



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1360592 B

(45) 授权公告日 2010.04.14

(21) 申请号 00810183.3 *A61K 38/05* (2006.01)

(22) 申请日 2000.07.26 *A61K 38/08* (2006.01)

(30) 优先权数据 *A61P 31/04* (2006.01)

99/09708 1999.07.27 FR

审查员 吴永庆

(85) PCT申请进入国家阶段日

2002.01.10

(86) PCT申请的申请数据

PCT/FR2000/002146 2000.07.26

(87) PCT申请的公布数据

W02001/10895 FR 2001.02.15

(73) 专利权人 诺维赛尔公司

地址 法国罗曼维尔

(72) 发明人 E·拜克奎 J-C·巴里尔

G·多夫林格 G·杜图克-罗塞特

G·潘特尔

(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 11038

代理人 王杰

(51) Int. Cl.

C07K 7/06 (2006.01)

权利要求书 3 页 说明书 49 页

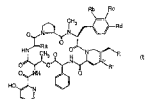
(54) 发明名称

链阳性菌素衍生物、其制备方法及其组合物

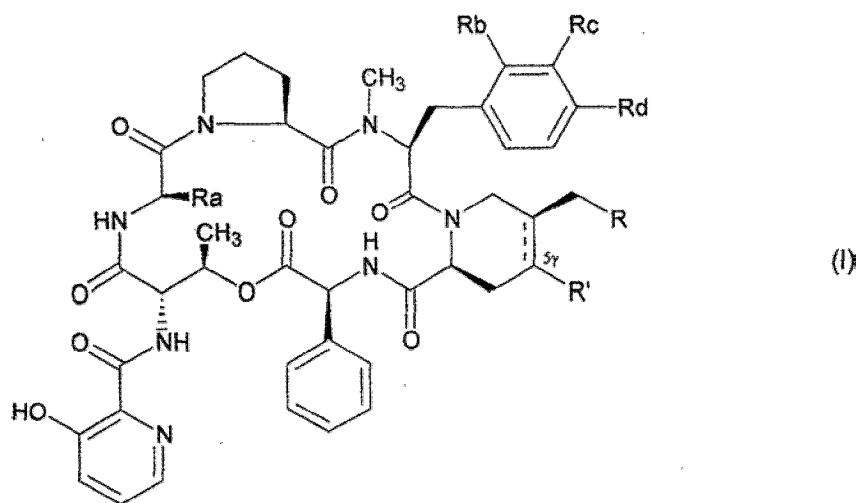
(57) 摘要

通式 (I) 所示链阳性菌素 B 类衍生物, 其中 R、R1、Ra、Rb、Rc 和 Rd 如说明书中所定义。这些衍生物, 任选地与至少一种 A 类链阳性菌素衍生物组

合作为抗菌剂特别令人感兴趣。



1. 具有下述通式的链阳性菌素 B 类衍生物及其可能存在的盐：



R 代表基团 $-NR_1R_2$ 或 $-SR_3$, 其中：

R_1 和 R_2 相同或不同, 它们代表氢原子、任选地被羟基取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 链烯基、 C_{3-5} 环烷基、 C_{1-8} 烷氧基、二 C_{1-8} 烷基氨基、苯基 C_{1-8} 烷基、1,3- 二氧戊环基或二 C_{1-8} 烷基氨基 C_{1-8} 烷基, 或

R_1 和 R_2 与它们连接的氮原子一起构成单或二环杂环, 该杂环是具有 3-10 节链的饱和的、部分饱和的或不饱和的环, 任选地含有选自氮、硫或氧的其他杂原子, 并且任选地被一个或二个羟基、 C_{1-4} 烷基、任选地被卤素原子取代的苯基、苯基 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 酰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基, 或饱和或不饱和的具有 5-6 节链并且含有 1 个选自氧或氮的杂原子的杂环基或其杂环基部分是饱和或不饱和的具有 5-6 节链并且含有 1 个选自氧或氮的杂原子的杂环基羰基取代,

R_3 是被基团 $-NR_1' R_2'$ 取代的 C_{1-8} 烷基, 其中 R_1' 和 R_2' 相同或不同, 它们代表 C_{1-4} 烷基或与它们连接的氮原子一起构成哌啶基, 或 R_3 代表具有 5-9 节链以及一个或二个氮原子并且任选地被 C_{1-4} 烷基取代的饱和或不饱和单环或二环杂环基或杂环基甲基,

$\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} 5\gamma \\ R \end{array}$ 代表在 5γ 位未被取代的不饱和环残基： $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} 5\gamma \\ H \end{array}$ 或用氟在 5γ 位取代的饱和环残基： $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} 5\gamma \\ F \end{array}$,

R_a 是乙基, 和

R_b 、 R_c 和 R_d 具有下面的意义：

- 1) R_b 和 R_c 是氢原子, 而 R_d 是甲基氨基或二甲基氨基, 或
- 2) R_b 是氢原子, R_c 是氢原子或氯原子, 而 R_d 是基团 $-NMeR'''$, 其中 R''' 代表 C_{2-8} 链烯基、吡啶基甲基或代表 $-COOR'''$, 其中 R''' 是 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、苯基或甲苯基, 或
- 3) R_b 是氢原子, R_d 是基团 $-NHCH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$, R_c 是氯原子。

2. 根据权利要求 1 的链阳性菌素 B 类衍生物, 其特征在于它是 5δ -(1- 吗啉代基) 甲基- 5δ , 5γ - 脱氢原始霉素 I_E 。

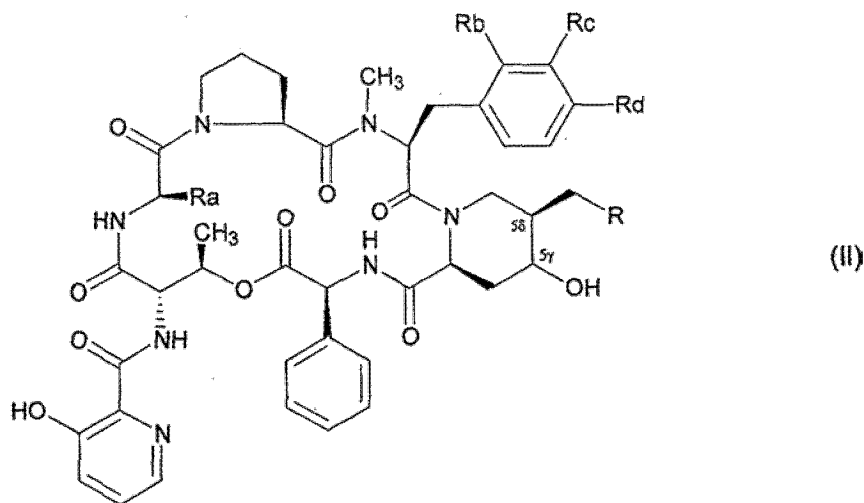
3. 根据权利要求 1 的链阳性菌素 B 类衍生物, 其特征在于它是 5δ -[N- 甲基-N-2-(1,3- 二氧戊环基) 甲基] 氨基甲基- 5δ , 5γ - 脱氢原始霉素 I_E 。

4. 根据权利要求 1 的链阳性菌素 B 类衍生物,其特征在于它是 5 δ -吗啉代基甲基-4 ζ -甲基氨基-4 ζ -脱二甲基氨基-5 δ ,5 γ -脱氢原始霉素 I_F。

5. 根据权利要求 1 的链阳性菌素 B 类衍生物,其特征在于它是 5 δ -吗啉代基甲基-4 ζ -甲基氨基-4 ζ -脱二甲基氨基-5 δ ,5 γ -脱氢-4 ϵ -氯原始霉素 I_F。

6. 根据权利要求 1 的链阳性菌素 B 类衍生物,其特征在于它是 5 δ -[双-(2-甲氧基乙基)氨基甲基]-5 δ ,5 γ -脱氢原始霉素 I_F。

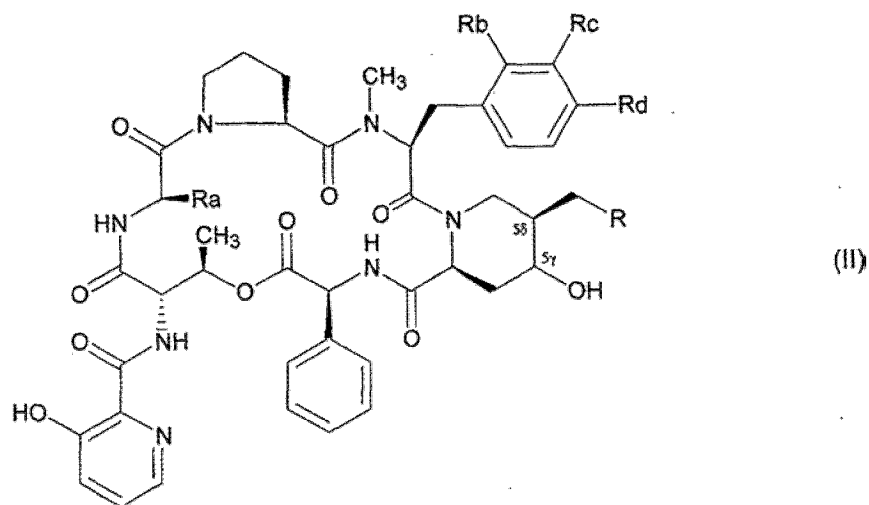
7. 权利要求 1 的链霉素衍生物的制备方法,其特征在于使氟化剂与下述通式所示 B 类协同菌素衍生物作用:



式中 R、Ra、Rb、Rc 和 Rd 如权利要求 1 中所定义,然后分离氟化衍生物或在 5 γ ,5 δ 位不饱和衍生物,必要时,可将形成的链阳性菌素衍生物转化成盐。

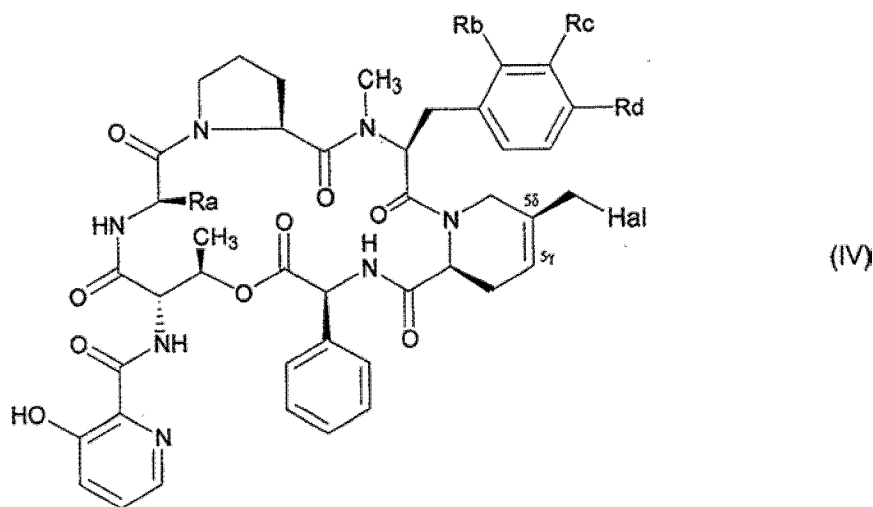
8. 根据权利要求 7 的方法,其特征在于采用色谱法或结晶法分离氟化衍生物与在 5 γ ,5 δ 位不饱和衍生物。

9. 权利要求 1 的链阳性菌素衍生物的制备方法,其中符号 $\text{---}^{5\gamma}\text{---R}$ 代表 $\text{---}^{5\gamma}\text{---H}$,其特征
在于在含氮碱存在下让硫酰卤与下述通式所示 B 类协同菌素衍生物作用:



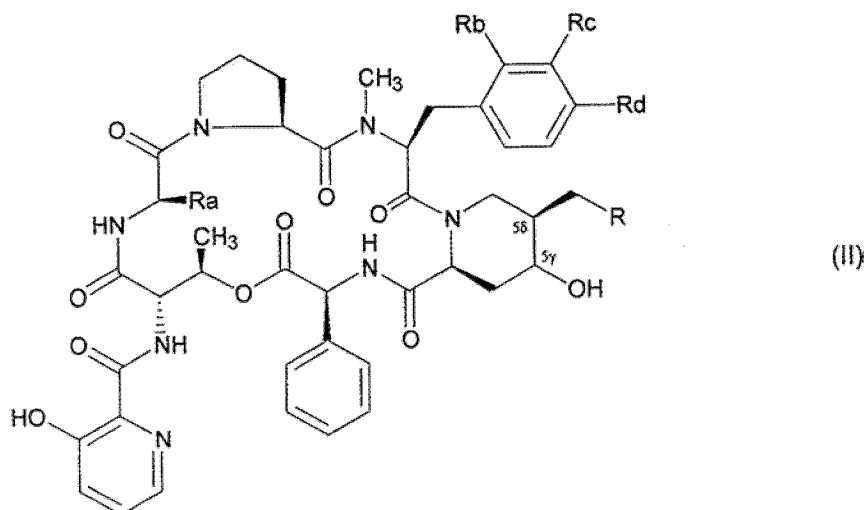
式中 R、Ra、Rb、Rc 和 Rd 如权利要求 1 中所定义,必要时,可将得到的链阳性菌素衍生物转化成盐。

10. 权利要求 1 的链阳性菌素衍生物的制备方法,其中符号 $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} 5\gamma \\ \text{---} \\ \text{R} \end{array}$ 代表 $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} 5\gamma \\ \text{---} \\ \text{H} \end{array}$, 其特征在于让胺 HNR_1R_2 或硫醇 HS-R_3 与下述通式所示链阳性菌素的卤化衍生物作用:



式中 Ra 、 Rb 、 Rc 和 Rd 如权利要求 1 中所定义, Hal 代表卤素原子, 然后必要时, 将得到的链阳性菌素衍生物转化成盐。

11. 下述通式所示链阳性菌素衍生物:



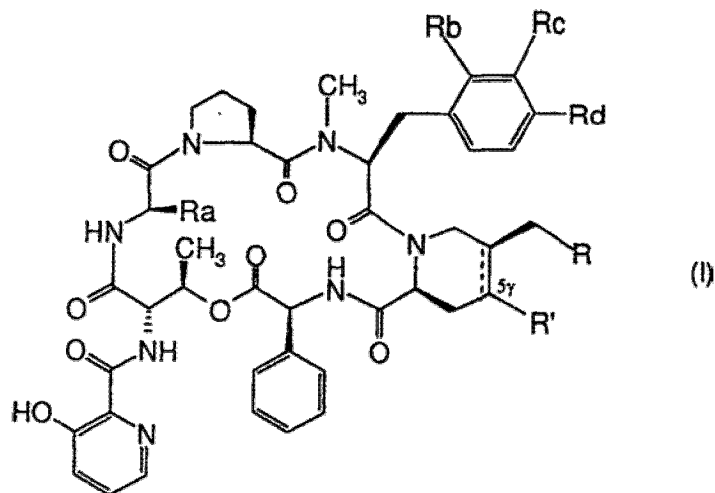
式中 R 、 Ra 、 Rb 、 Rc 和 Rd 如权利要求 1 中所定义。

12. 药物组合物, 它含有至少一种权利要求 1 的 B 类链阳性菌素衍生物, 呈纯的形式, 在必要时, 呈盐的形式, 或呈与一种或多种相容的和药学上可接受的稀释剂或添加剂组合形式。

链阳性菌素衍生物、其制备方法及其组合物

[0001] 本发明涉及具有下述通式的链阳性菌素 B 类衍生物及其可能存在的盐：

[0002]



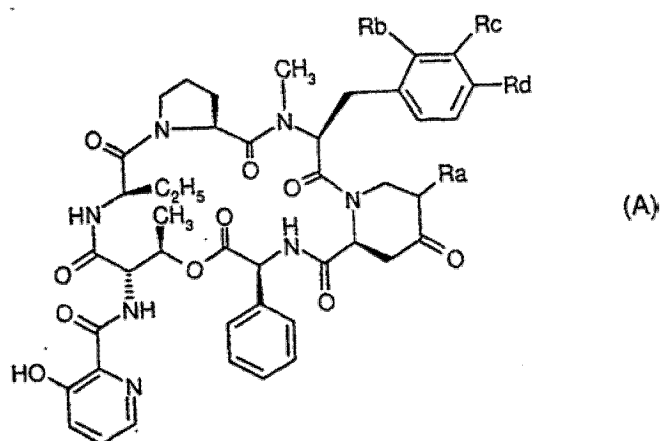
[0003] 它们单独地或与链阳性菌素 A 类衍生物组合具有特别令人感兴趣的抗菌活性。

[0004] 在已知的链阳性菌素中,原始霉素 (RP 7293),即由始旋链霉菌产生的天然来源的抗菌药于 1955 年 1 月首次被分离得到。以 **Pyostacine[®]** 商品名销售的原始霉素主要由与原始霉素 IIA 结合的原始霉素 IA 组成。

[0005] 作为链阳性菌素类的其他抗菌药的威里霉素由弗吉尼亚链霉菌, ATCC 13161 分离得到 [抗生素与化学治疗 (Antibiotics and Chemotherapy), 5, 632 (1955)]。威里霉素 (**Staphylomycine[®]**) 主要由与因子 M₁ 结合的因子 S 组成。

[0006] 曾在专利或专利申请 EP133097、EP248703、EP770132 和 EP772630 中描述过用下述结构表示的链阳性菌素半合成衍生物：

[0007]



[0008] 式中：

[0009] Ra 是其中 R' a 是可以被取代的杂环基硫类型基团的 -CH₂R' a 结构所示基团,或代表其中 R' a 是取代的烷基氨基、烷氧基或烷基硫的 =CHR' a 结构所示基团,或可被取代的杂环氨基、杂环氧基、杂环基硫, Rb 和 Rc 是氢原子,而 Rd 是氢原子或二甲基氨基,或 Ra

是氢原子和 Rb 是氢或甲基, Rc 和 Rd 是氢或各种取代基。

[0010] 与链阳性菌素 A 类半合成组分组合时,上述化合物呈现协同作用,并且可作为抗菌剂仅仅通过注射或者仅仅通过口服途径使用。

[0011] 在欧洲专利 EP133098 中也描述过作为合成中间体的在 5 δ 位带有氨基亚甲基链的 B 类协同菌素衍生物。

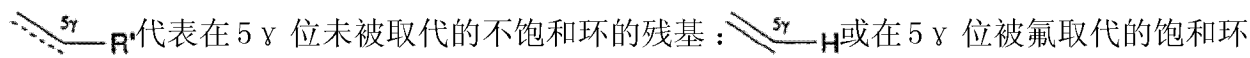


[0012] 现已发现并且构成本发明的主题的通式 (I) 所示化合物,式中:

[0013] R 代表基团 $-\text{NR}_1\text{R}_2$ 或 $-\text{SR}_3$, 其中:

[0014] R_1 和 R_2 相同或不同,代表氢原子、任选地被羟基取代的烷基 (1-8 个碳原子)、链烯基 (3-8 个碳原子)、环烷基 (3-8 个碳原子)、烷氧基 (1-8 个碳原子)、二烷基氨基、任选地被 [一个或多个卤原子或烷基、羟基烷基、烷氧基或二烷基氨基] 取代的苯基烷基、含有一个或多个选自氮、硫或氧的杂原子的饱和或不饱和杂环基烷基 (3-8 个链节),或二烷基氨基烷基,或

[0015] R_1 和 R_2 与它们结合的氮原子一起形成具有 3-12 节链的饱和、部分饱和或不饱和单环或多环杂环,任选地含有选自氧、硫或氮的其他杂原子,并且任选地被 [一个或多个羟基、烷基、任选地被卤原子取代的苯基、苯基烷基、苯基链烯基 (含有 2-4 个碳原子的链烯基)、羟基烷基、酰基、烷氧基羰基,或杂环基或其杂环基部分为饱和或不饱和 (4-6 节链) 并且含有一个或多个选自氧、硫或氮的杂原子的杂环基羰基] 取代,

[0016] R_3 是烷基 (含有 1-8 个碳原子) 或环烷基 (含有 3-8 个碳原子),它们被 $-\text{NR}_1\text{R}_2$ 基团取代,其中 R_1 和 R_2 相同或不同,它们代表氢原子或烷基,或与它们结合的氮原子一起形成如前面定义的杂环,或 R_3 代表单环或多环杂环基,或饱和或不饱和的杂环基甲基,该基团含有 3-7 节链以及任选地含有选自氧、硫或氮的并且任选地被烷基取代的其他杂原子,

 R 代表在 5 γ 位未被取代的不饱和环的残基:  H 或在 5 γ 位被氟取代的饱和环的残基:  F , R_a 是甲基或乙基,以及

[0017] Rb、Rc 和 Rd 定义如下:

[0018] 1) Rb 和 Rc 是氢原子,而 Rd 是氢原子或甲基氨基或二甲基氨基,

[0019] 2) Rb 是氢原子, Rc 是氢原子,氯或溴原子,或代表链烯基 (3-5C), 而 Rd 是 $-\text{NMeR}'''$ 基团,其中 R''' 代表烷基、羟基 (2-4C) 烷基、或任选地用苯基取代的 (2-8C) 链烯基、(3-6C) 环烷基甲基、苯甲基、被 [一个或多个卤素原子或羟基、烷基、烷氧基、烷基硫、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基] 取代的苯甲基,杂环基甲基或杂环基乙基,其中杂环基部分是饱和或不饱和的并且含有 5-6 节链和 1 或 2 个选自任选地被 [烷基、(2-8C) 链烯基、(3-6 碳) 环烷基、饱和或不饱和 (4-6 节链) 杂环、苯基、如前面 R_1 定义的取代苯基,或苯甲基] 取代的硫、氧或氮的杂原子,或 R''' 代表氰基甲基或羧基甲基,或代表 $-\text{COR}_e$ 或 $-\text{CH}_2\text{COR}_e$, 其中 R_e 是 $-\text{OR}'_e$, R'_e 是 (1-6 碳) 烷基、(2-6 碳) 链烯基、苯甲基、苯基、甲苯基或其杂环基部分含有 5-6 节链和 1 或 2 个选自硫、氧或氮的杂原子的杂环基甲基,或者 R_e 是烷基氨基、烷基甲基氨基、杂环基氨基或杂环基甲基氨基,其杂环基部分是饱和的并且含有 5-6 节链和 1 或 2 个选自任选地被烷基、苯甲基或烷氧基羰基取代的硫、氧或氮的杂原子,

[0020] 3) Rb 是氢原子, Rd 是 $-\text{NHCH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 基团,和 Rc 是氯或溴原子,或代表 (3-5C) 链烯基, [如果 Rd 是 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$],

[0021] 4) Rb 和 Rd 是氢原子和 Rc 是卤素原子, 或烷基氨基或二烷基氨基、烷氧基、三氟甲氧基、硫代烷基、(1-6C) 烷基或三卤代甲基,

[0022] 5) Rb 和 Rc 是氢原子, Rd 是卤素原子, 或乙基氨基、二乙基氨基或甲基乙基氨基、烷氧基或三氟甲氧基、烷基硫、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、(1-6C) 烷基、苯基或三卤代甲基,

[0023] 6) Rb 是氢原子, Rc 是卤素原子或烷基氨基或二烷基氨基、烷氧基或三氟甲氧基、硫代烷基、(1-3C) 烷基, 以及 Rd 是卤素原子或氨基、烷基氨基或二烷基氨基、烷氧基或三氟甲氧基、硫代烷基、(1-6C) 烷基或三卤代甲基,

[0024] 7) Rc 是氢原子, 而 Rb 和 Rd 代表甲基,

[0025] 通过口服与非肠道用药均呈现特别令人感兴趣的活性。

[0026] 通式 (I) 所示链阳性菌素衍生物事实上因其口服与非肠道用药均呈现很强的活性而特别令人感兴趣, 这样给它们带来了不可否认的优点, 特别是在严重感染的情况下, 在住院环境中可通过注射方法治疗, 然后通过更易于向患者给药的口服方法走动治疗。因此, 在住院治疗结束与全部治疗结束之间, 医生不必让患者更换药品种类。

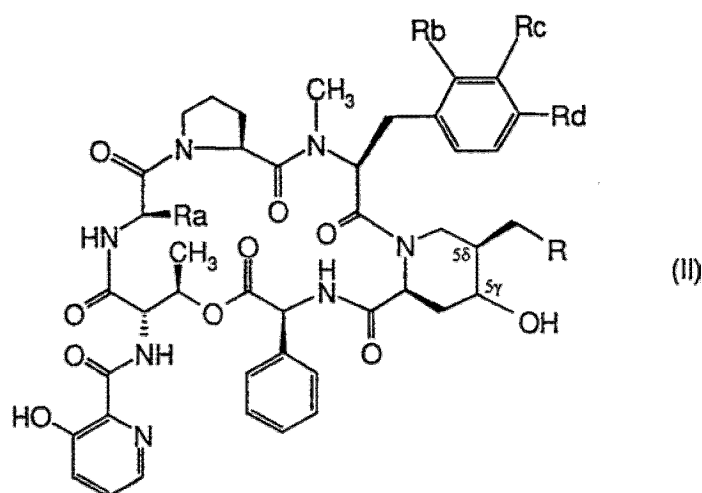
[0027] 在上述通式 (I) 中, 卤素原子可以选自氟、氯、溴或碘; 烷基或酰基是直链或支链的, 除非特别指出, 含有 1-4 个碳原子。链烯基还可以是直链或支链的, 含有 2-4 个碳原子。

[0028] 还应当理解, 在上述定义中, 当 R₁ 和 R₂ 代表杂环基烷基时, 它们含有一个杂环基或与氮原子一起构成杂环, 或当 R₃ 代表杂环基或杂环基甲基时, 杂环基可以是饱和或不饱和的, 任选地是多环 (特别是双环或三环) 的。

[0029] 非限制性地, 在上述杂环基中, 特别可以列举吡咯基、吡咯烷基、哌啶基、吡嗪基、咪啶基、哌嗪基、吡啶基、四氢吡啶基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑基、噁唑基、咪唑烷基、咪唑基、苯并咪唑基、呋喃基、噻吩基、二氧戊环基。

[0030] 根据本发明, 通过氟化剂与下述通式所示 B 类协同菌素衍生物作用:

[0031]



[0032] 式中 R、Ra、Rb、Rc 和 Rd 如前面所定义, 接着分离氟化衍生物或在 5 γ -5 δ 位不饱和衍生物, 可以制备通式 (I) 所示化合物。

[0033] 一般地通过氟化剂如氟化硫 [例如氨基三氟化硫: 吗啉代三氟化硫、二乙基氨基三氟化硫 [四面体 (Tetrahedron), 44, 2875 (1988)], 双 (2-甲氧基乙基) 氨基三氟化硫 (Deoxofluor®), 或例如四氟化硫 [有机化学杂志 (J. Org. Chem.), 40, 3808 (1975)] 或试

剂如六氟丙基二乙基胺 (JP2039546) 或 N-(2-氯-1,1,2-三氟乙基) 二乙基胺进行该反应。在例如像含氯溶剂 (特别地二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿) 之类有机溶剂中在温度 -70°C 至 50°C 下优选地在惰性介质 (例如氩气或氮气) 中进行该反应。

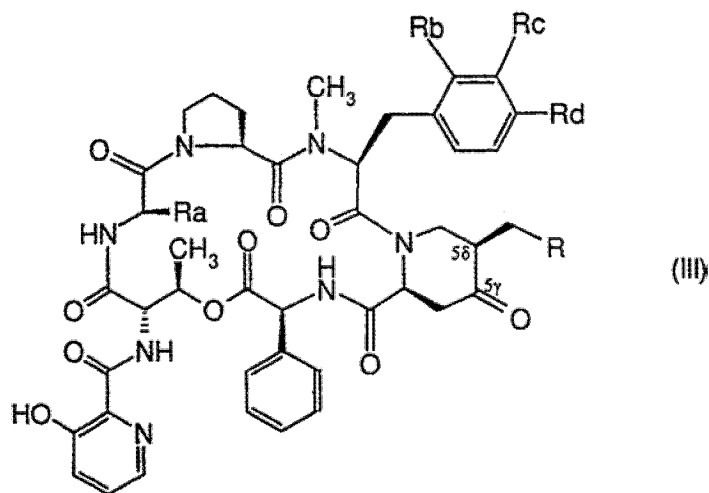
[0034] 根据不改变分子中其余部分的通常方法, 分离氟化衍生物和其中 $\text{---}^{\text{5y}}\text{---R}'$ 代表 $\text{---}^{\text{5y}}\text{---H}$ 的不饱和衍生物。例如采用色谱法或结晶法进行分离。

[0035] 根据本发明的可供选择替代的方案, 其中 $\text{---}^{\text{5y}}\text{---R}'$ 代表 $\text{---}^{\text{5y}}\text{---H}$ 的通式 (I) 所示协同菌素衍生物可以通过在含氮碱存在下让亚硫酰卤与通式 (II) 所示 B 类协同菌素衍生物反应制得。

[0036] 在含氮碱 (例如像三乙胺或吡啶) 存在下, 在温度 -50°C 至 $+80^{\circ}\text{C}$ 下, 在含氯溶剂 (特别地二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿) 或醚 (例如像四氢呋喃 [THF]) 中, 通过用亚硫酰氯或亚硫酰溴处理进行该反应。

[0037] 根据不改变分子中其余部分的通常方法, 将下述通式所示链阳性菌素衍生物中 5y 位的酮官能团还原可以制备通式 (II) 所示 B 类协同菌素衍生物:

[0038]



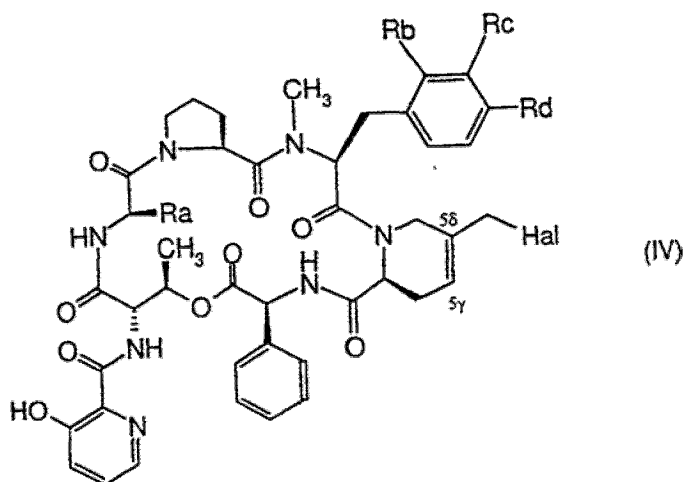
[0039] 式中 R、Ra、Rb、Rc 和 Rd 如前面所定义。

[0040] 在温度 -70°C 至 60°C 下在有机溶剂如醚 (例如 THF) 或醇 (例如甲醇、乙醇) 或含氯溶剂 (例如二氯甲烷) 中通过使用还原剂如氢化物、像碱金属硼氢化物 (特别地硼氢化钠、硼氢化钾、三乙酰基-硼氢化钠、氰基硼氢化钠) 处理进行操作。

[0041] 根据欧洲专利 EP133097、EP133098、EP248703、EP432029、EP770132 或 EP772630 中描述的方法或与其类似的方法, 可以制备通式 (III) 所示链阳性菌素衍生物。

[0042] 根据本发明, 通过 HNR_1R_2 胺或 HS-R_3 硫醇与下述通式所示链阳性菌素卤化衍生物作用也可以制备其中 $\text{---}^{\text{5y}}\text{---R}'$ 代表 $\text{---}^{\text{5y}}\text{---H}$ 的通式 (I) 所示链阳性菌素衍生物:

[0043]

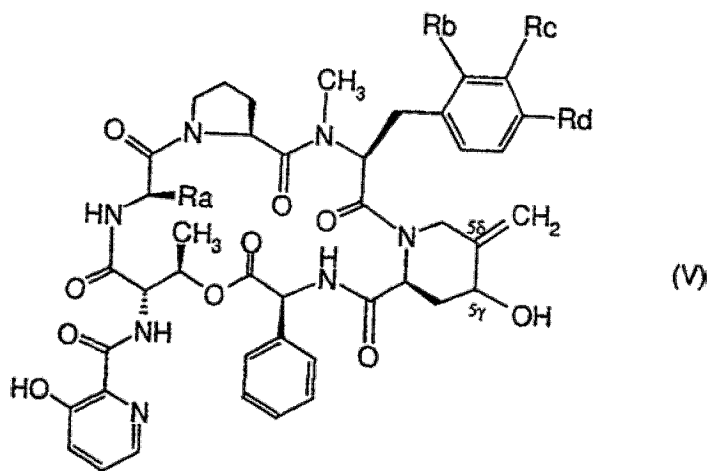


[0044] 式中 Ra、Rb、Rc 和 Rd 如前面所定义, Hal 代表卤素原子。优选地, 符号 Hal 代表氯或溴原子。

[0045] 在有机溶剂如酰胺 (例如二甲基甲酰胺)、或腈 (例如乙腈) 或含氯溶剂 (例如氯仿) 中在温度 0–80°C 下使 R₁R₂NH 胺反应。任选地, 在三乙胺存在下操作。使 HS–R₃ 硫醇反应时, 例如在碱金属氢化物 (例如氢化钠) 存在下在有机溶剂如酰胺 (例如二甲基甲酰胺) 或腈 (例如乙腈) 中任选地在三乙胺存在下在温度 0–80°C 下在碱性介质中操作。

[0046] 通过用卤化剂处理下述通式所示 5 δ -亚甲基链阳性菌素可以制备通式 (IV) 所示链阳性菌素衍生物:

[0047]

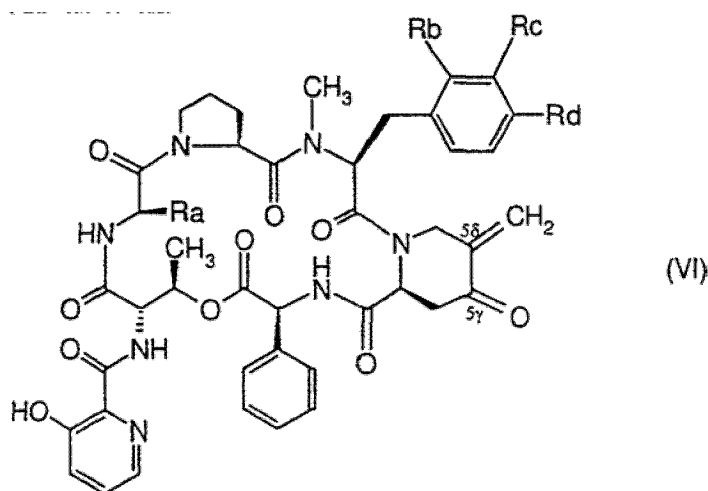


[0048] 式中 Ra、Rb、Rc 和 Rd 如前面所定义。

[0049] 有利地, 使用不改变分子中其余部分的常规卤化剂进行操作。特别地, 在有机溶剂如含氯溶剂 (例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿) 或如醚 (例如四氢呋喃) 中使亚硫酸氯或亚硫酸溴作用, 或在这些溶剂的混合物中在温度 –60°C 至 80°C 下操作。

[0050] 通过还原下述通式所示协同菌素中 5 γ 位酮官能团可以制备通式 (V) 所示链阳性菌素衍生物

[0051]



[0052] 式中 Ra、Rb、Rc 和 Rd 如前面所定义。

[0053] 在用于获得通式 (II) 所示链阳性菌素衍生物所述条件类似的条件下,使用通式 (III) 所示衍生物进行该反应。有利地,在有机溶剂如醇(例如甲醇)或含氯溶剂(例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿)中或在醇溶剂/含氯溶剂混合物(例如甲醇/二氯甲烷)中,在无水氯化铯存在下,在温度 -60°C 至 60°C 操作。

[0054] 根据在欧洲专利 EP133098 和 EP432029 中描述的方法或与其类似的方法或在 EP248703、EP770132、EP772630、EP821697 或 W099/43699 中描述的方法或下面实施例中描述的方法,可以制备通式 (VI) 所示链阳性菌素衍生物。

[0055] 在必要情况下,可以采用如结晶或色谱法之类物理方法纯化通式 (I) 或 (IV) 所示链阳性菌素衍生物。

[0056] 式中 R、Ra、Rb、Rc 和 Rd 如前面所定义的通式 (II) 所示链阳性菌素衍生物是新的化合物。应当理解这些产品化合物也属于本发明范围。

[0057] 采用已知方法,可以将某些通式 (I) 所示链阳性菌素衍生物转化成与酸的加成盐形态。应当理解,这些可能存在的盐也属于本发明范围。

[0058] 作为药理学上可接受的与酸的加成盐实例,可以列举与无机酸生成的盐(盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐)或与有机酸生成的盐(琥珀酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、醋酸盐、丙酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对-甲苯磺酸盐、羟乙磺酸盐、萘磺酸盐或樟脑磺酸盐,或与这些化合物的取代衍生物形成的盐)。

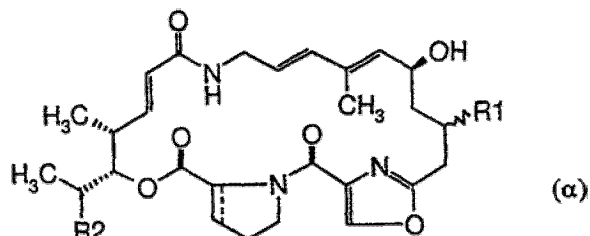
[0059] 在必要情况下,根据本身已知的方法,可以将带有羧基取代基的衍生物转化成金属盐或与含氮碱形成的加成盐。在如醇、醚或水之类适当的溶剂中,通过金属(例如碱金属或碱土金属)碱、氨或胺与本发明化合物相互作用或通过与有机酸的盐交换反应可以得到这些盐。在任选地浓缩这种溶液后生成的盐沉淀,再采用过滤、倾析或冻干法进行分离。作为药理学上可接受的盐的实例,可以列举与碱金属(钠、钾、锂)或与碱土金属(镁、钙)形成的盐、铵盐、含氮碱的盐(乙醇胺、二乙醇胺、三甲胺、三乙胺、甲胺、丙胺、二异丙基胺、N,N-二甲基乙醇胺、苯甲基胺、二环己基胺、N-苯甲基- β -苯乙胺、N,N'-二苯甲基亚乙基二胺、二亚苯基二胺、二苯甲基胺、奎宁、胆碱、精氨酸、赖氨酸、亮氨酸、二苯甲基胺)。

[0060] 本发明的链阳性菌素衍生物具有抗菌性质和与 A 类链阳性菌素衍生物抗菌活性产生协同性质。由于它们单独地或与链阳性菌素 A 类组分组合呈现活性,特别是由于它们通过口服或非胃肠道用药均具有活性并且从而开辟了一种非在不改变药品性质的条件下

移动式轮换治疗方法,因此它们特别令人感兴趣。

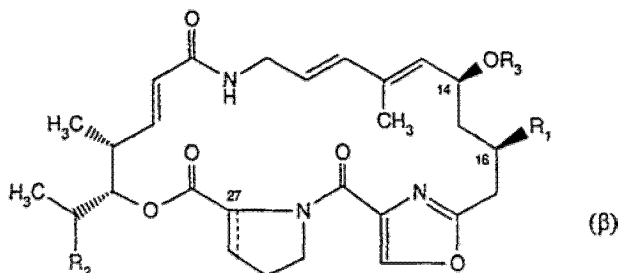
[0061] 它们与链阳性菌素 A 类的一种组分或一种衍生物组合时,根据希望得到口服或非肠胃道的用药形式,其组分或衍生物特别地选自天然组分:原始霉素 IIA、原始霉素 IIB、原始霉素 IIC、原始霉素 IH、原始霉素 IIE、原始霉素 IIF、原始霉素 IIG,或选自如专利或专利申请 US4590004 和 EP191662 中描述的半合成衍生物,或选自在国际申请 W099/051265 中描述的下述通式所示半合成衍生物:

[0062]



[0063] 式中 R_1 是 $-NR'R''$ 基团,其中 R' 是氢原子或甲基,而 R'' 是氢原子、烷基、环烷基、烯丙基、炔丙基、苯甲基,或 $-OR'''$ 基团, R''' 是氢原子、烷基、环烷基、烯丙基、炔丙基或苯甲基,或 $-NR_3R_4$ 基团,其中 R_3 和 R_4 可以代表甲基或与它们连接的氮原子一起构成饱和或不饱和的具有 4 或 5 节链的杂环,该杂环还可以含有选自氮、氧或硫的其他杂原子, R_2 是氢原子或甲基或乙基,而键 \cdots 代表单键或双键,以及它们的盐。可以与它们组合的 A 类衍生物还可以选自下述通式所示半合成衍生物:

[0064]



[0065] 式中 R_1 代表卤素原子或叠氮基或氰硫基, R_2 代表氢原子或甲基或乙基, R_3 代表氢原子,或可被取代的脂族、脂环族、芳族、芳脂族、杂环或杂环基脂族酯基,而键 \cdots 代表单键(立体化学 27R)或双键,及其可能存在的盐。特别地,通式(β)所示化合物,其中 R_3 酯基可选自 $R_3'-CO-$ 基团,而 R_3' 是未取代的苯基或苯基烷基或其中苯基被取代的苯基或苯基烷基[被一个或多个选自下述种类的基团取代:任选地带有 $NR''R'''$ 基团的烷基,其中基团 R'' 和 R''' 相同或不同,可以是氢原子或烷基,该烷基与它们连接的氮原子一起构成具有 3-8 节链的饱和或不饱和杂环基,任选地含有选自氧、硫或氮的其他杂原子,所述杂环本身可以被一个或多个基团(烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、烷氧基-羰基烷基、芳基、具有 3-8 节链的饱和或不饱和杂环基或杂环基烷基或 $-CH_2-CO-NR''R'''$)取代,或 R'' 和/或 R''' 可以是羟基烷基、苯基、具有 3-8 节链的饱和或不饱和杂环基烷基、其中 $NR''R'''$ 如前面所定义的 $-CO-NR''R'''$ 基,或用如前面所定义的 $NR''R'''$ 取代的烷基或酰基],或 R_3' 可以选自苯基或苯基烷基,其苯基可被一个或多个基团[选自烷基,可以被烷氧基或烷基硫取代,该烷氧基或烷基硫本身任选地带有羧基或如前面定义的基团 $NR''R'''$,或选自可以被前面定义的 $NR''R'''$ 取代的酸基]取代,或 R_3' 可以选自烷基或环烷基,它们

任选地被 [羧基、羧基烷基二硫烷基或基团 $\text{NR}'' \text{R}'''$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NR}'' \text{R}'''$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}'' \text{R}'''$ 或任选地被 $\text{NR}'' \text{R}'''$ 或 $-\text{CO}-\text{NR}'' \text{R}'''$ 取代的烷氧基羰基、烷氧基或烷基二硫烷基, 其中 $\text{NR}'' \text{R}'''$ 如前面定义] 取代, 或 R_3' 可以选自任选地被 [其本身任选地被 $\text{NR}'' \text{R}'''$ 取代的烷基或酰基] 取代的具有 3-8 节链的饱和或不饱和杂环基。

[0066] 应当理解, 在上述通式 (β) 中 R_1 是卤素时, 它可以选自氯、溴、氟或碘, 并且本发明的衍生物与 A 类链阳性菌素组合也属于本发明范围。

[0067] 在活体外, 对于金黄色葡萄球菌 209P, 本发明的链阳性菌素衍生物与如原始霉素 IIB 之类链阳性菌素 A 类衍生物组合在浓度 0.25-32 微克 / 毫升下呈现活性; 对于金黄色葡萄球菌 Schiclia (抗甲氧苯青霉素), 本发明的链阳性菌素衍生物与原始霉素 IIB 组合在浓度 0.5-32 微克 / 毫升下呈现活性; 在活体内, 通过皮下方式以剂量 10-150 毫克 / 千克 (DC_{50})、口服方式以剂量 24-150 毫克 / 千克 (DC_{50}) [30/70 组合形式] 对采用金黄色葡萄球菌 IP8203 试验感染鼠, 本发明的链阳性菌素衍生物与原始霉素 HB 抗菌活性有协同作用。

[0068] 最后, 本发明的化合物因其低毒性而特别令人感兴趣, 口服剂量 150 毫克 / 千克 (2 次用药), 均未产生毒性。

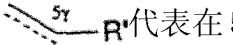
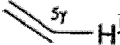
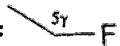
[0069] 在这些化合物中, 通式 (I) 所示化合物特别令人感兴趣, 其中:

[0070] R 代表基团 $-\text{NR}_1\text{R}_2$ 或 $-\text{SR}_3$, 其中:

[0071] R_1 和 R_2 相同或不同, 它们代表氢原子、任选地被羟基取代的烷基 (1-8 个碳)、链烯基 (3-8 个碳)、环烷基 (3-8 个碳)、烷氧基 (1-8 个碳)、二烷基氨基、任选地被 [一个或多个卤素原子或烷基、羟基烷基、烷氧基或二烷基氨基] 取代的苯基烷基、它含有 1 个或多个选自氮、硫或氧的杂原子的饱和或不饱和杂环基烷基 (3-8 节链)、或二烷基氨基烷基, 或

[0072] R_1 和 R_2 与它们连接的氮原子一起构成单杂环或多杂环, 该杂环是饱和、部分饱和或不饱和的 3-12 节链, 任选地含有选自氮、硫或氧的其他杂原子, 并且任选地被 [一个或多个羟基、烷基、任选地被卤素原子取代的苯基、苯基烷基、羟基烷基、酰基、烷氧基羰基, 或杂环基或其中杂环基部分是饱和或不饱和 4-6 节链的并且含有 1 个或多个选自氧、硫或氮的杂原子的杂环基羰基] 取代,

[0073] R_3 是用 $-\text{NR}_1\text{R}_2$ 基团取代的烷基 (含有 1-8 个碳原子), 其中 R_1 和 R_2 相同或不同, 它们代表烷基或与它们连接的氮原子一起构成如前面定义的杂环, 或 R_3 代表单环或多环的杂环基, 或具有 3-7 节链以及任选地选自氧、硫或氮的其他杂原子并且任选地被烷基取代的饱和或不饱和杂环基甲基,

[0074]  代表在 5γ 位未被取代的不饱和环的残基:  或在 5γ 位被氟取代的饱和环的残基:  ,

[0075] Ra 是乙基, 和

[0076] Rb 、 Rc 和 Rd 具有下面的意义:

[0077] 1) Rb 和 Rc 是氢原子, 而 Rd 是甲基氨基或二甲基氨基,

[0078] 2) Rb 是氢原子, Rc 是氢原子或氯原子, 而 Rd 是基团 $-\text{NMeR}'''$,

[0079] 其中 R''' 代表链烯基 (2-8C), 杂环基甲基, 或代表 $-\text{COOR}'_e$, 其中

[0080] R'_e 是烷基 (1-6C), 链烯基 (2-6C), 苯基或甲苯基,

[0081] 3) Rb 是氢原子, Rd 是基团 $-\text{NHCH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, Rc 是氯原子。

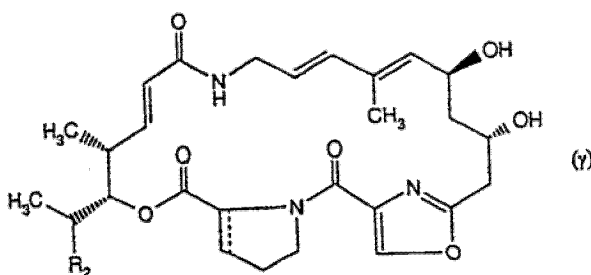
[0082] 在这些化合物中, 更加定向地具备活性的尤其是:

- [0083] -5δ -(1-吗啉代基)甲基 $-5\delta, 5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0084] -5δ -[N-甲基-N-2-(1,3-二氧戊环基)甲基]氨基甲基 $-5\delta, 5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0085] -5δ -吗啉代基甲基 -4ζ -甲基氨基 -4ζ -脱二甲基氨基 $-5\delta, 5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0086] -5δ -吗啉代基甲基 -4ζ -甲基氨基 -4ζ -脱二甲基氨基 $-5\delta, 5\gamma$ -脱氢 -4ϵ -氯原始霉素 I_E
- [0087] -5δ -[双-(2-甲氧基乙基)氨基甲基] $-5\delta, 5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E。
- [0088] 实施例中列举的产品是特别优选的:下面链阳性菌素衍生物也是令人感兴趣的产品:
- [0089] -4ϵ -氯 -5δ -(二乙基氨基乙基硫甲基) $-5\delta, 5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0090] -5δ -(二乙基氨基乙基硫甲基) -4ζ -甲基氨基 -4ζ -脱二甲基氨基 $-5\delta, 5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0091] -4ϵ -氯 -5δ -(二乙基氨基乙基硫甲基) -4ζ -甲基氨基 -4ζ -脱二甲基氨基 $-5\delta, 5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0092] -5δ -(3-二乙基氨基丙基硫甲基) $-5\delta, 5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0093] -4ϵ -氯 -5δ -(3-二乙基氨基丙基硫甲基) $-5\delta, 5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0094] -5δ -(3-二乙基氨基丙基硫甲基) -4ζ -甲基氨基 -4ζ -脱二甲基氨基 $-5\delta, 5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0095] -4ϵ -氯 -5δ -(3-二乙基氨基丙基硫甲基) -4ζ -甲基氨基 -4ζ -脱二甲基氨基 $-5\delta, 5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0096] -5δ -(二甲基氨基乙基硫甲基) $-5\delta, 5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0097] -4ϵ -氯 -5δ -(二甲基氨基乙基硫甲基) $-5\delta, 5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0098] -5δ -(二甲基氨基乙基硫甲基) -4ζ -甲基氨基 -4ζ -脱二甲基氨基 $-5\delta, 5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0099] -4ϵ -氯 -5δ -(二甲基氨基乙基硫甲基) -4ζ -甲基氨基 -4ζ -脱二甲基氨基 $-5\delta, 5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0100] -4ϵ -氯 -5δ -(1-甲基-2-咪唑基硫甲基) $-5\delta, 5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0101] -5δ -(1-甲基-2-咪唑基硫甲基) -4ζ -甲基氨基 -4ζ -脱二甲基氨基 $-5\delta, 5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0102] -4ϵ -氯 -5δ -(1-甲基-2-咪唑基硫甲基) -4ζ -甲基氨基 -4ζ -脱二甲基氨基 $-5\delta, 5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0103] -5δ -(吗啉代乙基硫甲基) $-5\delta, 5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0104] -4ϵ -氯 -5δ -(吗啉代乙基硫甲基) $-5\delta, 5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0105] -5δ -(吗啉代乙基硫甲基) -4ζ -甲基氨基 -4ζ -脱二甲基氨基 $-5\delta, 5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0106] -4ϵ -氯 -5δ -(吗啉代乙基硫甲基) -4ζ -甲基氨基 -4ζ -脱二甲基氨基 $-5\delta, 5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0107] -4ϵ -氯 -5δ -(2-哌啶子基乙基)硫甲基 $-5\delta, 5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E

- [0108] -5 δ - (2- 哌啶子基乙基) 硫甲基 -4 ζ - 甲基氨基 -4 ζ - 脱二甲基氨基 -5 δ , 5 γ - 脱氢原始霉素 I_E
- [0109] -4 ϵ - 氯 -5 δ - (2- 哌啶子基乙基) 硫甲基 -4 ζ - 甲基氨基 -4 ζ - 脱二甲基氨基 -5 δ , 5 γ - 脱氢原始霉素 I_E
- [0110] -5 δ - (3- 哌啶子基丙基) 硫甲基 -5 δ , 5 γ - 脱氢原始霉素 I_E
- [0111] -4 ϵ - 氯 -5 δ - (3- 哌啶子基丙基) 硫甲基 -5 δ , 5 γ - 脱氢原始霉素 I_E
- [0112] -5 δ - (3- 哌啶子基丙基) 硫甲基 -4 ζ - 甲基氨基 -4 ζ - 脱二甲基氨基 -5 δ , 5 γ - 脱氢原始霉素 I_E
- [0113] -4 ϵ - 氯 -5 δ - (3- 哌啶子基丙基) 硫甲基 -4 ζ - 甲基氨基 -4 ζ - 脱二甲基氨基 -5 δ , 5 γ - 脱氢原始霉素 I_E
- [0114] -4 ϵ - 氯 -5 δ - (4- 吡啶基甲基硫甲基) -5 δ , 5 γ - 脱氢原始霉素 I_E
- [0115] -5 δ - (4- 吡啶基甲基硫甲基) -4 ζ - 甲基氨基 -4 ζ - 脱二甲基氨基 -5 δ , 5 γ - 脱氢原始霉素 I_E
- [0116] -4 ϵ - 氯 -5 δ - (4- 吡啶基甲基硫甲基) -4 ζ - 甲基氨基 -4 ζ - 脱二甲基氨基 -5 δ , 5 γ - 脱氢原始霉素 I_E
- [0117] -4 ϵ - 氯 -5 δ - (3- 吡啶基甲基硫甲基) -5 δ , 5 γ - 脱氢原始霉素 I_E
- [0118] -5 δ - (3- 吡啶基甲基硫甲基) -4 ζ - 甲基氨基 -4 ζ - 脱二甲基氨基 -5 δ , 5 γ - 脱氢原始霉素 I_E
- [0119] -4 ϵ - 氯 -5 δ - (3- 吡啶基甲基硫甲基) -4 ζ - 甲基氨基 -4 ζ - 脱二甲基氨基 -5 δ , 5 γ - 脱氢原始霉素 I_E
- [0120] -5 δ - (2- 吡啶基甲基硫甲基) -5 δ , 5 γ - 脱氢原始霉素 I_E
- [0121] -4 ϵ - 氯 -5 δ - (2- 吡啶基甲基硫甲基) -5 δ , 5 γ - 脱氢原始霉素 I_E
- [0122] -5 δ - (2- 吡啶基甲基硫甲基) -4 ζ - 甲基氨基 -4 ζ - 脱二甲基氨基 -5 δ , 5 γ - 脱氢原始霉素 I_E
- [0123] -4 ϵ - 氯 -5 δ - (2- 吡啶基甲基硫甲基) -4 ζ - 甲基氨基 -4 ζ - 脱二甲基氨基 -5 δ , 5 γ - 脱氢原始霉素 I_E
- [0124] -5 δ - {[2-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 乙基] 硫甲基} -5 δ , 5 γ - 脱氢原始霉素 I_E
- [0125] -4 ϵ - 氯 -5 δ - {[2-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 乙基] 硫甲基} -5 δ , 5 γ - 脱氢原始霉素 I_E
- [0126] -5 δ - {[2-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 乙基] 硫甲基} -4 ζ - 甲基氨基 -4 ζ - 脱二甲基氨基 -5 δ , 5 γ - 脱氢原始霉素 I_E
- [0127] -4 ϵ - 氯 -5 δ - {[2-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 乙基] 硫甲基} -4 ζ - 甲基氨基 -4 ζ - 脱二甲基氨基 -5 δ , 5 γ - 脱氢原始霉素 I_E
- [0128] -5 δ - (丁氧基羰基氨基乙基硫甲基) -5 δ , 5 γ - 脱氢原始霉素 I_E
- [0129] -4 ϵ - 氯 -5 δ - (丁氧基羰基氨基乙基硫甲基) -5 δ , 5 γ - 脱氢原始霉素 I_E
- [0130] -5 δ - (丁氧基羰基氨基甲基硫乙基) -4 ζ - 甲基氨基 -4 ζ - 脱二甲基氨基 -5 δ , 5 γ - 脱氢原始霉素 I_E
- [0131] -4 ϵ - 氯 -5 δ - (丁氧基羰基氨基乙基硫甲基) -4 ζ - 甲基氨基 -4 ζ - 脱二甲基氨基 -5 δ , 5 γ - 脱氢原始霉素 I_E

- [0132] -5δ -(氨基乙基硫甲基)- $5\delta,5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0133] -4ϵ -氯 -5δ -(氨基乙基硫甲基)- $5\delta,5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0134] -5δ -(氨基甲基硫乙基)- 4ζ -甲基氨基- 4ζ -脱二甲基氨基- $5\delta,5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0135] -4ϵ -氯 -5δ -(氨基乙基硫甲基)- 4ζ -甲基氨基- 4ζ -脱二甲基氨基- $5\delta,5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0136] -5δ -(吡咯烷子基乙基硫甲基)- $5\delta,5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0137] -4ϵ -氯 -5δ -(吡咯烷子基乙基硫甲基)- $5\delta,5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0138] -5δ -(吡咯烷子基乙基硫甲基)- 4ζ -甲基氨基- 4ζ -脱二甲基氨基- $5\delta,5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0139] -4ϵ -氯 -5δ -(吡咯烷子基乙基硫甲基)- 4ζ -甲基氨基- 4ζ -脱二甲基氨基- $5\delta,5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0140] -5δ -(二异丙基氨基乙基硫甲基)- $5\delta,5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0141] -4ϵ -氯 -5δ -(二异丙基氨基乙基硫甲基)- $5\delta,5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0142] -5δ -(二异丙基氨基乙基硫甲基)- 4ζ -甲基氨基- 4ζ -脱二甲基氨基- $5\delta,5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0143] -4ϵ -氯 -5δ -(二异丙基氨基乙基硫甲基)- 4ζ -甲基氨基- 4ζ -脱二甲基氨基- $5\delta,5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0144] -5δ -(N-乙基-N-甲基氨基乙基硫甲基)- $5\delta,5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0145] -4ϵ -氯 -5δ -(N-乙基-N-甲基氨基乙基硫甲基)- $5\delta,5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0146] -5δ -(N-乙基-N-甲基氨基乙基硫甲基)- 4ζ -甲基氨基- 4ζ -脱二甲基氨基- $5\delta,5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0147] -4ϵ -氯 -5δ -(N-乙基-N-甲基氨基乙基硫甲基)- 4ζ -甲基氨基- 4ζ -脱二甲基氨基- $5\delta,5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0148] -5δ -((2R)-3-二乙基氨基丙基-2-硫甲基)- $5\delta,5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0149] -4ϵ -氯 -5δ -((2R)-3-二乙基氨基丙基-2-硫甲基)- $5\delta,5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0150] -5δ -((2R)-3-二乙基氨基丙基-2-硫甲基)- 4ζ -甲基氨基- 4ζ -脱二甲基氨基- $5\delta,5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0151] -4ϵ -氯 -5δ -((2R)-3-二乙基氨基丙基-2-硫甲基)- 4ζ -甲基氨基- 4ζ -脱二甲基氨基- $5\delta,5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0152] -5δ -((2S)-3-二乙基氨基丙基-2-硫甲基)- $5\delta,5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0153] -4ϵ -氯 -5δ -((2S)-3-二乙基氨基丙基-2-硫甲基)- $5\delta,5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0154] -5δ -((2S)-3-二乙基氨基丙基-2-硫甲基)- 4ζ -甲基氨基- 4ζ -脱二甲基氨基- $5\delta,5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0155] -4ϵ -氯 -5δ -((2S)-3-二乙基氨基丙基-2-硫甲基)- 4ζ -甲基氨基- 4ζ -脱二甲基氨基- $5\delta,5\gamma$ -脱氢原始霉素 I_E
- [0156] 在国际申请 WO 99/05165 中描述过通式 (α) 所示链阳性菌素衍生物及其制备方法,该文献作为参考文献引入本文。
- [0157] 在国际申请 WO 01/02427 中描述的通式 (β) 所示链阳性菌素衍生物通过将下述

通式所示链阳性菌素衍生物经过卤化作用、通过转化成叠氮化物或转化成硫氰酸酯制成：
[0158]



[0159] 式中 R_2 如前面所定义, 键 \cdots 代表单键 (27R 立体化学) 或双键, 式中 14 位上的羟基预先被保护, 接着除去保护基, 必要时, 为了得到其中 R_3 是除氢之外的其他基团的衍生物 (β), 根据不改变分子中其余部分的通常方法, 通过加入可被取代的脂族、脂环族、芳族、芳脂族、杂环或杂环基脂族酯基 (R_3) 完成上述反应。

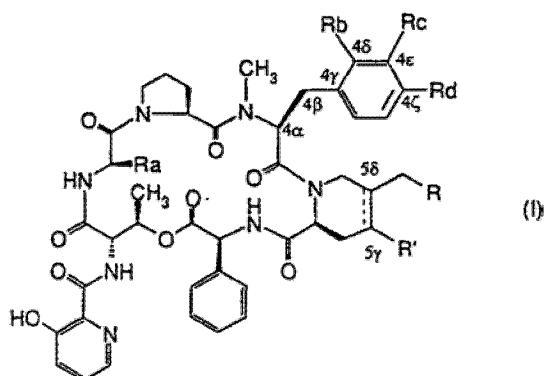
[0160] 卤化作用、转化成叠氮化物或转化成硫氰酸酯的反应可以在氨基三氟化硫 (二乙基氨基三氟化硫、双 (2-甲氧基乙基) 氨基三氟化硫 (**Deoxofluor®**), 吗啉代三氟化硫) 存在下或可供选择替代地在四氟化硫存在下使用反应剂如四烷基铵 (四甲基铵、四乙基铵、四丙基铵、四丁基铵), 三烷基苯甲基铵或三烷基苯基铵的卤化物、叠氮化物或硫氰酸盐, 或使用任选地被添加冠醚的碱金属卤化物、叠氮化物或硫氰酸盐进行。该反应在含氯有机溶剂 (二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿) 中或在醚 (四氢呋喃) 中, 在 -78°C 至 40°C , 优选地在氩气或氮气下进行。使用构型 (16S) 羟基衍生物得到构型 (16R) 衍生物。根据不改变分子其余部分的通常方法对 14 位上的羟基进行保护和去保护 [T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, 有机合成中的保护基团 (Protective Groups in Organic Synthesis) (第二版), A. Wiley-Interscience Publication (1991)]。

[0161] 为了制备其中 R_3 是可以被取代的脂族、脂环族、芳族、芳脂族、杂环或杂环基脂族酯的产品 (β), 在存在或不存在偶联剂 (碳化二亚胺: 二环己基碳化二亚胺) 和叔胺 (三烷基胺: 三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶或一种衍生物) 以及任选地一种催化剂如 4-N-二甲基氨基吡啶的情况下, 在温度 -40°C 至 $+80^\circ\text{C}$, 在有机溶剂如酰胺 (例如, 二甲基甲酰胺或 N-甲基-2-吡咯烷酮)、吡啶、含卤素溶剂 (例如, 二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿) 或醚 (四氢呋喃、二氧杂环己烷、二甲氧基乙烷) 中使用酸或酸的反应性衍生物 (酰氯、反应性酯、酸酐) 进行酯化反应。可能干扰该反应的官能应预先加以保护。

[0162] 下述非限制性实施例说明本发明。

[0163] 在下述实施例中, 在氘氯仿中研究 NMR 谱, 使用的命名法是 J. O. Anteunis 及其同事在《Eur. Biochem.》58, 259 (1975) 中的命名法, 特别地:

[0164]



[0165] 除非另有说明,使用 0.063-0.02 毫米硅胶在大气压下实施柱色谱法。在明确指出的情况下,使用 0.04-0.063 毫米硅胶通过闪式色谱法或使用 C_8 或 C_{18} 接枝硅胶通过高效液相色谱法 (HPLC) 进行纯化。在色谱法测定过程中,这些馏分在 Merck 60F254 硅胶板上采用薄层色谱 (CCM) 分析或采用分析用 HPLC 分析。相应于同样 R_f 或同样保留时间的馏分汇集在一起,然后在减压 (30-45°C; 2.7 千帕) 下浓缩至干。这样得到的产物采用通常的光谱技术 (NMR、IR、MS) 分析,这样能够识别预期产物。

[0166] 实施例 1

[0167] 在装有 500 毫升乙腈的三口瓶中,加入 60 克在下述条件下制备的含有 33 摩尔% 5 δ -氯甲基-5 γ -脱氢原始霉素 I_E 粗制混合物,然后加入 18 毫升吗啉。混合物加热回流 5 小时,然后在 45°C 减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干,得到 68.8 克固体,它溶于 200 毫升饱和碳酸氢钠水溶液和 200 毫升二氯甲烷中。有机相经倾析后,用硫酸钠干燥,过滤,在 45°C (2.7 千帕) 下浓缩至干,得到 56.4 克黄色固体,往该固体中加入 300 毫升水和 140 毫升 1N 盐酸。得到的水相相继地用 100 毫升醋酸乙酯和 100 毫升二氯甲烷提取四次,然后加入 12 克碳酸氢钠,将其 pH 调节到 7-8,再用 400 毫升二氯甲烷提取。有机相经倾析后,用硫酸钠干燥,过滤,然后浓缩至干,得到 41.3 克黄色固体,它再用 200 克硅胶色谱法纯化 (洗脱剂:二氯甲烷/甲醇,以体积计为 98/2)。这样得到的固体在甲醇/水混合物 (以体积计为 90/10) 中结晶。5.05 克如此结晶的固体在 20 毫升甲醇中第二次结晶,在过滤与 45°C (90 帕) 干燥后得到 4.5 克 5 δ -(1-吗啉代)甲基-5 δ ,5 γ -脱氢原始霉素 I_E ,呈微白色粉末状,在 180°C 熔化。

[0168] 1H N.M.R. 谱 (400MHz, $CDCl_3$): 0.92 (t, $J = 7.5Hz$, 3H: 在 2 γ 位 CH_3); 1.08 (非常宽的 d, $J = 16.5Hz$, 1H: 在 5 β 位 CH_2 的 1H); 1.27 (mt, 2H: 在 3 β 位 CH_2 的 1H 和在 3 γ 位 CH_2 的 1H); 1.30 (d, $J = 7Hz$, 3H: 在 1 γ 位 CH_3); 1.57 (mt, 1H: 在 3 γ 位 CH_2 的另一个 H); 1.66 和 1.72 (2mts, 每个 1H: 在 2 β 位 CH_2); 2.00 (mt, 1H: 在 3 β 位 CH_2 的另一个 H); 2.36 (mf, 4H: 吗啉的 NCH_2); 2.47 (宽 dd, $J = 16.5$ 和 $5Hz$, 1H: 在 5 β 位 CH_2 的另一个 H); 2.85 (s, 2H: CH_2N); 2.94 (s, 6H: $ArN(CH_3)_2$); 2.99 (dd, $J = 14$ 和 $6.5Hz$, 1H: 在 4 β 位 CH_2 的 1H); 3.17 (mt, 1H: 在 4 β 位 CH_2 的另一个 H); 3.17 (s, 3H: NCH_3); 3.27 (mt, 1H: 在 3 δ 位 CH_2 的 1H); 3.34 (宽 d, $J = 18Hz$, 1H: 在 5 ϵ 位 CH_2 的 1H); 3.47 (mt, 1H: 在 3 δ 位 CH_2 的另一个 H); 3.70 (mt, 4H: 吗啉的 CH_2O); 4.57 (dd, $J = 8$ 和 $5Hz$, 1H: 在 3 α 位 CH); 4.78 (mt, 1H: 在 2 α 位 CH); 4.82 (宽 d, $J = 18Hz$, 1H: 在 5 ϵ 位 CH_2 的另一个 H); 4.89 (dd, $J = 10$ 和 $1Hz$, 1H: 在 1 α 位 CH); 5.11 (d, $J = 5Hz$, 1H: 在 5 α 位 CH); 5.27 (dd, $J = 9$ 和 $6.5Hz$, 1H: 在 4 α 位 CH); 5.50-5.55 (mt, 1H: 在 5 γ 位 CH); 5.52 (d, $J = 8Hz$, 1H: 在 6 α 位 CH); 5.87 (去双重

的 q, J = 7 和 1Hz, 1H : 在 1 β 位 CH) ; 6.58(d, J = 8Hz, 2H : 在 4 ϵ 位芳族 H) ; 6.65(d, J = 9.5Hz, 1H : 在 2 位 CONH) ; 6.92(d, J = 8Hz, 2H : 在 4 δ 位芳族 H) ; 7.20-7.45(mt : 相应于在 6 α 位芳族 H-H₄ 和 H₅ 的 7H) ; 7.76(dd, J = 4 和 1Hz, 1H : H₆) ; 8.47(d, J = 10Hz, 1H : 在 1 位 CONH) ; 8.51(d, J = 8Hz, 1H : 在 6 位 CONH) ; 11.69(s, 1H : OH)。

[0169] 按照下述方式可以得到 5 δ -氯甲基-5 γ -脱氢原始霉素 I_E :

[0170] 在装有 100 毫升四氢呋喃的三口瓶中, 加入 5.9 克 (5 γ R, 5 γ S)-5 γ -羟基-5 γ -脱氧-5 δ -亚甲基原始霉素 I_A (两种异构体 50/50 混合物), 然后加入 1 毫升亚硫酸氯。该混合物在 20°C 搅拌一夜, 然后过滤。滤液在 45°C 减压下浓缩至干, 得到的固体用 100 毫升饱和碳酸氢钠水溶液和 100 毫升二氯甲烷溶解。有机相经倾析后, 用硫酸钠干燥, 过滤, 然后浓缩至干。这样得到 1.45 克粗产物, 它相继地用硅胶色谱法纯化两次 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 以体积计为 98/2), 得到 1.24 克含有 50 摩尔% 5 δ -氯甲基-5 γ -脱氢原始霉素 I_E 粗制混合物, 呈黄色固体状。

[0171] 按照下述方式可以得到 (5 γ R) 和 (5 γ S)-5 γ -羟基-5 γ -脱氧-5 δ -亚甲基原始霉素 I_A :

[0172] 在装有 100 毫升甲醇和 50 毫升二氯甲烷的三口瓶中, 加入 10 克 5 δ -亚甲基原始霉素 I_A 和 2.8 克无水氯化铯。该混合物冷却到 0°C, 分小份加入 0.47 克硼氢化钠。搅拌反应混合物 3 小时, 然后用 100 毫升水稀释。通过加入醋酸将其水相 pH 调节到 5。得到的混合物这时在减压下浓缩。通过往残留水相加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 到 7, 然后每次用 50 毫升二氯甲烷提取 2 次。合并有机相, 然后用硫酸钠干燥, 过滤, 在 45°C 减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干, 得到 7.6 克固体, 其中 2 克相继用 450 克 C₈-10 微米硅胶通过制备高效液相色谱法 (HPLC) 纯化 3 次 (洗脱剂: 水/乙腈, 以体积计为 70/30, 含有 0.1% 三氟醋酸)。合并含有期望的 5 γ S 异构体的馏分, 在 40°C 减压 (2.7 千帕) 下除去乙腈, 通过添加饱和碳酸氢钠水溶液将水相 pH 调节到 7。出现的沉淀经过滤后, 在 20 毫升乙醚中搅拌。得到的固体经过滤, 在 40°C 减压 (90 帕) 干燥, 得到 0.19 克 (5 γ S)-5 γ -羟基-5 γ -脱氧-5 δ -亚甲基原始霉素 I_A, 呈白色固体状, 在 166°C 熔化, 对于含有 (5 γ R) 异构体的馏分同样操作时, 得到 0.18 克 (5 γ R)-5 γ -羟基-5 γ -脱氧-5 δ -亚甲基原始霉素 I_A, 呈白色固体状, 在 246°C 熔化。

[0173] (5 γ S)-5 γ -羟基-5 γ -脱氧-5 δ -亚甲基原始霉素 I_A :

[0174] ¹H N. M. R. 谱 (400MHz, CDCl₃) : 0.47(dt, J = 15 和 5.5Hz, 1H : 在 5 β 位 CH₂ 的 1H) ; 0.92(t, J = 7.5Hz, 3H : 在 2 γ 位 CH₃) ; 1.10(mt, 1H : 在 3 β 位 CH₂ 的 1H) ; 1.25-1.40(mt, 1H : 在 3 γ 位 CH₂ 的 1H) ; 1.35(d, J = 7Hz, 3H : 在 1 γ 位 CH₃) ; 1.55-1.80(mt : 3H 相应于在 3 γ 位 CH₂ 的另一个 H, 和相应于在 2 β 位的 CH₂) ; 1.99(mt, 1H : 在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H) ; 2.13(宽 d, J = 15Hz, 1H : 在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H) ; 2.90(dd, J = 13 和 5Hz, 1H : 在 4 β 位 CH₂ 的 1H) ; 2.98(s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 3.15-3.35(mt, 2H : 在 4 β 位 CH₂ 的另一个 H 和在 3 δ 位 CH₂ 的 1H) ; 3.20(s, 3H : NCH₃) ; 3.38(d, J = 14.5Hz, 1H : 在 5 ϵ 位 CH₂ 的 1H) ; 3.52(mt, 1H : 在 3 δ 位 CH₂ 的另一个 H) ; 3.90(mt, 1H : 在 5 γ 位 CH) ; 4.53(t, J = 7.5Hz, 1H : 在 3 α 位 CH) ; 4.81(mt, 1H : 在 2 α 位 CH) ; 4.88(d, J = 14.5Hz, 1H : 在 5 ϵ 位 CH₂ 的另一个 H) ; 4.91(宽 d, J = 10Hz, 1H : 在 1 α 位 CH) ; 5.03(宽 d, J = 5.5Hz, 1H : 在 5 α 位 CH) ; 4.95 和 5.00(2 宽 s, 每个 1H : = CH₂) ; 5.17(dd, J = 11 和 5Hz, 1H : 在 4 α 位 CH) ; 5.70(d, J = 8Hz, 1H : 在

5 γ 位 OH) ;5.77(d, J = 8.5Hz, 1H :在 6 α 位 CH) ;5.92(宽 q, J = 7Hz, 1H :在 1 β 位 CH) ;6.54(d, J = 9.5Hz, 1H :在 2 位 CONH) ;6.60(d, J = 8Hz, 2H :在 4 ϵ 位芳族 H) ;6.92(d, J = 8Hz, 2H :在 4 δ 位芳族 H) ;7.20-7.35(mt :相应于 6 α 位芳族 H 的 5H) ;7.38(AB 限, 2H :H₄ 和 H₅) ;7.78(mt, 1H :H₆) ;8.44(d, J = 10Hz, 1H :在 1 位 CONH) ;9.10(d, J = 8.5Hz :在 6 位 CONH) ;11.66(s, 1H :OH)。

[0175] (5 γ R)-5 γ -羟基-5 γ -脱氧-5 δ -亚甲基原始霉素 I_A :

[0176] ¹H N.M.R. 谱 (400MHz, CDCl₃) :0.17(去双重 t, J = 12 和 5.5Hz, 1H :在 5 β 位 CH₂ 的 1H) ;0.91(t, J = 7.5Hz, 3H :在 2 γ 位 CH₃) ;1.18(mt, 1H :在 3 β 位 CH₂ 的 1H) ;1.28(mt, 1H :在 3 γ 位 CH₂ 的 1H) ;1.34(d, J = 7Hz, 3H :在 1 γ 位 CH₃) ;1.57(mt, 1H :在 3 γ 位 CH₂ 的另一个 H) ;1.60-1.80(mt :相应于 2 β 位 CH₂ 的 2H) ;1.99(mt, 1H :在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;2.39(dd, J = 12 和 6Hz, 1H :在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;2.90-3.00(mt, 1H :在 4 β 位 CH₂ 的 1H) ;2.96(s, 6H :ArN(CH₃)₂) ;3.06(d, J = 14Hz, 1H :在 5 ϵ 位 CH₂ 的 1H) ;3.17(s, 3H :NCH₃) ;3.20(dd, J = 13.5 和 10Hz, 1H :在 4 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;3.28 和 3.49(2mts, 每个 1H :在 3 δ 位 CH₂) ;4.55(dd, J = 8 和 7Hz, 1H :在 3 α 位 CH) ;4.70(mt, 1H :在 5 γ 位 CH) ;4.79(mt, 1H :在 2 α 位 CH) ;4.87(宽 d, J = 10Hz, 1H :在 1 α 位 CH) ;5.00-5.15(mt, 3H :在 5 α 位 CH-在 5 ϵ 位 CH₂ 另一个 H 和 =CH₂ 的 1H) ;5.17(宽 s, 1H : =CH₂ 的另一个 H) ;5.21(dd, J = 10 和 6.5Hz, 1H :在 4 α 位 CH) ;5.65(d, J = 8.5Hz, 1H :在 6 α 位 CH) ;5.90(mt, 1H :在 1 β 位 CH) ;6.56(d, J = 10Hz, 1H :在 2 位 CONH) ;6.59(d, J = 8Hz, 2H :在 4 ϵ 位芳族 H) ;6.91(d, J = 8Hz, 2H :在 4 δ 位芳族 H) ;7.20-7.45(mt :相应于在 6 α 位芳族 H-H₄ 和 H₅ 的 7H) ;7.76(宽 d, J = 4Hz, 1H :H₆) ;8.41(d, J = 10Hz, 1H :在 1 位 CONH) ;8.61(d, J = 8.5Hz :在 6 位 CONH) ;11.66(s, 1H :OH)。

[0177] 实施例 2

[0178] 在装有 350 毫升二氯甲烷的三口瓶中, 加入 21.2 克 5 δ -(1-吗啉代基) 甲基-5 γ -脱氧-5 γ -羟基-原始霉素 IA(5 δ 和 5 γ 异构体混合物)。往冷却到 0°C 的混合物中加入 14.3 毫升二乙基氨基三氟化硫。添加完毕, 反应混合物在 20°C 搅拌 18 小时, 然后倒入 400 毫升水中。通过加入饱和碳酸氢钠水溶液, 可将水相 pH 调节到 7。倾析有机相, 用 200 毫升水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 然后浓缩至干, 再用 200 毫升醋酸乙酯溶解。滤除不溶物, 滤液在 45°C 减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干。得到 10.6 克粗产物, 它用 250 克硅胶色谱法纯化 (洗脱剂 :二氯甲烷 / 甲醇, 以体积计为 97.5/2.5), 得到 4.5 克固体, 它分两批 (1.5 克和 3.0 克) 相继地用 450 克 C₈ 10 微米硅胶通过制备 HPLC 纯化 2 次 (洗脱剂 :水-乙腈, 以体积计为 70/30, 含有 0.1% 三氟醋酸)。分别将第 4-8 馏分和第 3-5 馏分合并, 在 40°C 减压 (2.7 千帕) 下除去乙腈, 通过加入饱和碳酸氢钠水溶液, 可将残留水相的 pH 调节到 7。过滤出现的沉淀, 用 20 毫升水和 20 毫升异丙醚洗涤, 然后在 40°C 减压 (90 帕) 下干燥, 得到 0.35 克 (1.7%) 5 δ -(1-吗啉代基) 甲基-5 δ , 5 γ -脱氢原始霉素 I_E。

[0179] ¹H N.M.R. 谱 (400MHz, CDCl₃) :0.92(t, J = 7.5Hz, 3H :在 2 γ 位 CH₃) ;1.08 : (非常宽 d, J = 16.5Hz, 1H :在 5 β 位 CH₂ 的 1H) ;1.27(mt, 2H :在 3 β 位 CH₂ 的 1H 和在 3 γ 位 CH₂ 的 1H) ;1.30(d, J = 7Hz, 3H :在 1 γ 位 CH₃) ;1.57(mt, 1H :在 3 γ 位 CH₂ 的另一个 H) ;1.66 和 1.72(2mts, 每个 1H :在 2 β 位 CH₂) ;2.00(mt, 1H :在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;2.36(mf, 4H :吗啉的 NCH₂) ;2.47(宽 dd, J = 16.5 和 5Hz, 1H :在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;2.85(s, 2H :CH₂N) ;

2.94(s, 6H :ArN(CH₃)₂) ;2.99(dd, J = 14 和 6.5Hz, 1H :在 4β 位 CH₂ 的 1H) ;3.17(mt, 1H :在 4β 位 CH₂ 的另一个 H) ;3.17(s, 3H :NCH₃) ;3.27(mt, 1H :在 3δ 位 CH₂ 的 1H) ;3.34(宽 d, J = 18Hz, 1H :在 5ε 位 CH₂ 的 1H) ;3.47(mt, 1H :在 3δ 位 CH₂ 的另一个 H) ;3.70(mt, 4H :吗啉的 CH₂O) ;4.57(dd, J = 8 和 5Hz, 1H :在 3α 位 CH) ;4.78(mt, 1H :在 2α 位 CH) ;4.82(宽 d, J = 18Hz, 1H :在 5ε 位 CH₂ 的另一个 H) ;4.89(dd, J = 10 和 1Hz, 1H :在 1α 位 CH) ;5.11(d, J = 5Hz, 1H :在 5α 位 CH) ;5.27(dd, J = 9 和 6.5Hz, 1H :在 4α 位 CH) ;5.50-5.55(mt, 1H :在 5γ 位 CH) ;5.52(d, J = 8Hz, 1H :在 6α 位 CH) ;5.87(去双重 q, J = 7 和 1Hz, 1H :在 1β 位 CH) ;6.58(d, J = 8Hz, 2H :在 4ε 位芳族 H) ;6.65(d, J = 9.5Hz, 1H :在 2 位 CONH) ;6.92(d, J = 8Hz, 2H :在 4δ 位芳族 H) ;7.20-7.45(mt :相应于在 6α 位芳族 H-H₄ 和 H₅ 的 7H) ;7.76(dd, J = 4 和 1Hz, 1H :H₆) ;8.47(d, J = 10Hz, 1H :在 1 位 CONH) ;8.51(d, J = 8Hz, 1H :在 6 位 CONH) ;11.69(s, 1H :OH)。

[0180] 按照下述方式可以得到 5δ-(1-吗啉代基)甲基-5γ-脱氧-5γ-羟基-原始霉素 I_A(5δ 和 5γ 异构体混合物) :

[0181] 在瓶中放入 11 克 5δ-(1-吗啉代基)甲基原始霉素 I_A(5δ S 和 5δ R 异构体 90/10 混合物) 在 120 毫升 1,2-二甲氧基乙烷中的溶液, 然后加入 0.42 克硼氢化钠。在 20℃ 搅拌一夜后, 加入 60 毫升异丙醇和 0.42 克补充的硼氢化钠, 然后继续搅拌 5 小时。反应混合物在减压下浓缩至干, 用 40 毫升二氯甲烷和 400 毫升加有 1N 盐酸的蒸馏水稀释, 加盐酸为的是将 pH 调节到 3。倾析水相, 每次用 30 毫升二氯甲烷洗涤 3 次。合并有机相, 用硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下浓缩至干, 得到 10.84 克固体, 它用闪式色谱法纯化(梯度洗脱: 以体积计 CH₂Cl₂:MeOH 为 98/2 至 96/4), 得到 1.6 克产物, 它在 50 毫升乙醚中搅拌。在过滤与 50℃ 减压(90 帕) 下干燥后, 得到 1.14 克 5δ-(1-吗啉代基)甲基-5γ-脱氧-5γ-羟基-原始霉素 IA(5δ 为 90/10 异构体混合物, 5γ 为 50/50 异构体混合物), 呈白色固体状, 到 180℃ 熔化(不太纯)。

[0182] ¹H N.M.R. 谱(400MHz, CDCl₃, d, 以 ppm 计). 0.42(dt, J = 15 和 5Hz, 1H :在 5b 位 CH₂ 的 1H) ;0.89(t, J = 7.5Hz, 3H :在 2g 位 CH₃) ;1.02(mt, 1H :在 3b 位 CH₂ 的 1H) ;1.15-1.35(mt, 1H :在 3g 位 CH₂ 的 1H) ;1.33(d, J = 7Hz, 3H :在 1g 位 CH₃) ;1.45-1.80(mt :相应于 5d 位 CH- 在 3g 位 CH₂ 的另一个 H 和在 2b 位 CH₂ 的 4H) ;1.97(mt, 1H :在 3b 位 CH₂ 的另一个 H) ;2.13(宽 d, J = 15Hz, 1H :在 5b 位 CH₂ 的另一个 H) ;2.27(dd, J = 12 和 6Hz, 1H :CH₂N 的 1H) ;2.30-2.50(mt, 4H :CH₂N 的另一个 H-2 个吗啉 NCH₂ 的 1H 和在 5e 位 CH₂ 的 1H) ;2.45-2.60(mt, 2H :2 个吗啉 NCH₂ 的另一个 H) ;2.80-3.00(mt, 1H :在 4b 位 CH₂ 的 1H) ;2.96(s, 6H :ArN(CH₃)₂) ;3.10-3.30(mt, 2H :在 3d 位 CH₂ 的 1H 和在 4b 位 CH₂ 的另一个 H) ;3.21(s, 3H :NCH₃) ;3.40-3.60(mt, 2H :在 3d 位 CH₂ 的另一个 1H 和在 5g 位 CH) ;3.76(mt, 4H :吗啉的 2OCH₂) ;4.46(宽 d, J = 13Hz, 1H :在 5e 位 CH₂ 的另一个 H) ;4.50(t, J = 8Hz, 1H :在 3a 位 CH) ;4.81(mt, 1H :在 2a 位 CH) ;4.90(dd, J = 10 和 1Hz, 1H :在 1a 位 CH) ;5.04(宽 d, J = 5Hz, 1H :在 5a 位 CH) ;5.25-5.35(mt, 2H :在 5g 位 OH 和在 4a 位 CH) ;5.80(d, J = 9Hz, 1H :在 6a 位 CH) ;5.98(dq, J = 7 和 1Hz, 1H :在 1b 位 CH) ;6.56(d, J = 10Hz, 1H :在 2 位 CONH) ;6.59(d, J = 8.5Hz, 2H :在 4e 位芳族 H) ;6.99(d, J = 8.5Hz, 2H :在 4d 位芳族 H) ;7.15-7.35(mt :在 6 位芳族 5H) ;7.40(AB 限, 2H :H₄ 和 H₅) ;7.86(dd, J = 4 和 2Hz, 1H :H₆) ;8.48(d, J = 10Hz, 1H :在 1 位 CONH) ;9.15(d, J = 9Hz, 1H :在 6 位 CONH) ;11.66(s, 1H :OH)。

[0183] 按照下述方式可以得到 5 δ -(1-吗啉代基)甲基原始霉素 I_A(5 δ R 和 5 δ S 异构体 (90/10) 混合物):在保持在氮气气氛下的圆底烧瓶中,加入 4 克 5 δ -亚甲基原始霉素 IA 在 10 毫升二氯甲烷和 50 毫升甲醇混合物中的溶液,然后加入 1.8 毫升吗啉。继续搅拌混合物 4 天,在 30℃减压下浓缩至干,然后在 40 毫升乙醚中搅拌。滗出上清液,然后得到的固体在 40 毫升乙醚中搅拌,过滤,然后在减压(2.7 千帕)下干燥,得到 3.54 克 5 δ -(1-吗啉代基)甲基原始霉素 I_A(5 δ R 和 5 δ S 异构体 (90/10) 混合物),呈微白色固体状,每摩尔产品含有一摩尔吗啉。这种固体可原样使用。

[0184] ¹H N.M.R. 谱(400MHz, CDCl₃, d, 以 ppm 计). 0.68(dd, J = 15 和 5.5Hz, 1H: 在 5b 位 CH₂ 的 1H); 0.91(t, J = 7.5Hz, 3H: 在 2g 位 CH₃); 1.12(mt, 1H: 在 3b 位 CH₂ 的 1H); 1.15-1.35(mt, 1H: 在 3g 位 CH₂ 的 1H); 1.32(d, J = 7Hz, 3H: 在 1g 位 CH₃); 1.45-1.70(mt, 2H: 在 3g 位 CH₂ 的另一个 H 和在 2b 位 CH₂ 的 1H); 1.75(mt, 1H: 在 2b 位 CH₂ 的另一个 H); 2.01(mt, 1H: 在 3b 位 CH₂ 的另一个 H); 2.20-2.45(mt, 5H: 在 5d 位 CH- 在 5b 位 CH₂ 的另一个 H-NCH₂ 的 1H 和吗啉 2NCH₂ 的 1H); 2.40-2.60(mt, 3H: 在 5e 位 CH₂ 的 1H 和吗啉的 2NCH₂ 的另一个 H); 2.79(dd, J = 12.5 和 4Hz, 1H: NCH₂ 的另一个 H); 2.80-2.95(mt, 1H: 在 4b 位 CH₂ 的 1H); 2.92(s, 6H: ArN(CH₃)₂); 3.15-3.25(mt, 1H: 在 3d 位 CH₂ 的 1H); 3.25(s, 3H: NCH₃); 3.32(t, J = 12Hz, 1H: 在 4b 位 CH₂ 的另一个 H); 3.53(mt, 1H: 在 3d 位 CH₂ 的另一个 H); 3.72(mt: 相应于吗啉的 2CH₂O 的 4H); 4.54(t, J = 8Hz, 1H: 在 3a 位 CH); 4.82(mt, 1H: 在 2a 位 CH); 4.87(dd, J = 10 和 1Hz, 1H: 在 1a 位 CH); 4.95(宽 dd, J = 13 和 6Hz, 1H: 在 5e 位 CH₂ 的另一个 H); 5.25(dd, J = 12 和 4Hz, 1H: 在 4a 位 CH); 5.29(宽 d, J = 5.5Hz, 1H: 在 5a 位 CH); 5.85(d, J = 9.5Hz, 1H: 在 6a 位 CH); 5.89(mt, 1H: 在 1b 位 CH); 6.49(d, J = 10Hz, 1H: 在 2 位 CONH); 6.61(d, J = 8Hz, 2H: 在 4e 位芳族 H); 7.04(d, J = 8Hz, 2H: 在 4d 位芳族 H); 7.10-7.35(mt: 5H 在 6 位芳族); 7.44(AB 限, 2H: H₄ 和 H₅); 7.83(dd, J = 4 和 1.5Hz, 1H: H₆); 8.40(d, J = 10Hz, 1H: 在 1 位 CONH); 8.75(d, J = 9.5Hz, 1H: 在 6 位 CONH)。

[0185] 实施例 3

[0186] 在与实施例 2 相同条件下处理实施例 2 中色谱分离得到的第 10-14 馏分和第 7-13 馏分,得到 0.37 克 (1.8%) (5 δ R, 5 γ S)-5 γ -脱氧-5 γ -氟-5 δ -(1-吗啉代基)甲基原始霉素 I_A, 呈白色固体状,在 162-164℃ 熔化。

[0187] ¹H N.M.R. 谱(400MHz, CDCl₃): 0.29(mt, 1H: 在 5 β 位 CH₂ 的 1H); 0.90(t, J = 7.5Hz, 3H: 在 2 γ 位 CH₃); 1.10(mt, 1H: 在 3 β 位 CH₂ 的 1H); 1.26(mt, 1H: 在 3 γ 位 CH₂ 的 1H); 1.33(d, J = 7Hz, 3H: 在 1 γ 位 CH₃); 1.55(mt, 1H: 在 3 γ 位 CH₂ 的另一个 H); 1.65(mt, 1H: 在 2 β 位 CH₂ 的 1H); 1.75(mt, 2H: 在 5 δ 位 CH 和在 2 β 位 CH₂ 另一个 H); 1.98(mt, 1H: 在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H); 2.05(t, J = 13.5Hz, 1H: 在 5 ϵ 位 CH₂ 的 1H); 2.22(宽 t, J = 11.5Hz, 1H: CH₂N 的 1H); 2.30-2.45(mt, 3H: 在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H 和吗啉 2CH₂N 的 2H); 2.55-2.65(mt, 3H: CH₂N 的另一个 H 和吗啉 2CH₂N 的其他两个 H); 2.90-3.00(mt, 1H: 在 4 β 位 CH₂ 的 1H); 2.95(s, 6H: ArN(CH₃)₂); 3.15-3.30(mt, 2H: 在 3 δ 位 CH₂ 的 1H 和在 4 β 位 CH₂ 的另一个 H); 3.18(s, 3H: NCH₃); 3.49(mt, 1H: 在 3 δ 位 CH₂ 另一个 H); 3.77(mt, 4H: 吗啉的 2CH₂O); 4.53(t, J = 7.5Hz, 1H: 在 3 α 位 CH); 4.65-4.90(mt, 2H: 在 5 γ 位 CH 和在 5 ϵ 位 CH₂ 的另一个 H); 4.79(mt, 1H: 在 2 α 位 CH); 4.88(宽 d, J = 10Hz, 1H: 在 1 α 位 CH); 5.09(mt, 1H: 在 5 α 位 CH); 5.27(dd, J = 10 和 6Hz, 1H: 在 4 α 位 CH); 5.65(d, J = 8Hz, 1H:

在 6 α 位 CH) ;5.89(宽 q, 1H :在 1 β 位 CH) ;6.55(d, J = 10Hz, 1H :在 2 位 CONH) ;6.64(d, J = 8Hz, 2H :在 4 ϵ 位芳族 H) ;6.97(d, J = 8Hz, 2H :在 4 δ 位芳族 H) ;7.15-7.45(mt :相应于在 6 α 位芳族 H 的 5H) ;7.36(AB 限, 2H :H₄ 和 H₅) ;7.84(dd, J = 4 和 2Hz, 1H :H₆) ;8.42(d, J = 10Hz, 1H :在 1 位 CONH) ;8.70(d, J = 8Hz, 1H :在 6 位 CONH) ;11.66(s, 1H :OH)。

[0188] 实施例 4

[0189] 如实施例 1 操作,但是使用 100 毫升乙腈、5 克含有 50 摩尔% 5 δ -氯甲基-5 δ , 5 γ -脱氢原始霉素 I_E 的粗制混合物、1.2 毫升二正丙胺为原料。反应混合物加热回流 2 小时,然后减压浓缩,得到 5.2 克固体,它用硅胶色谱法纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇,以体积计为 98/2)。这样得到 1.35 克固体,它相继地用 450 克 C₈ 10 微米硅胶通过制备 HPLC 纯化两次(0.5 克和 0.75 克)(洗脱剂:水-乙腈,以体积计为 60/40,含有 0.1% 三氟醋酸)。对于每批,合并含有期望产物的馏分,在 40°C 减压(2.7 千帕)下除去乙腈。通过添加饱和碳酸氢钠水溶液将残留水相的 pH 调节到 7-8,然后用 400 毫升二氯甲烷提取。有机相经倾析后,用硫酸钠干燥,过滤,然后在减压下浓缩至干。这样得到的 2 种固体每种都在 100 毫升环己烷中结晶,分别得到 0.3 克和 0.28 克固体。合并这两批,溶于 10 毫升二氯甲烷和 3 毫升乙醇中,浓缩至干,然后在 20 毫升异丙醚中搅拌。过滤沉淀,在 40°C 减压(90 帕)下干燥,得到 0.35 克 5 δ -二丙基氨基甲基-5 δ , 5 γ -脱氢原始霉素 I_E, 呈白色晶体状,在 200-202°C 融化。

[0190] ¹H N.M.R. 谱(400MHz, CDCl₃) :0.85-0.95(mt, 9H :在 2 γ 位 CH₃ 和二丙基胺的 2CH₃) ;1.10(非常宽 d, J = 16Hz, 1H :在 5 β 位 CH₂ 的 1H) ;1.25(mt, 2H :在 3 β 位 CH₂ 的 1H 和在 3 γ 位 CH₂ 的 1H) ;1.32(d, J = 7Hz, 3H :在 1 γ 位 CH₃) ;1.45(mt, 4H :2 个二丙基胺中心 CH₂) ;1.50-1.65(mt :相应于在 3 γ 位 CH₂ 另一个 H 的 1H) ;1.66 和 1.74(2mts, 每个 1H :在 2 β 位 CH₂) ;1.99(mt, 1H :在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;2.30(mt, 4H :二丙基胺的 2NCH₂) ;2.47(宽 dd, J = 16 和 4.5Hz, 1H :在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;2.80-3.05(mt, 3H :在 4 β 位 CH₂ 的 1H 和 CH₂N) ;2.94(s, 6H :ArN(CH₃)₂) ;3.15-3.30(mt, 2H :在 3 δ 位 CH₂ 的 1H 和在 4 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;3.17(s, 3H :NCH₃) ;3.33(宽 d, J = 18Hz, 1H :在 5 ϵ 位 CH₂ 的 1H) ;3.46(mt, 1H :在 3 δ 位 CH₂ 的另一个 H) ;4.57(dd, J = 8 和 6Hz, 1H :在 3 α 位 CH) ;4.78(mt, 1H :在 2 α 位 CH) ;4.84(宽 d, J = 18Hz, 1H :在 5 ϵ 位 CH₂ 的另一个 H) ;4.89(宽 d, J = 10Hz, 1H :在 1 α 位 CH) ;5.13(宽 d, J = 5Hz, 1H :在 5 α 位 CH) ;5.24(dd, J = 10 和 8Hz, 1H :在 4 α 位 CH) ;5.47(mt, 1H :在 5 γ 位 CH) ;5.56(d, J = 8Hz, 1H :在 6 α 位 CH) ;5.88(宽 q, J = 7Hz, 1H :在 1 β 位 CH) ;6.57(d, J = 10Hz, 1H :在 2 位 CONH) ;6.60(d, J = 8Hz, 2H :在 4 ϵ 位芳族 H) ;6.92(d, J = 8Hz, 2H :在 4 δ 位芳族 H) ;7.20-7.40(mt :相应于在 6 α 位芳族 H-H₄ 和 H₅ 的 7H) ;7.70(宽 d, J = 4Hz, 1H :H₆) ;8.39(d, J = 10Hz, 1H :在 1 位 CONH) ;8.42(d, J = 8Hz, 1H :在 6 位 CONH) ;11.66(s, 1H :OH)。

[0191] 实施例 5

[0192] 如实施例 1 一样操作,但是使用 70 毫升乙腈、5 克含有 50 摩尔% 5 δ -氯甲基-5 δ , 5 γ -脱氢原始霉素 I_E 的粗制混合物和 0.7 毫升哌啶为原料。反应混合物加热回流 45 分钟,然后减压浓缩,得到 5.7 克固体,它用硅胶色谱法纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇梯度,以体积计为 99/1 至 95/5)。合并含有期望产物的馏分,然后浓缩至干。在 100 毫升环己烷中搅拌固体,过滤,再减压干燥,得到 0.58 克固体,它在 50 毫升环己烷中结晶,然后

在 40 毫升同样溶剂中结晶。这样得到的固体经过滤后,在 40℃减压(90 帕)下干燥,得到 0.37 克 5 δ -哌啶子基甲基-5 δ ,5 γ -脱氢原始霉素 I_E,呈白色棉絮固体状,在 200-202℃ 熔化。

[0193] ¹H N.M.R. 谱(400MHz,CDCl₃):0.92(t, J = 7.5Hz, 3H:在 2 γ 位 CH₃);1.08(宽 d, J = 16.5Hz, 1H:在 5 β 位 CH₂ 的 1H);1.15-1.35(mt, 2H:在 3 β 位 CH₂ 的 1H 和在 3 γ 位 CH₂ 的 1H);1.31(d, J = 7Hz, 3H:在 1 γ 位 CH₃);1.35-1.75(mt, 相应于在 3 γ 位 CH₂ 的另一个 H-哌啶的 CH₂CH₂CH₂ 和在 2 β 位 CH₂ 的 1H 的 8H);1.75(mt, 1H:在 2 β 位 CH₂ 的另一个 H);2.00(mt, 1H:在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H);2.29(mf, 4H:哌啶的 NCH₂);2.48(宽 dd, J = 16.5 和 5Hz, 1H:在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H);2.81(s, 2H:CH₂N);2.94(s, 6H:ArN(CH₃)₂);2.98(dd, J = 14 和 6.5Hz, 1H:在 4 β 位 CH₂ 的 1H);3.10-3.30(mt, 2H:在 4 β 位 CH₂ 的另一个 H 和在 3 δ 位 CH₂ 的 1H);3.18(s, 3H:NCH₃);3.36(宽 d, J = 18Hz, 1H:在 5 ϵ 位 CH₂ 的 1H);3.46(mt, 1H:在 3 δ 位 CH₂ 的另一个 H);4.59(dd, J = 8 和 5.5Hz, 1H:在 3 α 位 CH);4.78(mt, 1H:在 2 α 位 CH);4.83(宽 d, J = 18Hz, 1H:在 5 ϵ 位 CH₂ 的另一个 H);4.88(宽 d, J = 10Hz, 1H:在 1 α 位 CH);5.12(d, J = 5Hz, 1H:在 5 α 位 CH);5.23(dd, J = 9 和 6.5Hz, 1H:在 4 α 位 CH);5.47(mt, 1H:在 5 γ 位 CH);5.53(d, J = 8Hz, 1H:在 6 α 位 CH);5.89(宽 q, J = 7Hz, 1H:在 1 β 位 CH);6.58(d, J = 9.5Hz, 1H:在 2 位 CONH);6.60(d, J = 8Hz, 2H:在 4 ϵ 位芳族 H);6.93(d, J = 8Hz, 2H:在 4 δ 位芳族 H);7.20-7.40(mt:相应于在 6 α 位芳族 H-H₄ 和 H₅ 的 7H);7.72(宽 d, J = 4Hz, 1H:H₆);8.35-8.45(mt, 2H:在 1 位 CONH 和在 6 位 CONH);11.68(s, 1H:OH)。

[0194] 实施例 6

[0195] 如实施例 1 一样操作,但是使用 50 毫升乙腈、5.3 克在与实施例 1 描述相同的条件下制备的含有 25 摩尔% 5 δ -氯甲基-5 δ ,5 γ -脱氢原始霉素 I_E 的粗制混合物和 0.4 毫升吡咯烷为原料。反应混合物加热回流 45 分钟,然后在 45℃减压(2.7 千帕)下浓缩,得到的固体在 100 毫升环己烷和 100 毫升乙醚中搅拌。过滤生成的沉淀,用 25 毫升乙醚洗涤,然后用 450 克 C₈-10 微米硅胶通过制备 HPLC 纯化(洗脱剂:水-乙腈,以体积计为 65/35,含有 0.1% 三氟醋酸)。合并含有期望产物的馏分,在 40℃减压(2.7 千帕)下除去乙腈。通过加入饱和碳酸氢钠水溶液将残留水溶液 pH 调节到 7-8,然后用 100 毫升二氯甲烷提取。有机相用硫酸钠干燥,过滤,然后在减压下浓缩至干,得到的固体在 20 毫升异丙醚中搅拌,过滤,然后在 45℃减压(90 帕)干燥。得到 0.49 克 5 δ -(1-吡咯烷基甲基)-5 δ ,5 γ -脱氢原始霉素 I_E,呈白色晶体状,在 164-166℃ 熔化。

[0196] ¹H N.M.R. 谱(400MHz,CDCl₃):0.92(t, J = 7.5Hz, 3H:在 2 γ 位 CH₃);1.11(宽 d, J = 17Hz, 1H:在 5 β 位 CH₂ 的 1H);1.24(mt, 2H:在 3 β 位 CH₂ 的 1H 和在 3 γ 位 CH₂ 的 1H);1.31(d, J = 7Hz, 3H:在 1 γ 位 CH₃);1.54(mt, 1H:在 3 γ 位 CH₂ 的另一个 H);1.60-1.85(mt:相应于 2 β 位 CH₂ 和吡咯烷 CH₂ 的 6H);1.99(mt, 1H:在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H);2.42(mt, 4H:吡咯烷的 NCH₂);2.48(宽 dd, J = 17 和 5.5Hz, 1H:在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H);2.90-3.05(mt, 1H:在 4 β 位 CH₂ 的 1H);2.93(s, 6H:ArN(CH₃)₂);2.98(s, 2H:CH₂N);3.15-3.30(mt, 2H:在 4 β 位 CH₂ 的另一个 H 和在 3 δ 位 CH₂ 的 1H);3.16(s, 3H:NCH₃);3.38(宽 d, J = 18Hz, 1H:在 5 ϵ 位 CH₂ 的 1H);3.45(mt, 1H:在 3 δ 位 CH₂ 的另一个 H);4.58(dd, J = 8.5 和 5.5Hz, 1H:在 3 α 位 CH);4.77(mt, 1H:在 2 α 位 CH);4.80-4.95(mt, 2H:在 5 ϵ 位 CH₂ 的另一个 H

和在 1 α 位 CH) ;5.10(d, J = 5.5Hz, 1H :在 5 α 位 CH) ;5.24(dd, J = 10 和 7Hz, 1H :在 4 α 位 CH) ;5.50(mt, 1H :在 5 γ 位 CH) ;5.54(d, J = 8Hz, 1H :在 6 α 位 CH) ;5.86(去双重 q, J = 7 和 1Hz, 1H :在 1 β 位 CH) ;6.57(d, J = 9.5Hz, 1H :在 2 位 CONH) ;6.59(d, J = 8Hz, 2H :在 4 ϵ 位芳族 H) ;6.91(d, J = 8Hz, 2H :在 4 δ 位芳族 H) ;7.20-7.40(mt :相应于在 6 α 位芳族 H-H₄ 和 H₅ 的 7H) ;7.71(宽 d, J = 4Hz, 1H :H₆) ;8.39(d, J = 10Hz, 1H :在 1 位 CONH) ;8.43(d, J = 8Hz, 1H :在 6 位 CONH) ;11.66(宽 s, 1H :OH)。

[0197] 实施例 7

[0198] 如实施例 1 一样操作,但是使用 100 毫升乙腈、10 克含有 50 摩尔% 5 δ -氯甲基-5 δ ,5 γ -脱氢原始霉素 I_E 的粗制混合物和 3.7 毫升 2,6-二甲基吗啉(顺式和反式异构体混合物)为原料。反应混合物加热回流 1 小时,然后在 45°C 减压(2.7 千帕)下浓缩,得到 13.4 克固体,它用 100 毫升饱和碳酸氢钠水溶液溶解。得到的混合物每次用 100 毫升二氯甲烷提取 2 次。合并有机相,用硫酸钠干燥,过滤,然后浓缩至干,得到 12.1 克黄色固体,它相继地用硅胶色谱法纯化 2 次(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇,以体积计为 98/2),得到的固体在 30 毫升乙醚中搅拌,过滤,然后在 40°C 减压(90)下干燥。这样得到 0.5 克 5 δ -(2,6-二甲基-吗啉代基甲基)-5 δ ,5 γ -脱氢原始霉素 I_E(异构体混合物),呈奶油固体状,到 165°C 熔化。

[0199] ¹H N. M. R. 谱(400MHz, CDCl₃):我们观察到吗啉顺式和反式两种非对映异构体混合物:0.92(t, J = 7.5Hz, 3H :在 2 γ 位 CH₃) ;1.02(宽 d, J = 17Hz, 1H :在 5 β 位 CH₂ 的 1H) ;1.15 和 1.20(2d, J = 7Hz, 每个 3H :2,6-二甲基吗啉的 CH₃) ;1.20-1.45(mt, 2H :在 3 β 位 CH₂ 的 1H 和在 3 γ 位 CH₂ 的 1H) ;1.30(d, J = 7Hz, 3H :在 1 γ 位 CH₃) ;1.55(mt, 1H :在 3 γ 位 CH₂ 的另一个 H) ;1.60-1.75(mt :相应于在 2 β 位 CH₂ 的 1H 的 3H 和 -相应于 2,6-二甲基吗啉的 NCH₂ 的 2H) ;1.74(mt, 1H :在 2 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;2.00(mt, 1H :在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;2.45(宽 dd, J = 17 和 5.5Hz, 1H :在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;2.68(mt, 2H :2,6-二甲基吗啉的 NCH₂ 的 2 个另外的 H) ;2.77 和 2.86(2d, J = 13Hz, 每个 1H :CH₂N) ;2.90-3.00(mt, 1H :在 4 β 位 CH₂ 的 1H) ;2.95(s, 6H :ArN(CH₃)₂) ;3.15-3.30(mt, 2H :在 4 β 位 CH₂ 的另一个 H 和在 3 δ 位 CH₂ 的 1H) ;3.17(s, 3H :NCH₃) ;3.32(宽 d, J = 18Hz, 1H :在 5 ϵ 位 CH₂ 的 1H) ;3.47(mt, 1H :在 3 δ 位 CH₂ 的另一个 H) ;3.60 和 3.70(2mts, 每个 1H :吗啉的 CHO) ;4.58(dd, J = 8.5 和 5.5Hz, 1H :在 3 α 位 CH) ;4.77(mt, 1H :在 2 α 位 CH) ;4.84(宽 d, J = 18Hz, 1H :在 5 ϵ 位 CH₂ 的另一个 H) ;4.88(dd, J = 10 和 1Hz, 1H :在 1 α 位 CH) ;5.10(d, J = 5.5Hz, 1H :在 5 α 位 CH) ;5.21(dd, J = 9 和 6.5Hz, 1H :在 4 α 位 CH) ;5.48(mt, 1H :在 5 γ 位 CH) ;5.52(d, J = 8Hz, 1H :在 6 α 位 CH) ;5.87(去双重 q, J = 7 和 1Hz, 1H :在 1 β 位 CH) ;6.56(d, J = 9.5Hz, 1H :在 2 位 CONH) ;6.58(d, J = 8Hz, 2H :在 4 ϵ 位芳族 H) ;6.90(d, J = 8Hz, 2H :在 4 δ 位芳族 H) ;7.20-7.40(mt :相应于在 6 α 位芳族 H-H₄ 和 H₅ 的 7H) ;7.72(dd, J = 4 和 1Hz, 1H :H₆) ;8.39(d, J = 10Hz, 1H :在 1 位 CONH) ;8.48(d, J = 8Hz, 1H :在 6 位 CONH) ;11.66(s, 1H :OH)。

[0200] 实施例 8

[0201] 如实施例 1 一样操作,但是使用 100 毫升乙腈、10 克含有 40 摩尔% 5 δ -氯甲基-5 δ ,5 γ -脱氢原始霉素 I_E 的粗制混合物和 3.8 克 4-(4-氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐和 2.75 毫升三乙胺为原料。反应混合物加热回流 1 小时,然后在 45°C 减压(2.7 千

帕)下浓缩,得到 14.3 克栗色固体,它用 450 克 C₈10 微米硅胶通过制备 HPLC 色谱纯化 2 次(洗脱剂:水-乙腈,以体积计为 65/35,含有 0.1%三氟醋酸)。合并含有期望产物的馏分,在 40℃减压(2.7 千帕)下除去乙腈。通过加入饱和碳酸氢钠水溶液将残留水相 pH 调节到 7-8。得到的沉淀经过滤,再用 50 毫升异丙醚洗涤,然后在 40℃(90 帕)干燥,得到 0.63 克 5 δ -[4-(4-氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶基甲基]-5 δ ,5 γ -脱氢原始霉素 I_E,呈黄色固体状,在 172℃熔化。

[0202] ¹H N. M. R. 谱(600MHz, CDCl₃): 0.90(t, J = 7.5Hz, 3H: 在 2 γ 位 CH₃); 1.13(宽 d, J = 16Hz, 1H: 在 5 β 位 CH₂ 的 1H); 1.21(mt, 2H: 在 3 β 位 CH₂ 的 1H 和在 3 γ 位 CH₂ 的 1H); 1.30(d, J = 7Hz, 3H: 在 1 γ 位 CH₃); 1.53(mt, 1H: 在 3 γ 位 CH₂ 的另一个 H); 1.65 和 1.73(2mts: 相应于 2 β 位 CH₂ 的 2H); 1.98(mt, 1H: 在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H); 2.40-2.65(mt, 5H: 1,2,3,6-四氢吡啶的 NCH₂CH₂ 和在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H); 2.90-3.05(mt, 3H: CH₂N 和在 4 β 位 CH₂ 的 1H); 2.93(s, 6H: ArN(CH₃)₂); 3.06(mt, 2H: 1,2,3,6-四氢吡啶的 NCH₂); 3.10-3.30(mt, 2H: 在 4 β 位 CH₂ 的另一个 H 和在 3 δ 位 CH₂ 的 1H); 3.15(s, 3H: NCH₃); 3.40(宽 d, J = 18Hz, 1H: 在 5 ϵ 位 CH₂ 的 1H); 3.45(mt, 1H: 在 3 δ 位 CH₂ 的另一个 H); 4.56(dd, J = 8 和 6Hz, 1H: 在 3 α 位 CH); 4.76(mt, 1H: 在 2 α 位 CH); 4.83(d, J = 18Hz, 1H: 在 5 ϵ 位 CH₂ 的另一个 H); 4.86(宽 d, J = 10Hz, 1H: 在 1 α 位 CH); 5.12(d, J = 5.5Hz, 1H: 在 5 α 位 CH); 5.22(dd, J = 9 和 7Hz, 1H: 在 4 α 位 CH); 5.54(d, J = 8Hz, 1H: 在 6 α 位 CH); 5.56(mt, 1H: 在 5 γ 位 CH); 5.87(宽 q, J = 7Hz, 1H: 在 1 β 位 CH); 6.00(mt, 1H: 1,2,3,6-四氢吡啶的 CH =); 6.56(d, J = 9.5Hz, 1H: 在 2 位 CONH); 6.59(d, J = 8Hz, 2H: 在 4 ϵ 位芳族 H); 6.92(d, J = 8Hz, 2H: 在 4 δ 位芳族 H); 6.97(t, J = 8.5Hz, 2H: 在 F 邻位芳族 H); 7.20-7.30(mt: 相应于在 6 α 芳族 H 的 5H); 7.30-7.40(mt, 4H: 在 F 间位芳族 H₄ 和 H₅ 的 H); 7.71(d, J = 4Hz, 1H: H₆); 8.48(d, J = 10Hz, 1H: 在 1 位 CONH); 8.45(d, J = 8Hz, 1H: 在 6 位 CONH); 11.65(s, 1H: OH)。

[0203] 实施例 9

[0204] 如实施例 1 一样操作,但是使用 50 毫升乙腈、5 克含有 50 摩尔% 5 δ -氯甲基-5 δ ,5 γ -脱氢原始霉素 I_E 的粗制混合物和 0.6 克硫代吗啉为原料。反应混合物被加热 2 小时,然后在 45℃减压(2.7 千帕)下浓缩,固体用 100 毫升水溶解。过滤不溶物,用 20 毫升水洗涤,得到 5.4 克栗色固体,它用硅胶色谱法纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇梯度:以体积计为 99/1 至 98/2),然后用 450 克 C₈10 微米硅胶通过制备 HPLC 纯化(洗脱剂:水-乙腈,以体积计为 65/35,含有 0.1%三氟醋酸)。合并含有期望产物的馏分,在 40℃减压(2.7 千帕)下除去乙腈。通过加入饱和碳酸氢钠水溶液,将残留水相 pH 调节到 7-8。得到的沉淀经过滤,再用 20 毫升水洗涤,然后在 45℃(90 帕)干燥,得到 0.31 克 5 δ -硫代吗啉代基甲基-5 δ ,5 γ -脱氢原始霉素 I_E,呈白色固体状,在 160℃熔化。

[0205] ¹H N. M. R. 谱(400MHz, CDCl₃): 0.91(t, J = 7.5Hz, 3H: 在 2 γ 位 CH₃); 1.04(宽 d, J = 16Hz, 1H: 在 5 β 位 CH₂ 的 1H); 1.15-1.35(mt, 2H: 在 3 β 位 CH₂ 的 1H 和在 3 γ 位 CH₂ 的 1H); 1.31(d, J = 7Hz, 3H: 在 1 γ 位 CH₃); 1.55(mt, 1H: 在 3 γ 位 CH₂ 的另一个 H); 1.60-1.85(mt: 相应于在 2 β 位 CH₂ 的 2H); 2.00(mt, 1H: 在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H); 2.46(宽 d, J = 16Hz, 1H: 在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H); 2.65(mf, 8H: 硫代吗啉 NCH₂CH₂S); 2.90(宽 s, 2H: CH₂N); 2.95(s, 6H: ArN(CH₃)₂); 2.95-3.05(mt, 1H: 在 4 β 位 CH₂ 的 1H); 3.10-3.25(mt, 2H:

在 4 β 位 CH_2 的另一个 H 和在 3 δ 位 CH_2 的 1H) ;3. 19(s, 3H : NCH_3) ;3. 29(宽 d, $J = 18\text{Hz}$, 1H :在 5 ϵ 位 CH_2 的 1H) ;3. 47(mt, 1H :在 3 δ 位 CH_2 的另一个 H) ;4. 59(dd, $J = 8$ 和 6.5Hz , 1H :在 3 α 位 CH) ;4. 75-4. 85(mt, 1H :在 2 α 位 CH) ;4. 82(宽 d, $J = 18\text{Hz}$, 1H :在 5 ϵ 位 CH_2 的另一个 H) ;4. 89(宽 d, $J = 10\text{Hz}$, 1H :在 1 α 位 CH) ;5. 11(宽 d, $J = 5\text{Hz}$, 1H :在 5 α 位 CH) ;5. 24(mt, 1H :在 4 α 位 CH) ;5. 50(mt, 1H :在 5 γ 位 CH) ;5. 53(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H :在 6 α 位 CH) ;5. 89(宽 q, $J = 7\text{Hz}$, 1H :在 1 β 位 CH) ;6. 55-6. 65(mt, 1H :在 2 位 CONH) ;6. 59(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H :在 4 ϵ 位芳族 H) ;6. 92(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H :在 4 δ 位芳族 H) ;7. 20-7. 45(mt :相应于在 6 α 位芳族 H- H_4 和 H_5 的 7H) ;7. 74(mt, 1H : H_6) ;8. 41(d, $J = 10\text{Hz}$, 1H :在 1 位 CONH) ;8. 51(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H :在 6 位 CONH) ;11. 68(s, 1H :OH)。

[0206] 实施例 10

[0207] 如实施例 1 一样操作,但是使用 200 毫升乙腈、6 克含有 50 摩尔% 5 δ -氯甲基-5 δ , 5 γ -脱氢原始霉素 I_E 的粗制混合物和 4.8 克 4-乙酰基-4-苯基哌啶为原料。反应混合物加热 3 小时,然后在 45°C 减压 (2.7 千帕) 下浓缩,固体用 100 毫升水和 100 毫升二氯甲烷溶解。倾析有机相,用硫酸钠干燥,过滤,然后浓缩至干,得到 10.6 克栗色固体,它相继用硅胶色谱法纯化 2 次 (洗脱剂:二氯甲烷/甲醇:以体积计为 97/3)。这样得到的固体在 30 毫升乙醚中搅拌,过滤,然后在 45°C (90 帕) 干燥,得到 0.46 克 5 δ -(4-乙酰基-4-苯基哌啶子基甲基)-5 δ , 5 γ -脱氢原始霉素 I_E , 呈黄色固体状,在 171°C 融化。

[0208] ^1H N. M. R. 谱 (400MHz, CDCl_3) :0. 93(t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H :在 2 γ 位 CH_3) ;1. 06(非常宽的 d, $J = 16\text{Hz}$, 1H :在 5 β 位 CH_2 的 1H) ;1. 15-1. 35(mt, 2H :在 3 β 位 CH_2 的 1H 和在 3 γ 位 CH_2 的 1H) ;1. 31(d, $J = 7\text{Hz}$, 3H :在 1 γ 位 CH_3) ;1. 53(mt, 1H :在 3 γ 位 CH_2 的另一个 H) ;1. 60-1. 85(mt :相应于在 2 β 位 CH_2 的 2H) ;1. 90-2. 25-2. 45 和 2. 62(3 组 mt, 总共 8H :哌啶的 NCH_2CH_2) ;1. 91(s, 3H : COCH_3) ;2. 00(mt, 1H :在 3 β 位 CH_2 的另一个 H) ;2. 40-2. 45(mt, 1H :在 5 β 位 CH_2 的另一个 H) ;2. 82(宽 s, 2H : CH_2N) ;2. 85-3. 05(mt, 1H :在 4 β 位 CH_2 的 1H) ;2. 94(s, 6H : $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$) ;3. 10-3. 30(mt, 2H :在 4 β 位 CH_2 的另一个 H 和在 3 δ 位 CH_2 的 1H) ;3. 16(s, 3H : NCH_3) ;3. 31(宽 d, $J = 18\text{Hz}$, 1H :在 5 ϵ 位 CH_2 的 1H) ;3. 48(mt, 1H :在 3 δ 位 CH_2 的另一个 H) ;4. 58(dd, $J = 8$ 和 5.5Hz , 1H :在 3 α 位 CH) ;4. 70-4. 85(mt, 2H :在 2 α 位 CH 和在 5 ϵ 位 CH_2 的另一个 H) ;4. 89(宽 d, $J = 10\text{Hz}$, 1H :在 1 α 位 CH) ;5. 10(宽 d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H :在 5 α 位 CH) ;5. 23(dd, $J = 9$ 和 7Hz , 1H :在 4 α 位 CH) ;5. 47(mt, 1H :在 5 γ 位 CH) ;5. 56(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H :在 6 α 位 CH) ;5. 89(宽 q, $J = 7\text{Hz}$, 1H :在 1 β 位 CH) ;6. 55-6. 65(mt, 1H :在 2 位 CONH) ;6. 60(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H :在 4 ϵ 位芳族 H) ;6. 91(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H :在 4 δ 位芳族 H) ;7. 15-7. 40(mt :相应于在 6 α 位芳族 H-苯基芳族 H- H_4 和 H_5 的 12H) ;7. 74(宽 d, $J = 4\text{Hz}$, 1H : H_6) ;8. 42(d, $J = 10\text{Hz}$, 1H :在 1 位 CONH) ;8. 49(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H :在 6 位 CONH) ;11. 67(s, 1H :OH)。

[0209] 实施例 11

[0210] 如实施例 1 一样操作,但是使用 100 毫升乙腈、6 克含有 40 摩尔% 5 δ -氯甲基-5 δ , 5 γ -脱氢原始霉素 I_E 的粗制混合物和 2.4 毫升 N-甲基丁胺为原料。反应混合物加热 3 小时,然后在 45°C 减压 (2.7 千帕) 下浓缩,固体用 100 毫升水溶解。得到的混合物每次用 70 毫升二氯甲烷提取 2 次。倾析有机相,用硫酸钠干燥,过滤,然后浓缩至干,得到 6.5 克粗品,它相继地用硅胶色谱法纯化 2 次 (洗脱剂:二氯甲烷/甲醇:以体积计为

97/3)。这样得到的固体在 30 毫升乙醚中搅拌,过滤,然后在 40°C (90 帕) 干燥,得到 0.50 克 5 δ -N-甲基-N-丁基氨基甲基-5 δ ,5 γ -脱氢原始霉素 I_E,呈黄色固体状,在 168°C 熔化。

[0211] ¹H N. M. R. 谱 (500MHz, CDCl₃): 0.85-0.95(mt, 6H: 在 2 γ 位 CH₃ 和 丁基 CH₃); 1.10(宽 d, J = 16Hz, 1H: 在 5 β 位 CH₂ 的 1H); 1.15-1.30(mt, 2H: 在 3 β 位 CH₂ 的 1H 和在 3 γ 位 CH₂ 的 1H); 1.30(d, J = 7Hz, 3H: 在 1 γ 位 CH₃); 1.34 和 1.44(2mts, 丁基中心 CH₂CH₂ 的 2H); 1.54(mt, 1H: 在 3 γ 位 CH₂ 的另一个 H); 1.66(mt, 1H: 在 2 β 位 CH₂ 的 1H); 1.74(mt: 1H 相应于在 2 β 位 CH₂ 的另一个 H); 1.99(mt, 1H: 在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H); 2.11(s, 3H: NCH₃); 2.27(mt, 2H: 丁基的 NCH₂); 2.47(宽 dd, J = 16 和 5Hz, 1H: 在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H); 2.83(AB, J = 13Hz, 2H: CH₂N); 2.93(s, 6H: ArN(CH₃)₂); 2.98(dd, J = 14 和 6.5Hz, 1H: 在 4 β 位 CH₂ 的 1H); 3.15-3.30(mt, 2H: 在 3 δ 位 CH₂ 的 1H 和在 4 β 位 CH₂ 的另一个 H); 3.17(s, 3H: NCH₃); 3.34(宽 d, J = 18Hz, 1H: 在 5 ϵ 位 CH₂ 的 1H); 3.46(mt, 1H: 在 3 δ 位 CH₂ 的另一个 H); 4.57(dd, J = 8 和 5.5Hz, 1H: 在 3 α 位 CH); 4.75-4.85(mt, 1H: 在 2 α 位 CH); 4.80(宽 d, J = 18Hz, 1H: 在 5 ϵ 位 CH₂ 的另一个 H); 4.87(dd, J = 10 和 1Hz, 1H: 在 1 α 位 CH); 5.11(宽 d, J = 5Hz, 1H: 在 5 α 位 CH); 5.24(dd, J = 9 和 6.5Hz, 1H: 在 4 α 位 CH); 5.48(mt, 1H: 在 5 γ 位 CH); 5.56(d, J = 8Hz, 1H: 在 6 α 位 CH); 5.87(去双重 q, J = 7 和 1Hz, 1H: 在 1 β 位 CH); 6.60(d, J = 8Hz, 2H: 在 4 ϵ 位芳族 H); 6.52(d, J = 10Hz, 1H: 在 2 位 CONH); 6.92(d, J = 8Hz, 2H: 在 4 δ 位芳族 H); 7.20-7.35(mt: 相应于在 6 α 位芳族 H-H₄ 和 H₅ 的 7H); 7.72(宽 d, J = 4Hz, 1H: H₆); 8.39(d, J = 10Hz, 1H: 在 1 位 CONH); 8.43(d, J = 8Hz, 1H: 在 6 位 CONH); 11.68(宽 s, 1H: OH)。

[0212] 实施例 12

[0213] 如实施例 1 一样操作,但是使用 100 毫升乙腈、6 克含有 40 摩尔% 5 δ -氯甲基-5 δ ,5 γ -脱氢原始霉素 I_E 的粗制混合物和 2 毫升 (S)-脯氨酸 (prolinol) 为原料。反应混合物加热 3 小时,然后在 45°C 减压 (2.7 千帕) 下浓缩,固体用 200 毫升水和 100 毫升二氯甲烷溶解。倾析有机相,用硫酸钠干燥,过滤,然后浓缩至干,得到 6.2 克粗品,它用硅胶色谱法纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇: 以体积计为 95/5)。这样得到的固体在 30 毫升乙醚和 30 毫升石油醚中搅拌,过滤,然后在 40°C (90 帕) 干燥,得到 0.67 克 5 δ -[(S)-2-羟基甲基吡咯烷子基]-甲基-5 δ ,5 γ -脱氢原始霉素 I_E,呈黄色固体状,在 147°C 熔化。

[0214] ¹H N. M. R. 谱 (400MHz, CDCl₃): 0.92(t, J = 7.5Hz, 3H: 在 2 γ 位 CH₃); 1.01(宽 d, J = 17Hz, 1H: 在 5 β 位 CH₂ 的 1H); 1.15-1.30(mt, 2H: 在 3 β 位 CH₂ 的 1H 和在 3 γ 位 CH₂ 的 1H); 1.31(d, J = 7Hz, 3H: 在 1 γ 位 CH₃); 1.57(mt, 1H: 在 3 γ 位 CH₂ 的另一个 H); 1.60-2.00(mt: 相应于在 2 β 位 CH₂ 和 吡咯烷 CH₂ 的 6H); 2.02(mt, 1H: 在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H); 2.30(mt, 1H: 吡咯烷 NCH₂ 的 1H); 2.44(宽 dd, J = 17 和 5Hz, 1H: 在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H); 2.62(mt, 1H: 吡咯烷 NCH); 2.77(宽 d, J = 12Hz, 1H: CH₂N 的 1H); 2.85-3.05(mt, 1H: 在 4 β 位 CH₂ 的 1H); 2.94(s, 6H: ArN(CH₃)₂); 3.05-3.35(mt, 5H: 吡咯烷 NCH₂ 另一个 H- 在 4 β 位 CH₂ 的另一个 H-CH₂N 的另一个 H- 在 3 δ 位 CH₂ 的 1H 和在 5 ϵ 位 CH₂ 的 1H); 3.19(s, 3H: NCH₃); 3.40(mt, 1H: CH₂O 的 1H); 3.46(mt, 1H: 在 3 δ 位 CH₂ 的另一个 H); 3.64(dd, J = 11.5 和 3Hz, 1H: CH₂O 的另一个 H); 4.56(dd, J = 8 和 5.5Hz, 1H: 在 3 α 位 CH); 4.78(mt, 1H: 在 2 α 位 CH); 4.88(dd, J = 10 和 1Hz, 1H: 在 1 α 位 CH); 4.94(宽 d, J = 18Hz, 1H: 在

5 ϵ 位 CH_2 的另一个 H) ;5.12(d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H :在 5 α 位 CH) ;5.24(dd, $J = 9$ 和 6.5Hz , 1H :在 4 α 位 CH) ;5.51(mt, 1H :在 5 γ 位 CH) ;5.59(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H :在 6 α 位 CH) ;5.87(去双重 q, $J = 7$ 和 1Hz , 1H :在 1 β 位 CH) ;6.55-6.70(mt, 1H :在 2 位 CONH) ;6.59(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H :在 4 ϵ 位芳族 H) ;6.94(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H :在 4 δ 位芳族 H) ;7.20-7.40(mt :相应于在 6 α 位芳族 $\text{H}-\text{H}_4$ 和 H_5 的 7H) ;7.74(dd, $J = 4$ 和 1.5Hz , 1H : H_6) ;8.41(d, $J = 10\text{Hz}$, 1H :在 1 位 CONH) ;8.49(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H :在 6 位 CONH) ;11.68(宽 s, 1H :OH)。

[0215] 实施例 13

[0216] 如实施例 1 一样操作,但是使用 50 毫升乙腈、2 克含有 40 摩尔% 5 δ -氯甲基-5 γ -脱氢原始霉素 I_E 的粗制混合物和 0.75 毫升 2-(N-甲基-N-氨基甲基)-1,3-二氧戊烷为原料。反应混合物加热 3 小时,然后在 45°C 减压 (2.7 千帕) 下浓缩,固体用 100 毫升水和 100 毫升二氯甲烷溶解。倾析有机相,用硫酸钠干燥,过滤,然后浓缩至干,得到 2.0 克黄色固体,它用硅胶色谱法纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇:以体积计为 97/3)。在浓缩馏分后,得到的固体在 40°C (90 帕) 干燥,得到 0.24 克 5 δ -[N-甲基-N-2-(1,3-二氧戊烷基)甲基]氨基甲基-5 δ , 5 γ -脱氢原始霉素 I_E , 呈黄色固体状,在 149°C 熔化。

[0217] ^1H N.M.R. 谱 (400MHz, CDCl_3) :0.91(t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H :在 2 γ 位 CH_3) ;1.01(宽 d, $J = 16\text{Hz}$, 1H :在 5 β 位 CH_2 的 1H) ;1.15-1.35(mt, 2H :在 3 β 位 CH_2 的 1H 和在 3 γ 位 CH_2 的 1H) ;1.30(d, $J = 7\text{Hz}$, 3H :在 1 γ 位 CH_3) ;1.53(mt, 1H :在 3 γ 位 CH_2 的另一个 H) ;1.60-1.80(mt :相应于在 2 β 位 CH_2 的 2H) ;1.98(mt, 1H :在 3 β 位 CH_2 的另一个 H) ;2.28(s, 3H : NCH_3) ;2.44(宽 dd, $J = 16$ 和 5Hz , 1H :在 5 β 位 CH_2 的另一个 1H) ;2.50 和 2.58(2dd, $J = 13$ 和 4.5Hz , 每个 1H : NCH_2) ;2.85-3.05(mt, 3H :在 4 β 位 CH_2 的 1H 和在 5 δ 位 CH_2N) ;2.94(s, 6H : $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$) ;3.10-3.30(mt, 2H :在 4 β 位 CH_2 的另一个 H 和在 3 位 CH_2 的 1H) ;3.17(s, 3H : NCH_3) ;3.36(宽 d, $J = 18\text{Hz}$, 1H :在 5 ϵ 位 CH_2 的 1H) ;3.44(mt, 在 3 δ 位 CH_2 的另一个 H) ;3.75-4.00(mt, 4H : $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$) ;4.56(dd, $J = 8$ 和 5.5Hz , 1H :在 3 α 位 CH) ;4.76(mt, 1H :在 2 α 位 CH) ;4.83(宽 d, $J = 18\text{Hz}$, 1H :在 5 ϵ 位 CH_2 另一个 H) ;4.88(dd, $J = 10$ 和 1Hz , 1H :在 1 α 位 CH) ;4.97(t, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H : OCHO) ;5.11(d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H :在 5 α 位 CH) ;5.21(dd, $J = 9$ 和 6Hz , 1H :在 4 α 位 CH) ;5.48(mt, 1H :在 5 γ 位 CH) ;5.57(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H :在 6 α 位 CH) ;5.87(去双重 q, $J = 7$ 和 1Hz , 1H :在 1 β 位 CH) ;6.57(d, $J = 9\text{Hz}$, 1H :在 2 位 CONH) ;6.62(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H :在 4 ϵ 位芳族 H) ;6.93(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H :在 4 δ 位芳族 H) ;7.20-7.40(mt :相应于在 6 α 位芳族 $\text{H}-\text{H}_4$ 和 H_5 的 7H) ;7.72(dd, $J = 4$ 和 1Hz , 1H : H_6) ;8.39(d, $J = 10\text{Hz}$, 1H :在 1 位 CONH) ;8.44(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H :在 6 位 CONH) ;11.67(宽 s, 1H :OH)。

[0218] 实施例 14

[0219] 如实施例 1 一样操作,但是使用 100 毫升乙腈、10 克含有 33 摩尔% 5 δ -氯甲基-5 γ -脱氢原始霉素 I_E 的粗制混合物和 3.5 克 4-哌啶乙醇为原料。反应混合物加热 2 小时,然后在 45°C 减压 (2.7 千帕) 下浓缩。得到的固体用 50 毫升水和 50 毫升二氯甲烷溶解。倾析有机相后,用硫酸钠干燥,过滤,然后浓缩至干,得到 6.2 克栗色固体,它用硅胶色谱法纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇:以体积计为 95/5),然后用 450 克 C_8 10 微米硅胶通过 HPLC 纯化(洗脱剂:水-乙腈,以体积计为 70/30,含有 0.1% 三氟醋酸)。合并含有期望产物的馏分,在 40°C 减压 (2.7 千帕) 下除去乙腈。通过加入饱和碳酸氢钠水溶液,

将残留水相 β H 调节到 7-8。水相每次用 50 毫升二氯甲烷提取两次。合并有机相,用硫酸钠干燥,过滤,然后浓缩至干。得到的固体在 25 毫升乙醚中搅拌,过滤,用 10 毫升异丙醚洗涤,然后在 40°C (90 帕) 干燥,得到 0.70 克 5δ -[4-(2-羟基乙基)哌啶子基]甲基- 5δ , 5γ -脱氢原始霉素 I_E , 呈白色固体状,在 240°C 熔化。

[0220] ^1H N. M. R. 谱 (500MHz, CDCl_3): 0.93(t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H: 在 2γ 位 CH_3); 1.10(宽 d, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H: 在 5β 位 CH_2 的 1H); 1.15-1.35(mt, 2H: 在 3β 位 CH_2 的 1H 和在 3γ 位 CH_2 的 1H); 1.15-1.80(mt, 5H: 哌啶 CH_2 和 哌啶 CH); 1.32(d, $J = 7\text{Hz}$, 3H: 在 1γ 位 CH_3); 1.45-1.60(mt, 1H: 在 3γ 位 CH_2 的另一个 H); 1.51(q, $J = 7\text{Hz}$, 2H: 羟乙基的 CH_2); 1.60-1.80(mt, 2H: 在 2β 位 CH_2); 1.84(宽 t, $J = 11\text{Hz}$, 2H: 哌啶 NCH_2 的轴 H); 2.00(mt, 1H: 在 3β 位 CH_2 的另一个 H); 2.49(宽 dd, $J = 16.5$ 和 5.5Hz , 1H: 在 5β 位 CH_2 的另一个 H); 2.75-2.90(mt, 4H: CH_2N 和 哌啶 NCH_2 平展 H); 2.95(s, 6H: $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$); 2.99(dd, $J = 14$ 和 6.5Hz , 1H: 在 4β 位 CH_2 的 1H); 3.15-3.35(mt, 2H: 在 4β 位 CH_2 的另一个 H 和在 3δ 位 CH_2 的 1H); 3.18(s, 3H: NCH_3); 3.35(宽 d, $J = 17.5\text{Hz}$, 1H: 在 5ϵ 位 CH_2 的 1H); 3.47(mt, 1H: 在 3δ 位 CH_2 的另一个 1H); 3.70(t, $J = 7\text{Hz}$, 2H: CH_2O); 4.59(dd, $J = 8.5$ 和 6Hz , 1H: 在 3α 位 CH); 4.78(mt, 1H: 在 2α 位 CH); 4.83(宽 d, $J = 17.5\text{Hz}$, 1H: 在 5ϵ 位 CH_2 的另一个 H); 4.87(宽 d, $J = 10\text{Hz}$, 1H: 在 1α 位 CH); 5.12(d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H: 在 5α 位 CH); 5.24(dd, $J = 8$ 和 6.5Hz , 1H: 在 4α 位 CH); 5.48(mt, 1H: 在 5γ 位 CH); 5.54(d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H: 在 6α 位 CH); 5.89(q, $J = 7\text{Hz}$, 1H: 在 1β 位 CH); 6.55-6.65(mt, 1H: 在 2 位 CONH); 6.59(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H: 在 4ϵ 位芳族 H); 6.92(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H: 在 4δ 位芳族 H); 7.25-7.40(mt: 相应于在 6α 位芳族 H-H_4 和 H_5 的 7H); 7.73(宽 d, $J = 4\text{Hz}$, 1H: H_6); 8.39(d, $J = 10\text{Hz}$, 1H: 在 1 位 CONH); 8.43(d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H: 在 6 位 CONH); 11.67(宽 s, 1H: OH)。

[0221] 实施例 15

[0222] 如实施例 1 一样操作,但是使用 100 毫升乙腈、7 克含有 33 摩尔% 5δ -氯甲基- 5δ , 5γ -脱氢原始霉素 I_E 的粗制混合物和 1.25 毫升 1-(2-吡啶基)哌嗪为原料。反应混合物在 60°C 加热 2 小时,然后在 45°C 减压 (2.7 千帕) 下浓缩。得到的固体用 50 毫升水和 100 毫升二氯甲烷溶解。水相用 30 毫升二氯甲烷再提取。合并有机相,用硫酸镁干燥,过滤,然后浓缩至干,得到 7.6 克浅灰褐色固体,它相继地用硅胶闪式色谱法纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇:以体积计为 95/5,然后 98/2)。于是得到的固体在 60 毫升乙醚中搅拌,过滤,在 40°C (90 帕) 干燥,得到 1.5 克 5δ -[4-(2-吡啶基)哌嗪-1-基]甲基- 5δ , 5γ -脱氢原始霉素 I_E , 呈浅灰褐色粉末状,在 148°C 熔化。

[0223] ^1H N. M. R. 谱 (400MHz, CDCl_3): 0.91(t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H: 在 2γ 位 CH_3); 1.06(宽 d, $J = 16\text{Hz}$, 1H: 在 5β 位 CH_2 的 1H); 1.22(mt, 2H: 在 3β 位 CH_2 的 1H 和在 3γ 位 CH_2 的 1H); 1.32(d, $J = 7\text{Hz}$, 3H: 在 1γ 位 CH_3); 1.55(mt, 1H: 在 3γ 位 CH_2 的另一个 H); 1.60-1.80(mt: 相应于在 2β 位 CH_2 的 2H); 1.98(mt, 1H: 在 3β 位 CH_2 的另一个 H); 2.40-2.55(mt, 5H: 在 5β 位 CH_2 的另一个 H 和 哌嗪的 CH_2N); 2.90(s, 2H: CH_2N); 2.95(s, 6H: $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$); 2.98(dd, $J = 14$ 和 6.5Hz , 1H: 在 4β 位 CH_2 的 1H); 3.10-3.30(mt, 2H: 在 3δ 位 CH_2 的 1H 和另一个在 4β 位 CH_2 的 H); 3.18(s, 3H: NCH_3); 3.36(宽 d, $J = 18\text{Hz}$, 1H: 在 5ϵ 位 CH_2 的 1H); 3.40-3.65(mt, 5H: 在 3δ 位 CH_2 的另一个 H 和 哌嗪的 CH_2NAr); 4.60(dd, $J = 8$ 和 5.5Hz , 1H: 在 3α 位 CH); 4.78(mt, 1H: 在 2α 位 CH); 4.88(宽 d, $J = 18\text{Hz}$, 1H: 在 5ϵ 位 CH_2 的另

一个 H) ;4.88(dd, J = 10 和 1Hz, 1H :在 1 α 位 CH) ;5.12(宽 d, J = 5.5Hz, 1H :在 5 α 位 CH) ;5.24(dd, J = 9 和 6.5Hz, 1H :在 4 α 位 CH) ;5.51(mt, 1H :在 5 γ 位 CH) ;5.54(d, J = 8.5Hz, 1H :在 6 α 位 CH) ;5.88(去双重 q, J = 7 和 1Hz, 1H :在 1 β 位 CH) ;6.50-6.70(mt, 3H :在 2 位 CONH- 在吡啶 3 位的 H 和在吡啶 5 位的 H) ;6.60(d, J = 8Hz, 2H :在 4 ϵ 位芳族 H) ;6.92(d, J = 8Hz, 2H :在 4 δ 位芳族 H) ;7.20-7.40(mt :相应于在 6 α 位芳族 H-H₄ 和 H₅ 的 7H) ;7.46(去双重 t, J = 8 和 2Hz, 1H :在吡啶 4 位的 H) ;7.73(dd, J = 4 和 1.5Hz, 1H :H₆) ;8.18(dd, J = 5 和 2Hz, 1H :在吡啶 6 位的 H) ;8.40(d, J = 10Hz, 1H :在 1 位的 CONH) ;8.48(d, J = 8.5Hz, 1H :在 6 位 CONH) ;11.67(s, 1H :OH)。

[0224] 实施例 16

[0225] 如实施例 1 一样操作,但是使用 30 毫升乙腈、3 克含有 33 摩尔% 5 δ -氨基-5 γ -脱氢原始霉素 I_E 的粗制混合物和 1.4 毫升 N-苯甲基乙醇胺为原料。反应混合物加热回流 8 小时,然后在 45°C 减压 (2.7 千帕) 下浓缩。得到的固体用 50 毫升水和 10 毫升 2N 盐酸溶解。水相每次用 100 毫升醋酸乙酯提取两次,和每次用 100 毫升乙醚提取两次,然后加入 2 克碳酸氢钠。生成的白色沉淀经过滤后,用 50 毫升二氯甲烷溶解。得到的溶液相继地每次用 50 毫升水洗涤 3 次,和每次用 50 毫升饱和氯化钠水溶液洗涤 3 次,然后用硫酸镁干燥,过滤和浓缩至干,得到 2 克白色产物,它用硅胶色谱法纯化 (洗脱剂:二氯甲烷/甲醇梯度:以体积计为 99/1 ~ 96/4)。于是得到的固体在 60 毫升乙醚中搅拌,过滤,在 40°C (90 帕) 干燥,得到 0.68 克 5 δ -[N-苯甲基-N-(2-羟基乙基)]氨基甲基-5 δ , 5 γ -脱氢原始霉素 I_E, 呈固体状,在 148°C 熔化。

[0226] 往溶于 10 毫升醋酸乙酯的这种固体中,加入 0.063 克甲磺酸。得到的混合物搅拌 1 小时,然后用 10 毫升乙醚稀释。在搅拌一夜后,过滤沉淀,每次用 5 毫升乙醚洗涤 2 次,然后在 20°C 减压 (90 帕) 下用五氧化二磷干燥。于是得到 0.5 克 5 δ -[N-苯甲基-N-(2-羟基乙基)]氨基甲基-5 δ , 5 γ -脱氢原始霉素 I_E 甲磺酸盐,呈白色晶体状,在 165°C 熔化。

[0227] ¹H N. M. R. 谱 (400MHz, CDCl₃) :0.85-1.05(mt, 1H :在 5 β 位 CH₂ 的 1H) ;0.91(t, J = 7.5Hz, 3H :在 2 γ 位 CH₃) ;1.10-1.35(mt, 2H :在 3 β 位 CH₂ 的 1H 和在 3 γ 位 CH₂ 的 1H) ;1.30(d, J = 7Hz, 3H :在 1 γ 位 CH₃) ;1.56(mt, 1H :在 3 γ 位 CH₂ 的另一个 H) ;1.65 和 1.72(2mts, 每个 1H :在 2 β 位 CH₂) ;2.02(mt, 1H :在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;2.44(宽 d, J = 16Hz, 1H :在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;2.84(s, 3H :SO₂CH₃) ;2.90-3.30(mt, 2H :NCH₂) ;2.95-3.05(mt, 1H :在 4 β 位 CH₂ 的 1H) ;2.98(宽 s, 6H :ArN(CH₃)₂) ;3.10-3.25(mt, 2H :在 3 δ 位 CH₂ 的 1H 和在 4 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;3.18(s, 3H :NCH₃) ;3.35-4.00(2 展宽的 mfs, 总共 2H :CH₂N) ;3.40-3.55(mt, 2H :在 5 ϵ 位 CH₂ 的 1H 和在 3 δ 位 CH₂ 的另一个 H) ;3.90(非常宽的 s, 2H :CH₂O) ;4.40 和 4.54(2mts, 每个 1H :ArCH₂N) ;4.54(mt, 1H :在 3 α 位 CH) ;4.76(mt, 1H :在 2 α 位 CH) ;4.85-4.95(mt, 1H :在 5 ϵ 位 CH₂ 的另一个 H) ;4.87(宽 d, J = 10Hz, 1H :在 1 α 位 CH) ;5.13(宽 d, J = 5Hz, 1H :在 5 α 位 CH) ;5.18(dd, J = 9.5 和 5.5Hz, 1H :在 4 α 位 CH) ;5.66(mt, 1H :在 6 α 位 CH) ;5.80-5.95(mf, 1H :在 5 γ 位 CH) ;5.86(宽 q, J = 7Hz, 1H :在 1 β 位 CH) ;6.53(d, J = 9Hz, 1H :在 2 位 CONH) ;6.55-6.95(展宽的 mf, 2H :在 4 ϵ 位芳族 H) ;6.98(mf, 2H :在 4 δ 位芳族 H) ;7.20-7.55(mt :相应于在 6 α 位芳族 H-苯甲基芳族 H-H₄ 和 H₅ 的 12H) ;7.73(mf, 1H :H₆) ;8.34(d, J = 10Hz, 1H :在 1 位 CONH) ;8.72(展宽的 mf, 1H :在 6 位 CONH) ;9.60-10.50(非常展宽的 mf, 1H :甲磺酸酯的 OH) ;11.64(s, 1H :

OH)。

[0228] 实施例 17

[0229] 如实施例 1 一样操作,但是使用 80 毫升乙腈、8 克含有 33 摩尔% 5 δ -氯甲基-5 γ -脱氢原始霉素 I_E 的粗制混合物和 1.48 克 N-乙氧基羰基哌嗪为原料。反应混合物加热回流 3 小时,然后在 45℃减压 (2.7 千帕) 下浓缩。固体用 200 毫升二氯甲烷溶解。得到的溶液每次用 100 毫升水洗涤两次,倾析后,用硫酸镁干燥,过滤,然后浓缩至干,得到 7.4 克绿色固体,它用硅胶闪式色谱法纯化两次 (洗脱剂:二氯甲烷/甲醇:以体积计为 95/5,然后 98/2),然后用 500 克 20-45 微米硅胶制备 HPLC 色谱纯化两次 (洗脱剂:二氯甲烷/甲醇,以体积计为 98/2,和 99/1),最后用 450 克 C₈ 10 微米硅胶通过制备 HPLC 纯化 (洗脱剂:水-乙腈,以体积计为 60/40,含有 0.1% 三氟醋酸)。合并含有期望产物的馏分,在 40℃减压 (2.7 千帕) 下除去乙腈,再通过加入饱和碳酸氢钠水溶液将水相 pH 调节到 7。过滤生成的沉淀,用 30 毫升水洗涤,然后每次用 30 毫升异丙醚洗涤两次,在 40℃ (90 帕) 干燥,得到 0.36 克 5 δ -[4-乙氧基羰基哌嗪-1-基]甲基-5 δ ,5 γ -脱氢原始霉素 I_E,呈白色粉末状,在 165℃ 熔化。

[0230] ¹H N. M. R. 谱 (400MHz, CDCl₃): 0.91 (t, J = 7.5Hz, 3H: 在 2 γ 位 CH₃); 1.06 (非常宽 d, J = 16Hz, 1H: 在 5 β 位 CH₂ 的 1H); 1.15-1.35 (mt, 2H: 在 3 β 位 CH₂ 的 1H 和在 3 γ 位 CH₂ 的 1H); 1.25 (t, J = 7.5Hz, 3H: 乙基的 CH₃); 1.31 (d, J = 7Hz, 3H: 在 1 γ 位 CH₃); 1.55 (mt, 1H: 在 3 γ 位 CH₂ 的另一个 H); 1.60-1.80 (mt: 相应于在 2 β 位 CH₂ 的 2H); 1.98 (mt, 1H: 在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H); 2.15-2.60 (展宽的 mf, 4H: 哌嗪的 CH₂N); 2.46 (dd, J = 16 和 5.5Hz, 1H: 在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H); 2.85-3.05 (mt, 3H: CH₂N 和在 4 β 位 CH₂ 的 1H); 2.93 (s, 6H: ArN(CH₃)₂); 3.15-3.30 (mt, 2H: 在 3 δ 位 CH₂ 的 1H 和在 4 β 位 CH₂ 另一个 H); 3.17 (s, 3H: NCH₃); 3.30-3.75 (展宽的 mf, 4H: 哌嗪 CH₂NCO); 3.34 (宽 d, J = 18Hz, 1H: 在 5 ϵ 位 CH₂ 的 1H); 3.46 (mt, 1H: 在 3 δ 位 CH₂ 的另一个 H); 4.13 (q, J = 7.5Hz, 2H: COOCH₂); 4.57 (dd, J = 8 和 5.5Hz, 1H: 在 3 α 位 CH); 4.77 (mt, 1H: 在 2 α 位 CH); 4.83 (宽 d, J = 18Hz, 1H: 在 5 ϵ 位 CH₂ 的另一个 H); 4.87 (dd, J = 10 和 1Hz, 1H: 在 1 α 位 CH); 5.11 (宽 d, J = 5.5Hz, 1H: 在 5 α 位 CH); 5.21 (dd, J = 9 和 6.5Hz, 1H: 在 4 α 位 CH); 5.50-5.60 (mt, 1H: 在 5 γ 位 CH); 5.53 (d, J = 7.5Hz, 1H: 在 6 α 位 CH); 5.88 (去双重 q, J = 7 和 1Hz, 1H: 在 1 β 位 CH); 6.50-6.60 (mt, 1H: 在 2 位 CONH); 6.58 (d, J = 8Hz, 2H: 在 4 ϵ 位芳族 H); 6.90 (d, J = 8Hz, 2H: 在 4 δ 位芳族 H); 7.20-7.40 (mt: 相应于在 6 α 位芳族 H-H₄ 和 H₅ 的 7H); 7.72 (dd, J = 4 和 1.5Hz, 1H: H₆); 8.38 (d, J = 10Hz, 1H: 在 1 位 CONH); 8.51 (d, J = 7.5Hz, 1H: 在 6 位 CONH); 11.66 (s, 1H: OH)。

[0231] 实施例 18

[0232] 如实施例 1 一样操作,但是使用 30 毫升乙腈、3 克含有 33 摩尔% 5 δ -氯甲基-5 γ -脱氢原始霉素 I_E 的粗制混合物和 1.8 克 1-(2-呋喃甲酰基)哌嗪为原料。反应混合物加热回流 24 小时,然后在 45℃减压 (2.7 千帕) 下浓缩。得到的固体用 50 毫升水和 10 毫升 2N 盐酸溶解。得到的溶液每次用 100 毫升醋酸乙酯提取三次,用 100 毫升乙醚提取两次,然后加入 2 克碳酸氢钠。过滤生成的白色沉淀,每次用 20 毫升水洗涤 6 次,然后溶于 80 毫升二氯甲烷中。得到的溶液每次用 50 毫升水洗涤三次,用 50 毫升饱和氯化钠水溶液洗涤两次,然后浓缩至干,得到的 2.15 克固体用硅胶色谱法纯化 (洗脱剂:二氯甲烷/甲醇梯度,以体积

计为 100/0 至 97/3)。得到的固体用 80 毫升乙醚溶解,过滤,每次用 10 毫升乙醚洗涤 3 次,然后在 40°C (90 帕)干燥,得到 0.73 克 5 δ -[4-(2-呋喃甲酰基)哌嗪-1-基]甲基-5 δ ,5 γ -脱氢原始霉素 I_B,呈带杂色的白色晶体状,在 148°C 熔化。

[0233] ¹H N. M. R. 谱 (400MHz, CDCl₃): 0.91 (t, J = 7.5Hz, 3H: 在 2 γ 位 CH₃); 1.08 (宽 d, J = 16Hz, 1H: 在 5 β 位 CH₂ 的 1H); 1.25 (mt, 2H: 在 3 β 位 CH₂ 的 1H 和在 3 γ 位 CH₂ 的 1H); 1.30 (d, J = 7Hz, 3H: 在 1 γ 位 CH₃); 1.56 (mt, 1H: 在 3 γ 位 CH₂ 的另一个 H); 1.60-1.80 (mt: 相应于在 2 β 位 CH₂ 的 2H); 2.00 (mt, 1H: 在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H); 2.25-2.55 (展宽的 mf, 4H: 哌嗪的 2CH₂N); 2.46 (dd, J = 16 和 5Hz, 1H: 在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H); 2.88 (s, 2H: CH₂N); 2.93 (s, 6H: ArN(CH₃)₂); 2.98 (dd, J = 14 和 6.5Hz, 1H: 在 4 β 位 CH₂ 的 1H); 3.15-3.30 (mt, 2H: 在 3 δ 位 CH₂ 的 1H 和在 4 β 位 CH₂ 的另一个 H); 3.19 (s, 3H: NCH₃); 3.34 (宽 d, J = 18Hz, 1H: 在 5 ϵ 位 CH₂ 的 1H); 3.46 (mt, 1H: 在 3 δ 位 CH₂ 的另一个 H); 3.50-4.10 (非常展宽 mf, 4H: 哌嗪的 2CH₂NCO); 4.58 (dd, J = 8 和 5.5Hz, 1H: 在 3 α 位 CH); 4.77 (mt, 1H: 在 2 α 位 CH); 4.84 (宽 d, J = 18Hz, 1H: 在 5 ϵ 位 CH₂ 的另一个 H); 4.87 (dd, J = 10 和 1Hz, 1H: 在 1 α 位 CH); 5.12 (宽 d, J = 5.5Hz, 1H: 在 5 α 位 CH); 5.24 (dd, J = 9.5 和 6.5Hz, 1H: 在 4 α 位 CH); 5.50 (mt, 1H: 在 5 γ 位 CH); 5.53 (d, J = 8Hz, 1H: 在 6 α 位 CH); 5.87 (去双重 q, J = 7 和 1Hz, 1H: 在 1 β 位 CH); 6.46 (dd, J = 3 和 2Hz, 1H: 在呋喃 4 位 H); 6.55-6.65 (mt, 1H: 在 2 位 CONH); 6.58 (d, J = 8Hz, 2H: 在 4 ϵ 位芳族 H); 6.92 (d, J = 8Hz, 2H: 在 4 δ 位芳族 H); 6.98 (dd, J = 3Hz, 1H: 在呋喃 3 位 H); 7.20-7.40 (mt: 相应于在 6 α 位芳族 H-H₄ 和 H₅ 的 7H); 7.48 (dd, J = 2Hz, 1H: 在呋喃 5 位 H); 7.73 (dd, J = 4 和 1.5Hz, 1H: H₆); 8.41 (d, J = 10Hz, 1H: 在 1 位 CONH); 8.53 (d, J = 8Hz, 1H: 在 6 位 CONH); 11.67 (宽 s, 1H: OH)。

[0234] 实施例 19

[0235] 如实施例 1 一样操作,但是使用 60 毫升乙腈、6 克含有 33 摩尔% 5 δ -氯甲基-5 δ ,5 γ -脱氢原始霉素 I_B 的粗制混合物和 4.1 毫升 N'-苯甲基-N,N-二甲基乙二胺为原料。反应混合物加热回流 15 小时,然后在 45°C 减压 (2.7 千帕)下浓缩至干。得到的固体用 100 毫升水和用 2N 盐酸溶液溶解,以便 pH 达到 1。水相每次用 100 毫升乙醚提取两次,用 100 毫升醋酸乙酯提取两次,然后通过加入饱和碳酸氢钠水溶液将 pH 调节到 7,然后每次用 100 毫升二氯甲烷提取两次。有机相用硫酸钠干燥,过滤,然后在减压下浓缩至干,得到 7.4 克固体,它用硅胶色谱法纯化 (洗脱剂:二氯甲烷/甲醇,以体积计为 98/2)。得到的固体在 50 毫升乙醚中搅拌,过滤,干燥,得到 0.64 克白色固体,它用 20 毫升水溶解,加入盐酸溶液以便达到 pH 为 1。每次用 20 毫升乙醚提取两次。往水相中加入饱和碳酸氢钠水溶液,过滤沉淀,在 20°C (90 帕)用 P₂O₅ 干燥,得到 0.14 克 5 δ -N-苯甲基-N-(2-二甲基氨基乙基)氨基甲基-5 δ ,5 γ -脱氢原始霉素 I_B,呈白色粉末状,在 182°C 熔化。

[0236] ¹H N. M. R. 谱 (400MHz, CDCl₃): 0.92 (t, J = 7.5Hz, 3H: 在 2 γ 位 CH₃); 1.06 (宽 d, J = 16Hz, 1H: 在 5 β 位 CH₂ 的 1H); 1.20-1.35 (mt, 2H: 在 3 β 位 CH₂ 的 1H 和在 3 γ 位 CH₂ 的 1H); 1.29 (d, J = 7Hz, 3H: 在 1 γ 位 CH₃); 1.50-1.85 (mt: 相应于在 3 γ 位 CH₂ 另一个 H 和在 2 β 位 CH₂ 的 3H); 2.02 (mt, 1H: 在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H); 2.33 (mf, 6H: 二甲胺的 2NCH₃); 2.43 (宽 dd, J = 16 和 5Hz, 1H: 在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H); 2.59 (mf, 4H: NCH₂CH₂N); 2.85-3.05 (mt, 1H: 在 4 β 位 CH₂ 的 1H); 2.91 (s, 6H: ArN(CH₃)₂); 3.00 (s, 2H:

CH₂N) ;3. 15-3. 30(mt, 2H :在 3 δ 位 CH₂ 的 1H 和在 4 β 位 CH₂ 另一个 H) ;3. 17(s, 3H :NCH₃) ;
3. 33(宽 d, J = 18Hz, 1H :在 5 ε 位 CH₂ 的 1H) ;3. 46(mt, 1H :在 3 δ 位 CH₂ 的另一个 H) ;
3. 55(s, 2H :ArCH₂N) ;4. 57(dd, J = 8 和 6Hz, 1H :在 3 α 位 CH) ;4. 78(mt, 1H :在 2 α 位 CH) ;
4. 87(宽 d, J = 18Hz, 1H :在 5 ε 位 CH₂ 的另一个 H) ;4. 87(dd, J = 10 和 1Hz, 1H :在 1 α 位 CH) ;
5. 13(宽 d, J = 5Hz, 1H :在 5 α 位 CH) ;5. 24(dd, J = 10 和 6Hz, 1H :在 4 α 位 CH) ;
5. 46(d, J = 8Hz, 1H :在 6 α 位 CH) ;5. 55(mt, 1H :在 5 γ 位 CH) ;5. 85(去双重 q, J = 7 和
1Hz, 1H :在 1 β 位 CH) ;6. 54(d, J = 8Hz, 2H :在 4 ε 位芳族 H) ;6. 57(d, J = 10Hz, 1H :在 2 位
CONH) ;6. 88(d, J = 8Hz, 2H :在 4 δ 位芳族 H) ;7. 15-7. 40(mt :相应于在 6 α 位芳族 H-H₄ 和
H₅ 的 7H) ;7. 71(dd, J = 4 和 1. 5Hz, 1H :H₆) ;8. 38(d, J = 10Hz, 1H :在 1 位 CONH) ;8. 53(d,
J = 8Hz, 1H :在 6 位 CONH) ;11. 66(mf, 1H :OH)。

[0237] 实施例 20

[0238] 如实施例 1 一样操作, 但是使用 100 毫升乙腈、20 克含有 33 摩尔% 5 δ - 氯甲基 -5 δ, 5 γ - 脱氢原始霉素 I_F 的粗制混合物和 4. 5 克 4- 苯基 -1, 2, 3, 6- 四氢吡啶盐酸盐和 3. 25 毫升三乙胺为原料。反应混合物加热回流 1. 5 小时, 然后在 45°C 减压 (2. 7 千帕) 下浓缩至干。得到的固体用 100 毫升水溶解, 然后过滤, 用 20 毫升水洗涤, 在减压下干燥, 得到 26 克固体。这种固体用硅胶色谱法纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷 / 甲醇, 以体积计为 97/3), 然后用 450 克 C₈. 10 微米硅胶通过制备 HPLC 纯化 (洗脱剂: 水 - 乙腈, 以体积计为 65/35, 含有 0. 1% 三氟醋酸)。合并含有期望产物的馏分, 在 40°C 减压 (2. 7 千帕) 下除去乙腈, 然后通过加入饱和碳酸氢钠水溶液将水相 pH 调节到 7-8。过滤生成的沉淀, 用 20 毫升水洗涤, 在 40°C 减压 (90 帕) 下干燥, 得到 0. 47 克 5 δ - [1-(4- 苯基) -1, 2, 3, 6- 四氢吡啶基] 甲基 -5 δ, 5 γ - 脱氢原始霉素 I_F, 呈白色固体状, 在 154°C 熔化。

[0239] ¹H N. M. R. 谱 (400MHz, CDCl₃) :0. 92(t, J = 7. 5Hz, 3H : 在 2 γ 位 CH₃) ;
1. 00-1. 15(展宽的 mf, 1H :在 5 β 位 CH₂ 的 1H) ;1. 22(mt, 2H :在 3 β 位 CH₂ 的 1H 和在
3 γ 位 CH₂ 的 1H) ;1. 32(d, J = 7Hz, 3H :在 1 γ 位 CH₃) ;1. 54(mt, 1H :在 3 γ 位 CH₂ 的另
一个 H) ;1. 60-1. 85(mt :相应于在 2 β 位 CH₂ 的 2H) ;1. 99(mt, 1H :在 3 β 位 CH₂ 的另
一个 H) ;2. 40-2. 80(mt, 5H :1, 2, 3, 6- 四氢吡啶的 NCH₂CH₂ 和在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;
2. 90-3. 30(mt, 7H :在 4 β 位 CH₂N-CH₂-1, 2, 3, 6- 四氢吡啶的 NCH₂ 和在 3 δ 位 CH₂ 的 1H) ;
2. 95(s, 6H :ArN(CH₃)₂) ;3. 17(s, 3H :NCH₃) ;3. 35-3. 55(mt, 2H :在 5 ε 位 CH₂ 的 1H 和在 3 δ
位 CH₂ 的另一个 H) ;4. 57(dd, J = 8 和 5. 5Hz, 1H :在 3 α 位 CH) ;4. 77(mt, 1H :在 2 α 位 CH) ;
4. 80-4. 95(mt, 1H :在 5 ε 位 CH₂ 的另一个 H) ;4. 87(dd, J = 10 和 1Hz, 1H :在 1 α 位 CH) ;
5. 14(d, J = 5. 5Hz, 1H :在 5 α 位 CH) ;5. 22(mt, 1H :在 4 α 位 CH) ;5. 50-5. 65(mf, 1H :在 5 γ
位 CH) ;5. 57(d, J = 8Hz, 1H :在 6 α 位 CH) ;5. 88(去双重 q, J = 7 和 1Hz, 1H :在 1 β 位
CH) ;6. 06(mt, 1H :1, 2, 3, 6- 四氢吡啶 CH =) ;6. 56(d, J = 9Hz, 1H :在 2 位 CONH) ;6. 60(d,
J = 8Hz, 2H :在 4 ε 位芳族 H) ;6. 93(d, J = 8Hz, 2H :在 4 δ 位芳族 H) ;7. 20-7. 45(mt :相应
于在 6 α 位芳族 H- 苯基芳族 H-H₄ 和 H₅ 的 12H) ;7. 73(dd, J = 4 和 1Hz, 1H :H₆) ;8. 39(d, J
= 10Hz, 1H :在 1 位 CONH) ;8. 49(mf, 1H :在 6 位 CONH) ;11. 66(s, 1H :OH)。

[0240] 实施例 21

[0241] 如实施例 1 一样操作, 但是使用 30 毫升乙腈、3 克含有 33 摩尔% 5 δ - 氯甲基 -5 δ, 5 γ - 脱氢原始霉素 I_F 的粗制混合物和 1. 9 克 4- 苯甲基 -4- 羟基 - 哌啶为原料。

反应混合物加热回流 20 小时,然后在 45℃减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干。得到的固体用 50 毫升水和 10 毫升 2N 盐酸溶解。得到的溶液相继地每次用 50 毫升醋酸乙酯提取四次,再每次用 50 毫升乙醚提取两次,通过加入 2 克碳酸氢钠调节到 pH7-8,然后每次用 100 毫升二氯甲烷提取三次。倾析有机相,用硫酸钠干燥,过滤,然后在 45℃减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干,得到 2.6 克固体,这种固体用硅胶色谱法纯化 (洗脱剂:二氯甲烷/甲醇梯度,以体积计为 99.5/0.5,然后 90/10)。得到的固体在 50 毫升异丙醚中搅拌,然后过滤,在 40℃减压 (90 帕) 干燥,得到 0.2 克 5 δ -(4-苯甲基-4-羟基-哌嗪子基甲基)-5 δ ,5 γ -脱氢原始霉素 I_E,呈带杂色的白色晶体状,在 172℃熔化。

[0242] ¹H N. M. R. 谱 (400MHz, CDCl₃): 0.92(t, J = 7.5Hz, 3H:在 2 γ 位 CH₃); 1.03(宽 d, J = 16Hz, 1H:在 5 β 位 CH₂ 的 1H); 1.15-1.35(mt, 2H:在 3 β 位 CH₂ 的 1H 和在 3 γ 位 CH₂ 的 1H); 1.30(d, J = 7Hz, 3H:在 1 γ 位 CH₃); 1.50-1.90(mt:相应于在 3 γ 位 CH₂ 的另一个 H 和在 2 β 位 CH₂ 的 3H); 1.50 至 1.90-2.10 至 2.35 和 2.50-2.65 (3 组 mt:相应于哌啶的 NCH₂CH₂ 和 CH₂Ar 的 10H); 2.00(mt, 1H:在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H); 2.45(mt, 1H:在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H); 2.75-3.05(mt, 3H:CH₂N 和在 4 β 位 CH₂ 的 1H); 2.93(s, 6H:ArN(CH₃)₂); 3.15-3.30(mt, 2H:在 4 β 位 CH₂ 的另一个 H 和在 3 δ 位 CH₂ 的 1H); 3.18(s, 3H:NCH₃); 3.30(宽 d, J = 18Hz, 1H:在 5 ϵ 位 CH₂ 的 1H); 3.47(mt, 1H:在 3 δ 位 CH₂ 的另一个 H); 4.58(dd, J = 8 和 5.5Hz, 1H:在 3 α 位 CH); 4.78(mt, 1H:在 2 α 位 CH); 4.80-4.90(mt, 1H:在 5 ϵ 位 CH₂ 的另一个 H); 4.87(宽 d, J = 10Hz, 1H:在 1 α 位 CH); 5.11(宽 d, J = 5.5Hz, 1H:在 5 α 位 CH); 5.22(dd, J = 9 和 7Hz, 1H:在 4 α 位 CH); 5.47(mt, 1H:在 5 γ 位 CH); 5.54(d, J = 8Hz, 1H:在 6 α 位 CH); 5.87(宽 q, J = 7Hz, 1H:在 1 β 位 CH); 6.55-6.65(mt, 1H:在 2 位 CONH); 6.58(d, J = 8Hz, 2H:在 4 ϵ 位芳族 H); 6.91(d, J = 8Hz, 2H:在 4 δ 位芳族 H); 7.10-7.40(mt:相应于在 6 α 位芳族 H-苯基芳族 H-H₄ 和 H₅ 的 12H); 7.72(宽 d, J = 4Hz, 1H:H₆); 8.39(d, J = 10Hz, 1H:在 1 位 CONH); 8.46(d, J = 8Hz, 1H:在 6 位 CONH); 11.67(s, 1H:OH)。

[0243] 实施例 22

[0244] 如实施例 1 一样操作,但是使用 30 毫升乙腈、3 克含有 33 摩尔% 5 δ -氯甲基-5 δ ,5 γ -脱氢原始霉素 I_E 和 (5 δ R)-5 δ -亚甲基-5 γ -氯原始霉素 I_E (比例为 33/67) 的粗制混合物和 1.25 克 N-烯丙基-环戊胺为原料。反应混合物加热回流 28 小时,然后在 45℃减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干。得到的固体用 50 毫升水和 10 毫升 2N 盐酸溶解。得到的溶液相继地每次用 50 毫升醋酸乙酯提取四次,再每次用 50 毫升乙醚提取两次,通过加入 2 克碳酸氢钠调节 pH 到 8。生成的沉淀经过滤,用水洗涤,任选地除去留下的无机盐,然后溶于 50 毫升二氯甲烷中。得到的溶液每次用 50 毫升水洗涤四次,再每次用 50 毫升饱和氯化钠水溶液洗涤两次,然后用硫酸钠干燥,过滤,在 45℃减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干。于是得到 2.3 克固体,这种固体用硅胶色谱法纯化 (洗脱剂:二氯甲烷/甲醇梯度,以体积计为 100/0,然后 98/2)。得到的固体在 50 毫升异丙醚中搅拌,然后过滤,每次用 10 毫升异丙醚洗涤三次,再在 20℃减压 (90 帕) 干燥,得到 0.59 克 5 δ -(N-烯丙基-N-环戊基)氨基甲基-5 δ ,5 γ -脱氢原始霉素 I_E,呈白色晶体状,在 140℃熔化。

[0245] ¹H N. M. R. 谱 (400MHz, CDCl₃): 0.93(t, J = 7.5Hz, 3H:在 2 γ 位 CH₃); 1.07(非常宽 d, J = 16Hz, 1H:在 5 β 位 CH₂ 的 1H); 1.15-1.35(mt, 2H:在 3 β 位 CH₂ 的 1H 和在 3 γ 位 CH₂

的 1H) ;1.31(d, J = 7Hz, 3H :在 1 γ 位 CH₃) ;1.35-1.85(mt :相应于在 3 γ 位 CH₂ 的另一个 H- 环戊烷的 CH₂ 和在 2 β 位 CH₂ 的 1H) ;2.00(mt, 1H :在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;2.47(mt, 1H :在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;2.85-3.05(mt, 3H :在 4 β 位 CH₂ 的 1H-CH₂N) ;2.93(s, 6H :ArN(CH₃)₂) ;3.05-3.20(mt, 3H :NCH 和烯丙基的 NCH₂) ;3.15-3.45(mt, 3H :在 3 δ 位 CH₂ 的 1H- 在 4 β 位 CH₂ 的另一个 H 和在 5 ϵ 位 CH₂ 的 1H) ;3.17(s, 3H :NCH₃) ;3.47(mt, 1H :在 3 δ 位 CH₂ 的另一个 H) ;4.58(dd, J = 8.5 和 6Hz, 1H :在 3 α 位 CH) ;4.78(mt, 1H :在 2 α 位 CH) ;4.80-4.95(mt, 1H :在 5 ϵ 位 CH₂ 的另一个 H) ;4.86(宽 d, J = 10Hz, 1H :在 1 α 位 CH) ;5.00-5.30(mt, 4H :烯丙基 = CH₂- 在 5 α 位 CH 和在 4 α 位 CH) ;5.47(mt, 1H :在 5 γ 位 CH) ;5.55(d, J = 8Hz, 1H :在 6 α 位 CH) ;5.80-5.95(mt, 2H :烯丙基 CH = 和在 1 β 位 CH) ;6.56(d, J = 10Hz, 1H :在 2 位 CONH) ;6.60(d, J = 8Hz, 2H :在 4 ϵ 位芳族 H) ;6.91(d, J = 8Hz, 2H :在 4 δ 位芳族 H) ;7.20-7.40(mt :相应于在 6 α 位芳族 H-H₄ 和 H₅ 的 7H) ;7.73(dd, J = 4 和 1Hz, 1H :H₆) ;8.35-8.45(mt, 2H :在 1 位 CONH 和在 6 位 CONH) ;11.66(s, 1H :OH)。

[0246] 实施例 23

[0247] 如实施例 1 一样操作,但是使用含有 5 δ -氯甲基-5 δ , 5 γ -脱氢-4 ϵ -氯原始霉素 I_E 的粗制混合物为原料,制备 0.5 克 5 δ -吗啉子基甲基-5 δ , 5 γ -脱氢-4 ϵ -氯原始霉素 I_E, 呈白色固体状,在 150°C 熔化。

[0248] ¹H N. M. R. 谱 (400MHz, CDCl₃) :0.92(t, J = 7.5Hz, 3H : 在 2 γ 位 CH₃) ;1.10-1.35(mt, 3H :在 5 β 位 CH₂ 的 1H- 在 3 β 位 CH₂ 的 1H 和在 3 γ 位 CH₂ 的 1H) ;1.31(d, J = 7Hz, 3H :在 1 γ 位 CH₃) ;1.57(mt, 1H :在 3 γ 位 CH₂ 的另一个 H) ;1.67 和 1.75(2mts, 每个 1H :在 2 β 位 CH₂) ;1.99(mt, 1H :在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;2.35(mf, 4H :吗啉的 NCH₂) ;2.57(宽 dd, J = 16 和 5Hz, 1H :在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;2.80(s, 6H :ArN(CH₃)₂) ;2.88(AB 限, J = 14Hz, 2H :CH₂N) ;3.02(dd, J = 14 和 7.5Hz, 1H :在 4 β 位 CH₂ 的 1H) ;3.10-3.25(mt, 1H :在 4 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;3.14(s, 3H :NCH₃) ;3.28(mt, 1H :在 3 δ 位 CH₂ 的 1H) ;3.36(宽 d, J = 18Hz, 1H :在 5 ϵ 位 CH₂ 的 1H) ;3.48(mt, 1H :在 3 δ 位 CH₂ 的另一个 H) ;3.70(mt, 4H :吗啉的 CH₂O) ;4.56(dd, J = 8 和 6Hz, 1H :在 3 α 位 CH) ;4.75-4.85(mt, 2H :在 2 α 位 CH 和在 5 ϵ 位 CH₂ 的另一个 H) ;4.87(dd, J = 10 和 1Hz, 1H :在 1 α 位 CH) ;5.13(d, J = 5Hz, 1H :在 5 α 位 CH) ;5.26(dd, J = 8 和 7.5Hz, 1H :在 4 α 位 CH) ;5.50(d, J = 8Hz, 1H :在 6 α 位 CH) ;5.55(mt, 1H :在 5 γ 位 CH) ;5.88(去双重 q, J = 7 和 1Hz, 1H :在 1 β 位 CH) ;6.56(d, J = 9.5Hz, 1H :在 2 位 CONH) ;6.87(AB 限, 2H :在 4 ϵ 位芳族 H 和在 4 δ C1 对位芳族 H) ;7.09(d, J = 2Hz, 1H :在 4 δ 位和在 C1 邻位芳族 H) ;7.25-7.40(mt :相应于在 6 α 位芳族 H-H₄ 和 H₅ 的 7H) ;7.69(dd, J = 4 和 2Hz, 1H :H₆) ;8.33(d, J = 10Hz, 1H :在 1 位 CONH) ;8.46(d, J = 8Hz, 1H :在 6 位 CONH) ;11.68(s, 1H :OH)。

[0249] 采用与实施例 1 描述的类似方法,使用 4 ϵ -氯-5 δ -亚甲基原始霉素 IA, 可以制备 5 δ -氯甲基-5 δ , 5 γ -脱氢-4 ϵ -氯原始霉素。

[0250] 按照下述方式可以制备 4 ϵ -氯-5 δ -亚甲基原始霉素 IA :

[0251] 往 11.4 克 5 δ -亚甲基原始霉素 IA 在 120 毫升乙腈中的溶液,在氩气氛下加入 1.9 克 N-氯琥珀酰亚胺。该混合物被回流搅拌 2 小时,然后再添加 346 毫克 N-氯琥珀酰亚胺。在又回流 1.5 小时与在 20°C 搅拌 18 小时后,反应混合物在 30°C 减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干。得到的固体在 250 毫升乙醚中搅拌 4 小时,过滤,洗涤,在 20°C 在通风橱下干燥,得

到 11.7 克 4 ϵ -氯-5 δ -亚甲基原始霉素 IA, 呈可原样使用的玫瑰色粉末状。

[0252] 实施例 24

[0253] 如实施例 1 一样操作, 但是使用含有 5 δ -氯甲基-5 δ , 5 γ -脱氢-4 ϵ -氯原始霉素 I_E 的粗制混合物为原料, 得到 0.25 克 5 δ -哌啶子基甲基-5 δ , 5 γ -脱氢-4 ϵ -氯原始霉素 I_E, 呈白色固体状, 到 160°C 分解。

[0254] ¹H N. M. R. 谱 (500MHz, CDCl₃): 0.91(t, J = 7.5Hz, 3H: 在 2 γ 位 CH₃); 1.10-1.35(mt, 3H: 在 5 β 位 CH₂ 的 1H- 在 3 β 位 CH₂ 的 1H 和在 3 γ 位 CH₂ 的 1H); 1.30(d, J = 7Hz, 3H: 在 1 γ 位 CH₃); 1.35-1.75(mt: 相应于在 3 γ 位 CH₂ 的另一个 H- 哌啶 CH₂CH₂CH₂ 和在 2 β 位 CH₂ 的 1H 的 8H); 1.74(mt, 1H: 在 2 β 位 CH₂ 的另一个 H); 1.98(mt, 1H: 在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H); 2.27(mf, 4H: 哌啶的 NCH₂); 2.50-2.65(mt, 1H: 在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H); 2.78(s, 6H: ArN(CH₃)₂); 2.80(s, 2H: CH₂N); 3.01(mt, 1H: 在 4 β 位 CH₂ 的 1H); 3.10-3.25(mt, 1H: 在 4 β 位 CH₂ 的另一个 H); 3.14(s, 3H: NCH₃); 3.26(mt, 1H: 在 3 δ 位 CH₂ 的 1H); 3.36(mt, 1H: 在 5 ϵ 位 CH₂ 的 1H); 3.46(mt, 1H: 在 3 δ 位 CH₂ 的另一个 H); 4.56(dd, J = 7 和 6Hz, 1H: 在 3 α 位 CH); 4.70-4.85(mt, 2H: 在 2 α 位 CH 和在 5 ϵ 位 CH₂ 的另一个 H); 4.86(宽 d, J = 10Hz, 1H: 在 1 α 位 CH); 5.12(d, J = 5Hz, 1H: 在 5 α 位 CH); 5.25(mt, 1H: 在 4 α 位 CH); 5.45-5.55(mt, 2H: 在 5 γ 位 CH 和在 6 α 位 CH); 5.87(宽 q, J = 7Hz, 1H: 在 1 β 位 CH); 6.55(d, J = 9Hz, 1H: 在 2 位 CONH); 6.86(mt, 2H: 在 4 ϵ 位芳族 H 和在 Cl 对位在 4 δ 位芳族 H); 7.09(宽 s, 1H: 在 Cl 邻位在 4 δ 位芳族 H); 7.20-7.40(mt: 相应于在 6 α 位芳族 H-H₄ 和 H₅ 的 7H); 7.69(mt, 1H: H₆); 8.30-8.45(mt, 2H: 在 1 位 CONH 和在 6 位 CONH); 11.68(s, 1H: OH)。

[0255] 实施例 25

[0256] 如实施例 1 一样操作, 但是使用含有 5 δ -氯甲基-5 δ , 5 γ -脱氢-4 ϵ -氯原始霉素 I_E 的粗制混合物为原料, 得到 0.35 克 5 δ -(2,6-二甲基吗啉子基) 甲基-5 δ , 5 γ -脱氢-4 ϵ -氯原始霉素 I_E, 呈白色固体状, 在 179°C 熔化。

[0257] ¹H N. M. R. 谱 (400MHz, CDCl₃): 我们观察到吗啉顺式和反式的两种非对映异构体混合物, 以及存在极微量其他未被确定的原始霉素和构型。

[0258] 0.92(t, J = 7.5Hz, 3H: 在 2 γ 位 CH₃); 1.05-1.40(mt, 3H: 在 5 β 位 CH₂ 的 1H- 在 3 β 位 CH₂ 的 1H 和在 3 γ 位 CH₂ 的 1H); 1.15 和 1.19(2d, J = 7Hz, 每个 3H: 2,6 二甲基吗啉的 CH₃); 1.31(d, J = 7Hz, 3H: 在 1 γ 位 CH₃); 1.50-1.75(mt: 相应于在 3 γ 位 CH₂ 的另一个 H- 在 2 β 位 CH₂ 的 1H 和 2,6 二甲基吗啉 NCH₃ 的 2H 的 4H); 1.75(mt, 1H: 在 2 β 位 CH₂ 的另一个 H); 2.00(mt, 1H: 在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H); 2.57(宽 dd, J = 16 和 5.5Hz, 1H: 在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H); 2.66(mt, 2H: 2,6-二甲基吗啉 NCH₂ 的 2 个另外 H); 2.80(s, 6H: ArN(CH₃)₂); 2.85(宽 s, 2H: CH₂N); 3.03(dd, J = 14 和 7Hz, 1H: 在 4 β 位 CH₂ 的 1H); 3.10-3.25(mt, 1H: 在 4 β 位 CH₂ 的另一个 H); 3.16(s, 3H: NCH₃); 3.30(mt, 1H: 在 3 δ 位 CH₂ 的 1H); 3.35(宽 d, J = 18Hz, 1H: 在 5 ϵ 位 CH₂ 的 1H); 3.48(mt, 1H: 在 3 δ 位 CH₂ 的另一个 H); 3.59 和 3.69(2mts, 每个 1H: 吗啉 CHO); 4.58(dd, J = 7 和 5Hz, 1H: 在 3 α 位 CH); 4.70-4.85(mt, 2H: 在 2 α 位 CH 和在 5 ϵ 位 CH₂ 的另一个 H); 4.87(宽 d, J = 10Hz, 1H: 在 1 α 位 CH); 5.13(d, J = 5.5Hz, 1H: 在 5 α 位 CH); 5.27(mt, 1H: 在 4 α 位 CH); 5.51(d, J = 7.5Hz, 1H: 在 6 α 位 CH); 5.53(mt, 1H: 在 5 γ 位 CH); 5.88(宽 q, J = 7Hz, 1H: 在 1 β 位

CH) ;6.57(d, J = 9.5Hz, 1H :在 2 位 CONH) ;6.87(mt, 2H :在 4 ε 位芳族 H 和在 C 对位在 4 δ 位芳族 H) ;7.11(宽 s, 1H :在 C1 邻位在 4 δ 位芳族 H) ;7.20-7.40(mt :相应于在 6 α 位芳族 H-H₄ 和 H₅ 的 7H) ;7.70(mt, 1H :H₆) ;8.35(d, J = 10Hz, 1H :在 1 位 CONH) ;8.46(d, J = 8Hz, 1H :在 6 位 CONH) ;11.68(s, 1H :OH)。

[0259] 实施例 26

[0260] 如实施例 1 一样操作,但是使用含有 5 δ - 氯甲基 -5 δ, 5 γ - 脱氢 -4 ε - 氯原始霉素 I_E 的粗制混合物为原料。于是得到 0.46 克 5 δ -N, N- 二丙基氨基甲基 -5 δ, 5 γ - 脱氢 -4 ε - 氯原始霉素 I_E, 呈黄色固体状,在 139℃ 融化。

[0261] ¹H N. M. R. 谱 (400MHz, CDCl₃) :0.85-0.95(mt, 9H :在 2 γ 位 CH₃ 和二丙基胺 CH₃) ;1.14(宽 d, J = 16Hz, 1H :在 5 β 位 CH₂ 的 1H) ;1.20-1.35(mt, 2H :在 3 β 位 CH₂ 的 1H 和在 3 γ 位 CH₂ 的 1H) ;1.30(d, J = 7Hz, 3H :在 1 γ 位 CH₃) ;1.44(mt, 4H :二丙基胺中心 CH₂) ;1.57(mt :相应于在 3 γ 位 CH₂ 的另一个 H 的 1H) ;1.60-1.80(2mts :相应于在 2 β 位 CH₂ 的 2H) ;1.98(mt, 1H :在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;2.15-2.40(mt, 4H :二丙基胺的 NCH₂) ;2.56(宽 dd, J = 16 和 5.5Hz, 1H :在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;2.78(s, 6H :ArN(CH₃)₂) ;2.84 和 2.98(2d, J = 13Hz, 每个 1H :CH₂N) ;3.02(dd, J = 14 和 7Hz, 1H :在 4 β 位 CH₂ 的 1H) ;3.15-3.30(mt, 2H :在 3 δ 位 CH₂ 的 1H 和在 4 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;3.15(s, 3H :NCH₃) ;3.38(宽 d, J = 18Hz, 1H :在 5 ε 位 CH₂ 的 1H) ;3.47(mt, 1H :在 3 δ 位 CH₂ 的另一个 H) ;4.55(dd, J = 8 和 5.5Hz, 1H :在 3 α 位 CH) ;4.70-4.85(mt, 2H :在 2 α 位 CH 和在 5 ε 位 CH₂ 的另一个 H) ;4.88(dd, J = 10 和 1Hz, 1H :在 1 α 位 CH) ;5.14(宽 d, J = 5Hz, 1H :在 5 α 位 CH) ;5.27(dd, J = 7.5 和 7Hz, 1H :在 4 α 位 CH) ;5.49(mt, 1H :在 5 γ 位 CH) ;5.54(d, J = 8Hz, 1H :在 6 α 位 CH) ;5.88(去双重 q, J = 7 和 1Hz, 1H :在 1 β 位 CH) ;6.57(d, J = 9.5Hz, 1H :在 2 位 CONH) ;6.86(d, J = 8Hz, 1H :在 4 ε 位芳族 H) ;6.89(dd, J = 8 和 1.5Hz, 1H :在 C1 对位在 4 δ 位芳族 H) ;7.11(d, J = 1.5Hz, 1H :在 C1 邻位在 4 δ 位芳族 H) ;7.20-7.40(mt :相应于在 6 α 位芳族 H-H₄ 和 H₅ 的 7H) ;7.67(mt, 1H :H₆) ;8.34(d, J = 10Hz, 1H :在 1 位 CONH) ;8.40(d, J = 8Hz, 1H :在 6 位 CONH) ;11.68(mf, 1H :OH)。

[0262] 实施例 27

[0263] 如实施例 1 一样操作,但是使用含有 5 δ - 氯甲基 -4 ζ - 甲基氨基 -4 ζ - 脱二甲基氨基 -5 δ, 5 γ - 脱氢原始霉素 I_E 的粗制混合物为原料。得到 0.5 克 5 δ - 吗啉子基甲基 -4 ζ - 甲基氨基 -4 ζ - 脱二甲基氨基 -5 δ, 5 γ - 脱氢原始霉素 I_E, 呈黄色固体状,在 173℃ 融化。

[0264] ¹H N. M. R. 谱 (400MHz, CDCl₃) :0.91(t, J = 7.5Hz, 3H :在 2 γ 位 CH₃) ;1.15-1.40(mt, 2H :在 3 β 位 CH₂ 的 1H 和在 3 γ 位 CH₂ 的 1H) ;1.16(宽 d, J = 16.5Hz, 1H :在 5 β 位 CH₂ 的 1H) ;1.31(d, J = 7Hz, 3H :在 1 γ 位 CH₃) ;1.56(mt, 1H :在 3 γ 位 CH₂ 的另一个 H) ;1.60-1.80(mt :相应于在 2 β 位 CH₂ 的 2H) ;2.00(mt, 1H :在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;2.35(mf, 4H :吗啉的 NCH₂) ;2.49(宽 dd, J = 16.5 和 5Hz, 1H :在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;2.84 和 2.86(2s, 总共 5H :ArNCH₃ 和 CH₂N) ;2.97(dd, J = 14 和 6.5Hz, 1H :在 4 β 位 CH₂ 的 1H) ;3.10-3.20(mt, 1H :在 4 β 位 CH₂ 另一个 H) ;3.17(s, 3H :NCH₃) ;3.26(mt, 1H :在 3 δ 位 CH₂ 的 1H) ;3.33(宽 d, J = 18Hz, 1H :在 5 ε 位 CH₂ 的 1H) ;3.47(mt, 1H :在 3 δ 位 CH₂ 的另一个 H) ;3.70(mt, 4H :吗啉的 CH₂O) ;4.56(dd, J = 8 和 5.5Hz, 1H :在 3 α 位 CH) ;4.77(mt,

1H:在 2 α 位 CH) ;4.82(宽 d, J = 18Hz, 1H:在 5 ϵ 位 CH₂ 的另一个 H) ;4.87(dd, J = 10 和 1Hz, 1H:在 1 α 位 CH) ;5.12(d, J = 5Hz, 1H:在 5 α 位 CH) ;5.25(dd, J = 9 和 6.5Hz, 1H:在 4 α 位 CH) ;5.52(d, J = 8Hz, 1H:在 6 α 位 CH) ;5.53(mt, 1H:在 5 γ 位 CH) ;5.87(去双重 q, J = 7 和 1Hz, 1H:在 1 β 位 CH) ;6.45(d, J = 8Hz, 2H:在 4 ϵ 位芳族 H) ;6.60(d, J = 10Hz, 1H:在 2 位 CONH) ;6.86(d, J = 8Hz, 2H:在 4 δ 位芳族 H) ;7.20-7.40(mt:相应于在 6 α 位芳族 H-H₄ 和 H₅ 的 7H) ;7.72(dd, J = 4 和 1Hz, 1H:H₆) ;8.42(d, J = 10Hz, 1H:在 1 位 CONH) ;8.50(d, J = 8Hz, 1H:在 6 位 CONH) ;11.68(s, 1H:OH)。

[0265] 实施例 28

[0266] 如实施例 1 一样操作,但是使用含有 5 δ -氯甲基-4 ζ -甲基氨基-4 ζ -脱二甲基氨基-4 ϵ -氯-5 δ ,5 γ -脱氢原始霉素 I_E 的粗制混合物为原料。得到 0.88 克 5 δ -吗啉子基甲基-4 ζ -甲基氨基-4 ζ -脱二甲基氨基-5 δ ,5 γ -脱氢-4 ϵ -氯原始霉素 I_E,呈黄色固体状,在 170°C 融化。

[0267] ¹H N.M.R. 谱 (400MHz, CDCl₃) :0.93(t, J = 7.5Hz, 3H:在 2 γ 位 CH₃) ;1.15-1.40(mt, 3H:在 3 β 位 CH₂ 的 1H-在 3 γ 位 CH₂ 的 1H 和在 5 β 位 CH₂ 的 1H) ;1.30(d, J = 7Hz, 3H:在 1 γ 位 CH₃) ;1.57(mt, 1H:在 3 γ 位 CH₂ 的另一个 H) ;1.60-1.85(mt:相应于在 2 β 位 CH₂ 的 2H) ;1.98(mt, 1H:在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;2.35(mf, 4H:吗啉的 NCH₂) ;2.59(宽 dd, J = 16.5 和 5.5Hz, 1H:在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;2.85-3.05(mt, 3H:CH₂N 和在 4 β 位 CH₂ 的 1H) ;2.88(d, J = 5Hz, 3H:ArNCH₃) ;3.05-3.25(mt, 1H:在 4 β 位 CH₂ 另一个 H) ;3.14(s, 3H:NCH₃) ;3.28(mt, 1H:在 3 δ 位 CH₂ 的 1H) ;3.36(宽 d, J = 18Hz, 1H:在 5 ϵ 位 CH₂ 的 1H) ;3.47(mt, 1H:在 3 δ 位 CH₂ 的另一个 H) ;3.68(mt, 4H:吗啉的 CH₂O) ;4.30(q, J = 5Hz, 1H:ArNH) ;4.56(dd, J = 8 和 5.5Hz, 1H:在 3 α 位 CH) ;4.70-4.85(mt, 2H:在 2 α 位 CH 和在 5 ϵ 位 CH₂ 的另一个 H) ;4.87(dd, J = 10 和 1Hz, 1H:在 1 α 位 CH) ;5.18(d, J = 5Hz, 1H:在 5 α 位 CH) ;5.20-5.35(mt, 1H:在 4 α 位 CH) ;5.52(d, J = 8Hz, 1H:在 6 α 位 CH) ;5.57(mt, 1H:在 5 γ 位 CH) ;5.88(去双重 q, J = 7 和 1Hz, 1H:在 1 β 位 CH) ;6.43(d, J = 8Hz, 1H:在 4 ϵ 位芳族 H) ;6.57(d, J = 10Hz, 1H:在 2 位 CONH) ;6.83(dd, J = 8 和 1.5Hz, 1H:在 C 对位在 4 δ 位芳族 H) ;6.95(d, J = 1.5Hz, 1H:在 Cl 邻位在 4 δ 位芳族 H) ;7.20-7.40(mt:相应于在 6 α 位芳族 H-H₄ 和 H₅ 的 7H) ;7.64(dd, J = 4 和 1Hz, 1H:H₆) ;8.35(d, J = 10Hz, 1H:在 1 位 CONH) ;8.51(d, J = 8Hz, 1H:在 6 位 CONH) ;11.68(s, 1H:OH)。

[0268] 实施例 29

[0269] 如实施例 1 一样操作,但是使用含有 5 δ -氯甲基-4 ζ -(N-甲基-N-烯丙氧基羰基)氨基-4 ζ -脱二甲基氨基-4 ϵ -氯-5 δ ,5 γ -脱氢原始霉素 I_E 的粗制混合物为原料。得到 0.85 克 5 δ -吗啉子基甲基-4 ζ -(N-甲基-N-烯丙氧基羰基)氨基-4 ζ -脱二甲基氨基-5 δ ,5 γ -脱氢原始霉素 I_E,呈奶油固体状,在 154°C 融化。

[0270] ¹H N.M.R. 谱 (400MHz, CDCl₃) :0.92(t, J = 7.5Hz, 3H:在 2 γ 位 CH₃) ;1.13(宽 d, J = 16Hz, 1H:在 5 β 位 CH₂ 的 1H) ;1.15-1.40(mt, 2H:在 3 β 位 CH₂ 的 1H 和在 3 γ 位 CH₂ 的 1H) ;1.31(d, J = 7Hz, 3H:在 1 γ 位 CH₃) ;1.55(mt, 1H:在 3 γ 位 CH₂ 的另一个 H) ;1.55-1.80(mt:相应于在 2 β 位 CH₂ 的 2H) ;2.00(mt, 1H:在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;2.35(mf, 4H:吗啉的 NCH₂) ;2.55(宽 dd, J = 16 和 5.5Hz, 1H:在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;2.85(s, 2H:CH₂N) ;3.08(dd, J = 14.5 和 7Hz, 1H:在 4 β 位 CH₂ 的 1H) ;3.15(s, 3H:NCH₃) ;

3. 20-3. 35(mt, 2H :在 4 β 位 CH₂ 的另一个 H 和在 3 δ 位 CH₂ 的 1H) ; 3. 29(s, 3H :ArNCH₃) ; 3. 35(宽 d, J = 18Hz, 1H :在 5 ϵ 位 CH₂ 的 1H) ; 3. 48(mt, 1H :在 3 δ 位 CH₂ 的另一个 H) ; 3. 68(mt, 4H :吗啉的 CH₂O) ; 4. 56(dd, J = 8. 5 和 6Hz, 1H :在 3 α 位 CH) ; 4. 64(d, J = 5. 5Hz, 2H :ArNCOOCH₂) ; 4. 78(mt, 1H :在 2 α 位 CH) ; 4. 82(宽 d, J = 18Hz, 1H :在 5 ϵ 位 CH₂ 的另一个 H) ; 4. 85(dd, J = 10 和 1Hz, 1H :在 1 α 位 CH) ; 5. 12(d, J = 5. 5Hz, 1H :在 5 α 位 CH) ; 5. 19 和 5. 27(2 宽 d, 分别 J = 11Hz 和 J = 18Hz, 每个 1H ; = CH₂) ; 5. 31(dd, J = 9 和 7Hz, 1H :在 4 α 位 CH) ; 5. 50-5. 60(mt, 1H :在 5 γ 位 CH) ; 5. 53(d, J = 8Hz, 1H :在 6 α 位 CH) ; 5. 80-6. 00(mt, 1H :CH =) ; 5. 87(去双重 q, J = 7 和 1Hz, 1H :在 1 β 位 CH) ; 6. 56(d, J = 9. 5Hz, 1H :在 2 位 CONH) ; 7. 03(d, J = 8Hz, 2H :在 4 ϵ 位芳族 H) ; 7. 12(d, J = 8Hz, 2H :在 4 δ 位芳族 H) ; 7. 20-7. 40(mt :相应于在 6 α 位芳族 H-H₄ 和 H₅ 的 7H) ; 7. 68(dd, J = 4 和 1Hz, 1H :H₆) ; 8. 37(d, J = 10Hz, 1H :在 1 位 CONH) ; 8. 44(d, J = 8Hz, 1H :在 6 位 CONH) ; 11. 67(s, 1H :OH)。

[0271] 如实施例 1 一样操作, 制备 5 δ -氯甲基-4 ζ -(N-甲基-N-烯丙氧基羰基)氨基-4 ζ -脱二甲基氨基-4 ϵ -氯-5 δ , 5 γ -脱氢原始霉素 I_E。

[0272] 实施例 30

[0273] 如实施例 1 一样操作, 但是使用 150 毫升乙腈、15 克含有 33 摩尔% 5 δ -氯甲基-5 δ , 5 γ -脱氢原始霉素 I_E 的混合物粗品和 2. 5 毫升四氢异喹啉为原料。反应混合物加热回流 1 小时, 然后浓缩至干。得到的固体用二氯甲烷/饱和碳酸氢钠水溶液混合物溶解。倾析有机相, 然后浓缩至干 (45 $^{\circ}$ C, 2. 7 千帕), 得到 15. 4 克固体。该固体用硅胶色谱法纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇梯度, 以体积计为 99. 5/0. 5 至 98. 5/1. 5), 然后用 450 克 Kromasil C810 微米 **100Å** 硅胶借助制备 HPLC 纯化, 使用水-乙腈混合物 (以体积计为 60/40, 含有 0. 1% 三氟醋酸) 作为洗脱剂。在浓缩馏分以便除去乙腈后, 通过加入饱和碳酸氢钠水溶液将水相的 pH 调节到 7-8。生成的沉淀经过滤后, 用 25 毫升水洗涤, 再在饱和碳酸氢钠水溶液中搅拌一夜。这样得到的固体经过滤后, 用 20 毫升水洗涤, 然后在 40 $^{\circ}$ C 减压 (90 帕) 下干燥, 得到 0. 73 克 5 δ -(四氢异喹啉基)甲基-5 δ , 5 γ -脱氢原始霉素 I_E, 呈白色晶体状, 在 212-214 $^{\circ}$ C 融化。

[0274] ¹H N. M. R. 谱 (400MHz, CDCl₃): 0. 92(t, J = 7. 5Hz, 3H :在 2 γ 位 CH₃) ; 1. 12(宽 d, J = 16. 5Hz, 1H :在 5 β 位 CH₂ 的 1H) ; 1. 23(mt, 2H :在 3 β 位 CH₂ 的 1H 和在 3 γ 位 CH₂ 的 1H) ; 1. 33(d, J = 7Hz, 3H :在 1 γ 位 CH₃) ; 1. 54(mt, 1H :在 3 γ 位 CH₂ 的另一个 H) ; 1. 60-1. 85(mt :相应于在 2 β 位 CH₂ 的 2H) ; 1. 96(mt, 1H :在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H) ; 2. 51(宽 d, J = 16. 5 和 5. 5Hz, 1H :在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H) ; 2. 66(mt, 2H :ArCH₂) ; 2. 80-3. 05(mt, 3H :在 4 β 位 CH₂ 的 1H 和 NCH₂) ; 2. 94(s, 6H :ArN(CH₃)₂) ; 3. 03(AB, J = 13Hz, 2H :CH₂N) ; 3. 10-3. 35(mt, 2H :在 4 β 位 CH₂ 的另一个 H 和在 3 δ 位 CH₂ 的 1H) ; 3. 16(s, 3H :NCH₃) ; 3. 39(宽 d, J = 18Hz, 1H :在 5 ϵ 位 CH₂ 的 1H) ; 3. 46(mt, 1H :在 3 δ 位 CH₂ 的另一个 H) ; 3. 57(s, 2H :ArCH₂N) ; 4. 57(dd, J = 8 和 6Hz, 1H :在 3 α 位 CH) ; 4. 77(mt, 1H :在 2 α 位 CH) ; 4. 84(宽 d, J = 18Hz, 1H :在 5 ϵ 位 CH₂ 的另一个 H) ; 4. 87(dd, J = 10 和 1Hz, 1H :在 1 α 位 CH) ; 5. 13(宽 d, J = 5Hz, 1H :在 5 α 位 CH) ; 5. 23(dd, J = 9 和 7Hz, 1H :在 4 α 位 CH) ; 5. 51(d, J = 8Hz, 1H :在 6 α 位 CH) ; 5. 58(mt, 1H :在 5 γ 位 CH) ; 5. 88(去双重 q, J = 7 和 1Hz, 1H :在 1 β 位 CH) ; 6. 58(d, J = 9. 5Hz, 1H :在 2 位 CONH) ; 6. 62(d, J = 8Hz, 2H :在 4 ϵ 位芳族 H) ; 6. 93(d, J = 8Hz, 2H :在

4 δ 位芳族 H) ;7.00-7.40(mt :相应于在 6 α 位芳族 H-H₄和 H₅ 的 1H) ;7.73(dd, J = 4 和 1Hz, 1H :H₆) ;8.35-8.45(mt, 2H :在 1 位 CONH 和在 6 位 CONH) ;11.68(s, 1H :OH)。

[0275] 实施例 31

[0276] 如实施例 1 一样操作,但是使用 150 毫升乙腈、15 克含有 33 摩尔% 5 δ -氯甲基-5 γ -脱氢原始霉素 I_E 的混合物粗品和 3.6 克 4-氟苯基哌嗪为原料。反应混合物加热回流 4 小时,然后浓缩至干。得到的固体用 250 毫升醋酸乙酯溶解。得到的溶液每次用 150 毫升水洗涤三次,再每次用 150 毫升盐酸洗涤三次。合并水相,通过加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 到 7-8。生成的沉淀经过滤后,用 50 毫升水洗涤,然后干燥得到 11.2 克固体。得到的固体用硅胶色谱法纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇,以体积计为 99/1),然后用 450 克 Kromasil C810 微米 100 \AA 硅胶通过制备 HPLC 纯化两次,使用水-乙腈混合物(以体积计为 60/40,含有 0.1% 三氟醋酸)作为洗脱剂。在浓缩馏分以除去乙腈后,通过往残留水相加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 到 7-8。生成的沉淀经过滤后,得到 0.7 克固体,它在 20 毫升醚中搅拌,过滤,然后在 40 $^{\circ}\text{C}$ 减压(90 帕)下干燥。这样得到 285 毫克 5 δ -[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基]甲基-5 δ , 5 γ -脱氢原始霉素 I_E, 呈带杂色白色晶体状,在 165-167 $^{\circ}\text{C}$ 熔化。

[0277] ^1H N.M.R. 谱(400MHz, CDCl_3):0.91(t, J = 7.5Hz, 3H :在 2 γ 位 CH_3) ;1.03(宽 d, J = 16Hz, 1H :在 5 β 位 CH_2 的 1H) ;1.21(mt, 2H :在 3 β 位 CH_2 的 1H 和在 3 γ 位 CH_2 的 1H) ;1.32(d, J = 7Hz, 3H :在 1 γ 位 CH_3) ;1.53(mt, 1H :在 3 γ 位 CH_2 的另一个 H) ;1.60-1.80(mt :相应于在 2 β 位 CH_2 的 2H) ;1.98(mt, 1H :在 3 β 位 CH_2 的另一个 H) ;2.46(mt, 1H :在 5 β 位 CH_2 的另一个 H) ;2.55-3.35(mt, 10H :哌嗪的 CH_2N 和 CH_2N) ;2.95(s, 6H :ArN(CH₃)₂) ;2.98(mt, 1H :在 4 β 位 CH_2 的 1H) ;3.10-3.35(mt, 2H :在 3 δ 位 CH_2 的 1H 和在 4 β 位 CH_2 的另一个 H) ;3.18(s, 3H :NCH₃) ;3.35-3.50(mt, 2H :在 5 ϵ 位 CH_2 的 1H 和在 3 δ 位 CH_2 的另一个 H) ;4.56(dd, J = 8 和 6Hz, 1H :在 3 α 位 CH) ;4.77(mt, 1H :在 2 α 位 CH) ;4.83(mt, 1H :在 5 ϵ 位 CH_2 的另一个 H) ;4.88(宽 d, J = 10Hz, 1H :在 1 α 位 CH) ;5.14(宽 d, J = 5Hz, 1H :在 5 α 位 CH) ;5.20(dd, J = 9 和 6Hz, 1H :在 4 α 位 CH) ;5.54(d, J = 8Hz, 1H :在 6 α 位 CH) ;5.65(mf, 1H :在 5 γ 位 CH) ;5.88(宽 q, J = 7Hz, 1H :在 1 β 位 CH) ;6.56(d, J = 9.5Hz, 1H :在 2 位 CONH) ;6.60(d, J = 8Hz, 2H :在 4 ϵ 位芳族 H) ;6.80-7.05(mt, 6H :在 4 δ 位芳族 H 和氟苯基芳族 H) ;7.20-7.40(mt :相应于在 6 α 位芳族 H-H₄和 H₅ 的 7H) ;7.73(宽 d, J = 4Hz, 1H :H₆) ;8.38(d, J = 10Hz, 1H :在 1 位 CONH) ;8.57(mf, 1H :在 6 位 CONH) ;11.66(s, 1H :OH)。

[0278] 实施例 32

[0279] 如实施例 1 一样操作,但是使用含有 5 δ -氯甲基-4 ζ -甲基氨基-4 ζ -脱二甲基氨基-5 δ , 5 γ -脱氢原始霉素 I_E 的粗制混合物为原料,得到 0.61 克 5 δ -哌啶子基甲基-4 ζ -甲基氨基-4 ζ -脱二甲基氨基-5 δ , 5 γ -脱氢原始霉素 I_E, 呈白色晶体状,在 234 $^{\circ}\text{C}$ 熔化。

[0280] ^1H N.M.R. 谱(600MHz, CDCl_3 , δ , 以 ppm 计):我们观察到存在极微量其他未被确定的原始霉素和构型。

[0281] 0.91(t, J = 7.5Hz, 3H :在 2 γ 位 CH_3) ;1.16(宽 d, J = 17.5Hz, 1H :在 5 β 位 CH_2

的 1H) ;1.23(mt, 2H :在 3 β 位 CH₂ 的 1H 和在 3 γ 位 CH₂ 的 1H) ;1.31(d, J = 7Hz, 3H :在 1 γ 位 CH₃) ;1.35-1.65(mt, 7H :在 3 γ 位 CH₂ 的另一个 H 和哌啶的 CH₂) ;1.60-1.80(mt :相应于在 2 β 位 CH₂ 的 2H) ;1.97(mt, 1H :在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;2.20-2.40(mf, 4H :哌啶的 NCH₂) ;2.49(宽 dd, J = 17.5 和 5.5Hz, 1H :在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;2.78(s, 2H :CH₂N) ;2.82(s, 3H :ArNCH₃) ;2.95(dd, J = 14 和 7Hz, 1H :在 4 β 位 CH₂ 的 1H) ;3.10-3.30(mt, 2H :在 4 β 位 CH₂ 的另一个 H 和在 3 δ 位 CH₂ 的 1H) ;3.15(s, 3H :NCH₃) ;3.35(宽 d, J = 18Hz, 1H :在 5 ϵ 位 CH₂ 的 1H) ;3.45(mt, 1H :在 3 δ 位 CH₂ 的另一个 H) ;3.60-3.80(展宽的 mf, 1H :ArNH) ;4.55(dd, J = 8 和 5.5Hz, 1H :在 3 α 位 CH) ;4.70-4.90(mt, 2H :在 2 α 位 CH 和在 5 ϵ 位 CH₂ 的另一个 H) ;4.86(宽 d, J = 10Hz, 1H :在 1 α 位 CH) ;5.10(d, J = 5.5Hz, 1H :在 5 α 位 CH) ;5.22(dd, J = 10 和 7Hz, 1H :在 4 α 位 CH) ;5.48(mt, 1H :在 5 γ 位 CH) ;5.52(d, J = 8Hz, 1H :在 6 α 位 CH) ;5.85(宽 q, J = 7Hz, 1H :在 1 β 位 CH) ;6.45(d, J = 8Hz, 2H :在 4 ϵ 位芳族 H) ;6.58(d, J = 9.5Hz, 1H :在 2 位 CONH) ;6.85(d, J = 8Hz, 2H :在 4 δ 位芳族 H) ;7.20-7.40(mt :相应于在 6 α 位芳族 H-H₄ 和 H₅ 的 7H) ;7.71(宽 d, J = 4Hz, 1H :H₆) ;8.41(mt, 2H :在 1 位 CONH 和在 6 位 CONH) ;11.67(s, 1H :OH)。

[0282] 实施例 33

[0283] 如实施例 1 一样操作,但是使用 100 毫升乙腈、30 克含有 33 摩尔% 5 δ -氯甲基-5 γ -脱氢原始霉素 I_B 的混合物粗品和 2.9 毫升 2-甲氧基乙胺为原料。反应混合物加热回流 2 小时,然后在 45°C 减压 (2.7 千帕) 下浓缩至于。得到的固体用 50 毫升二氯甲烷溶解,再每次用 50 毫升 0.1N 盐酸溶解三次。通过往水溶液加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 到 7-8,每次用 50 毫升二氯甲烷提取两次。倾析有机相,用硫酸钠干燥,过滤,然后在 45°C 减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干。这样得到 8.5 克固体,该固体用硅胶色谱法纯化 (洗脱剂:二氯甲烷/甲醇梯度,以体积计为 98/2,然后 97/3)。得到的固体在 25 毫升乙醚中搅拌,过滤,然后用 10 毫升乙醚洗涤,再在 45°C 减压 (90 帕) 下干燥,得到 0.77 克 5 δ -(2-甲氧基乙基氨基甲基)-5 δ , 5 γ -脱氢原始霉素 I_B, 呈奶油固体状,在 200°C 融化。

[0284] ¹H N.M.R. 谱 (400MHz, CDCl₃, δ 以 ppm 计):我们观察到存在极微量其他未被确定的原始霉素和构型。

[0285] 0.92(t, J = 7.5Hz, 3H :在 2 γ 位 CH₃) ;1.20(宽 d, J = 17Hz, 1H :在 5 β 位 CH₂ 的 1H) ;1.25(mt, 2H :在 3 β 位 CH₂ 的 1H 和在 3 γ 位 CH₂ 的 1H) ;1.31(d, J = 7Hz, 3H :在 1 γ 位 CH₃) ;1.55(mt, 1H :在 3 γ 位 CH₂ 的另一个 H) ;1.60-1.80(mt :2H 相应于在 2 β 位 CH₂) ;1.98(mt, 1H :在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;2.51(宽 dd, J = 17 和 5.5Hz, 1H :在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;2.71(mt, 2H :NCH₂) ;2.85-2.95(mt, 1H :NH) ;2.93(s, 6H :ArN(CH₃)₂) ;2.99(dd, J = 14 和 7Hz, 1H :在 4 β 位 CH₂ 的 1H) ;3.10-3.30(mt, 4H :在 4 β 位 CH₂ 另一个 H-在 3 δ 位 CH₂ 的 1H 和 CH₂N) ;3.13(s, 3H :NCH₃) ;3.30-3.40(mt, 1H :在 5 ϵ 位 CH₂ 的 1H) ;3.33(s, 3H :OCH₃) ;3.40-3.55(mt, 1H :在 3 δ 位 CH₂ 的另一个 H) ;3.48(t, J = 5.5Hz, 2H :OCH₂) ;4.57(dd, J = 8.5 和 5Hz, 1H :在 3 α 位 CH) ;4.70-4.85(mt, 2H :在 2 α 位 CH 和在 5 ϵ 位 CH₂ 的另一个 H) ;4.87(宽 d, J = 10Hz, 1H :在 1 α 位 CH) ;5.12(d, J = 5.5Hz, 1H :在 5 α 位 CH) ;5.25(dd, J = 8 和 7Hz, 1H :在 4 α 位 CH) ;5.53(mt, 1H :在 5 γ 位 CH) ;5.56(d, J = 8Hz, 1H :在 6 α 位 CH) ;5.86(宽 q, J = 7Hz, 1H :在 1 β 位 CH) ;6.50-6.65(mt, 1H :在 2 位 CONH) ;6.57(d, J = 8Hz, 2H :在 4 ϵ 位芳族 H) ;6.89(d, J = 8Hz, 2H :在 4 δ 位芳族 H) ;7.20-7.40(mt :相应于

在 6 α 位芳族 H-H₄ 和 H₅ 的 7H) ;7.69(宽 d, J = 4Hz, 1H:H₆) ;8.39(d, J = 10Hz, 1H:在 1 位 CONH) ;8.54(d, J = 8Hz, 1H:在 6 位 CONH) ;11.65(展宽的 mf, 1H:OH)。

[0286] 实施例 34

[0287] 如实施例 1 一样操作,但是使用 100 毫升乙腈、10 克含有 33 摩尔% 5 δ -氯甲基-5 δ ,5 γ -脱氢原始霉素 I_E 的混合物粗品和 2.27 克双-(2-甲氧基乙基)胺。反应混合物加热回流 18 小时,然后在 45°C 减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干。得到的固体用 200 毫升二氯甲烷和 100 毫升水溶液溶解。通过往水相中加入碳酸氢钠调节 pH 到 7-8。倾析有机相,用硫酸钠干燥,过滤,然后在 45°C 减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干,得到 9.4 克黄色蔗糖霜,该产物用硅胶色谱法纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇,以体积计为 97/3)。含有期望产物的馏分浓缩至干。如此得到的固体用 200 毫升二氯甲烷溶解。得到的溶液每次用 150 毫升 0.1N 盐酸溶液提取三次。水相用饱和碳酸氢钠水溶液溶解,再每次用 150 毫升二氯甲烷提取三次。合并有机相,然后浓缩至干,得到 2 克产物,它在 30 毫升甲醇中重结晶。如此得到的固体经过滤后,每次用 5 毫升甲醇洗涤 2 次,然后在 45°C 减压 (90 帕) 下干燥,得到 1.38 克 5 δ -[双-(2-甲氧基乙基)氨基甲基]-5 δ ,5 γ -脱氢原始霉素 I_E,呈白色晶体状,在 180-182°C 融化。

[0288] ¹H N. M. R. 谱 (400MHz, CDCl₃ δ , 以 ppm 计)。我们观察到存在极微量其他未被确定的原始霉素和构型。

[0289] 0.91(t, J = 7.5Hz, 3H:在 2 γ 位 CH₃) ;1.05(非常宽 d, J = 17Hz, 1H:在 5 β 位 CH₂ 的 1H) ;1.24(mt, 2H:在 3 β 位 CH₂ 的 1H 和在 3 γ 位 CH₂ 的 1H) ;1.31(d, J = 7Hz, 3H:在 1 γ 位 CH₃) ;1.45-1.65(mt:相应于在 3 γ 位 CH₂ 另一个 H 的 1H) ;1.66 和 1.73(2mts, 每个 1H:在 2 β 位 CH₂) ;1.99(mt, 1H:在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;2.46(宽 d, J = 17Hz, 1H:在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;2.68(mt, 4H:NCH₂) ;2.90-3.05(mt, 1H:在 4 β 位 CH₂ 的 1H) ;2.94(s, 6H:ArN(CH₃)₂) ;3.05(宽 s, 2H:CH₂N) ;3.10-3.30(mt, 2H:在 4 β 位 CH₂ 另一个 H 和在 3 δ 位 CH₂ 的 1H) ;3.18(s, 3H:NCH₃) ;3.25-3.40(mt, 1H:在 5 ϵ 位 CH₂ 的 1H) ;3.33(s, 6H:OCH₃) ;3.40-3.55(mt, 1H:在 3 δ 位 CH₂ 的另一个 H) ;3.48(t, J = 6Hz, 4H:OCH₂) ;4.58(mt, 1H:在 3 α 位 CH) ;4.78(mt, 1H:在 2 α 位 CH) ;4.80-4.95(mt, 1H:在 5 ϵ 位 CH₂ 的另一个 H) ;4.87(宽 d, J = 10Hz, 1H:在位 CH 在 1 α 位) ;5.12(d, J = 5Hz, 1H:在 5 α 位 CH) ;5.22(mt, 1H:在 4 α 位 CH) ;5.48(mt, 1H:在 5 γ 位 CH) ;5.57(d, J = 8Hz, 1H:在 6 α 位 CH) ;5.86(宽 q, J = 7Hz, 1H:在 1 β 位 CH) ;6.55(d, J = 9.5Hz, 1H:在 2 位 CONH) ;6.62(d, J = 8Hz, 2H:在 4 ϵ 位芳族 H) ;6.92(d, J = 8Hz, 2H:在 4 δ 位芳族 H) ;7.20-7.40(mt:相应于在 6 α 位芳族 H-H₄ 和 H₅ 的 7H) ;7.70(宽 d, J = 4Hz, 1H:H₆) ;8.37(d, J = 10Hz, 1H:在 1 位 CONH) ;8.45(d, J = 8Hz, 1H:在 6 位 CONH) ;11.66(s, 1H:OH)。

[0290] 实施例 35

[0291] 在装有 50 毫升乙腈的三口瓶中,加入 0.14 克 2-巯基-1-甲基咪唑,然后加入 62 毫克氢化钠,0.33 毫升三乙胺和 2.5 克含有 33 摩尔% 5 δ -氯甲基-5 δ ,5 γ -脱氢原始霉素 I_E 的粗制混合物。反应混合物在 40°C 加热 48 小时。在加入 2 毫升水后,反应混合物在 45°C 减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干。残留物用 25 毫升二氯甲烷溶解,得到的混合物每次用 20 毫升水洗涤两次。倾析有机相,每次用 20 毫升 0.1N 盐酸提取三次。在倾析后,通过往水相加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 到 7。有机相每次用 25 毫升二氯甲烷提取两次,用硫酸

钠干燥,过滤,然后缩至干。残留物用 20 毫升异丙醚溶解,过滤,在 40°C 和 90 帕下干燥,得到 0.6 克 5δ -(1-甲基-2-咪唑基硫代甲基)- 5δ , 5γ -脱氢原始霉素 I_E, 呈奶油固体状,在 147°C 熔化。

[0292] ¹H N. M. R. 谱 (400MHz, CDCl₃ δ , 以 ppm 计)。我们观察到存在极微量其他未被确定的原始霉素和构型。

[0293] 0.91(t, J = 7.5Hz, 3H:在 2 γ 位 CH₃) ;1.15-1.35(mt, 3H:在 5 β 位 CH₂ 的 1H-在 3 β 位 CH₂ 的 1H 和在 3 γ 位 CH₂ 的 1H) ;1.29(d, J = 7Hz, 3H:在 1 γ 位 CH₃) ;1.56(mt, 1H:在 3 γ 位 CH₂ 的另一个 H) ;1.64 和 1.72(2mts, 每个 1H:在 2 β 位 CH₂) ;1.98(mt:1H 相应于在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;2.38(宽 dd, J = 17 和 5Hz, 1H:在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;2.90-3.00(mt, 1H:在 4 β 位 CH₂ 的 1H) ;2.92(s, 6H:ArN(CH₃)₂) ;3.10-3.30(mt, 2H:在 4 β 位 CH₂ 的另一个 H-在 3 δ 位 CH₂ 的 1H) ;3.18(s, 3H:NCH₃) ;3.30(宽 d, J = 18Hz, 1H:在 5 ϵ 位 CH₂ 的 1H) ;3.47(mt, 1H:在 3 δ 位 CH₂ 的另一个 H) ;3.55(d, J = 14Hz, 1H:1H 的 SCH₂) ;3.65(s, 3H:NCH₃) ;3.81(d, J = 14Hz, 1H:SCH₂ 的另一个 H) ;4.56(dd, J = 8 和 7Hz, 1H:在 3 α 位 CH) ;4.76(mt, 1H:在 2 α 位 CH) ;4.87(宽 d, J = 10Hz, 1H:在 1 α 位 CH) ;5.00(宽 d, J = 18Hz, 1H:在 5 ϵ 位 CH₂ 的另一个 H) ;5.05(d, J = 5.5Hz, 1H:在 5 α 位 CH) ;5.17(dd, J = 10 和 6Hz, 1H:在 4 α 位 CH) ;5.50(mt, 1H:在 5 γ 位 CH) ;5.58(d, J = 8Hz, 1H:在 6 α 位 CH) ;5.87(宽 q, J = 7Hz, 1H:在 1 β 位 CH) ;6.53(d, J = 8Hz, 2H:在 4 ϵ 位芳族 H) ;6.57(d, J = 9Hz, 1H:在 2 位 CONH) ;6.87(d, J = 8Hz, 2H:在 4 δ 位芳族 H) ;6.93 和 7.10(2 宽 s, 每个 1H:咪唑基 CH = CH) ;7.20-7.40(mt:相应于在 6 α 位芳族 H-H₄ 和 H₅ 的 7H) ;7.68(宽 d, J = 4Hz, 1H:H₆) ;8.39(d, J = 10Hz, 1H:在 1 位 CONH) ;8.45(d, J = 8Hz, 1H:在 6 位 CONH) ;11.65(展宽的 mf, 1H:OH)。

[0294] 实施例 36

[0295] 在装有 25 毫升乙腈的三口瓶中,相继加入 0.57 毫升 2-(二乙基氨基)乙硫醇,18 毫克氯化钠和 0.54 毫升三乙胺。在得到的溶液中,加入 50 毫升乙腈和 7.5 克含有 40 摩尔% 5δ -氯甲基- 5δ , 5γ -脱氢原始霉素 I_E 的粗制混合物(如在实施例 1 中得到),通过添加三乙胺预先调节 pH 到 7。反应混合物在 45°C 加热 48 小时。这时加入 2 毫升水,得到的混合物在 45°C 减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干。残留物用 50 毫升二氯甲烷溶解,得到的溶液每次用 25 毫升水洗涤两次。倾析有机相,用硫酸钠干燥,过滤并且浓缩至干,得到 6 克粗产物,它用硅胶色谱法纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇梯度,以体积计为 98/2 至 95/5)。含有期望产物的馏分浓缩至干,残留物用 20 毫升二氯甲烷溶解。得到的溶液经过滤后,在 45°C 减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干。残留物用 25 毫升异丙醚溶解,过滤,40°C 在 90 帕下干燥后,得到 1 克 5δ -二乙基氨基乙基硫代甲基- 5δ , 5γ -脱氢原始霉素 I_E, 呈淡黄色,以半盐酸盐形式存在,在 135°C 熔化。

[0296] ¹H N. M. R. 谱 (600MHz, CDCl₃, δ , 以 ppm 计) :

[0297] 0.92(t, J = 7.5Hz, 3H:在 2 γ 位 CH₃) ;1.10(mt, 1H:在 5 β 位 CH₂ 的 1H) ;1.17(mf, 6H:乙基 CH₃) ;1.15-1.35(mt, 2H:在 3 β 位 CH₂ 的 1H 和在 3 γ 位 CH₂ 的 1H) ;1.31(d, J = 7Hz, 3H:在 1 γ 位 CH₃) ;1.57(mt, 1H:在 3 γ 位 CH₂ 的另一个 H) ;1.66 和 1.73(2mts, 每个 1H:在 2 β 位 CH₂) ;2.01(mt, 1H:在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;2.47(宽 dd, J = 17 和 5.5Hz, 1H:在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;2.55-2.95(mt, 6H:NCH₂) ;2.94(s, 6H:ArN(CH₃)₂) ;3.00(dd, J = 14

和 6.5Hz, 1H: 在 4 β 位 CH₂ 的 1H) ; 3.09(d, J = 15Hz, 1H:CH₂S 的 1H) ; 3.10-3.30(mt, 3H: 在 4 β 位 CH₂ 另一个 H- 在 3 δ 位 CH₂ 的 1H 和 CH₂S 的另一个 H) ; 3.18(s, 3H:NCH₃) ; 3.46(mt, 1H: 在 3 δ 位 CH₂ 的 1H) ; 3.53(宽 d, J = 18Hz, 1H: 在 5 ϵ 位 CH₂ 的另一个 H) ; 4.58(dd, J = 8 和 6Hz, 1H: 在 3 α 位 CH) ; 4.70-4.85(mt, 2H: 在 2 α 位 CH 和在 5 ϵ 位 CH₂ 的另一个 H) ; 4.87(宽 d, J = 10Hz, 1H: 在 1 α 位 CH) ; 5.11(d, J = 5Hz, 1H: 在 5 α 位 CH) ; 5.22(dd, J = 10 和 6.5Hz, 1H: 在 4 α 位 CH) ; 5.47(d, J = 8Hz, 1H: 在 6 α 位 CH) ; 5.56(mt, 1H: 在 5 γ 位 CH) ; 5.86(宽 q, J = 7Hz, 1H: 在 1 β 位 CH) ; 6.55-6.65(mt, 1H: 在 2 位 CONH) ; 6.60(d, J = 8Hz, 2H: 在 4 ϵ 位芳族 H) ; 6.93(d, J = 8Hz, 2H: 在 4 δ 位芳族 H) ; 7.20-7.40(mt: 相应于在 6 α 位芳族 H-H₄ 和 H₅ 的 7H) ; 7.72(宽 d, J = 4Hz, 1H:H₆) ; 8.40(d, J = 10Hz, 1H: 在 1 位 CONH) ; 8.54(d, J = 8Hz, 1H: 在 6 位 CONH) ; 11.67(mf, 1H:OH)。

[0298] 实施例 37

[0299] 如实施例 36 一样操作, 但是一方面使用 25 毫升乙腈、0.32 毫升 (4-吡啶基) 甲硫醇、120 毫克氯化钠, 另一方面使用 5 克含有 40 摩尔% 5 δ -氯甲基-5 δ , 5 γ -脱氢原始霉素 I_E 的粗制混合物和三乙胺在 40 毫升乙腈中的溶液为原料。反应混合物在 45°C 加热 1.5 小时, 然后如实施例 36 被处理, 得到 5 克粗产物, 它用 0.04-0.063 毫米硅胶闪式色谱法纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷 / 甲醇梯度: 以体积计为 99/1 至 98/2)。含有期望产物的馏分浓缩至干, 得到 1.2 克黄色蛋糖霜, 它在 25 毫升异丙醚中在搅拌下粉碎 1 小时。得到的固体经过滤后, 用 10 毫升异丙醚洗涤, 然后在 45°C 和 90 帕下干燥。这样得到 0.85 克 5 δ -(4-吡啶基甲基) 硫代甲基-5 δ , 5 γ -脱氢原始霉素 I_E, 呈淡黄色固体状, 在 138°C 熔化。

[0300] 根据 J. BARNES 及其同事《Eur. J. Med. Chem. 》, 23, 211-16 (1988) 可以制备 4-吡啶基甲硫醇。

[0301] ¹H N. M. R. 谱 (400MHz, CDCl₃, δ , 以 ppm 计) . 0.92(t, J = 7.5Hz, 3H: 在 2 γ 位 CH₃) ; 1.08(宽 d, J = 17Hz, 1H: 在 5 β 位 CH₂ 的 1H) ; 1.20-1.35(mt, 2H: 在 3 β 位 CH₂ 的 1H 和在 3 γ 位 CH₂ 的 1H) ; 1.33(d, J = 7Hz, 3H: 在 1 γ 位 CH₃) ; 1.58(mt, 1H: 在 3 γ 位 CH₂ 的另一个 H) ; 1.67 和 1.74(2mts, 每个 1H: 在 2 β 位的 CH₂) ; 2.01(mt, 1H: 在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H) ; 2.53(宽 dd, J = 17 和 5Hz, 1H: 在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H) ; 2.85-3.00(mt, 2H:CH₂S) ; 2.95(s, 6H:ArN(CH₃)₂) ; 3.00(dd, J = 14 和 6.5Hz, 1H: 在 4 β 位 CH₂ 的 1H) ; 3.10-3.25(mt, 1H: 在 4 β 位 CH₂ 的另一个 H) ; 3.19(s, 3H:NCH₃) ; 3.32(mt, 1H: 在 3 δ 位 CH₂ 的 1H) ; 3.45-3.60(mt, 1H: 在 5 ϵ 位 CH₂ 的 1H) ; 3.50(mt, 1H: 在 3 δ 位 CH₂ 的另一个 H) ; 3.54 和 3.62(2d, J = 14Hz, 每个 1H:SCH₂Ar) ; 4.60(dd, J = 8 和 6Hz, 1H: 在 3 α 位 CH) ; 4.70-4.85(mt, 2H: 在 2 α 位 CH 和在 5 ϵ 位 CH₂ 的另一个 H) ; 4.90(宽 d, J = 10Hz, 1H: 在 1 α 位 CH) ; 5.13(宽 d, J = 5Hz, 1H: 在 5 α 位 CH) ; 5.26(dd, J = 9.5 和 6.5Hz, 1H: 在 4 α 位 CH) ; 5.39(宽 d, J = 4Hz, 1H: 在 5 γ 位 CH) ; 5.60(d, J = 8Hz, 1H: 在 6 α 位 CH) ; 5.89(宽 q, J = 7Hz, 1H: 在 1 β 位 CH) ; 6.50-6.65(mt, 1H: 在 2 位 CONH) ; 6.60(d, J = 8Hz, 2H: 在 4 ϵ 位芳族 H) ; 6.93(d, J = 8Hz, 2H: 在 4 δ 位芳族 H) ; 7.20-7.40(mt: 相应于在 6 α 位芳族 H-H₄-H₅ 和吡啶在 β 位芳族 H 的 9H) ; 7.74(宽 d, J = 4Hz, 1H:H₆) ; 8.40(d, J = 10Hz, 1H: 在 1 位 CONH) ; 8.45-8.60(mt, 3H: 在 6 位 CONH 和吡啶在 α 位芳族 H) ; 11.68(s, 1H:OH)。

[0302] 实施例 38

[0303] 如实施例 36 一样操作, 但是一方面使用 25 毫升乙腈、0.84 克 (3-吡啶基) 甲硫

醇、0.24 克氢氧化钠,另一方面使用 10 克含有 40 摩尔% 5 δ -氯甲基-5 δ ,5 γ -脱氢原始霉素 I_E 的粗制混合物和三乙胺在 75 毫升乙腈中的溶液为原料。反应混合物在 60℃ 加热 2 小时,然后如实施例 36 处理,得到 8 克粗产物,它用硅胶色谱法纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇梯度:以体积计为 99/1 至 98/2)。于是得到 2.1 克产物,它用 0.040-0.063 毫米硅胶闪式色谱法再次纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇梯度:以体积计为 99/1 至 97/3)。含有期望产物的馏分浓缩,得到的残留物在 45℃ (90 帕) 下干燥,得到 0.19 克 5 δ -3-吡啶基甲基硫代甲基-5 δ ,5 γ -脱氢原始霉素 I_E,呈黄色固体状,在 128℃ 熔化。

[0304] 根据 T. BROWN 及其同事《J. Med. Chem. 》,35,3613-24(1992) 可以制备 3-吡啶基甲硫醇。

[0305] ¹H N. M. R 谱 (400MHz, CDCl₃, δ , 以 ppm 计):

[0306] 0.92(t, J = 7.5Hz, 3H: 在 2 γ 位 CH₃); 1.08(宽 d, J = 17Hz, 1H: 在 5 β 位 CH₂ 的 1H); 1.27(mt, 2H: 在 3 β 位 CH₂ 的 1H 和在 3 γ 位 CH₂ 的 1H); 1.33(d, J = 7Hz, 3H: 在 1 γ 位 CH₃); 1.58(mt, 1H: 在 3 γ 位 CH₂ 的另一个 H); 1.60-1.80(mt: 相应于在 2 β 位 CH₂ 的 2H); 2.01(mt, 1H: 在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H); 2.55(dd, J = 17 和 5.5Hz, 1H: 在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H); 2.93(s, 6H: ArN(CH₃)₂); 2.85-3.05(mt, 3H: 在 4 β 位 CH₂ 的 1H 和 SCH₂); 3.15-3.25(mt, 1H: 在 4 β 位 CH₂ 的另一个 H); 3.18(s, 3H: NCH₃); 3.31(mt, 1H: 在 3 δ 位 CH₂ 的 1H); 3.45-3.60(mt, 2H: 在 5 ϵ 位 CH₂ 的 1H 和在 3 δ 位 CH₂ 的另一个 H); 3.57 和 3.66(2d, J = 14Hz, 每个 1H: SCH₂Ar); 4.60(dd, J = 8 和 5.5Hz, 1H: 在 3 α 位 CH); 4.75-4.85(mt, 2H: 在 2 α 位 CH 和在 5 ϵ 位 CH₂ 的另一个 H); 4.88(dd, J = 10 和 1.5Hz, 1H: 在 1 α 位 CH); 5.12(d, J = 5.5Hz, 1H: 在 5 α 位 CH); 5.24(dd, J = 9 和 6.5Hz, 1H: 在 4 α 位 CH); 5.54(宽 d, J = 5Hz, 1H: 5 γ); 5.60(d, J = 8Hz, 1H: 在 6 α 位 CH); 5.88(去双重 q, J = 7 和 1Hz, 1H: 在 1 β 位 CH); 6.57(d, J = 9Hz, 1H: 在 2 位 CONH); 6.59(d, J = 8Hz, 2H: 在 4 ϵ 位芳族 H); 6.93(d, J = 8Hz, 2H: 在 4 δ 位芳族 H); 7.25-7.45(mt: 相应于在 6 α 位芳族 H- 在吡啶 5 位 H—H₄ 和 H₅ 的 8H); 7.70-7.80(mt, 2H: H₆ 和在吡啶 4 位 H); 8.41(d, J = 10Hz, 1H: 在 1 位 CONH); 8.48(dd, J = 5 和 1Hz, 1H: 在吡啶 6 位 H); 8.51(d, J = 8Hz, 1H: 在 6 位 CONH); 8.58d, J = 1Hz, 1H: 在吡啶 2 位 H); 11.68(s, 1H: OH)。

[0307] 实施例 39

[0308] 如实施例 36 一样操作,但是一方面使用 2 升乙腈、12.2 克 2-哌啶子基乙硫醇、4.7 克氢氧化钠,另一方面使用 190 克含有 40 摩尔% 5 δ -氯甲基-5 δ ,5 γ -脱氢原始霉素 I_E 的粗制混合物和三乙胺在 1 升乙腈中的溶液为原料。反应混合物在 55℃ 加热 4 小时,然后如实施例 36 处理,得到 215 克粗产物,它用 0.040-0.063 毫米硅胶闪式色谱法纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇梯度:以体积计为 100/0 至 95/5)。含有期望产物的馏分浓缩,再用 500 克 Kromasil C8 10 微米 **100Å** 硅胶借助制备高效液相色谱 (HPLC) 纯化,使用水-乙腈混合物(以体积计为 70/30, 含有 0.1% 三氟醋酸) 作为洗脱剂。含有期望产物的馏分浓缩后,通过往残留的水相加入饱和碳酸氢钠水溶液将其 pH 调节到 7-8, 然后用 100 毫升二氯甲烷提取。有机相经倾析后,用硫酸镁干燥,过滤,然后浓缩至干。残留物在 45℃ (90 帕) 下干燥,得到 5.2 克 5 δ -吡啶子基乙基硫代甲基-5 δ ,5 γ -脱氢原始霉素 I_E,呈黄色蛋糖霜状,在 128℃ 熔化。

[0309] 根据 CLINTON 及其同事《美国化学学会杂志》,70,950-51(1948) 可以制备 2-哌啶

基甲硫醇。

[0310] ^1H N. M. R. 谱 (400MHz, CDCl_3 , δ , 以 ppm 计) :

[0311] 0.92(t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H : 在 2γ 位 CH_3) ; 1.10(宽 d, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H : 在 5β 位 CH_2 的 1H) ; 1.26(mt, 2H : 在 3β 位 CH_2 的 1H 和在 3γ 位 CH_2 的 1H) ; 1.31(d, $J = 7\text{Hz}$, 3H : 在 1γ 位 CH_3) ; 1.43(mt, 2H : CH_2) ; 1.59(mt, 5H : 2CH_2 和在 3γ 位 CH_2 的另一个 H) ; 1.60-1.80(mt, 2H : 在 2β 位 CH_2) ; 1.99(mt, 1H : 在 3β 位 CH_2 的另一个 H) ; 2.35-2.60(mt, 5H : $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 和在 5β 位 CH_2 的另一个 H) ; 2.58(mf, 4H : NCH_2) ; 2.95(s, 6H : $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$) ; 2.99(dd, $J = 14$ 和 7Hz , 1H : 在 4β 位 CH_2 的 1H) ; 3.09(宽 s, 2H : SCH_2) ; 3.10-3.20(mt, 1H : 在 4β 位 CH_2 的另一个 H) ; 3.17(s, 3H : NCH_3) ; 3.28(mt, 1H : 在 3δ 位 CH_2 的 1H) ; 3.40-3.55(mt, 2H : 在 5ϵ 位 CH_2 的 1H 和在 3δ 位 CH_2 的另一个 H) ; 4.57(dd, $J = 8$ 和 5Hz , 1H : 在 3α 位 CH) ; 4.78(mt, 1H : 在 2α 位 CH) ; 4.84(宽 d, $J = 18\text{Hz}$, 1H : 在 5ϵ 位 CH_2 的另一个 H) ; 4.87(dd, $J = 10$ 和 1.5Hz , 1H : 在 1α 位 CH) ; 5.09(宽 d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H : 在 5α 位 CH) ; 5.22(dd, $J = 9$ 和 7Hz , 1H : 在 4α 位 CH) ; 5.50(宽 d, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H : 在 5γ 位 CH) ; 5.52(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H : 在 6α 位 CH) ; 5.87(去双重 q, $J = 7$ 和 1.5Hz , 1H : 在 1β 位 CH) ; 6.58(d, $J = 9\text{Hz}$, 1H : 在 2 位 CONH) ; 6.61(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H : 在 4ϵ 位芳族 H) ; 6.91(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H : 在 4δ 位芳族 H) ; 7.20-7.40(mt : 相应于在 6α 位芳族 H-H_4 和 H_5 的 7H) ; 7.70(dd, $J = 4$ 和 1Hz , 1H : H_6) ; 8.38(d, $J = 10\text{Hz}$, 1H : 在 1 位 CONH) ; 8.45(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H : 在 6 位 CONH) ; 11.67(mf, 1H : OH)。

[0312] 实施例 40

[0313] 如实施例 36 一样操作,但是一方面使用 4 毫升乙腈、67.3 毫克 2- 巯基苯并咪唑、21.5 毫克氢氧化钠,另一方面使用 750 毫克含有 40 摩尔% 5δ - 氯甲基- 5γ - 脱氢原始霉素 I_E 的粗制混合物和三乙胺在 2 毫升乙腈中的溶液为原料。反应混合物在 45°C 加热 4 小时,然后如实施例 36 处理,得到的粗产物用 32-63 微米硅胶闪式色谱法纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇梯度;以体积计为 99/1 至 95/5)。含有期望产物的馏分浓缩,得到的残留物在 45°C (90 帕) 下干燥,得到 115 毫克 5δ -2- 苯并咪唑基硫代甲基- 5δ , 5γ - 脱氢原始霉素 I_E , 呈白色固体状。

[0314] 实施例 41-49

[0315] 如实施例 29 或国际申请 W0 99/43699 描述方法类似地操作,制备下述产品:

[0316] 实施例 41

[0317] 4ζ - 脱二甲基氨基- 4ζ - (N- 甲基-N-4- 吡啶基甲基) 氨基- 5δ - 吗啉代基甲基- 5δ , 5γ - 脱氢原始霉素 I_E , 呈橙红色固体状。

[0318] ^1H N. M. R. 谱 (400MHz, CDCl_3 , δ , 以 ppm 计) :

[0319] 0.91(t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H : 在 2γ 位 CH_3) ; 1.03(mf, 1H : 在 5β 位 CH_2 的 1H) ; 1.25(mt, 2H : 在 3β 位 CH_2 的 1H 和在 3γ 位 CH_2 的 1H) ; 1.33(d, $J = 7\text{Hz}$, 3H : 在 1γ 位 CH_3) ; 1.40-1.80(mt : 相应于在 3γ 位 CH_2 的另一个 H 和在 2β 位 CH_2 的 3H) ; 1.99(mt, 1H : 在 3β 位 CH_2 的另一个 H) ; 2.39(mf, 4H : NCH_2) ; 2.48(宽 d, $J = 17\text{Hz}$, 1H : 在 5β 位 CH_2 的另一个 H) ; 2.85-3.05(mt, 3H : 在 4β 位 CH_2 的 1H 和 NCH_2) ; 3.09(s, 3H : ArNCH_3) ; 3.10-3.45(mt, 3H : 在 4β 位 CH_2 的另一个 H- 在 3δ 位 CH_2 的 1H 和在 5ϵ 位 CH_2 的 1H) ; 3.16(s, 3H : NCH_3) ; 3.46(mt, 1H : 在 3δ 位 CH_2 的另一个 H) ; 3.73(mf, 4H : CH_2O) ; 4.53(AB, $J = 17\text{Hz}$, 2H : ArNCH_2Ar) ; 4.57(dd, $J = 8.5$ 和 5.5Hz , 1H : 在 3α 位 CH) ; 4.70-4.85(mt, 2H : 在 2α 位 CH 和在 5ϵ 位

CH₂ 的另一个 H) ;4. 87(dd, J = 10 和 1.5Hz, 1H :在 1 α 位 CH) ;5. 10(宽 d, J = 5.5Hz, 1H :在 5 α 位 CH) ;5. 20(dd, J = 10 和 7Hz, 1H :在 4 α 位 CH) ;5. 50-5. 65(mf, 1H :在 5 γ 位 CH) ;5. 53(d, J = 8Hz, 1H :在 6 α 位 CH) ;5. 86(去双重 q, J = 7 和 1.5Hz, 1H :在 1 β 位 CH) ;6. 52(d, J = 8Hz, 2H :在 4 ε 位芳族 H) ;6. 90(d, J = 8Hz, 2H :在 4 δ 位芳族 H) ;7. 00(mf, 1H :在 2 位 CONH) ;7. 20-7. 40(mt :相应于在 6 α 位芳族 H- 在吡啶 β 位芳族 H-H₄ 和 H₅ 的 9H) ;7. 62(宽 d, J = 4 和 1Hz, 1H :H₆) ;8. 37(d, J = 10Hz, 1H :在 1 位 CONH) ;8. 48(宽 d, J = 8Hz, 1H :在 6 位 CONH) ;8. 60(d, J = 6Hz, 2H :在吡啶 α 位芳族 H) ;11. 65(s, 1H :OH)。

[0320] 实施例 42

[0321] 4 ζ - 脱二甲基氨基 -4 ζ -(N- 甲基 -N- 苯氧基羰基) 氨基 -5 δ - 吗啉代基甲基 -5 δ, 5 γ - 脱氢原始霉素 I_F, 呈白色无定形粉末状。

[0322] 质谱 -DCI 化学电离 (解吸化学电离 - 氨)

[0323] m/z1056 相应于 M+H⁺

[0324] 纯度 85% (HPLC 洗脱剂 :水 -CH₃CN(以体积计为 50/50)+0.1%三氟醋酸)

[0325] 实施例 43

[0326] 4 ζ - 脱二甲基氨基 -4 ζ -(N- 甲基 -N- 丙氧基羰基) 氨基 -5 δ - 吗啉代基甲基 -5 δ, 5 γ - 脱氢原始霉素 I_F, 呈白色无定形粉末状。

[0327] 质谱 -DCI 化学电离 (解吸化学电离 - 氨)

[0328] m/z1022 相应于 M+H⁺

[0329] 纯度 86% (HPLC 洗脱剂 :水 -CH₃CN(以体积计为 50/50)+0.1%三氟醋酸)

[0330] 实施例 44

[0331] 4 ζ - 脱二甲基氨基 -4 ζ -(N- 甲基 -N- 异丁氧基羰基) 氨基 -5 δ - 吗啉代基甲基 -5 δ, 5 γ - 脱氢原始霉素 I_F, 呈白色无定形粉末状, 到 148°C 融化 (分解)。

[0332] ¹H N. M. R. 谱 (400MHz, CDCl₃ δ 以 ppm 计) :

[0333] 0. 80-1. 00(mt, 9H :在 2 γ 位 CH₃ 和异丁基 CH₃) ;1. 15-1. 35(mt, 3H :在 5 β 位 CH₂ 的 1H- 在 3 β 位 CH₂ 的 1H 和在 3 γ 位 CH₂ 的 1H) ;1. 32(d, J = 7Hz, 3H :CH₃ 在 1 γ 位) ;1. 55-1. 80(mt :相应于在 3 γ 位 CH₂ 的另一个 H 和在 2 β 位 CH₂ 的 3H) ;1. 85-2. 05(mt, 2H :在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H 和异丁基 CH) ;2. 36(mf, 4H :NCH₂) ;2. 59(宽 dd, J = 18 和 5Hz, 1H :在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H) ;2. 86(s, 2H :NCH₂) ;3. 09(dd, J = 14 和 6.5Hz, 1H :在 4 β 位 CH₂ 的 1H) ;3. 14(s, 3H :NCH₃) ;3. 20-3. 35(mt, 2H :在 4 β 位 CH₂ 的另一个 H 和在 3 δ 位 CH₂ 的 1H) ;3. 30(s, 3H :ArNCH₃) ;3. 36(宽 d, J = 17Hz, 1H :在 5 ε 位 CH₂ 的 1H) ;3. 49(mt, 1H :在 3 δ 位 CH₂ 的另一个 H) ;3. 70(mt, 4H :CH₂O) ;3. 93(d, J = 7Hz, 2H :ArNCOOCH₂) ;4. 56(dd, J = 7 和 5.5Hz, 1H :在 3 α 位 CH) ;4. 75-4. 90(mt, 3H :在 2 α 位 CH- 在 5 ε 位 CH₂ 的另一个 H 和在 1 α 位 CH) ;5. 15(宽 d, J = 5Hz, 1H :在 5 α 位 CH) ;5. 35(mt, 1H :在 4 α 位 CH) ;5. 54(d, J = 8Hz, 1H :在 6 α 位 CH) ;5. 56(mt, 1H :在 5 γ 位 CH) ;5. 88(去双重 q, J = 7 和 1.5Hz, 1H :在 1 β 位 CH) ;6. 57(d, J = 9Hz, 1H :在 2 位 CONH) ;7. 03(d, J = 8Hz, 2H :在 4 ε 位芳族 H) ;7. 13(d, J = 8Hz, 2H :在 4 δ 位芳族 H) ;7. 15-7. 40(mt :相应于在 6 α 位芳族 H-H₄ 和 H₅ 的 7H) ;7. 70(宽 d, J = 4.5Hz, 1H :H₆) ;8. 37(d, J = 10Hz, 1H :在 1 位 CONH) ;8. 46(d, J = 8Hz, 1H :在 6 位 CONH) ;11. 68(s, 1H :OH)。

[0334] 实施例 45

[0335] 4 ζ - 脱二甲基氨基 -4 ζ - (N- 甲基 -N- 乙氧基羰基) 氨基 -5 δ - 吗啉代基甲基 -5 δ , 5 γ - 脱氢原始霉素 I_B, 呈白色无定形粉末状, 到 158°C 熔化 (分解)。

[0336] ¹H N. M. R. 谱 (400MHz, CDCl₃, δ , 以 ppm 计) :

[0337] 0.93(t, J = 7.5Hz, 3H : 在 2 γ 位 CH₃) ; 1.05-1.20(mt, 1H : 在 5 β 位 CH₂ 的 1H) ; 1.20-1.40(mt, 2H : 在 3 β 位 CH₂ 的 1H 和在 3 γ 位 CH₂ 的 1H) ; 1.26(t, J = 7Hz, 3H : CH₃) ; 1.30(d, J = 7Hz, 3H : 在 1 γ 位 CH₃) ; 1.50-1.80(mt : 相应于在 3 γ 位 CH₂ 的另一个 H 和在 2 β 位 CH₂ 的 3H) ; 2.01(mt, 1H : 在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H) ; 2.37(mf, 4H : NCH₂) ; 2.54(mt, 1H : 在 5 β 位 CH₂ 另一个 H) ; 2.86(s, 2H : NCH₂) ; 3.08(dd, J = 13 和 7Hz, 1H : 在 4 β 位 CH₂ 的 1H) ; 3.17(s, 3H : NCH₃) ; 3.20-3.40(mt, 2H : 在 4 β 位 CH₂ 的另一个 H 和在 3 δ 位 CH₂ 的 1H) ; 3.28(s, 3H : ArNCH₃) ; 3.35(宽 d, J = 17Hz, 1H : 在 5 ε 位 CH₂ 的 1H) ; 3.50(mt, 1H : 在 3 δ 位 CH₂ 的另一个 H) ; 3.70(mt, 4H : CH₂O) ; 4.21(q, J = 7Hz, 2H : ArNCOOCH₂) ; 4.58(dd, J = 8 和 5.5Hz, 1H : 在 3 α 位 CH) ; 4.70-4.90(mt, 2H : 在 2 α 位 CH 和在 5 ε 位 CH₂ 的另一个 H) ; 4.88(宽 d, J = 10Hz, 1H : 在 1 α 位 CH) ; 5.13(宽 d, J = 5Hz, 1H : 在 5 α 位 CH) ; 5.31(dd, J = 10 和 7Hz, 1H : 在 4 α 位 CH) ; 5.50-5.60(mt, 2H : 在 5 γ 位 CH 和在 6 α 位 CH) ; 5.88(宽 q, J = 7Hz, 1H : 在 1 β 位 CH) ; 6.56(d, J = 9Hz, 1H : 在 2 位 CONH) ; 7.05(d, J = 8Hz, 2H : 在 4 ε 位芳族 H) ; 7.13(d, J = 8Hz, 2H : 在 4 δ 位芳族 H) ; 7.20-7.40(mt : 相应于在 6 α 位芳族 H-H₄ 和 H₅ 的 7H) ; 7.68(宽 d, J = 4.5Hz, 1H : H₆) ; 8.37(d, J = 10Hz, 1H : 在 1 位 CONH) ; 8.45(d, J = 8Hz, 1H : 在 6 位 CONH) ; 11.67(s, 1H : OH)。

[0338] 实施例 46

[0339] 4 ζ - 脱二甲基氨基 -4 ζ - (N- 甲基 -N- 对 - 甲苯氧基羰基) 氨基 -5 δ - 吗啉代基甲基 -5 δ , 5 γ - 脱氢原始霉素 I_B, 呈白色无定形粉末状, 到 147°C 熔化 (分解)。

[0340] ¹H N. M. R. 谱 (400MHz, CDCl₃, δ , 以 ppm 计) :

[0341] 0.93(t, J = 7.5Hz, 3H : 在 2 γ 位 CH₃) ; 1.15-1.35(mt, 3H : 在 5 β 位 CH₂ 的 1H- 在 3 β 位 CH₂ 的 1H 和在 3 γ 位 CH₂ 的 1H) ; 1.31(d, J = 7Hz, 3H : 在 1 γ 位 CH₃) ; 1.50-1.65(mt : 相应于在 3 γ 位 CH₂ 的另一个 H) ; 1.67 和 1.77(2mts, 每个 1H : 在 2 β 位 CH₂) ; 2.00(mt, 1H : 在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H) ; 2.30-2.40(mf, 4H : NCH₂) ; 2.35(s, 3H : ArCH₃) ; 2.52(mt, 1H : 在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H) ; 2.82(s, 2H : NCH₂) ; 3.11(dd, J = 14 和 7Hz, 1H : 在 4 β 位 CH₂ 的 1H) ; 3.16(s, 3H : NCH₃) ; 3.20-3.50(mt, 3H : 在 4 β 位 CH₂ 的另一个 H- 在 3 δ 位 CH₂ 的 1H 和在 5 ε 位 CH₂ 的 1H) ; 3.40(宽 s, 3H : ArNCH₃) ; 3.50(mt, 1H : 在 3 δ 位 CH₂ 的另一个 H) ; 3.70(mt, 4H : CH₂O) ; 4.58(dd, J = 8 和 6.5Hz, 1H : 在 3 α 位 CH) ; 4.75-4.90(mt, 3H : 在 2 α 位 CH - 在 5 ε 位 CH₂ 的另一个 H 和在 1 α 位 CH) ; 5.13(宽 d, J = 5.5Hz, 1H : 在 5 α 位 CH) ; 5.34(dd, J = 7.5 和 7Hz, 1H : 在 4 α 位 CH) ; 5.45(mf, 1H : 在 5 γ 位 CH) ; 5.53(d, J = 8Hz, 1H : 在 6 α 位 CH) ; 5.87(去双重 q, J = 7 和 1.5Hz, 1H : 在 1 β 位 CH) ; 6.56(d, J = 9Hz, 1H : 在 2 位 CONH) ; 6.95-7.40(mt : 相应于在 4 ε 位芳族 H- 在 4 δ 位芳族 H- 甲基芳族 H- 在 6 α 位芳族 H-H₄ 和 H₅ 的 15H) ; 7.64(宽 d, J = 4.5Hz, 1H : H₆) ; 8.35(d, J = 10Hz, 1H : 在 1 位 CONH) ; 8.44(d, J = 8Hz, 1H : 在 6 位 CONH) ; 11.67(s, 1H : OH)。

[0342] 实施例 47

[0343] 4 ζ - 脱二甲基氨基 -4 ζ - (N- 甲基 -N-3- 丁烯氧基羰基) 氨基 -5 δ - 吗啉代基甲基 -5 δ , 5 γ - 脱氢原始霉素 I_B, 呈白色固体状, 在 138-140°C 熔化。

[0344] ^1H N. M. R. 谱 (400MHz, CDCl_3 , δ , 以 ppm 计) :

[0345] 0.93(t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H : 在 2γ 位 CH_3) ; 1.15-1.35(mt, 3H : 在 5β 位 CH_2 的 1H- 在 3β 位 CH_2 的 1H 和在 3γ 位 CH_2 的 1H) ; 1.31(d, $J = 7\text{Hz}$, 3H : 在 1γ 位 CH_3) ; 1.50-1.65(mt : 1H 相应于在 3γ 位 CH_2 的另一个 H) ; 1.65-1.80(mt, 2H : 在 2β 位 CH_2) ; 2.00(mt, 1H : 在 3β 位 CH_2 的另一个 H) ; 2.30-2.45(mt, 2H : CH_2) ; 2.37(mf, 4H : NCH_2) ; 2.57(宽 dd, $J = 17$ 和 5.5Hz , 1H : 在 5β 位 CH_2 的另一个 H) ; 2.86(s, 2H : NCH_2) ; 3.09(dd, $J = 14$ 和 7Hz , 1H : 在 4β 位 CH_2 的 1H) ; 3.14(s, 3H : NCH_3) ; 3.15-3.35(mt, 2H : 在 4β 位 CH_2 的另一个 H 和在 3δ 位 CH_2 的 1H) ; 3.27(s, 3H : ArNCH_3) ; 3.36(宽 d, $J = 17\text{Hz}$, 1H : 在 5ϵ 位 CH_2 的 1H) ; 3.50(mt, 1H : 在 3δ 位 CH_2 的另一个 H) ; 3.69(mt, 4H : CH_2O) ; 4.19(t, $J = 7\text{Hz}$, 2H : ArNCOOCH_2) ; 4.57(dd, $J = 8$ 和 6.5Hz , 1H : 在 3α 位 CH) ; 4.70-4.85(mt, 2H : 在 2α 位 CH 和在 5ϵ 位 CH_2 的另一个 H) ; 4.87(dd, $J = 10$ 和 1.5Hz , 1H : 在 1α 位 CH) ; 5.05-5.15(mt, 2H : $=\text{CH}_2$) ; 5.14(宽 d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H : 在 5α 位 CH) ; 5.34(dd, $J = 7.5$ 和 7Hz , 1H : 在 4α 位 CH) ; 5.54(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H : 在 6α 位 CH) ; 5.56(mt, 1H : 在 5γ 位 CH) ; 5.65-5.85(mt, 1H : $\text{CH} =$) ; 5.88(去双重 q, $J = 7$ 和 1.5Hz , 1H : 在 1β 位 CH) ; 6.57(d, $J = 9\text{Hz}$, 1H : 在 2 位 CONH) ; 7.04(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H : 在 4ϵ 位芳族 H) ; 7.12(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H : 在 4δ 位芳族 H) ; 7.20-7.40(mt : 相应于在 6α 位芳族 $\text{H}-\text{H}_4$ 和 H_5 的 7H) ; 7.69(dd, $J = 4.5$ 和 1Hz , 1H : H_6) ; 8.37(d, $J = 10\text{Hz}$, 1H : 在 1 位 CONH) ; 8.46(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H : 在 6 位 CONH) ; 11.68(s, 1H : OH)。

[0346] 实施例 48

[0347] 4 ζ -脱二甲基氨基-4 ζ -(N-甲基-N-新戊氧基羰基)氨基-5 δ -吗啉代基甲基-5 δ ,5 γ -脱氢原始霉素 I_F , 呈白色固体状, 在 $140-146^\circ\text{C}$ 熔化。

[0348] ^1H N. M. R. 谱 (400MHz, CDCl_3 , δ 以 ppm 计) :

[0349] 0.75-1.00(mt, 12H : 在 2γ 位 CH_3 和 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 1.15-1.35(mt, 3H : 在 5β 位 CH_2 的 1H- 在 3β 位 CH_2 的 1H 和在 3γ 位 CH_2 的 1H) ; 1.30(d, $J = 7\text{Hz}$, 3H : 在 1γ 位 CH_3) ; 1.50-1.80(mt : 相应于在 3γ 位 CH_2 的另一个 H 和在 2β 位 CH_2 的 3H) ; 1.99(mt, 1H : 在 3β 位 CH_2 的另一个 H) ; 2.35(mf, 4H : NCH_2) ; 2.59(宽 dd, $J = 17$ 和 5Hz , 1H : 在 5β 位 CH_2 的另一个 H) ; 2.85(s, 2H : NCH_2) ; 3.10-3.40(mt, 4H : 在 4β 位 CH_2 - 在 3δ 位 CH_2 的 1H 和在 5ϵ 位 CH_2 的 1H) ; 3.12(s, 3H : NCH_3) ; 3.30(s, 3H : ArNCH_3) ; 3.49(mt, 1H : 在 3δ 位 CH_2 的另一个 H) ; 3.68(mt, 4H : CH_2O) ; 3.84(s, 2H : ArNCOOCH_2) ; 4.55(dd, $J = 7$ 和 5Hz , 1H : 在 3α 位 CH) ; 4.70-4.85(mt, 2H : 在 2α 位 CH 和在 5ϵ 位 CH_2 的另一个 H) ; 4.86(dd, $J = 10$ 和 1.5Hz , 1H : 在 1α 位 CH) ; 5.15(宽 d, $J = 5\text{Hz}$, 1H : 在 5α 位 CH) ; 5.35(t, $J = 8\text{Hz}$, 1H : 在 4α 位 CH) ; 5.50-5.60(mt, 2H : 在 6α 位 CH 和在 5γ 位 CH) ; 5.87(去双重 q, $J = 7$ 和 1.5Hz , 1H : 在 1β 位 CH) ; 6.57(d, $J = 9\text{Hz}$, 1H : 在 2 位 CONH) ; 7.03(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H : 在 4ϵ 位芳族 H) ; 7.12(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H : 在 4δ 位芳族 H) ; 7.20-7.40(mt : 相应于在 6α 位芳族 $\text{H}-\text{H}_4$ 和 H_5 的 7H) ; 7.69(dd, $J = 4.5$ 和 1Hz , 1H : H_6) ; 8.37(d, $J = 10\text{Hz}$, 1H : 在 1 位 CONH) ; 8.46(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H : 在 6 位 CONH) ; 11.67(s, 1H : OH)。

[0350] 实施例 49

[0351] 在装有 30 毫升二恶烷的三口瓶中, 加入 1.3 克如在实施例 29 中制备的 4 ζ -脱二甲基氨基-4 ζ -(N-甲基-N-烯丙氧基羰基)氨基-5 δ -吗啉代基甲基-5 δ ,5 γ -脱氢原始霉素 I_F , 然后加入 10 毫克三苯基膦和 20 毫克三亚苄基丙酮钯。反应混合物加热回流

39 小时,同时到最后 21 小时过程中每次加入 20 毫克三亚苄基丙酮钯三次。反应混合物在减压下浓缩,得到 1.1 克绿色蛋糖霜,它用硅胶色谱法纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇,以体积计为 95/5)。得到 0.45 克产物,它用 450 克 Kromasil C8 10 微米 **100Å** 硅胶通过制备 HPLC 纯化(洗脱剂:水-乙腈,以体积计为 65/35,含有 0.1% 三氟醋酸)。在浓缩含有期望产物的馏分后,通过往残留水相加入饱和碳酸氢钠溶液将其 pH 调节到 7-8。得到的混合物每次用 20 毫升二氯甲烷提取两次。合并有机相,用硫酸镁干燥,过滤,然后浓缩至干。残留物在 45°C (90 帕) 干燥,得到 130 毫克 4 ζ - 脱二甲基氨基 -4 ζ -(N-甲基-N-烯丙基)氨基 -5 δ - 吗啉代基甲基 -5 δ, 5 γ - 脱氢原始霉素 I_B, 呈淡黄色固体状,在 156°C 熔化。

[0352] ¹H N.M.R. 谱 (400MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计):

[0353] 0.92(t, J = 7.5Hz, 3H: 在 2 γ 位 CH₃); 0.90-1.00(mt, 1H: 在 5 β 位 CH₂ 的 1H); 1.23(mt, 2H: 在 3 β 位 CH₂ 的 1H 和在 3 γ 位 CH₂ 的 1H); 1.31(d, J = 7Hz, 3H: 在 1 γ 位 CH₃); 1.55(mt, 1H: 在 3 γ 位 CH₂ 的另一个 H); 1.60-1.80(mt: 相应于在 2 β 位 CH₂ 的 2H); 2.00(mt, 1H: 在 3 β 位 CH₂ 的另一个 H); 2.37(mf, 4H: NCH₂); 2.43(dd 宽, J = 17 和 5Hz, 1H: 在 5 β 位 CH₂ 的另一个 H); 2.85(mf, 2H: NCH₂); 2.90-3.00(mt, 1H: 在 4 β 位 CH₂ 的 1H); 2.96(s, 3H: ArNCH₃); 3.15-3.25(mt, 1H: 在 4 β 位 CH₂ 的另一个 H); 3.20(s, 3H: NCH₃); 3.33(宽 d, J = 18Hz, 1H: 在 5 ε 位 CH₂ 的 1H); 3.47(mt, 1H: 在 3 δ 位 CH₂ 的 1H); 3.65-3.80(mt, 5H: 在 3 δ 位 CH₂ 的另一个 H 和 CH₂O); 3.91 和 3.99(2dd, J = 16 和 5Hz, 每个 1H: ArNCH₂); 4.60(dd, J = 8 和 5.5Hz, 1H: 在 3 α 位 CH); 4.78(mt, 1H: 在 2 α 位 CH); 4.85(宽 d, J = 18Hz, 1H: 在 5 ε 位 CH₂ 的另一个 H); 4.88(dd, J = 10 和 1.5Hz, 1H: 在 1 α 位 CH); 5.10(宽 d, J = 5Hz, 1H: 在 5 α 位 CH); 5.10-5.25(mt, 3H: = CH₂ 和在 4 α 位 CH); 5.49(非常宽 d, J = 5Hz, 1H: 在 5 γ 位 CH); 5.52(d, J = 8Hz, 1H: 在 6 α 位 CH); 5.80-5.95(mt, 1H: CH =); 5.86(去双重 q, J = 7 和 1.5Hz, 1H: 在 1 β 位 CH); 6.56(d, J = 9Hz, 1H: 在 2 位 CONH); 6.57(d, J = 8Hz, 2H: 在 4 ε 位芳族 H); 6.93(d, J = 8Hz, 2H: 在 4 δ 位芳族 H); 7.20-7.40(mt: 相应于在 6 α 位芳族 H-H₄ 和 H₅ 的 7H); 7.75(dd, J = 4.5 和 1Hz, 1H: H₆); 8.39(d, J = 10Hz, 1H: 在 1 位 CONH); 8.47(d, J = 8Hz, 1H: 在 6 位 CONH); 11.66(s, 1H: OH)。

[0354] 作为实例,根据下述方法或采用与下述方法类似的方法,可以制备通式 (β) 所示链阳性菌素衍生物:

[0355] 参考实施例

[0356] (16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B

[0357] 往 1.12 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-(叔丁基二苯基甲硅烷基)原始霉素 II_B 在 10 毫升四氢呋喃中的溶液,在 20°C 氩气气氛下加入 0.2 毫升醋酸和 0.6 克四正丁基氟化铵三水合物。在搅拌 168 小时后,反应混合物在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干,得到 1 克栗色油,它用闪式色谱法纯化 [洗脱剂:二氯甲烷/甲醇/乙腈 (以体积计为 90/5/5)]。得到 0.3 克 (16R)-16-脱氧-16-氟原始霉素 II_B, 呈浅灰褐色固体,到 125°C 熔化 (分解)。

[0358] ¹H N.M.R. 谱 (400MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计): 0.96(d, J = 6.5Hz: 3H); 1.00(d, J = 6.5Hz: 3H); 1.10(d, J = 6.5Hz: 3H); 1.55-2.05(mt: 5H); 1.83(s: 3H); 2.10-2.30(mt: 2H); 2.76(mt: 1H); 2.98(mt: 1H); 3.21(mt: 1H); 3.48(mt: 1H); 3.87(mt: 1H); 4.07(mt: 1H); 4.55(mt: 1H); 4.75-4.90(mt: 3H); 5.14(J_{HF} = 48Hz: 1H); 5.39(d, J = 9Hz: 1H);

5.71(mt :1H) ;5.82(dd, J = 17 和 2Hz :1H) ;6.00(mt :1H) ;6.21(d, J = 16Hz :1H) ;6.52(dd, J = 17 和 5Hz :1H) ;8.12(s :1H)。

[0359] 按照下述方式可以制备 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-(叔丁基二苯基甲硅烷基)原始霉素 II_B :

[0360] 往 2 克 (16S)-16-羟基-14-O-(叔丁基二苯基甲硅烷基)原始霉素 II_B 在 50 毫升二氯甲烷中的溶液,在 20℃ 氩气气氛下缓慢加入 0.464 毫升二乙基氨基三氟化硫。在搅拌 2 小时后,把反应混合物倒入 100 毫升饱和碳酸氢钠水溶液中。倾析有机相,每次用 100 毫升水洗涤两次,用硫酸镁干燥,过滤,然后在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干,得到 2.1 克赭色固体,它用闪式色谱法纯化 [洗脱剂:二氯甲烷 / 乙腈 / 甲醇梯度 (以体积计为 100/0/0 ; 99/0.5/0.5,然后 98/1/1)]。得到 1.35 克 (16R)-16-脱氧-16-氟-14-O-(叔丁基二苯基甲硅烷基)原始霉素 IIB,呈白色固体状,到 116℃ 熔化 (分解)。

[0361] ¹H N. M. R. 谱 (400MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计) :0.96(d, J = 6.5Hz :3H) ;0.99(d, J = 6.5Hz :3H) ;1.00-1.15(mt :12H) ;1.29(s :3H) ;1.55-1.95(mt :4H) ;1.96(mt :1H) ;2.13(mt :1H) ;2.24(mt :1H) ;2.76(mt :1H) ;2.85(mt :1H) ;3.03(mt :1H) ;3.39(mt :1H) ;3.80(mt :1H) ;4.01(mt :1H) ;4.57(mt :1H) ;4.72(mt :1H) ;4.75-4.85(mt :2H) ;5.01(JHF = 48Hz :1H) ;5.38(d, J = 9Hz :1H) ;5.50(mt :1H) ;5.81(dd, J = 17 和 1.5Hz :1H) ;5.97(mt :1H) ;6.10(d, J = 15.5Hz :1H) ;6.49(dd, J = 17 和 5Hz :1H) ;7.30-7.50(mt :6H) ;7.63(宽 d, J = 7Hz :2H) ;7.68(宽 d, J = 7Hz :2H) ;8.08(s :1H)。

[0362] 按照下述方式可以制备 (16S)-16-羟基-14-O-(叔丁基二苯基甲硅烷基)原始霉素 II_B :

[0363] 往 22 克 (16S)-16-羟基原始霉素 II_B 在 200 毫升二氯甲烷中的溶液,在 20℃ 氩气气氛下加入 29 毫升二异丙基乙胺、滴加 43.2 毫升叔丁基二苯基氯硅烷和 1.01 克 4-二甲基氨基吡啶。在搅拌 22 小时后,把反应混合物倒入 600 毫升饱和碳酸氢钠水溶液中。倾析水相,每次用 100 毫升二氯甲烷提取两次。合并有机相,用 400 毫升饱和氯化钠水溶液洗涤,硫酸钠干燥,过滤,然后在减压 (2.7 千帕) 下浓缩至干,得到 70.6 克橙色粘稠的油,它在 600 毫升异丙醚中搅拌 16 小时。在过滤与 20℃ 减压 (2.7 千帕) 下干燥后,得到 28 克 (16S)-16-羟基-14-O-(叔丁基二苯基甲硅烷基)原始霉素 II_B,呈玫瑰色固体状,到 133℃ 熔化 (分解)。

[0364] ¹H N. M. R. 谱 (400MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计) :0.95(d, J = 6.5Hz :3H) ;1.00-1.05(mt :9H) ;1.08(s :9H) ;1.40-1.80(mt :3H) ;1.90-2.15(mt :3H) ;2.23(宽 d, J = 14Hz :1H) ;2.75(mt :1H) ;2.83(dd, J = 17 和 11Hz :1H) ;3.10(dd, J = 17 和 2.5Hz :1H) ;3.25(mt :1H) ;3.60-3.75(mt :2H) ;4.49(mt :1H) ;4.56(mt :1H) ;4.60-4.70(mt :2H) ;4.87(mt :1H) ;5.49(mt :1H) ;5.74(dd, J = 17 和 2Hz :1H) ;5.78(d, J = 9Hz :1H) ;5.95(mt :1H) ;6.04(d, J = 16Hz :1H) ;6.41(dd, J = 17 和 4Hz :1H) ;7.30-7.50(mt :6H) ;7.64(dd, J = 7 和 1.5Hz :2H) ;7.69(dd, J = 7 和 1.5Hz :2H) ;8.11(s :1H)。

[0365] 按照下述方式可以制备 (16S)-16-羟基原始霉素 II_B :

[0366] 11.35 克硼氢化钠在 550 毫升二氯甲烷中的悬浮液加热回流 20 分钟。这时在约 30 分钟内滴加 68.6 毫升醋酸,然后在约 45 分钟内滴加 (预先用硫酸钠干燥的)52.75 克原始霉素 IIB 在 230 毫升二氯甲烷中的溶液。反应混合物在回流下搅拌 4.5 小时,然后在

20℃搅拌 16 小时。这时往反应混合物加入 500 毫升二氯甲烷和 1500 毫升水。有机相经倾析后,水相用 500 毫升二氯甲烷提取。合并有机相,其 pH 通过缓慢加入 1000 毫升饱和碳酸氢钠水溶液调节到 8。得到的有机相相继地用 1000 毫升水和 1000 毫升饱和氯化钠水溶液洗涤,然后用 3S 植物炭黑处理,用硫酸钠干燥,过滤并且在减压(2.7 千帕)下浓缩至干,得到 50 克浅黄色固体。往该固体在 900 毫升二氯甲烷中的溶液,在 20℃加入 378 毫升 0.5M 氢氧化铵水溶液。在 20℃搅拌 16 小时后,倾析有机相,用 1000 毫升水,然后用 1000 毫升饱和氯化钠水溶液洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,然后在减压(2.7 千帕)下浓缩至干,得到 46 克淡黄色固体,它用闪式色谱法纯化[(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇梯度,以体积计为 98/2 和 97/3)],得到 31.68 克(16S)-16-羟基原始霉素 II_p,呈带杂色的白色固体状,到 131℃熔化(分解)。

[0367] ¹H N. M. R. 谱(400MHz, CDCl₃, δ, 以 ppm 计):0.96(d, J = 6.5Hz :3H);1.02(d, J = 6.5Hz :3H);1.07(d, J = 6.5Hz :3H);1.70-1.90(mt :3H);1.76(s :3H);1.97(mt :2H);2.12(mt :1H);2.26(宽 d :14.5Hz :1H);2.56(d, J = 3Hz :1H);2.76(mt :1H);2.90(dd, J = 16 和 10Hz :1H);3.08(dd, J = 16 和 3Hz :1H);3.35(mt :1H);3.82(mt :2H);3.99(d, J = 2.5Hz :1H);4.40-4.55(mt :2H);4.65-4.75(mt :2H);5.03(mt :1H);5.65-5.85(mt :3H);6.01(mt :1H);6.21(d, J = 16Hz :1H);6.46(dd, J = 17 和 5Hz :1H);8.13(s :1H)。

[0368] 本发明还涉及含有至少一种必要时呈盐形式或呈与一种或多种相容的和药学可接受的稀释剂或添加剂组合形式的本发明链阳性菌素衍生物的药物组合物。当上述药物组合物还含有至少一种与通式(I)所示一种或多种链阳性菌素组合的 A 类链阳性菌素衍生物或必要时其中一种盐时,本发明还涉及这种组合物。

[0369] 本发明的组合物可以口服、非肠胃道、局部、直肠给药或气雾剂方式使用。

[0370] 作为口服的固体组合物,可以使用片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂或颗粒剂。在这些组合物中,本发明的活性产品一般呈组合形式,该产品与一种或多种惰性稀释剂或添加剂例如蔗糖、乳糖或淀粉混合。这些组合物可以含有除稀释剂之外的其它物质例如润滑剂,像硬脂酸镁或用于控制释放的包衣。

[0371] 作为口服液体组合物,可以使用药学可接受的溶液、悬浮液、乳液、糖浆和酞剂,它们含有如水或石蜡油之类的情性稀释剂。这些组合物还可以含有除稀释剂之外的物质例如润湿剂、甜味剂或芳香剂。

[0372] 非肠道用药物组合物可以是灭菌溶液或乳液。作为溶剂或载体,可以使用丙二醇、聚乙二醇、植物油、特别是橄榄油、可注射用有机酯例如油酸乙酯。这些组合物还可以含有添加剂,特别是润湿剂、等渗剂、乳化剂、分散剂和稳定剂。

[0373] 灭菌过程可以很多方式,例如采用细菌学渗透、辐照或加热完成。它们还可以制成灭菌固体组合物形式,这些组合物可以在使用时溶于灭菌的水中或任何其他可注射的灭菌介质中。

[0374] 局部用药组合物例如可以是脂、软膏、洗剂或气雾剂。

[0375] 直肠用药组合物是栓剂或直肠用胶囊,除活性组分外,它们还含有赋形剂,例如可可油,半合成甘油酯或聚乙二醇。

[0376] 这些组合物还可以是气雾剂。以液体气雾剂形式使用时,这些组合物可以是稳定的灭菌溶液或在使用时溶于不致热的灭菌水、血清或任何其他药学可接受载体中的固体组

合物。以供直接吸入的干气雾剂形式使用时,活性组分被细分并与粒度为 30-80 微米的水溶性固体稀释剂或载体例如含吡喃葡萄糖的葡聚糖、甘露糖醇或乳糖组合。

[0377] 进行人体治疗时,本发明的新链阳性菌素衍生物对治疗细菌源感染是特别有效的。剂量取决于所要求的效果和治疗时间。医生将根据治疗情况、待治疗患者的年龄、体重、感染程度和其他固有因素最适当地估算出剂量。一般地,成人口服用药每天 2 或 3 次剂量为 1-3 克活性组分。

[0378] 下述实施例说明本发明组合物:

实施例

[0379] 根据常规技术制备剂量为 250 毫克活性化合物的具有下述组成的片剂:

[0380] -5 δ -(1-吗啉代基)甲基-5 δ ,5 γ -脱氢原始霉素 I_E 75 毫克

[0381] -原始霉素 II_B 175 毫克

[0382] -赋形剂:淀粉,水合硅胶,糊精,

[0383] 明胶,硬脂酸镁:适量至 500 毫克。