1-C_6) 酰基, (C_3-C_7) 环烷基羰基或苯甲酰基, R_1 任选地被一个或多个卤原子和/或羟基, 烷氧基或叠氮基取代; 和其药学可接受盐和其易水解酯。

在式 Ia 和下面的结构式中, 其中 C-1 和 C-2 和/或 C-24 和 C-25 之间的虚线表示相关原子通过双键或单键连接。

本发明的详细描述

本发明的优选化合物是式 I 的化合物



其中

Q_1 和 Q_2 是相同或不同的并且两种都代表 $-(CHOH)-$ 基团; $-(CO)-$ 基团; 或 $-(CHSH)-$ 基团;

A 代表氧或硫原子;

R_1 代表具有 1-4 个碳原子的烷基, 具有 2-4 个碳原子的烯烃基, (C_1-C_6) 酰基, (C_1-C_7) 环烷基羰基或苯甲酰基, R_1 任选地被一个或多个卤原子和/或羟基, 烷氧基或叠氮基取代; 和

其药学可接受盐和其易水解酯。

优选地, Q_1 和 Q_2 选自 $-(CO)-$ 和 $-(CHOH)-$ 。

本发明更优选的化合物是式 I 的化合物, 其中 Q_1 和 Q_2 都代表



基团; 或者 Q_1 或 Q_2 之一代表 $-(CO)-$; A 代表氧; R_1 代表 (C_1-C_4) 烷基, 任选地被一个或多个选自叠氮基, 羟基和选自氟, 氯和溴的卤原子的取代基取代, 或者 R_1 代表具有 1-4 个碳原子的酰基或苯甲酰基, 两者都任选地被一个或多个卤原子优选地选自氟和氯的基团取代。 R_1 优选选自乙基, 2, 2, 2-三氟乙基, 2, 2, 2-三氯乙基, 2-叠氮基乙基, 2-羟基乙基, 丙基和异丙基, 1, 3-二氟-异丙基, 乙酰基, 丙酰基, 氯代乙酰基和三氟乙酰基, 异丙基, 叔丁基和乙酰基。也优选其中 C-24 和 C-25 之间的键是双键的式 I 和 Ia 的化合物。

通过所述方法都能够制备的本发明的化合物的例子如下:

17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

17(S), 20(S), 24, 25-四氢梭链孢酸,

11-脱氢-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

3-脱氢-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -丙酰氧基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -(3'-氯代丙酰氧基)-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -(2'-甲基丙酰氧基)-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -环丙基羰基氧基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -氯代乙酰氧基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,
16-脱乙酰氧基-16 β -溴代乙酰氧基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,
16-脱乙酰氧基-16 β -苯甲酰基氧基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,
16-脱乙酰氧基-16 β -(4'-氟代苯甲酰基氧基)-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -环己基羰基氧基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -丙烯酰氧基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,
16-脱乙酰氧基-16 β -异丙基硫基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,
16-脱乙酰氧基-16 β -乙基硫基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,
16-脱乙酰氧基-16 β -(2', 2', 2'-三氯乙基硫基)-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -叔丁基硫基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -甲氧基甲基硫基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -异丙基硫基-17(S), 20(S), 24, 25-四氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -乙酰基硫基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -苯甲酰基硫基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -乙氧基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -(2', 2', 2'-三氟乙氧基)-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -丙氧基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -异丙氧基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -(1', 3' -二氟异丙氧基)-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -甲氧基甲氧基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -(2', 2', 2'-三氯乙氧基)-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -(2' -叠氮基乙氧基)-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

16-脱乙酰氧基-16 β -(2' -羟基乙氧基)-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸,

和其药学可接受盐和其易水解酯。

与其中 C-17 和 C-20 通过双键连接的天然梭链孢酸(1)相反, 这里及式 I 和 Ia 描述的所有的化合物在 C-17 和 C-20 之间具有单键。所述两个不对称碳原子的构象是 17(S) 和 20(S)。该差向异构体是只在 C-17 和 C-20 的构象上不同的四种可能的差向异构体中的一种, 并且生物学试验证明这是唯一表现出潜在活性的差向异构体。

本发明的化合物可以作为其本身或者以盐或容易水解的酯的形式(下文定义的)使用。这些化合物的盐特别是药学可接受盐, 例如碱金属盐和碱土金属盐, 例如钠盐, 钾盐, 镁盐或钙盐, 以及银盐和与碱的盐, 例如氨气或合适的无毒的胺, 例如低级烷基胺, 例如三乙胺, 羟基-低级烷基胺, 例如 2-羟基乙胺, 二-(2-羟基乙基)-胺, 环烷基胺, 例如二环己基胺, 或苄基胺, 例如 N,N'-二苄基乙二胺, 和二苄基胺。所述化合物的银盐特别用于局部处理。

本发明说明书中使用的术语“易水解的酯”指烷酰氧基烷基, 芳烷酰氧基烷基酯, 芳酰基氧基烷基酯, 例如乙酰氧基甲酯, 新戊酰氧基甲酯, 苯甲酰氧基甲酯和相应的 1'-氧基乙基衍生物, 或烷氧羰基氧基烷基酯, 例如甲氧羰基氧基甲酯和乙氧羰基氧基甲酯, 和相应的 1'-氧基乙基衍生物, 或者 lactonyl 酯, 例如 2-苯并[c]呋喃酮基酯, 或二烷基氨基烷基酯, 例如二乙基氨基乙酯。术语“易水解的酯”包括体内可水解的本发明的酯。这样的酯可以使用本领域技术人员公知的方法制备, 参见英国专利 No. 1490852, 这里引作参考。

除非另有说明, 本说明书中使用的下面的术语具有指出的定义, 也可参见 IUPAC 建议 1994<http://www.chem.qmw.ac.uk/iupac/class/>..

“烷基”指从烷烃通过从任何碳原子上去除一个氢原子而衍生的任何一价基团，并且包括具有特定碳原子数的分别是伯，仲和叔烷基的正常烷基(n-烷基)小类，包括例如(C₁-C₄)烷基，(C₁-C₃)烷基，(C₁-C₂)烷基，甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，仲丁基和叔丁基。烷烃指无环支链或直链的具有通式 C_nH_{2n+2} 的烃，其中 n 代表整数，因此全都由氢原子和饱和的碳原子组成。

“烯烷基”指具有特定碳原子数的一个或多个合适地为 E 或 Z 立体化学的碳-碳双键的直链或支链无环烃。该术语包括例如(C₂-C₄)烯烷基，优选(C₂-C₄)链烯基；(C₂-C₃)烯烷基，优选(C₂-C₃)链烯基；乙烯基；烯丙基；1-丁烯基；2-丁烯基；和 2-甲基-2-丙烯基。此外，“烯烷基”指具有至少一个三键的直链或支链炔烃基部分。该术语包括例如巴豆基和炔丙基。优选称之为链烯基的具有至少一个碳-碳双键的烯烷基。

“芳基”指通过从成环碳原子去除一个氢原子而从单环和多环芳香烃衍生的基团，例如邻-甲苯基，苯基，萘基。一个芳基中的碳原子数一般是 6, 7, 8, 9 或 10 个。

“酰基”概括地指式 R-CO-基团，其中 R 是如上定义的烷基，例如(C₁-C₆)酰基。

“烷氧基”概括地指式-OR 基团，其中 R 是如上定义的烷基，例如(C₁-C₅)烷氧基，(C₁-C₃)烷氧基，甲氧基，正丙氧基，叔丁氧基等。

“卤原子”指相同或不同的氟，氯，溴和碘；氟，氯和溴在本发明化合物中更有用。

“烷酰基”概括地指式-R-CO-基团，其中 R 是如上定义的烷基，例如(C₁-C₈)烷酰基，乙酰基，丙酰基，异丙酰基，丁酰基。“芳烷酰基”概括地指式-R(CH₂)_n-CO-基团，其中 R 是如上定义的芳基，n 是一个整数，优选选自 1, 2, 3 和 4。“芳酰基”概括地指式-R-CO-基团，其中 R 是如上定义的芳基。

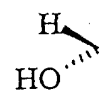
“烷酰基氧基烷基”或“芳酰基氧基烷基”概括地指式-CH₂-O-CO-R 基团，其中 R 代表(C₁-C₆)烷基或(C₆-C₈)芳基。芳基和烷基如上定义。

“烷氧羰基-”和“芳氧羰基”指式-CO-OR 基团或者“酰基氧基-”

指其中 R 是如上定义的烷基或芳基的 R-CO-O-。

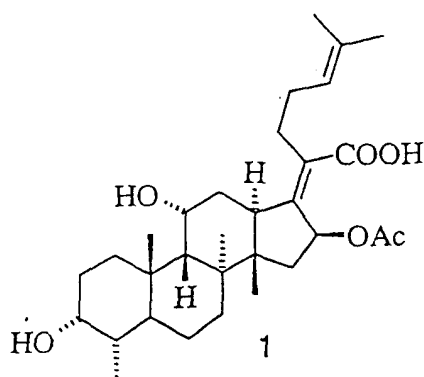
因为存在不对称碳原子, 所以根据本发明的化合物中有几个手性中心。几个不对称碳原子的存在在每个手性中心有几个 R 或 S 构型的立体异构体。通式 I 和 Ia, 和本说明书中所有的其它结构式(除非另有说明)理解为包括纯形式和作为混合物(例如立体异构体混合物)的所有的这样的立体异构体, 除了表达上指出构型。

在式 I 和 Ia 的化合物中, 一般来说优选的立体化学如下: 当 Q_1 和 Q_2

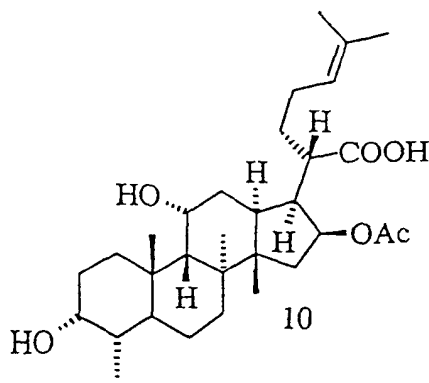
指  基团时, 式 I 和 Ia 的化合物中 C-3 和 C-11 的构型分别是 3α 和 11α 。携带 A 基团的 C-16 原子具有 (S)-构型, 下文指定为 16β 。在这里的结构式中, 平伏线指大致在该图平面中的键, 与该平面之上的原子键合的键显示具有该图平面中的楔形的箭头末端一个原子起始的黑体楔形; 显示与平面之下原子键合的键具有短的平行(楔形的)线。该平面之上的取代基为 β , 并且示为黑体楔形; 该平面之下的取代基为 α , 并且示为短的平行(楔形的)线。

生物活性

体外研究证明了本发明的化合物的抗细菌的高效力, 所述细菌包括葡萄球菌, 链球菌, 棒状杆菌和分枝杆菌。生物学试验证明 17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸(10)(化合物 101)的抗菌活性比得上梭链孢酸(1)的活性, 如从表 1 可见上述两种化合物抗几种细菌的 MIC 值。使用含有肉汤的液体培养基在微量滴定板上进行生物学试验。



梭链孢酸



17(S),20(S)-二氢梭链孢酸

表 1

细菌/菌株名称	注解	MIC 值 (90%抑制作用要求的 以微克/毫升表示的浓度)	
		化合物 101	梭链孢酸 (1)
金黄色葡萄球菌 (<i>S. aureus</i>) /1 Aus-pe	FusS, MRSA	1	1
金黄色葡萄球菌 (<i>S. aureus</i>) /ATCC29213	FusS, MSSA	1	1
金黄色葡萄球菌 (<i>S. aureus</i>) /22DK	FusS, MSSA	1	0.5
金黄色葡萄球菌 (<i>S. aureus</i>) /54USA-br	FusS, MSSA	8	8
粪肠球菌 (<i>E. faecalis</i>) /V583P. Cour.	VanR	16	16
白喉棒杆菌 (<i>C. diphtheria</i>) /62001		0.063	0.063
链球菌-gr. A/67011		64	16
链球菌-gr. B/61		>64	32
链球菌-gr. C/68		4	2
链球菌-gr. G/59		8	4
葡萄球菌/ 291-2*	FusS	1	1
葡萄球菌/ 379-2*	FusR	64	64
<i>P. acnes</i> /1060			
淋病奈瑟氏球菌 (<i>N. gonorrhoea</i>) /C1		0.5	0.125
脑膜炎 奈瑟氏球菌 (<i>N. meningitidis</i>) /K1		4	1
结核分枝杆菌 (<i>M. tuberculosis</i>) /R 498		1	0.25
		16	>16

FusS=梭链孢酸敏感；FusR=梭链孢酸抗性；MRSA=二甲氧基苯青霉素抗性金黄色葡萄球菌；MSSA=二甲氧基苯青霉素敏感金黄色葡萄球菌；VanR=万古霉素抗性。*凝固酶阴性。

本发明的其它化合物表现出抗几种细菌的高体外活性。表2证明这些化合物中的一些相对梭链孢酸的抗菌活性，表2给出了本发明的化合物的MIC值。使用的方法是欧洲药典第三版(1997)中测定抗生素效力的方法。这是一种琼脂扩散方法，其中向琼脂腔中加入相同体积的试验溶液。抑制作用带是使用的梭链孢酸类似物的浓度的函数。用梭链孢酸(1)作为参照物质进行所有的试验。由于使用的实验方法不同，表2的结果与表1的结果不同。

表2

菌株	MIC 值 (90%抑制作用要求的 以微克/毫升表示的浓度)						
	梭链孢酸 (1)	101	102	105	113	123	128
金黄色葡萄球菌 (S. aureus) ATCC6538P	0.013	0.002	0.016	0.22	16	0.02	0.26
金黄色葡萄球菌 (S. aureus)* Leo id. CJ232	0.012	0.003	0.12	0.24	16	0.005	>64
金黄色葡萄球菌 (S. aureus)** Leo id. CJ234(R)	0.01	0.001	0.009	0.063	16	0.007	>64
金黄色葡萄球菌 (S. aureus) ATCC2977	0.01	0.001	0.02	0.19	16	0.02	0.19
Strep. epidermis A. ATCC12228	0.01	0.001	0.015	0.08	>64	0.5	0.5
粪肠球菌 (Strep. faecalis) ATCC10541	4.9	3.7	MIC>64	>64	>64	16	16
屎肠球菌*** (Strep. faecium) Leo id. E119(P)	2.7	1.2	3.9	3.9	>64	16	16
链球菌属 Gr. B Leo id. EF6	4.9	3.5	3.4	>64	4	16	16

MRSA**MRSA 和利福平抗性青霉素抗性**

此外,与包含 17, 20 双键的相应化合物例如梭链孢酸相比,本发明的化合物具有几个优点:

式 I 和 Ia 的化合物化学上更稳定,可能是由于饱和 17, 20 键更低的酸性和不存在羧酸与碳-碳双键的结合。

式 I 和 Ia 的化合物当暴露于阳光时更不容易降解。

式 I 和 Ia 的化合物在溶液中更稳定:下面给出的式 10 的化合物的乙醇溶液在 0℃下贮存 1 个月保持>80%的最初活性,而相应的梭链孢酸溶液只保持大约 70%的最初活性。

式 I 和 Ia 的化合物更具亲脂性因此更适合局部用制剂。

作为半合成的式 I 的化合物可以从其另外不适合制药目的的相对粗梭链孢酸粗原料制备。

本说明书中自始至终使用下面标准缩写:

AcOH=乙酸

Ac₂O=乙酸酐

Ac=乙酰基

Bu=正丁基

^tBu, tBu=叔丁基

Et=乙基

Ether=乙醚

Me=甲基

MOM=甲氧基甲基

MOMO=甲氧基甲基-O

Ph=苯基

TBAF=四正丁基铵氟化物

TBS=叔丁基二甲基甲硅烷基

TBSCl=叔丁基二甲基甲硅烷基氯

THF=四氢呋喃

TLC=薄层色谱

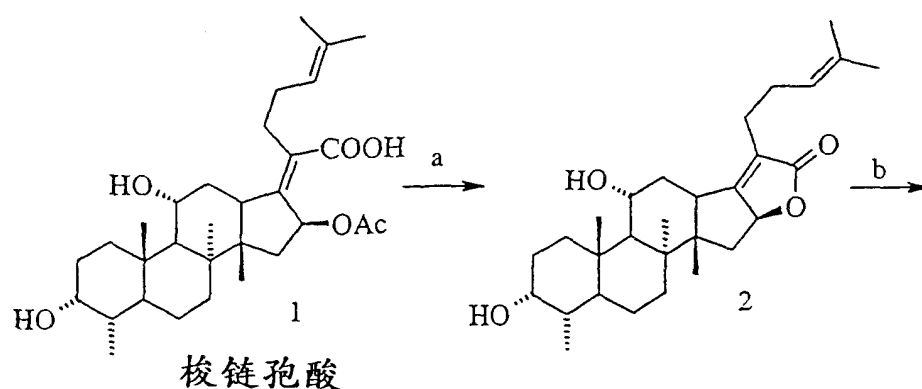
TMS=三甲基甲硅烷基

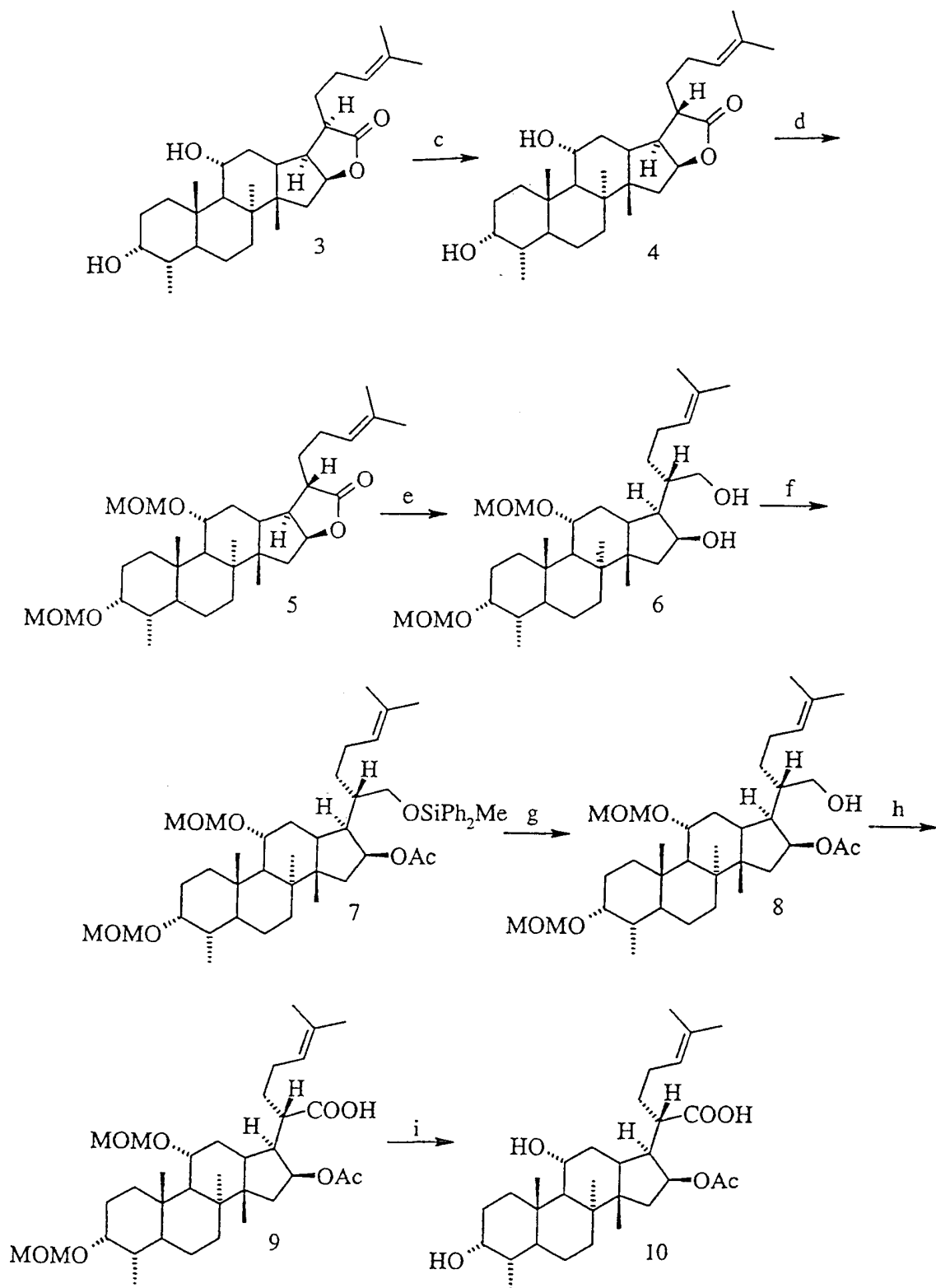
本发明的化合物的制备

按照下面图示 1 给出的顺序从天然存在的梭链孢酸起始可以制备 17S, 20S-二氢梭链孢酸(10): 首先通过脱酰基之后进行酸化将梭链孢酸(1)转化为内酯(2)。在甲醇水溶液中用 NaBH_4 还原(2)中 C-17 和 C-20 之间的双键使在该分子的 α -面起顺式反应得到内酯(3)。通过在 28% 氢氧化钠水溶液存在下加热内酯(3)定量获得 C-20 处的转化。接着将内酯(4)中的 C-3 和 C-11 处的羟基保护为甲氧基甲基(MOM)醚。用 LiAlH_4 还原保护的內酯(5)得到二元醇(6), 其首先用二苯基甲基甲硅烷基将 C-21 处伯羟基选择性保护, 接着将 C-16 处的羟基酰化。使用用乙酸缓冲的四丁基氟化物(TBA^+F^-)将(7)脱甲硅烷基作用之后, 可以首先用 Dess-Martin 高碘烷(periodinane)将(8)中的自由羟基氧化为醛, 并且进一步用亚氯酸钠氧化为羧酸(9)。在最后步骤中通过在水二氯甲烷中用三甲基甲硅烷基溴(TMSBr)处理通过(9)中 MOM 基团的裂解获得化合物(10)。

式 10 的化合物是本发明的化合物(化合物 101), 并且还是下文描述的相应于式 I 的类似物的一般起始化合物。

图示 1

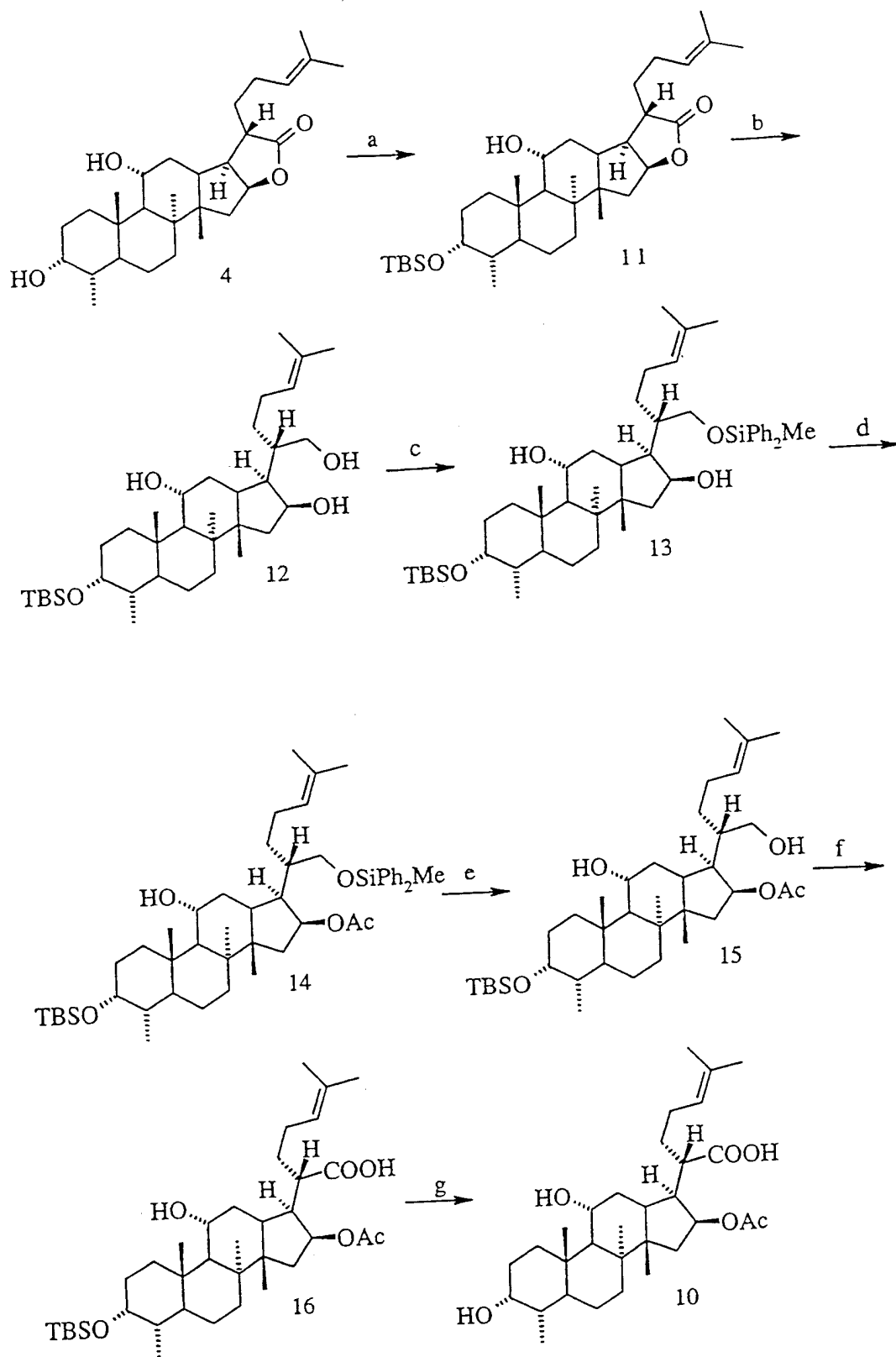




a) 乙醇中的 NaOH 水溶液, 回流; AcOH; b) 甲醇中的 NaBH_4 水溶液; AcOH ; c) 乙醇中的 NaOH 水溶液 (28%), 回流 ; d) 二异丙基乙基胺, MOMCl, CH_2Cl_2 , 回流 ; e) LiAlH_4 , THF, 回流 ; f) (i) Ph_2MeSiCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$; (ii) Ac_2O /吡啶 ; g) TBA^+F^- , AcOH, THF, 回流 ; h) (i) Dess-Martin 高碘烷 (periodinane), CH_2Cl_2 /吡啶 ; (ii) NaClO_2 , 叔丁醇 ; i) TMSBr , CH_2Cl_2 .

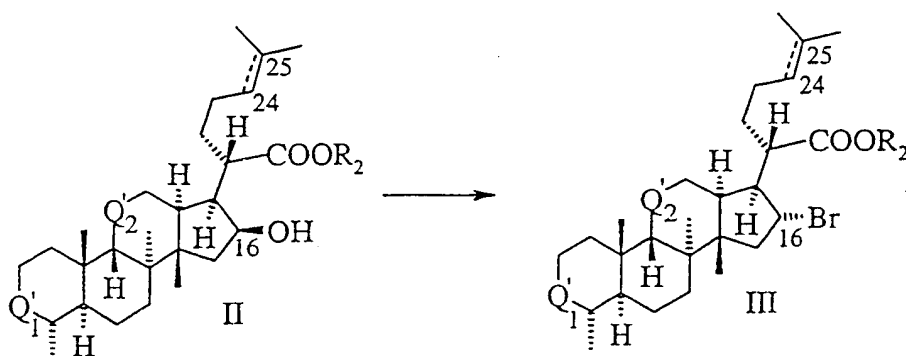
另外可使用 TBS 保护基团保护化合物 4 中的 3-羟基官能团而不保护 11-羟基也可以制备化合物 101。然后以相应于图示 1 所示方式使 TBS 保护的化合物 11 (图示 2) 反应。通过用稀释的氢氟酸处理化合物 16 实现 TBS 基团的最后裂解, 得到式 10 的化合物 (化合物 101)。

图示 2

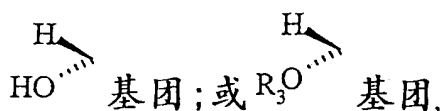


a) 咪唑, TBSCl, CH_2Cl_2 ; b) LiAlH_4 , THF, 回流; c) Ph_2MeSiCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C ; d) Ac_2O /吡啶; e) TBA^+F^- , AcOH , THF, 回流; f) (i) Dess-Martin 高碘烷 (periodinane), CH_2Cl_2 /吡啶; (ii) NaClO_2 , 叔丁醇; g) HF 水溶液, 乙腈/THF.

通过包括其中如下所述通式 II 的化合物被转化为式 III 的 16-溴代化合物的第一步的方法可以制备通式 I 的化合物。



其中式 Q_1' 和 Q_2' 代表 $-(\text{CO})-$ 基团,

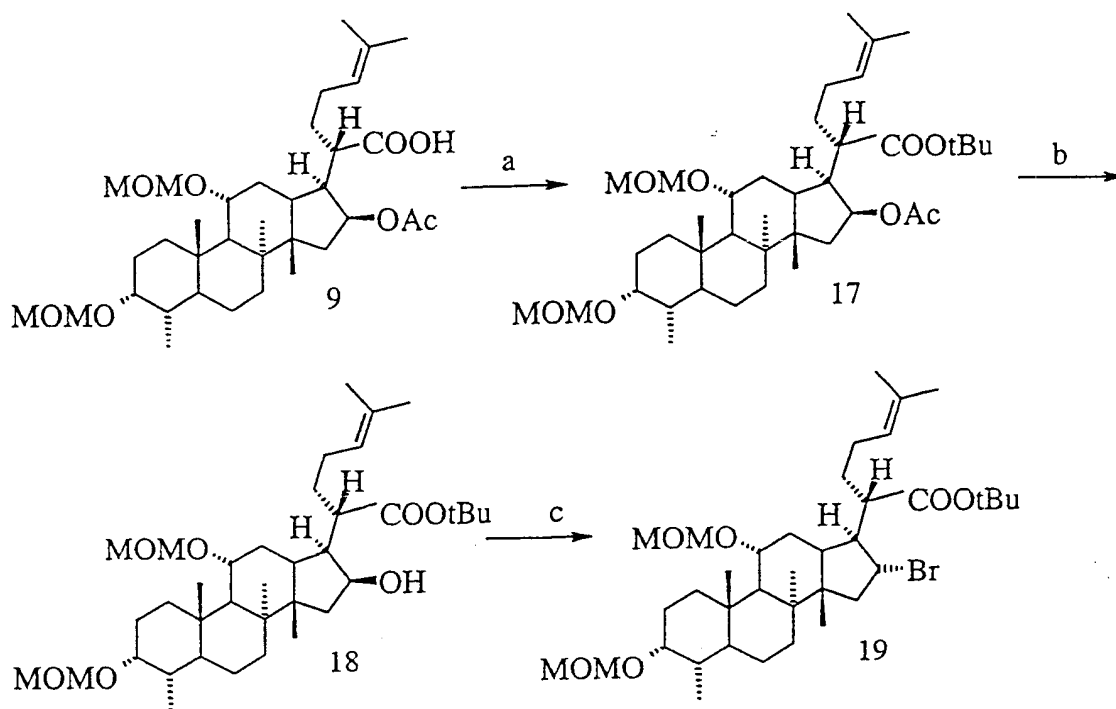


R_3 代表一般保护基, 例如烷酰基, 芳烷酰基, 烷酰基氧基烷基或芳酰基, 或者烷基, 氧基烷基, 芳基或氧基芳基取代的三取代甲硅烷基; R_2 是具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基, 例如甲基, 乙基, 叔丁基, 未取代或取代的芳烷基, 例如苄基, 硝基苄基, 烷酰基甲基或芳酰基甲基, 例如丙酮基或苯甲酰甲基, 烷酰基氧基烷基, 或芳酰基氧基烷基, 例如乙酰氧基甲基, 新戊酰基氧基甲基或苯甲酰基氧基甲基, 烷氧基甲基或氟基甲基, 烷基, 链烯基, 氧基烷基, 氧基链烯基, 芳基或氧基芳基取代的甲硅烷基, 例如三乙基硅, 三异丙基硅, 二苯基甲基硅, 叔丁基二甲基硅, 叔丁基二苯基硅, 叔丁氧基二苯基硅; C24 和 C-25 之间的虚线具有上述定义。

通过在惰性溶剂中, 例如在乙醚, 四氢呋喃或二甲基甲酰胺中, 在或低于室温下, 使式 II 的化合物与四溴甲烷/三苯基膦或者与 N,N-二甲基亚甲酰胺溴反应进行转化 (参见 von Daehne, W. 和 Rasmussen, P., 1975, GB 专利 No. 1523803)。

通过从文献得知的方法(参见 GB 专利 No. 1490852 和 GB 专利 No. 1523803)或者通过类似方法,从图示 1 中的化合物起始制备式 II 的化合物。式 III 的起始化合物可以例如从式 10 的化合物制备或者更方便地从式 9 的化合物制备,如图示 3 所示。

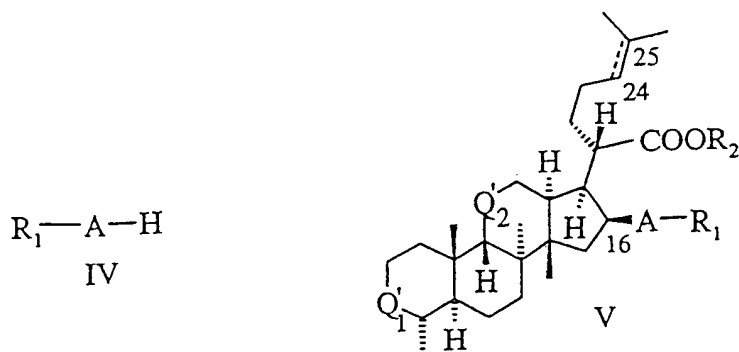
图示 3



a) 乙酸 N,N-二甲基甲酰胺-二-叔丁酯, 苯, 回流; b) 2N 氢氧化钠水溶液, EtOH; 回流;

b) CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂.

在下一步中,式 III 的中间体与式 IV 的化合物反应,在 C-16 处转化构型,生成式 V 的化合物:



其中 Q_1' , Q_2' , A, R_1 , R_2 和 C-24 和 C-25 之间的虚线具有上述定义。根据从文献得知的方法进行转化 (参见 von Daehne, W. 和 Rasmussen, P., 1975, GB 专利 No. 1523803)。当式 V 中的 A 代表氧并且 R_1 与酰基不同时, 式 IV 的反应化合物优选用作溶剂并且在银盐或汞盐例如碳酸银, 三氟乙酸银或乙酸汞, 或者一种碱, 例如碳酸钾, 碳酸氢钠或 (C_1-C_5) 醇化钠, 优选甲醇钠或乙醇钠的存在下在室温下或者稍高的温度下进行反应。如果式 V 中的 A 代表硫并且 R_1 与酰基不同, 则在惰性有机溶剂优选乙醇或二甲基甲酰胺中, 在一种碱, 例如氢氧化钾或氢化钠的存在下在室温下或者低于室温下或稍高的温度下进行反应。

当式 V 中的 A 代表氧并且 R_1 代表酰基时, 在惰性溶剂例如苯中在室温下或者稍高的温度下与式 IV 化合物的相应银盐进行反应。当式 V 中的 A 代表硫并且 R_1 代表酰基时, 则式 IV 的反应化合物优选作为它们的钾盐或钠盐使用, 并且优选在惰性溶剂例如二甲基甲酰胺中, 在室温下进行反应。

通过与式 IV 的羧酸的反应性衍生物例如酰氯或酸酐反应能够从式 II 的化合物制备其中 A 代表氧和 R_1 代表 (C_1-C_6) 酰基或苯甲酰基的式 V 的化合物。该反应在惰性溶剂例如二甲基甲酰胺或吡啶中在室温下在碱优选吡啶的存在下进行。

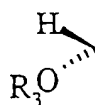
在最后步骤中, 根据 Q_1' , Q_2' , R_1 和 R_2 的性质, 或者在甲醇或乙醇水溶液中在碱例如氢氧化钠或氢氧化钾或碳酸盐存在下, 或者在四氢呋喃水溶液中在酸例如盐酸或对甲苯磺酸存在下, 通过水解, 能够将式 V 的化合物转化为式 I 的化合物。

其中 Q_1' , Q_2' 代表下面基团



或者 $-(CO)-$ 和 R_2 代表容易水解的酯基的式 V 的化合物不用进一步转化本发明的化合物。

其中 Q_1' 和/或 Q_2' 代表下面基团



或者 $-(CO)-$, 和 R_3 代表烷酰基, 烷氧基烷基, 芳烷酰基或芳酰基的式

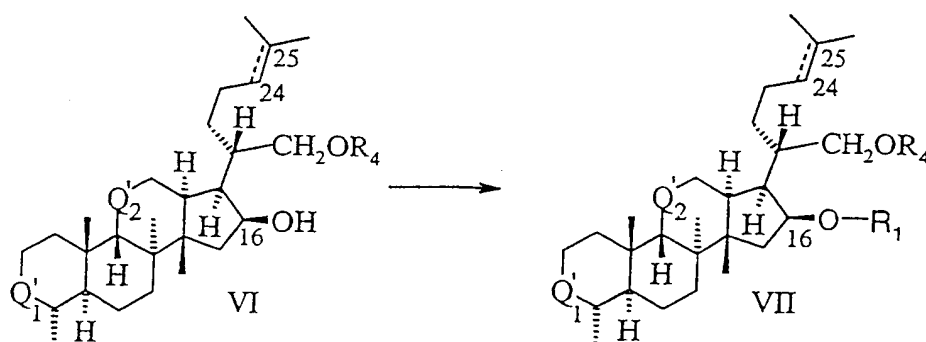
V 的化合物通过在酸例如盐酸, 乙酸和对甲苯磺酸存在下在甲醇, 乙醇或 THF 水溶液中水解, 或者在路易斯酸例如三甲基甲硅烷基溴化物的存在下在无水非质子有机溶剂例如二氯甲烷中水解, 能够转化为本发明的化合物。如果 R_3 代表烷氧基或芳基氧基, 则通过在碱例如氢氧化钠或氢氧化钾或碳酸盐的存在下在甲醇或乙醇水溶液中水解, 能够将式 V 的化合物转化为本发明的化合物。

通过还原也可以将其中 Q_1' , Q_2' 各自代表下面基团



或者 $-(CO)-$ 和 R_2 代表未取代的或取代的苄基, 氰基甲基, 烷酰基甲基或芳酰基甲基的式 V 的化合物转化为式 I 的化合物。在其中 R_2 代表苄基或氰基甲基的情况下, 优选催化氢化, 而当 R_2 代表丙酮基, 苯甲酰甲基或三氯乙基时可以在乙酸中使用锌进行还原。当 R_2 是取代的甲硅烷基时可以利用使用稀释酸的酸解, 所述酸是盐酸, 乙酸或甲苯磺酸或氟化物辅助裂解, 例如使用乙腈中的氟化氢或 THF 中的四丁基氟化铵。

或者通过下面的方法可以制备其中 A 代表氧的通式 I 的化合物, 所述方法包括如下所述其中将通式 VI 的化合物转化为式 VII 的 16-酰氧基或 16-O-烷基化合物的第一步骤:



其中式 Q_1' , Q_2' , R_1 和 C-24 和 C-25 之间的虚线具有上面确定的定义; 和 R_4 代表一般保护基团例如烷酰基, 芳烷酰基, 烷酰基氧基烷基或芳酰基, 或者烷基, 氧基烷基, 芳基或氧基芳基取代的三取代甲硅烷基。

R_4 优选是甲硅烷基保护基, 例如二苯基甲基甲硅烷基或叔丁氧基二

苯基甲硅烷基, 或者酰基保护基, 例如乙酰基或新戊酰基。

对于其中 R_1 代表如上定义的烷基的式 VII 的化合物, 根据本领域技术人员公知的醚制备的一般方法通过使式 VI 的化合物与烷基卤化物或 alkyltriflate 反应进行转化。

对于其中 R_1 代表酰基的式 VII 的化合物, 根据本领域技术人员公知的一般酰化方法通过在弱碱存在下使式 VI 的化合物与酰基卤或相应的酸酐反应进行转化。通过首先通过公知方法去除 R_4 保护基并且然后通过图示 2 中描述的相同反应步骤 f 和 g 或者通过相关方法, 将式 VII 的化合物转化为式 I 的化合物。

通过本领域技术人员公知的氧化方法, 从其中 Q_1 和 Q_2 都代表基团



的式 I 的相应的化合物, 也能制备其中 Q_1 和/或 Q_2 代表 $-(CO)-$ 的式 I 的化合物。

本发明进一步涉及制备式 I 的化合物的方法, 其中在浓氢氧化钠存在下通过加热这里的式 3 的内酯定量获得 C-20 的转化。

通过文献描述的方法用公知方法可以制备是 I 和 Ia 的化合物的容易水解的酯。

通过还原作用, 例如通过使用催化剂例如钨或铂的催化氢化, 可以从相应的不饱和类似物制备其中 C-24 和 C-25 通过单键连接的本发明的化合物。象蜡黄酸和头孢菌素 P_1 这样的化合物可以被用作制备通式 Ia 的其它化合物中的起始物。

通过文献公知的方法(参见 GB 专利 1490852 和 GB 专利 1523803)或者通过类似方法从图示 1 的化合物起始制备式 II 的化合物。式 III 的起始化合物例如可以如图示 3 所示从式 10 的化合物或者更方便地从式 9 的化合物制备。

本发明的进一步目的是提供在人或兽医应用中治疗感染疾病中有用的药物组合物。

从该目的来看, 本发明的组合物含有作为活性成分的至少一种选自

包括其可接受盐和易水解酯的式 Ia 和式 I 的化合物(下文称之为活性成分), 和可接受药物载体和/或稀释剂。

在所述组合物中, 治疗活性物质与载体的比例是 0.5%至 95%重量比。所述组合物可以制备成各种存在的药物形式例如颗粒, 片剂, 丸剂, 糖衣丸, 栓剂, 胶囊, 缓释片剂, 悬浮液, 注射剂, 并且可以装入小瓶或试管或类似容器。适合口服, 经肠, 肠胃外或局部给药的制药用有机或无机固体或液体载体和/或稀释剂可以用来制备含有本发明化合物的组合物: 水, 明胶, 乳糖, 淀粉, 硬脂酸镁, 滑石, 植物油和矿物油和脂肪, 苯甲醇, 树胶, 聚亚烷基二醇, 凡士林, 可可脂, 羊毛脂和其它乳化剂, 用于改变渗透压的盐或用于保证组合物的合适的 pH 值的缓冲液可以用作助剂。

此外, 所述组合物可以含有在感染疾病的治疗中可以适当地与本发明的化合物一起施用的其它治疗活性成分, 例如其它合适的抗生素, 特别是可以提高活性和/或防止产生抗药性的抗生素。这样的抗生素包括青霉素, 头孢菌素, 四环素, 利福霉素, 红霉素, 林可霉素, 克林霉素和氟代喹诺酮。可以有利地与本发明的化合物组合施用的其它化合物, 特别是在局部用制剂中, 包括, 例如皮质甾类, 例如氢化可的松或氟羟脱氢皮质甾醇。或者, 这样的另外的治疗活性成分可以伴随(同时或依次)本发明的组合物施用。

对于颗粒, 片剂, 胶囊或糖衣丸, 本发明的药物组合物适当地含有 25%-98%本发明的活性物质, 在口服悬浮液中, 相应的量适当地是 2%-20%活性成分。

当以与药学可接受无毒碱的盐的形式施用化合物时, 为了获得特定的合适的吸收速度, 优选的盐例如是易水解或在水中微溶的盐。

如上所述, 式 I 和 Ia 的化合物及其盐可以制备成存在的药学形式, 包括悬浮液, 软膏和霜剂: 用于口服治疗的药物制剂也可以是活性成分本身或在水中难以溶解的药学可接受盐的形式的悬浮液的形式, 所述制剂含有 20-100 毫克/毫升赋形剂。用于局部处理的药物制剂可以是含有占制剂 0.5-50%量的活性成分的软膏或霜剂形式。由于本发明化合物对光照的稳定性和相对亲脂性, 局部用制剂是良好的。

本发明的另一个目的是选择本发明化合物的剂量,可以施用该剂量使得实现期望的活性而没有自发性第二作用。在对人的全身治疗中,(对成人)根据式 I 的化合物计算的以含有不少于 50 毫克至多 1000 毫克,优选 200-750 毫克的剂量形式方便地施用化合物及其盐。

术语“剂量单位”指单元剂量,即单一剂量,其能对患者施用,并且容易操作和包装,保持为含有活性物质本身或者其与固体或液体制药稀释剂或载体的混合物的物理和化学稳定的单位剂量。

在剂量单位形式中,可以以适当间隔一天施用化合物一次或多次,但是总是取决于患者的状况,并且根据药剂师给出的说明。

因此,在全身性治疗中,日剂量优选是 0.5-3 克活性成分的量。

与局部用相关的术语“使用单位”指单元剂量,即单一剂量,其能对患者局部施用,在应用中,每平方厘米感染面积使用 0.毫克至 10 毫克,优选 0.2 毫克至 1 毫克有关的活性成分。

如果组合物是注射用的,可以提供含有活性成分的肠胃外可接受含水或含油可注射溶液或分散液作为剂量单位的密封安瓿,小瓶或类似容器。

肠胃外用制剂特别用于治疗其中期望对治疗快速响应的症状。在患有炎症疾病的患者的持续治疗中,由于当口服给予药物时获得延长的作用,片剂或胶囊可以是合适的药物制剂形式,特别是缓释片剂形式。

在对炎症疾病的治疗中,这样的片剂有利地含有如上所述其它活性成分。

本发明的另一个目的是提供治疗患有炎症疾病的患者的方法,该方法包括对患者每天给药 1-3 次施用 0.03 克-0.7 克/千克体重,优选每天 0.5 克-3 克式 I 或 Ia 的化合物或者等价量的式 I 或 Ia 的化合物的如上定义的盐。优选地,以如上所述剂量单位形式给予活性成分。

在下面非限制性制备和实施例中进一步描述本发明。

制备和实施例

概述

所有的熔点都是未校正的。对于 ^{13}C 核磁共振 (NMR) 谱 (75.6MHz), 除非另有说明, 对于相对于内标四甲基硅烷 ($\delta=0.00$) 或氘氯仿 (对于 ^{13}C NMR $\delta=76.81$) 的氘氯仿溶液, 引用化学位移值 (δ) (ppm)。在硅胶上进行层析, 使用乙酸乙酯和低沸点石油醚作为洗脱剂。通过在使用之前几天使贮存分析纯溶剂经过 4 埃分子筛制备无水溶剂。

制备

制备 1: 16-脱乙酰基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸内酯 (4)

在 100 毫升乙醇中溶解内酯 3 (20.2 克, 44mmol) 并且加入 28% 的氢氧化钠水溶液 (100 毫升)。将得到的黄色溶液在 60°C 下加热 1 小时。使反应混合物保持室温并且用浓乙酸将混合物酸化至 pH4, 得到几乎无色的溶液。连续搅拌下缓慢加入水 (大约 100 毫升) 直到沉淀出无色晶体。在室温下持续搅拌过夜, 并且通过过滤收集晶体, 得到 20.0 克 16-脱乙酰基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸内酯 (4)。从甲醇-水中重结晶得到 18.5 克, 熔点 $167-169^\circ\text{C}$ 。

^{13}C NMR (CDCl_3): 181.0, 132.9, 122.9, 84.2, 71.4, 68.7, 49.7, 48.7, 46.8, 42.4, 41.4, 40.0, 38.8, 37.4, 36.6, 36.1, 33.9, 33.0, 32.9, 30.4, 30.0, 25.7, 25.7, 23.8, 22.6, 21.0, 17.8, 17.5, 16.0。

制备 2: 3, 11-双-O-甲氧基甲基-16-脱乙酰基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸内酯 (5)

氩气下在烘箱干燥过的装有冷凝器的两口圆底烧瓶中将内酯 (4) (34.3 克, 75mmol) 溶解于无水二氯甲烷 (350 毫升)。加入 N,N-二异丙基乙胺 (52.3 毫升, 300mmol), 并且将得到的溶液在室温下搅拌 5 分钟, 然后用注射器缓慢注射加入甲氧基甲基氯 (22.8 毫升, 300mmol)。室温下将反应混合物搅拌 15 分钟后回流直到根据 TLC 监测反应完全 (大约 4 小时)。使反应混合物保持室温并且用 650 毫升二氯甲烷转移到分液漏斗中。依次用水 (500 毫升), 饱和的碳酸氢钠 (500 毫升), 两次水 (2X200 毫升) 和两次盐水 (2X500 毫升) 洗涤有机溶液。用无水硫酸钠干燥有机溶液, 真空下浓缩, 得到黄色油状物, 静置下结晶。将晶体化合物从热甲醇 (200 毫升) 中重结晶。过滤收集无色晶体, 得到 31.5 克

3, 11-双-0-甲氧基甲基-16-脱乙酰基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸内酯(5), 熔点 123-125℃。将母液结晶进一步提供 6.5 克相同化合物, 熔点 119-121℃。

^{13}C NMR(CDCl_3): 180.9, 132.8, 123.0, 97.6, 95.3, 84.3, 77.7, 77.2, 55.8, 55.4, 50.1, 48.5, 47.1, 42.6, 41.6, 40.0, 39.4, 37.1, 36.9, 36.4, 34.0, 32.3, 30.2, 30.1, 26.8, 25.9, 25.7, 23.3, 23.1, 21.3, 17.8, 17.7, 16.1.

制备 3:16 β , 21-二醇(6)

氩气下在烘箱干燥过的装有冷凝器的两口圆底烧瓶中将氢化铝锂(3.8 克, 100mmol)悬浮于无水 THF(175 毫升)。以引起温和回流的速度向搅拌的悬浮液加入内酯(5) (26.7 克, 48.9mmol)的无水 THF(150 毫升)溶液。该反应混合物在剧烈搅拌下回流 3 小时后使保持室温。用乙酸乙酯(125 毫升)破坏过量的氢化铝锂然后缓慢加入水(125 毫升)。用稀盐酸将得到的悬浮液酸化至 pH5。用乙酸乙酯(1000 毫升)和水(750 毫升)将悬浮液转移到分液漏斗中。将两层充分振摇并分离。用乙酸乙酯(1000 毫升)萃取含水层并且用盐水(2X500 毫升)将合并的有机层洗涤两次。用无水硫酸钠干燥有机层并且真空下浓缩, 得到 26.6 克基本纯的标题化合物二醇(6), 为无色粉末。通过从热甲醇重结晶获得分析纯样品, 熔点 120-131℃。

^{13}C NMR, (CDCl_3): 131.5, 124.5, 97.3, 95.3, 78.0, 77.3, 74.7, 64.8, 55.7, 50.5, 49.1, 48.5, 43.5, 41.3, 40.5, 39.5, 36.9, 36.6, 32.0, 31.8, 31.4, 30.0, 26.8, 25.9, 25.7, 23.5, 22.9, 21.5, 18.6, 17.7, 16.1.

制备 4:21-二苯基甲基甲硅烷基-保护的 16 β , 21-二醇(7)

氩气下在烘箱干燥过的两口圆底烧瓶中将二醇(6) (5.5 克, 10mmol)溶解于无水二氯甲烷(50 毫升)和三乙胺(2.8 毫升, 20mmol)。经 15 分钟向冷却的溶液加入二苯基甲基氯甲硅烷(2.3 毫升, 11mmol)的无水二氯甲烷(20 毫升)溶液, 使得温度不超过 0℃, 并且持续搅拌 15 分钟。依次用饱和的碳酸氢钠(100 毫升), 水(100 毫升)和盐水(100 毫升)洗涤有机溶液。用无水硫酸钠干燥有机溶液, 减压下蒸发溶剂, 得到 9 克

无色浆液。该粗混合物不用纯化即通过溶解于吡啶(15 毫升)和乙酸酐(15 毫升)而酰化。在塞好的瓶子中将得到的反应混合物在室温下搅拌过夜。然后真空下浓缩反应混合物,得到浅黄色油状物。使用乙酸乙酯和低沸点石油醚的混合物作为洗脱剂进行柱层析之后得到 6.2 克基本纯的标题化合物(7),为无色浆液。

^{13}C NMR, (CDCl_3): 170.1, 134.2, 129.5, 127.6, 124.6, 97.1, 95.0, 77.6, 77.1, 77.0, 64.9, 55.5, 55.1, 50.0, 48.3, 42.5, 40.9, 40.6, 38.9, 36.7, 36.3, 36.2, 31.7, 31.2, 30.3, 29.8, 26.6, 25.6, 25.5, 23.1, 22.8, 21.2, 21.1, 17.8, 17.5, 15.9, 14.0, -3.3.

制备 5: 16-乙酸 16 β , 21-二酯(8)

21-二苯基甲基甲硅烷基-保护的 16 β , 21-二醇(7) (6.2 克, 7.9mmol) 溶解于四氢呋喃(100 毫升)和冰醋酸(0.75 毫升)中。向该溶液中加入四丁基氟化铵水合物(4 克, 15.8mmol), 并且将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟。然后用 200 毫升乙酸乙酯将反应混合物转移到分液漏斗中, 两次用水(2X100 毫升)和盐水(100 毫升)洗涤有机溶液。用无水硫酸钠干燥有机层并且真空下浓缩, 得到无色浆液。使用乙酸乙酯和低沸点石油醚的混合物作为洗脱剂进行柱层析之后得到 4.3 克纯的标题化合物(8), 为无色浆液。

^{13}C NMR, (CDCl_3): 170.3, 131.7, 124.4, 97.4, 95.3, 77.9, 77.3, 64.9, 55.8, 55.4, 50.4, 48.6, 43.7, 41.3, 40.8, 39.1, 37.0, 36.6, 36.5, 31.9, 31.6, 30.9, 30.1, 26.8, 25.9, 25.7, 23.4, 23.1, 21.6, 21.3, 18.3, 17.8, 16.1.

制备 6: 3, 11-双-O-甲氧基甲基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸 (9)

室温下向 16-乙酸 16 β , 21-二酯(8) (6 克, 6.7 mmol) 的二氯甲烷(50 毫升)溶液加入溶解于无水二氯甲烷(60 毫升)的 Dess-Martin 高碘烷(3.7 克, 8.7 mmol)。将反应混合物搅拌 5 分钟。然后向反应混合物倒入 1N 碳酸氢钠(50 毫升)和 1N 硫代硫酸钠(50 毫升), 并且将两层剧烈搅拌 10 分钟。用乙酸乙酯(100 毫升)将两层转移到分液漏斗中。分离这两层并且用饱和碳酸氢钠(100 毫升)和盐水(100

毫升)洗涤有机层。有机层用无水硫酸钠干燥并且真空下浓缩得到 3.7 克无色浆液。该粗产物醛 (3.7 克, 6.2mmol) 不用纯化既溶解于叔丁醇 (50 毫升)。向该溶液加入水 (20 毫升) 中的 2-甲基-2-丁烯 (1.48 毫升, 16.8mmol), 1N 磷酸二氢钠 (16 毫升) 和亚氯酸钠 (1.44 克, 16mmol), 并且在室温下将得到的反应混合物剧烈搅拌大约 3 小时。用乙酸将反应混合物酸化至 pH4 并且用乙酸乙酯 (200 毫升) 转移到分液漏斗。振摇两层并且分离。含水相用乙酸乙酯 (2X100 毫升) 再次萃取两次。合并的有机萃取液用盐水洗涤两次 (2X100 毫升), 用无水硫酸钠干燥并且真空下浓缩得到 3.4 克浅黄色泡沫。使用乙酸乙酯, 低沸点石油醚和痕量甲酸的混合物为洗脱剂通过柱层析纯化得到 2.9 克纯酸 9, 标题化合物, 为半晶体化合物。

^{13}C NMR, (CDCl_3): 182.2, 170.1, 132.4, 123.2, 97.6, 95.3, 77.9, 77.3, 76.4, 55.8, 55.4, 49.9, 49.1, 45.2, 44.5, 40.9, 40.6, 38.8, 36.9, 36.6, 36.5, 32.6, 31.9, 31.5, 30.1, 26.8, 25.7, 25.2, 23.4, 23.2, 21.2, 20.6, 17.7, 17.6, 16.1.

制备 7: 3,11-双-0-甲氧基甲基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸叔丁酯 (17)

3,11-双-0-甲氧基甲基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸 (9) (6.2 克, 10.8mmol) 溶解于无水苯 (40 毫升): 将溶液回流加热并且经 4 小时加入溶解于无水苯 (20 毫升) 中的 N, N-二甲基甲酰胺乙酸叔丁酯 (10.4 毫升, 43.2mmol)。又将反应回流 1 小时, 冷却, 并且用乙酸乙酯 (150 毫升) 转移至分液漏斗并且稀释。有机溶液用水 (30 毫升), 饱和碳酸氢钠 (30 毫升) 和盐水 (30 毫升) 洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥并且真空下浓缩得到无色泡沫, 其在硅胶上柱层析纯化得到无色泡沫标题化合物叔丁酯 17。

^{13}C NMR, (CDCl_3): 174.3, 170.5, 131.9, 123.8, 97.6, 95.3, 79.8, 77.9, 77.3, 77.2, 55.8, 55.4, 49.7, 49.2, 47.3, 43.8, 40.9, 40.7, 39.0, 36.9, 36.7, 36.3, 32.5, 32.0, 31.5, 30.1, 28.0, 26.8, 25.7, 25.2, 23.4, 23.2, 21.5, 21.2, 17.8, 17.7, 16.1.

制备 8: 3, 11-双-0-甲氧基甲基-16-脱乙酰基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸叔丁酯 (17)

将叔丁酯 17 (4 克, 6.8mmol) 溶解于乙醇和 4N 氢氧化钠 (10 毫升)。得到的混合物回流 1 小时, 冷却, 用盐酸酸化至 pH4。加入水 (50 毫升) 和乙酸乙酯 (50 毫升) 并且将混合物转移至分液漏斗。分离两层, 并且用乙酸乙酯 (3X50 毫升) 将含水层反复萃取三次。合并的有机层用无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩得到标题化合物叔丁酯 (18)。

制备 9: 3, 11-双-0-甲氧基甲基-16-脱乙酰氧基-16 α -溴-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸叔丁酯 (19)

将叔丁酯 (18) (2 克, 3.4mmol) 和四溴甲烷 (1.32 克, 4mmol) 溶解于二氯甲烷 (50 毫升) 并且在 0℃ 下冷却。小批向冷却的溶液加入固体三苯基膦 (1.05 克, 4mmol)。1 小时之后通过加入三乙胺 (3 毫升) 终止反应。加入二乙醚 (50 毫升) 以沉淀三苯基膦氧化物, 其然后被过滤。将有机溶液转移到分液漏斗并且用水 (20 毫升), 饱和碳酸氢钠 (20 毫升) 和盐水 (20 毫升) 洗涤。有机溶液用无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩得到标题化合物叔丁酯 (19)。

制备 10: 3-O-TBS-16-脱乙酰基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸内酯 (11)

氩气下在烘箱干燥过的两口圆底烧瓶中将内酯 (4) (15.25 克, 33.2mmol) 溶解于无水 DMF (75 毫升)。向该溶液加入咪唑 (4.5 克, 66.4mmol) 然后加入 TBSCl (10 克, 66.4mmol)。得到的浅黄色反应混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物用乙酸乙酯稀释并且依次用水和盐水洗涤。有机溶液用无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩得到黄色油状物, 其在静置时结晶。晶体化合物从甲醇 (100 毫升) 中重结晶。过滤收集无色结晶, 得到 14.7 克 3-O-TBS-16-脱乙酰基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸内酯 (11), 熔点 138.5-140℃。

制备 11: 16 β , 21-二醇 (12)

氩气下在烘箱干燥过的装有冷凝器的两口圆底烧瓶中将氢化铝锂 (2.5 克, 65mmol) 悬浮于无水 THF (125 毫升)。以引起温和回流的速度向

搅拌的悬浮液加入内酯 11 (18.4 克, 32.1mmol) 的无水 THF (75 毫升) 溶液。该反应混合物在剧烈搅拌下回流 4 小时后使保持室温。用乙酸乙酯 (125 毫升) 破坏过量的氯化铝锂然后缓慢加入水 (125 毫升)。用稀盐酸将得到的悬浮液酸化至 pH5。用乙酸乙酯 (500 毫升) 和水 (400 毫升) 将悬浮液转移到分液漏斗中。将两层充分振摇并分离。用乙酸乙酯 (500 毫升) 萃取含水层并且用盐水 (2X500 毫升) 将合并的有机层洗涤两次。用无水硫酸钠干燥有机层并且真空下浓缩, 得到 19 克基本纯的标题化合物二醇 (12), 为无色粉末。通过从甲醇-水重结晶二醇并且过滤收集无色结晶, 冷却干燥之后获得 14.7 克二醇 (12), 熔点 122-124°C。

制备 12: 21-二苯基甲基甲硅烷基-保护的 16 β , 21-二醇 (13)

氩气下在烘箱干燥过的两口圆底烧瓶中将二醇 (12) (14.05 克, 24.4mmol) 溶解于无水二氯甲烷 (125 毫升) 和三乙胺 (6.8 毫升, 48.8mmol) 并且在 -20°C 下冷却。经 1 小时向冷却的溶液加入二苯基甲基氯甲硅烷 (25.7 毫升, 26.8mmol) 的无水二氯甲烷 (50 毫升) 溶液。持续搅拌 15 分钟。将反应混合物转移至分液漏斗并且用二氯甲烷稀释。依次用饱和的碳酸氢钠 (250 毫升), 水 (250 毫升) 和盐水 (250 毫升) 洗涤有机溶液。用无水硫酸钠干燥有机溶液, 减压下蒸发溶剂, 得到 17 克无色浆液。该粗产物浅黄色浆液使用乙酸乙酯和低沸点石油醚的混合物作为洗脱剂进行柱层析纯化, 得到 14.7 克 21-二苯基甲基甲硅烷基-保护的 16 β , 21-二醇 (13), 为无色泡沫。

制备 13: 化合物 14

21-二苯基甲基甲硅烷基-保护的 16 β , 21-二醇 (13) (9 克, 11.0mmol) 通过溶解于吡啶 (30 毫升) 和乙酸酐 (15 毫升) 而被酰化。在塞好的瓶子中将得到的混合物在室温下搅拌 20 小时。然后真空下浓缩反应混合物, 得到 11 克浅黄色油状物。使用乙酸乙酯和低沸点石油醚的混合物作为洗脱剂进行柱层析, 得到 7.9 克纯的乙酰化化合物 (14)。

制备 14: 16-乙酸 16 β , 21-二酯 (15)

化合物 (14) (7.5 克, 9.2mmol) 溶解于 100 毫升 THF, 向该溶液加

入冰醋酸(3.2 毫升)和 TBAF (4.69 克, 18.4mmol), 得到的反应混合物在室温下搅拌 10 分钟。然后加入用水(100 毫升)和乙酸乙酯(200 毫升)并且将两层转移到分液漏斗中, 分离两层并且用乙酸乙酯(200 毫升)反复萃取含水层, 合并的有机层两次用水(2X100 毫升)和用盐水(100 毫升)洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层并且真空下浓缩, 得到无色浆液。使用乙酸乙酯和低沸点石油醚的混合物作为洗脱剂进行柱层析之后得到 5.7 克纯的标题化合物(15), 为无色浆液。

制备 15: 3-O-TBS-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸 (16)

A. 0℃冷却下经1小时以小份向16-乙酸16 β , 21-二酯(15)(5.4 克, 8.75 mmol)的无水 THF (125 毫升)溶液加入 Dess-Martin 高碘烷(3.72 克, 8.75 mmol)。将反应混合物搅拌 5 分钟。然后向反应混合物倒入 1N 碳酸氢钠(90 毫升)和 1N 硫代硫酸钠(90 毫升), 并且将两层剧烈搅拌 10 分钟。用二氯甲烷(400 毫升)将两层转移到分液漏斗中。分离这两层并且用饱和碳酸氢钠(200 毫升)和水(200 毫升)洗涤有机层。有机层用无水硫酸钠干燥并且真空下浓缩得到 5.4 克浆液。使用乙酸乙酯和低沸点石油醚的混合物作为洗脱剂进行柱层析之后得到 5.0 克纯的醛。

B. 来自制备 15A 的醛(5.18 克, 8.4mmol)不用纯化既溶解于叔丁醇(50 毫升)。向该溶液加入水(20 毫升)中的 2-甲基-2-丁烯(3.55 毫升, 33.6mmol), 1N 磷酸二氢钠(34 毫升)和亚氯酸钠(3.84 克, 34mmol), 并且在室温下将得到的反应混合物剧烈搅拌过夜。用乙酸将反应混合物酸化至 pH4 并且用乙酸乙酯(200 毫升)转移到分液漏斗。振摇两层并且分离。含水相用乙酸乙酯(2X200 毫升)再次萃取两次。合并的有机萃取液用盐水洗涤两次(2X100 毫升), 用无水硫酸钠干燥并且真空下浓缩得到 6 克浅黄色泡沫。使用乙酸乙酯, 低沸点石油醚和痕量甲酸的混合物为洗脱剂通过柱层析纯化得到 4.2 克纯酸(16), 标题化合物, 为半晶体化合物。

实施例

实施例 1: 17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸 (10) (化合物 101)

氩气下在烘箱干燥过的两口圆底烧瓶中将式 9 的化合物(2 克, 3.3mmol)溶解于无水二氯甲烷(50 毫升)并且在-20℃下冷却。向该溶液中加入 4 埃分子筛(6 克)并且连续搅拌下缓慢注入三甲基溴硅烷(2.7 毫升, 20mmol)。搅拌反应混合物直到反应完全(大约 5 小时)。然后用乙酸乙酯和水将反应混合物转移到分液漏斗并且震荡两层并分离。用乙酸乙酯(3X20 毫升)萃取含水层三次并且用盐水(30 毫升)洗涤合并的有机层。用无水硫酸钠干燥有机溶液并且真空下浓缩得到 1.4 克化合物 101, 为无色固体。从甲醇-水中重结晶得到 1.2 克无色结晶, 熔点 195-195.5℃。

^{13}C NMR, (CD_3OD), 173.1, 131.8, 126.2, 78.3, 72.6, 69.4, 50.8, 50.6, 46.6, 41.9, 41.8, 39.6, 38.2, 38.0, 37.1, 36.2, 35.2, 33.1, 31.1, 27.2, 25.9, 23.7, 23.6, 22.6, 21.2, 17.9, 16.5.

实施例 1a: 17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸 (10) (化合物 101) 的另一种制备方法

在圆底聚四氟乙烯烧瓶中将式 16 的化合物(3.6 克, 5.7mmol)溶解于 THF(15 毫升)和 4%氟化氢水溶液(10 毫升)。室温下将反应混合物搅拌 2 天。然后用 27%氢氧化钠溶液将反应中和至 pH8 并且最后用乙酸调节至 pH4。然后用乙酸乙酯和水将反应混合物转移到分液漏斗, 振摇两层并且分离。含水相用乙酸乙酯(3X50 毫升)萃取三次, 合并的有机层用盐水(50 毫升)洗涤。用无水硫酸钠干燥并且真空下浓缩得到 4 克粗产物 101, 为无色固体。使用乙酸乙酯, 低沸点石油醚和痕量甲酸的混合物为洗脱剂通过柱层析纯化得到 3.1 克纯 17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸 (10) (化合物 101), 标题化合物, 为结晶化合物。从甲醇-水中重结晶得到 2.9 克无色结晶, 熔点 195-196℃。

^{13}C NMR, (CD_3OD), 173.1, 131.8, 126.2, 78.3, 72.6, 69.4, 50.8, 50.6, 46.6, 41.9, 41.8, 39.6, 38.2, 38.0, 37.1, 36.2, 35.2, 33.1, 31.1, 27.2, 25.9, 23.7, 23.6, 22.6, 21.2, 17.9, 16.5.

实施例 2: 17(S), 20(S), 24, 25-四氢梭链孢酸 (化合物 102)

在 5%碳酸钙上钨 (30 毫克) 的存在下在大气压氢气下氢化化合物 101 (280 毫克, 0.54mmol) 的乙醇 (3 毫升) 溶液。剧烈搅拌反应混合物直到消耗理论量的氢气, 并且过滤去处催化剂。向滤液中滴加水, 得到 255 毫克晶体 17(S), 20(S), 24, 25-四氢梭链孢酸, 熔点 138.5-140℃。

^{13}C NMR, (DMSO- d_6): 210.7, 176.6, 169.1, 131.2, 123.7, 75.3, 69.0, 57.7, 48.9, 43.8, 43.6, 43.3, 41.8, 41.7, 37.7, 37.2, 34.4, 32.6, 30.1, 27.9, 25.3, 24.8, 22.7, 20.6, 20.4, 20.1, 17.4, 16.3, 16.0.

实施例 3: 11-脱氢-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸 (化合物 103)

A. 3-O-甲酰基-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸

在 5℃→50℃从含有甲酸酐, 二氯甲烷 (4.4 毫升) 和二甲基氨基吡啶 (30 毫克) 的乙酸酐和甲酸 (2: 1, v/v) 制备的混合酸酐的溶液中溶解 17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸 (260 毫克, 0.5mmol), 并且在室温下搅拌 20 小时。真空下浓缩混合物, 并且将油状残余物溶解于乙酸乙酯 (25 毫升), 用水 (10 毫升) 和盐水 (10 毫升) 洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥并且真空下浓缩, 得到 250 毫克 3-O-甲酰基-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸, 为油状产物, 其静置下结晶。

B. 3-O-甲酰基-11-脱氢-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸

向溶解于乙酸 (2.5 毫升) 中的来自 A 的粗产物 3-O-甲酰基-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸加入铬酸 (65 毫克, 0.65mmol) 的水 (0.65 毫升) 溶液, 并且在室温下将得到的绿色反应混合物搅拌 3 小时。用二乙醚 (40 毫升) 稀释反应混合物, 用水 (20 毫升) 洗涤并且用盐水 (2X10 毫升) 洗涤两次, 无水硫酸钠干燥并且真空下浓缩, 得到 255 毫克 3-O-甲酰基-11-脱氢-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸, 为无色油状物。

C. 11-脱氢-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸

向 0℃下冷却的来自 B 的粗产物 3-O-甲酰基-11-脱氢-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸的甲醇 (3 毫升) 溶液加入固体碳酸钾 (130 毫克), 并且将得到的悬浮液剧烈搅拌 1 小时。用 2N 盐酸将反应混合物酸化至

pH3, 用乙酸乙酯(40 毫升), 并且转移到分液漏斗, 用水(15 毫升)洗涤并且用盐水(2X10 毫升)洗涤两次, 无水硫酸钠干燥有机层并且真空下浓缩, 得到浅黄色油状产物, 其使用低沸点石油醚, 乙酸乙酯, 和痕量甲酸的混合物为洗脱剂通过柱层析纯化。从甲醇-水得到无色半结晶产物 11-脱氢-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸。

^{13}C NMR, (CD_3OD), 180.5, 172.1, 77.9, 72.5, 69.2, 50.8, 50.6, 47.2, 46.2, 41.8, 40.2, 39.6, 38.2, 38.0, 37.0, 36.0, 34.5, 33.0, 31.1, 29.1, 25.7, 23.7, 23.6, 23.1, 23.0, 22.6, 20.8, 17.7, 16.5.

实施例 4: 3-脱氢-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸 (化合物 104)

将 17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸(260 毫克, 0.5 mmol) 溶解于四氢呋喃(10 毫升) 并且在 0°C 冷却。以小份加入 Dess-Martin 高碘烷(250 毫克, 0.59mmol), 并且将反应混合物搅拌 5 小时。然后将有机溶液和 10% 硫代硫酸钠水溶液(15 毫升) 剧烈搅拌, 用水(10 毫升) 和盐水(10 毫升) 洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥并且真空下浓缩得到无色浆液。使用石油醚-乙酸乙酯-甲酸作为洗脱剂进行柱层析纯化得到 215 毫克 3-脱氢-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸。

实施例 5: 16-脱乙酰氧基-16 β -丙酰氧基-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸 (化合物 105)

A. 3, 11-二-O-甲氧基甲基-16-脱乙酰氧基-16 β -丙酰氧基-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸

化合物 18 (288 毫克, 0.5mmol) 溶解于二氯甲烷(2 毫升), 丙酸酐(2 毫升) 和吡啶(2 毫升) 的化合物中, 并且在室温下搅拌过夜。真空蒸发溶剂得到基本纯的 3, 11-二-O-甲氧基甲基-16-脱乙酰氧基-16 β -丙酰氧基-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸无色油状物。

B. 16-脱乙酰氧基-16 β -丙酰氧基-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸

向来自 A 的叔丁酯的四氢呋喃(5 毫升) 的溶液加入 2N 盐酸水溶液(5 毫升) 并且在室温下搅拌过夜。然后用乙酸乙酯(25 毫升) 稀释反应混合物并且转移到分液漏斗。分离两层并且将有机层用水(2X5 毫升)

洗涤两次并且用盐水(2X5 毫升)洗涤两次。有机层用无水硫酸钠干燥并且真空下浓缩得到 16-脱乙酰氧基-16 β -丙酰氧基-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸。

^{13}C NMR, (CDCl_3): 180.9, 173.4, 132.4, 123.3, 76.2, 71.4, 68.8, 49.4, 45.2, 44.3, 40.7, 40.6, 38.3, 37.2, 36.4, 36.2, 34.4, 32.8, 32.6, 30.4, 30.0, 27.4, 25.7, 25.4, 23.9, 22.6, 20.9, 17.7, 17.3, 15.9, 8.9.

实施例 6: 16-脱乙酰氧基-16 β -(3'-氯丙酰氧基)-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸 (化合物 106)

A. 3, 11-二-O-甲氧基甲基-16-脱乙酰氧基-16 β -(3'-氯丙酰氧基)-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸叔丁酯

向溶解于吡啶(4 毫升)的化合物 18(588 毫克, 1mmol)加入 3-氯丙酰氯(0.29 毫升, 3 mmol), 并且将混合物在室温下搅拌过夜。真空蒸发溶剂得到基本上纯的 3, 11-二-O-甲氧基甲基-16-脱乙酰氧基-16 β -(3'-氯丙酰氧基)-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸叔丁酯无色油状物。

B. 16-脱乙酰氧基-16 β -(3'-氯丙酰氧基)-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸

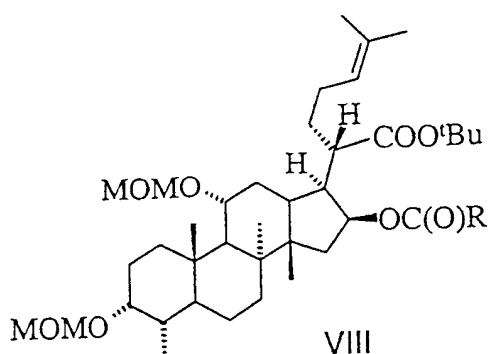
向来自 A 的叔丁酯的四氢呋喃(5 毫升)的溶液加入 2N 盐酸水溶液(5 毫升)并且在室温下搅拌过夜。然后用乙酸乙酯(25 毫升)稀释反应混合物并且转移到分液漏斗。分离两层并且将有机层用水(2X5 毫升)洗涤两次并且用盐水(2X5 毫升)洗涤两次。有机层用硫酸钠干燥并且真空下浓缩得到 16-脱乙酰氧基-16 β -(3'-氯丙酰氧基)-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸。

实施例 7-14: 16-脱乙酰氧基-16 β -乙酰氧基-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸 (化合物 107-114)

A. 3, 11-二-O-甲氧基甲基-16-脱乙酰氧基-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸叔丁酯的 16 β -乙酰氧基衍生物

根据实施例 6A 给出的方法并且用表 3 列出的酰基氯代替 3-氯丙酰氯, 制备表 3 给出的 3, 11-二-O-甲氧基甲基-16-脱乙酰氧基-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸叔丁酯的 16 β -乙酰氧基衍生物。

表 3

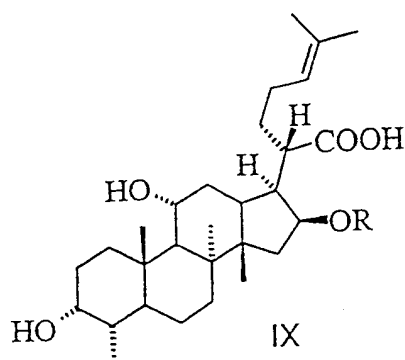


实施例	酰基氯	得到的化合物, R
7A	2'-甲基丙酰氯	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
8A	环丙基羧基氯	C_3H_5
9A	氯乙酰氯	CH_2Cl
10A	溴乙酰氯	CH_2Br
11A	苯甲酰氯	C_6H_5
12A	4-氟苯甲酰氯	$\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$
13A	环己基羧基氯	C_6H_{11}
14A	丙烯酰氯	$\text{CH}=\text{CH}_2$

B. 16-脱乙酰氧基-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸的 16 β -乙酰氧基衍生物

根据实施例 6B 给出的方法并且用表 2 列出的 3, 11-二-O-甲氧基甲基-16-脱乙酰氧基-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸叔丁酯的 16 β -乙酰氧基衍生物代替 3, 11-二-O-甲氧基甲基-16-脱乙酰氧基-16 β -(3'-氯丙酰氧基)-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸叔丁酯, 制备表 4 给出的 16-脱乙酰氧基-16 β -乙酰氧基-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸。

表 4



实施例	得到的化合物	
	序号	R
7B	107	2'-甲基丙酰基
8B	108	环丙基羰基
9B	109	氯乙酰基
10B	110	溴乙酰基
11B	111	苯甲酰基
12B	112	4'-氟苯甲酰基
13B	113	环己基羰基
14B	114	丙烯酰基

化合物 107-113 的 ^{13}C NMR 数据:

化合物 107, ^{13}C NMR, (CD_3OD): 180.7, 175.9, 132.3, 123.4, 76.3, 71.4, 68.8, 49.4, 45.2, 44.0, 40.8, 40.6, 38.3, 37.2, 36.4, 36.2, 34.5, 33.6, 32.7, 32.6, 30.4, 30.0, 25.7, 25.3, 23.9, 22.7, 20.9, 19.1, 18.1, 17.8, 17.5, 15.9

化合物 108, ^{13}C NMR, (CHCl_3): 180.3, 173.9, 132.3, 123.4, 76.4, 71.4, 68.9, 49.4, 45.2, 44.3, 40.7, 40.6, 38.3, 37.2, 36.4, 36.2, 34.5, 32.7, 32.6, 30.4, 30.0, 25.7, 25.4, 23.9, 22.7, 21.0, 17.7, 17.4, 15.9, 12.7, 8.0

化合物 109, ^{13}C NMR, (CD_3OD): 180.1, 168.0, 133.2, 124.7, 79.9, 72.5, 69.1, 50.8, 50.7, 46.7, 46.2, 41.8, 41.7, 41.6, 39.7, 38.1, 38.0,

37.1, 35.9, 34.4, 33.1, 31.1, 26.4, 25.9, 23.7, 23.6, 22.5, 17.8, 17.7, 16.5

化合物 110, ^{13}C NMR, (CHCl_3): 180.5, 166.4, 154.3, 132.4, 123.3, 78.7, 71.5, 68.8, 49.5, 49.3, 45.2, 44.5, 40.7, 40.6, 38.4, 37.2, 36.4, 36.2, 34.3, 32.7, 32.5, 30.4, 29.9, 25.7, 25.4, 23.8, 22.7, 20.9, 17.7, 17.4, 15.9

化合物 111, ^{13}C NMR, (CD_3OD): 179.8, 167.2, 134.1, 133.1, 131.6, 131.0, 129.4, 124.9, 78.7, 72.5, 69.2, 50.8, 50.7, 46.7, 45.9, 42.2, 41.9, 39.8, 38.1, 38.0, 37.1, 36.1, 34.4, 33.1, 31.1, 26.3, 25.9, 23.7, 23.6, 22.5, 18.1, 17.8, 16.5

化合物 112, ^{13}C NMR, (CD_3OD): 179.8, 166.2, 167.3, 133.8, 133.1, 128.0, 124.8, 116.3, 78.9, 72.5, 69.2, 50.8, 50.7, 46.7, 46.0, 42.1, 41.9, 39.8, 38.1, 38.0, 37.1, 36.1, 34.4, 33.1, 31.1, 26.4, 25.9, 23.7, 23.6, 22.5, 18.2, 17.8, 16.5

化合物 113, ^{13}C NMR, (CHCl_3): 180.0, 174.9, 132.3, 123.4, 76.1, 71.4, 68.8, 49.4, 49.3, 45.2, 44.0, 42.7, 40.9, 40.5, 38.4, 37.2, 36.4, 36.1, 34.5, 32.7, 30.4, 30.0, 29.1, 28.1, 25.8, 25.7, 25.3, 25.1, 23.9, 22.6, 20.9, 17.8, 17.5, 15.9

实施例 15: 16-脱乙酰氧基-16 β -异丙基硫基-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸 (化合物 115)

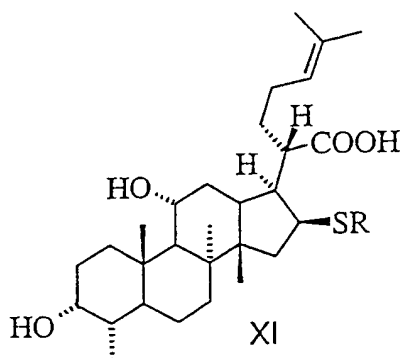
A. 3,11-二-O-甲氧基甲基-16-脱乙酰氧基-16 β -异丙基硫基-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸叔丁酯

向氢氧化钾(250 毫克)和异丙基硫醇(0.75 毫升, 8 mmol)的乙醇(25 毫升)溶液加入 3,11-二-O-甲氧基甲基-16-脱乙酰氧基-16 α -溴-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸叔丁酯(19) (700 毫克, 1mmol), 并且将该悬浮液搅拌 4 天。然后, 加入水(大约 10 毫升)以完全沉淀期望的化合物。过滤收集沉淀并且用冷的乙醇和水(2:1)的混合物洗涤并且干燥, 得到 3,11-二-O-甲氧基甲基-16-脱乙酰氧基-16 β -异丙基硫基-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸叔丁酯。

B. 16-脱乙酰氧基-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸的 16 β -硫醚衍生物

根据实施例 15B 给出的方法并且用表 5 列出 3, 11-二-O-甲氧基甲基-16-脱乙酰氧基-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸叔丁酯的 16 β -硫醚代替 3, 11-二-O-甲氧基甲基-16-脱乙酰氧基-16 β -异丙基硫基-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸叔丁酯, 制备表 6 给出的 16-脱乙酰氧基-16 β -烷硫基-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸。

表 6



实施例	得到的化合物	
	序号	R
16B	116	CH ₂ CH ₃
17B	117	CH ₂ CCl ₃
18B	118	C(CH ₃) ₃
19B	119	CH ₂ OCH ₃

实施例 20: 16-脱乙酰氧基-16 β -异丙基硫基-17(S), 20(S), 24, 25 -四氢梭链孢酸 (化合物 120)

根据实施例 2 的方法, 用 16-脱乙酰氧基-16 β -异丙基硫基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸代替 17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸, 制备 16-脱乙酰氧基-16 β -异丙基硫基-17(S), 20(S), 24, 25 -四氢梭链孢酸。

实施例 21: 16-脱乙酰氧基-16 β -乙酰基硫基-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸 (化合物 121)

A. 3, 11-二-O-甲氧基甲基-16-脱乙酰基-16 β -乙酰基硫基-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸叔丁酯

向 3, 11-二-O-甲氧基甲基-16-脱乙酰氧基-16 α -溴-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸叔丁酯 (19) (700 毫克, 1mmol) 的二甲基甲酰胺 (6 毫升) 溶液加入硫代乙酸钾 (228 毫克, 2mmol), 并且将该反应混合物在室温下搅拌 20 小时。然后用乙酸乙酯 (50 毫升) 稀释反应混合物并且转移到分液漏斗, 用水 (2X10 毫升) 洗涤两次并且用盐水 (10 毫升) 洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥并且真空下浓缩得到 3, 11-二-O-甲氧基甲基-16-脱乙酰基-16 β -乙酰基硫基-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸叔丁酯。

B. 16-脱乙酰氧基-16 β -乙酰基硫基-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸

向来自 A 的叔丁酯的四氢呋喃 (5 毫升) 的溶液加入 2N 盐酸水溶液 (5 毫升) 并且在 60°C 下剧烈搅拌 4 小时。使反应混合物保持室温, 用乙酸乙酯 (25 毫升) 稀释并且转移到分液漏斗。分离两层并且将有机层用水 (2X5 毫升) 洗涤两次并且用盐水 (2X5 毫升) 洗涤两次。有机层用硫酸钠干燥并且真空下浓缩得到 16-脱乙酰氧基-16 β -乙酰基硫基-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸, 为无色泡沫。

实施例 22: 16-脱乙酰氧基-16 β -苯甲酰基硫基-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸 (化合物 122)

A. 3, 11-二-O-甲氧基甲基-16-脱乙酰氧基-16 β -苯甲酰基硫基-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸叔丁酯

根据实施例 17A 给出的方法但是用硫代苯甲酸钾代替硫代乙酸钾, 获得 3, 11-二-O-甲氧基甲基-16-脱乙酰氧基-16 β -苯甲酰基硫基-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸叔丁酯。

B. 16-脱乙酰氧基-16 β -苯甲酰基硫基-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸

根据实施例 17B 给出的方法但是用 3, 11-二-O-甲氧基甲基-16-脱乙酰氧基-16 β -苯甲酰基硫基-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸叔丁酯代

替 3,11-二-0-甲氧基甲基-16-脱乙酰氧基-16 β -乙酰基硫基-17(S),20(S)-二氢梭链孢酸叔丁酯,获得 16-脱乙酰氧基-16 β -苯甲酰基硫基-17(S),20(S)-二氢梭链孢酸。

实施例 23: 16-脱乙酰氧基-16 β -乙氧基-17(S),20(S)-二氢梭链孢酸(化合物 123)

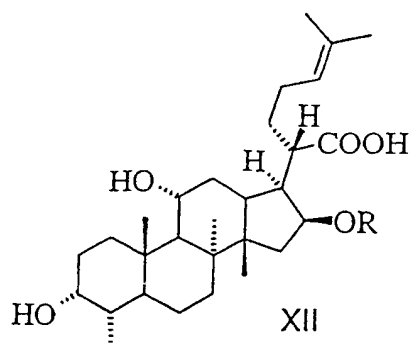
向 3,11-二-0-甲氧基甲基-16-脱乙酰氧基-16 α -溴-17(S),20(S)-二氢梭链孢酸苯乙酮酯(750 毫克,1mmol)的乙醇(10 毫升)的悬浮液加入碳酸银(550 毫克,2mmol),避光下将该反应混合物在室温下搅拌 18 小时。过滤不溶物质并且用乙醇(2X2 毫升)洗涤两次。向合并的滤液和洗涤液中加入 5N 氢氧化钠水溶液(4 毫升),将混合物回流 2 小时。使反应混合物保持室温并且用 4N 盐酸酸化。真空去除大部分乙醇,向残余物加入乙酸乙酯(50 毫升)和水(20 毫升)。将两层剧烈搅拌 30 分钟,转移到分液漏斗并且分离。用乙酸乙酯(50 毫升)萃取水相。合并的有机萃取液用水(20 毫升)和盐水(20 毫升)洗涤,无水硫酸钠干燥并且真空下浓缩,得到油状残余物。氩气下将粗产物溶解于无水二氯甲烷并且在 0℃下冷却。向冷却的混合物加入 4 埃分子筛(1 克)和三甲基溴硅烷(1.1 毫升,8.8mmol),将得到的混合物搅拌 5 小时。然后,用乙酸乙酯(50 毫升)和水(20 毫升)稀释反应混合物并且转移到分液漏斗。振荡两层并且分离。用乙酸乙酯(50 毫升)萃取水相并且用盐水(30 毫升)洗涤合并的有机萃取液,无水硫酸钠干燥并且真空下浓缩,得到 16-脱乙酰氧基-16 β -乙氧基-17(S),20(S)-二氢梭链孢酸。

^{13}C NMR, (CD_3OD):181.2, 132.8, 125.1, 82.9, 72.5, 69.4, 66.4, 50.8, 47.5, 46.6, 41.9, 39.3, 39.1, 38.2, 37.9, 37.1, 36.1, 34.4, 33.1, 31.1, 26.5, 25.9, 23.8, 23.6, 22.7, 17.8, 17.3, 16.5, 15.2.

实施例 24-29: 16-脱乙酰氧基-16 β -烷氧基-17(S),20(S)-二氢梭链孢酸(化合物 124-129)

通过用表 6 列出的醇代替实施例 21 的方法中的乙醇,获得表 7 列出的 16-脱乙酰氧基-16 β -烷氧基-17(S),20(S)-二氢梭链孢酸。

表 7



实施例	醇	得到的化合物	
		序号	R
24	2, 2, 2-三氟乙醇	124	CH ₂ CF ₃
25	丙醇	125	CH ₂ CH ₂ CH ₃
26	异丙醇	126	CH(CH ₃) ₂
27	1, 3-二氟异丙醇	127	CH(CH ₂ F) ₂
28	甲氧基甲醇	128	CH ₂ OCH ₃
29	2, 2, 2-三氯乙醇	129	CH ₂ CCl ₃

化合物 126, ¹³C NMR, (CD₃OD): 181.1, 132.9, 125.0, 99.3, 83.6, 72.5, 69.4, 56.3, 50.9, 50.6, 47.7, 46.7, 41.9, 41.3, 39.3, 38.2, 37.9, 37.0, 36.2, 34.2, 33.1, 31.1, 26.5, 25.9, 23.8, 23.5, 22.7, 17.8, 17.3, 16.5.

实施例 30: 16-脱乙酰氧基-16β-(2'-叠氮基乙氧基)-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸 (化合物 130)

A. 3, 11-二-O-甲氧基甲基-16-脱乙酰氧基-16β-(2'-叠氮基乙氧基)-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸叔丁酯

向 3, 11-二-O-甲氧基甲基-16-脱乙酰氧基-16α-溴-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸叔丁酯 (19) (1400 毫克, 2mmol) 的乙二醇-乙酸酯和二乙酸酯的 1:1 混合物 (8 毫升) 溶液加入碳酸银 (1.1 克, 4mmol)。避光下, 室温下将混合物搅拌 3 天。减压去除溶剂后, 用甲醇 (40 毫升) 稀释液体残余物, 加入碳酸钾, 并且在室温下将混合物搅拌 30 分钟。真空浓

缩混合物,并且将得到的油状残余物溶解于二乙醚(40 毫升)和水(40 毫升),并且用稀盐酸中和。分离两层,并且用二乙醚(20 毫升)反复萃取含水层。合并的有机层用水(20 毫升)和盐水(20 毫升)洗涤,无水硫酸钠干燥并且真空下浓缩。通过使用乙酸乙酯和低沸点石油醚作为洗脱剂进行柱层析纯化粗产物,得到 3,11-二-0-甲氧基甲基-16-脱乙酰氧基-16 β -(2'-羟基乙氧基)-17(S),20(S) -二氢梭链孢酸叔丁酯。

B. 3,11-二-0-甲氧基甲基-16-脱乙酰氧基-16 β -(2'-溴乙氧基)-17(S),20(S) -二氢梭链孢酸叔丁酯

向来自 A 的 3,11-二-0-甲氧基甲基-16-脱乙酰氧基-16 β -(2'-羟基乙氧基)-17(S),20(S) -二氢梭链孢酸叔丁酯(670 毫克)溶液加入苯基 N,N-二甲基溴甲亚胺(740 毫克,3.2mmol),得到的混合物在室温下搅拌 16 小时。用二乙醚(30 毫升)稀释后将混合物转移至分液漏斗,并且用水(3X10 毫升)洗涤三次和用盐水(10 毫升)洗涤,有机层用无水硫酸钠干燥并且真空下浓缩。通过使用乙酸乙酯和低沸点石油醚作为洗脱剂进行柱层析纯化浅红色残余物,得到 3,11-二-0-甲氧基甲基-16-脱乙酰氧基-16 β -(2'-溴乙氧基)-17(S),20(S) -二氢梭链孢酸叔丁酯。

C. 3,11-二-0-甲氧基甲基-16-脱乙酰氧基-16 β -(2'-叠氮基乙氧基)-17(S),20(S) -二氢梭链孢酸叔丁酯

来自 B 的 3,11-二-0-甲氧基甲基-16-脱乙酰氧基-16 β -(2'-溴乙氧基)-17(S),20(S) -二氢梭链孢酸叔丁酯(370 毫克,0.5mmol)和叠氮化锂(125 毫克,2.5mmol)的二甲基甲酰胺(8 毫升)的溶液在室温下搅拌 18 小时。用二乙醚(40 毫升)稀释该溶液,并且用水(3X10 毫升)洗涤三次和用盐水(10 毫升)洗涤,有机层用无水硫酸钠干燥并且真空下浓缩,得到 3,11-二-0-甲氧基甲基-16-脱乙酰氧基-16 β -(2'-叠氮基乙氧基)-17(S),20(S) -二氢梭链孢酸叔丁酯。

D. 6-脱乙酰氧基-16 β -(2'-叠氮基乙氧基)-17(S),20(S) -二氢梭链孢酸

向 3,11-二-0-甲氧基甲基-16-脱乙酰氧基-16 β -(2'-叠氮基乙氧基)-17(S),20(S) -二氢梭链孢酸叔丁酯(300 毫克,0.4mmol)的四氢呋

喃(5 毫升)的溶液加入 2N 盐酸水溶液(5 毫升)并且在 60℃下加热 4 小时。使反应混合物保持室温,用乙酸乙酯(25 毫升)稀释并且转移到分液漏斗。分离两层并且将有机层用水(2X5 毫升)洗涤两次并且用盐水(2X5 毫升)洗涤两次。有机层用硫酸钠干燥并且真空下浓缩得到 16-脱乙酰氧基-16 β -(2'-叠氮基乙氧基)-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸。

实施例 31: 16-脱乙酰氧基-16 β -(2'-羟基乙氧基)-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸(化合物 131)

根据实施例 30D 的方法,用来自实施例 30A 的 3, 11-二-O-甲氧基甲基-16-脱乙酰氧基-16 β -(2'-羟基乙氧基)-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸叔丁酯代替 3, 11-二-O-甲氧基甲基-16-脱乙酰氧基-16 β -(2'-叠氮基乙氧基)-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸叔丁酯,制备 16-脱乙酰氧基-16 β -(2'-羟基乙氧基)-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸。

实施例 32: 17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸钠盐

17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸(400 毫克, 0.77mmol)溶解于甲醇(0.4 毫升)和丙酮(1.2 毫升)并且用 4N 氢氧化钠中和。缓慢加入二乙醚直到沉淀出无色结晶。过滤收集 350 毫克无色结晶并且在空气中风干。

^{13}C NMR, (CD₃OD): 173.1, 131.8, 126.2, 78.3, 72.6, 69.4, 50.8, 50.6, 46.6, 41.9, 41.8, 39.6, 38.2, 38.0, 37.1, 36.2, 35.2, 33.1, 31.1, 27.2, 25.9, 23.7, 23.6, 22.6, 21.2, 17.9, 16.5.

实施例 33: 17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸二乙醇胺盐

17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸(450 毫克, 0.87mmol)溶解于丙酮(1 毫升)和二乙醇胺(0.1 毫升, 1mmol)并且在室温下贮存 24 小时。然后缓慢加入二乙醚,并且将得到的溶液在 2℃下贮存几天,得到 380 毫克半结晶化合物。

实施例 34: 霜剂

16-脱乙酰氧基-16 β -乙氧基-17(S), 20(S) -二氢梭链孢酸钠盐 1 克

凡士林 7.5 克

液体石蜡 7.5 克

鲸蜡	2.5 克
脱水山梨糖醇单棕榈酯	2.5 克
聚氧乙烯山梨糖醇单棕榈酯	2.5 克
水	<u>26.5 克</u>
	50 克

将凡士林, 石蜡, 鲸蜡, 脱水山梨糖醇单棕榈酯和聚氧乙烯山梨糖醇单棕榈酯加热至 70℃ 并且在连续搅拌下缓慢加入水。持续搅拌直到霜剂冷却。将 16-脱乙酰氧基-16 β -乙氧基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸钠盐研制到霜剂基质中并且用轧制机均匀化。将霜剂装入铝可折叠试管中。

实施例 35: 软膏

16-脱乙酰氧基-16 β -乙氧基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸钠盐	1 克
液体石蜡	6.9 克
鲸蜡醇	0.2 克
无水羊毛脂	2.3 克
凡士林	<u>39.6 克</u>
	50 克

石蜡, 鲸蜡醇, 羊毛脂和凡士林在 70℃ 溶化。冷却到 40℃ 以下之后, 研制 16-脱乙酰氧基-16 β -乙氧基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸钠盐。将软膏装入涂漆可折叠铝管中。

实施例 36: 胶囊

16-脱乙酰氧基-16 β -乙酰基硫基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸钠盐	25 克
微晶纤维素	14.5 克
硬脂酸镁	<u>0.5 克</u>
	40 克

将各成分通过 60 目筛并且混合 10 分钟。将混合物装入硬明胶胶囊中, 胶囊装填重量是 400 毫克。

实施例 37: 片剂

16-脱乙酰氧基-16 β -(2', 2', 2'-三氟乙氧基)-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸钠盐	25 克
Avicel™	12 克
STA-Rx1500	12 克
硬脂酸镁	1 克
	50 克

将 16-脱乙酰氧基-16 β -(2', 2', 2'-三氟乙氧基)-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸钠盐, Avicel™ 和 STA-Rx 混合在一起, 通过 0.7mm 筛筛选, 然后与硬脂酸镁混合: 将混合物压制成片, 每片 500 毫克。

实施例 38: 悬浮液

16-脱乙酰氧基-16 β -乙酰基硫基-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸钠盐	1 克
柠檬酸	0.09 克
磷酸一氢钠	0.14 克
蔗糖	5 克
Tween™80	0.01 克
山梨酸钾	0.04 克
羧甲基纤维素钠	0.1 克
水	足量至 100 毫升悬浮液

将晶体磨碎并且悬浮于 10 毫升水中柠檬酸, 磷酸一氢钠, 蔗糖, 山梨酸钾和 Tween™80 的溶液中, 如果需要, 稍微加热。将羧甲基纤维素钠溶解于 4 毫升沸水。冷却后, 将其加给其它成分。在混合器中将该悬浮液均匀化, 并且加入最后的水至 100 毫升总体积。

实施例 39: 软膏

A: 16-脱乙酰氧基-16 β -(2', 2', 2'-三氟乙氧基)-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸钠盐	1 克
B: 一种化合物: 氢化可的松, 去炎松或氟轻松	0.5 克
液体石蜡	6.9 克
鲸蜡醇	0.2 克

无水羊毛脂	2.3 克
凡士林	39.1 克
	50 克

石蜡, 鲸蜡醇, 羊毛脂和凡士林在 70℃ 溶化。冷却到 40℃ 以下之后, 研制 A 和 B。将软膏装入涂漆可折叠铝管中。

实施例 40: 软膏

A: 16-脱乙酰氧基-16 β -(2', 2', 2'-三氟乙氧基)

-17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸钠盐 1.5 克

B: 四环素 1.5 克

液体石蜡 13.8 克

鲸蜡醇 0.4 克

无水羊毛脂 4.6 克

凡士林 78.2 克

100 克

石蜡, 鲸蜡醇, 羊毛脂和凡士林在 70℃ 溶化。冷却到 40℃ 以下之后, 研制 A 和 B。将软膏装入涂漆可折叠铝管中。

实施例 41: 眼凝胶

17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸 10 克

苜烷铵氯化物 0.1 克

木炭 5 克

甘露糖醇 50 克

乙二胺四乙酸钠 0.5 克

氢氧化钠 足量

无菌水 至 100 克

在装有搅拌器和内置匀浆器的不锈钢容器中以注射用水中溶解乙二胺四乙酸二钠和甘露糖醇。加入木炭 934P, 将容器排空并且在缓慢搅拌下将分散液高压灭菌并且高速匀浆。冷却到 70℃, 停止搅拌器和匀浆器。加入破碎的 17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸, 灭菌-排空容器, 并且缓慢搅拌下使 17(S), 20(S)-二氢梭链孢酸沉降。70℃ 下高速匀浆 10 分钟。

冷却到 30℃ 以下，并且低速匀浆。缓慢搅拌下加入注射用水中苺烷铵氯化物的无菌溶液。通过加入注射用水中 1.050 千克氢氧化钠无菌溶液中和木炭 934P。低速搅拌并匀浆 5 分钟。如果需要，调节 pH 至 5.4-5.8。将眼凝胶转移到贮存罐，用氮气压和低速匀浆转移系统。装填之前在室温下贮存。将眼凝胶无菌装入灭菌试管中，装填重量是 3.5 克。