[19]中华人民共和国专利局

[11] 授权公告号 CN 1033645C

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 91101710.0

[51]Int.Cl[6]
C07H 17/08

[45]授权公告日 1996 年 12 月 25 日

[24]颁证日 96.10.12
[21]申请号 91101710.0
[22]申请日 91.3.20
[30]优先权
[32]90.3.21 [33]YU[31]P-556/90

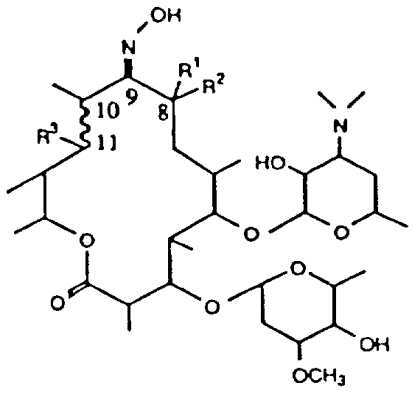
[73]专利权人 普利瓦药物、化学、食品和化妆品工业公司
地址 南斯拉夫萨格勒布
[72]发明人 戈尔贾纳·莱扎瑞夫斯基
思鲁丹·约基克
A61K 31/71
[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 侯天军

权利要求书 0.5 页 说明书 4.5 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 竹桃霉素肟类,其制法和应用

[57]摘要

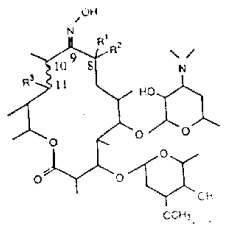
本发明公开了竹桃霉素肟类，它们的制备方法，及其在制备抗微生物制剂中的应用，式（I）中，R^1代表氢或$-CH_3$，R^2代表$-CH_3$或氢，或者R^1和R^2共同代表一个环氧基或$=CH_2$，R^3代表一OH，而W线代表一个单键或双键。



(I)

权利要求书

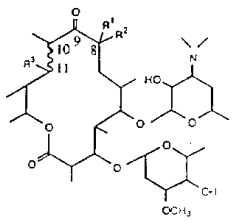
1.制备式（Ⅰ）所示的竹桃霉素肟类的方法



(I)

式中 R^1 代表氢或 $-CH_3$，R^2 代表 $-CH_3$ 或氢，或者 R^1 和 R^2 共同代表一个环氧基或 $=CH_2$，R^3 代表-OH，其中 ～～ 线代表一个单键或双键，

特征在于，式(Ⅱ)所示竹桃霉素衍生物与 4—6 摩尔过量的羟基胺盐酸化物在过量吡啶存在下，在氮气流中，在环境温度下反应 2—40 小时，然后分离产物，



(II)

式中 R^1，R^2，R^3 和 线具有如上所述含义。

本发明涉及竹桃霉素肟类，其制备方法及其在制备抗微生物制剂中的应用。

竹桃霉素是一种 14 元大环内脂抗菌素，具有与红霉素类似的活性谱，在 US2，757，123 首次披露。光谱数据表明，竹桃霉素具有一个 14 元内酯环，包括一个在 9 位的酮基，带有两个糖基，(C-5 位的德糖胺和 C-3 位的齐墩果糖）和三个 OH 基（参见式Ⅱa)。

与其他的多氧大环内酯不同，竹桃霉素在 C-8 原子上存在一个外向环氧环。迄今为止，已

有许多关于上述官能基团的化学变换。已知，在略微碱性条件下，C-11 位的-OH 基脱水、导致糖苷配基环中在 C-10 和 C-11 之间形成双键，生成无水竹桃霉素（J. Am.Chem.Soc.,82,3225,1960）(参见式Ⅱb)。

从 US4，069，379 已知，通过与 $CrCl_2$ 在对反应呈惰性溶剂中反应，环氧基团可转化成亚甲基，生成式Ⅱc 化合物。

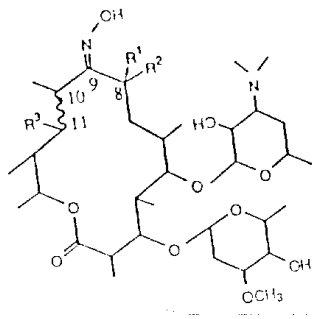
已知，通过在 C-8 位的外向亚甲基的催化还原反应，得到式Ⅱd 和Ⅱe 的 8-甲基—竹桃霉素异头物混合物（W. D. Celmer,Pure Appl.Chem.,28,413,1971)。

目前最适宜的制备肟类的技术和方法是使醛和酮与过量的羟胺盐酸盐在无机碱或有机碱如 $BaCO_3$，$NaHCO_3$，三乙胺和吡啶存在下，在溶剂如醇或过量的有机碱中反应（Methoden der Org.Chem.,4 thEd.Vol.x / 4,P.55)。

由于竹桃霉素分子的敏感性，传统的肟化反应不适于竹桃霉素。在酸性介质中并在高温下反应，将导致环氧基的断裂，除掉糖基，和反式内酯化，而在碱性介质中反应导致脱水。另外，由于 C-9 酮基的立体阻碍，肟化反应的条件比较苛刻，例如高温，某些情况下高压，强碱，和长的反应时间(J.Org.Chem.,28,1557 1963)。

需要提供一种竹桃霉素肟类并且提供一种制备方法，满足上述不利的要求，保证反应在所需位置发生，不改变分子中须保留的部分。

本发明提供了一种式（Ⅰ）所示的竹桃霉素肟类：



(I)

式中，R^1 代表氢或 $-CH_3$，R^2 代表 $-CH_3$ 或氢，或者 R^1 和 R^2 共同代表一个环氧基或 $=CH_2$，R^3 代表-OH，而 W 线代表一个单键或双键。

优选的式（Ⅰ）化合物是式Ⅰa-Ⅰe 化合物：

Ⅰa $R^1=R^2=$,$R^3=-OH$, ∿∿=单键

Ⅰb $R^1=R^2=$, ∿∿=双键

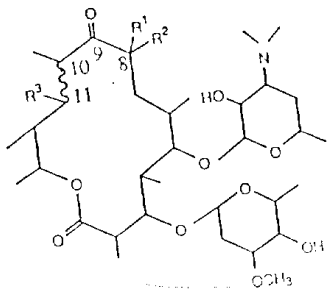
Ⅰc $R^1=R^2==CH^2$, $R^3=-OH$, ∿∿=单键

Ⅰd $R^1=-H$,$R^2=-CH_3$, $R^3=-OH$, ∿∿=单键

Ⅰe $R^1=-CH_3$,$R^2=-H$, $R^3=-OH$, ∿∿=单键

式（Ⅰ）所示的竹桃霉素肟类是新的化合物。

本发明还提供了一种制备式（Ⅰ）竹桃霉素肟类的方法，该方法包括使式（Ⅱ）竹桃霉素与过量的羟基胺盐酸盐反应。



(Ⅱ)

式中 R^1,R^2,R^3 和 W 具有上述的含义，

具体地讲，上述式Ⅰa-Ⅰe化合物可以通过式Ⅱa-Ⅱe化合物与过量的羟基胺盐酸盐反应来制备：

Ⅱa $R^1=R^2=$,$R^3=-OH$, ∿∿=单键

Ⅱb $R^1=R^2=$, ∿∿=双键

Ⅱc $R^1=R^2==CH^2$, $R^3=-OH$, ∿∿=单键

Ⅱd $R^1=-H$,$R^2=-CH_3$, $R^3=-OH$, ∿∿=单键

Ⅱe $R^1=-CH_3$,$R^2=-H$, $R^3=-OH$, ∿∿=单键

所述的反应可以与 4—6 摩尔过量的羟基胺盐酸盐，在过量的吡啶（作为溶剂）存在下，在氮气流中，在环境温度下进行 2—40 小时。

采用硅胶板 $60F_{254}$ 薄层色谱法（TLC），以如下体系，确定反应是否进行完毕：

A)$CHCl_3$ / CH_3OH / conc.NH_4OH(6：1：0.1)

B)CH_2Cl_2 / CH_3OH / conc.NH_4OH(90： 9：1.5)

按如下方法分离反应产物、用卤代溶剂如氯仿或二氯甲烷，PH 范围为 7.0—8.5，进行萃取，最后蒸发有机溶剂至干。

从式Ⅱd和Ⅱe所示的 8—甲基-竹桃霉素异头物的混合物（事先不必分离直接进行肟化反应）出发制备式Ⅰd和Ⅰe所示的 8-甲基-竹桃霉素肟类。得到的粗产物中包括式Ⅰd和Ⅰe异头物肟混合物，通过硅胶柱色谱法进行分离，用 CH_2Cl_2 / CH_3OH(85：15)进行洗脱。

通过在一系列标准的和临床分离的菌株上测定体外抗菌活性。结果以最低抑制浓度（MIC；ug / ml）表示，并列于表 1 和 2 中。（表见文后）

以下实施例用以说明本发明。

实施例 1　竹桃霉素肟Ⅰa

向竹桃霉素磷酸盐（Ⅱa）（13.4g，0.0186mol）在 19ml 无水吡啶的溶液中，加入 $NH_2OH \cdot HCl$(6g,0.086mol)，反应混合物在室温下，于氮气流中搅拌 2 小时。将水（400ml）加入反应混合物中，用二氯甲烷以 PH5 和 7 梯度萃取。有机萃取物在 PH＝7.0 下减压蒸发至干，残余物在高真空中于 40℃ 干燥，得 9.1g（70.0%）产物。

R_f (A)0.51

(B)0.32

M^+702

UV(MeOH):峰在 290nm 处消失（）

^1H-NMR(DMSO-d_6)δ， ppm:2.23[6H,s,$(CH_3)_2$N-],3.33(3H,s,3″-OCH_3),10.82(＝NOH),用 D_2O 测时消失

^{13}C-NMR($CDCl_3$)δ,ppm:175.8(C-1,丙酮），159.6(-C＝N-),104.3(C-1′),99.3(C-1″),51.1(C-8-CH_2),40.3[C-3′-$N(CH_3)_2$]

MIC(mcg / mL)(临床分离物)

肺炎链球菌　0.5;Strept.serol.group A0.5

实施例 2　无水竹桃霉毒肟(Ib)

将无水竹桃霉素（Ⅱb)(2.2g,0.0033mol)溶解

于无水吡啶（4ml），加入 $NH_2OH \cdot Hcl$(1.2g,0.017mol),反应混合物在室温下氮气流中搅拌 18 小时。向该水悬浮液中加入氯仿，加入 NaOH(20%于水中的溶液）调节 pH 值至 8.3，用氯仿萃取（3×35ml），萃取液经干燥(k_2CO_3)和蒸发至干，得到 2.1g（93.0%）白色固体。

R_f (A)0.52

(B)0.37

M^+684

^1H-NMR(DMSO-d_6)δ,ppm:2.21[6H,s,$(CH_3)_2N$-],3.34(3H,s,3″-OCH_3),10.97(1H,s,=NOH),用 D_2O 测时峰消失

^{13}C-NMR($CDCl_3$)δ,ppm:174.8(C-1,丙酮),157.3(-C=N-),104.6(C-1′),99.5(C-1″),130.1(C-11),135.0(C-10),51.2(C-8-CH_2),40.3[C-3′-$N(CH_3)_2$]

MIC(mcg／mL)(临床分离物)

肺炎链球菌 2.0;Strept.serol.group A1.0

实施例 3 8-亚甲基-竹桃霉素肟Ⅰc

将 8-亚甲基-竹桃霉素（Ⅱc）（2.7g，0.004mol）溶解于无水吡啶（19ml）中并加入羟基胺盐酸盐（1.35g，0.019mol），反应混合物在室温下于氮气流中搅拌 2 小时。用二氯甲烷于 pH=5 和 7 萃取后，将萃取液在 pH=7 下蒸发至干，分离得到产物（2.0g，73.0%）。

R_f (A)0.58

(B)0.35

M^+686

^1H-NMR(DMSO-d_6)δ, ppm:2.29[6H,s,$(CH_3)_2N$-],3.34(3H,s,3″-OCH_3),10.28(1H,s,=NOH),用 D_2O 测时峰消失

^{13}C-NMR($CDCl_3$)δ,ppm:176.6(C-1,丙酮），163.4(-C=N-),141.4(C-8),116.4(C-8a),104.6(C-1′),99.2(C-1″),40.4[C-3′-$N(CH_3)_2$]

MIC(mcg／mL)(临床分离物)

肺炎链球菌 1.0;Strept.serol.group A1.0

实施例 4 8-甲基-竹桃霉素肟Ⅰd和Ⅰe

将 8-甲基-竹桃霉素（异头物Ⅱd和Ⅱe的混合物）（1.2g，0.0018mol）溶解于无水吡啶（4ml）中，并加入 $NH_2OH \cdot HCl$(0.6g,0.0086mol)。反应混合物在室温下于氮气流中搅拌。薄层色谱分析表明，5 小时后，化合物Ⅱd（Rf／A／=0.67)完全转化成产物Ⅰd（Rf／A／=0.48)，而起始化合物Ⅱe（Rf／A／=0.63)生成产物Ⅰe(Rf／A／=0.57)，产物为异构体混合物（0.7g,57%),可经硅胶柱分离(CH_2Cl／CH_3OH85∶15)。

异构体具有以下物理化学特性：

Id

R_f (A)0.48

(B)0.34

M^+688

^1H-NMR(DMSO-d_6)δ,ppm:2.42[6H,s,$(CH_3)_2N$-],3.43(3H,s,3″-OCH_3),10.40(1H,s,=NOH),用 D_2O 测时峰消失

^{13}C-NMR($CDCl_3$)δ,ppm:176.8(C-1,丙酮），165.5(-C=N-),104.7(C-1′),99.5(C-1″),40.4[C-3′-$N(CH_3)_2$]

Ie

R_f (A)0.57

M^+688

^1H-NMR(DMSO-d_6)δ,ppm:2.29[6H,s,$(CH_3)_2N$-],3.32(3H,s,3″-OCH_3),10.61(1H,s,=NOH),用 D_2O 测时峰消失

^{13}C-NMR($CDCl_3$)δ,ppm:176.2(C-1,丙酮),168.6(-C=N-),104.2(C-1′),98.5(C-1″),40.4[C-3′-$N(CH_3)_2$]

活性：657u／mg 藤黄八叠球菌 AT009341

表　1

8－甲基－竹桃霉素肟（Ｉｅ）的体外抗菌（标准菌株）活性，与竹桃霉素磷酸盐比较

试验微生物		最低抑制浓度（MIC, ug/ml）	
		竹桃霉素磷酸盐	Ｉｅ
金黄色葡萄球菌	ＡＴＣＣ6538－Ｐ	0.4	0.2
粪链球菌	ＡＴＣＣ－8043	0.8	0.2
藤黄八叠球菌	ＡＴＣＣ－9341	0.2	0.2
大肠埃希氏菌	ＡＴＣＣ10536	25	6.2
肺炎克雷伯氏菌	ＮＣＴＣ－10499	＞50	50
铜绿假单胞菌	ＮＣＴＣ－10490	＞50	50

表 2

8－甲基－竹桃霉素肟（Ie）的体外抗菌（临床分离）活性，与竹桃霉素磷酸盐比较

试验微生物		最低抑制浓度（MIC, ug/ml）	
		竹桃霉素磷酸盐	Ie
金黄色葡萄球菌	10099	0.8	0.4
腐生葡萄球菌	3947	1.6	1.6
粪链球菌	10390	3.1	0.8
金黄色葡萄球菌	10097	0.8	0.4
肺炎链球菌	4050	1.6	0.4
流感嗜血菌	4028	—	0.4