

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 233/61 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200510128838.X

[45] 授权公告日 2007 年 11 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 100351238C

[22] 申请日 1999.11.9

[21] 申请号 200510128838.X

分案原申请号 99815439.3

[30] 优先权

[32] 1998.11.10 [33] FR [31] 98/14145

[73] 专利权人 艾文蒂斯药品公司

地址 法国安东尼

[72] 发明人 C·阿古里达斯 A·德尼斯

C·弗罗门廷

[56] 参考文献

US5747467A 1998.5.5

CN1090582A 1994.8.10

CN1065069A 1992.10.7

CN1090581A 1994.8.10

CN1133291A 1996.10.16

WO98/40392A1 1998.9.17

审查员 戴年珍

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 李连涛

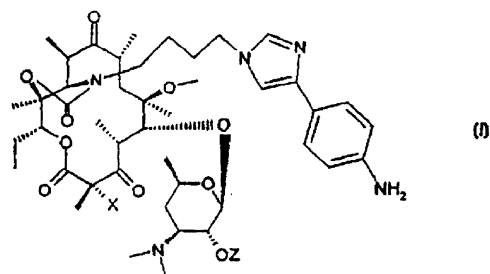
权利要求书 1 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

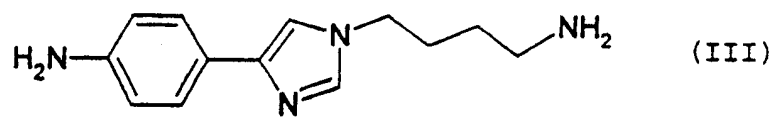
新的红霉素衍生物、其制备方法和作为药物的用途

[57] 摘要

本发明的一个目的是式(I)的新化合物及其与酸形成的加成盐其中 X 代表 H 原子或卤原子, 而 Z 代表 H 原子或酸的残基。式(I)的化合物具有抗生性能。



1. 式(III)的化合物



。

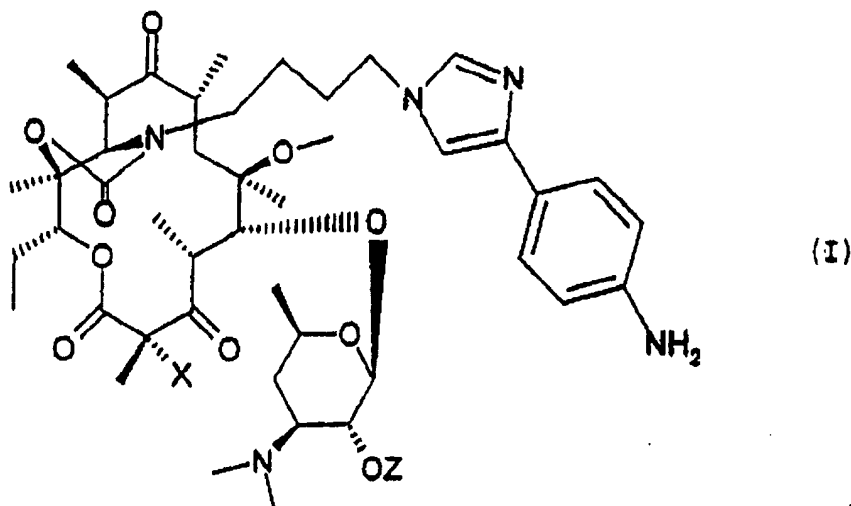
新的红霉素衍生物、其制备方法和作为药物的用途

本申请是申请号为 99815439.3、申请日为 1999 年 11 月 9 日、
同题申请的分案申请。

技术领域

本申请涉及新的红霉素衍生物、其制备方法和作为药物的用途。
发明内容

本发明的一个目的是式(I)的新化合物及其与酸形成的加成盐,



其中 X 代表 H 原子或卤原子, 而 Z 代表 H 原子或酸的残基。

在与酸形成的加成盐中, 可以提到的有与乙酸、丙酸、三氟乙酸、马来酸、酒石酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸, 特别是硬脂酸、乙基丁二酸或月桂基磺酸形成的加成盐。

卤原子例如为氯或氟原子, 优选氟原子。

本发明的一个更加具体的目的是其中 Z 代表 H 原子的式(I)化合物。

本发明的一个更加具体的目的是在后面的试验部分中给出的化合物、其制备方法。

通式(I)的产物对格兰氏阳性细菌例如葡萄球菌、链球菌、肺炎球菌具有良好的抗生活性。

这些产物特别是对耐红霉素的菌株例如化脓链球菌和肺炎链球菌以及对红霉素具有诱导抗性的金色链球菌具有活性。

因此, 本发明的化合物可以用作治疗病菌敏感性感染特别是下列病症的药物: 诸如葡萄球菌性败血症、脸部或皮肤的恶性葡萄球菌症、脓皮病、腐败性或化脓性创伤、烫伤、炭疽、蜂窝织炎、丹毒和

痊愈的葡萄球菌症；诸如原发性或流行性感冒后的急性咽峡炎、支气管肺炎、肺化脓的葡萄球菌症；诸如急性咽峡炎、耳炎、鼻窦炎、猩红热的链球菌症；诸如肺炎、支气管炎和白喉的肺炎球菌病。本发明的产物对由病菌例如感冒嗜血杆菌引起的感染也有活性。

因此，本发明的一个目的是作为药物的式(I)化合物。

更具体地，本发明的一个目的是作为药物的上述优选化合物。

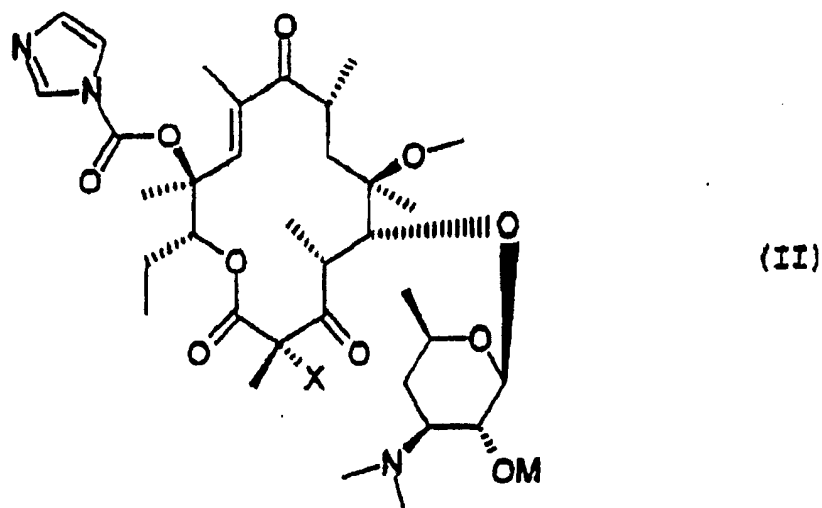
本发明的目的还有含有至少一种上述定义的药物作为活性组份的药物组合物。

这些组合物可以通过口部给药、直肠、非肠胃给药或通过局部给药方式局部用药到皮肤和粘膜，但是优选的给药方式是口部给药或注射给药。组合物可以是固体或液体，并且以人用药品中常用的药剂形式存在，例如以素片剂或糖包衣的片剂、胶囊、颗粒、栓剂、注射制剂、油膏、乳膏、凝胶形式存在。组合物可以按照常规方法制备。可以把活性组份与药物组合物中常用的赋形剂例如滑石、阿拉伯胶、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、可可油、水性或非水性载体、动植物脂肪、石蜡衍生物、二醇、各种增湿剂、分散剂或乳化剂、防腐剂一起混合。

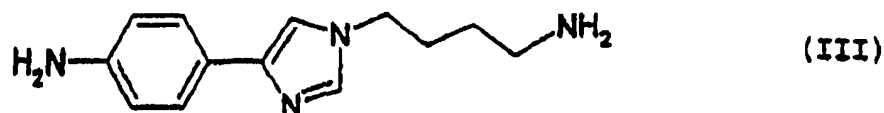
这些组合物也可以以粉末形式存在以使它们能即时地溶于合适的载体例如无热原的无菌水中。

给药剂量将随要治疗的病症、要治疗的病人、给药方式和要考虑使用的化合物而变化。例如对于优选的化合物，通过口服或注射方式向成年人给药，该剂量可以包含 50mg-3000mg/天。

本发明的另一个目的是一种制备方法，其特征在于：使式(II)的化合物



其中 X 保留前面的定义，而 M 代表酰基，
与式 (III) 的化合物作用



得到相应的式 (I) 化合物，然后，如果需要的话，使式 (I) 化合物与
甲醇或盐酸水溶液对 2' 位酯官能团进行水解，并且/或者如果合适的
话，与一种酸作用，生成盐。

式 (II) 化合物与式 (III) 化合物的反应在一种溶剂例如乙腈、二
甲基甲酰胺或四氢呋喃、二甲氧基乙烷或二甲基亚砷中进行。

2' 位酯官能团的水解使用甲醇或盐酸水溶液进行。

皂化使用酸按照标准方法进行。

在欧洲专利申请 596802 中描述并且要求保护了用作原料化合物的
的式 (II) 中 X 代表 H 原子的化合物。

用作原料化合物的式 (II) 中 X 代表氟原子的化合物可以按照后
面的试验部分中所指示的方法制备。

式 III 化合物是一个新化合物，它本身就是本发明的一个目的。
具体实施方式

实施例 1

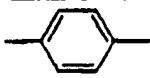
11, 12-二脱氧-3-脱[(2, 6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-己吡喃

核糖基)氧基]-6-O-甲基-3-氧代-12,11-[氧基羰基-[[4-[4-(4-氨基苯基)-1H-咪唑-1-基]丁基]亚氨基]]红霉素

在室温下搅拌含有 0.690g 制备 1 的产物、14ml THF、14ml 异丙醇、1.41g 10,11-二脱氢-11-脱氧-3-脱[(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-己吡喃核糖基(ribohexopyranosyl))氧基]-6-O-甲基-3-氧代-红霉素的 2'-乙酸盐和 12-[(1H-咪唑-1-基)羧酸盐]以及 60 μ l DBU 的混合物 48 小时。把反应介质倒入水中,用乙酸乙酯萃取,用水洗涤,干燥,过滤和浓缩。把得到的 1.54g 产物用加有 0.015ml DBU 的甲醇浸取。在减压下除去甲醇,得到 1.44g 产物。产物通过硅胶色谱纯化,用 93:7:0.4 的二氯甲烷、甲醇、氢氧化铵混合物洗脱,得到 0.84g 产物,产物用乙酸乙酯、水和氢氧化铵浸取,然后萃取,干燥,过滤和浓缩,把得到的 0.8g 产物通过硅胶色谱纯化,用乙酸乙酯、甲醇、三乙胺混合物洗脱。得到的 0.4g 产物在乙醚中结晶,分离和干燥,得到 0.270g 所要的产物。熔点=188-190 $^{\circ}$ C。

质谱: $MH^+=826^+$

RMN $CDCl_3$ ppm

序号	δ 'H	序号	δ 'H
1		1'	4,28 (d)
2	3,86 q	2'	3,18 (m)
3		3'	2,45 (m)
4	3,07 (m)	4'	1,24-1,68 (m)
5	4,24 (d)	5'	3,53 (m)
6		5' Me	1,25 (d)
7	1,60-1,82 (m)	N (Me) ₂	2,26 (s)
8	2,60 掩蔽的	NCH ₂	3,64-3,72 (m)
9		CH ₂	1,65 (m)
10	3,13 (m)	CH ₂	1,85 (m)
11	3,57 (s)	CH ₂ N	3,95 (t)
12		N 咪唑	7,10-7,45
13	4,94 (dd)		6,70 (d) 7,56 (d)
14	1,54-1,92 (m)	NH ₂	13,53
15	0,84 (t)		
2Me	1,38 (d)		
4Me	1,30 (d)		
6Me	1,34, 或, 1,48 (s)		
8Me	1,17 (d)		
10Me	1,00 (d)		
12Me	1,34 或 1,48 (s)		
60Me	2,63 (s)		

制备 1

4-(4-氨基苯基)-1H-咪唑-1-丁胺

步骤 A: 4-(4-硝基苯基)-1H-咪唑

在 180℃ 下, 把 9.7g 2-溴-1-(4-硝基苯基)-乙酮和 30ml 甲酰胺搅拌 1 小时。冷却反应介质, 倒入水中。用盐酸水溶液把反应介质的 pH 调节到 1, 用乙酸乙酯萃取。向水相中加入浓氢氧化铵, 然后用氯

化钠饱和，用乙酸乙酯萃取。干燥有机相，过滤，在减压下浓缩。把得到的 7.09g 产物在乙醚中调成糊状，分离和干燥，得到 4.74g 熔点为 216-218℃ 的产物。

步骤 B: 2-[4-[4-(4-硝基苯基)-1H-咪唑-1-基]丁基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

把含有 4.7g 前一步骤的产物和 15ml DMF 的溶液加入含有 1.44g 氯化钠和 12.5ml DMF 的混合物中，加入含有 7.05g N-(4-溴丁基)邻苯二甲酰亚胺和 17.5ml DMF 的溶液，在室温下搅拌 3 小时。把反应介质倒入水和冰的混合物中，用乙酸乙酯萃取，用水洗涤，干燥，过滤和浓缩。把得到的 6.77g 产物通过硅胶色谱纯化，用 95:5 的乙酸乙酯:三乙胺混合物洗脱，得到 2.29g 熔点为 170-172℃ 的产物。

步骤 C: 2-[4-[4-(4-氨基苯基)-1H-咪唑-1-基]丁基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

在室温下在氢气压力下，把由 2g 前一步骤的产物、41ml 甲醇和二氯甲烷的混合物 (20.5ml/20.5ml) 和 200mg 10% 钯/炭组成的混合物搅拌 3 小时。过滤反应介质，用 50/50 的二氯甲烷/甲醇混合物洗涤，在减压下浓缩，得到 1.6g 产物，可直接用于下一步骤中。

步骤 D: 4-(4-氨基苯基)-1H-咪唑-1-丁胺

把含有 1.6g 前一步骤的产物、1.1ml 胍水合物和 35.5cm³ 无水乙醇的混合物回流 24 小时，把反应介质冷却到室温，过滤，用乙醇洗涤，在减压下浓缩，用二氯甲烷浸取，过滤和浓缩，得到 0.71g 所要的产物。

实施例 2

2-氟-11,12-二脱氧-3-脱[(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-己吡喃核糖基)氧基]-6-O-甲基-3-氧代-12,11-[氧基羰基-[[4-[4-(4-氨基苯基)-1H-咪唑-1-基]丁基]亚氨基]]红霉素

按照前面所述的方法，以制备 2 的产物为原料，得到所要的产物。

CCM: 90/10 的乙酸乙酯/三乙胺。 Rf=0.20

制备 2

2'-乙酰氧基-2 α -氟-12-(氧基羰基咪唑)-11-脱氧-10,11-二脱氢-3-脱[(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-己吡喃核糖基)氧基]-

6-O-甲基-3-氧代红霉素

步骤 A: 11-脱氧-10, 11-二脱氢-3-脱[(2, 6-二脱氧-3-O-甲基- α -L-己吡喃核糖基)氧基]-6-O-甲基-3-氧代红霉素

把 8.722g 11-脱氧-10, 11-二脱氢-3-脱[(2, 6-二脱氧-3-O-甲基- α -L-己吡喃核糖基)氧基]-6-O-甲基-3-氧代红霉素的 2'-乙酸盐 (EP596802) 和 350ml 无水甲醇的混合物搅拌 44 小时, 得到 8.794g 所要的产物。

步骤 B: 2'-三甲基甲硅烷氧基-11-脱氧-10, 11-二脱氢-3-脱[(2, 6-二脱氧-3-O-甲基- α -L-己吡喃核糖基)氧基]-6-O-甲基-3-氧代红霉素

在室温下, 把含有 3.08g 前一步骤的产物、340ml 咪唑、32ml 无水 THF 和 1.06ml 六甲基二甲硅烷的混合物搅拌 4 天, 然后蒸发至干, 用 60ml 二氯甲烷和 60ml 0.5M 酸式磷酸钠的混合物浸取。把反应混合物持续搅拌 15 分钟, 倾泻, 用二氯甲烷萃取, 干燥, 蒸发至干, 得到 3.345g 所要的产物。

步骤 C: 2'-三甲基甲硅烷氧基-2 α -氟-11-脱氧-10, 11-二脱氢-3-脱[(2, 6-二脱氧-3-O-甲基- α -L-己吡喃核糖基)氧基]-6-O-甲基-3-氧代红霉素

在-12℃和氩气气氛下, 把 1.24ml 0.97M 叔丁醇钾的 THF 溶液加入含有 668mg 2'-三甲基甲硅烷氧基-11-脱氧-10, 11-二脱氢-3-脱[(2, 6-二脱氧-3-O-甲基- α -L-己吡喃核糖基)氧基]-6-O-甲基-3-氧代红霉素和 6.7ml 无水 THF 的溶液中, 搅拌反应介质 5 分钟, 加入 378mg N-氟二苯磺酰亚胺, 在-12℃下搅拌 10 分钟, 把反应介质放置 1 小时 30 分钟使其恢复到室温, 进行分离和纯化操作, 得到 695mg 所要的产物。

步骤 D: 2 α -氟-11-脱氧-10, 11-二脱氢-3-脱[(2, 6-二脱氧-3-O-甲基-3-O-甲基- α -L-己吡喃核糖基)氧基]-6-O-甲基-3-氧代红霉素

把 5.476g 前一步骤的产物、50ml THF 和 11.2ml 1M 氟化四丁基铵的 THF 溶液搅拌 3 小时 30 分钟, 蒸去溶剂, 加入 37ml 乙酸乙酯、37ml 水和 7.5ml 20% 氢氧化铵, 搅拌 10 分钟, 然后倾泻, 用乙酸乙酯萃取, 干燥, 过滤, 把滤液浓缩至干。得到的产物通过硅胶色谱纯化, 依次用 99/1、98/2、97/3、96/4、95/5 的含有氨的二氯甲烷

/甲醇混合物洗脱，得到 2.452g 所要的产物。

步骤 E: 2'-乙酰氧基-2 α -氟-11-脱氧-10,11-二脱氢-3-脱[(2,6-二脱氧-3-0-甲基- α -L-己吡喃核糖基)氧基]-6-0-甲基-3-氧代红霉素

把 1.02g 步骤 D 的产物、10ml 二氯甲烷和 241 μ l 乙酸酐搅拌 3 小时，蒸发后，加入 10ml 水和 10ml 乙酸乙酯。在室温下搅拌反应介质 1 小时，倾滗，干燥和蒸发，得到了 1.01g 所要的产物。

步骤 F: 2'-乙酰氧基-2 α -氟-12-(氧基羰基咪唑)-11-脱氧-10,11-二脱氢-3-脱[(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-0-甲基- α -L-己吡喃核糖基)氧基]-6-0-甲基-3-氧代红霉素

在 0℃下，把 0.389g 碳酰二咪唑和 24 μ l DBU 加入含有 1.01g 前一步骤的产物和 10ml 无水 THF 的溶液中。蒸去 THF，加入 10ml 水和 10ml 乙酸乙酯，搅拌反应混合物 10 分钟，萃取，干燥和蒸发，得到 0.902g 所要的粗产物，该粗产物通过色谱纯化，用 96/4 的乙酸乙酯/三乙胺洗脱，得到 0.573g 所要的产物。

药物组合物的实施例

制备含有下列成分的片剂：

实施例 1 的产物	150mg
-----------	-------

赋形剂适量至	1g
--------	----

赋形剂的详细情况：淀粉、滑石、硬脂酸镁

实施例 2 的产物	150mg
-----------	-------

赋形剂适量至	1g
--------	----

赋形剂的详细情况：淀粉、滑石、硬脂酸镁

还从盐化的化合物制得了注射液。

本发明化合物的药理学研究

A: 使用液体介质的稀释液的方法

制备一系列含有等量的无菌营养介质的试管，以逐渐增大的数量向每个试管中添加要研究的化合物，然后给每个试管接种某一种菌株。在 37℃的加热室中温育 24 小时后，通过透光率来评价生长抑制，测得最小抑制浓度，用 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ 表示。得到下列结果：

	实施例 1	实施例 2
化脓链球菌	2.5	0.3
肺炎链球菌	1.2	0.150