



УКРАЇНА

(19) UA (11) 48958 (13) C2

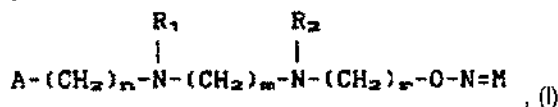
(51) 6 C07H17/08, A61K31/70

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

(54) 9-О-ОКСИМОВІ ПОХІДНІ ЕРИТРОМІЦИНУ А ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

1

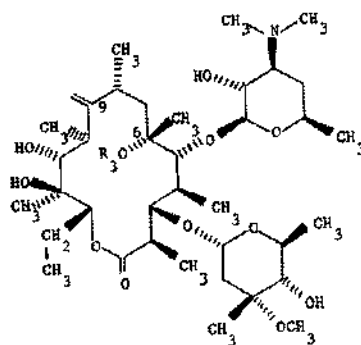
(21) 97073719
 (22) 07 12 1995
 (24) 16 09 2002
 (86) PCT/EP95/04815, 07 12 1995
 (31) M194A002496
 (32) 13 12 1994
 (33) IT
 (46) 16 09 2002, Бюл. № 9, 2002 р
 (72) Пеллачіні Франко, IT, Скоппакассі Джованна, IT, Альбіні Енріко, IT, Ботта Даніела, IT, Романьяно Стефано, IT, Сантанжело Франческо, IT
 (73) ЦАМБОН ГРУП С.П.А., IT
 (56) EP, A, 0487411, 27 05 1992
 EP, A, 0033255, 05 08 1981
 US, A, 4740502, 26 04 1988
 EP, A, 0422843, 17 04 1991
 (57) 1 9-О-оксимові похідні еритроміцину А форми



де

A означає фенільну групу або гетероцикл з 5 чи 6 членами, що містить один або декілька гетероатомів, вибраних з азоту, кисню і сірки, необов'язково заміщений 1-3 однаковими або різними групами, вибраними з прямих або розгалужених (C₁-C₄)алкільних або алкоксигруп, (C₁-C₂)алкілендіоксигруп, (C₁-C₄)алкілсульфонільних груп, фенільної, фенокси-, гідрокси-, карбокси-, нітрогрупи, галогену і трифторметильної групи, R₁ і R₂ мають однакові або різні значення і означають атом водню або пряму чи розгалужену (C₁-C₄)алкільну групу, n дорівнює 1 або 2, m дорівнює цілому числу від 1 до 8 включно, p дорівнює цілому числу від 2 до 6 включно, M означає групу формули

2



де

R₃ означає атом водню або метильну групу, та їх фармацевтично прийнятні солі

2 Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що має Е-конфігурацію

3 Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що А означає фенільну групу або гетероцикл, вибраний з піридину і фурану, необов'язково заміщений 1-3 групами, вибраними з гідрокси-, метокси-, метилендіокси-, н-бутоксигруп, фенокси-, фенільної, метилсульфонільної, нітрогрупи, галогену і трифторметильної групи,

R₁ і R₂ мають однакові або різні значення і означають атом водню або метильну групу,

R₃ означає атом водню

4 Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що А означає фенільну групу, необов'язково заміщену групою, вибраною з фенокси, нітро і трифторметилу,

R₁ і R₂ мають однакові значення і означають атом водню або метильну групу,

n дорівнює 1,

m дорівнює 6,

p дорівнює 2,

R₃ означає атом водню

5 Фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що містить терапевтично ефективну кількість однієї або декількох сполук формули (I) у суміші з фармацевтично прийнятним носієм

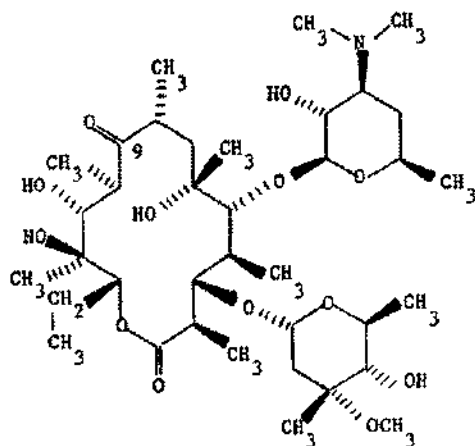
(13) C2

(11) 48958

(19) UA

Даний винахід відноситься до похідних еритроміцину А, що мають антибіотичну активність, придатних для лікування інфекційних захворювань, зокрема винахід відноситься до похідних 9-[О-(аміноалкіл)оксиму] еритроміцину А, що має антибіотичну активність стосовно грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів.

Еритроміцин А [The Merck Index, XI вид, №3626] являє собою добре відомий макролід, що зустрічається в природних умовах, який має антибіотичну активність та наступну структуру



Окрім активності стосовно деяких мікроорганізмів, що не відносяться до бактерій, таких, як рикетсії та микоплазми, еритроміцин А має антибактеріальну активність в основному стосовно грампозитивних мікроорганізмів, таких, як стрептококи, стафілококи і пневмококи, але він також виявляє ефективність стосовно деяких грамнегативних мікроорганізмів, таких, як, наприклад, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* і *Bordetella pertussis*.

Окрім добре відомої активності стосовно вище зазначених прокаріотів за літературними даними, що нещодавно з'явилися, еритроміцин А та інші антибіотики з класу макролідів мають активність стосовно еукаріотичних паразитів [P. A. Larley та ін., *Advances in Pharmacology*, 28, 307-343 (1994)].

Стосовно еритроміцину А, так само як і стосовно інших антибактеріальних ліків, у деяких штамів бактерій спостерігали явище стійкості. Зокрема це явище спостерігали при тривалому застосуванні еритроміцину А при лікуванні інфекцій, викликаних стафілококами [A. Kucers і N. McK. Bennett, *The use of antibiotics, A comprehensive Review with Clinical Emphasis*, William Heinemann Medical, IV вид, (1987) 851-882].

Зацікавленість антибіотиками з класу макролідів зумовлена можливістю їх застосування у клінічній терапії та ветеринарії при лікуванні деяких інфекційних захворювань, таких, як, наприклад, інфекційні захворювання дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, сечостатевої системи і зовнішніх органів, таких, як шкіра, очі і вуха.

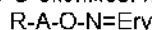
Внаслідок своєї низької стабільності у кислому середовищі еритроміцин А необоротно перетворюється, наприклад, у шлунково-кишковому тракті при оральному введенні, в похідну сполуку, позбавлену антибіотичної активності, що визначає пога-

ну біологічну доступність діючої речовини [H. A. Kirst, *Annual Reports in Medical Chemistry*, 25, 119-128 (1989)].

Для подолання вище зазначених недоліків дослідження було спрямоване на сполуки, які, зберігаючи добрі антибіотичні властивості еритроміцину А, характеризувалися б більш високою стабільністю стосовно кислот та кращими фармакокінетичними властивостями, такими, як, наприклад, більш висока біологічна доступність при оральному введенні, концентрація в крові, можливість проникати у тканини та період напіврозпаду.

Як приклад у даній галузі техніки можна навести карбамати та карбонати еритроміцину А або 9-О-оксиму еритроміцину А, що описані в заявках на європейський патент 0216169 і 0284203 (обидві на ім'я Beecham Group PLC), а також сполуки, описані у європейській заявці 0033255 (фірма Roussel-Uclaf).

У європейській заявці 0033255 зокрема описані 9-О-оксимові похідні еритроміцину А формули

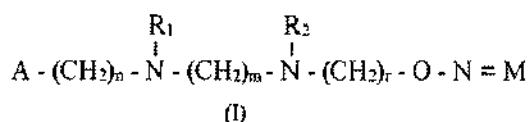


де Егу означає залишок еритроміцину А, в якому оксимова група (-N=Eгу) заміщає карбонільну групу в положенні 9 (O=Eгу), А означає пряму або розгалужену алкільну групу з 1-6 атомами вуглецю, R означає зокрема необов'язково заміщену алкоксигрупу з 1-6 атомами вуглецю або групу [-N(R₁)R₂], в якій R₁ і R₂ мають однакові або різні значення і означають атом водню або необов'язково заміщену алкільну групу з 1-6 атомами вуглецю.

Сполуки, описані в заявці на європейський патент 0033255, такі, як, наприклад, 9-[О-[(2-метоксисетокси)метил]оксим] еритроміцину А, відомий під міжнародною незапатентованою назвою роцитроміцин [The Merck Index, XI вид, №8253], 9-[О-[(2-диметиламіно)етил]оксим] еритроміцину А та 9-[О-[(2-діетиламіно)етил]оксим] еритроміцину А, мають спектр активності *in vitro*, порівнянний з таким еритроміцину А, але мають більш високу стабільність стосовно кислот та кращі фармакокінетичні властивості. Зазначені сполуки, отже, виявляють антибіотичну активність стосовно грампозитивних мікроорганізмів, таких, як стафілококи, стрептококи та стосовно деяких грамнегативних мікроорганізмів, таких, як, наприклад, *Haemophilus influenzae* і *Haemophilus pertussis*.

Згідно з даним винаходом були виявлені сполуки, що є 9-О-оксимовими похідними еритроміцину А, зокрема сполуки, які являють собою похідні 9-[О-(аміноалкіл)оксиму] еритроміцину А, що частково підпадають під обсяг, але не наведені як приклад у європейській заявці 0033255, які мають більш широкий спектр антибактеріальної активності стосовно грампозитивних мікроорганізмів, передусім стосовно грамнегативних мікроорганізмів, та поліпшені фармакокінетичні властивості, такі, як, наприклад, більша тривалість дії і більший період напіврозпаду при елімінації у тканинах порівняно зі сполуками, описаними у вищезазначеній європейській заявці.

Таким чином, предметом даного винаходу є сполуки формули



де

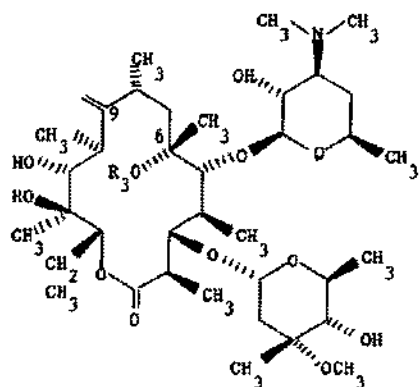
A означає фенільну групу або гетероцикл з 5 або 6 членами, що містить один або декілька гетероатомів, вибраних з азоту, кисню та сірки, необов'язково заміщений 1-3 однаковими або різними групами, вибраними з прямих або розгалужених (C₁-C₄)алкільних або алкоксигруп, (C₁-C₂)алкілендіоксигруп, (C₁-C₄)алкілсульфонільних груп, фенільної, фенокси-, гідрокси-, карбокси-, нітрогрупи, галогену і трифторметильної групи,

R₁ і R₂ мають однакові або різні значення і означають атом водню або прямі чи розгалужені (C₁-C₄) алкільні групи,

n дорівнює 1 або 2,

m дорівнює цілому числу від 1 до 8 включно,

r дорівнює цілому числу від 2 до 6 включно,



де

R₃ означає атом водню або метильну групу, та їхні фармацевтично прийнятні солі

Оксими формули (I) можуть мати Z - або E-конфігурацію

Таким чином, предметом даного винаходу є сполуки формули (I), які мають Z -або E-конфігурацію, причому більш прийнятними є останні

Сполуки формули (I) виявляють антибіотичну активність і характеризуються високою стабільністю стосовно кислот та добрими фармакокінетичними властивостями, що дозволяє застосовувати їх у терапії людини або у ветеринарії для лікування деяких інфекційних захворювань, таких, як, наприклад, захворювання центральної нервової системи, верхніх та нижніх дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, сечостатевої системи, зубної тканини і зовнішніх органів, таких, як шкіра, очі та вуха

У даному описі, якщо не вказано інше, під поняттям (C₁-C₄)алкільна група розуміють пряму або розгалужену (C₁-C₄)алкільну групу, таку, як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, фторбутил і трет-бутил, під поняттям (C₁-C₄)алкоксигрупа розуміють пряму або розгалужену (C₁-C₄)алкоксигрупу, таку, як метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси, фтор-бутокси і трет-бутокси, під поняттям (C₁-C₂)алкілендіоксигрупа мають на увазі метилендіо-

кси - або етипендіоксигрупу

Під поняттям гетероцикл з 5 або 6 членами, що містить один або декілька гетероатомів, вибраних з азоту, кисню та сірки, розуміють гетероцикл, більш прийнятно вибраний з піридину, піролу, піропідину, фурану, тетрагідрофурану та тіофену

Більш прийнятними сполуками є сполуки формули (I), в яких A означає фенільну групу або гетероцикл, вибраний з піридину та фурану, необов'язково заміщений 1-3 групами, вибраними з гідрокси-, метокси-, метилендіокси-, н-бутокси-, феноксигруп, фенілу, метилсульфонілу, нітрогрупи, галогену і трифторметилу, R₁ і R₂ мають однакові значення і означають атом водню або металеву групу, R₃ означає атом водню

Ще більш прийнятними сполуками є сполуки формули (I), в яких A означає фенільну групу, необов'язково заміщену групою, що вибрана з феноксигрупи, нітрогрупи та трифторметилу, R₁ і R₂ мають однакові значення і означають атом водню або метильну групу, n дорівнює 1, m дорівнює 6, r дорівнює 2, R₃ означає атом водню

Фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I) являють собою солі органічних або неорганічних кислот, таких, як, наприклад, соляна, бромистоводнева, йодистоводнева, азотна, сірчана, фосфорна, оцтова, винна, лимонна, бензойна, бурштинова та глутарова кислота

Конкретними прикладами більш прийнятних сполук формули (I) є

(E)-9 - [O- [2 - [6 - (фенілметиламіно)гексиламіно]етил]оксим] еритроміцину А,

(E)-9 - [O- [2 - [2 - (фенілметиламіно)етиламіно]етил]оксим] еритроміцину А,

(E)-9 - [O- [6 - [6 - (фенілметиламіно)гексиламіно]гексил]оксим] еритроміцину А,

(E)-9 - [O- [6 - [3 - (фенілметиламіно)пропіламіно]гексил]оксим] еритроміцину А,

(E)-9 - [O- [6 - [5 - (фенілметиламіно)пентиламіно]гексил]оксим] еритроміцину А,

(E)-9 - [O- [2 - [8 - (фенілметиламіно)октиламіно]етил]оксим] еритроміцину А,

(E)-9 - [O- [2 - [5 - (фенілметиламіно)пентиламіно]етил]оксим] еритроміцину А,

(E)-9 - [O- [5 - [6 - (фенілметиламіно)гексиламіно]пентил]оксим] еритроміцину А,

(E)-9 - [O- [3 - [6 - (фенілметиламіно)гексиламіно]пропіл]оксим] еритроміцину А,

(E)-9 - [O- [3 - [4 - (фенілметиламіно)бутиламіно]пропіл]оксим] еритроміцину А,

(E)-9 - [O- [2 - [N-метил-6- (N'-метил-N'-фенілметиламіно)гексил]аміно]етил]оксим] еритроміцину А,

(E)-9 - [O- [2 - [6 - [(біфеніл-4-іл)метиламіно]гексиламіно]етил]оксим] еритроміцину А,

(E)-9 - [O- [2 - [6 - [(3-феноксифеніл)метиламіно]гексиламіно]етил]оксим] еритроміцину А,

(E)-9 - [O- [2 - [6 - [(4-феноксифеніл)метиламіно]гексиламіно]етил]оксим] еритроміцину А,

(E)-9 - [O- [2 - [6 - (2-фурилметиламіно)гексиламіно]етил]оксим] еритроміцину А,

(E)-9 - [O- [2 - [6 - (3-піридилметиламіно)гексиламіно]етил]оксим] еритроміцину А,

(E)-9 - [O- [2 - [6 - [(4-метоксифеніл)ме-

тиламино]гексиламино]етил]оксим] еритромицину А,

(Е)-9 - [О- [2 - [6 - [(4-н-бутоксифеніл)метиламіно]гексиламино]етил]оксим] еритромицину А,

(Е)-9 - [О- [2 - [6 - [(3,4-метилендіоксифеніл)метиламіно]гексиламино]етил]оксим] еритромицину А,

(Е)-9 - [О- [2 - [6 - [(4-метилсульфонілфеніл)метиламіно]гексиламино]етил]оксим] еритромицину А,

(Е)-9 - [О- [2 - [6 - [(4-фторфеніл)метиламіно]гексиламино]етил]оксим] еритромицину А,

(Е)-9 - [О- [2 - [6 - [(2-трифторметилфеніл)метиламіно]гексиламино]етил]оксим] еритромицину А,

(Е)-9 - [О- [2 - [6 - [(3-трифторметилфеніл)метиламіно]гексиламино]етил]оксим] еритромицину А,

(Е)-9 - [О- [2 - [6 - [(4-трифторметилфеніл)метиламіно]гексиламино]етил]оксим] еритромицину А,

(Е)-9 - [О- [2 - [6 - [(2-гідроксифеніл)метиламіно]гексиламино]етил]оксим] еритромицину А,

(Е)-9 - [О- [2 - [6 - [(3-гідроксифеніл)метиламіно]гексиламино]етил]оксим] еритромицину А,

(Е)-9 - [О- [2 - [6 - [(4-гідроксифеніл)метиламіно]гексиламино]етил]оксим] еритромицину А,

(Е)-9 - [О- [2 - [6 - [(3-дихлор-2-гідроксифеніл)метиламіно]гексиламино]етил]оксим] еритромицину А,

(Е)-9 - [О- [2 - [6 - [(2-нітрофеніл)метиламіно]гексиламино]етил]оксим] еритромицину А,

(Е)-9 - [О- [2 - [6 - [(3-нітрофеніл)метиламіно]гексиламино]етил]оксим] еритромицину А,

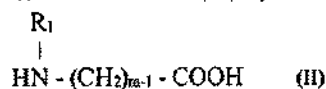
(Е)-9 - [О- [2 - [6 - [(4-нітрофеніл)метиламіно]гексиламино]етил]оксим] еритромицину А,

(Е)-9 - [О- [2 - [6 - [(4-гідрокси-3-нітрофеніл)метиламіно]гексиламино]етил]оксим] еритромицину А,

(Е)-9 - [О- [2 - [6 - [(3-гідрокси-4-нітрофеніл)метиламіно]гексиламино]етил]оксим] еритромицину А,

(Е)-9 - [О- [2 - [N-метил-6-[N'-метил-N'-(4-трифторметилфеніл)метиламіно] гексиламино]етил]оксим] еритромицину А

Одержання сполук формули (I), що є предметом даного винаходу, може бути здійснене відповідно до нижче описаного способу синтезу. Спосіб включає, по-перше, реакцію конденсації між відповідною кислотою формули

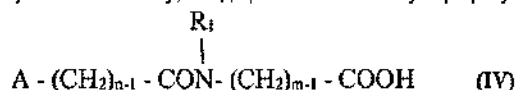


де R_1 та m мають вищевказані значення, з хлористим ацидом формули



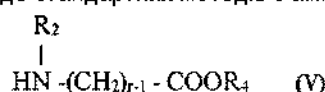
де A і n мають вищевказані значення

Реакцію конденсації здійснюють відповідно до стандартних методів в інертному розчиннику та за присутності основи, такої, як, наприклад, гідроксид лужного металу, з одержанням сполук формули

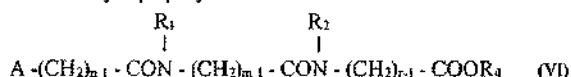


де A , R_1 , n і m мають вищевказані значення

Одержані таким чином N-ациламінокислоти формули (IV) далі піддають конденсації відповідно до стандартних методів з аміноєфірами формули

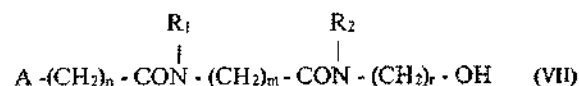


де R_1 і r мають вищевказані значення, а R_4 означає метильну або етильну групу, з одержанням сполук формули



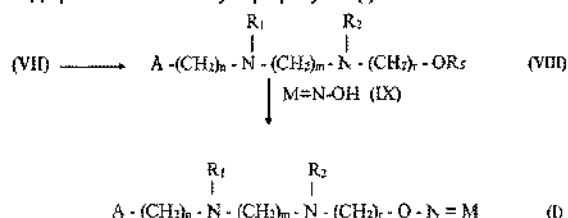
де A , R_1 , R_2 , R_4 , n , m і r мають вищевказані значення

Відповідно до стандартних методів сполуки формули (VI) далі відновлюють, наприклад, за допомогою борогідриду натрію за присутності кислот, алюмогідриду літію, диметилсульфідборану або шляхом каталітичного гідрування, до відповідних аміноспиртів формули



де A , R_1 , R_2 , n , m і r мають зазначені вище значення

Аміноспирти формули (VII) потім перетворюють у відповідні сульфонільні похідні формули (VIII), наприклад, за допомогою метансульфонілхлориду, і далі конденсують з 9-О-оксимом еритромицину А або з 9-О-оксимом 6-О-метил-еритромицину А, причому обидві сполуки можуть бути подані формулою (IX), з одержанням сполук формули (I)



де A , R_1 , R_2 , n , m і r мають зазначені вище значення, а R_5 означає мезильну або тозилъну групу

Реакцію між сполуками формули (VIII) та оксимами формули (IX) здійснюють в інертному органічному розчиннику, такому, як, наприклад, тетрагідрофуран, етиловий ефір або 1,2-диметоксетан, за присутності трет-бутилату капію та 18-краун-6-ефіру як комплексоутворюючого агента

Для фахівця у даній галузі техніки очевидно, що якщо реакцію сульфування здійснюють з використанням сполук формули (VII), в яких один або два замісники R_1 і R_2 означають атом водню, може виявитися необхідним захистити атом або атоми азоту перед здійсненням реакції сульфування

У цьому випадку конденсацію одержаних таким чином N-захисених сульфонільних похідних з оксимами формули (IX) здійснюють аналогічно тому, як це описано вище, а наступне вилучення захисної групи здійснюють відповідно до прийнятих методів, що дає можливість одержати сполуки

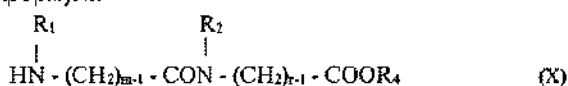
формули (I), в яких один або обидва замісники R_1 і R_2 означають атом водню. Докладніше захист амінів описаний у літературі, наприклад, див.

T. W. Greene і P. G. M. Wuts, *Protective groups in organic synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., 2-е вид., (1991), 309-405.

Сполуки формули (II), (III) і (V) є відомими або легко можуть бути одержані відповідно до відомих методів.

Оксими формули (IX) також є відомими сполуками і можуть бути одержані відповідно до стандартних методів, що включають, наприклад, взаємодію еритроміцину А або 6-О-метилеритроміцину А з гідрохлоридом гідроксиламіну.

Складні ефіри формули (VI) необов'язково можуть бути одержані відповідно до альтернативного методу синтезу, який включає, по-перше, конденсацію відповідної амінокислоти формули (II) з аміноефіром формули (V) з одержанням сполук формули



де R_1, R_2, R_4, m і l мають зазначені вище значення.

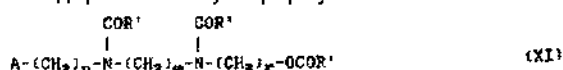
Спеціалісту в даній галузі техніки очевидно, що перед здійсненням реакції конденсації між амінокислотою формули (II) та аміноефіром формули (V) може виявитися необхідним відповідним чином захистити аміногрупу амінокислоти формули (II) аналогічно тому, як це вже було описано для реакції сульфонування.

Наступну конденсацію сполук формули (X) зі сполукою формули (III) здійснюють відповідно до стандартних методів, а необов'язкове вилучення захисної групи потім дозволяє одержати сполуки формули (VI).

Одержання сполук формули (I), в яких щонайменше один з двох замісників R_1 і R_2 означає групу, вибрану з етилу, н-пропілу, н-бутилу та ізобутилу, може бути здійснене відповідно до альтернативного методу синтезу, описаного нижче.

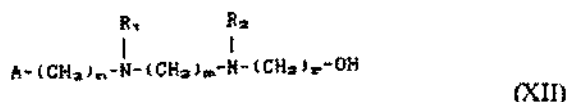
Цей спосіб включає, по-перше, ацилювання атома або атомів азоту аміноспиртів формули (VII), де один або два замісники R_1 і R_2 означають атом водню.

Наприклад, при використанні сполуки формули (VII), у якій обидва замісники R_1 і R_2 означають атом водню, відповідно до стандартних методів за присутності придатного ацилхлориду ($R'\text{COCl}$) можна одержати сполуки формули



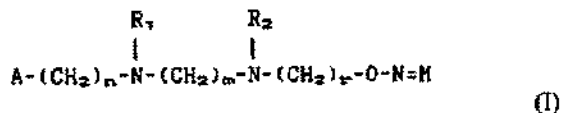
де A, n, m і l мають вказані вище значення, а R' означає пряму або розгалужену (C_1 - C_3)-алкільну групу.

Відновлення сполук формули (XI), що здійснюється відповідно до стандартних методів, дозволяє одержати сполуки формули



де A, n, m і l мають вказані вище значення, а R_1

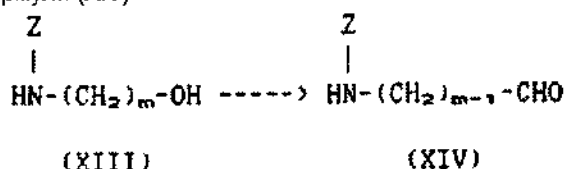
і R_2 означають етил, н-пропіл, н-бутил або ізобутил, з яких після перетворення у відповідні сульфонільні похідні та конденсації з оксимами формули (IX) аналогічно тому, як це описано вище, можна одержати сполуки формули



де A, m, n, m і l мають вказані вище значення, а R_1 і R_2 означають етил, н-пропіл, н-бутил або ізобутил.

Нижче описаний процес синтезу, альтернативний по відношенню до того, який був описаний раніше для одержання сполук формули (I), що є предметом даного винаходу.

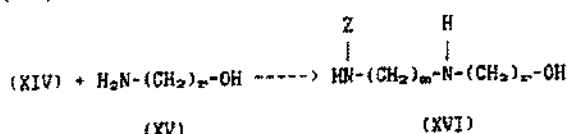
Цей процес включає, по-перше, окиснення відповідного N-захисненого аміноспирту, такого, як, наприклад, N-бензилоксикарбоніламіноспирт формули (XIII), за присутності плочлориту натрію та вільного радикала 2,2,6,6-тетраметилпіперидинокси (ТЕМПО) в інертному органічному розчиннику з одержанням сполук формули (XIV)



де m має зазначені вище значення, а Z означає захисну групу.

Прикладами інертних органічних розчинників, придатних для реакції окиснення, є, наприклад, метиленхлорид, хлороформ, чотирихлористий вуглець, 1,2-дихлоретан, етилацетат, бензол та толуол.

Амінування одержаного таким чином альдегіду за присутності придатного аміноспирту формули (XV) та відновлення одержаного проміжного продукту, наприклад, за присутності боргдриду натрію, дозволяє одержати аміноспирти формули (XVI)



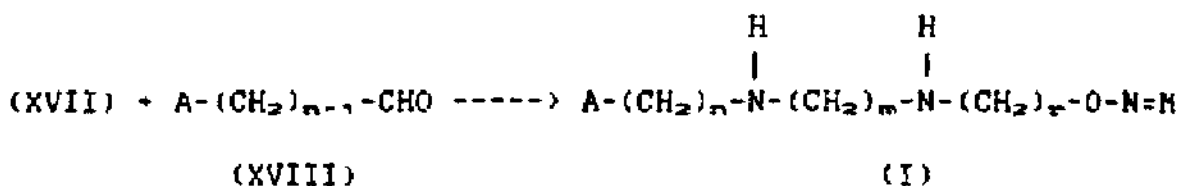
де Z, m і n мають вказані вище значення.

Наступний захист азоту аміногрупи сполук формули (XVI) і тим самим перетворення у відповідні сульфонільні похідні, конденсація з оксимами формули (IX) та вилучення захисної групи атомів азоту аналогічно тому, як це описано вище, дозволяє одержати сполуки формули



де m, n і l мають вказані вище значення.

Проміжні оксими формули (XVII), сконденсовані з відповідним альдегідом формули (XVIII) і відновлені, наприклад, каталітичним підруванням, дозволяють одержати сполуки формули (I)



де А, М, n і р мають зазначені вище значення

Сполуки формул (XIII), (XV) і (XVIII) є відомими або легко можуть бути одержані відповідно до відомих методів

Сполуки формули (I), в яких один або два замісники R_1 і R_2 означають атом водню, одержані згідно з одним з вищеописаних методів, необов'язково можуть бути алкиловані за атомом чи за атомами азоту діамінофрагмента відповідно до стандартних методів, що включають, наприклад, конденсацію з відповідним альдегідом та відновлення одержаного проміжного продукту

Таким шляхом одержують сполуки формули (I), в яких R_1 і R_2 мають однакові чи різні значення і означають пряму або розгалужену (C1-C4)алкілну групу

Одержання сполук формули (I), які мають Z - або E-конфігурацію, здійснюють відповідно до однієї зі схем синтезу, що описані вище, використовуючи оксим формули (IX) у потрібній конфігурації [J. C. Gase та ін., The Journal of Antibiotics, 44, 313-330, (1991)]

Було встановлено, що сполуки формули (I) виявляють антибактеріальну активність стосовно деяких грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів і придатні для застосування у клінічній терапії та у ветеринарії при лікуванні деяких інфекційних захворювань, таких, як, наприклад, захворювання центральної нервової системи, верхніх і нижніх дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, сечостатевої системи, зубної тканини та зовнішніх органів, таких, як шкіра, очі і вуха

Крім того, ці сполуки мають активність стосовно деяких становлячих клінічний інтерес грампозитивних мікроорганізмів, стійких до еритроміцину А або у більш загальному випадку до антибіотиків з класу макролідів, що характеризуються наявністю 14- або 15-членних макролактонів

Антибактеріальну активність сполук формули (I) стосовно грампозитивних мікроорганізмів, таких, як *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* і *Staphylococcus aureus*, та стосовно грамнегативних мікроорганізмів, таких, як *Escherichia coli* і *Klebsiella pneumoniae*, оцінювали за допомогою дослідів *in vitro*, придатних для оцінки мінімальної концентрації антибіотика, дозволяючої інгібувати зростання бактерій (МІК) (приклад 23) Як еталони застосовували рокситроміцин і кларитроміцин [The Merck Index, XI вид, №8253 і №2340 відповідно]

Було встановлено, що антибактеріальна активність сполук формули (I) стосовно грампозитивних мікроорганізмів практично порівнянна з такою рокситроміцину та кларитроміцину, тобто двох макролідів, що характеризуються у дослідів *in*

vitro високою антибактеріальною активністю (таблиця 1)

Було встановлено також, що стосовно грамнегативних мікроорганізмів, зокрема стосовно ентробактерій, таких, як *Escherichia coli* і *Klebsiella pneumoniae*, сполуки формули (I) є істотно більш активними порівняно з обома сполуками, що використовуються як еталони (таблиця 2)

У цьому зв'язку цікаво відзначити, що сполуки формули (I), які є предметом даного винаходу, виявилися більш активними, ніж рокситроміцин, описаний у вищезазначеній європейській заявці 0033255 і вибраний як більш прийнятна сполука стосовно декількох інших похідних, таких, як, наприклад, 9-[O-[(2-диметиламіно)етил]оксим] еритроміцину А [J. C. Gase та ін., The Journal of Antibiotics, 44, 313-330, (1991)]

Крім того, було встановлено, що сполуки формули (I) виявляють активність у дослідів *in vivo* (таблиця 3) Антибактеріальну активність сполук формули (I) у дослідів *in vivo*, що виражається у вигляді середньої захисної дози PD_{50} (мг/кг), оцінювали за допомогою експериментальної легеневої інфекції, викликаній у мишей за допомогою *Streptococcus pyogenes* (приклад 23)

При аналізі даних про активність, виявлену у дослідів *in vivo*, стає очевидним, що сполуки формули (I) відрізняються пролонгованою дією і тривалим періодом напіврозпаду при елімінації з тканини Дійсно, після внутрішньочеревного введення миші сполуки формули (I) швидко і повсюдно розподілялися по всьому організму, а рівні у тканинах виявлялися вищими, ніж у плазмі Ці результати стають особливо очевидними при аналізі значень PD_{50} для сполук формули (I), уведених за 24 години до або через 1 годину після зараження Дійсно, ці величини виявилися практично незмінними після введення за 24 години до або через 1 годину після зараження

У випадку експериментальної легеневої інфекції, викликаній у мишей за допомогою *Streptococcus pyogenes*, тобто патогену, який звичайно викликає респіраторні захворювання, ефективні концентрації сполук формули (I), уведених внутрішньочеревно, зберігалися в ділянці легень протягом 24-48 годин після введення На відміну від цього рокситроміцин та кларитроміцин, тобто сполуки, що використовуються як еталони, будучи уведеними за 24 години до зараження, виявилися неактивними Отже, сполуки формули (I) також мають вибіркову активність стосовно легень і можуть успішно застосовуватися для лікування інфекцій дихальних шляхів

У доповнення до вищезазначеної активності стосовно бактеріальних мікроорганізмів сполуки

формули (I), що є предметом даного винаходу, є активними стосовно еукаріотних патогенів, зокрема вони мають виражену активність щодо найпростіших, таких, як *Plasmodium falciparum*, який є добре відомим збудником малярії. Отже, сполуки формули (I) також можуть бути успішно застосовані для лікування захворювань на малярію.

Нарівні з тим, що вони характеризуються широким спектром антибіотичної активності стосовно грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів і найпростіших, доброю стабільністю стосовно кислот і добрими фармакокінетичними властивостями, гостра токсичність для мишей сполук формули (I) порівнянна з такою рокситроміцину. Отже, відрізняючись високою безпекою при застосуванні, вони можуть успішно використовуватися у терапії людини та у ветеринарії.

Сполуки формули (I) більш прийнятне слід використовувати у відповідній фармацевтичній формі, придатній для орального, парентерального введення, у вигляді супозиторію або для місцевого застосування. Таким чином, предметом даного винаходу є фармацевтичні композиції, що містять терапевтичне ефективну кількість однієї або декількох сполук формули (I) у суміші з фармацевтично прийнятним носієм. Ці фармацевтичні форми включають таблетки, капсули, сиропи, розчини для ін'єкцій, готові до застосування або одержувані перед вживанням шляхом розведення ліофілізованої форми, супозиторії, розчини, креми, мазі та примочки для очей. З метою ветеринарії у доповнення до вищезазначених композицій можливе виготовлення твердих або рідких концентратів, що потребують розбавлення у їжі або у питній воді.

Відповідно до типу композиції окрім терапевтичне ефективної кількості однієї або декількох сполук формули (I) ці композиції повинні містити тверді або рідкі ексципієнти чи розчинники з фармацевтичною або ветеринарною метою і необов'язково інші добавки, що звичайно використовуються в техніці виготовлення препаративних форм, таких, як загущувальні агенти, агрегуювальні агенти, замаслювачі, агенти, що сприяють дезинтеграції, коригенти та барвники.

Для лікування конкретних інфекцій сполука формули (I) може бути об'єднана з ефективною кількістю іншої діючої речовини.

Ефективна кількість сполуки формули (I) може варіюватися в залежності від різних факторів, таких, як серйозність та фаза захворювання, організм чи система, схильні до захворювання, характеристики видів живителів, чутливість бактеріальних видів, що зумовлюють інфекцію, та обраний шлях введення. Терапевтична доза звичайно складає від 0,5 до 100 мг/кг ваги тіла на день і може застосовуватися у вигляді однократної дози або декількох добових доз.

Нижче винахід проілюстрований на прикладах, які не обмежують його обсягу.

Будову сполук формули (I) і проміжних продуктів синтезу при їх одержанні підтверджували за допомогою $^1\text{H-NMR}$ або $^{13}\text{C-NMR}$ -спектроскопії. Величини значущих сигналів найбільш важливих проміжних продуктів і сполук формули (I) наведені нижче в описі.

Приклад 1

Одержання N-бензоіл-6-амінокапронової кислоти

Розчин бензоїлхлориду (0,18 моля) в етиловому ефірі (160 мл) і розчин 1N гідроксиду натрію (180 мл) одночасно додавали до суміші 6-амінокапронової кислоти (0,15 моля) в етиловому ефірі (150 мл) та води (200 мл), що містила гідроксид натрію (0,15 моля), і перемішували при температурі від 0 до 5°C. По завершенні додавання сполук температуру реакційної суміші доводили до кімнатної і перемішували ще протягом 4 годин. Після поділу фаз водну фазу промивали етиловим ефіром (200 мл) і підкислювали концентрованою соляною кислотою з використанням реактивного паперу конго. Після екстракції етилацетатом (3x200 мл) об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (200 мл), сушили над сульфатом натрію і упарювали при пониженому тиску. Таким шляхом одержували N-бензоіл-6-амінокапронову кислоту, яку безпосередньо застосовували в наступних реакціях.

За аналогічною методикою одержували наступні сполуки:

N-бензоіл-3-амінопропанову кислоту,

N-бензоїлгліцин,

N-бензоіл-8-амінооктанову кислоту,

N-бензоіл-4-амінобутанову кислоту,

N-фенілацетил-6-амінокапронову кислоту,

N-фенілацетилгліцин,

N-бензоіл - N - ізопропіл - 4 - амінобутанову кислоту,

N-бензоіл - N - ізопропіл - 6 - амінокапронову кислоту

Приклад 2

Одержання етилового ефіру N-[6-(бензоіламіно)гексаноіл] гліцину

Розчин дициклогексилкарбодіміду (112 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (44 мл) поступово додавали до суспензії, що містила N-бензоіл-6-амінокапронову кислоту (93,5 ммоль), одержану згідно з прикладом 1, гідрохлорид етилового ефіру гліцину (112 ммоль), триетиламін (112 ммоль) і безводний 1-гідроксибензотріазол (112 ммоль) у тетрагідрофурані (330 мл) і перемішували при температурі 0°C. Далі температуру реакційної суміші доводили до кімнатної і перемішували протягом 16 годин. В результаті одержували осад, який випустили фільтруванням, а одержаний таким чином фільтрат упарювали при пониженому тиску. Залишок об'єднували з етилацетатом (300 мл) і послідовно промивали розчином 5%-ної соляної кислоти (2x100 мл), насиченим розчином хлориду натрію (100 мл), розчином 5%-ного бікарбонату натрію (2x100 мл) і на завершення насиченим розчином хлориду натрію (100 мл). Органічну фазу сушили над сульфатом натрію і упарювали насухо при пониженому тиску, одержуючи таким чином етиловий ефір N-[6-(бензоіламіно)гексаноіл] гліцину, який безпосередньо застосовували у наступних реакціях.

За аналогічною методикою одержували наступні сполуки:

етиловий ефір N-[(бензоіламіно)ацетил] гліцину,

етиловий ефір N-[6-(фенілацетиламіно)гексаноіл] гліцину,
 етиловий ефір N-[(фенілацетиламіно)ацетил] гліцину,
 етил-6 - [6 - (бензоіламіно)гексаноіламіно] гексаноат,
 метиловий ефір N - [5-(бензоіламіно)пентаноіл] гліцину,
 метил-6 - [5-(бензоіламіно)пентаноіламіно] гексаноат,
 метиловий ефір N-[7-(бензоіламіно)гептаноіл] гліцину,
 метил-5 - [6-(бензоіламіно)гексаноіламіно] пентаноат,
 метил-6 - [(бензоіламіно)ацетиламіно] гексаноат,
 метил-3 - [6-(бензоіламіно)гексаноіламіно] пропаноат,
 етил-6- [N-ізопропіл (фенілацетиламіно)ацетиламіно] гексаноат,
 метил-6 - [4-(бензоіламіно)бутаноіламіно] гексаноат,
 метил-4 - [N-ізопропіл-4-(N'-ізопропіл-N'-бензоіламіно)бутаноіламіно] бутаноат

Приклад 3

Одержання етилового ефіру N-(6-аміноногексаноіл) гліцину

а) До розчину гідроксиду натрію (33,54г, 0,831моля) у воді (840мл) і метанолі (400мл) додавали 6-амінокапронову кислоту (100г, 0,762моля) і поступово додавали розчин ді-трет-бутилдикарбонату (168г, 0,762моля) у метанолі (140мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Після цього знов додавали твердий ді-трет-бутилдикарбонат (17,5г, 0,08моля) і реакційну суміш перемішували ще протягом 16 годин. Потім реакційну суміш промивали гексаном (2х400мл), підкислювали розчином бісульфату калію до рН 1,5 і екстрагували етилацетатом (3х450мл). Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і упарювали насухо, одержуючи при цьому 6-(трет-бутоксикарбоніламіно)капронову кислоту (163г) у вигляді оли.

б) Аналогічно до методики, описаної у прикладі 2, 6-(трет-бутоксикарбоніламіно)капронову кислоту (163г) безпосередньо конденсували з гідрохлоридом етилового ефіру гліцину (118г, 0,845моля), одержуючи таким чином етиловий ефір N-[6-(трет-бутоксикарбоніламіно)гексаноіл] гліцину (285г) у вигляді неочищеного продукту, який безпосередньо застосовували у наступній реакції, $t_{\text{пл}} 76-77^{\circ}\text{C}$ (ізопропіловий ефір).

в) Розчин 6н соляної кислоти (150мл) в етилацетаті (150мл) додавали до розчину етилового ефіру N-[6-(трет-бутоксикарбоніламіно)гексаноіл] гліцину (285г) в етилацетаті (500мл) і перемішували при кімнатній температурі. Через 24 години утворювався осад, який відфільтровували, промивали етилацетатом та етиловим ефіром і сушили у термостаті (50°C) під вакуумом. Таким чином одержували етиловий ефір N-(6-аміноногексаноіл) гліцину (93г) у вигляді неочищеного продукту, який безпосередньо застосовували в наступних реакціях. TCX (метиленхлорид метанол аміак=10:2:1)

$R_f=0,2$

Приклад 4

Одержання етилового ефіру N-[6-[(4-фторбензоіл)аміно]гексаноіл] гліцину

Розчин 4-фторбензоїлхлориду (47,4ммоль) у метиленхлориді (30мл) поступово додавали до суспензії, що містила етиловий ефір N-(6-аміноногексаноіл) гліцину (39,5ммоль), одержаний згідно з прикладом 3, і триетиламін (87ммоль) у метиленхлориді (150мл) та перемішували при 0°C . Температуру одержаної таким чином суміші, до якої потім додали триетиламін (2мл), доводили до кімнатної і перемішували. Після витримання протягом 1 години в цих умовах реакційну суміш промивали розчином 5%-ної соляної кислоти (2х100 мл) і насиченим розчином хлориду натрію (3х100мл). Відокремлену органічну фазу сушили над сульфатом натрію і упарювали насухо під вакуумом. Таким шляхом одержували етиловий ефір N-[6-[(4-фторбензоіл)аміно]гексаноіл] гліцину у вигляді неочищеного продукту, який безпосередньо застосовували у наступних реакціях. $t_{\text{пл}} 121-122^{\circ}\text{C}$ (етилацетат), TCX (етилацетат) $R_f=0,3$

За аналогічною методикою одержували наступну сполуку етиловий ефір N-[6-(2-фуроіламіно)гексаноіл] гліцину, $t_{\text{пл}} 104-106^{\circ}\text{C}$ (ацетонітрил/ізопропіловий ефір), TCX (метиленхлорид метанол=95:5) $R_f=0,3$

Приклад 5

Одержання етилового ефіру N-[6-[(4-метоксибензоїл)аміно]гексаноіл] гліцину. Аналогічно до прикладу 2 з використанням 4-метоксибензоїлової кислоти (33ммоль) та етилового ефіру N-(6-аміноногексаноіл) гліцину (39,5ммоль), одержаного згідно з прикладом 3, одержували етиловий ефір N-[6-[(4-метоксибензоїл)аміно]гексаноіл] гліцину у вигляді неочищеного продукту, який безпосередньо застосовували у наступних реакціях, $t_{\text{пл}} 106-107^{\circ}\text{C}$, TCX (метиленхлорид метанол=90:10) $R_f=0,46$

За аналогічною методикою одержували наступні сполуки етиловий ефір N-[6-[(3,4-метилendioксибензоїл)аміно]гексаноіл] гліцину, TCX (метиленхлорид метанол=90:10) $R_f=0,39$, етиловий ефір N-[6-[(4-метилсульфонілбензоїл)аміно]гексаноіл] гліцину, $t_{\text{пл}} 124-126^{\circ}\text{C}$, TCX (метиленхлорид метанол=96:4) $R_f=0,31$, етиловий ефір N-[6-[(3-трифторметилбензоїл)аміно]гексаноіл] гліцину, $t_{\text{пл}} 102-104^{\circ}\text{C}$, TCX (метиленхлорид метанол=95:5) $R_f=0,38$. Приклад 6

Одержання

2-[6-

(фенілметиламіно)гексиламіно] етанолу

Сірчану кислоту (6н) в етиловому ефірі (40,9мл, 700ммоль), одержану змішуванням 96%-ної сірчаної кислоти (33мл) та етилового ефіру (100мл), поступово додавали до суспензії, що містила етиловий ефір N-[6-(бензоіламіно)гексаноіл] гліцину (46,8ммоль), одержаний згідно з прикладом 2, та борогдрід натрію (700ммоль) у безводному тетрагідрофурані (200мл), і перемішували при температурі від 15°C до 20°C . Реакційну суміш доводили до температури кипіння протягом 24 годин і потім охолоджували до 0°C . Після цього при перемішуванні додавали метанол (150мл). Розчинник випарювали при пониженому тиску і

запишок об'єднували з розчином 6н гідроксиду натрію (200мл), витримуючи одержану суміш при температурі кипіння протягом 24 годин. Потім реакційну суміш, охолоджену до кімнатної температури, екстрагували тетрагідрофураном (2x100 мл) і органічну фазу упарювали насухо, об'єднували з етилацетатом і сушили над сульфатом натрію. Шляхом підкислення ефірним розчином соляної кислоти одержували осад, що являв собою 2-[6-(фенілметиламіно)гексиламіно] етанол у вигляді гідрохлориду. Одержаний таким чином неочищений продукт безпосередньо застосовували у наступних реакціях.

За аналогічною методикою одержували наступні сполуки

- 2 - [2 - (фенілметиламіно)етиламіно] етанол,
- 2 - [6 - (2-фенілетиламіно)гексиламіно] етанол,
- 6 - [6 - (фенілметиламіно)гексиламіно] гексанол,
- 2 - [5 - (фенілметиламіно)пентиламіно] етанол,
- 2 - [8 - (фенілметиламіно)октиламіно] етанол,
- 5 - [6 - (фенілметиламіно)гексиламіно] пентанол,
- 6 - [3 - (фенілметиламіно)пропіламіно] гексанол,
- 3 - [6 - (фенілметиламіно)гексиламіно] пропанол,
- 3 - [4 - (фенілметиламіно)бутиламіно] пропанол,
- 6 - [2 - (фенілметиламіно)етиламіно] гексанол,
- 6 - [N - ізопропіл-4 - (фенілметиламіно)бутиламіно] гексанол,
- 2 - [8 - [(4-фторфеніл)метиламіно]гексиламіно] етанол,
- 2 - [6 - [(4-метоксифеніл)метиламіно]гексиламіно] етанол,
- 2 - [6 - [(3,4-метилендіоксифеніл)метиламіно]гексиламіно] етанол,
- 2 - [6 - [(3-трифторметилфеніл)метиламіно]гексиламіно] етанол,
- 2 - [6 - [(4-метилсульфонілфеніл)метиламіно]гексиламіно] етанол,
- 4 - [N-ізопропіл-4-(N'-ізопропіл-N'-фенілметиламіно)бутиламіно] бутанол

Приклад 7

Одержання 6-[N-ацетил-6-(N'-ацетил-N'-фенілметиламіно)гексиламіно] гексилацетату

Триетиламін (1,95мл, 14ммоль) і розчин ацетилхлориду (0,62мл, 8,69ммоль) у метиленхлориді (5мл) поступово додавали до суспензії, що містила 6-[6-(фенілметиламіно)гексиламіно] гексанол (1г, 2,6ммоль), одержаний згідно з прикладом 6, у метиленхлориді (15мл), і перемішували при 0°C. Після перемішування протягом 1 години при 0°C температуру реакційної суміші доводили до кімнатної і перемішували ще протягом 16 годин. Після цього реакційну суміш промивали розчином 10%-ної соляної кислоти (10мл) та насиченим розчином хлориду натрію. Після поділу фаз органічну фазу сушили над сульфатом натрію і упарювали насухо під вакуумом, одержуючи таким чином 6-[N-ацетил-6-(N-ацетил-N'-фенілметиламіно)гексиламіно] гексилацетат (1,18г) у вигляді оли, яку безпосередньо застосовували у наступних реакціях.

За аналогічною методикою одержували наступні сполуки

пну сполуку

2-[N-ацетил-6-[N'-ацетил-N'-(2-фенілетил)аміно]гексиламіно] етилацетат

Приклад 8

Одержання 6-[N-етил-6-N'-етил-N'-фенілметиламіно]гексил аміно]гексанолу

Аналогічно до прикладу 6 з використанням 6-[N-ацетил-6-(N'-ацетил-N'-фенілметиламіно)гексиламіно] гексилацетату, одержаного згідно з прикладом 1, одержували 6-[N-етил-6-(N'-етил-N'-фенілметиламіно)гексиламіно] гексанол

За аналогічною методикою одержували наступні сполуки

2-[N-етил-6-[N'-етил -N' - (2-фенілетил)аміно]гексиламіно] етанол

Приклад 9

Одержання 2-[N-бензилоксикарбонш-6-N'-бензилоксикарбоніл-N'-фенілметиламіно] гексиламіно] етанолу

Розчин 1н гідроксиду натрію (44,5мл) та толуоловий розчин 50%-ного бензилхлор-форміату (44,5 ммоль) в етилацетаті (33 мл) поступово і одночасно додавали до розчину дигідрохлориду 2-[6-(фенілметиламіно)гексиламіно] етанолу (18,5ммоль), одержаного згідно з прикладом 6, у розчині 1н гідроксиду натрію (37,1мл) та етилацетату (40мл), і перемішували при температурі 0°C. По завершенні додавань температуру реакційної суміші доводили до кімнатної і перемішували протягом 24 годин. Після поділу фаз водну фазу промивали етилацетатом (2x50мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію (50мл), сушили над сульфатом натрію і упарювали насухо під вакуумом. Таким шляхом одержували 2-[N-бензилоксикарбоніл-6-(N'-бензилоксикарбоніл-N'-фенілметиламіно)гексиламіно] етанол у вигляді оли, який безпосередньо застосовували у наступних реакціях. TCX (етилацетат гексан=50/50) Rf=0,20

За аналогічною методикою одержували наступні сполуки

2-[N-бензилоксикарбоніл-2-(N'-бензилоксикарбоніл-N'-

фенілметиламіно)етиламіно] етанол, TCX (етилацетат гексан=60/40) Rf=0,25,

6 - [N-бензилоксикарбоніл-6-(N'-бензилоксикарбоніл-N'-фенілметиламіно)гексиламіно] гексанол, TCX (етилацетат гексан=50/50) Rf=0,27,

6 - [N-бензилоксикарбоніл-5-(N'-бензилоксикарбонш-N'-фенілметиламіно)пентиламіно] гексанол,

2 - [N - бензилоксикарбоніл-5-(N'-бензилоксикарбоніл-N'-фенілметиламіно)пентиламіно] етанол,

2 - [N - бензилоксикарбоніл-8-(N'-бензилоксикарбоніл-N'-фенілметиламіно)октиламіно] етанол,

5 - [N - бензилоксикарбоніл-6-(N'-бензилоксикарбоніл-N'-фенілметиламіно)гексиламіно] пентанол,

6 - [N-бензилоксикарбоніл-3-(N'-бензилоксикарбоніл-N'-фенілметиламіно)пропіламіно] гексанол,

3 - [N - бензилоксикарбоніл-6-(N'-бензилоксикарбоніл-N'-фенілметиламіно)гексиламіно] гексанол,

карбоніл-N'-фенілметиламіно) гексиламіно] пропано́л,

3 - [N-бензилоксикарбоніл-4-(N'-бензилоксикарбоніл-N'-фенілметиламіно)бутиламіно] пропано́л,

6 - [N-ізопропіл-2-[N'-бензилоксикарбоніл-N'-(2-фенілетил)аміно]етиламіно] гексано́л, ТСХ (метиленхлорид метанол аміак=95 5 0,5) Rf=0,33,

6 - [N-бензилоксикарбоніл-4-(N'-ізопропіл-N'-фенілметиламіно)бутиламіно] гексано́л, ТСХ (метиленхлорид метанол аміак=95 5 0,5) Rf=0,42,

2 - [N-бензилоксикарбоніл-6-[N'-бензилоксикарбоніл-N'-[(4-фторфеніл)метил]аміно] гексиламіно] етано́л, ТСХ (етилацетат гексан=60 40) Rf=0,35,

2 - [N-бензилоксикарбоніл-6-[N'-бензилоксикарбоніл-N'-[(4-метоксифеніл)метил]аміно] гексиламіно] етано́л, ТСХ (етилацетат гексан=50 50) Rf=0,2,

2 - [N-бензилоксикарбоніл-6-[N'-бензилоксикарбоніл-N'-[(3,4-метилендіоксифеніл)метил]аміно] гексиламіно] етано́л, ТСХ (етилацетат гексан=60 40) Rf=0,26,

2 - [N-бензилоксикарбоніл-6-N'-бензилоксикарбоніл-N'-[(3-трифторметилфеніл)метил]аміно] гексиламіно] етано́л, ТСХ (етилацетат гексан=50 50) Rf=0,25,

2 - [N-бензилоксикарбоніл-6-[N'-бензилоксикарбоніл-N'-[(4-метилсульфонілфеніл)метил]аміно] гексиламіно] етано́л, ТСХ (етилацетат гексан=90 10) Rf=0,36

Приклад 10

Одержання 2 - [N-бензилоксикарбоніл-6-N'-бензилоксикарбоніл-N'-фенілметиламіно] гексиламіно] етилметансульфонату

Розчин метансульфонілхлориду (3,16ммоль) у метиленхлориді (5мл) поступово додавали до розчину 2 - [N-бензилоксикарбоніл-6-(N'-бензилоксикарбоніл-N'-фенілметил-аміно)гексиламіно] етанолу (2,6ммоль), одержаного згідно з прикладом 9, у метиленхлориді (15мл), що містив триетиламін (0,44мл, 3,16 ммоль), і перемішували при температурі 0°C. Реакційну суміш, температуру якої доводили до кімнатної і перемішували протягом 5 годин, додавали до розчину 5%-ної соляної кислоти (20мл). Після поділу фаз органічну фазу промивали 5%-ною соляною кислотою (10мл) і насиченим розчином хлориду натрію (3x10мл). Потім органічну фазу сушили над сульфатом натрію і упарювали насухо, одержуючи таким чином 2 - [N-бензилоксикарбоніл-6-(N'-бензилоксикарбоніл-N'-фенілметиламіно) гексиламіно] етилметансульфонат, який безпосередньо застосовували в реакції, наведеній у наступному прикладі

Приклад 11

Одержання (E)-9-[O-[2-[N-бензилоксикарбоніл-6-(N'-бензилоксикарбоніл-N'-фенілметиламіно)гексил аміно]етил]оксиму] еритроміцину А

(E)-9-O-оксим еритроміцину А (627мг, 0,84ммоль), 18-краун-6-ефір (220мг, 0,84ммоль) та розчин

2-[N-бензилоксикарбоніл-6-(N'-бензилоксикарбоніл-N'-фенілметиламіно) гексиламіно] етилметансульфонату (0,84ммоль), одержаного згідно з прикладом 10, у безводному тетра-

гідрофурані (5мл) додавали у зазначеному порядку до суспензії трет-бутилату калію (103мг, 0,92ммоль) у безводному тетрагідрофурані (5 мл) і витримували при кімнатній температурі та при перемішуванні в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин і потім упарювали при пониженому тиску. Залишок об'єднували з етилацетатом (10мл) і одержану таким чином суміш промивали насиченим розчином хлориду натрію (10 мл). Водну фазу екстрагували етилацетатом (2x10мл) і об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і упарювали насухо. Таким шляхом одержували (E)-9-[O-[2-[N-бензилоксикарбоніл-6-(N'-бензилоксикарбоніл-N'-

фенілметиламіно)гексиламіно]етил]о-ксим] еритроміцину А і застосовували його безпосередньо у наступних реакціях. ТСХ -(метиленхлорид метанол аміак=90 9 1) Rf=0,58, МС (СІ) (M+N)⁺=1250, ¹H-ЯМР (200МГц, CDCl₃) δ (част./млн) 7,38-7,10 (m, 15H, ароматичні сполуки), 5,18-5,10 (m, 4H, 2 CH₂Ph), 3,30 (s, 3H, OCH₃), 2,26 (s, 6H, 2 NCH₃), 0,81 (t, 3H, CH₃CH₂),

За аналогічною методикою одержували наступні сполуки

(E)-9-[O-[2-[N-бензилоксикарбоніл-2-(N'-бензилоксикарбоніл-N'-фенілметил-аміно)етиламіно]етил]оксим] еритроміцину А, ТСХ (метиленхлорид метанол аміак=90 10 1) Rf=0,5, ¹H-ЯМР (200МГц, CDCl₃) δ (част./млн) 7,11-6,97 (m, 15H, ароматичні сполуки), 5,18-4,97 (m, 4H, 2 CH₂Ph), 3,30 (s, 3H, OCH₃), 2,25 (s, 6H, 2NCH₃), 0,82 (t, 3H, CH₃CH₂),

(E)-9-[O-[6-[N-бензилоксикарбоніл-6-(N'-бензилоксикарбоніл-N'-фенілметил-аміно)гексиламіно]гексил]оксим] еритроміцину А, ТСХ (метиленхлорид метанол аміак=90 10 1) Rf=0,6, ¹H-ЯМР (200МГц, CDCl₃) δ (част./млн) 7,27-6,96 (m, 15H, ароматичні сполуки), 5,05-4,92 (m, 4H, 2 CH₂Ph), 3,17 (s, 3H, OCH₃), 2,13 (s, 6H, 2 NCH₃), 0,70 (t, 3H, CH₃CH₂),

(E)-9-[O-[6-[N-бензилоксикарбоніл-3-(N'-бензилоксикарбоніл-N'-фенілметиламіно)пропіламіно]гексил]оксим] еритроміцину А, ТСХ (метиленхлорид метанол аміак=90 10 1) Rf=0,65, МС (СІ) (M+N)⁺=1194, ¹H-ЯМР (200МГц, CDCl₃) δ (част./млн) 7,39-7,01 (t, 15H, ароматичні сполуки), 5,17-5,02 (m, 4H, 2 CH₂Ph), 3,30 (s, 3H, OCH₃), 2,27 (s, 6H, 2 NCH₃), 0,82 (t, 3H, CH₃CH₂),

(E)-9-[O-[6-[N-бензилоксикарбоніл-5-(N'-бензилоксикарбоніл-N'-фенілметиламіно)пентиламіно]гексил]оксим] еритроміцину А,

(E)-9-[O-[2-[N-бензилоксикарбоніл-8-(N'-бензилоксикарбоніл-N'-фенілметиламіно)октиламіно]етил]оксим] еритроміцину А,

(E)-9-[O-[2-[N-бензилоксикарбоніл-5-(N'-бензилоксикарбоніл-N'-фенілметиламіно)пентиламіно]етил]оксим] еритроміцину А,

(E)-9-[O-[5-[N-бензилоксикарбоніл-6-(N'-бензилоксикарбоніл-N'-фенілметиламіно)гексиламіно]пентил]оксим] еритроміцину А,

(E)-9-[O-[3-[N-бензилоксикарбоніл-6-(N'-бензилоксикарбоніл-N'-фенілметиламіно)гексиламіно]пропіл]оксим] еритроміцину А,

(E)-9-[O-[3-[N-бензилоксикарбоніл-4-(N'-

бензилоксикарбоніл-N'-фенілметиламіно) бутиламіно]пропіл]оксим] еритроміцину А,

(Е)-9-[О-[6-[N-бензилоксикарбоніл-2-[N'-бензилоксикарбоніл-N'-(2-фенілетил)-л) аміно]етиламіно]гексил]оксим] еритроміцину А, $t_{пл}$ 74-76°C, МС (СІ) (M+H)⁺=1172, ¹H-ЯМР (200МГц, CDCl₃) δ (част./млн) 7,38-7,03 (m, 10H, ароматичні сполуки), 5,13-5,03 (m, 2H, CH₂Ph), 3,29 (s, 3H, OCH₃), 2,25 (s, 6H, 2 NCH₃),

(Е)-9-[О-[6-[N-етил-6-(N'-етил-N'-фенілметиламіно)гексиламіно]гексил]оксим] еритроміцину А (сполука 1), $t_{пл}$ 80-82°C (ацетонтрил), МС (СІ) (M+H)⁺=1094, ¹³C-ЯМР

(50МГц, CDCl₃) δ (част./млн) 175,20, 171,35, 140,06, 128,86, 128,07, 126,62, 102,96, 96,27, 53,54,

(Е)-9-[О-[2-[N-етил-6-[N-етил-N'-(2-фенілетил)аміно]гексиламіно]етил]оксим] еритроміцину А (сполука 2), ТСХ (хлороформ гексан триетиламін=45 45 10) Rf=0,2, МС (СІ) (M+H)⁺=1052, ¹H-ЯМР (200МГц, CDCl₃) δ (част./млн) 7,26-7,04 (m, 5H, ароматичні сполуки), 3,22 (s, 3H, OCH₃), 2,20 (s, 6H, 2 NCH₃), 0,79 (t, 3H, CH₃CH₂),

(Е)-9-[О-[6-[N-бензилоксикарбоніл-4-(N'-ізопропіл-N'-феніл-метиламіно)бутил-аміно]гексил]оксим] еритроміцину А, $t_{пл}$ 75-77°C, ¹H-ЯМР (200МГц, CDCl₃) δ (част./млн) 7,47-7,12 (m, 10H, ароматичні сполуки), 5,18-4,97 (m, 4H, 2 CH₂Ph), 3,30 (s, 3H, OCH₃), 2,25 (s, 6H, 2 NCH₃), 0,82 (t, 3H, CH₃CH₂),

(Е)-9-[О-[2-[N-бензилоксикарбоніл-6-[N'-бензилоксикарбоніл-N'-[(4-фторфеніл) метил]аміно]гексиламіно]етил]оксим] еритроміцину А, ТСХ (метиленхлорид метанол аміак=90 10 1) Rf=0,62, ¹H-ЯМР (200МГц, CDCl₃) δ (част./млн) 7,38-6,88 (m, 15H, ароматичні сполуки), 5,17-5,03 (m, 2H, CH₂Ph), 3,29 (s, 3H, OCH₃), 2,26 (s, 6H, 2 NCH₃), 0,81 (t, 3H, CH₃CH₂),

(Е)-9-[О-[2-[N-бензилоксикарбоніл-6-[N'-бензилоксикарбоніл-N'-[(4-метокси-феніл)метил]аміно]гексиламіно]етил]оксим] еритроміцину А, ТСХ (метиленхлорид метанол аміак=45 45 10) Rf=0,3, ¹H-ЯМР (200МГц, CDCl₃) δ (част./млн) 7,40-7,23 (m, 10H, 2PhCH₂O), 7,20-6,75 (m, 4H, PhOCH₃), 5,52-5,17 (m, 4H, 2 CH₂Ph), 3,77 (s, 3H, PhOCH₃), 3,29 (s, 3H, OCH₃), 2,25 (s, 6H, 2 NCH₃), 0,82 (t, 3H, CH₃CH₂),

(Е)-9-[О-[2-[N-бензилоксикарбоніл-6-[N'-бензилоксикарбоніл-N'-[(3,4-метилпендіокси-феніл)метил]аміно]гексиламіно]етил]оксим] еритроміцину А, ТСХ (метиленхлорид метанол аміак=95 5 0,5) Rf=0,31, ¹H-ЯМР (200МГц, CDCl₃) δ (част./млн) 7,38-7,22 (m, 10H, 2PhCH₂O), 6,78-6,55 (m, 3H, ароматичні сполуки), 5,90 (s, 2H, OCH₂O), 5,15-5,02 (m, 4H, 2CH₂Ph), 3,29 (s, 3H, OCH₃), 2,26 (s, 6H, 2 NCH₃), 0,82 (t, 3H, CH₃CH₂),

(Е)-9-[О-[2-[N-бензилоксикарбоніл-6-[N'-бензилоксикарбоніл-N'-[(3-трифторметил-феніл)метил]аміно]гексиламіно]етил]оксим] еритроміцину А, ТСХ (метиленхлорид метанол аміак=90 10 1) Rf=0,65, ¹H-ЯМР (200МГц, CDCl₃) δ (част./млн) 7,54-7,15 (m, 14H, ароматичні сполуки), 5,20-5,03 (m, 4H, 2 CH₂Ph), 3,30 (s, 3H, OCH₃), 2,26 (s, 6H, 2 NCH₃), 0,82 (t, 3H, CH₃CH₂),

(Е)-9-[О-[2-[N-бензилоксикарбоніл-6-[N'-

бензилоксикарбоніл-N'-[(4-метилсульфоніл-феніл)метил]аміно]гексиламіно]етил]оксим] еритроміцину А, ТСХ (метиленхлорид метанол аміак=95 5 0,5) Rf= 0,5, ¹H-ЯМР (200МГц, CDCl₃) δ (част./млн) 7,90-7,79 (m, 4H, PhSO₂CH₃), 7,48-7,15 (m, 10H, 2 PhCH₂O), 5,19-5,03 (m, 4H, 2 CH₂Ph), 3,30 (s, 3H, OCH₃), 3,02 (s, 3H, CH₃SO₂), 2,27 (s, 6H, 2 NCH₃), 0,82 (t, 3H, CH₃CH₂),

(Е)-9-[О-[4-[N-ізопропіл-4-(N'-ізопропіл-N'-фенілметиламіно)бутиламіно]бутил] оксим] еритроміцину А (сполука 3), $t_{пл}$ 83-85°C (гексан), МС (СІ) (M+H)⁺=1066, ¹H-ЯМР (200МГц, CDCl₃) δ (част./млн) 7,37-7,10 (m, 5H, ароматичні сполуки), 3,50 (s, 2H, CH₂Ph), 3,30 (s, 3H, OCH₃), 2,26 (s, 6H, 2 NCH₃), 0,82 (t, 3H, CH₃CH₂)

Приклад 12

Одержання (Е)-9-[О-[2-[6-(фенілметиламіно)гексиламіно]етил]оксиму] еритроміцину А (сполука 4)

До розчину (Е)-9-[О-[2-[N-бензилоксикарбоніл-6-(N'-бензилоксикарбоніл-N'-фенілметиламіно)гексиламіно]етил]оксиму] еритроміцину А (5,9 ммоль), одержаного згідно з прикладом 11, в етанолі (15 мл) додавали 10%-ний паладій на вугіллі (750мг). Одержану таким чином суміш поміщали у гідрогенізатор Парра, завантажений воднем (1бар), і перемішували при кімнатній температурі. Через 7 годин каталізатор відфільтровували і спиртовий розчин упарювали насухо. Таким шляхом після очистки за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент метиленхлорид метанол аміак=90 10 1) одержували (Е)-9-[О-[2-[6-(фенілметиламіно)гексиламіно]етил]оксим] еритроміцину А МС (СІ) (M+H)⁺=982, ¹³C-ЯМР (50МГц, CDCl₃) δ (част./млн) 140,48, 128,39, 128,11, 126,88

За аналогічною методикою одержували наступні сполуки

(Е)-9-[О-[2-[2-(фенілметиламіно)етиламіно]етил]оксим] еритроміцину А (сполука 5), ¹³C-ЯМР (50МГц, CDCl₃) δ (част./млн) 176,51, 172,36, 140,96, 129,08, 128,95, 127,67, 103,84, 96,86, 53,35

(Е)-9-[О-[6-[6-(фенілметиламіно)гексиламіно]гексил]оксим] еритроміцину А (сполука 6), МС (СІ) (M+H)⁺=1038, ¹³C-ЯМР (50МГц, CDCl₃) δ (част./млн) 175,24, 171,31, 140,33, 128,37, 128,13, 126,89, 102,92, 96,27, 54,01,

(Е)-9-[О-[6-[3-(фенілметиламіно)пропіламіно]гексил]оксим] еритроміцину А (сполука 7), МС (СІ) (M+H)⁺=995, ¹³C-ЯМР (50МГц, CDCl₃) δ (част./млн) 175,15, 171,37, 140,41, 128,38, 128,09, 126,89, 102,92, 96,27, 54,04,

(Е)-9-[О-[6-[5-(фенілметиламіно)пентиламіно]гексил]оксим] еритроміцину А (сполука 8), ¹H-ЯМР (200МГц, CDCl₃) δ (част./млн) 7,35-7,15 (m, 5H, ароматичні сполуки), 3,75 (s, 2H, CH₂Ph), 2,25 (s, 6H, 2 NCH₃), 0,81 (t, 3H, CH₃CH₂),

(Е)-9-[О-[2-[8-(фенілметиламіно)октиламіно]етил]оксим] еритроміцину А (сполука 9), ¹H-ЯМР (200МГц, CDCl₃) δ (част./млн) 7,40-7,15 (m, 5H, ароматичні сполуки), 3,75 (s, 2H, CH₂Ph), 3,29 (s, 3H, OCH₃), 2,25 (s, 6H, 2 NCH₃), 0,82 (t, 3H, CH₃CH₂),

(Е)-9-[О-[2-[5-(фенілметиламіно)пентиламіно]етил]оксим] еритромицину А (сполука 10), ^{13}C -ЯМР (50МГц, CDCl_3) δ (част./млн) 174,96, 172,00, 140,31, 128,39, 128,14, 126,93, 103,16, 96,20, 53,98,

(Е)-9-[О-[5-[6-(фенілметиламіно)гексиламіно]пентил]оксим] еритромицину А (сполука 11), ^{13}C -ЯМР (50МГц, CDCl_3) δ (част./млн) 175,24, 171,24, 140,41, 128,38, 128,13, 126,88, 102,97, 96,28, 54,06,

(Е)-9-[О-[3-[6-(фенілметиламіно)гексиламіно]пропіл]оксим] еритромицину А (сполука 12), ^{13}C -ЯМР (50МГц, CDCl_3) δ (част./млн) 175,23, 171,46, 140,45, 128,39, 128,13, 126,88, 102,99, 96,29, 50,06,

(Е)-9-[О-[3-[4-(фенілметиламіно)бутиламіно]пропіл]оксим] еритромицину А (сполука 13), ^{13}C -ЯМР (50МГц, CDCl_3) δ (част./млн) 175,22, 171,45, 140,35, 128,39, 128,13, 126,90, 102,98, 96,26, 53,94,

(Е)-9-[О-[6-[N-ізопропіл-2-(2-фенілетиламіно)етиламіно]гексил]оксим] еритромицину А (сполука 14), $t_{\text{пл}}$ 93-95°C, МС (СІ) $(\text{M}+\text{H})^+=1038$, ^{13}C -ЯМР (50МГц, CDCl_3) δ (част./млн) 174,92, 170,96, 139,71, 128,42, 128,10, 125,79, 102,62, 95,94, 50,93,

(Е)-9-[О-[6-[4-(N-ізопропілфенілметиламіно)бутиламіно]гексил]оксим] еритромицину А (сполука 15), $t_{\text{пл}}$ 78-80°C, МС (СІ) $(\text{M}+\text{H})^+=1052$, ^{13}C -ЯМР (50МГц, CDCl_3) δ (част./млн) 175,47, 171,30, 140,95, 128,61, 128,02, 126,70, 116,87, 102,94, 53,94,

(Е)-9-[О-[2-[6-[4-(фторфеніл)метиламіно]гексиламіно]етил]оксим] еритромицину А (сполука 16), МС (СІ) $(\text{M}+\text{H})^+=999,5$, ^{13}C -ЯМР (50МГц, CDCl_3) δ (част./млн) 161,88, 136,06, 129,65, 115,14,

(Е)-9-[О-[2-[6-[4-(метоксифеніл)метиламіно]гексиламіно]етил]оксим] еритромицину А (сполука 17), МС (СІ) $(\text{M}+\text{H})^+=1011$, ^{13}C -ЯМР (50МГц, CDCl_3) δ (част./млн) 158,57, 132,58, 129,31, 113,76,

(Е)-9-[О-[2-[6-[3,4-метилендіоксифеніл]метиламіно]гексиламіно]етил]оксим] еритромицину А (сполука 18), МС (СІ) $(\text{M}+\text{H})^+=1025$, ^{13}C -ЯМР (50МГц, CDCl_3) δ (част./млн) 147,65, 146,44, 134,39, 121,18, 108,66, 108,06,

(Е)-9-[О-[2-[6-[3-(трифторметил)феніл]метиламіно]гексиламіно]етил]оксим] еритромицину А (сполука 19), МС (СІ) $(\text{M}+\text{H})^+=1050$, ^{13}C -ЯМР (50МГц, CDCl_3) δ (част./млн) 141,57, 131,40, 130,63, 128,76, 124,22, 124,72, 123,56,

(Е)-9-[О-[2-[6-[4-(метилсульфоніл)феніл]метиламіно]гексиламіно]етил]оксим] еритромицину А (сполука 20), МС (СІ) $(\text{M}+\text{H})^+=1059$, ^{13}C -ЯМР (50МГц, CDCl_3) δ (част./млн) 147,23, 138,97, 128,79, 127,49

Приклад 13
Одержання N-бензилоксикарбоніл-6-аміногексанолу
Бензилхлорформіат (50%-ний у толуолі,

84,8мл, 0,256моля) у етилацетаті (171мл) та розчин 1н гідроксиду натрію (256 мл) поступово і одночасно додавали до суміші 6-аміногексанолу (25г, 0,21моля) в етилацетаті (250мл) і води (200мл) і перемішували при 0°C Температуру реакційної суміші (рН 9) доводили до кімнатної і перемішували протягом 5 годин Після поділу фаз водну фазу промивали етилацетатом (200мл) Після цього об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію (150мл), сушили над сульфатом натрію і упарювали насухо Залишок об'єднували з етиловим ефіром (300мл) і утворений осад відфільтровували та сушили під вакуумом при 50°C, одержуючи таким чином N-бензилоксикарбоніл-6-аміногексанол (44,5г) $t_{\text{пл}}$ 80-82°C

Приклад 14
Одержання N-бензилоксикарбоніл-6-аміногексанолу

Розчин бромиду калію (1,89г, 16ммоль) у воді (31мл) додавали до розчину N-бензилоксикарбоніл-6-аміногексанолу (40г, 0,159моля), одержаного згідно з прикладом 13, у метиленхлориді (600мл), що містив вільний радикал 2,2,6,6-тетраметилпіперидинокси (ТЕМПО) (0,248г, 1,6ммоль) До реакційної суміші для встановлення значення рН на 8,7 поступово додавали розчин гіпохлориту натрію (215мл), одержаний шляхом перемішування 7%-ного розчину гіпохлориту натрію (240мл) з бікарбонатом натрію (4,22г) та 5%-ною соляною кислотою (5 мл), і перемішували при 10°C По закінченні додавання та поділу фаз органічну фазу промивали метиленхлоридом (2x200мл), сушили над сульфатом натрію і упарювали насухо Таким шляхом одержували N-бензилоксикарбоніл-6-аміногексанол (39,45г) у вигляді оли TCX (етилацетат гексан - 1 1) Rf=0,41

Приклад 15
Одержання 2-[6-(бензилоксикарбоніламіно)гексиламіно]етанолу

Суміш, що містила N-бензилоксикарбоніл-6-аміногексанол (35г, 0,14моля) і 2-аміноетанол (51,3г, 0,84моля) в етанолі (250мл), за присутності молекулярних сит (3А) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин Після цього реакційну суміш фільтрували через цеоліт і до розчину, що утворився, додавали борогидрид натрію (6,33 г, 0,168моля) Після перемішування протягом 4 годин при кімнатній температурі реакційний розчинник випарювали під вакуумом і залишок об'єднували з водою (500мл) та етилацетатом (500мл) Після поділу фаз водну фазу додатково екстрагували етилацетатом (200мл) Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію (250мл), сушили над сульфатом натрію і упарювали насухо, одержуючи таким чином 2-[6-(бензилокси-карбоніламіно)гексиламіно] етанол (38,36г) TCX (етилацетат метанол аміак=10 2 1)Rf=0,4

Приклад 16
Одержання 2-[N-бензилоксикарбоніл-6-(бензилоксикарбоніламіно)гексиламіно] етанолу
Аналогічно до прикладу 9 з використанням 2-[6-(бензилоксикарбоніламіно)гексиламіно] етанолу

(38,3г, 0,13моля), одержаного згідно з прикладом 15, одержували 2-[N-бензилоксикарбоніл-6-(бензилоксикарбоніламіно)гексиламіно] етанол у вигляді олії ТСХ (етилацетат гексан=65/35) $R_f=0,45$

Приклад 17

Одержання 2-[N-бензилоксикарбоніл-6-(бензилоксикарбоніламіно)гексиламіно] етилметансульфонату

Аналогічно до прикладу 10 з використанням 2-[N-бензилоксикарбоніл-6-(бензилоксикарбоніламіно)гексиламіно] етанолу (20г, 47,8ммоля), одержаного згідно з прикладом 16, одержували 2-[N-бензилоксикарбоніл-6-(бензилоксикарбоніламіно) гексиламіно] етилметансульфонат (24,35г), який використовували безпосередньо у наступних реакціях

Приклад 18

Одержання (E)-9-[O-2-[N-бензилоксикарбоніл-6-(бензилоксикарбоніламіно)гексиламіно]етил]оксиму] еритроміцину А

Аналогічно до прикладу 11 з використанням 2-[N-бензилоксикарбоніл-6-(бензилоксикарбоніламіно)гексиламіно] етилметансульфонату (24,25г, 47,8ммоля), одержаного згідно з прикладом 17, після хроматографії на силікагелі (елюент метиленхлорид метанол аміак=95/5/0,5) одержували (E)-9-[O-2-[N-бензилоксикарбоніл-6-(бензилоксикарбоніламіно)гексиламіно]етил]оксиму] еритроміцину А (36,1г) ТСХ (метиленхлорид метанол аміак=85/15/1,5) $R_f=0,5$, 1H -ЯМР (200МГц, $CDCl_3$) δ (част./млн) 7,39-7,22 (m, 10H, ароматичні сполуки), 5,14-5,05 (m, 4H, 2 CH_2Ph), 3,29(s, 3H, OCH_3) 12,25(s, 6H, 2 NCH_3), 0,80 (t, 3H, CH_3CH_2)

Приклад 19

Одержання (E)-9-[O-2-(6-аміногексиламіно)етил]оксиму] еритроміцину А

Аналогічно до прикладу 12 з використанням (E)-9-[O-2-[N-бензилоксикарбоніл-6-(бензилоксикарбоніламіно)гексиламіно]етил]оксиму] еритроміцину А, одержаного згідно з прикладом 18, після хроматографії на силікагелі (елюент метиленхлорид метанол аміак=85/15/1,5) одержували (E)-9-[O-2-(6-аміногексиламіно)етил]оксиму] еритроміцину А ТСХ (метиленхлорид метанол аміак=85/15/1,5) $R_f=0,2$, ^{13}C -ЯМР (50МГц, $CDCl_3$) δ (част./млн) 175,18, 171,26, 102,96, 98,28

Приклад 20

Одержання (E)-9-[O-2-[6-[(2-трифторметилфеніл)метиламіно]гексиламіно]етил]оксиму] еритроміцину А (сполука 21)

До розчину (E)-9-[O-2-(6-аміногексиламіно)етил]оксиму] еритроміцину А (2г, 2,24ммоля), одержаного згідно з прикладом 19, у етанолі (50мл) додавали 2-трифторметилбензальдегід (0,4г) та молекулярні сита (4,5г, 3А) і перемішували при кімнатній температурі. Через 2 години молекулярні сита відфільтровували і до розчину, що утворився, додавали 10%-ний паладій на вугіллі (0,2г). Реакційну суміш поміщали у гідрогенізатор Парра, завантажений воднем (1бар). Через 1 годину по закінченні реакції гідрювання каталізатор відфільтровували і розчинник випарю-

вали. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент метиленхлорид метанол аміак=95/5/0,5), одержуючи таким чином (E)-9-[O-2-[6-[(2-трифторметилфеніл)метиламіно]гексиламіно]етил]оксиму] еритроміцину А (2г) МС (Cl) $(M+H)^+=1050$, ^{13}C -ЯМР (50МГц, $CDCl_3$) δ (част./млн) 139,14, 131,88, 130,38, 127,58, 126,81, 125,82

За аналогічною методикою одержували наступні сполуки

(E)-9-[O-2-[6-(3-піридилметиламіно)гексиламіно]етил]оксиму] еритроміцину А (сполука 22), МС (Cl) $(M+H)^+=982$, ^{13}C -ЯМР (50МГц, $CDCl_3$) δ (част./млн) 149,66, 148,39, 135,81, 123,40,

(E)-9-[O-2-[6-[(4-трифторметилфеніл)метиламіно]гексиламіно]етил]оксиму] еритроміцину А (сполука 23), МС (Cl) $(M+H)^+=1050$, ^{13}C -ЯМР (50МГц, $CDCl_3$) δ (част./млн) 144,73, 128,23, 125,25, 124,26,

(E)-9-[O-2-[6-[(2-гідроксифеніл)метиламіно]гексиламіно]етил]оксиму] еритроміцину А (сполука 24), МС (Cl) $(M+H)^+=997$, ^{13}C -ЯМР (50МГц, $CDCl_3$) δ (част./млн) 158,37, 128,60, 128,19, 122,54, 118,88, 116,32,

(E)-9-[O-2-[6-[(3-гідроксифеніл)метиламіно]гексиламіно]етил]оксиму] еритроміцину А (сполука 25), МС (Cl) $(M+H)^+=997$, ^{13}C -ЯМР (50МГц, $CDCl_3$) δ (част./млн) 157,28, 140,46, 129,56, 119,70, 115,55, 114,89,

(E)-9-[O-2-[6-[(4-н-бутоксифеніл)метиламіно]гексиламіно]етил]оксиму] еритроміцину А (сполука 26), МС (Cl) $(M+H)^+=1053$, ^{13}C -ЯМР (50МГц, $CDCl_3$) δ (част./млн) 158,27, 131,65, 129,40, 114,40,

(E)-9-[O-2-[6-[(3-феноксифеніл)метиламіно]гексиламіно]етил]оксиму] еритроміцину А (сполука 27), МС (Cl) $(M+H)^+=1073$, ^{13}C -ЯМР (50МГц, $CDCl_3$) δ (част./млн) 157,32, 157,28, 142,69, 129,72, 129,64, 123,16, 122,91, 118,84, 118,52, 117,29,

(E)-9-[O-2-[6-[(4-гідроксифеніл)метиламіно]гексиламіно]етил]оксиму] еритроміцину А (сполука 28), МС (Cl) $(M+H)^+=997$, ^{13}C -ЯМР (50МГц, $CDCl_3$) δ (част./млн) 156,49, 130,00, 128,87, 115,88,

(E)-9-[O-2-[6-[(4-феноксифеніл)метиламіно]гексиламіно]етил]оксиму] еритроміцину А (сполука 29), МС (Cl) $(M+H)^+=1073$, ^{13}C -ЯМР (50МГц, $CDCl_3$) δ (част./млн) 157,43, 156,05, 135,43, 129,69, 129,49, 123,07, 118,92, 118,72, 118,67,

(E)-9-[O-2-[6-[(бифеніл-4-іл)метиламіно]гексиламіно]етил]оксиму] еритроміцину А (сполука 30), МС (Cl) $(M+H)^+=1057$, ^{13}C -ЯМР (50МГц, $CDCl_3$) δ (част./млн) 140,94, 139,86, 139,40, 128,74, 128,58, 127,13, 127,03,

(E)-9-[O-2-[6-(2-фурилметиламіно)гексиламіно]етил]оксиму] еритроміцину А (сполука 31), МС (Cl) $(M+H)^+=971$, ^{13}C -ЯМР (50МГц, $CDCl_3$) δ (част./млн) 153,92, 141,73, 110,08, 108,81

Приклад 21

Одержання (Е)-9-[О-[2-[6-[(3,5-дихлор-2-гідроксибензил)метиламіно]гексиламіно]етил]оксиму] еритромицину А (сполука 32)

Молекулярні сита (6г, 3А) і 3,5-дихлор-2-гідроксибензалдегід (0,535г, 2,8ммоль) додавали до розчину (Е)-9-[О-[2-[6-аміногексиламіно]етил]оксиму] еритромицину А (2,5г, 2,8ммоль), одержаного згідно з прикладом 19, у безводному етанолі (100мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі і через 2 години молекулярні сита відфільтровували і до розчину, що утворився, порціями додавали борогідрид натрію (0,106г, 2,89ммоль). Після перемішування протягом 3 годин розчинник випаровували при пониженому тиску і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент метиленхлорид метанол аміак=85/15/5), одержуючи таким чином (Е)-9-[О-[2-[6-[(3,5-дихлор-2-гідроксибензил)метиламіно]гексиламіно]етил]оксиму] еритромицину А (2,2г) МС (СІ) (М+Н)⁺=1066, ¹³С-ЯМР (50МГц, CDCl₃) δ (част./млн) 153,43, 128,43, 126,42, 124,41, 122,91, 121,61

За аналогічною методикою одержували наступні сполуки (Е)-9-[О-[2-[6-[(2-нітрофеніл)метиламіно]гексиламіно]етил]оксиму] еритромицину А (сполука 33), МС (СІ) (М+Н)⁺=1027, ¹³С-ЯМР (50МГц, CDCl₃) δ (част./млн) 149,14, 135,79, 133,13, 131,26, 127,87, 124,70,

(Е)-9-[О-[2-[6-[(3-нітрофеніл)метиламіно]гексиламіно]етил]оксиму] еритромицину А (сполука 34), МС (СІ) (М+Н)⁺=1027, ¹³С-ЯМР (50МГц, CDCl₃) δ (част./млн) 148,37, 142,87, 134,17, 129,22, 122,81, 121,96,

(Е)-9-[О-[2-[6-[(4-нітрофеніл)метиламіно]гексиламіно]етил]оксиму] еритромицину А (сполука 35), МС (СІ) (М+Н)⁺=1027, ¹³С-ЯМР (50МГц, CDCl₃) δ (част./млн) 148,41, 147,00, 128,59, 123,60,

(Е)-9-[О-[2-[6-[(4-гідрокси-3-нітрофеніл)метиламіно]гексиламіно]етил]оксиму] еритромицину А (сполука 36), МС (СІ) (М+Н)⁺=1043, ¹³С-ЯМР (50МГц, CDCl₃) δ (част./млн) 157,29, 137,40, 134,05, 128,01, 125,23, 121,70,

(Е)-9-[О-[2-[6-[(3-гідрокси-4-нітрофеніл)метиламіно]гексиламіно]етил]оксиму] еритромицину А (сполука 37), МС (СІ) (М+Н)⁺=1043, ¹³С-ЯМР (50МГц, CDCl₃) δ (част./млн) 155,50, 151,98, 132,51, 125,13, 119,67, 118,59

Приклад 22

Одержання (Е)-9-[О-[2-[N-метил-6-(N'-метил-N'-фенілметиламіно)гексиламіно]етил]оксиму] еритромицину А (сполука 38)

Водний 37%-ний розчин формальдегіду (2мл, 26,6ммоль) і 10%-ний паладій на вугіллі (0,82г) додавали у зазначеній послідовності до розчину (Е)-9-[О-[2-[6-(фенілметиламіно)гексиламіно]етил]оксиму] еритромицину А (2г, 2ммоль), одержаного згідно з прикладом 12, у суміші етанол вода=1/1 (20мл) і перемішували при кімнатній температурі. Реакційну суміш поміщали у гідрогенізатор Парра, завантажений воднем (1бар). Через

2 години реакційну суміш фільтрували для випущення каталізатора і розчин, що утворився, випаровували насухо. Утворений осад очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент метиленхлорид метанол аміак=90/10/1), одержуючи (Е)-9-[О-[2-[N-метил-6-(N'-метил-N'-фенілметиламіно)гексиламіно]етил]оксиму] еритромицину А (1,8г) МС (СІ) (М+Н)⁺=1009, ¹³С-ЯМР (50МГц, CDCl₃) δ (част./млн) 139,20, 129,04, 128,17, 126,86

За аналогічною методикою одержували наступну сполуку

(Е)-9-[О-[2-[N-метил-6-(N'-метил-N'-(4-трифторметилфеніл)метиламіно)гексиламіно]етил]оксиму] еритромицину А (сполука 39), МС (СІ) (М+Н)⁺=1078, ¹³С-ЯМР (50МГц, CDCl₃) δ (част./млн) 143,65, 129,12, 129,03, 125,10, 124,29

Приклад 23

Фармакологічна активність

а) Антибактеріальна активність in vitro

Визначення мінімальних інгібувальних концентрацій (МІК) стосовно грампозитивних та грамнегативних бактерій здійснювали мікробіологічним методом серійних дворазових поступових розведень рідкого середовища [National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1990, Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, Approved standards M7-A2-NCCLS, Villanova, Pa] з використанням як середовище для культивування бульйону Мюллера-Хінтона (МБ) У випадку "вимогливих" бактерій (*Streptococcus pneumoniae* і *Streptococcus pyogenes*) в середовище додавали 5%-ну кінську сироватку. Як еталонні сполуки з класу макролідів застосовували рокситромицин і кларитромицин [The Merck Index, XI вид, №8253 та №2340 відповідно]

МІК, виражені у (мкг/мл), визначали після інкубації мікропланшетів при 37°C протягом 18 годин, оцінюючи найменшу концентрацію антибіотика, яка має здатність інгібувати розвиток бактерій

б) Антибактеріальна активність in vivo

Терапевтичну ефективність, що виражається у вигляді захисної середньої дози (РВ₅₀) сполук формули (I), які досліджуються, оцінювали на прикладі індукованої експериментальним шляхом легеневої інфекції, що була викликана у миші *Streptococcus pyogenes* С 203. Використовували мишей-альбіносів лінії Charles River (штам CD 1) з вагою тіла 23-35г, яких поміщали у клітку групами по 6 особин, даючи стандартну їжу і воду за бажанням. Суспензію *S. pyogenes* С 203 (що відповідає приблизно 10⁸ UFC) у триптозному бульйоні (0,05мл) вводили інтраназально кожній миші, анестезованою сумішшю етилового ефіру і хлороформу. Дослідні сполуки вводили внутрішньочеревинно у вигляді одноразової дози у 0,2%-ний суспензії Твіна за 24 години до або через 1 годину після зараження. Спостереження за загибеллю мишей здійснювали протягом періоду часу до 10 днів після зараження.

Визначення РД₅₀, вираженої у вигляді (мг/кг), проводили методом пробит-аналізу

Дані про антибактеріальну активність у дослідках in vitro стосовно

грампозитивних мікроорганізмів (таблиця 1) і грамнегативних мікроорганізмів (таблиця 2) та про антибактеріальну активність у дослідях in vivo

(таблиця 3) деяких характерних сполук формули (I) наведені нижче

Таблиця 1

Антибактеріальна активність сполук 2, 4-12, 16-19, 21, 23-28 і сполук-еталонів рокситроміцину та кларитроміцину у дослідях in vitro стосовно грампозитивних мікроорганізмів, таких, як *Streptococcus pneumoniae* BS 3, *Streptococcus pneumoniae* BS 4, *Streptococcus pyogenes* A 26, *Streptococcus pyogenes* C 203, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 і *Staphylococcus aureus* PV14, виражена у вигляді мінімальної інгібувальної концентрації МІК (мкг/мл)

Сполука	МІК (мкг/мл)					
	<i>S. pneumoniae</i> BS3	<i>S. pneumoniae</i> BS4	<i>S. pyogenes</i> A26	<i>S. pyogenes</i> C203	<i>E. faecalis</i> ATCC 292 12	<i>S. aureus</i> PV14
2	0,0156	0,0312	0,0156	0,0312	8	1
4	0,0156	0,0156	0,0156	0,0039	4	0,25
5	0,0156	0,0312	0,0312	0,0156	4	1
6	0,0156	0,0312	0,0312	0,0156	8	0,25
7	0,0625	0,0625	0,0312	0,0156	4	0,5
8	0,25	0,5	0,0312	0,0078	8	0,5
9	0,0078	0,0078	0,0078	0,0039	4	0,25
10	0,0156	0,0156	0,0078	0,0039	4	0,5
11	0,25	0,5	0,0625	0,0312	16	0,5
12	0,25	0,5	0,0625	0,0312	16	0,25
16	0,0156	0,0156	0,0156	0,0039	4	0,25
17	0,0312	0,0625	0,0625	0,0039	4	0,25
18	0,0156	0,0312	0,0312	0,0078	2	0,25
19	0,0156	0,0078	0,0156	0,0156	2	1
21	0,0078	0,0039	0,0078	0,0156	2	1
23	0,0156	0,0078	0,0156	0,0156	2	1
24	0,0078	0,0156	0,0156	0,0039	4	0,25
25	0,25	0,25	0,125	0,0312	8	0,125
26	0,0156	0,0156	0,0312	0,0078	1	0,25
27	0,0078	0,0078	0,0156	0,0078	1	0,5
28	0,25	0,25	0,25	0,125	16	0,125
29	0,0078	0,0156	0,0312	0,0039	1	0,5
30	0,0156	0,0156	0,0156	0,0078	1	0,5
31	0,0078	0,0078	0,0078	0,0039	4	0,5
32	0,0625	0,0312	0,0625	0,0156	2	0,5
33	0,0039	0,0039	0,0039	0,00097	2	0,5
34	0,0019	0,0039	0,0078	0,0039	1	0,25
35	0,0039	0,0039	0,0078	0,0019	0,5	0,25
36	0,0625	0,0625	0,0625	0,0078	16	0,5
37	0,0312	0,0312	0,0312	0,0039	8	0,5
Сполука	МІК (мкг/мл)					
	<i>S. pneumoniae</i> BS3	<i>S. pneumoniae</i> BS4	<i>S. pyogenes</i> A26	<i>S. pyogenes</i> C203	<i>E. faecalis</i> ATCC 292 12	<i>S. aureus</i> PV14
38	0,0078	0,0039	0,0156	0,0078	8	0,5
рокситро- міцин	0,0312	0,0625	0,0625	0,0625	4	1
кларитро- міцин	0,0078	0,0156	0,0078	0,0078	1	0,25

Наведені вище дані явно свідчать про те, що сполуки формули (I), які є предметом даного винаходу, мають антибактеріальну активність стосовно

грампозитивних мікроорганізмів, яка практично поєднується з такою рокситроміцину та кларитроміцину

Таблиця 2

Антибактеріальна активність сполук 2, 4-12, 16-19, 21, 23-38 і сполук-еталонів рокситроміцину та кларитроміцину у дослідях *in vitro* стосовно грамнегативних мікроорганізмів, таких, як *Escherichia coli* ATCC 25922 і *Klebsiella pneumoniae* ZC 2, що виражена у вигляді мінімальної інгібувальної концентрації МІК (мкг/мл)

Сполука	МІК (мкг/мл)	
	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>K. pneumoniae</i> ZC 2
2	16	64
4	4	16
5	8	32
6	4	16
7	4	16
8	4	16
9	4	16
10	4	16
11	8	16
12	8	32
16	2	8
17	4	16
18	2	16
19	2	8
21	4	16
23	1	4
24	4	8
25	8	16
26	1	2
27	1	2
28	16	32
29	1	2
30	1	2
31	4	16
32	4	16
33	4	16
34	1	8
35	1	4
36	8	32
37	4	16
38	8	32
рокситро-міцин	28	256
кларитро-міцин	64	128

Антибактеріальна активність сполук формули (I) стосовно грамнегативних мікроорганізмів, таких, як *Escherichia coli* і *Klebsiella pneumoniae*, вияви-

лася істотно вищою, ніж така обох еталонних сполук

Таблиця 3

Антибактеріальна активність у дослідях *in vivo* сполук 4, 10, 16-19, 21, 23, 26-27, 29-30, 33-35, 38 і сполук-еталонів рокситроміцину та кларитроміцину при уведенні за 24 години до і через 1 годину після зараження миші експериментальним шляхом легеневою інфекцією, викликану *Streptococcus pyogenes* C 203, виражена у вигляді середньої захисної дози PD₅₀ (мг/кг)

Сполука	PD ₅₀ (мг/кг) Легенева інфекція (<i>S. pyogenes</i> C 203)	
	через 1 годину після зараження	за 24 години після зараження
4	0,9	4,78
10	2,36	5,8
16	3,6	10,21

Продовження таблиці 3

33

48958

34

17	1,17	8,16
18	1,32	2,23
19	1,95	4,84
21	0,82	5,95
23	1,46	3,49
26	6,11	6,11
27	15,6	15,6
29	7,65	6,1
30	19,3	19,3
33	1,61	6,11
34	1,88	6,8
35	3,00	6,0
38	11,8	11,8
рокситроміцин	0,9	>25
кларитроміцин	3,25	>50

Сполуки формули (I) виявилися активними у дослідках *in vivo*, а профілі їхньої активності свідчать про те, що ці сполуки мають істотно більш

високу тривалість дії та період напіврозпаду при елімінації з тканини, ніж такі для сполук-еталонів

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71