

[19]中华人民共和国专利局

[11]授权公告号

CN 1020610C



[12] 发明专利说明书

[21] 专利号 ZL 89101432

[51]Int.Cl⁵

C07D 498 / 18

[45]授权公告日 1993年5月12日

[24]颁证日 93.3.5

[21]申请号 89101432.2

[22]申请日 89.3.17

[30]优先权

[32]88.3.18 [33]JP [31]67014 / 88

[32]88.9.24 [33]JP [31]239288 / 88

[73]专利权人 钟渊化学工业株式会社

地 址 日本大阪

[72]发明人 狩野文彦 山根毅彦 近藤秀雄

桥爪卓士 山下胜治 细江和典

久世文幸 渡边清

A61K 31 / 535 / / (C07D498 / 18,307:00,267:00)

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利

代理部

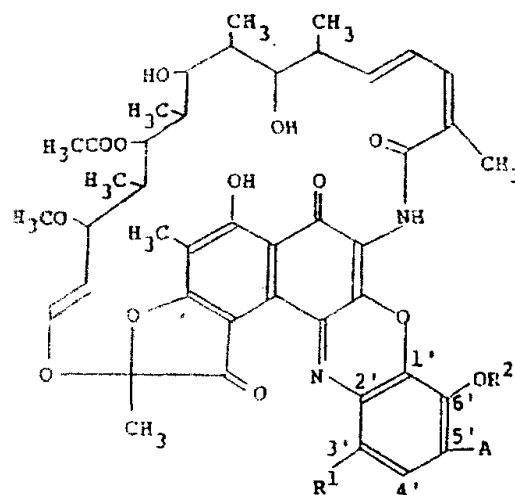
代理人 陈季壮

说明书页数: 附图页数:

[54]发明名称 取代的苯并 α -噻吩并利福霉素的制备方法

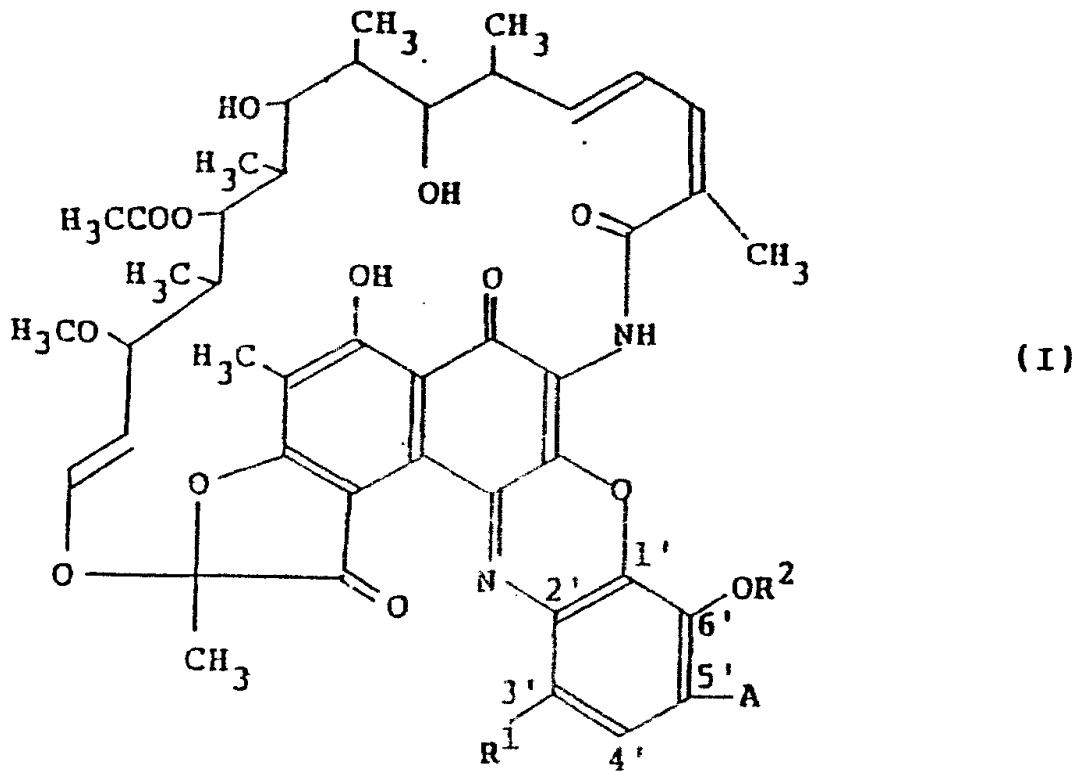
[57]摘要

一种具有结构式(I)的利福霉素衍生物或其药用盐,其中R¹为氢原子、C₁₋₂烷基,R²为含1-4个碳原子的烷基,A为具有结构式-N(CH₂)_n的基团,其中n为3-5的整数,或一种具有结构式-NNR³的基团,其中R³为一种具有1-5个碳原子的烷基。其制备方法是用相应的式(II)化合物与式A-H的胺进行反应。利福霉素衍生物(I)对于革兰氏阳性细菌和耐酸细菌具有强的抗菌活性,也对结核杆菌具有强的抗菌活性。

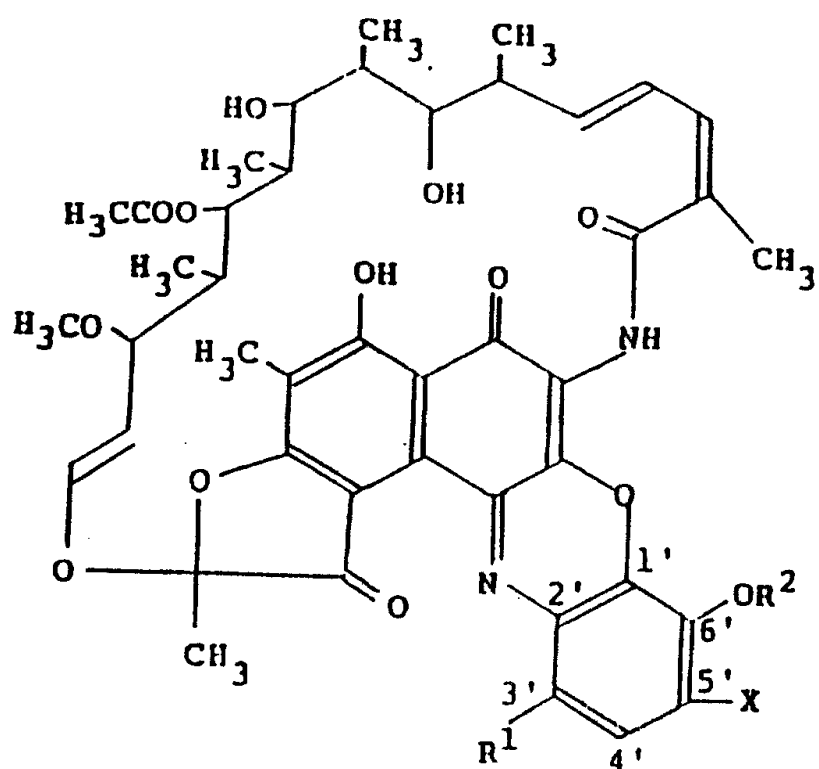


(I) <20>

1. 一种制备具有结构式 (I) 的利福霉素衍生物或其药用盐的方法:



式中 R^1 为氢原子, 具有 1-2 个碳原子的烷基, R^2 为具有 1-4 个碳原子的烷基, A 为具有结构式 $-N \text{---} (CH_2)_n$ 的基团 (其中 n 为 3-5 的整数), 或具有结构式 $-N \text{---} N R^3$ 的基团 (其中 R^3 为具有 1-5 个碳原子的烷基), 该方法包括将具有结构式 (II) 的利福霉素衍生物



(II)

(式中 R^1 为氢原子、具有 1—2 个碳原子的烷基, R^2 为具有 1—4 个碳原子的烷基, X 为氢原子) 与一种具有结构式 $A-H$ 的胺反应 (式中 A 为具有结构式 $-N(\text{CH}_2)_n$ 的基团, 其中 n 为 3—5 的整数, 或一种具有结构式 $-N\text{---}NR^3$ 的基团, 其中 R^3 为具有 1—5 个碳原子的烷基; 必要时, 将所得到的式 (I) 化合物与适合的碱或酸反应, 生成式 (I) 化合物的药用盐。

2. 权利要求 1 的制备利福霉素衍生物或其药用盐的方法, 其中在结构式 (I) 的利福霉素衍生物中, R^1 为氢原子或甲基, R^2 为具有 1—3 碳原子的烷基, A 为具有结构式 $-N\text{---}$ 的基团或具有结构式 $-N\text{---}NR^3$ 的基团, 其中 R^3 为具有 3—5 个碳原子的烷基。

3. 权利要求 1 的制备利福霉素衍生物或其药用盐的方法, 其中在结构式(I)的利福霉素衍生物中, R^1 为氢原子, R^2 为乙基, A 为具有结构式 $-N \begin{array}{|c|} \hline \square \\ \hline \end{array}$ 的基团。

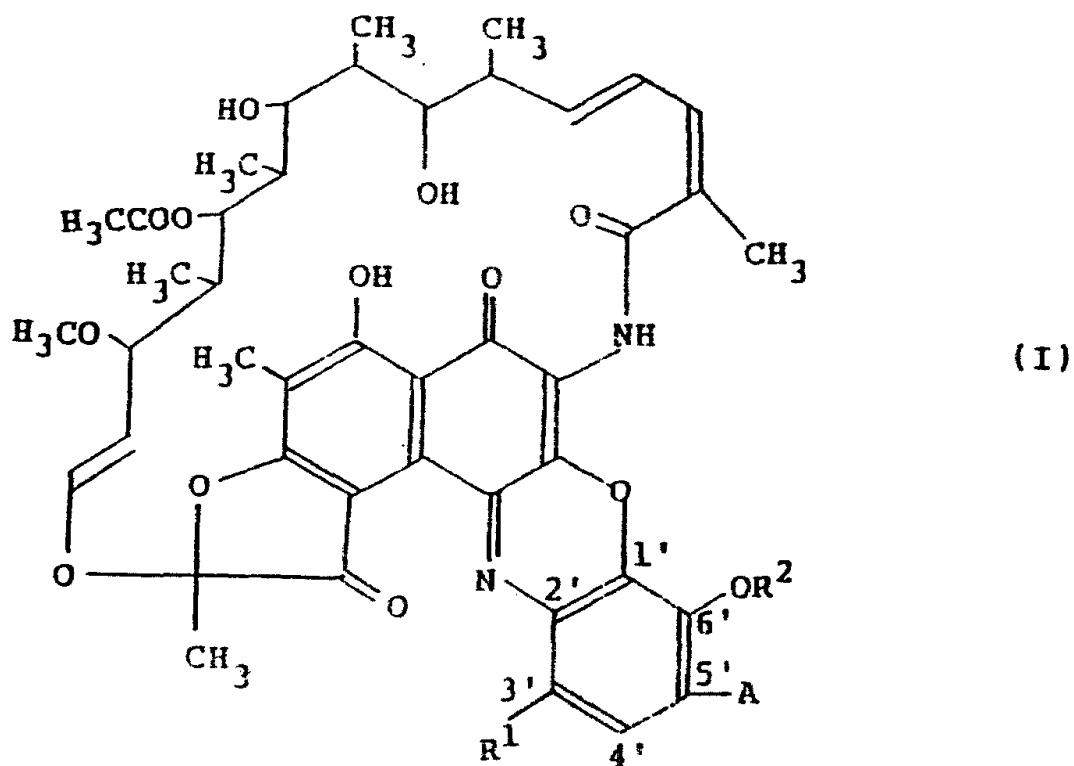
4. 权利要求 1 的制备利福霉素衍生物或其药用盐的方法, 其中在结构式(I)的利福霉素衍生物中, R^1 为氢原子, R^2 为乙基, A 为具有分子式 $-N \begin{array}{|c|} \hline \square \\ \hline \end{array} NCH_2CH(CH_3)_2$ 的基团。

5. 权利要求 1 的制备利福霉素衍生物或其药用盐的方法, 其中在结构式(I)的利福霉素衍生物中, R^1 为氢原子, R^2 为异丙基, A 为具有结构式 $-N \begin{array}{|c|} \hline \square \\ \hline \end{array} NCH_2CH(CH_3)_2$ 的基团。

6. 权利要求 1 的制备利福霉素衍生物或其药用盐的方法, 其中在结构式为(I)中, R^1 为甲基, R^2 为甲基, A 为具有结构式 $-N \begin{array}{|c|} \hline \square \\ \hline \end{array} NCH_2CH(CH_3)_2$ 的基团。

取代的苯并噁嗪并利福霉素的制备方法

本发明涉及一种新型利福霉素衍生物或其盐类及其制备方法以及含这种物质作为有效成份的抗菌剂。更具体地说，本发明涉及一种具有结构式 (I) 的新型利福霉素衍生物或其盐类及其制备方法以及含这种物质作为有效成份的抗菌剂：

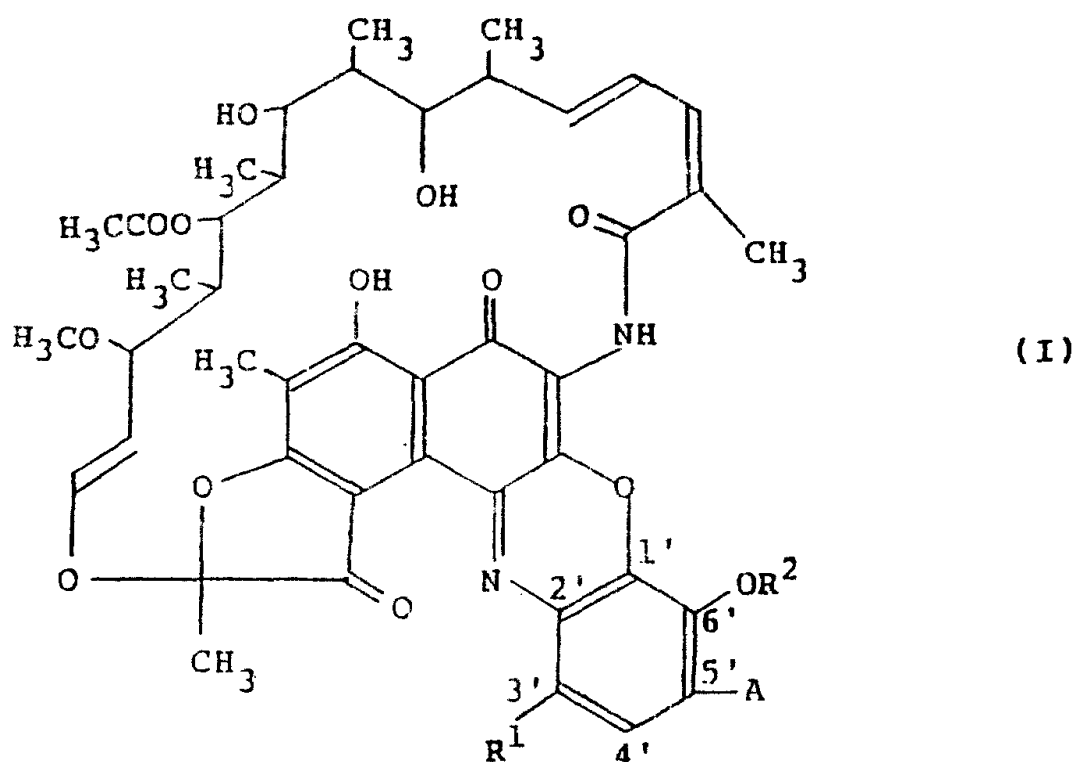


其中 R^1 为氢原子、 $C_1 - 2$ 烷基， R^2 为 $C_1 - 4$ 烷基，A 为具有结构式 $-N(CH_2)_n$ 的基团 (式中 n 是整数 3 - 5)，或具有结构

式 $-N \square NR^3$ 的基团 (其中 R^3 是 $C_1 - 5$ 烷基)。

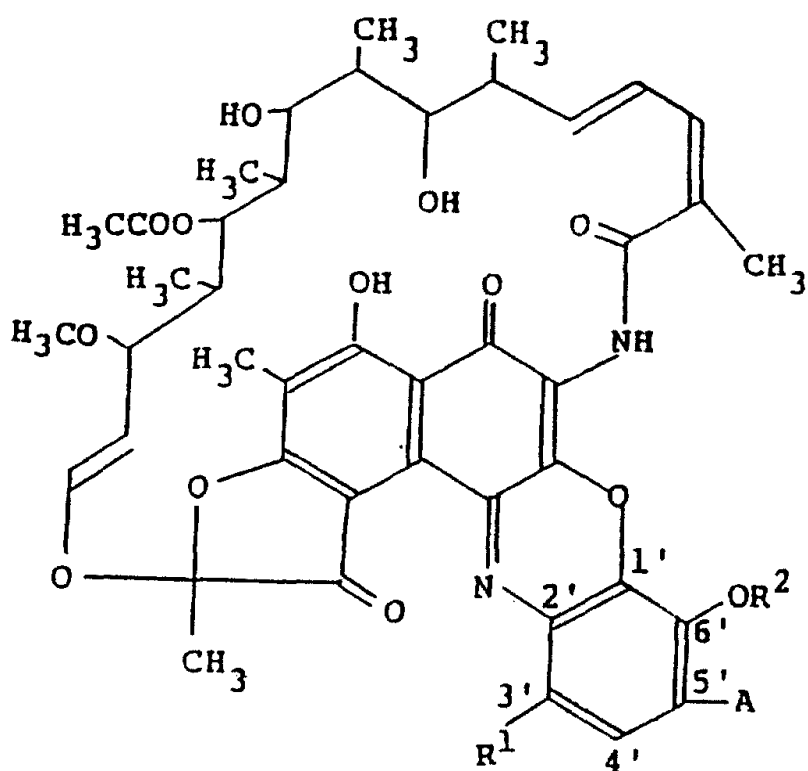
本发明的利福霉素衍生物是一种迄今尚未在文献中报导过的新型化合物。

为了研制出一种新型优异的抗菌剂，本发明人合成了具有结构式 (I) 的新型利福霉素衍生物，



(其中 R^1 , R^2 如 A 定义如上) 并对其抗菌活性及其药理性质作了调查研究, 结果发现, 具有结构式 (I) 的新型利福霉素衍生物显示出很强的抗菌活性和优良的药理特性。

本发明提供了一种具有结构式 (I) 的利福霉素衍生物或其盐:



(I)

其中 R^1 是氢原子、 $C_1 \rightarrow$ 烷基， R^2 是 $C_1 \rightarrow 4$ 烷基，A 是具有结

构式 $-N \text{ (} C H_2 \text{) }_n$ 的基团 (式中 n 是整数 3 - 5) 或具有结构

式 $-N \text{ (} N R^3 \text{)}$ 的基团 (式中 R^3 是 $C_1 \rightarrow 5$ 烷基)。

此外，本发明提供一种制备具有结构式 (I) 的利福霉素衍生物的方法，该方法包括使一种具有结构式 (II) 的利福霉素衍生物与一种具有结构式 A - H 的胺反应：

R² 例子有甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 仲丁基和叔丁基。

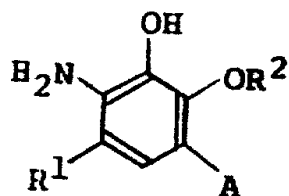
对于 A 来说, 基团 $-N \text{---} (CH_2)_n$ (n 定义如上) 的例子是 $-N \text{---} \square$, $-N \text{---} \square$ 和 $-N \text{---} \square$, 基团 $-N \text{---} NR^3$ (R³ 定义如上) 的例子是例如 $-N \text{---} NCH_3$, $-N \text{---} NC_2H_5$, $-N \text{---} NCH_2CH_2CH_3$, $-N \text{---} NCH(CH_3)_2$, $-N \text{---} N(CH_2)_3CH_3$, $-N \text{---} NCH_2CH(CH_3)_2$ 等等。

具有结构式 (I) 的本发明的利福霉素衍生物可与碱或酸成盐。可使用任何能与具有结构式 (I) 的利福霉素衍生物成盐的碱或酸。与碱成盐的盐类有 (1) 金属盐, 特别是碱金属盐和碱土金属盐, (2) 铵盐, (3) 胺盐, 特别是与甲胺、乙胺、二乙胺、三乙胺、吡咯烷、吗啉或六亚甲基亚胺等成盐的盐类。与酸成盐的盐类有 (1) 无机酸 (如硫酸和盐酸) 盐, (2) 有机酸 (如对甲苯磺酸, 三氟乙酸和乙酸) 盐。

可按以下方法制备具有结构式 (I) 的本发明的利福霉素衍生物:

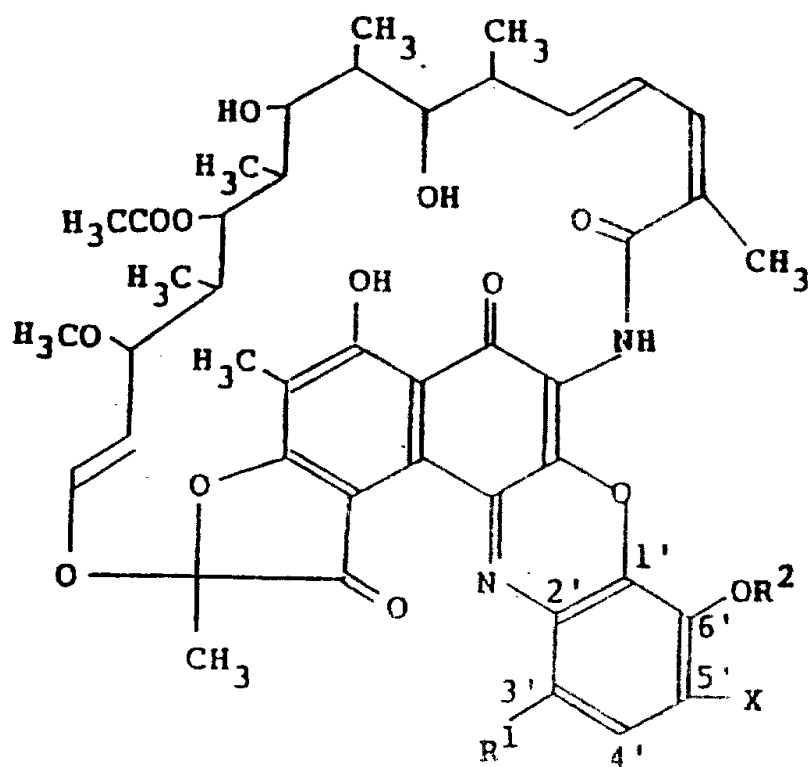
(A) 按照 W. Kump 等人公开的方法 [Helv. Chim.

Acta , 56, 2348 (1973) } , 使利福霉素 S 与一种具有下式结构的化合物



反应，可制备具有结构式 (I) 的利福霉素衍生物 (式中 R^1 , R^2 和 A 定义如上)。

(B) 在有或没有氧化剂 (如二氧化镁) 和有或没有酸 (如盐酸) 存在下以及在 -20°C ~ 所用溶剂的沸点下，使溶解在所用有机溶剂 (如甲醇、乙醇、四氢呋喃，N，N - 二甲基甲酰胺或二甲基亚砷) 中的，具有结构式 (II) 的利福霉素衍生物与具有结构式 A - H (A 定义如上) 的胺反应 1 小时至 1 个月，可制备出具有结构式 (I) 的利福霉素衍生物：



(II)

其中 R^1 是氢原子、 $C_1 \sim 2$ 烷基， R^2 是 $C_1 \sim 4$ 烷基， X 是氢原子、 $C_1 \sim 2$ 烷氧基、卤素原子或硝基。

在上述反应中，具有结构式 A-H（其中 A 定义如上）的胺的用量为每摩尔具有结构式 (II) 的利福霉素衍生物 0.5 - 1.0 摩尔，最好是 1 - 4 摩尔，以便得到更好的结果。

上述方法中所用的反应溶剂的例子为甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、吡啶、丙酮、乙酸乙酯、氟仿、N, N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷等等。其中，最好使用吡啶、N, N-二甲基甲酰胺和二甲基亚砷以得到更好的结果。

反应温度范围为 -20°C ~ 所用溶剂的沸点，最好是 -5°C ~ 50°C 之间，以得到更好的结果。

反应时间一般在 1 小时 ~ 1 个月之间。但是，最佳反应时间应根据利用薄层色谱法等确定的反应进程而定，因为反应时间依反应条件，例如所用的胺的种类和用量、是否存在氧化剂、所用氧化剂的种类和用量以及反应温度而变化。

在存在一种氧化剂的情况下进行反应时，空气、氧气、二氧化锰、二氧化铅、氧化银、铁氰化钾、过氧化氢等可用作氧化剂。其中，最好使用二氧化锰、氧化银和铁氰化钾以得到更好的结果。

按照 W. Kump 等人 [*Helv. Chim. Acta*, 56, 2348 (1973)] 公开的方法，通过使利福霉素 S 与下式代表的化合物 (R^1 , R^2 和 X 定义如上) 反应可制备出具有结构式 (II) 的利福霉素衍生物，

其中R¹，R²和A定义如上。具有结构式(III)的利福霉素衍生物也是一种新型的化合物，具有很强的抗菌活性。

本发明利福霉素衍生物(I)典型的例子示于表1。按照溴化钾压片方法测定红外吸收(IR)光谱。使用薄层色谱法用的硅胶60F₂₅₄板(20cm×20cm, E. Merck Co.)进行薄层色谱(TLC)。在氘代氯仿中用四甲基硅烷作为内标准测定核磁共振(NMR)谱。

表 1


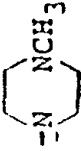
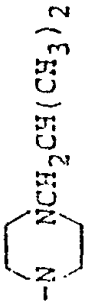
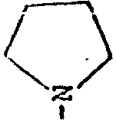
衍生物 編 号	R ¹	R ²	A	晶体 形式	T L C		I R 光谱 (cm ⁻¹)	氨基诱导的质子的 化学位移 (δ , ppm) **
					R f	溶剂 体系*		
1	-H	-CH ₃		针状	0.35	A	1,597 (C=O)	3.70 (CH ₂ NCH ₂ , 4H, br)
2	-H	-CH ₃		非晶态	0.26	B	1,598 (C=O)	2.37 (NCH ₃ , 3H, s)
3	-H	-CH ₃		非晶态	0.40	A	1,598 (C=O)	0.94 (CH ₃ , 6H, d)
4	-H	-C ₂ H ₅		非晶态	0.37	A	1,595 (C=O)	3.71 (CH ₂ NCH ₂ , 4H, br)

表 1 (续)

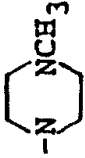

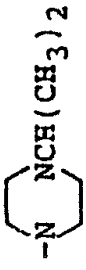
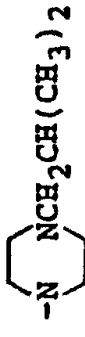
衍生物 编号	R ¹	R ²	A	晶体 形式	TLC		IR 光谱 (cm ⁻¹)	氨基诱导的质子的 化学位移 (δ , ppm) **
					R _F	溶剂 体系*		
5	-H	-C ₂ H ₅		非晶态	0.30	B	1,594 (C=O)	2.37 (NCH ₃ , 3H, s)
6	-H	-C ₂ H ₅		非晶态	0.42	B	1,598 (C=O)	1.15 (NCH ₂ CH ₃ , 3H, t)
7	-H	-C ₂ H ₅		非晶态	0.23	B	1,594 (C=O)	1.10 (CH ₃ , 6H, d)
8	-H	-C ₂ H ₅		非晶态	0.42	A	1,604 (C=O)	0.96 (CH ₃ , 6H, d)

表 1 (续)

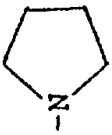
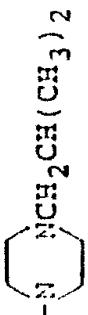


衍生物 编号	R ¹	R ²	A	晶体 形式	T I C		I R 光谱 (cm^{-1})	氨基诱导的质子的 化学位移 (δ , ppm) **
					R f	溶剂 体系*		
9	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃		非晶态	0.45	A	1,594 (C=O)	3.70 (CH ₂ NCH ₂ , 4H, br)
10	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃		非晶态	0.45	A	1,604 (C=O)	0.93 (CH ₃ , 6H, d)
11	-H	-CH(CH ₃) ₂		非晶态	0.45	A	1,592 (C=O)	3.58 (CH ₂ NCH ₂ , 4H, br)
12	-H	-CH(CH ₃) ₂		非晶态	0.34	B	1,600 (C=O)	1.15 (NCH ₂ CH ₃ , 3H, t)

表 1 (续)



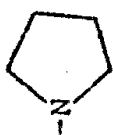
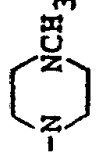

衍生物 编号	R ¹	R ²	A	晶体 形式	TLC		IR 光谱 (cm^{-1})	氨基诱导的质子的 化学位移 (δ , ppm) **
					R _F	溶剂 体系*		
13	-H	-CH(CH ₃) ₂		非晶态	0.46	A	1,594 (C=O)	0.94 (CH ₃ , 6H, d)
14	-H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		非晶态	0.50	A	1,595 (C=O)	0.94 (CH ₃ , 6H, d)
15	-CH ₃	-CH ₃		非晶态	0.37	A	1,597 (C=O)	3.71 (CH ₂ NCH ₂ , 4H, br)
16	-CH ₃	-CH ₃		非晶态	0.44	C	1,604 (C=O)	2.37 (NCH ₃ , 3H, s)

表 1 (续)

衍生物 编号	R ¹	R ²	A	晶体 形式	TLC		IR 光谱 (cm^{-1})	氨基诱导的质子的 化学位移 ** (δ , ppm)
					R _f	溶剂 体系*		
17	-CH ₃	-CH ₃	 -N(CH ₂) ₂ (CH ₃) ₂	针状	0.41	A	1,600 (C=O)	0.93 (CH ₃ , 6H, d)

注: * 溶剂体系

A: 乙酸乙酯

B: 氯仿/甲醇=9/5 (体积比)

C: 氯仿/甲醇=9/1 (体积比)

** 缩略语

s: 单峰

d: 双重峰

t: 三重峰

br: 宽峰

本发明的利福霉素衍生物(I) 显示出对于革^兰阳性菌和耐^酸菌很强的抗菌活性。

本发明的利福霉素衍生物(I) 抗菌活性是按照 Chemotherapy 日本协会的标准方法测定的[Chemotherapy (To Kyo) , 29, 76(1981)]。就典型化合物来说, 所得结果示于表2。如表2 所示, 本发明的利福霉素衍生物(I) 显示出对革^兰阳性菌和耐^酸菌很强的抗菌活性。表2 中的衍生物编号相应于表1 中的衍生物编号。

表 2

试验有机体	最低抑制浓度 (μg/ml)				
	衍生物 1 号	衍生物 2 号	衍生物 3 号	衍生物 4 号	衍生物 5 号
<u>Micrococcus luteus</u> IFO 12708	0.04	0.02 \geq	0.08	0.04	0.02 \geq
<u>Bacillus subtilis</u> IFO 3134	0.16	0.02 \geq	0.04	0.04	0.02 \geq
<u>Staphylococcus aureus</u> IFO 12732	0.02 \geq	0.02 \geq	0.02 \geq	0.02 \geq	0.02 \geq
<u>Escherichia coli</u> IFO 12734	>10	2.5	>10	>10	2.5
<u>Klebsiella pneumoniae</u> IFO 3512	>10	2.5	>10	>10	2.5
<u>Mycobacterium smegmatis</u> ATCC 607	2.5	1.25	1.25	0.63	1.25

表 2 (续)

试验有机体	最低抑制浓度 (μg/ml)					
	衍生物 6号	衍生物 7号	衍生物 8号	衍生物 9号	衍生物 10号	衍生物 11号
<u>Micrococcus luteus</u> IFO 12708	0.02 \geq	0.02 \geq	0.02 \geq	0.08	0.16	0.04
<u>Bacillus subtilis</u> IFO 3134	0.02 \geq	0.02 \geq	0.02 \geq	0.08	0.16	0.08
<u>Staphylococcus aureus</u> IFO 12732	0.02 \geq	0.02 \geq	0.02 \geq	0.04	0.04	0.02 \geq
<u>Escherichia coli</u> IFO 12734	5	5	>10	>10	>10	>10
<u>Klebsiella pneumoniae</u> IFO 3512	2.5	5	>10	>10	>10	>10
<u>Mycobacterium smegmatis</u> ATCC 607	0.63	1.25	0.63	1.25	1.25	1.25

表 2 (续)

试验有机体	最低抑制浓度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)				
	衍生物 I 2号	衍生物 I 3号	衍生物 I 4号	衍生物 I 5号	衍生物 I 6号
<u>Micrococcus luteus</u> IFO 12708	0.02 \geq	0.16	0.31	0.04	0.02 \geq
<u>Bacillus subtilis</u> IFO 3134	0.02 \geq	0.16	0.08	0.08	0.02 \geq
<u>Staphylococcus aureus</u> IFO 12732	0.02 \geq	0.04	0.08	0.04	0.02 \geq
<u>Escherichia coli</u> IFO 12734	5	>10	>10	>10	5
<u>Mycobacterium pneumoniae</u> IFO 3512	5	>10	>10	>10	5
<u>Mycobacterium smegmatis</u> ATCC 607	1.25	1.25	0.63	1.25	1.25

表 2 (续)

试验有机体	最低抑制浓度 ($\mu\text{g/ml}$)	
	衍生物 17号	利福平
<u>Micrococcus luteus</u> IFO 12708	0.08	0.02 \geq
<u>Bacillus subtilis</u> IFO 3134	0.04	0.08
<u>Staphylococcus aureus</u> IFO 12732	0.02 \geq	0.02 \geq
<u>Escherichia coli</u> IFO 12734	>10	>10
<u>Klebsiella pneumoniae</u> IFO 3512	>10	5
<u>Mycobacterium smegmatis</u> ATCC 607	1.25	10

本发明的利福霉素衍生物(I)还显示出对于结核杆菌很强的抗菌活性。

利福霉素衍生物对于结核杆菌的抗菌活性是按照以下方法测定的：在 Dubos 培养基中培养结核杆菌 结核杆菌 H₃₇R_V，以制备含该菌、浓度为 1 mg/ml 的悬浮液。用无菌蒸馏水将悬浮液稀释 10 倍并将 0.05 ml 稀释液接种到含 10% (体积) 牛血清 (bovine serum) 的 2 ml Kirchner 液体培养基中。按普通方式评定抗菌活性。各试验化合物用含 10% (体积) 牛血清 Kirchner 液体培养基连续两倍稀释。

然后，将上述含菌培养基加入到各试验化合物的稀释液中。在各培养基于 37 °C 培养 4 星期之后，用肉眼观察试验菌的生长情况。试验化合物的最低浓度，即试验菌在此浓度下完全被抑制的浓度取作为最低抑制浓度。

结果示于表 3 和表 4。从表 3 和表 4 示出的结果证实，本发明的利福霉素衍生物(I)显示出对结核杆菌很强的抗菌活性。表 3 和表 4 中的衍生物编号相应于表 1 中的衍生物编号。

表 3

衍生物编号	最低抑制浓度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
1	0.017
2	0.15
3	0.017
4	0.017
5	0.035
7	0.017
8	0.07
9	0.035
10	0.07
11	0.017
12	0.017
13	0.07
15	0.008
17	0.07
利福平	0.6

表 4

衍生物编号	最低抑制浓度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
6	0.08
利福平	0.3

本发明的利福霉素衍生物 (I) 易于通过口服被吸收, 达到高血含量。

表 1 所示的衍生物 4 和 11 号衍生物分别以 20 mg/Kg 的剂量给 ddY 雄鼠 (7 周) 口服根据生物鉴定法, 按普通方法用黄色细球菌 IFO 12708 作为试验菌通过生物检定法来测定血浆中试验化合物的浓度。结果如下: 4 号衍生物给药 1 小时、3 小时、5 小时和 8 小时之后, 血浆中的化合物浓度分别为 $17.0 \mu\text{g/ml}$, $13.3 \mu\text{g/ml}$, $14.5 \mu\text{g/ml}$, $4.2 \mu\text{g/ml}$ 。11 号化合物, 给药 1 小时、3 小时、5 小时和 8 小时后血浆中化合物的浓度分别为 $17.3 \mu\text{g/ml}$, $16.2 \mu\text{g/ml}$, $13.8 \mu\text{g/ml}$ 和 $10.1 \mu\text{g/ml}$ 。

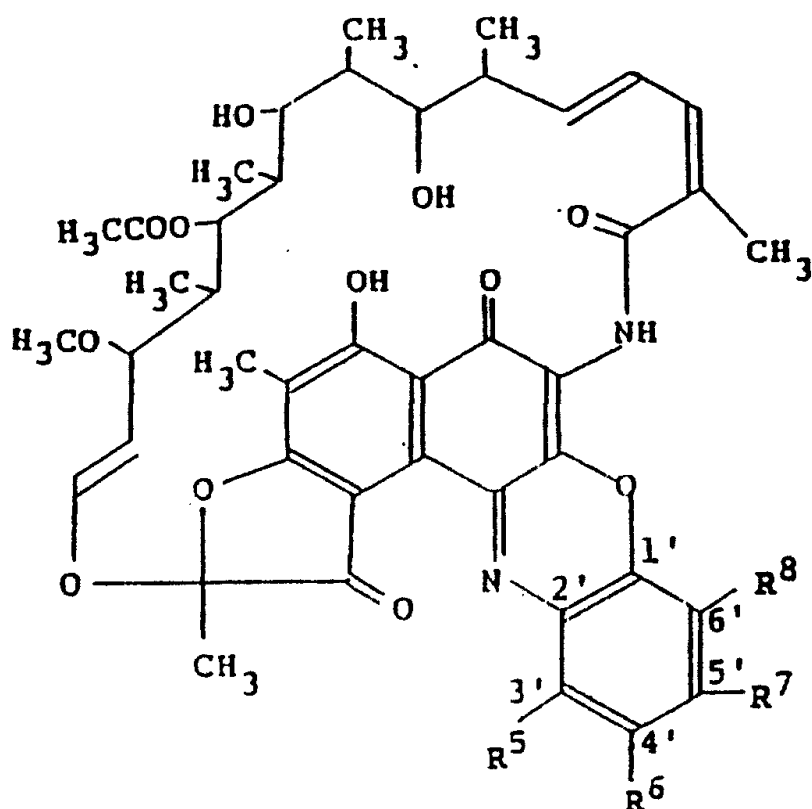
本发明的衍生物 (I) 显示出对治疗经试验的方法感染结核病的鼠疗效甚好。

以下示出检测利福霉素衍生物 (I) 对结核病 (用鼠) 疗效的试验。

使用若干组 20 ddY 雄鼠 (5 周)。在 Dubos 培养基中培养一种结核杆菌属, 结核杆菌 H_37Rv , 得到一种浓缩的细菌悬浮液, 将 0.2 ml 悬浮液 (存活数: 2.4×10^8) 接种到雄鼠的尾部静脉, 使它们感染上述结核病。在 2.5% (重量) 阿拉伯胶水溶液中 (含 0.2% (重量) 吐温 (Tween) 80), 制备各试验化合物的悬浮液。在感染的第二天开始处置。老鼠口服试验化合物悬浮液的量为 0.2 ml , 即 $200 \mu\text{g/鼠}$ 。就对照试验而言, 给鼠服用 2.5% (重量) 阿拉伯胶 (含 0.2% (重量) 吐温 80) 而不含任何试验化合物的水溶液。这种处置一天一次, 一周六天。根据感染结核病的


老鼠的寿命估价疗效。

图1中示出结果。在图1中，点a为鼠感染的时间，点b为开始处置的时间。从图1中所示结果可以看出，在使用本发明8号衍生物治疗，从处置开始的38天中，没有观察到任何死鼠。因此很显然，与作为一种对比药物和具有如下所述结构式的、USP 4,690,919中披露的衍生物A的利福霉素相比，8号衍生物具有十分良好的治疗效果。另外，就具有如下结构式的USP 4,690,919中所披露的衍生物B，以及具有如下结构式的EP 0 253 340中所披露的衍生物C而言，经证实，在治疗试验中它们的疗效要比利福霉素差。



衍生物A: R^5 : $-OH$, R^6 和 R^8 : $-H$, R^7 : $-N \begin{array}{|c|} \hline \square \\ \hline \end{array} NCH_3$

衍生物B: R^5 , R^6 和 R^8 : $-H$, 和 R^7 : $-N \begin{array}{|c|} \hline \square \\ \hline \end{array}$

衍生物 C: R⁵ 和 R⁶ : -H, R⁷ : -N , 以及

R⁸ : -C₂H₅

另外, 重复上述结核感染鼠的处置试验, 除了使用几组 10 ddY 雄鼠测定在实验开始后第四十天的鼠的存活率。结果示于表 5 中。

表 5

试验化合物	存活率 (%)
对照 (未给)	30
衍生物 NO. 4	100
衍生物 NO. 13	100
衍生物 NO. 17	100
利福平	80

就本发明所给出的 4 号、13 号或 17 号衍生物几组而言, 未观察到任何死鼠。另外, 没有施用任何药物的对照组的存活率是 30%, 施用利福霉素的组的存活率是 80%。结果表明, 本发明的利福霉素衍生物 (I) 是一种治疗结核病非常有效的药物。

另外, 当表 1 所示的利福霉素衍生物以 1,000 mg/Kg 剂量给鼠口服时, 它们未显示任何毒性。结果表明本发明的利福霉素衍生物 (I) 具有低的毒性。

含利福霉素衍生物 (I) 作为一种有效成分的抗菌剂可以是任何

制剂形式，口服，或直肠使用，或其它非肠道使用。例如，制剂形式的实例是片剂、胶囊、颗粒剂、糖浆、软膏等等。本发明抗菌剂的制剂所用的载体有有机或无机药用载体类，它们既可以是固态，也可以是液态，通常是非活性的，适合于口服，或直肠用，或其它非肠道用。载体的实例包括结晶纤维素、明胶、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、滑石、植物或动物脂肪或油、树脂类和聚亚烷基二醇。制剂中的利福霉素衍生物(I)的含量可在0.2~100% (重量)内变化。本发明抗菌剂可含其它药用成份，例如能与利福霉素衍生物(I)配伍的其它抗菌剂。在这种情况下，利福霉素衍生物(I)不一定是制剂的一种主要成分。

本发明抗菌剂以这样一种用量施用，即达到所期望的活性但没有任何副作用。虽然实际用量应根据医生的判断而定，但是通常的用量为大约10mg~约10g，最好约为20mg~5g，以成人每天的利福霉素衍生物(I)量计。本发明抗菌剂可以含1mg~5g、最好3mg~1g有效成份的药用剂量单位使用。

本发明通过以下实施例更具体地描述和解释。然而，应当理解的是，本发明不局限于这些实施例，在不背离本发明的范围和精神实质的情况下可做出多种变型和改进。

在实施例中，衍生物的编号相对应于表1中衍生物的编号。作为柱色谱法用的洗脱液或薄层色谱法所用的展开剂的混剂的混合比以体积比(V/V)计。

实施例1

[6'-甲氧基苯并噁唑并利福霉素的合成]

在15.0克的2-甲氧基苯酚,150 ml乙醚和50 ml水的搅拌

混合物中，滴加 12.7 ml 的 61% (重量) 硝酸，并在室温下搅拌混合物 15 分钟。从水层中分离出醚层，然后用无水硫酸钠干燥。干燥剂滤出之后，减压蒸掉溶剂。残留物通过硅胶柱色谱法，利用 Wakogel[®]C-200 [洗脱液：氯仿-正己烷(1:1)] 纯化，得到 4.72 克的 2-甲氧基-6-硝基苯酚。向在 100 ml 水和 30 ml 甲醇混合物的 4.72 克的 2-甲氧基-6-硝基苯酚的悬浮液中，加入 29.3 克的连二硫酸钠。在 60℃ 下搅拌混合物，直到它成为一种均匀和无色溶液为止。向反应混合物中加入氯化钠饱和水溶液。用乙酸乙酯抽提混合物，然后用无水硫酸钠干燥。在干燥剂滤出之后，减压蒸掉溶剂，得到 3.65 克粗的 2-氨基-6-甲氧基苯酚。

在室温下，将 18.65 克利福霉素 S 和 3.65 克粗 2-氨基-6-甲氧基苯酚的 400 ml 甲苯溶液搅拌 12 天。不溶物滤出之后，减压蒸出溶剂，残留物溶于 300 ml 乙醇中。向溶液中加入 9.0 克二氧化锰，并在室温下搅拌该混合物 7 小时。使用过滤器滤出二氧化锰，然后减压蒸出溶剂。残留物通过硅胶柱色谱法，使用 Wakogel[®]C-200 [洗脱液：氯仿-甲醇(99:1)] 提纯，得到 10.15 克 6'-甲氧基苯并噁唑并利福霉素。薄层色谱：

R_f = 0.21, 深棕色斑点 [载体：硅胶，展开剂：氯仿-丙酮(9:1)]。

实施例 2

[1 号衍生物的合成]

向 8.0 克的 6'-甲氧基苯并噁嗪并利福霉素 (其合成方法与实施例 1 相同) 溶于 30 ml 二甲基亚砷构成的溶液中加入 0.46 ml 吡咯烷和 1.5 克的二氧化锰, 室温下搅拌该混合物 5 天。加乙酸乙酯稀释反应混合物, 然后滤出不溶物质。接下来, 用水和饱和氯化钠水溶液分别洗涤滤液, 然后经无水硫酸钠干燥。干燥剂滤出之后, 减压蒸馏出溶剂。残留物两次经硅胶柱色谱法, 利用 Wakogel[®] C-200 [洗脱液: 乙酸乙酯用于第一次提纯, 氯仿-甲醇 (99:1) 用于第二次提纯] 纯制, 从乙酸乙酯和正己烷混合物中结晶产物, 得到 0.42 克的 1 号衍生物。

实施例 3

[2 号衍生物的合成]

向 6.49 克的 6'-甲氧基苯并噁嗪^并利福霉素 (其合成方法与实施例 1 相同) 溶于 60 ml 二甲基亚砷构成的溶液中加入 1.77 ml N-甲基哌嗪和 3.0 克的二氧化锰, 室温下搅拌该混合物 24 小时。以与实例 2 相同的方法处理反应混合物。得到的残留物两次经硅胶柱色谱法纯化 [洗脱液: 氯仿-甲醇 (95:5)] 然后从乙酸乙酯和正己烷的混合物中结晶, 得到 0.56 克 2 号衍生物。

实施例 4

[3 号衍生物的合成]

向 5.0 克的 6'-甲氧基苯并噁嗪并利福霉素 (其合成方法与实施例 1 相同) 溶于 50 ml 二甲基亚砷构成的溶液中加入 1.05 克的 N-异丁基哌嗪和 2.5 克的二氧化锰, 然后在室温下搅拌该混合

物4天。以实例2相同的方法处理反应混合物，提纯并结晶，得到0.70克3号衍生物。

实施例5

〔5'-乙氧基苯并噁嗪并利福霉素的合成〕

用与实施例1相同的方法硝化25.8克2-乙氧基苯酚，然后所得硝基化合物被还原，得到10.9克粗2-氨基-6-乙氧基苯酚。将49.5克的利福霉素S和10.9克的粗2-氨基-6-乙氧基苯酚溶于11甲苯构成的溶液在室温下搅拌18天。滤出不溶物之后，减压蒸出溶剂。在该残留物溶于300ml乙醇后，加入15.0克二氧化锰，然后该混合物在室温下搅拌24小时。用过滤器滤出二氧化锰，然后减压蒸出该溶剂。残留物经硅胶柱色谱法纯化〔洗脱液：氯仿-甲醇(99:1)〕，然后从乙酸乙酯和正己烷中结晶出产物，得到35.6克6'-乙氧基苯并噁嗪并利福霉素。

薄层色谱法：

$R_f = 0.52$ ，深棕色斑点〔载体：硅胶，展开剂：氯仿-丙酮(7:3)〕。

实施例6

〔4号衍生物的合成〕

向3.24克实施例5中得到的6'-乙氧基苯并噁嗪并利福霉素溶于30ml二甲基亚砷构成的溶液中加入0.65ml吡咯烷和1.5g二氧化锰，然后在室温下搅拌混合物24小时。用实施例2相同的方法处理反应混合物，得到0.89克4号衍生物。

实施例7

〔5号衍生物的合成〕

向3.0克实施例5中得到的6'-乙氧基苯并噁嗪并利福霉素溶于30 ml二甲基亚砷构成的溶液中加入0.48 ml N-乙基哌嗪和1.5克二氧化锰，在室温下搅拌混合物24小时。用实施例3相同方法处理，提纯，结晶，得到0.51克5号衍生物。

实施例8

〔6号衍生物的合成〕

向5.0克实施例5中得到的6'-乙氧基苯并噁嗪并利福霉素溶于50 ml二甲基亚砷构成的溶液中加入0.84 ml的N-乙基哌嗪和2.5克二氧化锰，然后在室温下搅拌该混合物24小时。用实施例2相同方法处理反应混合物，所得残留物经硅胶柱色谱法〔洗脱液：氯仿-甲醇（98：2）〕提纯二遍，然后从乙酸乙酯和正己烷混合物中结晶，得到1.40克6号衍生物。

实施例9

〔7号衍生物的合成〕

向4.0克实施例5中得到的6'-乙氧基苯并噁嗪并利福霉素溶于40 ml二甲基亚砷构成的溶液中加入0.72克异丙基哌嗪和2.0克二氧化锰，然后在室温下搅拌混合物6天。然后，用实施例2相同的方法处理反应混合物，用硅胶柱色谱法〔洗脱液：氯仿-甲醇（97：3体积比）〕提纯所得残留物三遍，然后从乙酸乙酯和正己烷混合物中结晶，得到0.17克7号衍生物。

实施例 10

〔8号衍生物的合成〕

向5.0克实施例5中得到的6'-乙氧基苯并噁嗪并利福霉素溶于50ml二甲基亚砷构成的溶液中加入1.0克N-异丁基哌嗪和2.5克二氧化锰，在室温下搅拌混合物3小时。用实施例2相同的方法处理反应混合物，得到0.74克8号衍生物。

实施例 11

〔6'-正丙氧基苯并噁嗪并利福霉素的合成〕

采用实施例1相同的方法硝化20.0克2-正丙氧基苯酚，然后还原所得硝基化合物，得到10.6克粗2-氨基-6-正丙氧基苯酚。

将44.2克利福霉素S和10.6克粗的2-氨基-6-正丙氧基苯酚溶于800ml甲苯构成的溶液在室温下搅拌12天。滤出不溶物后，减压蒸出溶剂。残留物溶于500ml乙醇中后，加入20.0克二氧化锰，然后在室温下搅拌混合物24小时。用过滤器滤去二氧化锰，减压蒸出溶剂。采用硅胶柱色谱法〔洗脱液：氯仿-甲醇（99：1）〕提纯残留物，从乙酸乙酯和正己烷混合物中结晶出产物，得到22.1克6'-正丙氧基苯并噁嗪并利福霉素。

薄层色谱法：

$R_f = 0.50$ ，深红色斑点〔载体：硅胶，展开剂：氯仿-丙酮（7：3）〕。

实施例 12

〔9号衍生物的合成〕

5.0克实施例11中得到的6'-正丙氧基苯并噁嗪并利福霉素溶于50ml二甲基亚砷中，向该溶液中加入0.74ml吡咯烷和2.5克二氧化锰，室温下搅拌该混合物3天。采用实施例2相同方法处理反应混合物，提纯，结晶，得到1.19克9号衍生物。

实施例13

〔10号衍生物的合成〕

实施例11中得到的5.0克6'-正丙氧基苯并噁嗪并利福霉素溶于50ml二甲基亚砷中，将1.01克N-异丁基哌嗪和2.5克二氧化锰加入该溶液中，在室温下搅拌该混合物24小时。采用实施例2相同的方法处理反应混合物，提纯，结晶，得到0.97克10号衍生物。

实施例14

〔6'-异丙氧基苯并噁嗪并利福霉素的合成〕

采用实施例1相同的方法硝化24.8克2-异丙氧基苯酚，然后还原所得硝基化合物，得到16.0克粗2-氨基-6-异丙氧基苯酚。

将66.7克利福霉素S和16.0克粗2-氨基-6-异丙氧基苯酚溶于11的甲苯中构成的溶液在室温下搅拌13天。滤出不溶物之后，减压蒸出溶剂。在残留物溶于700ml乙醇之后，加入30克二氧化锰，室温下搅拌该混合物24小时。用过滤器滤去二氧化锰，然后减压蒸出溶剂。用硅胶柱色谱法提纯残留物二遍〔洗脱液：氯仿-甲醇(99:1)〕，得到25.9克6'-异丙氧基苯并噁嗪并利福霉素。

薄层色谱法:

$R_f = 0.49$, 深棕色斑点〔载体: 硅胶, 展开剂: 氯仿-丙酮(7:3)〕。

实施例 15

〔11号衍生物的合成〕

将实施例 14 中得到的 5.0 克 6'-异丙氧基苯并噁嗪并利福霉素溶于 50 ml 二甲基亚砷中构成的溶液中加入 0.59 ml 吡咯烷和 2.5 克二氧化锰, 在室温下搅拌该混合物 24 小时。采用实施例 2 相同方法处理反应混合物, 提纯, 结晶, 得到 1.68 克 11 号衍生物。

实施例 16

〔12号衍生物的合成〕

将实施例 14 中得到的 6'-异丙氧基苯并噁嗪并利福霉素溶于 50 ml 二甲基亚砷构成的溶液中, 加入 0.90 ml N-乙基哌嗪和 2.5 克二氧化锰, 室温下搅拌该混合物 2 天。采用实施例 9 相同的方法处理反应混合物, 提纯, 结晶, 得到 1.57 克 12 号衍生物。

实施例 17

〔13号衍生物的合成〕

将实施例 14 中得到的 5.0 克 6'-异丙氧基苯并噁嗪并利福霉素溶于 50 ml 二甲基亚砷构成的溶液中, 加入 1.01 克 N-异丁基哌嗪和 2.5 克二氧化锰, 然后室温搅拌该混合物 7 小时。采用实施例 2 相同方法处理反应混合物, 提纯, 结晶, 得到 1.29 克 13

号衍生物。

实施例 18

〔6'-异丁氧基苯并噁嗪并利福霉素的合成〕

采用实施例 1 相同的方法硝化 20.0 克 2-异丁氧基苯酚，还原所得硝基化合物，得到 7.5 克粗 2-氨基-6-异丁氧基苯酚。

将 29.3 克利福霉素 S 和 7.5 克粗的 2-氨基-6-异丁氧基苯酚溶于 600 ml 甲苯构成的溶液在室温下搅拌 7 天。滤出不溶物后，减压蒸出溶剂。将残留物溶于 300 ml 乙醇后，加入 15.0 克二氧化锰，并在室温下搅拌该混合物 24 小时。用过滤器滤出二氧化锰，减压蒸出溶剂。采用硅胶柱色谱法〔洗脱液：氯仿-甲醇（99:1）〕提纯残留物，得到 9.88 克 6'-异丁氧基苯并噁嗪并利福霉素。

薄层色谱法：

$R_f = 0.59$ ，深红色斑点〔载体：硅胶，展开剂：乙酸乙酯〕

实施例 19

〔14 号衍生物的合成〕

将实施例 18 中得到的 5.0 克 6'-异丁氧基苯并噁嗪并利福霉素溶于 50 ml 二甲基亚砜构成的溶液中，加入 1.0 ml N-异丁基哌嗪和 2.5 克二氧化锰，在室温下搅拌该混合物 2 天。采用实施例 2 相同方法处理反应混合物，提纯，结晶，得到 0.84 克 14 号衍生物。

实施例 20

[6'-甲氧基-3'-甲基苯并噁唑并利福霉素的合成]

采用与实施例 1 相同的方法硝化 10.0 克 2-甲氧基-5-甲基苯酚, 然后还原所得硝基化合物, 得到 2.6 克粗 2-氨基-3-甲基-6-甲氧基苯酚。

将 11.8 克的利福霉素 S 和 2.6 克粗 2-氨基-3-甲基-6-甲氧基苯酚溶于 250 ml 甲苯构成的溶液在室温下搅拌 14 天。滤出不溶物之后, 减压蒸出溶剂。在残留物溶于 250 ml 乙醇之后, 加入 6.0 克二氧化锰, 然后在室温下搅拌该混合物 1 小时。用过滤器滤出二氧化锰, 减压蒸出溶剂。用硅胶柱色谱法〔洗脱液: 氯仿-甲醇 (99:1)〕提纯残留物, 得到 6.3 克 6'-甲氧基-3'-甲基苯并噁唑并利福霉素。

薄层色谱法:

$R_f = 0.50$, 深棕色斑点〔载体: 硅胶, 展开剂: 氯仿-丙酮 (7:3)〕。

实施例 21

[15 号衍生物的合成]

将实施例 20 中得到的 3.0 克 6'-甲氧基-3'-甲基苯并噁唑并利福霉素溶于 3.0 ml 二甲亚砜中构成的溶液中加入 0.6 ml 吡咯烷和 1.5 克二氧化锰, 室温下搅拌混合物 5.5 小时。采用实施例 2 相同方法处理反应混合物, 提纯, 结晶, 得到 0.56 克 15 号衍生物。

实施例 2 2

〔 1 6 号衍生物的合成 〕

将实施例 2 0 中得到的 3 . 0 克 6 ' - 甲氧基 - 3 ' - 甲基苯并噁嗪并利福霉素溶于 3 0 ml 二甲基亚砷构成的溶液中加入 0 . 8 0 ml N - 甲基哌嗪和 1 . 5 克二氧化锰, 室温下搅拌混合物 7 小时。采用实施例 3 相同的方法处理反应混合物, 提纯, 结晶, 得到 1 . 2 1 克 1 6 号衍生物。

实施例 2 3

〔 1 7 号衍生物的合成 〕

将实施例 2 0 中得到的 4 . 0 克 6 ' - 甲氧基 - 3 ' - 甲基苯并噁嗪并利福霉素溶于 4 0 ml 二甲基亚砷构成的溶液中加入 1 . 3 7 克 N - 异丁基哌嗪和 2 . 0 克二氧化锰, 室温下搅拌混合物 6 小时。采用实施例 2 相同的处理方法反应混合物, 提纯, 结晶, 得到 2 . 3 7 克 1 7 号衍生物。

图 1

