

[19]中华人民共和国专利局

[11]授权公告号

CN 1023017C



[12] 发明专利说明书

[21] 专利号 ZL 89102358

[51]Int.Cl⁵

C07H 17/08

[45]授权公告日 1993年12月8日

[24]颁证日 93.9.26

[21]申请号 89102358.5

[22]申请日 89.4.18

[30]优先权

[32]88.4.18 [33]US [31]182,645

[73]专利权人 伊莱利利公司

地 址 美国印第安纳州

[72]发明人 贾斯旺特·星·吉达

赫伯特·安德鲁·柯斯特

戴维·韦恩·罗伯特逊

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝 马崇德

A61K 31/70

说明书页数: 附图页数:

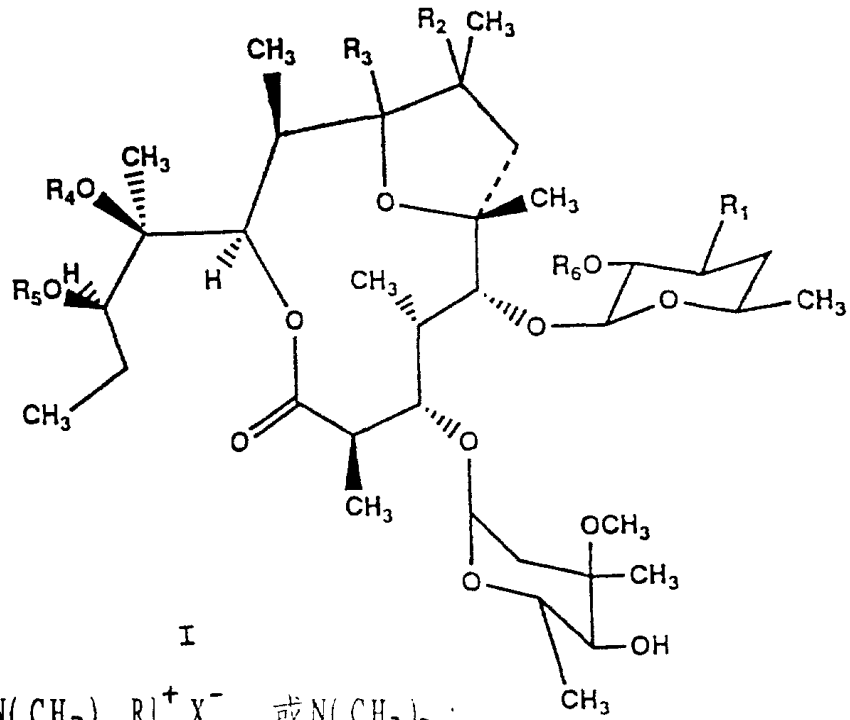
[54]发明名称 制备大环内酯化合物的方法

[57]摘要

本发明公开了制备增强胃肠能动性的 12 元大环内酯化合物的方法。

权 利 要 求 书

1. 制备式(I) 化合物的方法,



式中 R_1 为 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{R}]^+\text{X}^-$, 或 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

R 为 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -链烯基或 C_2-C_4 -炔基;

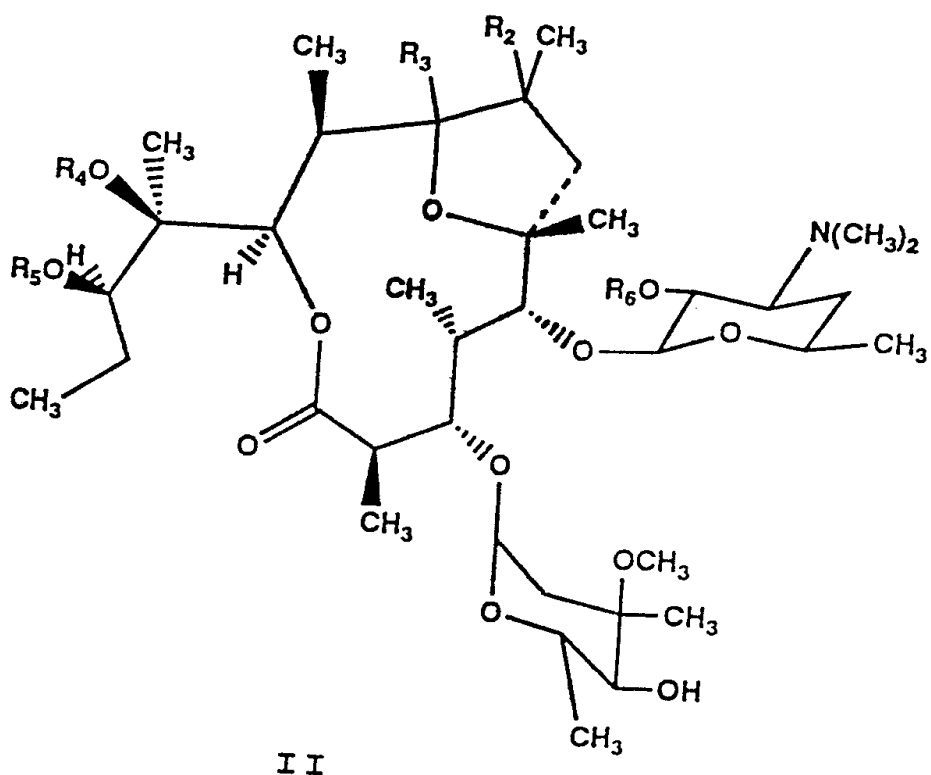
R_2 和 R_3 各为 H , 或一起形成一个键;

R_4 和 R_5 独立地为 H , 或与羰基一起形成一个五元环状碳酸酯;

R_6 为 H ; 和

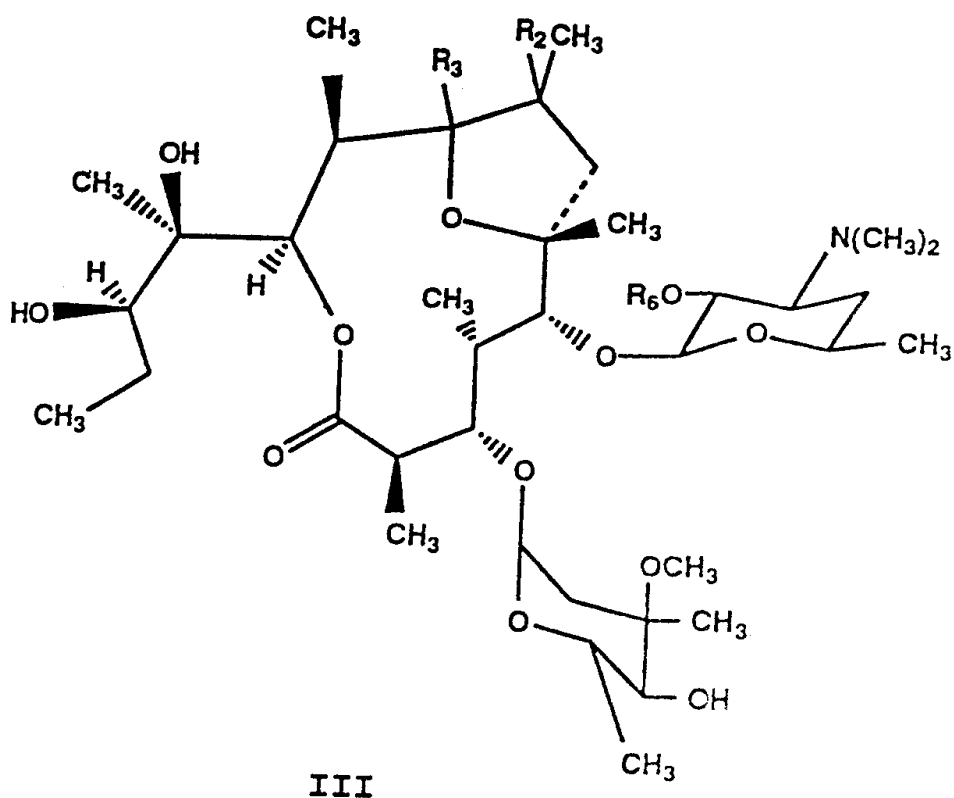
X^- 为卤离子;

该方法包括,(A)使式(II)的大环内酯与式 RX 的烷基化剂反应, 以制备其中 R_1 为其中 R 和 X 的定义如上的 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{R}]^+\text{X}^-$ 的式(I)化合物,



式中 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 如上所定义；或者

(B) 使式(III)的大环内酯与形成碳酸酯的试剂反应，制备其中 R_4 和 R_5 与羰基一起形成五元环状碳酸的式(I)化合物，



式中 R_2 、 R_3 和 R_6 如上所定义；

并且，如果化合物为非盐形式，可任意地将该化合物成盐。

制备大环内酯化合物的方法

本发明涉及制备 12 元大环内酯类化合物的方法。

本发明还涉及含有 12 元大环内酯化合物作为活性组份的新型药物组合物。这些组合物可特别用于治疗动物的胃肠能动性的失调，本发明还公开了试验胃肠能动性失调的新型化合物和方法。

胃肠道以很好的协调方式输送由口咽下的食物到远口方向。输送是通过环肌层的蠕动收缩完成的。输送的协调是由中心和末梢神经输入的结合完成。

在通常的能动方式中的缺陷可造成出现蠕动停止，输送增强，胃肠停滞（例如出现在糖尿病胃轻瘫中的胃肠停滞）或无力性肠梗阻。当低位的食管括约肌紧张度较低时，常常出现的缺陷可造成推入的胃部含有物退回到食管内。这个问题引起了食管炎。

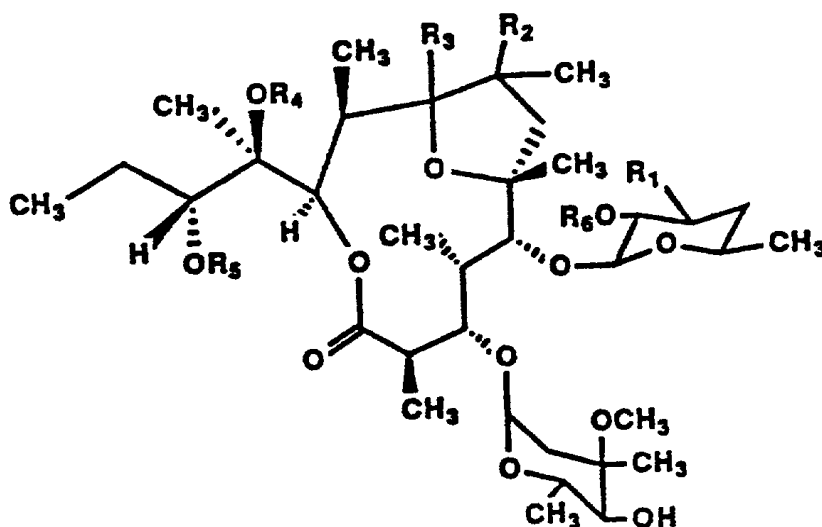
能动性失调的确切病理生理学原因还不清楚。至今，对这种失调合适的治疗也还没有找到。在麻痹的肠内可增强能动性的药剂是不能治疗下列疾病的，这类疾病例如有消化不良、胃轻瘫、胃食管的反流疾病和手术造成的无力性肠梗阻。此外，能动性增强剂（也称为胃促动剂 *gastroprokinetic agents*）便于将诊断的测试设备放在胃肠道内。

目前，在美国仅有邻茴香酰胺，即具有多巴胺 D₂-受体拮抗活性的苯甲酰胺，被允许用来作为治疗能动性的药物。不幸的是邻茴香酰胺具有严重的付作用，它可造成从催乳激素增加到运动障碍的产生等问题。因此，迫切需要一种强的，可选择的，灵验和安全的药物来治疗胃肠能动性失调。

自从将大环内酯类抗菌素引入临床上以来，就知道它们可造成这

部痛性痉挛和腹泻。无论这种付作用对于它们的抗菌作用来说是继发的，还是由于其对胃肠的能动性产生了作用，人们还不知道。Omura等人进行了红霉素的化学改造，企图发现具有改进了促胃动剂性质但抗菌作用很弱的化合物（参见J. Med.Chem. 30(11):1941-1943, 1987 ; J.Antibiotics 38 (11) : 1631-1632 ,1987; Ther.in 21st Cent. Jap. U. S. Cong. Pharm. Sci. abstract #14 , 1987; Interscience Conf. Antimicrob. Agents & Chemotherapy, abstract #1149 , 1985)。Omura 小组报告他们制备的几种化合物具有比红霉素大的胃促动效用。这种化合物最有效的体外活性不能被神经阻断剂（河豚毒素，TTX）或胆碱能蝇碱拮抗药（阿托品）抑制。

本发明提供了可用于治疗胃肠能动性失调的新型的药用组合物，它包括作为活性组份的通式（I）的环缩合大环内酯或其可药用的盐（当 $R_1 = -N(CH_3)_2$ 时）；



(I)

其中： R_4 是 $-N(CH_3)_2$ 或 $-[N(CH_3)_2 R]+X-$ ；

R 是C1-C6-烷基、C2-C6-烯基、C2-C6-炔基、苄基或由1-3个选自氟、氯、C1-C4-烷基、C1-C4-烷氧基、硝基、C1-C4-

烷氧羰基、 $-N(C1-C4-烷基)_2$ 或氰基取代的苄基；

R2和R3分别代表H 或一起形成一个键；

R4和R5各自代表H 或C1-C4-酰基、 或与羰基一起形成五元环状碳酸酯；

R6是H 或C1-C4-酰基；

X-是卤离子，氢氧根离子，羧酸根，硫酸根，磷酸根，硝酸根，C1-C3-烷基磺酸根或芳基磺酸根（例如对甲苯磺酸根或苯磺酸根）。

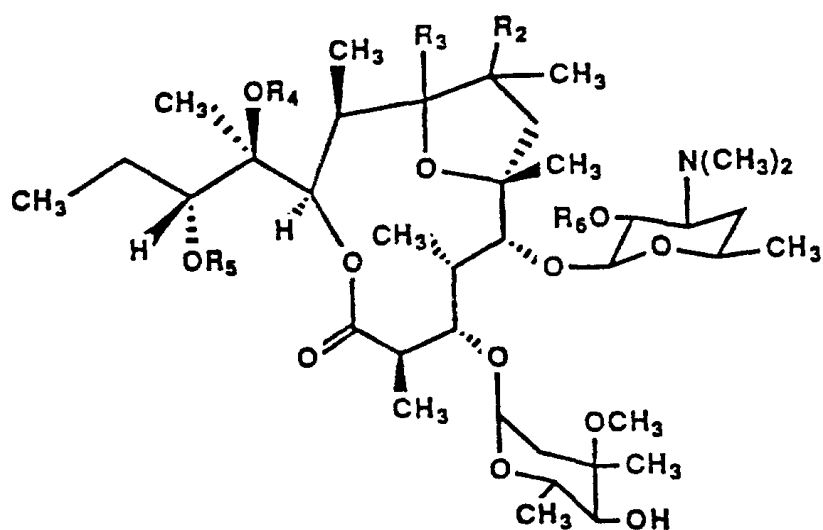
通式(I)的化合物具有与Omura 等人所报导的化合物不同的化学性质和生理性质。通式(I)化合物可通过胆碱能机理增强胃肠的能动性，它主要被正常的肠所利用。这种机理可由下列事实说明，即由通式(I)化合物增强的胃肠能动性可由阿托品（30 μ g/kg）阻滞。此外，这种有效的胃促动剂大环内酯具有所需的最低抗菌活性。

于是，本发明提供了用于治疗胃肠能动性失调的通式(I)化合物。

在另一方面，本发明提供一组新化合物，即通式(I)的化合物，其中 $R_1 = -[N(CH_3)_2R]^+X^-$ 。

本发明还提供了制备其中R1 是 $-[N(CH_3)_2R]^+X^-$ 的通式(I)的大环内酯的方法，它包括：

(A) (1)通式(II)的大环内酯与烷基化剂反应，制得其中R1是 $-[N(CH_3)_2R]^+X^-$ 的化合物；



(II)

并且可选择地进行

(i) 将步骤 (A) (i) 的化合物还原以制得其中 R₁ 是 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{R}^+\text{X}^-$ 并且 R₂ 和 R₃ 各为 H 的通式 (I) 化合物；或者 (B) (i) 还原通式 (II) 大环内酯以制备其中 R₁ 是 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 以及 R₂ 和 R₃ 各为 H 的通式 (I) 的化合物；和/或如果不是以盐的形式, 可选择地盐化此化合物；以及可任选地进行

(ii) 步骤 (B) (i) 的化合物与烷基化剂反应以制备其中 R₁ 是 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{R}^+\text{X}^-$ 和 R₂ 及 R₃ 各为 H 的通式 (I) 化合物。

在此所用术语“烷基”包括含有特定碳原子数的直链, 支链和环状烃基以及其混合物。

术语“烯基”和“炔基”代表含有 1-2 个双键和 / 或叁键的烷基, 双键可以是顺式或反式构型。

术语“C1-C4-酰基”代表由含有 1-4 个碳原子的羧酸衍生的酰基。

术语“卤素”代表氯、溴或碘。

术语“羧酸根”代表有机羧酸的阴离子, 有机羧酸例如有乙酸、琥珀酸、柠檬酸、乳酸、马来酸、富马酸、棕榈酸、胆酸、

pamoic acid、粘酸、D-谷氨酸、D-樟脑酸、戊二酸、乙醇酸、苯二甲酸、酒石酸、甲酸、月桂酸、硬脂酸、水杨酸、甲磺酸、苯磺酸、山梨酸、苦味酸、苯甲酸、肉桂酸等等。

本发明的某些衍生物可形成盐，特别是酸加成盐。这些酸加成盐可用作促胃动剂，并且是本发明的一部分。在另一方面，这些盐可作为例如分离和纯化衍生物的中间体。此外，此盐可改进在水中的溶解性。

有代表性的合适的盐包括用有机酸和无机酸，例如硫酸、氢氟酸、磷酸和上述列出的有机酸通过标准反应形成的盐。

药学所用的酸加成盐是本发明特别好的一组盐。药学所用的酸加成盐是在温血动物化学治疗中有用的盐。

典型的通式(I)化合物示于下表I中。

表I: 典型的通式(I)化合物

化合物号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	X ^c
1	-N(CH ₃) ₂	--db ^a --	H	H	H	----
2	-N(CH ₃) ₂	--db--	--C(=O)- ^b --	H	H	----
3	-N(CH ₃) ₂	H	H	H	H	----
4	-N(CH ₃) ₂	H	H	--C(=O)--	H	----
5	-N(CH ₃) ₃ ⁺	--db--	H	H	H	I
6	-N(CH ₃) ₂ (CH ₂ C≡CH) ⁺	--db--	H	H	H	Br
7	-N(CH ₃) ₂ (CH ₂ CH=CH ₂) ⁺	--db--	H	H	H	Br
8	-N(CH ₃) ₂ [CH ₂ C(CH ₃)=CH ₂] ⁺	--db--	H	H	H	Cl
9	-N(CH ₃) ₂ [(CH ₂) ₃ CH ₃] ⁺	--db--	H	H	H	Br
10	-N(CH ₃) ₃ ⁺	H	H	H	H	I

11	$-N(CH_3)_3^+$	H	H	--C(=O)--	I
12	$-N(CH_3)_3^+$	--db--		--C(=O)--	$\frac{1}{2}SO_4$
13	$-N(CH_3)_2(CH_2C\equiv CCH_3)^+$	--db--		H H	OTs
14	$-N(CH_3)_2(CH_2C\equiv CH)^+$	H	H	H H	OMs
15	$-N(CH_3)_2(CH_2C\equiv CH)^+$	--db--		Ac Ac	OAc
16	$-N(CH_3)_2CH_2Ph^+$	--db--		H H	Br

a: R2和R3一起形成一个键,

b: R4和R5与羰基一起形成一个五员的环状碳酸酯,

c: Ts=甲苯磺酸酯; Ms=甲磺酰酯; 和Ac=乙酸酯。

含有通式(I) 化合物为活性组份和一种或多种其药学可接受的载体的药物组合物也是本发明的一部分。这些药物组合物可制成供治疗或预防胃肠能动性失调所用的口服或胃肠外给药的制剂。

例如, 通式(I) 化合物可与常用的药用载体和赋形剂混合, 并以片剂, 胶囊剂、 弛剂、 悬浮剂、 糖浆剂、 糯米纸囊剂等形式使用。包含本发明化合物的组合物可含有约0. 1-90%(重量) 的活性化合物, 更普通的是约10-30%。

此组合物可含有一般的载体和赋形剂, 例如玉米淀粉或明胶、 乳糖、 蔗糖、 微晶纤维素、 高岭土、 甘露糖醇、 磷酸二钙、 氯化钠和藻酸。在本发明制剂中通常使用的崩解剂包括 croscarmellose sodium、 微晶纤维素、 玉米淀粉、 羟乙酸钠淀粉和藻酸。

片剂粘合剂可含有合金欢、 甲基纤维素、 羧甲基纤维素钠、 聚乙烯吡咯烷酮、 羟丙基甲基纤维素、 蔗糖、 淀粉和乙基纤维素。

可使用的润滑剂包括硬脂酸镁或其它硬脂酸金属化物、硬脂酸、硅流体、滑石、石蜡、油状物和胶体氧化硅。

也可使用香味剂，例如薄荷、冬青油、樱桃香精，等等。

也可按需要加入着色剂，以便制得的制剂外表上更吸引人或有助于辨认产品。

对于静脉内使用，可将化合物的水溶性形式溶解在常用的静脉流体中通过输液给药。可使用的这种流体例如有生理盐水，Ringer氏溶液或5%葡萄糖溶液。

对于肌肉内使用的制剂，此化合物适宜的可溶的盐（例如盐酸盐）的无菌制剂可溶解在药学稀释剂中给药，这种稀释剂例如有注射用水，生理盐水或5%葡萄糖。此化合物合适不溶形式可制成悬浮剂形式给药，此悬浮剂是以水基或药学可用的油基例如长链脂肪酸的酯如油酸乙酯形式存在的。

对于口服使用，特别有用的是固体制剂，例如片剂和胶囊。缓释制剂或包有肠溶衣的制剂也可以被制备。用于儿童和老人时，悬浮剂、喷雾剂和咀嚼片剂特别适用。

另外，本化合物的单位剂量形式可以是化合物在稀释剂中的溶液，该溶液装在与无菌，密封的安瓿中。在单位剂量中化合物的浓度可变化，约1-50%，取决于所用化合物和它的溶解性，以及医师要求的剂量。

在另一方面，本发明提供了治疗动物胃肠能动性失调的方法。所用术语“治疗”表示预防失调和在宿主动物患疾病后治疗失调。此方法包括给动物有效量的本发明化合物。有效剂量一般约为0.02-100mg/kg的化合物或其药学可用的盐。较好的剂量约为0.05-50mg/kg化合物。对于成人，一般日剂量约为50mg-0.5g。

在实施本方法时，化合物可以每日一次剂量或每日多次剂量给药。治疗方案可能要求服药较长时间，例如，几天或几周。每剂药量或给药的总量决定于疾病的性质和严重程度，病人的年龄和身体状况。实施本治疗方法的通用方法是将本化合物口服给药，采用片剂、胶囊剂、悬浮剂、糖浆剂等形式。本化合物也用其它方法给药，例如作为柱剂或通过静脉的肠胃外注入给药。

提供了下列不受限制的实例来说明本发明。

产物纯化是在硅胶上用闪式色谱技术（硅胶为E.Merck 60,230-400目）或Waters500型Prep LC系统进行的。

提纯本发明化合物至薄层层析法（TLC）所要求的均一性，并进行质子NMR谱分析。

制备例1

8,9-脱水-红霉素-6,9-半缩酮

将红霉素(20.0g, 27.3mmol)在冰醋酸(100ml)中的溶液在室温下搅拌1小时。慢慢地分批加入氢氧化钠(5N)。每次加入后，此混合物放置回到室温。沉淀完全后，此混合物用二氯甲烷提取二次。合并的有机层用饱和碳酸氢钠溶液提取，干燥（硫酸钠），过滤并蒸发。粗产物(18.9g)用制备HPLC（二氯甲烷至7%甲醇+0.5%氢氧化铵在二氯甲烷中的线性梯度洗脱）纯化，得到白色固体状的标题产物(13.2g, 68%)。

实例1

化合物1的制备

8,9-脱水红霉素-6,9-半缩酮(10.0g, 14mmol)在甲醇(200mL)中的溶液用碳酸钾(1.9g, 14mmol)处理，此混合物回流90分钟。

在减压下蒸发溶剂，残余物在二

氯甲烷和饱和碳酸氢钠溶液中分配。有机层蒸发，得到9.6g白色泡沫。此泡沫用制备HPLC（二氯甲烷至7%甲醇+0.5% 氢氧化铵在二氯甲烷中的线性梯度洗脱）纯化，得到白色固状的化合物 1(5.4g.54%)
FDMS m/e 715 (M+H)。

实例 2

通式(I) 化合物的活性试验

胃和十二指肠的能动性可用标准方法记录 (P. Bass和J.N. Wiley, Am. J. Physiol. 208: 908-913, 1965)。简述为，任一种性别的雪貂（体重为1.0-1.5Kg）用戊巴比妥(30mg/kg, i.p.) 麻醉。按照需要注射大团剂量(5mg/kg, i.v.)戊巴比妥来保持麻醉。所有动物可通过气管自然呼吸。在颈动脉和静脉插管以记录血压和注入试验物质。用一个热水夹套来保持体温。将腹部切开，以暴露胃和邻近的十二指肠。应变测量计片(R. B. Products. Wisconsin)缝合在胃和十二指肠的浆膜表面上，分别距幽门的近端和远离2厘米。应变测量片可定向地只记录在环肌层产生的力，因为这一肌层的收缩作用可推进咽下的食物。腹腔由一个巾钳(towel clamp) 关闭，应变测量片的输出可记录在一个dynograph纸条带记录仪上。

药物可溶解在50%DMSO中，并每天制备新鲜的。大团注射要快速给药，注射药物后静脉线用1/2cc生理盐水冲洗。各次剂量之间最小时间间隔为5分钟。但是，如果能动性没有回到预处理的水平，可间隔长些，但时间不能超过10分钟。在本试验结束时，动物用大团剂量T-61(1cc) 处死。

大团注射后，一分钟中收缩的次数和幅度可由人工计数。所有反应的幅度是平均的，并可用每分钟产生的张力克记录。没有进行

统计学分析。大多数化合物是以 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 的筛选剂量试验的。但是，可测定出主要化合物的剂量反应曲线。

表II示出在胃的环肌层中代表性通式(I)的化合物对张力产生的影响：

表II：通式(I)化合物对胃肠能动性的影响

化合物 ^a	剂量 (IV, $\mu\text{g}/\text{kg}$)	产生的张力 (g/min.)
红霉素	100	1.40
1	7	1.40
1	10	2.15
1	30	3.45
2	20	2.95
5	10	6.97
6	20	1.80

a: 表I的化合物号。

实例 3

含有通式(I)化合物的典型药物片剂组合物的制备说明如下：

组份	重量份数
化合物 1	250
聚乙烯吡咯烷酮	35
微晶纤维素	35
氢氧化钠 U.S.P.	0.36
磷酸钾	1.32

用0.1份的水掺和各组份并制粒。将干燥的颗粒通过12目筛，并与下列组份合并：

组份	重量份数
化合物 1颗粒	320
柠檬酸钠二水合物	300

硬脂酸镁

5

混合并制片.

实例 4

本例是关于典型含有通式(I) 化合物的静脉用组合物的制备, 制备是将化合物 6溶解在稀的(50%) 的二甲基亚砜中。

实例 5

化合物 2的制备

将红霉素烯醇醚 (500mg , 0.7mmol)和碳酸亚乙酯 (1.0g, 11.4mmol)在1,2-二甲氧基乙烷 (25ml)中的溶液用 K_2CO_3 (500mg, 3.6mmol) 处理。 将得到的混合物加热回流, 同时排出水份。 19小时后, 将碳酸亚乙酯(500mg, 5.7mmol)加入到混合物中, 继续加热 7 小时。 此混合物用 CH_2Cl_2 (50ml)稀释, 用水(3X100ml)提取。 将 CH_2Cl_2 溶液干燥(Na_2SO_4), 并蒸发至干。 残余物在硅胶闪式柱上用色谱法纯化, 用 CH_2Cl_2 至 $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ (92.5:7.5:0.5)1L梯度液洗脱, 然后用 1升后一种溶剂洗脱, 得到二种产物。 92mg高RF产物确定为红霉素烯醇醚的碳酸酯。

第二种产物是化合物 2; 产率为215mg。

IR($CHCl_3$): 1796, 1727 cm^{-1}

1H NMR($CDCl_3$): δ 5.19 (d, H-11), 4.16 (dd, H-13, 与H-3重叠), 1.58 和 1.56 (2s, 8-Me 和d 12-Me)

FDMS: m/e = 741 (M+)

实例 6

化合物 6的制备

向化合物 1 (1.0g , 1.4mmol) 在氯仿 (20ml)中的溶液中加入 12.6ml的80%炔丙基溴 (在甲苯中)。此混合物在25°C下搅拌 3小时,

真空下除去溶剂。残余物溶解在氯仿(5ml)中。加入乙醚直到沉淀完全。用过滤法滤出固体物,并重结晶二次(氯仿/乙醚)。产物在25℃下干燥18小时,得到827mg(70.8%)化合物6,为浅白色粉末。

元素分析[实测值(理论值)]

C: 56.79 (57.55); H: 8.02 (8.21); N: 1.72 (1.68); Br: 9.39 (9.57).

FDMS: m/z^+ 754 (M-Br), 715 (M-炔丙基溴)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz): $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 从 δ 2.26 移至 δ 3.49 (6个质子).

实例 7

化合物 5的制备

用与制备化合物 6的方法相似的方法制备化合物 5,起始物为化合物 1 (200_{mg})和碘甲烷(80 _{μ l}) 在氯仿(2ml)中的溶液。重结晶后,得到85mg(35.4%)产物,为褐色固体。

FDMS: m/z^+ 730(M-I), 715 (M-CH₃I)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz): $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ δ 3.50 (9个质子).