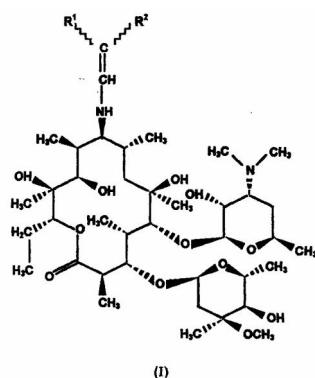


Цей винахід стосується 9-N-вініл похідних 9(S)-еритроміциламіну, нових напівсинтетичних антибіотиків класу макролідів з антибактеріальною дією загальної формули (I):



де R^1 і R^2 однакові або відрізняються і означають нітрил, карбоксильну групу формули $COOR^3$, в якій R^3 є алкільною групою C_1-C_4 або кетогрупою формули COR^4 , в якій R^4 означає алкільну групу C_1-C_4 , їх припустимих з фармацевтичного погляду солей з неорганічними та органічними кислотами, а також способу їх виготовлення, способу виготовлення фармацевтичних композицій та використання отриманих фармацевтичних сполук для лікування бактеріальних інфекцій.

Відомий рівень розвитку техніки.

Еритроміцин А є макролідним антибіотиком, структура якого відрізняється 14-елементним макроциклічним лактонним кільцем з карбонільною групою в позиції С-9. Його було відкрито McGuire 1952р. [Antibiot. Chemother., 1952; 2:281], і впродовж 40 років його вважали надійним та ефективним протимікробним засобом при лікуванні хвороб, спричинених грамположитивними та деякими грамнегативними мікроорганізмами. Проте в кислому середовищі він легко перетворюється на ангідроеритроміцин, неактивний С-6/С-12 метаболіт спірокетальної структури [Kurath P. et al., Experientia 1971; 27:362]. Добре відомо, що спіроциклізація агліконового кільця еритроміцину А з успіхом гальмується хімічною трансформацією кетонів С-9 або гідроксильних груп у позиціях С-6 і/або С-12. Через оксимацію кетонів С-9 [Djokic S. et al., Tetrahedron Lett., 1967; 1945] і наступне перетворення одержаного 9(Е)-оксима в 9-[О-(2-метоксиетокси)-метилоксим] еритроміцин А (ROXITHROMYCIN) [Ambreter, G. S., FR 2,473,525/1981] або 9(8)-еритроміциламін [Egan R. S. et al., J. Org. Chem., 1974; 39:2492] або його складнішу похідну оксазину, 9-деоксо-11-деокси-9,11-[іміно[2-(2-метоксиетоксиетилідін)-окси]-9(8)-еритроміцин А (DIRITHROMYCIN) [Lugar P. et al., J. Crist. Mol. Struct., 1979; 9:329], були синтезовані нові напівсинтетичні макроліди, основною характеристикою яких, крім збільшеної стійкості у кислому середовищі, є поліпшена фармакокінетика та збільшений біологічний напівперіод існування щодо спорідненого антибіотика еритроміцину А.

Перший успішний синтез еритроміциламіну шляхом каталітичного зниження оксима еритроміцину в льодяній оцтовій кислоті за допомогою окису платини було здійснено Massey та ін. [Tetrahedron Lett., 1970, 157] та, крім того, було одержано 9(8)-ізомер, а також менш активний 9(8)-ізомер [Massey E. H. et al., J. Med. Chem. 1974, 17, 105].

Kobrehel та ін. [J. Med. Chem., 1978, 13, 83] синтезував серію N-заміщених бензолсульфонілеритроміциламінів. 11,12-циклічні карбонати [Boyarska-Dahlig H. et al., Pol. J. Chem., 1979, 53, 2551; Sciavolino F.C., патент США 4,283,527/1982] було виготовлено шляхом обробки еритроміциламіну карбонатним етиленом через попередній захист 9(8)-аміногрупи. Синтезом пептидного еритроміциламіну [LeMahieu R. A. et al., J. Antib., 1982, 35, 10631] було одержано похідні еритроміциламіну без будь-якої антибіотичної активності, більшість досліджень щодо еритроміциламіну охоплюють реакцію еритроміциламіну з альдегідами і кетонами, впродовж якої було отримано продукти конденсації [Massey E. H. et al., J. Med. Chem. 1974, 17, 105] або 9-N,11-О-оксазин похідні [Maier R. et al., патент США 4,048,306/1977]. Відновленням продукту конденсації з $NaBH_4$, було утворено похідні 9-N-алкілу або 9-N-бензилу у [Wildsmith E et al., J. Med. Chem. 1973; 16; 1059]; похідні 9-N,11-О-оксазину, як виняток, не відновлювалися.

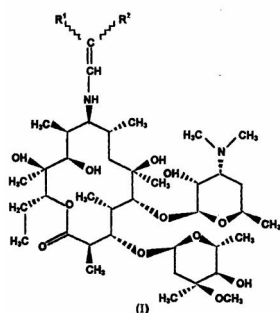
Світлочутливі похідні еритроміциламіну було виготовлено в 1989 році сполученням фотореактивних груп з еритроміциламіном [Arevalo M. A. et al., J. Med. Chem., 1980, 32, 2200]. Крім того, було виготовлено також низку основ Schiff еритроміциламіну [Aries R., заявка на патент Франції 2311029-1976; Ewans D., патент Великобританії 1,345,524/1974; Werner R. G. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 1978, 83, 1147].

За відомим і встановленим рівнем розвитку техніки в цій галузі ще не описано 9-N-вініл похідні 9(8)-еритроміциламіну та допустимі з фармацевтичного погляду його солі з неорганічними та органічними кислотами, засіб його виготовлення, а також засоби виготовлення і застосування їх, як фармацевтичних препаратів.

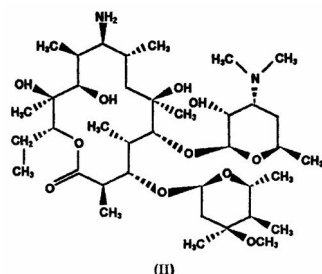
Метою цього винаходу є те, що 9-N-вініл похідні 9(8)-еритроміциламіну і фармацевтично допустимі його солі з неорганічними та органічними кислотами можуть виготовлятися за допомогою реакції 9(8)-еритроміциламіну із заміщеними похідними етоксиметилу і реакції одержаних 9-N-вініл похідних 9(8)-еритроміциламіну з неорганічними або органічними кислотами.

Технічне рішення.

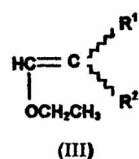
Було з'ясовано, що 9-N-вініл похідні 9-(S)-еритроміциламіну загальної формули (I)



де R^1 і R^2 однакові або відрізняються і означають нітрил, карбоксильну групу формули COOR^3 , в якій R^3 є алкільною групою $\text{C}_1\text{-C}_4$, або кетогрупою формули COR^4 , в якій R^4 означає алкільну групу $\text{C}_1\text{-C}_4$, та їхні допустимі з фармацевтичного погляду солі з неорганічними або органічними кислотами можуть виготовлятися за допомогою реакції 9-(S)-еритроміциламіну формули (II)



із похідними етоксиетилену загальної формули (III)



де R^1 і R^2 однакові або відрізняються і означають нітрил, карбоксильну групу формули COOR^3 , в якій R^3 є алкільною групою $\text{C}_1\text{-C}_4$, або кетогрупою формули COR^4 , в якій R^4 означає алкільну групу $\text{C}_1\text{-C}_4$. Ця реакція здійснюється в толуолі, ксилолі чи в деяких інших апротонних розчинниках за температури від 20 до 80°C.

Допустимі з фармацевтичного погляду солі, які також становлять мету цього винаходу, було отримано через реакцію 9-N-вініл похідної 9-(S)-еритроміциламіну з еквімолярною кількістю відповідної неорганічної або органічної кислоти такої, наприклад, як соляна кислота, йодисто-воднева кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, пропіонова кислота, бензойна кислота, бензосульфокислота, метансульфокислота, лаурилсульфокислота, стеаринова кислота, пальмітинова кислота, янтарна кислота, етилянтарна кислота, лактобіоникова кислота, щавелева кислота, саліцилова кислота та подібні до них кислоти в інертному щодо реакції розчині.

Сполуки із загальною формулою (I), в яких R^1 , R^2 , R^3 та R^4 мають значення відповідно до наведених вище визначень, показують протибактеріальну *in vitro* дію, а спектр їхнього впливу подібний до впливу будь-якого з еритроміцинів. Тому вони можуть використовуватися для тієї ж самої мети і в такий самий спосіб, що й еритроміцин А.

Загалом сполуки із загальною формулою (I) демонструють дію *in vitro* проти таких грамположитивних мікроорганізмів, як *Streptococcus faecalis* ATCC 8043, *S. epidermidis* ATCC 12228 та *Staphylococcus aureus* ATCC 6538. їхня дія визначається способом розведення на мікропластинах згідно з протоколом Національного комітету відносно клінічних лабораторних стандартів (NCCLS, M7-A2). Одержані результати, визначені як MIC (мінімальна інгібіруюча концентрація) у мкг/мл, передбачається потенційно використовувати, як засіб стерилізації, наприклад, приміщень і медичних інструментів та як промисловий мікробіальний засіб, наприклад, для захисту стінових і дерев'яних покриттів.

Спосіб виготовлення 9-N-вініл похідних 9-(S)-еритроміциламіну ілюструється наведеними нижче прикладами, які в жодному разі не обмежують об'єм дії цього винаходу.

Приклад 1.

9-(S)-N-(β , β -бікарбетоксивініл)еритроміциламін.

Суміш 9(S)-еритроміциламіну(1,0г; 1,36ммоль) і діетилетокси метиленмалонат(3,2мл; 16,0ммоль)

нагрівали зі зворотним холодильником упродовж 90 хвилин. До реагуючої суміші, охолодженої до температури 0 - 5°C, додали 14мл діетилового ефіру, і одержану суспензію перемішували впродовж 15 хвилин за тієї ж температури, а потім ще 15 хвилин за кімнатної температури. Було одержано 0,480г 9(S)-N-(β,β-дікарбетоксивініл)еритроміциламіну.

Зразок для аналізу і біологічного дослідження був очищений за допомогою хроматографії на силікагелевій колонці в системі розчинника $\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 9:1$, одержавши в результаті 0,27г 9(S)-N-(β,β-дікарбетоксивініл)еритроміциламіну з такими фізико-хімічними константами:

IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3500, 2950, 1725, 1670, 1600, 1450, 1380, 1250, 1225, 1170, 1080;

^1H NMR (300МГц, CDCl_3) δ : 9,55 (1H, 9-NH-CH), 7,79 (9-NH-CH=C), 5,09 (1H, H-1"), 4,65(1H, H-1'), 4,23(-COOCH₂CH₃), 4,22(1H, H-3), 4,17(-COOCH₂CH₃), 3,35(1H, H-5), 3,34(3H,3"-OCH₃), 3,28(1H, H-2'), 3,06(1H, H-4"), 2,65(1H, H-9), 2,31 [6H, 3'-N(CH₃)₂], 2,26(1H, H-10), 1,96(1H, H-8), 1,32 та 1,28(-COOCH₂CH₃), 1,16(3H, 8-CH₃), 1,06(3H, 10-CH₃);

^{13}C NMR (75МГц, CDCl_3) δ : 177,7(C-1), 168,7(-COOCH₂CH₃), 166,7(-COOCH₂CH₃), 160,2(9-NH-CH=C), 132,2(9-NH-CH=C), 102,2(C-1'), 95,7(C-1"), 81,5(C-5), 79,4(C-3), 59,2(-COOCH₂CH₃), 59,1(-COOCH₂CH₃), 77,3(C-4"), 70,5(C-2'), 74,7(C-9), 48,9(3"-OCH₃), 40,0 [3'-N(CH₃)₂], 32,3(C-10), 32,3(C-8), 18,3(8-CH₃), 14,1(-COOCH₂CH₃), 13,9(-COOCH₂CH₃), 13,0(10-CH₃);

FAB-MS m/z 906(M+H)⁺.

Приклад 2.

9(S)-N-(β-ціано,β-карбетоксивініл)еритроміциламін

Суміш 9(S)-еритроміциламіну(0,5г; 0,68ммоль) і метилен етилетокси соль ціанооцтової кислоти(0,2г; 1,18ммоль) в толуолі(20мл) нагрівали зі зворотним холодильником упродовж 60 хвилин. Потім реагуючу суміш охолоджували і випаровували до сухості. Одержані жовтого кольору кристали неочищеного продукту(0,5г) піддали очищенню хроматографією на колонці силікагелю з використанням системи розчинника $\text{EtOAc}:\text{Me}_2\text{CO} = 1:1$, одержавши в результаті 0,14г 9(S)-N-(β-ціано-β-карбетоксивініл)еритроміциламіну з такими фізико-хімічними константами:

IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3500, 2950, 2200, 1730, 1675, 1625, 1450, 1380, 1250, 1225, 1170, 1080;

^1H NMR (300МГц, CDCl_3) δ : 9,46(1H, 9-NH-CH), 7,05(9-NH-CH=C), 5,07(1H, H-1"), 4,61(1H, H-1'), 4,22(1H, H-3), 4,19(COOCH₂CH₃), 3,76(1H, H-5), 3,34(3H,3"-OCH₃), 3,25(1H, H-2'), 2,29 [6H, 3'-N(CH₃)₂], 2,20(1H, H-10), 1,96(1H, H-8), 1,31(-COOCH₂CH₃), 1,14(3H, 8-CH₃), 1,05(3H, 10-CH₃);

^{13}C NMR (75МГц, CDCl_3) δ : 177,5(C-1), 167,6(-COOCH₂CH₃), 159,1(9-NH-CH=C), 119,4(-CN), 117,5(9-NH-CH=C), 101,7(C-1'), 95,2(C-1"), 80,8(C-5), 78,9(C-3), 60,1(-COOCH₂CH₃), 77,5(C-4"), 70,7(C-2"), 75,5(C-9), 49,1(3"-OCH₃), 40,1 [3'-N(CH₃)₂], 32,1(C-10), 32,7(C-8), 18,4(8-CH₃), 14,2(-COOCH₂CH₃), 13,2(10-CH₃);

FAB-MS 858 (M+H)⁺.

Приклад 3.

9(S)-N-(β,β-діацетилвініл)еритроміциламін.

Згідно з описаним у Прикладі 2 способом реакцією 9(S)-еритроміциламіну(0,5г; 0,68ммоль) і етоксиметиленової солі ацетооцтової кислоти(1,0г; 6,88ммоль) в толуолі(20мл) при нагріванні впродовж 90 хвилин за температури 50°C було одержано 0,54г неочищеного продукту. За допомогою хроматографії на колонці силікагелю з використанням системи розчинника $\text{EtOAc}:\text{Me}_2\text{CO} = 1:1$ одержали 0,21г 9(S)-N-(β,β-діацетилвініл)еритроміциламіну з такими фізико-хімічними константами:

IR(CHCl_3) cm^{-1} : 3500, 2950, 1725, 1610, 1550, 1450, 1375, 1320, 1170, 1080;

^1H NMR (300МГц, CDCl_3) δ : 10,89(1H, 9-NH-CH), 5,14(1H, H-1"), 4,71(1H, H-1'), 3,84(1H, H-3), 3,70(1H, H-5), 3,35(3H,3"-OCH₃), 3,30(1H, H-2'), 2,31 [6H, 3'-N(CH₃)₂], 2,21(1H, H-10), 1,99(1H, H-8), 1,96(3H,-COCH₃), 1,87(3H,-COCH₃), 1,20(3H, 8-CH₃), 1,06(3H, 10-CH₃);

^{13}C NMR (75МГц, CDCl_3) δ : 193,4(-COCH₃), 176,8(C-1), 163,1(9-NH-CH=C), 101,9(C-1'), 95,2(C-1"), 79,1(C-5), 78,2(C-3), 77,6(C-4"), 70,7(C-2'), 65,5(C-9), 48,9(3"-OCH₃), 40,0 [3'-N(CH₃)₂], 32,9(C-10), 33,4(C-8), 28,2(-COCH₃), 19,1(-COCH₃), 18,3(8-CH₃), 12,5(10-CH₃);

Приклад 4.

9(S)-N-(β,β-діціановініл)еритроміциламін.

Суміш 9(S)-еритроміциламіну(0,5г, 0,68ммоль) і етоксиметилен дінитроефір маленової кислоти(0,18г; 1,47ммоль) в толуолі(20мл) перемішували за кімнатної температури впродовж близько 30 хвилин. Охолоджену реагуючу суміш випаровували і одержані жовтого кольору кристали(0,65г) піддавали очищенню за допомогою хроматографії на колонці силікагелю з використанням системи розчинника $\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 9:1$, одержавши в результаті 0,26г 9(S)-N-(β,β-діціановініл)еритроміциламіну з такими фізико-хімічними константами:

IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3500, 2950, 2200, 1725, 1625, 1550, 1450, 1375, 1320, 1175, 1050,750;

^1H NMR (300МГц, CDCl_3) δ : 8,22(1H, 9-NH-CH), 7,13(1H,9-NH-CH=), 5,04(1H, H-1"). 4,59(1H, H-1'), 3,82(1H, H-3), 3,68(1H, H-5), 3,29(3H,3"-OCH₃), 3,23(1H, H-2'), 2,31 [6H, 3'-N(CH₃)₂], 2,22(1H, H-10). 1,94(1H, H-8), 1,13(3H, 8-CH₃), 1,05(3H, 10-CH₃);

^{13}C NMR (75МГц, CDCl_3) δ : 177,1(C-1), 160,4(9-NH-CH=), 132,2(9-NH-CH=), 116,1(-CN), 114,6(-CN), 101,6(C-1'), 95,4(C-1"), 80,8(C-5), 78,9(C-3), 77,3(C-4"), 70,5(C-2'), 74,4(C-9), 49,0(3"-OCH₃), 40,0 [3'-N(CH₃)₂], 31,8(C-10), 32,5(C-8), 18,9(8-CH₃), 13,6(10-CH₃);

FAB-MS 811,5(M+H)⁺

Приклад 5.

9(S)-N-(β-ацетил-β-карбетоксивініл)еритроміциламін.

Згідно з описаним у Прикладі 4 способом реакцією 9(S)-еритроміциламіну(0,5г; 0,68ммоль) і етил-α-(етоксиметилен)-солі ацетооцтової кислоти(1,0мл; 5,77ммоль) в толуолі(20мл) одержали 0,54г смолистого

осаду. Внаслідок хроматографії на колонці силікагелю з використанням системи розчинника $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ = 9:1 одержали 0.29г 9(S)-N-(β -ацетил- β -карбетоксивініл)еритроміциламіну з такими фізико-хімічними константами:

IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3500, 2950, 1725, 1680, 1640, 1570, 1450, 1380, 1250, 1170, 1080;

^1H NMR (300МГц, CDCl_3) δ : 11.15(1H, 9-NH-CH=), 7.74(1H,9-NH-CH=), 5.11(1H, H-1"), 4.74(1H, H-1'), 4.21(1H, H-3), 3.71(1H, H-5), 4.18(3H, -COOCH₂CH₃), 3.34(3H,3"-OCH₃), 3.24(1H, H-5), 2.45(3H, -COCH₃), 3.23(1H, H-2'), 2.34 [6H, 3'-N(CH₃)₂], 2.22(1H, H-10), 1.94(1H, H-8), 1.27(3H, -COOCH₂CH₃), 1.15(3H, 8-CH₃), 1.04(3H, 10-CH₃);

^{13}C NMR (75МГц, CDCl_3) δ : 198.5(-COCH₃), 177.1(C-1), 167.7(-COOCH₂CH₃), 159.8(9-NH-CH=), 132.2(9-NH-CH=C), 101.7(C-1'), 95.3(C-1"), 80.9(C-5), 78.8(C-3), 58.9(-COOCH₂CH₃), 77.4(C-4"), 70.5(C-2'), 75.1(C-9), 48.8(3"-OCH₃), 39.9 [3'-N(CH₃)₂], 32.1(C-10), 33.2(C-8), 30.4(-COCH₂), 18.1(8-CH₃), 14.0(-COOCH₂CH₃), 12.9(10-CH₃);

FAB-MS 875.2(M+H)⁺.