



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 70941

(13) C2

(51) 7 C07H17/08, A61K31/70

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КЕТОЛІДИ КЛАСУ 15-ЧЛЕННИХ ЛАКТАМІВ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ З АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЮ АКТИВНІСТЮ

1

2

(21) 2000106059

(22) 02.04.1999

(24) 15.11.2004

(86) PCT/HR99/00004, 02.04.1999

(31) P980189A

(32) 06.04.1998

(33) HR

(46) 15.11.2004, Бюл. № 11, 2004 р.

(72) Лазаревські Горяна, HR, Кобрежел Габрієла, HR, Келнеріч Желіко, HR

(73) ПЛІВА-ІСТРАЗІВАЦКІ ІНСТІТУТ д.о.о., HR

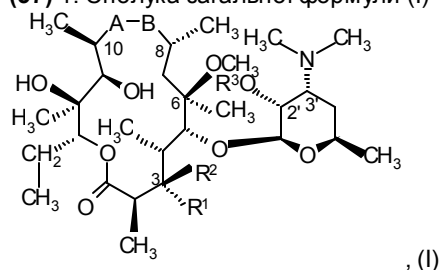
(56) EP 0 549 040 A, 30.06.1993

EP 0 507 595 A, 07.10.1992

EP 0 596 802 A, 11.05.1995

EP 0 422 843 A, 17.04.1991

(57) 1. Сполука загальної формули (I)

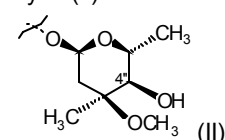


та її фармацевтично прийнятні адитивні солі з неорганічними та органічними кислотами, де

А означає групу NH і В, водночас, означає групу C=O

або

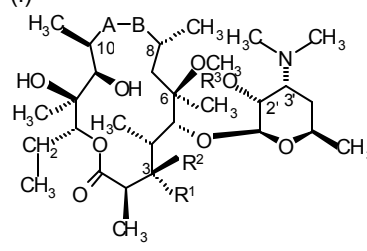
А означає групу C=O і В, водночас, означає групу NH,

R¹ означає групу OH, L-кладинозильну групу формули (II)або разом з R² означає кетон,R² означає водень або разом з R¹ означає кетон,R³ означає водень або C₁-C₄алканойльну групу.2. Сполука за п.1, яка відрізняється тим, що А означає групу NH, В означає групу C=O, R¹ означає L-кладинозильну групу формули (II), R² та R³

однакові та означають водень.

3. Сполука за п.1, яка відрізняється тим, що А означає групу C=O, В означає групу NH, R¹ означає L-кладинозильну групу формули (II), R² та R³ однакові та означають водень.4. Сполука за п.1, яка відрізняється тим, що А означає групу NH, В означає групу C=O, R¹ означає групу OH, R² та R³ однакові та означають водень.5. Сполука за п.1, яка відрізняється тим, що А означає групу C=O, В означає групу NH, R¹ означає групу OH, R² та R³ однакові та означають водень.6. Сполука за п.1, яка відрізняється тим, що А означає групу NH, В означає групу C=O, R¹ означає групу OH, R² є воднем і R³ означає C₁-C₄алканойльну групу.7. Сполука за п.6, яка відрізняється тим, що R³ означає ацетильну групу.8. Сполука за п.1, яка відрізняється тим, що А означає групу C=O, В означає групу NH, R¹ означає групу OH, R² є воднем і R³ означає C₁-C₄алканойльну групу.9. Сполука за п.8, яка відрізняється тим, що R³ означає ацетильну групу.10. Сполука за п.1, яка відрізняється тим, що А означає групу NH, В означає групу C=O, R¹ разом з R² означають кетон і R³ є воднем.11. Сполука за п.1, яка відрізняється тим, що А означає групу C=O, В означає групу NH, R¹ разом з R² означають кетон і R³ є воднем.

12. Спосіб одержання сполуки загальної формули (I)



та її фармацевтично прийнятні адитивних солей з неорганічними й органічними кислотами, де А означає групу NH і В, водночас, означає групу C=O

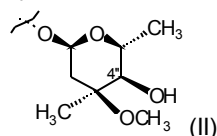
або

(13) C2

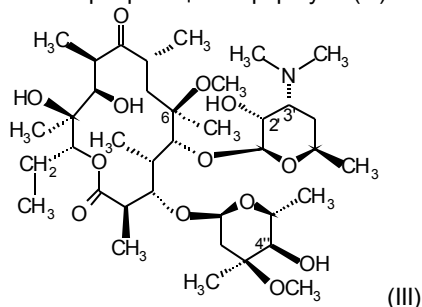
(11) 70941

(19) UA

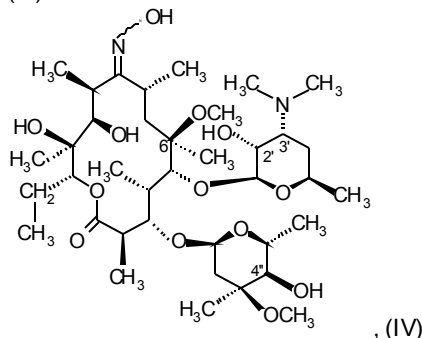
A означає групу C=O і В, водночас, означає групу NH,
R¹ означає групу OH, L-кладинозильну групу формули (II)



або разом з R² означає кетон,
R² означає водень або разом з R¹ означає кетон,
R³ означає водень або C₁-C₄алканоїлну групу,
який **відрізняється** тим, що 6-О-метилеритроміцин А формули (III)



піддають реакції з солянокислим гідроксиламіном у присутності придатних неорганічних чи органічних основ, одержуючи суміш 6-О-метилеритроміцину А 9(E)- і 9(Z)-оксимів формули (IV)



яку потім піддають реакції перегрупування Бекмана з арилсульфонілгалогенідами, більш прийнятно з п-толуолсульфонілхлоридом, у присутності неорганічних основ, більш прийнятно гідрокарбонату натрію, у розчиннику чи суміші розчинників, що інертні до реакції, більш прийнятно в суміші ацетон-вода, одержуючи суміш сполуки загальної формули (I), де А означає групу NH, В означає групу C=O, R¹ означає L-кладинозильну групу формули (II), а R² та R³ однакові і означають водень, і сполуки загальної формули (I), де А означає групу C=O, В означає групу NH, R¹ означає L-кладинозильну групу формули (II), а R² та R³ однакові і означають водень,

яку потім піддають дії розбавлених неорганічних кислот, більш прийнятно 0,25 N соляної кислоти, при кімнатній температурі, одержуючи суміш сполуки загальної формули (I), де А означає групу NH, В означає групу C=O, R¹ означає групу OH, а R² та R³ однакові і означають водень, і сполуки загальної формули (I), де А означає групу C=O, В означає групу NH, R¹ означає групу OH, а R² та R³ однакові і означають водень,

яку потім піддають реакції селективного ацилювання з ангідридами карбонових кислот, які мають до 4 атомів вуглецю, більш прийнятно з ангідридом оцтової кислоти, в інертному органічному розчиннику, більш прийнятно в метиленхлориді, одержуючи суміш сполуки загальної формули (I), де А означає групу NH, В, водночас, означає групу C=O, R¹ означає групу OH, R² є воднем, а R³ означає ацетильну групу, і сполуки загальної формули (I), де А означає групу C=O, В, водночас, означає групу NH, R¹ означає групу OH, R² є воднем, а R³ означає ацетильну групу,

яку далі піддають окисленню діімідами, більш прийнятно N,N-диметиламінопропілетилкарбодіімідом, у присутності диметилсульфоксиду та піридинітрифторацетату як каталізатора, в інертному органічному розчиннику, більш прийнятно в метиленхлориді, при температурі від 10 °C до кімнатної температури, одержуючи суміш сполуки загальної формули (I), де А означає групу NH, В, водночас, означає групу C=O, R¹ та R² разом означають кетон, а R³ означає ацетильну групу, і сполуки загальної формули (I), де А означає групу C=O, В означає групу NH, R¹ та R² разом означають кетон, а R³ означає ацетильну групу,

яку після цього піддають реакції деацилювання в 2'-позиції шляхом сольволізу у нижчих спиртах, більш прийнятно в метанолі, при кімнатній температурі, одержуючи суміш сполуки загальної формули (I), де А означає групу NH, В, водночас, означає групу C=O, R¹ та R² разом означають кетон, а R³ означає водень, і сполуки загальної формули (I), де А означає групу C=O, В означає групу NH, R¹ та R² разом означають кетон, а R³ означає водень,

яку піддають поділу на силікагельній колонці із застосуванням системи метиленхлорид-метанол-конц. гідроксид амонію 60:6:0,1, внаслідок чого одержують хроматографічнооднорідну сполуку формули (I), де А означає групу NH, В, водночас, означає групу C=O, R¹ та R² разом означають кетон, а R³ означає водень, з R_f 0,527 та хроматографічно однорідну сполуку формули (I), де А означає групу C=O, В, водночас, означає групу NH, R¹ та R² разом означають кетон, а R³ означає водень, з R_f 0,482,

яку, у разі необхідності, далі піддають реакції з неорганічними або органічними кислотами, одержуючи їх фармацевтично прийнятні адитивні солі.

13. Фармацевтична композиція, корисна у лікуванні бактеріальних інфекцій у людей та тварин, яка містить антибактеріально ефективну кількість сполуки загальної формули (I) або її фармацевтично прийнятної адитивної солі за п.1 у поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм.

14. Спосіб лікування бактеріальних інфекцій у людей та тварин, який включає введення людям або тваринам, залежно від потреби, антибактеріально ефективною кількістю сполуки загальної формули (I) або її фармацевтично прийнятної адитивної солі за п.1 у поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм.

Цей винахід стосується нових сполук з класу макролідних антибіотиків еритроміцину А. Зокрема, даний винахід стосується нових 15-членних кетоазалідів з класу 6-О-метил-8а-аза-8а-гомо- та 6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А, проміжних сполук і способу їх одержання, їх фармацевтично прийнятних адитивних солей з неорганічними або органічними кислотами, способу приготування фармацевтичних композицій, а також застосування зазначених фармацевтичних композицій у лікуванні бактеріальних інфекцій.

Еритроміцин А є макролідним антибіотиком, структура якого характеризується наявністю 14-членного лактонового кільця, що включає С-9 кетон і два цукри, L-кладинозу та D-дезозамін, глікозидно зв'язані в С-3 та С-5 положеннях з агліконовою частиною молекули (McGuire: *Antibiot. Chemother.*, 1952, 2: 281). Еритроміцин А вже понад 40 років вважається безпечним і ефективним протимікробним агентом для лікування респіраторних і генітальних інфекцій, викликаних грам-позитивними бактеріями, таких штамів як *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamidia* та *Helicobacter*. Зміни у біодоступності, що спостерігаються після прийому оральних препаратів, шлункова непереносимість у багатьох пацієнтів та втрата активності в кислотному середовищі є основними недоліками терапевтичного застосування еритроміцину А. Спіроанелювання агліконового кільця успішно інгібується хімічним перетворенням С-9 кетону або гідроксильних груп у С-6 та/або С-12 положеннях. Таким чином, наприклад, шляхом оксидування С-9 кетону еритроміцину А солянокислим гідроксиламіном, перегрупування Бекмана одержаного 9(Е)-оксиму і відновлення отриманого в результаті 6,9-імінозаміщеного ефіру (6-деокси-9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А 6,9-циклічний імінозаміщений ефір) одержують 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А - перший напівсинтетичний макролідний антибіотик, що має 15-членне азалактонове кільце (Kobrehel G. et al., US 4,328,334; 5/1982). Відновлювальне метилювання ново-введеної ендомісточної 9а-аміно групи згідно з процесом Ешвейлера-Кларка веде до синтезу 9-деоксо-9а-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А (AZITHROMYCIN - азитроміцин) - прототипу нового класу азалідних антибіотиків (Kobrehel G. et al., BE 892 357; 7/1982). Окрім широкого спектру протимікробної дії, що включає також грам-негативні бактерії, азитроміцин також відрізняється довгим періодом біологічного напівперетворення, спеціальним механізмом транспортування до місця застосування та коротким строком терапії. Азитроміцин здатний проникати і накопичуватись всередині фагоцитних клітин людини, що веде до покращеної дії на внутрішньоклітинні патогенні мікроорганізми штамів *Legionella*, *Chlamidia* та *Helicobacter*.

Крім того, відомо, що С-6/С-12 спіроанелювання еритроміцину А також інгібується О-метилюванням С-6 гідроксильної групи агліконового кільця (Watanabe Y. et al., US 4,331,803; 5/1982).

Реакція еритроміцину А з бензилоксикарбонілхлоридом і подальше метилювання одержаної 2'-О,3'-N-біс(бензилоксикарбоніл)-похідної, вилучення захисних груп і 3'-N-метилювання дає 6-О-метилеритроміцин (CLARITHROMYCIN - кларитроміцин) (Morimoto S. et al., *J. Antibiotics*, 1984, 37, 187). Порівняно з еритроміцином А кларитроміцин є значно більш стабільним в кислотному середовищі та демонструє кращу *in vitro* дію на штами грам-позитивних бактерій (Kirst H. A. et al., *Antimicrobial Agents and Chemoter.*, 1989, 1419).

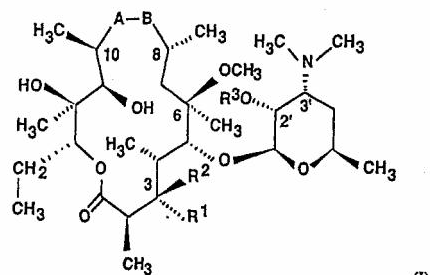
Недавні дослідження 14-членних макролідів привели до відкриття нового типу макролідних антибіотиків, а саме: кетолідів, які відрізняються 3-кетогрупою замість нейтральної цукрової L-кладинози, нестабільність якої у навіть слабкокислотному середовищі добре відома (Agouridas C. et al., EP 596802 A1, 5/1994; Le Martret O, FR 2697524 A1, 5/94). Кетоліди демонструють значно кращу *in vitro* дію проти MLS (макролід, лінкасамід та стрептограмін В), індукованих стійкими організмами (Jamjian C, *Antimicrob. Agents Chemther.*, 1997, 41, 485).

EP-A-0507 595 розкриває 8а-аза-8а-гомоеритроміцину лактами, які відрізняються від сполук згідно з даним винаходом тим, що не можуть мати метокси групу у положенні 6, що значно змінює хімічні та біологічні властивості молекули.

Відповідно до відомого нам та вивченого рівня техніки, 15-членні кетоазаліди з класу 6-О-метил-8а-аза-8а-гомо- і 6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А та їх фармацевтично прийнятні адитивні солі з органічними або неорганічними кислотами, способи їх одержання і проміжні речовини для їх одержання, а також способи приготування фармацевтичних препаратів і їх застосування досі не описувались.

Предмет даного винаходу являє собою перегрупування Бекмана 9(Е)- та 9(З)-оксиму 6-О-метилеритроміцину А, гідроліз кладинози в одержаних у такий спосіб 8а- та 9а-лактамах, захист гідроксильних груп у 2'-положенні дезозаміну, окиснення 3-гідроксильної групи та вилучення захисних груп, внаслідок чого одержують досі не описані 15-членні кетоазаліди з класу 6-О-метил-8а-аза-8а-гомо- і 6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А.

Нові 15-членні кетоазаліди з класу 6-О-метил-8а-аза-8а-гомо- і 6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А загальної формули (I).



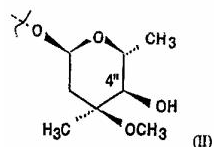
де

А являє собою групу NH, і В, водночас, означає групу C=O,

або

А являє собою групу C=O, і В, водночас, означає групу NH,

R¹ являє собою групу OH, L-кладинозильну групу формули (II)



або разом з R² являє собою кетон,

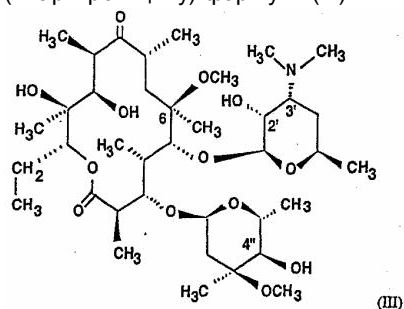
R² означає водень або разом з R¹ являє собою кетон,

R³ означає водень або C₁-C₄алканойльну групу,

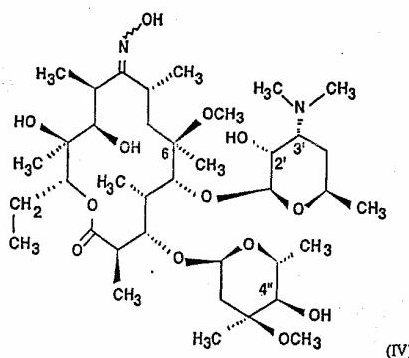
та їх фармацевтично прийнятні адитивні солі з неорганічними й органічними кислотами одержують у такий спосіб.

Етап 1:

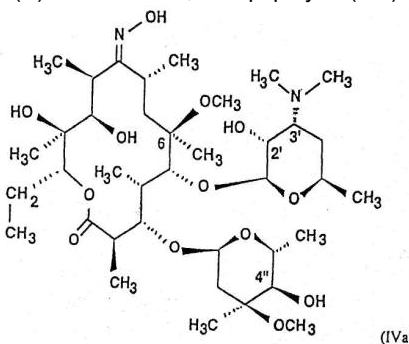
Перший етап відповідно до винаходу включає оксидування С-9 кетону 6-О-метилеритроміцину А (кларитроміцину) формули (III)



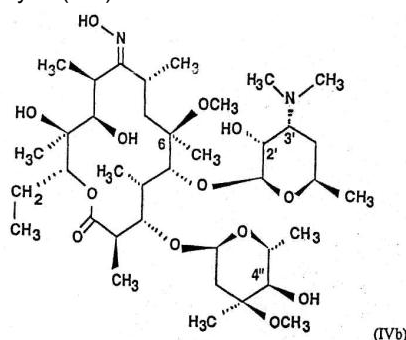
на відповідний оксим. Перетворення кетону на оксим є добре відомою реакцією, яку зазвичай здійснюють із застосуванням солянокислого гідроксиламіну в присутності підходящих неорганічних чи органічних основ у придатному протонному або апротонному розчиннику. Солянокислий гідроксиламін використовують у 1-15-еквімолярному надлишку, більш прийнятно, у 10-еквімолярному надлишку щодо кларитроміцину. Підходящими для застосування основами є гідроксиди, карбонати, водень-карбонати і ацетати лужних металів, а розчинниками – C₁-C₃спирти. Більш прийнятною основою є карбонат натрію або ацетат натрію, а більш прийнятним розчинником - метанол. Взагалі, реакцію здійснюють при температурі від 0 до 80°C, більш прийнятно при 65°C, впродовж бід 2 годин до кількох днів, але в основному закінчується за 8-20 годин. Обробку проводять у звичайний спосіб, наприклад, шляхом випаровування розчинника під вакуумом, додання суміші води та органічного розчинника з подальшою екстракцією в лужному середовищі, більш прийнятно при pH 8,0-10,0. В якості розчинників для екстрагування продукту використовують метиленхлорид, хлороформ, етилацетат, діетиловий ефір та толуол, причому більш прийнятним є хлороформ. Продукт виділяють шляхом відділення органічного шару та випаровування розчинника, що дає суміш 6-О-метилеритроміцину А 9 (Е)- і 9(З)-оксиму формули (IV)



у співвідношенні приблизно 1:1. Якщо потрібно, поділ ізомерів здійснюють за допомогою хроматографії на силікагелівній колонці із застосуванням системи метиленхлорид-метанол-гідроксид амонію 90:9:1,5, внаслідок чого одержують хроматографічно однорідний 6-О-метил-еритроміцину А 9(Е)-оксим з R_f 0,446 формули (IVa)

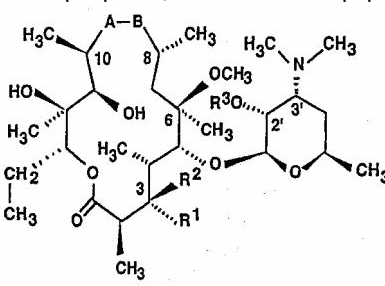


та хроматографічно однорідний 6-О-метилеритроміцину А 9(З)-оксим з R_f 0,355 формули (IVb)

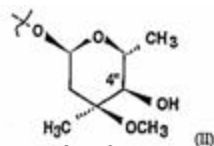


Етап 2:

Перетворення 6-О-метил-еритроміцину А 9(З)-оксиму формули (IVa) на 6-О-метил-9а-аза-9а-гомеритроміцин А загальної формули (I)



де А являє собою групу NH, В, водночас, означає групу C=O, R¹ означає L-кладинозильну групу формули (II)



R^2 і R^3 однакові та означають водень, здійснюється шляхом проведення реакції перегрупування Бекмана (див. "Comprehensive Organic Chemistry", I.O.Sutherland (Ed.), Pergamon Press, New York, 1979, Vol.2, 398-400 та 967-968). Взагалі, перегрупування Бекмана кетоксимів дає карбоксамід або, у випадку циклічних систем, лактами. Механізм перегрупування включає попереднє перетворення гідроксильної групи оксиму на групу, що легше відходить, яка на другому етапі реакції відщепляється при одночасній міграції атому вуглецю в анти-положенні відносно групи, що відходить. У водному середовищі в якості проміжного утворюється іон нітрилію, який реагує з водою з утворенням відповідного аміду.

Реакція перегрупування Бекмана здійснюється в кислотних, нейтральних чи основних умовах. Звичайні кислотні реагенти, що каталізують перегрупування, включають конц. сірчану кислоту, поліфосфорну кислоту, тіонілхлорид, фосфорний пентахлорид, діоксид сірки та мурашину кислоту. Через чутливість макролідної молекули у кислотному середовищі та, особливо, через легкість розщеплення нейтральної цукрової L-кладинози ці реагенти не підходять для перегрупування оксиму формули (IVa) на 6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А загальної формули (I), де А, В, R^1 , R^2 та R^3 мають наведені вище значення. Більш прийнятно, перегрупування Бекмана оксиму (IVa) здійснюється шляхом первісного О-сульфонування гідроксиду оксиму алкілсульфонілгалогенідами, арилсульфонілгалогенідами або арилсульфонілгальогенідами. Проміжний оксимсульфонат відділяють або, як правило, перегрупування для одержання бажаного продукту здійснюється *in situ*. Взагалі, сульфонування та перегрупування проводять у присутності органічних чи неорганічних основ.

Більш прийнятні сульфонувальні реагенти, що каталізують перегрупування оксиму (IVa) включають метансульфонілхлорид, бензолсульфонілхлорид, 4-ацетиламідосульфонілхлорид, п-толуолсульфонілхлорид, ангідриди бензолсульфонової та п-толуолсульфонової кислоти. Реакцію здійснюють у присутності неорганічних основ, таких як водень-карбонат натрію чи карбонат калію, або у присутності органічних основ, таких як піридин, 4-диметиламінопіридин, триетиламін і N,N-діізопропіламін. Підхожі розчинники включають водні суміші, такі як суміш ацетону і води та суміш діоксану і води, та органічні розчинники, такі як метиленхлорид, хлороформ, етилацетат, діетиловий ефір, тетрагідрофуран, толуол, ацетонітрил і піридин. Взагалі, реакція проводиться з використанням 1-3 еквімолярного надлишку сульфонувального реагенту та з такою самою чи більшою еквімолярною кількістю основи при температурі від -20 до 50°C. Піридин часто застосовують одночасно і в якості розчинника і в якості основи. Більш прийнятно, перегрупування Бекмана оксиму (IVa) здійснюється в суміші ацетону і води а подвійним

еквімолярним надлишком п-толуолсульфохлориду і водень-карбонату натрію. Якщо треба, продукт очищають хроматографією на силікагелійній колоні із застосуванням системи розчинників метиленхлорид-метанол-гідроксид амонію 90:9:1,5, одержуючи хроматографічно однорідний 6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А.

Перегрупування Бекмана 9(Z)-оксиму 6-О-метилеритроміцину А формули (IVb) на 6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритроміцин А загальної формули (I), де А являє собою групу C=O, В, у той самий час, означає групу NH, R^1 означає L-кладинозильну групу формули (II), а R^2 та R^3 однакові і являють собою водень, здійснюється аналогічно до 9(E)-оксиму (IVa).

Етап 3:

6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А або 6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритроміцин А Етапу 2 загальної формули (I), де А, В, R^1 , R^2 та R^3 мають наведені вище значення, піддають, якщо потрібно, дії сильних кислот, більш прийнятно, 0,25-1,5N соляної кислоти, при кімнатній температурі впродовж 10-30 годин, одержуючи 3-О-декладинозил-3-окси-похідні

6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А або 6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритроміцину А загальної формули (I), де А являє собою групу NH, і В, у той самий час, означає групу C=O, або А означає групу C=O, і В, водночас, являє собою групу NH, R^1 означає групу OH, а R^2 та R^3 однакові і являють собою водень.

Етап 4:

3-О-декладинозил-3-окси-6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А або 6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритроміцин А Етапу 3 загальної формули (I), де А, В, R^1 , R^2 та R^3 мають наведені вище значення, піддають, якщо потрібно, реакції селективного ацилювання гідроксильної групи в 2'-положенні дезозаміну. Ацилювання здійснюється із застосуванням ангідридів карбонових кислот, які мають аж до 4 атомів вуглецю, більш прийнятно, ангідриду оцтової кислоти, у присутності неограничених чи органічних основ у інертному органічному розчиннику при температурі від 0 до 30°C, одержуючи 3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А 2'-О-ацетат або 3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритроміцин А 2'-О-ацетат загальної формули (I), де А являє собою групу NH, і В, у той самий час, означає групу C=O, або А означає групу C=O, і В, водночас, являє собою групу NH, R^1 означає групу OH, а R^2 є воднем, а R^3 являє собою ацетил. В якості підхожих основ можуть використовуватись водень-карбонат натрію, карбонат натрію, карбонат калію, триетиламін, піридин, трибутиламін, більш прийнятно, водень-карбонат натрію. Придатними інертними розчинниками є метиленхлорид, дихлоретан, ацетон, піридин, етилацетат, тетрагідрофуран, більш прийнятним - метиленхлорид.

Етап 5:

3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А 2'-О-ацетат або 3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритроміцин А 2'-О-ацетат Етапу 4 загальної формули (I), де А, В, R^1 , R^2 та R^3 мають наведені вище значення, піддають, якщо потрібно, окисленню гідроксильної групи у С-3 положенні алгіконо-

вого кільця відповідно до модифікованого способу Моффа та-Пфіцнера N,N-диметиламінопропіл-етил-карбодімідом у присутності диметилсульфоксиду та піридиній трифторацетату в якості каталізатора в інертному органічному розчиннику, більш прийнятно, в метиленхлориді, при температурі від 10°C до кімнатної температури, одержуючи 3-декладинуаил-3-оксо-6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритроміцин А 2'-О-ацетат або 3-декладинозил-3-оксо-6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритроміцин А 2'-О-ацетат загальної формули (I), де А являє собою групу NH, і В, у той самий час, означає групу C=O, або А означає групу C=O, і В, водночас, являє собою групу NH, R¹ та R² разом означають кетон, а R³ являє собою ацетильну групу.

Етап 6:

3-декладинозил-3-оксо-6-О-метил-9а-аза-9а-8а-аза-8а-гомоеритроміцину А та 6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А загальної формули (I), де А, В, R¹, R² та R³ мають наведені вище значення, з, принаймні, еквімолярною кількістю підходящої неорганічної чи органічної кислоти, такої як соляна, йодистоводнева, сірчана, фосфорна, оцтова, пропіонова, трифтороцтова, малеїнова, лимонна, стеаринова, бурштинова, етилбурштинова, метансульфонова, бензолсульфонова, п-толуолсульфонова та лаурилсульфонова кислоти, у інертному до реакції розчиннику. Адитивні солі виділяють шляхом фільтрування, якщо вони нерозчинні в інертному до реакції розчиннику, осадження осаджувачем або випаровуванням розчинника, в основному, у спосіб ліофілізації.

Протибактеріальну *in vitro* дію нових сполук загальної формули (I), де А, В, R¹, R² та R³ мають наведені вище значення, та їх фармацевтично

гомоеритро-міцин А 2'-О-ацетат або 3-декладинозил-3-оксо-6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритроміцин А 2'-О-ацетат Етапу 5 загальної формули (I), де А, В, R¹, R² та R³ мають наведені вище значення, далі піддають сольовізу у нижчих спиртах, більш прийнятно, в метанолі, при температурі від кімнатної до температури флегми розчинника, одержуючи 3-декладинозил-3-оксо-6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А або 3-декладинозил-3-оксо-6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритроміцин А загальної формули (I), де А являє собою групу NH, і В, у той самий час, означає групу C=O, або А означає групу C=O, і В, водночас, являє собою групу NH, R¹ та R² разом означають кетон, а R³ являє собою водень.

Фармацевтично прийнятні адитивні солі, які також є предметом даного винаходу, одержують шляхом реакції нових сполук з класу 6-О-метил-прийнятних адитивних солей з неорганічними чи органічними кислотами визначали на серії стандартних тестових мікроорганізмів та клінічних ізолятах у спосіб мікророзведення згідно з рекомендаціями NCCLC (The National Committee for Clinical Laboratory Standards, Document M7-A2, Vol.10, No.8, 1990 та Document M11-A2, Vol.10, 15, 1991). Лабораторний процес контролювали за допомогою контрольного штаму *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (The American Type Culture Collection - Американська колекція типових культур) відповідно до протоколу NCCLS (Document M7-A2, Table 3, M100-S4).

Результати антибактеріальної *in vitro* дії 6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритроміцину А з Прикладу 3 на серію стандартних тестових мікроорганізмів у порівнянні з азитроміцином, еритроміцином та кларитроміцином подані у Таблиці 1.

Таблиця 1

Антибактеріальна *in vitro* дія (МК, мг/л) 6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритроміцину А (Приклад 3) у порівнянні з азитроміцином (Az), еритроміцином (Er) та кларитроміцином (Cl)

Тестовий мікроорганізм	Az	Er	Cl	Приклад 3
<i>Listeria monocytogenes</i> ATCC 7644	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	0,5	0,25	0,5	0,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	1,0	0,25	0,25	0,5
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 35550	0,5	1,0	0,25	1,0
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 6305	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125 і
<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC 19615	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC 13124	0,125	0,5	0,125	0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i> ATCC 25238	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125
<i>Campylobacter fetus</i> ATCC 19438	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125
<i>Campylobacter jejuni</i> ATCC 33291	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125
<i>Citrobacter freundii</i> ATCC 8090	4,0	64,0	64,0	16,0
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	2,0	32,0	32,0	8,0
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 12453	64,0	>128,0	128,0	32,0
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 43011	64,0	>128,0	>128,0	32,0
<i>Salmonella choleraesuis</i> ATCC 13076	2,0	64,0	32,0	8,0
<i>Shigella flexneri</i> ATCC 12022	1,0	32,0	32,0	4,0
<i>Yersinia enterocolitica</i> ATCC 9610	1,0	16,0	16,0	4,0
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	0,5	2,0	4,0	1,0
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766	1,0	4,0	8,0	1,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 25619	64,0	>128,0	>128,0	32,0

Спосіб проілюстровано наведеними далі Прикладами, які жодним чином не обмежують обсягів винаходу.

Приклад 1

Одержання 6-О-метилеритроміцину А 9 (Е) - та 9(З)-оксиму

Спосіб А

6-О-метилеритроміцин А (2,0г, 0,003моль) в метанолі (100мл) нагрівали до температури флегми, додавали солянокислий гідроксиламін (2,0г, 0,03моль) та карбонат натрію (0,2г, 0,002моль) і нагрівали із зворотним холодильником протягом 3 годин при перемішуванні. Потім повторно додавали такі ж самі кількості солянокислого гідроксиламіну та карбонату натрію і нагрівали із зворотним холодильником ще 6 годин. Метанол випарювали за пониженого тиску, після чого додавали воду (200мл) і хлороформ (100мл), рН доводили до 9,8, шари поділяли, і водніти шар ще двічі екстрагували хлороформом. Об'єднані органічні екстракти висушували над карбонатом калію, фільтрували та випарювали за пониженого тиску, одержуючи 2,0г суміші названих у заголовку продуктів. Хроматографія на силікагельній колонці з використанням системи метиленхлорид-метанол-конц. гідроксид амонію 90:9:1,5 давала 0,63г хроматографічно однорідного 6-О-метилеритроміцину А 9(Е)-оксиму з Rf 0,446 та 0,61г хроматографічно однорідного 6-О-метилеритроміцину А 9(З)-оксиму з Rf 0,335.

9(Е)-оксим:

Rf 0,418, етилацетат-(н-гексан)-діетиламін, 100:100:20

ІЧ (KBr) cm^{-1} : 3449, 2974, 2939, 2832, 2788, 1735, 1633, 1459, 1379, 1348, 1169, 1112, 1054, 1012, 957, 835, 755.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ : 5, 11 (Н-13), 4,95 (Н-1"), 4,45 (Н-1'), 4,03 (Н-5"), 3,77 (Н-8), 3,76 (Н-3), 3,75 (Н-11), 3,66 (Н-5'), 3,48 (Н-5'), 3,33 (3"-ОСН₃), 3,24 (Н-2'), 3,10 (6-ОСН₃), 3,03 (Н-4"), 2,89 (Н-2), 2,57 (Н-10), 2,45 (Н-3'), 2,37 (Н-2"а), 2,31 /3'-N(CH₃)₂/, 1,93 (Н-4), 1,93 (Н-14а), 1,68 (Н-4'а), 1,58 (Н-2"b), 1,53 (Н-7а), 1,48 (6-СН₃), 1,46 (Н-14b), 1,31 (5"-СН₃), 1,25 (3"-СН₃), 1,23 (5'-СН₃), 1,20 (2-СН₃), 1,13 (10-СН₃), 1,13 (12-СН₃), 1,08 (4-СН₃), 1,00 (8-СН₃), 0,86 (15-СН₃).

^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3) δ : 175,5 (С-1), 169,2 (С-9), 102,5 (С-1'), 95,7 (С-1"), 80,2 (С-5), 78,4 (С-6), 78,0 (С-3), 77,8(С-4"), 76,5 (С-13), 73,8 (С-12), 72,4 (С-3"), 71,1 (С-2'), 70,0 (С-11), 68,2 (С-5'), 65,2 (С-5"), 64,9 (С-3'), 50,8 (6-ОСН₃), 49,1 (3"-ОСН₃), 44,7 (С-2), 40,1 /3'-N(CH₃)₂/, 38,7 (С-4), 37,0 (С-7), 34,6 (С-2"), 32,3 (С-10), 29,4 (С-4'), 24,9 (С-8), 21,1 (5'-СН₃), 21,0 (3"-СН₃), 20,8 (С-14), 19,6 (6-СН₃), 18,3 (5"-СН₃), 18,2(8-СН₃), 15,7 (12-СН₃), 15,6 (2-СН₃), 14,6 (10-СН₃), 10,2 (15-СН₃), 8,8 (4-СН₃).

9(З)-оксим:

Rf 0,300, етилацетат-(н-гексан)-діетиламін, 100:100:20

ІЧ (KBr) cm^{-1} : 3433, 2973, 2939, 2832, 1733, 1638, 1459, 1379, 1348, 1286, 1169, 1114, 1054, 1011, 958, 892, 755.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ : 5,07 (Н-13), 4,93 (Н-1"), 4,43 (Н-1'), 4,03 (Н-5"), 3,90 (Н-11), 3,77 (Н-

3), 3,62 (Н-5), 3,48 (Н-5'), 3,33 (3"-ОСН₃), 3,21 (Н-2'), 3,03 (6-ОСН₃), 3,06 (Н-4"), 2,88 (Н-2), 2,74 (Н-8), 2,65 (Н-10), 2,45 (Н-3'), 2,35 (Н-2"а), 2,30/3'-N(CH₃)₂/, 1,96 (Н-4), 1,94 (Н-14а), 1,76 (Н-14b), 1,67 (Н-4'а), 1,59 (Н-2"b), 1,58 (Н-7а), 1,47 (Н-7b), 1,38 (6-СН₃), 1,32 (10-СН₃), 1,31 (5"-СН₃), 1,25 (3"-СН₃), 1,24 (5'-СН₃), 1,19 (2-СН₃), 1,14 (12-СН₃), 1,07 (4-СН₃), 1,06 (8-СН₃), 0,84 (15-СН₃).

^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3) δ : 176,0 (С-1), 167,4 (С-9), 102,7 (С-1'), 96,0 (С-1"), 80,4 (С-5), 78,7 (С-6), 78,5 (С-3), 77,8 (С-4"), 76,9 (С-13), 74,7 (С-12), 72,6 (С-3"), 70,9 (С-2'), 70,3 (С-11), 68,4 (С-5'), 65,5 (С-5"), 65,3 (С-3'), 50,0 (6-ОСН₃), 49,3 (3"-ОСН₃), 45,0 (С-2), 41,0 /3'-N(CH₃)₂/, 38,9 (С-4), 37,0 (С-7), 35,6 (С-8), 34,7 (С-2"), 34,1 (С-10), 28,9 (С-4'), 21,3 (3"-СН₃), 21,2 (5'-СН₃), 21,1 (С-14), 19,7 (6-СН₃), 19,6 (8-СН₃), 18,5 (5"-СН₃), 16,4 (12-СН₃), 15,7 (2-СН₃), 10,7 (10-СН₃), 10,4 (15-СН₃), 9,8 (15-СН₃).

Спосіб В

6-О-метилеритроміцин А (10,8г, 0,014моль) в метанолі (800мл) нагрівали до температури флегми, потім солянокислий гідроксиламін (27,0г, 0,388моль) та безводний ацетат натрію (15,0г, 0,183моль) додавали до реакційної суміші 4 порціями протягом 10 годин та нагрівали із зворотним холодильником протягом ще 8 годин при перемішуванні. Метанол випарювали за пониженого тиску, після чого додавали воду (1500мл) і метиленхлорид (200мл) та екстрагували градієнтною екстракцією яри рН5,0 та 9,0. Об'єднані органічні екстракти при рН9,8 висушували над карбонатом калію, фільтрували та випарювали за пониженого тиску, одержуючи 9,5г суміші названих у заголовку продуктів. Хроматографія на силікагельній колонці з використанням системи метиленхлорид-метанол-конц. гідроксид амонію 90:9:1,5 давала хроматографічно однорідні 6-О-метилеритроміцину А 9(Е)-оксим та 6-О-метилеритроміцину А 9(З)-оксим з фізико-хімічними сталими, ідентичними до тих, що спостерігались у Спосібі А.

Приклад 2

Перегрупування Бекмана 6-О-метилеритроміцину А 9(Е)-оксиму

6-О-метилеритроміцину А 9(Е)-оксим з Прикладу 1 (4,0г, 0,005моль) розчинили в ацетоні (130мл), і розчин охолодили до 0-5°C. Потім до нього краплями протягом 1 години при перемішуванні додавали розчини п-толуолсульфохлориду (2,6г, 0,01моль) в ацетоні (40мл) та водень-карбонату натрію (0,830г, 0,01моль) у воді (130мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 8 годин, ацетон випарювали за пониженого тиску, і до водного розчину додавали хлороформ (40мл), після чого його екстрагували градієнтною екстракцією при рН5,0 та 9,0. Об'єднані органічні екстракти при рН9,0 випарювали, одержуючи 2,8г 6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А.

Rf 0,218, етилацетат-(н-гексан)-діетиламін, 100:100:20

ІЧ (KBr) cm^{-1} : 3449, 2974, 2939, 2834, 1734, 1706, 1659, 1534, 1459, 1379, 1274, 1169, 1111, 1053, 1011, 958.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ: 6,12 (9a-CONH), 4,85 (H-1"), 4,68 (H-13), 4,45 (H-1'), 4,21 (H-3), 4,16 (H-10), 4,07 (H-5"), 3,75 (H-5), 3,49 (H-5'), 3,34 (3"-OCH₃), 3,32 (6-OCH₃), 3,22 (H-11), 3,20 (H-2'), 3,04 (H-4"), 2,83 (H-2), 2,43 (H-3'), 2,38 (H-2"a), 2,30 /3'-N(CH₃)₂/, 2,22 (H-8), 2,07 (H-7a), 1,87 (H-4), 1,87 (H-14a), 1,67 (H-4'a), 1,57 (H-2"b), 1,57 (H-14b), 1,36 (6-CH₃), 1,33 (H-7b), 1,32 (5"-CH₃), 1,25 (3"-CH₃), 1,24 (H-4'b), 1,23 (5'-CH₃), 1,23 (2-CH₂), 1,18 (12-CH₃), 1,16 (10-CH₃), 1,00 (8-CH₃), 1,02 (4-CH₃), 0,89 (15-CH₃).

¹³C ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ: 179,5 (C-1), 177,3 (C-9), 102,5 (C-1'), 94,9 (C-1"), 79,1 (C-6), 78,5 (C-5), 77,7 (C-4"), 77,7 (C-13), 75,9 (C-3), 73,9 (C-12), 72,5 (C-3"), 72,6 (C-11), 70,7 (C-2'), 68,2 (C-5'), 65,3 (C-5"), 65,1 (C-3'), 51,0 (6-OCH₃), 49,1 (3"-OCH₃), 45,1 (C-10), 44,5 (C-2), 41,3 (C-4), 40,0 /3'-N(CH₃)₂/, 39,6 (C-7), 35,4 (C-8), 34,4 (C-2"), 28,8 (C-4'), 21,1 (5'-CH₃), 21,0 (3"-CH₃), 20,3 (C-14), 20,2 (6-CH₃), 19,1 (8-CH₃), 18,1 (5"-CH₃), 15,9 (12-CH₃), 14,6 (2-CH₃), 13,4 (10-CH₃), 10,7 (15-CH₃), 8,7(4-CH₃).

Приклад 3

Перегрупування Бекмана 6-О-метилеритроміцину А 9(Z)-оксиму

6-О-метилеритроміцину А 9(Z)-оксим з Прикладу 1 (1,4г, 0,002моль; розчинили в ацетоні (50мл), і розчин охолодили до 0-5°C. Потім до нього краплями протягом 1 години при перемішуванні додавали розчини п-толуолсульфохлориду (1,84г, 0,014моль) в ацетоні (56мл) та водень-карбонату натрію (1,16г, 0,014моль) у воді (180мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин, ацетон випарювали за пониженого тиску, і до водного розчину додавали хлороформ (70мл), після чого його екстрагували градієнтною екстракцією при pH5,0 та 9,0. Об'єднані органічні екстракти при pH9,0 випарювали, одержуючи 0,8г продукту, який, при необхідності, очищали хроматографією на силікагельній колонці із застосуванням системи метиленхлорид-метанол-конц. гідроксид амонію 90:9:1,5, одержуючи 6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритроміцин А з такими фізико-хімічними сталими:

Rf 0,152, етилацетат-(н-гексан)-діетиламін, 100:100:20

IR (KBr) см⁻¹: 3442, 2974, 2938, 2833, 1736, 1648, 1535, 1459, 1379, 1284, 1169, 1110, 1055, 1013, 960, 902.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ: 5,78 (8a-CONH), 5,02 (H-1"), 4,96 (H-13), 4,41 (H-1'), 4,19 (H-8), 4,02 (H-5"), 3,96 (H-3), 3,69 (H-5), 3,51 (H-11), 3,47 (H-5'), 3,32 (3"-OCH₃), 3,18 (H-2'), 3,16 (6-OCH₃), 3,02 (H-4"), 2,68 (H-2), 2,44 (H-3'), 2,35 (H-2"a), 2,29 /3'-N(CH₃)₂/, 2,22 (H-10), 1,92 (H-4), 1,91 (H-14a), 1,68 (H-7a), 1,64 (H-4'a), 1,56 (H-2"b), 1,5,3 (H-7b), 1,47 (H-14b), 1,39 (6-CH₃), 1,29 (5"-CH₃), 1,24 (3"-CH₃), 1,23 (5'-CH₃), 1,20 (2-CH₂), 1,18 (10-CH₃), 1,13 (12-CH₃), 1,13 (8-CH₃), 1,07 (4-CH₃), 0,88 (15-CH₃).

¹³C ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ: 177,0 (C-1), 174,3 (C-9), 102,9 (C-1'), 95,1 (C-1"), 80,1 (C-5), 78,6 (C-6), 77,9 (C-4"), 77,2 (C-3), 76,7 (C-13), 74,0 (C-12), 72,6 (C-3"), 70,4 (C-2'), 70,1 (C-11), 68,7 (C-5'), 65,4 (C-3'), 65,2 (C-5"), 51,5 (6-OCH₃), 49,1 (3"-OCH₃), 45,4 (C-2), 42,6 (C-7), 42,1 (C-4), 41,8 (C-

10), 40,6 (C-8), 40,0 /3'-N(CH₃)₂/, 34,5 (C-2"), 28,3 (C-4'), 23,5 (6-CH₃), 21,3 (C-14), 21,2 (12-CH₃), 21,1 (5'-CH₃), 21,1 (3"-CH₃), 17,9 (5"-CH₃), 15,8 (8-CH₃), 14,8 (2-CH₃), 10,8 (15-CH₃), 9,2(10-CH₃), 9,1(4-CH₃).

Приклад 4

3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А

Речовину Прикладу 2 (1,5г, 0,002моль) розчинили в 0,25N соляній кислоті (40мл) та залишили стояти 24 години при кімнатній температурі. До реакційної суміші додали метиленхлорид (30мл) (pH1,8), і pH суміші довели до 9,0конц. аміаком, шари поділили, і водний шар ще двічі екстрагували метиленхлоридом (30мл). Об'єднані органічні екстракти промивали 10% водним розчином водень-карбонату натрію і водою та випарювали, одержуючи 1,3г неочищеного продукту, який, якщо потрібно, очищали хроматографією на силікагельній колонці із застосуванням системи метиленхлорид-метанол-конц. Гідроксид амонію 90:9:1,5. З 0,9г неочищеного продукту виділили 0,65г хроматографічно однорідного 3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А з такими фізико-хімічними сталими:

Rf 0,152, етилацетат-(н-гексан)-діетиламін, 100:100:20

IR (KBr) см⁻¹: 3438, 2973, 2939, 2879, 2788, 1702, 1658, 1535, 1458, 1373, 1329, 1270, 1173, 1112, 1050, 985, 958, 937.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ: 7,16 (9a-CONH), 4,63 (H-13), 3,81 (H-5), 4,45 (H-1'), 4,13 (H-10), 3,78 (H-3), 3,55 (H-5'), 3,30 (6-OCH₃), 3,25 (H-2'), 3,16 (H-11), 2,66 (H-2), 2,51 (H-3'), 2,39 (H-8), 2,26 /3'-N(CH₃)₂/, 2,05 (H-4), 1,92 (H-14a), 1,84 (H-7a), 1,68 (H-4'a), 1,57(H-14b), 1,43 (H-7b), 1,38 (6-CH₃), 1,33 (2-CH₂), 1,26 (5'-CH₃), 1,26 (H-4'b), 1,20 (10-CH₃), 1,12 (12-CH₃), 1,11 (8-CH₃), 1,01 (4-CH₃), 0,91 (15-CH₃).

¹³C ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ: 179,3 (C-1), 176,9 (C-9), 106,4 (C-1'), 88,1 (C-5), 79,1 (C-6), 78,7 (C-13), 78,0 (C-3), 73,8 (C-12), 73,9 (C-11), 70,2 (C-2'), 69,7 (C-5'), 65,4 (C-3'), 49,9 (6-OCH₃), 45,6 (C-10), 43,9 (C-2), 40,8 (C-7), 39,9/3'-N(CH₃)₂, 35,6 (C-4), 32,8 (C-8), 27,8 (C-4'), 20,9 (5'-CH₃), 20,5 (C-14), 18,3 (6-CH₃), 17,4 (8-CH₃), 15,8 (12-CH₃), 15,9 (2-CH₃), 14,8 (10-CH₃), 10,7 (15-CH₃), 7,5 (4-CH₃).

Приклад 5

3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритроміцин А

З речовини (1,5г, 0,002моль) Прикладу 3 одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 4, 1,2г неочищеного продукту, який, при необхідності, очищали хроматографією на силікагельній колонці із застосуванням системи метиленхлорид-метанол-конц. гідроксид амонію 90:9:1,5, одержуючи хроматографічно однорідний 3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритроміцин А з такими фізико-хімічними сталими:

Rf 0,195, хлороформ-метанол-конц. гідроксид амонію, 6:1:0,1

IR (KBr) см⁻¹: 3438, 2974, 2939, 2788, 1733, 1648, 1535, 1458, 1378, 1263, 1165, 1113, 1075, 1050, 985, 958, 937.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ: 5,58 (9a-CONH), 5,09 (H-13), 4,38 (H-1'), 3,76 (H-5), 3,92 (H-8), 3,80 (H-3), 2,64 (H-2), 3,54 (H-5'), 3,47 (H-11), 3,25 (H-2'), 2,11 (H-4), 3,12 (6-OCH₃), 2,48 (H-3'), 2,38 (H-10), 2,25/3'-N(CH₃)₂/, 1,94 (H-14a), 2,11 (H-7a), 1,66 (H-4'a), 1,51 (H-7b), 1,50 (H-14b), 1,31 (2-CH₃), 1,39 (6-CH₃), 1,12 (4-CH₃), 1,26 (5'-CH₃), 1,26 (H-4'b), 1,20 (10-CH₃), 1,25 (8-CH₃), 1,13 (12-CH₃), 0,88 (15-CH₃).

¹³C ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ: 176,0 (C-1), 174,4 (C-9), 106,1 (C-1'), 89,6 (C-5), 77,3 (C-6), 75,8 (C-13), 78,3 (C-3), 74,3 (C-12), 70,3 (C-11), 69,9 (C-2'), 69,4 (C-5'), 64,9 (C-3'), 49,7 (6-OCH₃), 42,1 (C-10), 43,8 (C-2), 41,7 (C-7), 39,9 /3'-N(CH₃)₂/, 35,2 (C-4), 42,4 (C-8), 27,4 (C-4'), 22,3 (5'-CH₃), 20,9 (C-14), 20,4 (6-CH₃), 20,5 (8-CH₃), 15,7 (12-CH₃), 15,2 (2-CH₃), 9,5 (10-CH₃), 10,1 (15-CH₃), 7,50 (4-CH₃).

Приклад 6

3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А 2'-О-ацетат

До розчину 3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А (0,750г, 0,0012моль) з Прикладу 4 в метиленхлориді (25мл) додавали водень-карбонат натрію (0,440г, 0,0052моль) і ангідрид оцтової кислоти (0,128мл, 0,0013моль) та перемішували його протягом 3 годин при кімнатній температурі. До реакційної суміші додавали насичений розчин водень-карбонату натрію (30мл), шари поділяли, та водню частину знову екстрагували метиленхлоридом (2x20мл). Об'єднані органічні екстракти послідовно промивали насиченим розчином водень-карбонату і водою та випарювали, одержуючи 0,750г неочищеного названого у заголовку продукту з такими фізико-хімічними сталими:

Rf 0,403, хлороформ-метанол-конц. гідроксид амонію, 6:1:0,1

ІЧ (KBr) см⁻¹: 3455, 2974, 2940, 2880, 2787, 1748, 1702, 1658, 1540, 1459, 1376, 1239, 1173, 1112, 1061, 986, 958, 937, 904.

Приклад 7

3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеришромхцин А 2'-О-ацетат

До розчину 3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А (1,5г, 0,0024моль) з Прикладу 5 в метиленхлориді (40мл) додавали водень-карбонат натрію (0,88г, 0,01моль) і ангідрид оцтової кислоти (0,250мл, 0,0025моль) і далі, відповідно до способу, описаного в Прикладі 6, одержували 1,4г названого у заголовку продукту з такими фізико-хімічними сталими:

Rf 0,423, хлороформ-метанол-конц. гідроксид амонію, 6:1:0,1

ІЧ (KBr) см⁻¹: 3394, 2972, 2939, 2784, 1736, 1649, 1542, 1459, 1376, 1262, 1165, 1085, 1059, 986, 958, 904.

Приклад 8

3-декладинозил-3-оксо-6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А

До розчину 3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А 2'-О-ацетату (0,760г, 0,0012моль) з Прикладу 6 в метиленхлориді (15мл) додавали диметилсульфоксид (1,27мл) та N,N-диметиламінопропіл-етил-карбодімід (1,335г, 0,007моль). Реакційну суміш

охолоджували до 15°C і потім, перемішуючи та підтримуючи температуру на цьому рівні, поступово краплями, протягом 30 хвилин додавали розчин піридині трифторацетату (1,37г, 0,007моль) в метиленхлориді (5мл).

Температуру реакційної суміші поступово підвищували до кімнатної, перемішування тривало ще 3 години, після чого реакцію припиняли додаванням насиченого розчину NaCl (20мл) і метиленхлориду (20мл). Після підлюговування реакційної суміші до pH 9,5 із застосуванням 2N NaOH, її екстрагували CH₂Cl₂, органічні екстракти послідовно промивали насиченим розчином NaCl, NaHCO₃ та водою і потім висушували над K₂CO₃. Фільтрування та випарювання метиленхлориду за пониженого тиску давало 0,800г маслянистого залишку. Маслянистий залишок піддавали метанолізу (30мл метанолу) впродовж 24 годин при кімнатній температурі. Метанол випарювали за пониженого тиску, а одержаний залишок (0,625г) очищали хроматографією низького тиску на силікагельній колонці із застосуванням системи розчинників дихлорметан-метанол-конц. гідроксид амонію 00:9:0,5. Випарювання об'єднаних екстрактів з Rf 0,235 давало хроматографічно однорідний зазначений у заголовку продукт з такими фізико-хімічними сталими:

Rf 0,235, метиленхлорид-метанол-конц. гідроксид амонію, 90:9:0,5

ІЧ (KBr) см⁻¹: 3438, 2975, 2939, 2878, 2787, 1744, 1655, 1530, 1458, 1380, 1340, 1304, 1169, 1111, 1075, 1051, 986, 959, 940.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ: 6,63 (9a-CONH), 4,64 (H-13), 4,49 (H-5), 4,41 (H-1'), 4,20 (H-10), 3,90 (H-2), 3,64 (H-5'), 3,34 (H-11), 3,20 (H-2'), 3,07 (6-OCH₃), 3,02 (H-4), 2,51 (H-3'), 2,30 (H-8), 2,27 /3'-N(CH₃)₂/, 1,94 (H-14a), 1,94 (H-7a), 1,69 (H-4'a), 1,63 (H-14b), 1,42 (H-7b), 1,40 (2-CH₃), 1,30 (5'-CH₃), 1,29 (4-CH₃), 1,26 (6-CH₃), 1,25 (H-4'b), 1,22 (12-CH₃), 1,19 (10-CH₃), 1,10 (8-CH₃), 0,91 (15-CH₃).

¹³C ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ 206,8 (C-3), 177,3 (C-1), 173,8 (C-9), 102,6 (C-1'), 79,3 (C-13), 78,4 (C-6), 74,4 (C-5), 73,9 (C-12), 73,1 (C-11), 70,0 (C-2'), 69,1 (C-5'), 65,5 (C-3'), 50,1 (6-OCH₃), 49,0 (C-2), 46,2 (C-4), 45,3 (C-10), 40,3 (C-7), 40,0 /3'-N(CH₃)₂/, 34,6 (C-8), 28,3 (C-4'), 21,0 (6-CH₃), 20,7 (C-14), 19,6 (5'-CH₃), 18,6 (8-CH₃), 15,9 (12-CH₃), 14,1 (2-CH₃), 13,9 (10-CH₃), 13,9 (4-CH₃), 10,7 (15-CH₃).

Приклад 9

3-декладинозил-3-оксо-6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритромхцин А

До розчину 3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритроміцину А 2'-О-ацетату (1,4г, 0,0022моль) з Прикладу 7 в метиленхлориді (30мл) додавали диметилсульфоксид (2,5мл) та N,N-диметиламінопропіл-етил-карбодімід (2,7г, 0,014моль). Реакційну суміш охолоджували до 15°C і, перемішуючи та підтримуючи температуру на цьому рівні, поступово краплями, протягом 30 хвилин додавали розчин піридині трифторацетату (2,7г, 0,014моль) в метиленхлориді (10мл). Відповідно до способу, описаного в Прикладі 8, одержували 1,1г зазначеного у заголовку продукту з такими фізико-хімічними сталими:

19

ІЧ (KBr) cm^{-1} : 3435, 2975, 2939, 2879, 2788, 1746, 1648, 1542, 1458, 1379, 1339, 1302, 1166, 1111, 1076, 1052, 989, 960, 918.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ : 5,89 (9a-CONH), 5,08 (H-13), 4,42 (H-1'), 4,27 (H-5), 4,03 (H-8), 3,78 (H-2), 3,60 (H-5'), 3,58 (H-11), 3,18 (H-2'), 3,05 (H-4), 2,91 (6-OCH₃), 2,49 (H-3'), 2,39 (H-10), 2,27 /3'-N(CH₃)₂/, 1,96 (H-14a), 1,68 (H-7a), 1,68 (H-4'a), 1,50 (H-14b), 1,41 (2-CH₃), 1,32 (6-CH₃), 1,30 (4-CH₃), 1,25 (5'-CH₃), 1,23 (H-4'b), 1,20 (10-CH₃),

70941**20**

1,19(8-CH₃), 1,17 (12-CH₃), 0,88 (15-CH₃).

^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3) δ : 206,2 (C-3), 170,0 (C-9), 174,6 (C-1), 103,1 (C-1'), 78,2 (C-6), 77,9 (C-5), 77,5 (C-13), 74,1 (C-12), 70,6 (C-11), 70,0 (C-2'), 69,1 (C-5'), 65,5 (C-3'), 50,5 (6-OCH₃), 50,4 (C-2), 47,6 (C-4), 42,2 (C-10), 42,1 (C-7), 41,6 (C-8), 39,9/3'-N (CH₃)₂/, 28,0 (C-4'), 22,8 (8-CH₃), 21,2 (C-14), 20,8 (5'-CH₃), 20,1 (6-CH₃), 16,1 (12-CH₃), 15,4 (2-CH₃), 14,4 (4-CH₃), 10,5 (15-CH₃), 10,1 (10-CH₃).