

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07H 17/075

A61K 31/70

A61P 31/04



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00809190.0

[45] 授权公告日 2005 年 8 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 1213055C

[22] 申请日 2000.4.18 [21] 申请号 00809190.0

[30] 优先权

[32] 1999. 4. 19 [33] FR [31] 99/04866

[86] 国际申请 PCT/FR2000/000999 2000.4.18

[87] 国际公布 WO2000/063222 法 2000.10.26

[85] 进入国家阶段日期 2001.12.19

[71] 专利权人 艾文蒂斯药品公司

地址 法国安东尼

[72] 发明人 J·德马西 M·克利赫

B·穆斯基

审查员 韩 涛

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

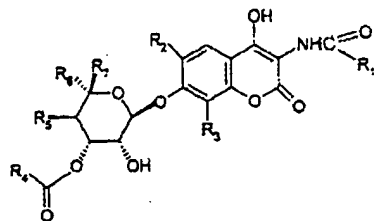
代理人 马崇德 钟守期

权利要求书 4 页 说明书 27 页

[54] 发明名称 核糖取代的新芳族酰胺、其制备方法及其作为药剂的用途

[57] 摘要

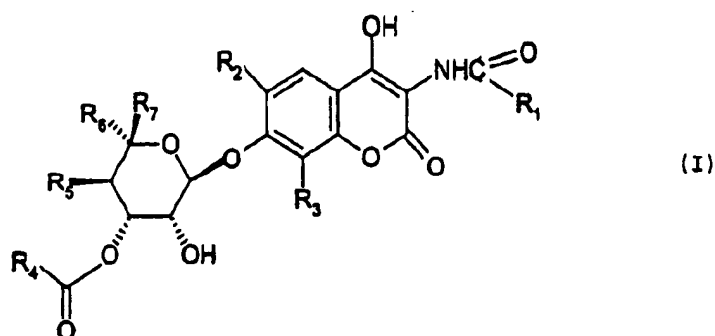
式(I)的化合物; 其中 R_1 = 烷基、烯基或炔基、O-烷基、O-烯基或可选地取代的、可选地间断的O-炔基; R_2 = 氢或卤素; R_3 = 氢、烷基或卤素; R_4 = NHR' 或 $NHOR''$, R' 或 R'' 相同或不同, 代表氢、烷基、烯基或炔基、芳基; R_5 = 氢或O-烷基; R_6 = 烷基或 CH_2-O -烷基; R_7 = 氢或烷基, 或者 R_6 和 R_7 与携带它们的碳一起形成环, 及其与碱的加成盐。式(I)化合物具有抗生性能。



(I)

ISSN 1008-4274

1. 式 (I) 的化合物及其与碱的加成盐:



其中

- 5 R_1 代表被氧原子间断或未间断的、未取代的或者被甲氧亚氨基、吡啶基甲氧基或 (1,2,5-噻二唑-3-基) 氧基取代的、最多含 8 个碳原子的线型、支化或环状的烷基, 或者代表最多含 18 个碳原子的芳基;

R_2 代表氢原子;

- 10 R_3 代表最多含 8 个碳原子的烷基;

R_4 代表 NHR' 或 $NHOR''$ 基团, 其中 R' 或 R'' 相同或不同, 代表最多含 8 个碳原子的线型、支化或环状的烷基或炔基, 或者 R_4 是 5-甲基-1H-吡咯-5-基;

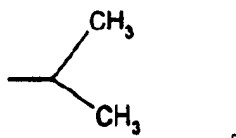
R_5 代表最多含 8 个碳原子的 O-烷基;

- 15 R_6 代表烷基, 其中烷基代表最多含 8 个碳原子的烷基;

R_7 代表氢原子或最多含 8 个碳原子的烷基, 或者 R_6 和 R_7 与携带它们的碳一起形成环戊基。

2. 权利要求 1 所述式 (I) 化合物及其与碱的加成盐, 其中 R_1 代表最多含 4 个碳原子的烷基。

- 20 3. 权利要求 2 所述式 (I) 化合物及其与碱的加成盐, 其中 R_1 代表



4. 权利要求 1 所述式 (I) 化合物及其与碱的加成盐, 其中 R_1 代表苯基。

5. 权利要求 1 至 4 之任一所述式 (I) 化合物及其与碱的加成盐, 其中 R_3 代表甲基。

6. 权利要求 1 至 4 之任一所述式 (I) 化合物及其与碱的加成盐, 其中 R_5 代表 OCH_3 基团。

5 7. 权利要求 1 至 4 之任一所述式 (I) 化合物及其与碱的加成盐, 其中 R_6 和 R_7 代表甲基。

8. 权利要求 1 至 4 之任一所述式 (I) 化合物及其与碱的加成盐, 其中 R_6 和 R_7 代表乙基。

9. 权利要求 1 至 4 之任一所述式 (I) 化合物及其与碱的加成盐, 10 其中 R_4 代表 $NH-O-CH_2-C\equiv CH$ 基团。

10. 权利要求 1 所述式 (I) 化合物及其与碱的加成盐, 其命名如下:

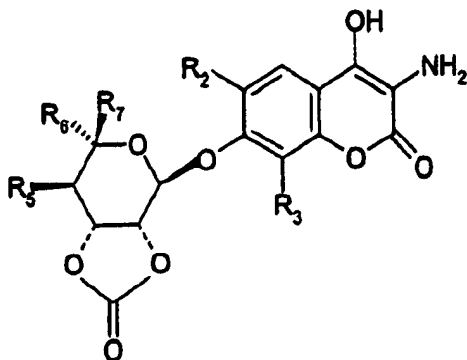
8-羟基-7-[4-羟基-8-甲基-2-氧代-3-(苯甲酰氨基)-2H-1-苯并吡喃-7-基]氧基-10-甲氧基-6-氧杂螺[4, 5]-癸烷-9-基的[7R-(7 α , 8 β , 9 β , 15 10 α)]-(2-丙炔氧基)-氨基甲酸酯。

11. 权利要求 1 所述式 (I) 化合物及其与碱的加成盐, 其命名如下:

8-羟基-7-[4-羟基-8-甲基-3-[(2-甲基-1-氧代-丙基)氨基]-2-氧代-2H-1-苯并吡喃-7-基]氧基-10-甲氧基-6-氧杂螺[4, 5]-癸烷-9-基的[7R-20 (7 α , 8 β , 9 β , 10 α)]-(2-丙炔氧基)-氨基甲酸酯。

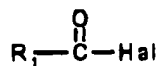
12. 含有权利要求 1-11 中任一项所定义的式 (I) 化合物及其与碱的加成盐作为活性成分的药物组合物。

13. 权利要求 1 所述式 (I) 化合物的制备方法, 特征在于使式 (II) 的化合物:



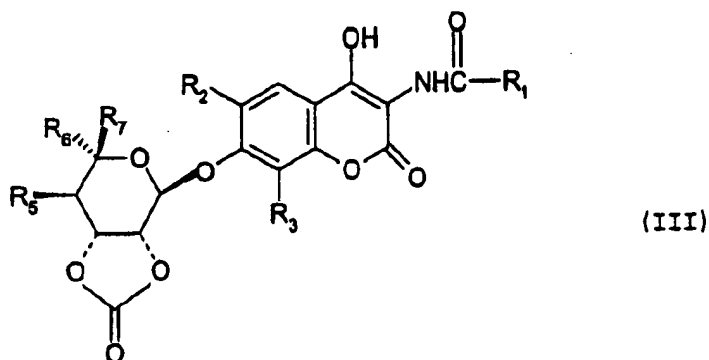
(II)

其中各取代基如权利要求 1 所定义，
与下式化合物作用：



其中 R_1 如权利要求 1 所定义，Hal 代表卤原子，

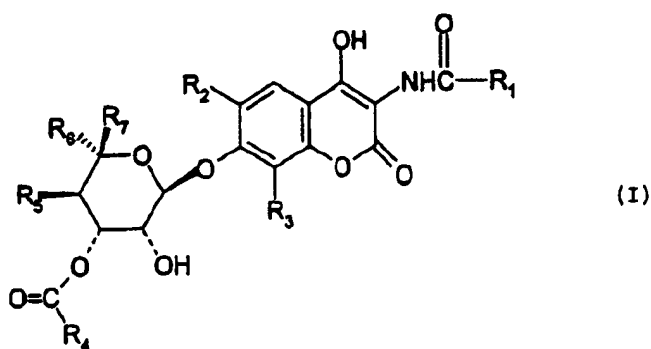
5 得到式 (III) 的化合物：



其中各取代基如权利要求 1 所定义，
使之与下式化合物：

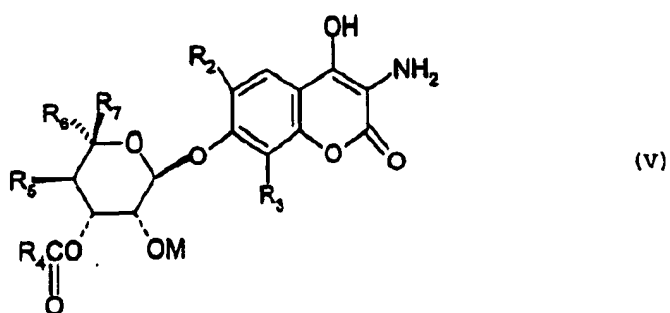


10 其中 R_4 如权利要求 1 所定义，
作用得到式 (I) 的化合物：



14. 权利要求 13 所述式 (III) 的化合物，其中不包括 R_2 为 H、 R_3 为 CH_3 、 R_5 为 OCH_3 、 R_6 和 R_7 为 CH_3 、 R_1 为取代芳基的式 (III) 化合物。

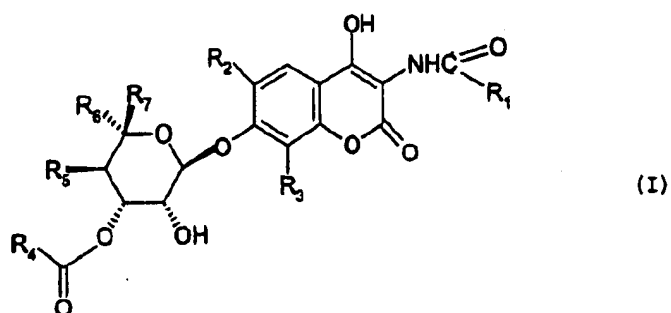
15 15. 权利要求 1 所述式 (I) 化合物的制备方法，特征在于使式 (V) 的化合物：



其中所述取代基如权利要求 1 所定义, M 代表羟基的保护基,
与下式化合物作用:



- 5 其中 R_1 如权利要求 1 所定义, Ha1 代表卤原子,
然后经与释放 OH 功能团的试剂作用得到相应的式 (I) 化合物:



16. 权利要求 15 所述式 (V) 化合物。

核糖取代的新芳族酰胺、其制备方法及其作为药剂的用途

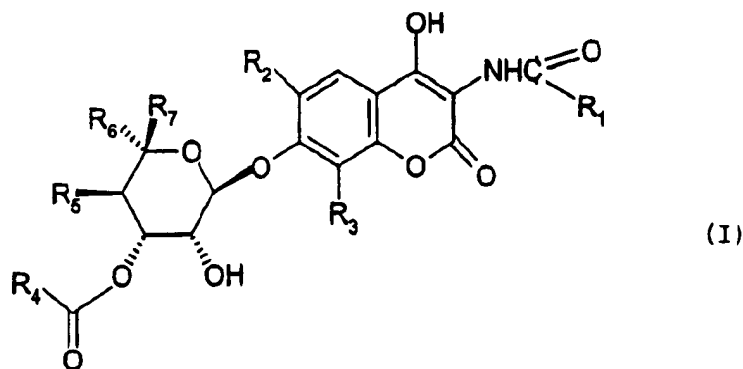
5 技术领域

本发明涉及核糖取代的新芳族酰胺、其制备方法及其作为药剂的用途。

发明内容

本发明主题之一是式(1)的化合物及其与碱的加成盐：

10



其中

R_1 代表可选地被一或多个卤原子取代、可选地被氧、硫或氮原子间断的最多含 8 个碳原子的线型、支化或环状的烷基、烯基或炔基、
15 0-烷基、0-烯基或 0-炔基，最多含 18 个碳原子的可选地取代的芳基或芳烷基，可选地取代的单环或多环、芳族或非芳族杂环基， NH_2 、 $NHalc_1$ 或 $NH0alc_2$ 基团， alc_1 和 alc_2 代表最多含 8 个碳原子的烷基；

R_2 代表氢原子或卤原子；

R_3 代表氢原子、最多含 8 个碳原子的烷基或卤原子；

20 R_4 代表 NHR' 或 $NHOR''$ 基团，其中 R' 或 R'' 相同或不同，代表氢原子、最多含 8 个碳原子的线型、支化或环状的烷基、烯基或炔基、最多含 14 个碳原子的可选地取代的芳基；

R_5 代表氢原子或最多含 8 个碳原子的 0-烷基；

25 R_6 代表烷基或 CH_2 -0-烷基，其中烷基代表最多含 8 个碳原子的烷基；

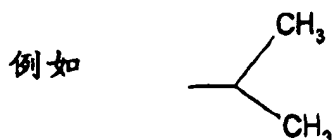
R_7 代表氢原子或最多含 8 个碳原子的烷基，或者 R_6 和 R_7 与携带它

们的碳一起形成环。

作为碱的例子可提及与胺如精氨酸、赖氨酸、 Na^+ 、 K^+ 、 NH_4^+ 、 $\text{N}(\text{alc})_4^+$ 离子形成的盐，alc代表最多含8个碳原子的烷基。

所述取代基的定义中：

- 5 - 所述烷基、烯基或炔基优选为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、癸基或十二烷基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、环丁基、环戊基或环己基，
 - 所述卤素优选为氟或氯、或溴，
 - 所述芳基优选为苯基。
- 10 更特别地，本发明主题是其中 R_1 代表最多含4个碳原子的烷基，



基团的式(I)化合物，其中 R_1 代表苯

基的式(I)化合物，其中 R_2 代表氢原子的式(I)化合物，其中 R_3 代表甲基的式(I)化合物，其中 R_5 为 OCH_3 基的式(I)化合物，其中 R_6 和 R_7 代表甲基或乙基的式(I)化合物，以及其中 R_6 和 R_7 与携带它们的碳一起形成环戊基的式(I)化合物。

本发明优选化合物中，可提及其中 R_4 代表 $\text{NH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ 基团的式(I)化合物。

本发明具体的主题是其制备在后面实验部分中给出的化合物，特别是实施例10和11的产品。通式(I)的产品对厌氧性革兰氏阳性菌如葡萄球菌、链球菌、肺炎球菌、肠球菌、李司忒氏菌属有极好的抗菌活性。

因此，本发明化合物可用作治疗细菌敏感性感染，尤其是葡萄球菌感染的药物，诸如葡萄球菌败血症、恶性面部或皮肤葡萄球菌感染、脓性皮炎、脓毒性或化脓创伤、疖、炭疽、蜂窝织炎、丹毒和痤疮等葡萄球菌感染，诸如流感初或流感后急性咽炎、支气管肺炎、肺化脓等葡萄球菌感染，诸如急性咽炎、耳炎、鼻窦炎、猩红热等链球菌感染，

诸如肺炎、支气管炎和白喉等肺炎球菌感染。本发明产品还对诸如流感嗜血杆菌等细菌所引起的感染有活性。

因此，本发明的主题是作为药物的式(I)化合物及其药学可接受的盐。

- 5 更特别地，本发明主题是作为药物的前面作为优选化合物的所述化合物。

本发明的主题还涉及含有至少一种上述药物作为活性成分的药物组合物。

- 10 这些组合物可通过口腔、直肠、肠胃外途径给药或通过局部途径给药，如在皮肤和粘膜上局部涂敷，但优选的给药途径是口腔或可注射途径。

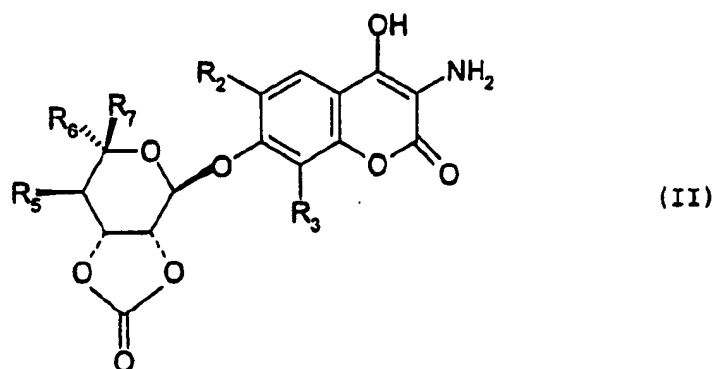
- 15 它们可以是固体或液体，以人用药中常用的药剂形式存在，例如普通或糖衣片、胶囊、颗粒、栓剂、可注射制剂、软膏、乳膏、凝胶；按常用方法制备。所述活性成分可与这些药物组合物中常用的赋形剂如滑石、阿拉伯胶、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、可可脂、水性或非水性载体、动物或植物源的脂肪物质、石蜡衍生物、甘醇、各种润湿、分散或乳化剂、防腐剂混合。

这些组合物也可以打算临时溶于适合载体如不致热无菌水中的粉末形式存在。

- 20 给药剂量随被治疗的疾病、患者、给药途径和所述产品而不同。例如，对于所述优选产品而言，成人通过口服或可注射途径，剂量可在每天50mg和3000mg之间。

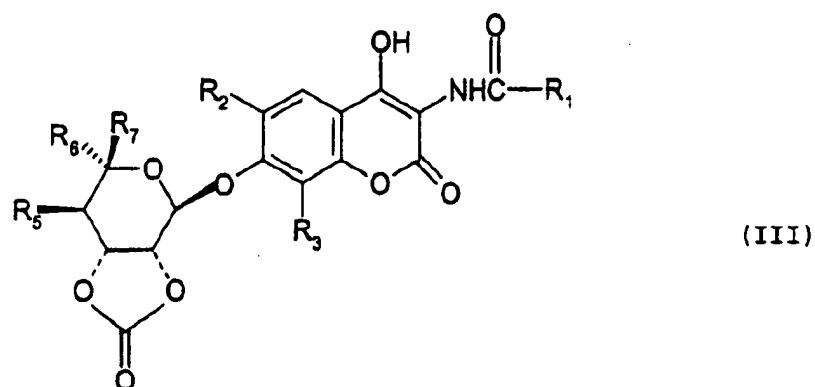
本发明主题之一是式(I)化合物的制备方法，特征在于使式(II)的化合物：

25



与式 $R_1-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Hal}$ 化合物 (其中 R_1 如前面所定义, Hal 代表卤原子)

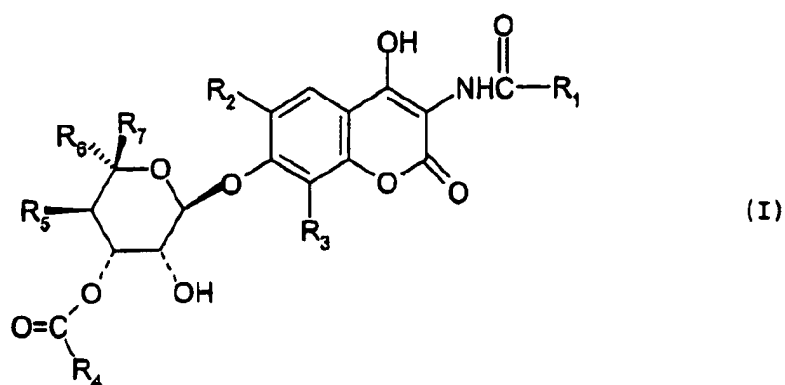
作用得到式 (III) 的化合物:



5 使之与下式的化合物

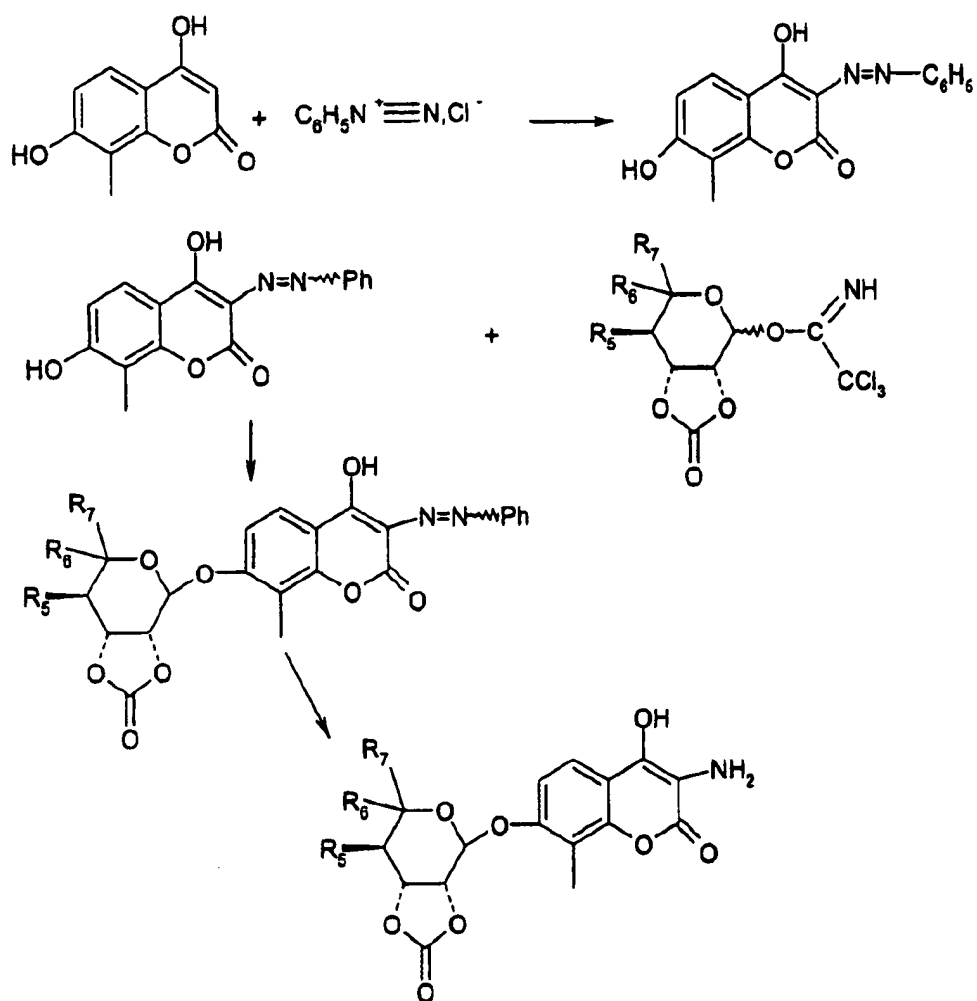


作用得到式 (I) 的化合物:



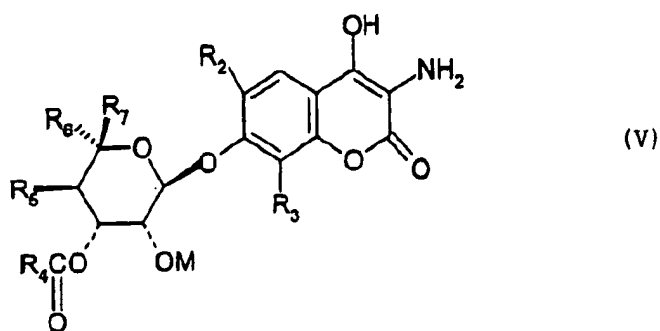
10 本发明的主题还涉及作为新化学产品的式 (II) 和 (III) 的化合物。一优选实施方案中, Hal 为氯原子。

作为本发明方法原料的式 (II) 化合物可如后面试验部分中所述制备。试验部分中所述式 (II) 化合物的制备如下所示:



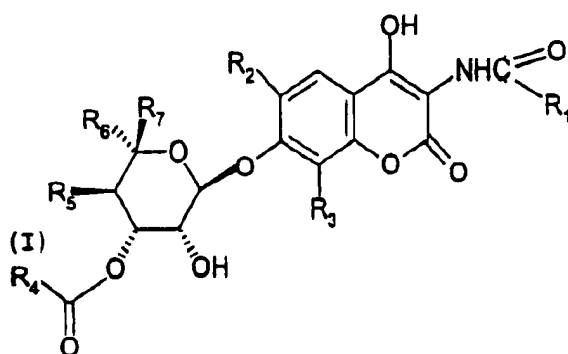
5

本发明的主题还涉及一种方法，特征在于使式 (V) 的化合物：



(其中所述取代基如前面所定义, OM 代表被保护的羟基)
与式 R_1COHa1 化合物 (其中 R_1 如前面所定义, Ha1 代表卤原子) 作用,
然后经释放 OH 官能团的试剂作用得到相应的式 (I) 化合物:

5



作为原料的式 (V) 化合物是新产品, 它本身也是本发明的主题。

式 (V) 化合物可按试验部分中所述方法制备。所述试验部分可
举例说明如下。

10 制备 1: 4, 7-二羟基-8-甲基-3-(苯基偶氮)-2H-1-苯并吡喃-2-
酮

步骤 A: C_6H_5 , $N^+ \equiv N$, Cl^-

在 $10^\circ C$ 下将 30.86ml 苯胺加至 138ml 36% 盐酸溶液中。加入含
23.32g 亚硝酸钠和 123ml 水的溶液, 同时使温度保持在 0 和 $5^\circ C$ 之间。

15 使所得溶液在 $5^\circ C$ 保持 45 分钟。所得产品原样在下面使用。

步骤 B: 4, 7-二羟基-8-甲基-3-(苯基偶氮)-2H-1-苯并吡喃-2-
酮

将 33.75g 4, 7-二羟基-8-甲基-2H-1-苯并吡喃-2-酮加至 1.1 升
乙醇中。加入 138.3g 乙酸钠, 然后加入 150ml 步骤 A 中制备的产品。

将反应混合物搅拌 30 分钟，加入 460ml 水。再搅拌 1 小时。所得产品用水或甲基氰漂洗，再用乙醚漂洗。干燥后得到 87.34g 所要产品。

制备 2: 6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基-L-来苏 (lyxo)-吡喃己糖的环 2, 3-碳酸酯和 1-(2, 2, 2-三氯乙亚胺酸酯(éthanimidate))

5 步骤 A: 6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基-L-来苏-吡喃己糖环 2, 3-碳酸酯

将 50g 6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基-L-来苏-吡喃己糖加至 2 升 1, 2-二氯乙烷中。加入 44.3g 羰基二咪唑。使反应介质回流 3 小时 30 分钟，使之返回环境温度，然后浓缩。得到 120g 产品，在二氧化硅 (silice) 用二氯甲烷/丙酮混合物 9-1 洗脱进行色谱分离。得到 23.19g 所要产物。

步骤 B: 6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基-L-来苏-吡喃己糖的环 2, 3-碳酸酯和 1-(2, 2, 2-三氯乙亚胺酸酯)

15 将 276mg 碳酸铯、18.17g 步骤 A 中制备的产物和 16ml 三氯甲基氰加至 250ml 二氯甲烷中。将反应混合物搅拌 3 小时。加入 7ml 三氯甲基氰。搅拌 1 小时，所得产品用环己烷/乙酸乙酯混合物 (5-5) 洗脱，干燥。得到 27.01g 所要产品。

具体实施方式

20 实施例 1: N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-环丙酰胺的环丙基-氨基甲酸 3'-酯

步骤 A: 7-[(2, 3-O-羰基-6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-3-(苯基偶氮)-2H-1-苯并吡喃-2-酮

25 将 36.7g 制备 1 的产品和 25g 制备 2 的产品加至 500ml 二氯甲烷中。加入 1.2ml BF_3 , Et_2O 。在 20℃ 下搅拌 20 小时。加入 100ml 水，然后搅拌，过滤，离心。沉淀物用二氯甲烷洗涤，离心，有机相用水洗涤，混合，干燥，浓缩。加入 500ml 乙醚。在 20℃ 下搅拌 1 小时，在 0℃ 下搅拌 15 分钟。将反应介质分离，用乙醚漂洗和洗涤。得到 30g 所要产物 (71%)。

步骤 B: 3-氨基-7-[(2, 3-O-羰基-6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2H-1-苯并吡喃-2-酮

将 30ml 水、1.8g 乙酸钠和 1.7g 连二亚硫酸盐加至含 1.5g 前一步骤的产品和 15ml 乙醇的悬浮液中。使反应介质回流 30 分钟，然后在回流下保持 10 分钟。过滤反应介质，然后使之达到 20℃，再冷却至 0℃，然后分离，浸入乙醚中，分离，干燥。得到所要产品 (858mg)。

- 5 步骤 C: N-[7-[(2, 3-O-羰基-6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-环丙烷甲酰胺

- 10 将 20ml 乙酸乙酯加至 1g 前一步骤的产品中。将反应介质用刮勺研成粉。加入 250mg 吡啶。再加入 256mg 环丙烷甲酰氯。在 20℃ 下搅拌 1 小时 30 分钟。用 100ml 乙酸乙酯和 50ml 水稀释。将反应介质离心，用酸式碳酸钠洗涤，水洗，再用盐酸洗涤，然后干燥，过滤，浓缩。所得产物在二氧化硅上用己烷/乙酸乙酯混合物 (1-1) 洗脱进行色谱分离。得到所要产品。

- 15 步骤 D: N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-环丙烷甲酰胺的环丙基-氨基甲酸 3'-酯

- 20 将 82 μ l 环丙胺和 283 μ l 1, 8-二氮杂双环 [5, 4, 0] 十一碳-7-烯加至含 453mg 前一步骤的产物和 10ml DMF 的溶液中。在 20℃ 下搅拌 20 小时。倒入磷酸一钠的稀溶液。用乙酸乙酯萃取，然后水洗，干燥，过滤，浓缩。得到 563mg 产品，将其用庚烷/乙酸乙酯混合物 30-70 洗脱进行色谱分离。用甲醇洗脱，得到 312mg 产品，浸入乙酸乙酯/甲醇混合物 8-2 中。分离，然后浓缩，得到 113mg 所要产物。Rf=0.18 庚烷/乙酸乙酯 30-70。

- 25 实施例 2: N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-环丙烷-甲酰胺的 (1-甲基乙氧基)-氨基甲酸 3'-酯

- 30 将 102mg 氢化钠加至含 237mg 盐酸异丙氧胺 (isopyloxyamine) 和 7.5ml DMF 的悬浮液中。在 20℃ 下搅拌 1 小时。加入 0.25ml 三乙胺和实施例 1 的步骤 C 中制备的产品。将反应介质在 50℃ 加热 3 小时，加入 150mg DMAP，使温度保持在 50℃ 下过夜。加入 150mg DMAP 和 132mg 盐酸异丙氧胺。

在 50℃ 搅拌 20 小时。使反应介质降至 20℃，然后倒入冰冷的盐

酸标准溶液中，用乙酸乙酯萃取，水洗，干燥，过滤，浓缩。得到 253mg 产品，将其在二氧化硅上用庚烷/乙酸乙酯混合物 3-7 洗脱进行色谱分离。得到 48mg 所要产品， $R_f=0.15$ 。

5 实施例 3: N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-环丙烷-甲酰胺的(2-丙炔氧基)-氨基甲酸 3'-酯

10 将 1.0ml 3M LiClO_4 的 Et_2O 溶液加至含 302mg 实施例 1 步骤 C 中制备的产品和 5ml 乙醚的悬浮液中。将混合物研碎，然后在超声下放置 15 分钟。搅拌 5 小时，加入 15ml $\text{LiClO}_4/\text{Et}_2\text{O}$ 溶液。将反应介质在 20℃ 下搅拌 16 小时，用乙酸乙酯稀释，水洗，然后干燥，过滤，浓缩。得到 365mg 产品，将其在氧化硅上用甲醇/乙酸乙酯混合物 40-60 洗脱进行色谱分离。得到 36mg 所要产品。

通过如上操作，得到以下产品：

15 - N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-苯乙酰胺的(1-甲基乙氧基)-氨基甲酸 3'-酯

- N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-苯乙酰胺的乙氧基-氨基甲酸 3'-酯

20 - N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-2, 2-二甲基-3-乙烯基-环丙酰胺的(1R-反式)乙氧基-氨基甲酸 3'-酯

25 - N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-苯乙酰胺的环丙基-氨基甲酸 3'-酯

- N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-苯丙酰胺的环丙基-氨基甲酸 3'-酯

30 - N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-苯丙酰胺的(1-甲基乙氧基)-氨基甲酸 3'-酯

- N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基)

氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-2-甲基-丙酰胺的
丁氧基-氨基甲酸 3'-酯

- N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基)
氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-2-甲基-丙酰胺的
5 丙氧基-氨基甲酸 3'-酯

- N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基)
氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-环丁酰胺的环丙
基-氨基甲酸 3'-酯

- 制备 3: 3-氨基-7-[[6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基-3-O-[[(2-丙
10 炔氧基) 氨基] 羧基]-2-O-[(四氢-2H-吡喃-2-基) 氧基]- α -L-来苏-
吡喃己糖基]氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-2-酮

步骤 A: 7-[[6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基-2-O-[(四氢-2H-吡喃-
2-基) 氧基]-3-O[(三乙基甲硅烷基) 氧基]- α -L-来苏-吡喃己糖基]
氧基]-4-羟基-8-甲基-2H-1-苯并吡喃-2-酮

- 15 在减压下在钯/碳存在下使 28.0g 后面制备的产品 P 氢化。滤去
钯，用 THF 漂洗，然后在减压下浓缩。所得 32.48g 产品，在二氧化
硅上用己烷/乙酸乙酯混合物 6-4 洗脱纯化。

- 步骤 B: 7-[[6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基-2-O-[(四氢-2H-吡喃-
2-基) 氧基]-3-O[(三乙基甲硅烷基) 氧基]- α -L-来苏-吡喃己糖基]
20 氧基]-4-羟基-8-甲基-3-(苯基偶氮) 2H-1-苯并吡喃-2-酮

- 将 3.54g 苯胺加 0℃ 的 143ml 盐酸标准溶液中。在 0℃ 下搅拌 15
分钟，加入含 2.9g 亚硝酸钠和 30cm³ 水的溶液。加入含 14.39g 乙酸
钠和 150ml 水的溶液。搅拌 15 分钟，然后加入含前一步骤的产品和
150ml 乙醇的溶液。在 0℃ 下搅拌 15 分钟，加入 300ml AcOEt。离心
25 反应介质，用酸式磷酸钠洗涤，干燥，浓缩。得到 34g 产品，在二氧
化硅上用己烷洗脱，然后用己烷/乙酸乙酯混合物 60-40 洗脱，通过
色谱法提纯。得到 17.55g 产品。

- 步骤 C: 7-[[6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基-2-O-[(四氢-2H-吡喃-
2-基) 氧基]- α -L-来苏-吡喃己糖基]氧基]-4-羟基-8-甲基-3-(苯基
30 偶氮)-2H-1-苯并吡喃-2-酮

将 57.5ml Bu₄NF 在 THF 中的摩尔溶液加至含前一步骤中制备的产
品于 400ml THF 的溶液中。在 0℃ 下搅拌 5 小时。将反应介质用 NaH₂PO₄

的饱和溶液洗涤，透析，浓缩，干燥。得到 34g 产品，在氧化硅上用己烷 60 AcOEt 40 洗脱，通过色谱法提纯。得到 17.55g 所要产品。

步骤 D: 7-[[6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基-3-O-[(2-丙炔氧基)-氨基]羰基]-2-O-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]- α -L-来苏-吡喃己糖基]氧基]-4-羟基-8-甲基-3-(苯基偶氮)-2H-1-苯并吡喃-2-酮

a) 在 0℃ 下使 17.55g 前一步骤的产品溶于 250ml 二氯甲烷中。加入 9.62g DMAP 和 9g 对硝基苯酚氯甲酸酯。搅拌 1 小时，加入 1.40g 对硝基苯酚氯甲酸酯。在减压下浓缩。

b) 在 0℃ 氮气下的第二个烧瓶中，使盐酸炔丙氧基胺悬浮于 250ml DMF 中。加入 6.7g 氢化钠。将反应混合物搅拌 1 小时，然后使加至上述溶液中的步骤 a) 中制备的产品溶解于 0℃ 的 250ml DMF 中。将反应介质搅拌 1 小时，然后倒入酸式磷酸钠水溶液和乙醚的混合物中，过滤，用乙醚洗涤，干燥。得到 16.06g 所要产品。

步骤 E: 3-氨基-7-[[6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基-3-O-[(2-丙炔氧基)-氨基]羰基]-2-O-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]- α -L-来苏-吡喃己糖基]氧基]-4-羟基-8-甲基-2H-1-苯并吡喃-2-酮

使含 16g 前一步骤的产品、22.7g 连二亚硫酸钠、10.7g 乙酸钠、400ml 水和 90ml 乙醇的悬浮液浸入 85℃ 的油浴中。将反应介质搅拌 60 分钟，然后过滤。滤出液在冰浴中保持 2 小时，然后分离，所得晶体用水洗涤。干燥后，得到 10.26g 所要产品。

产品 P: 7-[[6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基-2-O-(四氢-2H-吡喃-2-基)-3-O-(三乙基甲硅烷基)- α -L-来苏-吡喃己糖]氧基]-4-(二苯基甲氧基)-8-甲基-2H-1-苯并吡喃-2-酮

步骤 A: 4-(二苯基甲氧基)-8-甲基-7-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2H-1-苯并吡喃-2-酮

将 55g 4-羟基-8-甲基-7-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2H-1-苯并吡喃-2-酮加至 40℃ 的 250ml 无水二甲基甲酰胺中，滴加含 58.3g 二苯基重氮甲烷和 250ml DMF 的溶液。所述滴加过程在温度保持在 40℃ 的情况下进行 3 小时。再分几次加入 3g 二苯基重氮甲烷，在 40℃ 下搅拌 1 小时。将反应介质倒入 2 升硫醚中。将所述有机溶液用碳酸氢钠水溶液洗涤，用苏打 (0.1M) 溶液洗涤，用水洗涤，用盐水洗涤，然后蒸干。残余物在异丙基醚-己烷混合物 (1-2) 中搅拌，然后分离，

使不溶部分干燥。得到 20.5g 所要产品。

CCM CH_2Cl_2 -AcOEt (95-5). Rf=0.44

步骤 B: 4-(二苯基甲氧基)-7-羟基-8-甲基-2H-1-苯并吡喃-2-酮

- 5 将 35ml 0.9M 盐酸的甲醇溶液加至含 20g 步骤 A 的产品、100ml 二氯甲烷和 100ml 甲醇的混合溶液中。在环境温度下搅拌 2 小时，使溶剂蒸发掉。残余物分散在冷却至 0℃ 的无水乙醇中。分离出不溶部分，然后用冰冷的乙醇漂洗，然后用硫醚漂洗，干燥。得到 15.53g 产品，使之分散在醚中，分离，干燥。得到 14.54g 所要产品。

10

RMN ^1H MHz, CDCl_3 , ppm)

δ 2.31(s, 3H), 5.62(s, 1H), 6.35(s, 1H), 6.78(d, 1H, $J=$ Hz), 7.75(d, 1H, $J=$ Hz), 6.99 - 7.10(m, H), 7.30 - 7.42(m, H).

步骤 C: 7-[[6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基]氧基]-4-(二苯基甲氧基)-8-甲基-2H-1-苯并吡喃-2-酮

- 15 使 91.13g 步骤 B 的产品、58.6g 6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基-L-来苏-吡喃己糖和 80g 三苯基膦在 900ml 二氯甲烷中的混合物冷却至 0℃。滴加 60ml 偶氮二羧酸二异丙酯。在环境温度下搅拌 1 小时。加入 34g 三苯基膦和 25ml 偶氮二羧酸二异丙酯。在环境温度下搅拌 1 小时。加入 34g 三苯基膦和 25ml 偶氮二羧酸二异丙酯，在环境温度下搅拌 12 小时。将反应介质真空浓缩，然后用甲苯/异丙醇混合物
- 20 (95-5) 洗脱进行色谱分离。将所述馏分合并，使溶剂蒸发，从异丙醚中重结晶，得到 86.33g 所要产品。

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm)

δ 1.13(s, 3H), 1.37(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.69(s, 1H), 2.79(s, 1H), 3.38(d, 1H, $J=$ 10 Hz), 3.60(s, 3H), 4.24(m, 1H), 4.28(m, 1H), 5.56(s, 1H), 5.64(d, 1H, $J=$ 1.5 Hz), 6. (s, 1H), 7.18(d, 1H), 7.81(d, 1H), 7.39(m, 10H).

- 25 步骤 D: 7-[[6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基-3-O-(三乙基甲硅烷基)- α -L-来苏-吡喃己糖]氧基]-4-(二苯基甲氧基)-8-甲基-2H-1-苯并吡喃-2-酮

- 将 26.6g 咪唑和 70.15ml 二异丙基乙胺加入已冷却至 0℃ 的含 80g 前一步骤的产品和 600ml 二氯甲烷的溶液中。滴加 33.5ml 三乙基甲硅烷基氯。在环境温度下搅拌 1 小时。将反应介质用磷酸二氢钠 (1M) 水溶液洗涤, 用水洗涤, 然后用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩。得到 98.58g 产品, 在二氧化硅上用二氯甲烷/丙酮混合物 (0.8 至 1%) 洗脱, 通过色谱法提纯。得到 46.5g 所要产品。

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃-d₆, ppm)

δ 0.60 (q, _H, J= _{Hz}), 0.74 (q, _H, J= _{Hz}), 0.97 (t, _H, J= _{Hz}), 1.00 (t, _H, J= _{Hz}), 1.10 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.24 (s, 2H), 2.74 (s, 1H), 3.31 (d, 1H, J= _{Hz}), 3.54 (s, 3H), 4.07 (m, 1H), 4.29 (dd, 1H, J= Hz), 5.50 (s, 1H), 5.65 (d, 1H, J= Hz), 6.35 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, J=Hz), 7.81 (d, 1H, J=Hz), 7.40 (m).

- 步骤 E:** 7-[[6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基-2-O-(四氢-2H-吡喃-2-基)-3-O-(三乙基甲硅烷基)-α-L-来苏-吡喃己糖]氧基]-4-(二苯基甲氧基)-8-甲基-2H-1-苯并吡喃-2-酮

- 将 19ml 二氢吡喃和 400mg APTS 加至含 67g 前一步骤的产品和 1 升二氯甲烷的溶液中。在环境温度下搅拌 40 分钟, 加入 300mg APTS。30 分钟后, 加入 100mg APTS, 然后再加入 100mg APTS。再搅拌 20 分钟, 然后加入碳酸氢钠细粉。搅拌 10 分钟, 然后将反应介质用己烷/乙酸乙酯混合物 (1-2) 稀释, 用水洗涤, 再用盐水洗涤, 然后过滤, 使溶剂蒸发。所得产品用庚烷/乙酸乙酯混合物 (4-1) 洗脱进行色谱分离。得到 77.9g 所要产品。

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm)

- δ 0.64 (q, _H, J= _{Hz}), 0.73 (q, _H, J= _{Hz}), 0.95 - 1.32 (_H), 2.25 (s, _H), 2.27 (s, _H), 3.30 (d, _H, J= Hz), 3.4 (d, _H, J= Hz), 3.50 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.53 (s, _H), 3.54 (s, _H), 4.04 - 4.15, 4.36 (dd, _H, J= _{Hz}), 4.94 (l), 4.96 (l), 5.50 (sl, H), 5.65 (sl), 6.37 (s, 1H), 7.15 (d, _H, J= _{Hz}), 7.19 (d, _{HH}, J= Hz), 7.81 (m, 1H), 7.30 - 7.44, 1.47 - 2.00.

实施例 4: N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基-α-L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-苯甲酰

胺的(2-丙炔氧基)-氨基甲酸 3'-酯

将 60 μ l 三乙胺和 50 μ l 苄基氯加至含 200mg 制备 3 的产品和 4ml 二氯甲烷的溶液。在 0℃下搅拌 1 小时 30 分钟。使温度升至 20℃。将反应介质倒入冰和磷酸一钠的混合物中,然后用二氯甲烷萃取,干燥,过滤,浓缩。在 20℃下加入 400ml 甲醇,加入 40mg TsOH $\cdot$ H₂O。在 20℃下搅拌 2 小时,然后用二氯甲烷稀释,水洗,干燥,过滤,浓缩。得到 90mg 产品。水相用乙酸乙酯萃取,干燥,过滤,浓缩。得到 75mg 产品。使所述 90mg 和 75mg 产品混合。在二氧化硅上用二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸 82-20-1 洗脱进行色谱分离。得到 105mg 所要产品。

实施例 5: N-[7-[(6-脱氧-6-C-甲基-4-O-甲基- α -L-甘露-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-3-[2-(甲氧亚氨基)丙酰基]-8-甲基-2H-1-苯并吡喃-3-基]-2-酮的(2-丙炔氧基)-氨基甲酸 3'-酯

在 20℃下使 139mg 2-甲氧亚氨基丙酸和 250mg 五氟苯酚溶于 10ml 二氯甲烷中。加入 270mg DCC 在 10ml 二氯甲烷中的溶液。在 20℃下搅拌 2 小时 30 分钟,然后过滤。使滤出液浓缩,然后再溶于 10ml DMF 中。将 5ml 所得溶液在 20℃氮气氛下搅拌,加入 250mg 制备 3 的产品。在 20℃下搅拌 16 小时,然后用二氯甲烷稀释,水洗,干燥,过滤和浓缩。所得残余物溶于 20℃的 5ml 甲醇中。加入 80mg TsOH $\cdot$ 1H₂O。在 20℃下搅拌 5 小时。将反应介质在氧化硅上用二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸混合物 80-20-1 洗脱,然后用己烷/乙酸乙酯 50-50 洗脱,通过色谱法提纯。得到 100mg 所要产品。Rf=0.1。

实施例 6: N-[7-[[6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基-3-O-[(2-丙炔氧基)氨基]羰基]- α -L-来苏-吡喃己糖]氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-2-(2-吡啶基甲氧基)-乙酰胺

步骤 A: 2-[(2-吡啶基)甲氧基]-乙酸乙酯

在 0℃下经 20 分钟将 0.530g 氢化钠加至 1g 2-羟甲基吡啶的 DMF 溶液中。在 0℃下加入 1.6ml 乙酸氯乙酯。注入 2ml 酸式磷酸钠溶液,然后将反应介质减压浓缩。所得产品在二氧化硅上用二氯甲烷/甲醇混合物 90-10 洗脱进行色谱分离。得到 4.5g 产品,在二氧化硅上用二氯甲烷/甲醇混合物 90-10 洗脱进行色谱分离。使所得产品纯化,得到 1.30g 所要产品。

步骤 B: 2-[(吡啶基)甲氧基]乙酸

将 3.7ml 2N 苏打溶液加至含 1.3g 前一步骤中制备的产品和 10ml 乙醇的溶液中。搅拌 1 小时,加入盐酸标准溶液将反应介质调至 pH<7,然后减压浓缩,溶于丙酮中,过滤。使母液浓缩,得到 1.01g 所要产品。

步骤 C: N-[7-[[6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基-3-O-[(2-丙炔氧基)氨基]羰基]- α -L-来苏-吡喃己糖]氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-2-(2-吡啶基甲氧基)-乙酰胺

将 0.2g 制备 3 的产品、0.065g 步骤 B 的产品、0.053g HOBt、0.075g EDCS 和 6ml 二氯甲烷搅拌 30 分钟。浓缩至干后,将所得产品在二氧化硅上用二氯甲烷/甲醇 90-10 洗脱进行色谱分离。得到 148mg 产品,使之溶于甲醇中,加入 40mg APTS。所得产品用二氯甲烷-甲醇混合物 90-10 洗脱进行色谱分离。得到 0.110g 所要产品。

实施例 7: N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-2-[(1, 2, 5-噻二唑-3-基)氧基]-乙酰胺的(2-丙炔氧基)-氨基甲酸 3'-酯

步骤 A: 2-[(1, 2, 5-噻二唑-3-基)氧基]-乙酸

将 5.93ml 2N 苏打溶液加至含 1g 2-[(1, 2, 5-噻二唑-3-基)氧基]乙酸乙酯和 5ml 乙醇的溶液中。搅拌 2 小时。加入盐酸标准溶液将反应介质调至 pH 5-6,然后浓缩,得到 1.054g 产品。在二氧化硅上用二氯甲烷/甲醇混合物 90-10 洗脱进行色谱分离。

步骤 B: N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-2-[(1, 2, 5-噻二唑-3-基)氧基]-乙酰胺的(2-丙炔氧基)-氨基甲酸 3'-酯

在 0℃下将 0.105g 前一步骤的产品倒入 10ml 二氯甲烷中。加入 2 滴 DMF,加入 0.126ml 草酰氯。将反应介质搅拌 30 分钟,减压浓缩,溶于二氯甲烷中。加入 0.164ml 吡啶和 0.200g 制备 3 的产品在 10ml 二氯甲烷中的溶液。搅拌 20 分钟。将反应介质倒入冰冷的氯化钠溶液中,然后用二氯甲烷萃取,干燥。所得产品在二氧化硅上用二氯甲烷/甲醇混合物 90-10 洗脱进行色谱分离。得到 76mg 产品,使之溶解于 4ml 甲醇中。加入 22mg APTS,搅拌 30 分钟,然后减压浓缩。所得产品在二氧化硅上用二氯甲烷/甲醇混合物 90-5 洗脱通过色谱法提

纯。得到 30mg 所要产品。

通过以上操作，得到以下产品：

- 5 - N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-2-[(5-甲基-异噻唑-3-基)氧基]-乙酰胺的(2-丙炔氧基)-氨基甲酸 3'-酯
- N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-2-[[2'-乙基-[2, 5'-并噻唑]-4-基)甲氧基]-乙酰胺的(2-丙炔氧基)-氨基甲酸 3'-酯
- 10 - N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-2-[(1-oxydo-2-吡啶基)甲氧基]-乙酰胺的(2-丙炔氧基)-氨基甲酸 3'-酯
- N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-2, 2-二甲基-3-(2-甲基丙基)-环丙烷甲酰胺的(反式)-(2-丙炔氧基)-氨基甲酸 3'-酯
- 15 - N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-2, 2-二甲基-3-乙基-环丙烷甲酰胺的(1R-反式)-(2-丙炔氧基)-氨基甲酸 3'-酯
- 20 - N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-2-苯氧基-乙酰胺的(2-丙炔氧基)-氨基甲酸 3'-酯
- N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-苯甲酰胺的(2-丙炔氧基)-氨基甲酸 3'-酯
- 25 - N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-2-丙基-环丙烷甲酰胺的(2-丙炔氧基)-氨基甲酸 3'-酯
- N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-2-(甲氧基甲基)-环丙烷甲酰胺的(反式)-(2-丙炔氧基)-氨基甲酸 3'-酯
- 30 - 2-(丁氧基甲基)-N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基- α -L-

- 来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-环丙烷甲酰胺的(反式)-(2-丙炔氧基)-氨基甲酸 3'-酯
- N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-苯乙酰胺的(2-丙炔氧基)-氨基甲酸 3'-酯
- 5 - N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-2-(1-羟丙基)-环丙烷甲酰胺的-(2-丙炔氧基)-氨基甲酸 3'-酯
- N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-2-[(苯基-甲氧基)甲基]-环丙烷甲酰胺的-(2-丙炔氧基)-氨基甲酸 3'-酯
- 10 - N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-4-吡啶甲酰胺 1-氧化物的-(2-丙炔氧基)-氨基甲酸 3'-酯
- N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-3-吡啶甲酰胺 1-氧化物的-(2-丙炔氧基)-氨基甲酸 3'-酯
- 15 - 7-[[6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基-3-O[[(2-丙炔氧基)氧基]羰基]- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-氨基甲酸 2-丙烯酸酯
- 20 - N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-5-噻唑甲酰胺的-(2-丙炔氧基)-氨基甲酸 3'-酯
- N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基-3-O[[(2-丙炔氧基)氧基]羰基]- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]- α -(羟甲基)苯乙酰胺(异构体 A)
- 25 - N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基-3-O[[(2-丙炔氧基)氧基]羰基]- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]- α -(羟甲基)苯乙酰胺(异构体 B)
- 30 - N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-4-甲基-1-哌嗪甲酰胺

- N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基-3-O-[(2-丙炔氧基)氨基]羰基)- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-3-羟基-2-苯氧基-丙酰胺 (异构体 A)

5 - N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基-3-O-[(2-丙炔氧基)氨基]羰基)- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-3-羟基-2-苯氧基-丙酰胺 (异构体 B)

- N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基-3-O-[(2-丙炔氧基)氨基]羰基)- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-5-甲基-4-己烯酰胺 (hexenamide)

10 - N-[7-[(6-脱氧-5-C-甲基-4-O-甲基-3-O-[(2-丙炔氧基)氨基]羰基)- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-2, 2, 2-三氟乙酰胺

制备 4: 6-脱氧-5-C-乙基-6-C-甲基-4-O-甲基-2, 3-O-(1-甲基亚乙基)-L-来苏吡喃己糖

15 步骤 A: [4S-[4- α , 5- α (S')]]- β , β -二乙基-2, 2-二甲基-5-(羟甲基)- α -甲氧基-1, 3-二氧戊环-4-乙醇

将 400ml 1M 乙基溴化镁的 THF 溶液加至 250ml 四氢呋喃 (THF) 中, 搅拌 15 分钟, 然后加入 25.2g 2-O-甲基-3, 4-O-(1-甲基亚乙基)-L-阿拉伯酸的 δ -内酯和 126ml THF. 搅拌 1 小时 30 分钟, 同时使反应介质返回环境温度。将反应介质倒在 480g 冰-水混合物 (1:1) 上, 搅拌 15 分钟。滗析水相, 加入 80g 氯化钠。将所述水相再用二氯甲烷萃取。将有机相 (THF+二氯甲烷) 混合, 经硫酸钠干燥, 过滤, 然后在 50℃浴中真空蒸发至干。干燥后, 得到 32.9g 所要产品。

25 步骤 B: 5-C-乙基-6-C-甲基-4-O-甲基-2, 3-O-(1-甲基亚乙基)-L-来苏糖酸的 δ -内酯

将 450ml 二甲亚砜 (DMSO)、246ml 三乙胺 (TEA) 和 45.6g 步骤 A 所得产品加至 450ml 二氯甲烷中。将 90g 吡啶-三氧化硫络合物分批加入, 同时保持温度低于 30℃。搅拌 2 小时 30 分钟。然后加入 500ml 乙醚, 将反应介质倒在 500g 冰+水 (1:1) 上。滗析后, 水相再用 500ml 乙醚萃取。将有机相混合, 经硫酸钠干燥, 过滤, 然后真空蒸发至干。得到 66g 产品。再用 250ml 乙醚萃取三遍, 用 150ml 水洗涤。再使有机相合并, 经硫酸钠干燥, 过滤, 然后真空蒸发至干。得到 39g 所要

产品。

步骤 C: 6-脱氧-5-C-乙基-6-C-甲基-4-O-甲基-2, 3-O-(1-甲基亚乙基)-L-来苏吡喃己糖

将 39g 前一步骤的产品加至 390ml 四氢呋喃 (THF) 中。使反应
5 介质冷却至 0℃, 然后加入 120ml 1.5M DIBAH 的甲苯溶液, 同时使温
度保持在 0℃。搅拌 1 小时 30 分钟, 同时允许温度升高。将 500ml 1M
酒石酸钠钾的水溶液倒在反应介质上, 同时保持温度低于 20℃。在环
境温度下搅拌 1 小时。离心后, 水相再用二氯甲烷萃取。将有机相 (THF+
10 二氯甲烷) 混合, 经硫酸镁干燥, 过滤, 蒸发至干。得到 38.46g 所
要产品。

步骤 D: 6-脱氧-5-C-乙基-6-C-甲基-4-O-甲基-L-来苏吡喃己糖

将 67.7g 前一步骤的产品、183ml 0.1N 硫酸加至 183ml 水中。将
反应介质加热至 70℃ 2 小时 30 分钟, 然后使之返回室温。加入碳酸
钡将 pH 调至约 7-8。将反应介质过滤, 用 60ml 水漂洗。滤出液在 45
15 ℃ 下真空浓缩。使残余物溶解于 50ml 乙酸乙酯中, 然后真空蒸发至
干。该操作重复三遍, 每次使用 50ml 乙酸乙酯。使所得油溶于 50ml
二氯甲烷中。再过滤。所述二氯甲烷蒸发后, 得到 55.87g 产品。使
所述产品溶于 80ml 乙醚中, 在环境温度下搅拌 3 小时, 分离, 用少
量乙醚漂洗, 在烘箱中于 45℃ 真空干燥。得到 28.32g 所要产品。溶
20 点 (F) = 100℃。

实施例 8: N-[7-[[6-脱氧-5-C-乙基-6-C-甲基-4-O-甲基-3-O-
[(5-甲基-1H-吡咯-5-基) 羧基]-α-L-来苏-吡喃己糖基]氧基]-4-羟
基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-2-甲基-丙酰胺

25 步骤 A: 6-脱氧-5-C-乙基-6-C-甲基-4-O-甲基-L-来苏吡喃己糖
环状 2, 3-碳酸酯

使 3.083g 6-脱氧-5-C-乙基-6-C-甲基-4-O-甲基-L-来苏吡喃己
糖和 50ml 二氯甲烷的混合物冷却至 0℃。加入 3.4g 1, 1-羧基二咪
唑和 0.168ml 1, 8-二氮杂-双环 [5.4.0]-十一碳-7-烯, 然后倒在 30ml
30 1M 磷酸氢钠溶液上, 用二氯甲烷萃取。有机相用水洗涤, 干燥, 过滤,
浓缩。得到 4.09g 粗的所要产品。在以下步骤中原样使用。

步骤 B: 6-脱氧-5-C-乙基-6-C-甲基-4-O-甲基-L-来苏吡喃己糖

替环状 2, 3-碳酸酯和 1-(2, 2, 2-三氯乙亚胺酸酯)

将 3.05g 三氯乙腈滴加至 78mg 碳酸铯、20ml 二氯甲烷和 3.97g 步骤 A 的产品的混合物中。在环境温度下搅拌 16 小时，然后过滤，浓缩。得到 5.29g 所要产品。

- 5 步骤 C: 7-[(2, 3-O-羰基-6-脱氧-5-C-乙基-6-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基) 氧基]-4-羟基-8-甲基-3-(苯基偶氮)-2H-1-苯并吡喃-2-酮

- 10 将 0.13ml 醚合三氯化硼[BF₃(OEt)₂]加至含 90ml 二氯甲烷、3.10g 4, 7-二羟基-8-甲基-3-(苯基偶氮)-2H-1-苯并吡喃-2-酮和 4.7g 前一步骤的产品的混合物中，然后过滤，浓缩。得到 7.05g 产品，在氧化硅上用二氯甲烷/异丙醇混合物 95-5 洗脱通过 FLASH 色谱法提纯。所得产品从乙醚中结晶，分离，减压干燥。得到 2.32g 所要产品。

- 15 步骤 D: 3-氨基-7-[(2, 3-O-羰基-6-脱氧-5-C-乙基-6-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基) 氧基]-4-羟基-8-甲基-2H-1-苯并吡喃-2-酮

将 2.32g 步骤 C 的产品、200ml 乙醇和 232mg 10%钯/碳的混合物在氢气压力(约 1400mbar)下放置 2 小时。将反应介质过滤，用乙醇/二氯甲烷混合物洗涤，在减压下用旋转蒸发器浓缩。得到 1.54g 产品。

- 20 步骤 E: N-[7-[(2, 3-O-羰基-6-脱氧-5-C-乙基-6-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基) 氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-2-甲基-丙酰胺

- 25 将 0.55ml 吡啶和 0.4ml 异丁酰氯滴加至 1.5g 前一步骤的产品和 30ml 二氯甲烷的混合物中。将反应介质搅拌 1 小时，倒入 20ml 1M 磷酸氢钠溶液中，用二氯甲烷萃取。将有机相洗涤，干燥，过滤并浓缩。得到 1.8g 所要产品。

步骤 F: N-[7-[(6-脱氧-5-C-乙基-6-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基) 氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-2-甲基-丙酰胺

- 30 将含 303mg 前一步骤的产品、5ml 甲醇和 1.4ml 0.5N 氢氧化钠水溶液的溶液搅拌 2 小时。注入 50ml 1M 磷酸氢钠水溶液，然后用二氯甲烷萃取，水洗，干燥，过滤并浓缩。得到 270mg 所要产品。

步骤 G: N-[7-[[6-脱氧-5-C-乙基-6-C-甲基-4-O-甲基-3-O-[(5-甲基-1H-吡咯-5-基)羰基]- α -L-来苏-吡喃己糖基]氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-2-甲基-丙酰胺

将 260mg 前一步骤的产品、4ml 二甲基甲酰胺、0.168ml (1, 8-二氮杂-双环[5-4-0]-十一碳-7-烯) 和 152mg 5-甲基-2-吡咯羧酸 2, 2, 2-三氯乙酯在环境温度下搅拌 4 小时。将反应介质倒入 20ml 1M 磷酸氢钠水溶液中, 然后用乙酸乙酯萃取。将有机相混合, 干燥, 过滤和浓缩。得到 260mg 粗产品, 在二氧化硅上用二氯甲烷/甲醇混合物 95-5 洗脱通过色谱法提纯。取 110mg 此产品, 加入 27 μ l 1, 8-二氮杂-双环[5, 4, 0]-十一碳-7-烯和 3ml 二氯甲烷。在环境温度下搅拌 1 小时, 倒入 3ml 1M 磷酸氢钠水溶液。用二氯甲烷萃取。有机相用水洗涤, 混合, 经硫酸镁干燥, 过滤和浓缩。得到 100mg 所要产品。

M. p. =140-142 $^{\circ}$ C.

实施例 9: N-[7-[(6-脱氧-5-C-乙基-6-C-甲基-4-O-甲基- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-2-甲基-丙酰胺的 (2-丙炔氧基)-氨基甲酸 3'-酯

将 303mg 前一实施例的步骤 F 中制备的产品、3ml 吡啶、60mg 高氯酸锂和 610mg 盐酸 O-炔丙基羟胺在环境温度下搅拌 50 小时。将反应介质在冰箱中保存 3 天, 再搅拌 4 小时, 然后倒入 10ml 水中, 用二氯甲烷萃取。将有机相洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤和浓缩。得到 420mg 产品, 在氧化硅上通过色谱法提纯 (洗脱液为二氯甲烷-甲醇 95-5)。在 75-25 混合物中得到 170mg 3/2 区域异构体 (régioisomère) 产品。

制备 5: [7R-(7 α , 8 β , 9 β , 10 α)]-4-羟基-7-[[10-甲氧基-8-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]-9-[(三乙基甲硅烷基)-氧基]-6-氧杂螺[4, 5]癸烷-7-基]氧基]-8-甲基-2H-1-苯并吡喃-2-酮

步骤 A: [4S-[4 α , 5 α (S')]]-2, 2-二甲基-5-[(1-羟基环戊基)甲氧基甲基]-1, 3-二氧戊环-4-甲醇

将 20ml 二溴丁烷溶液 (106ml 二溴丁烷在 200ml THF 中) 加入含 43g 镁、100ml THF 和碘晶体的混合物中。将反应混合物放置在超声波下。加入 1.7 升 THF。加入剩余的二溴化物溶液。搅拌 2 小时 30 分钟。在 17 $^{\circ}$ C 下加入含 80.37g 2-O-甲基-3, 4-O-(1-甲基亚乙基)-L-阿拉伯酸的 δ -内酯和 1 升 THF。在环境温度下搅拌 4.5 小时。使反

应介质冷却至 0℃，加入氯化铵饱和溶液。滗析后，除去有机相，用含有 20%庚烷的乙酸乙酯溶液进行萃取，然后洗涤，干燥并蒸干。得到 111.85g 所要产品。

5 步骤 B: [3'As-(3'a α , 7'a α , 7'a β)]-7'-甲氧基-二氢-螺[环戊烷-1, 6'-[6H]-1, 3-dioxolo[4, 5-c]吡喃]-4' (3aH)-酮

将 221g PySO₃ 加至含 111g 步骤 A 中制备的产品和 1 升二氯甲烷、1 升 DMSO、0.607 升三乙胺的混合物的溶液中。在环境温度下搅拌 2 小时。将反应介质倒入酸式磷酸钠水溶液中，用乙酸乙酯/庚烷混合物 (1-1) 萃取，干燥，过滤并蒸干。得到 57.7g 所要产品。

10 步骤 C: [8R-(8 α , 9 α , 10 β)]-10-甲氧基-6-氧杂螺[4, 5]-癸烷-7, 8, 9-三醇

在 -5℃ 下将 157ml 1.5M 氯化二丁基铝的甲苯溶液加入含 56g 前一步骤的产品和 300ml THF 的溶液中。在 -3℃ 下搅拌 1 小时。加入 1 升 1M 酒石酸钠和钾的溶液。在环境温度下搅拌 15 分钟。将反应介质用乙酸乙酯/庚烷混合物 1-1 萃取，水洗，然后用盐水洗涤，干燥，蒸干。所得残余物在 70℃ 下在 150ml 0.1N 硫酸溶液和 150ml 水存在下搅拌 2.5 小时。使反应介质冷却至环境温度，然后过滤，蒸干。得到 49g 所要产品。

20 步骤 D: [7R-(7 α , 8 β , 9 β , 10 α)]-7-[(8, 9-二羟基-10-甲氧基-6-氧杂螺[4, 5]-癸烷-7-基)氧基]-4-(二苯基甲氧基)-8-甲基-2H-1-苯并吡喃-2-酮

25 在 0℃ 下将 45.30g DIAD 滴加至 49g 制备 3 的产品、73g 如制备 6 中所述制备的 4-(二苯基甲氧基)-7-羟基-8-甲基-2H-1-苯并吡喃-2-酮和 59g 三苯基磷的混合物中。在环境温度下搅拌 1.5 小时。在 0℃ 下加入 1 当量的三苯基磷和 DIAD。蒸出溶剂，使之溶解于乙醚中，得到所要产品。

步骤 E: [7R-(7 α , 8 β , 9 β , 10 α)]-4-(二苯基-甲氧基)-7-[(8-羟基-10-甲氧基-9-[(三乙基甲硅烷基)氧基]-6-氧杂螺[4, 5]-癸烷-7-基)氧基]-8-甲基-2H-1-苯并吡喃-2-酮

30 在 0℃ 下将 15.21g 氯化三乙基硅烷加至含 48g 前一步骤的产品和 400ml 二氯甲烷的溶液中。将反应介质在 0℃ 下搅拌 1 小时，用 1M 酸式磷酸钠溶液洗涤，用水漂洗，干燥。所得产品在二氧化硅上用二氯

甲烷/丙酮混合物 99-1 洗脱, 然后用甲苯/叔丁基甲基醚混合物洗脱, 进行色谱分离. 得到 28.37g 所要产品.

5 步骤 F: [7R-(7 α , 8 β , 9 β , 10 α)]-4-(二苯基-甲氧基)-7-[(10-甲氧基-8-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]-9-[(三乙基甲硅烷基)氧基]-6-氧杂螺[4, 5]-癸烷-7-基)氧基]-8-甲基-2H-1-苯并吡喃-2-酮

10 将 7.57ml 2, 3-二氢吡喃和 400mg 对甲苯磺酸加至含 28.1g 前一步骤的产品和 250ml 二氯甲烷的溶液中. 在环境温度下搅拌 1 小时. 加入碳酸氢钠, 并在环境温度下搅拌 20 分钟, 水洗. 有机相经硫酸钠干燥. 所得产品在氧化硅上用庚烷-乙酸乙酯混合物 4-1 洗脱进行色谱分离. 得到 16.81g 所要产品.

15 步骤 G: [7R-(7 α , 8 β , 9 β , 10 α)]-4-羟基-7-[[10-甲氧基-8-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]-9-[(三乙基甲硅烷基)氧基]-6-氧杂螺[4, 5]-癸烷-7-基)氧基]-8-甲基-2H-1-苯并吡喃-2-酮

15 将含 16.19g 前一步骤的产品和 150ml THF 的溶液在氢气气氛下在 810mg 钨/碳存在下搅拌. 过滤后, 得到 15.1g 所要产品.

制备 6: 4-(二苯基甲氧基)-7-羟基-8-甲基-2H-1-苯并吡喃-2-酮

20 步骤 A: 4-(二苯基甲氧基)-8-甲基-7-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2H-1-苯并吡喃-2-酮

25 将 55g 4-羟基-8-甲基-7-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2H-1-苯并吡喃-2-酮加入已加热至 40℃的 250ml 无水二甲基甲酰胺中, 滴加含 58.3g 二苯基重氮甲烷和 250ml DMF 的溶液. 所述滴加过程在温度保持 40℃的情况下持续 3 小时. 再分批加入 3g 二苯基重氮甲烷, 在 40℃下搅拌 1 小时. 将反应介质倒入 2 升硫醚中. 有机相用碳酸氢钠水溶液洗涤, 用苏打溶液 (0.1M) 洗涤, 水洗, 用盐水洗涤, 然后蒸干. 残余物在异丙基醚-己烷混合物 (1-2) 中搅拌, 然后分离. 使不溶部分干燥. 得到 20.5g 所要产品.

CCM CH₂Cl₂-AcOEt 59565°. Rf=0.44.

30 步骤 B: 4-(二苯基甲氧基)-7-羟基-8-甲基-2H-1-苯并吡喃-2-酮

将 35ml 0.9M 盐酸的甲醇溶液加至含 20g 步骤 A 的产品、100ml

二氯甲烷和 100ml 甲醇混合物的溶液中。在环境温度下搅拌 2 小时，蒸出溶剂。残余物分散在已冷却至 0℃ 的无水乙醇中。分离出不溶部分，用冰冷的乙醇漂洗，然后用硫醚漂洗。干燥后，得到 15.53g 产品，分散在乙醚中，分离并干燥。得到 14.54g 所要产品。

5

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 2.31 (s, 3H), 5.62 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.78 (d, 1H, J = _Hz), 7.75 (d, 1H, J = _Hz), 6.99 - 7.10 (m, _H), 7.30 - 7.42 (m, _H).

实施例 10: 8-羟基-7-[4-羟基-8-甲基-2-氧-3-(苯甲酰氨基)-2H-1-苯并吡喃-7-基]氧基-10-甲氧基-6-氧杂螺[4, 5]-癸烷-9-基的 [7R-(7α, 8β, 9β, 10α)]-(2-丙炔氧基)-氨基甲酸酯

10 **步骤 A:** [7R-(7α, 8β, 9β, 10α)]-4-羟基-7-[[10-甲氧基-9-[(三乙基甲硅烷基)氧基]-6-氧杂螺[4, 5]-癸烷-7-基]氧基]-8-甲基-3-(苯基偶氮)-2H-1-苯并吡喃-2-酮

15 将苯胺 (1.44ml) 滴加至已冷却至 0℃ 的盐酸水溶液 (27ml) 中。将该混合物在 0℃ 下搅拌 5 分钟。然后滴入亚硝酸钠 (1.18g, 在 10ml 水中的溶液)。在 0℃ 下搅拌 20 分钟后，加入乙酸钠 (8.41g)，再搅拌 10 分钟。然后加入乙醇 (30ml)。在 0℃ 下滴入制备 5 中的 [7R-(7α, 8β, 9β, 10α)]-4-羟基-7-[[10-甲氧基-8-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]-9-[(三乙基甲硅烷基)氧基]-6-氧杂螺[4, 5]-癸烷-7-基]氧基]-8-甲基-2H-1-苯并吡喃-2-酮 (13.15mmol, 在 30ml THF 中)。将
20 该混合物在 0℃ 下搅拌 40 分钟。将反应溶液倒入磷酸二氢钠水溶液 (1M, 100ml) 中。用 AcOEt-庚烷混合物 (1:1) 进行萃取。有机溶液用水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤，浓缩至干。得到所要产品。

25 **步骤 B:** [7R-(7α, 8β, 9β, 10α)]-7-[[8, 9-二氢-10-甲氧基-6-氧杂螺[4, 5]-癸烷-7-基]氧基]-4-羟基-8-甲基-3-(苯基偶氮)-2H-1-苯并吡喃-2-酮

30 将氟化四丁铵溶液 (1M THF 溶液; 20ml) 滴加至已冷却至 0℃ 的前一步骤产品的无水四氢呋喃溶液 (170ml) 中。使温度升高，在环境温度下搅拌 1 小时。再加入氟化四丁铵 (1M THF 溶液; 20ml)，再搅拌 1 小时。将反应溶液倒入磷酸二氢钠水溶液 (100ml)。用 AcOEt-庚烷混合物 (80-20) 进行萃取。有机溶液用水洗涤，经硫酸镁干燥，

过滤，浓缩至干。收集 9g 粗产品，用二氯甲烷-丙酮混合物（94:6）洗脱通过色谱法提纯。

5 步骤 C: [3'aR-(3'a α , 4' α , 7' α , 7'a α)]-4'-[[4-二氢-8-甲基-3-(苯基偶氮)-2H-1-苯并吡喃-7-基]氧基]-7'-甲氧基-四氢-螺[环戊烷-1, 6'-[6H-1, 3]间二氧杂环戊烯并[4, 5, c]吡喃]-2'-酮

10 将步骤 B 的产品 (2.42g) 和羰基二咪唑 (1.6g) 在无水四氢呋喃 (30ml) 中的混合物加热回流。45 分钟后，将冷却的反应混合物倒入硫酸氢钠水溶液 (10%, 20ml) 中，然后用二氯甲烷进行萃取。有机相经硫酸镁干燥，过滤，蒸干。残余物在氧化硅上用二氯甲烷-丙酮混合物 (95-5) 洗脱通过色谱法提纯。得到 2.35g 所要产品。

步骤 D: [3'aR-(3'a α , 4' α , 7' α , 7'a α)]-4'-[[3-氨基-4-羟基-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-7-基]氧基]-7'-甲氧基-四氢-螺[环戊烷-1, 6'-[6H-1, 3]间二氧杂环戊烯并[4, 5, c]吡喃]-2'-酮

15 将前一步骤产品的四氢呋喃 (30ml) 溶液在环境温度下、在 Pd/C (0.250G; 10%) 存在下、在氢气氛下剧烈搅拌。40 分钟后反应结束。过滤除去催化剂，然后蒸发至干。使残余物在乙醚-戊烷混合物中在超声波下凝固，然后过滤分离。干燥后，回收得到 1.85g 所要产品。

20 步骤 E: [3'aR-(3'a α , 4' α , 7' α , 7'a α)]-N-[4-羟基-7-[(7'-甲氧基-2'-氧-四氢-螺[环戊烷-1, 6'-[6H-1, 3]间二氧杂环戊烯并[4, 5, c]吡喃]-4'-基)氧基]-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-苯甲酰胺

25 将三乙胺 (177 μ l) 滴入已冷却至 0℃ 的前一步骤的产品在二氯甲烷 (5ml) 中的悬浮液中。用注射器加入 134 μ l 苯甲酰氯。将反应溶液在 0℃ 下搅拌 1 小时。再加入三乙胺 (18 μ l) 和苯甲酰氯 (13 μ l)，将反应混合物在 0℃ 下再搅拌 1 小时。将反应溶液倒入磷酸二氢钠水溶液 (1M; 100ml) 中。用 AcOEt-庚烷混合物 (80:20) 进行萃取。有机溶液用水洗涤，然后经硫酸镁干燥，过滤，浓缩至干。残余物用庚烷-乙酸乙酯混合物 (2:1) 洗脱通过色谱法提纯。得到 420mg 所要产品。

30 步骤 F: 8-羟基-7-[4-羟基-8-甲基-2-氧-3-(苯甲酰氨基)-2H-1-苯并吡喃-7-基]-10-甲氧基-6-氧杂螺[4, 5]-癸烷-9-基的 [7R-(7 α , 8 β , 9 β , 10 α)]-(2-丙炔氧基)-氨基甲酸酯

将 0-炔丙基羟胺 (822mg) 和高氯酸锂 (82mg) 相继加入前一步骤产品的吡啶 (经碳酸钾干燥; 4ml) 溶液中。将反应介质在环境温度下搅拌 2.5 天。将反应溶液倒入硫酸氢钠水溶液 (10%; 100ml) 中。用 AcOEt-庚烷混合物 (80-20) 进行萃取。将有机溶液水洗, 经硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩至干。得到 497mg 粗产品, 在氧化硅上用二氯甲烷-甲醇混合物 (94: 6) 洗脱进行色谱分离。得到 263mg 所要产品。

实施例 11: 8-羟基-7-[4-羟基-8-甲基-3-[(2-甲基-1-氧-丙基)氨基]-2-氧-2H-1-苯并吡喃-7-基]-10-甲氧基-6-氧杂螺[4, 5]-癸烷-9-基的[7R-(7 α , 8 β , 9 β , 10 α)]-(2-丙炔氧基)-氨基甲酸酯

10 步骤 A: [3'aR-(3'a α , 4' α , 7' α , 7'a α)]-N-[4-羟基-7-[(7'-甲氧基-2'-氧-四氢-螺[环戊烷-1, 6'-[6H-1, 3]间二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡喃]-4'-基)氧基]-8-甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-3-基]-2-甲基-丙酰胺

使 810mg 前一实施例步骤 C 的产品即 [3'aR-(3'a α , 4' α , 7' α , 7'a α)]-4'-[[4-羟基-8-甲基-3-(苯基偶氮)-2-氧-2H-1-苯并吡喃-7-基]氧基]-7'-甲氧基-四氢-螺[环戊烷-1, 6'[6H-1, 3]间二氧杂环戊烯并[4, 5, c]吡喃]-2'-酮的溶液在 H₂ 气氛下在钨/碳存在下氢化 2 小时得到相应的 3-氨基产品。过滤, 用 THF 漂洗, 蒸出溶剂。加入 0℃ 的 10ml 二氯甲烷、240 μ l 三乙胺和 165 μ l 异丙酰氯。在 0℃ 下搅拌 1 小时, 用二氯甲烷稀释, 然后用酸式磷酸钠洗涤, 在二氧化硅上用己烷/乙酸乙酯混合物 2-1 洗脱进行色谱分离, 得到 680mg 所要产品。

步骤 B: 8-羟基-7-[4-羟基-8-甲基-3-[(2-甲基-1-氧-丙基)氨基]-2-氧-2H-1-苯并吡喃-7-基]-10-甲氧基-6-氧杂螺[4, 5]-癸烷-9-基的[7R-(7 α , 8 β , 9 β , 10 α)]-(2-丙炔氧基)-氨基甲酸酯

25 将含有 680mg 前一步骤的产品、1.4g 0-炔丙基羟胺和 139mg 高氯酸锂和 6ml 吡啶的溶液在环境温度下搅拌 2.5 天。将反应溶液倒入 10%硫酸氢钠水溶液中, 用己烷/乙酸乙酯混合物 1-1 进行萃取。使有机相干燥, 蒸出溶剂。所得产品在二氧化硅上用二氯甲烷/乙酸乙酯/乙酸混合物 80-20-1 洗脱进行色谱分离, 得到 310mg 所要产品。

30 药物组合物的实例

制备含有以下组分的片剂:

实施例 10 的产品

150 mg

赋形剂 q. s. p. 1 g
 赋形剂的详情: 淀粉、滑石、硬脂酸镁
 实施例 11 的产品 150 mg
 赋形剂 q. s. p. 1 g
 赋形剂的详情: 淀粉、滑石、硬脂酸镁
 也可由成盐的产品制备注射液。

本发明产品的药理研究

5 A-在液体培养基中的稀释方法

准备一系列试样, 其中分配等量的无菌营养培养基。在每个试管中分配增量的被研究产品, 然后给每个试管接种菌株。在烘箱中于 37℃ 孵化 24 小时后, 通过透照评价生长抑制, 可测定最小抑制浓缩 (C. M. I.), 以 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ 表示。

10 试管内活性

对以下菌株的 CMI ($\mu\text{g}/\text{ml}$):

		实施例 10	实施例 11
金黄色葡萄球菌	011HT18	≤ 0.04	≤ 0.04
表皮葡萄球菌	0126042	≤ 0.04	≤ 0.04
Staph. Coag. Negative	012HT5	0.08	0.15
酿脓链球菌	02A1UC1	0.16	0.08
肺炎链球菌	030BI2	≤ 0.04	≤ 0.04
屎肠球菌	02D3IP2	0.63	0.32
粪肠球菌	02D2UC5	1.2	0.63

这些实施例的产品特别是实施例 10 和 11 的产品有极好的活性。

B-促旋酶 B 的抑制

15 这些产品是促旋酶 B 的抑制剂; 在 50%DNA 超螺旋下剂量小于 $5\mu\text{g}/\text{ml}$ 。