



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58515 (13) C2

(51) 7 C07H17/08, A61K31/71

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) В,В-ДВОЗАМІЩЕНІ ПОХІДНІ 9-ДЕОКСО-9А-Н-ЕТЕНІЛ-9А-АЗА-9А-ГОМОЕРИТРОМІЦИНУ А, СПОСІБ ЇХ ОТРИМАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ**

1

2

(21) 98127020

(22) 29 12 1998

(24) 15 08 2003

(31) P970714A

(32) 31 12 1997

(33) HR

(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р

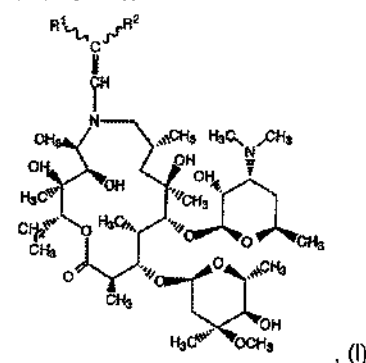
(72) Кужундич Неделько, HR, Павлович Діна, HR,  
Кобречел Габрієла, HR, Лазаревски Горяна, HR,  
Келнеріч Желько, HR(73) Пліва фармацевтска, кемійска, прехранебена  
і косметичка індустрія, діючичко друштво, HR

(56) US 4328334, C 07 H 17/08, 04 05 1982

US 4464527, C 07 H 17/08, 07 08 1984

US 5629296, C 07 H 17/08, 13 05 1997

WO 8904167, C 07 H 17/08, 18 05 1982

(57) 1 β,β-Дизаміщені похідні 9-деоксо-9а-Н-  
етеніл-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А загальної  
формули (I)

де  
R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> однакові чи різні і являють собою нітрил,  
карбоксильну групу формули COOR<sup>3</sup>, де R<sup>3</sup> являє  
собою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкільну групу або кетогрупу форму-  
ли COR<sup>4</sup>, де R<sup>4</sup> являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкільну групу,  
та їх фармацевтично прийнятні адитивні солі не-  
органічних або органічних кислот

2 Речовина за п 1, яка відрізняється тим, що R<sup>1</sup>  
та R<sup>2</sup> однакові та являють собою карбоксильну  
групу формули COOR<sup>3</sup>

3 Речовина за п 2, яка відрізняється тим, що R<sup>3</sup>  
являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкільну групу

4 Речовина за п 3, яка відрізняється тим, що C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub> алкільна група є етильною групою

5 Речовина за п 1, яка відрізняється тим, що  
один з R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> являє собою нітрил і другий з R<sup>1</sup> та  
R<sup>2</sup> являє собою карбоксильну групу формули  
COOR<sup>3</sup>

6 Речовина за п 5, яка відрізняється тим, що R<sup>3</sup>  
являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкільну групу

7 Речовина за п 6, яка відрізняється тим, що C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub> алкільна група є етильною групою

8 Речовина за п 1, яка відрізняється тим, що R<sup>1</sup>  
та R<sup>2</sup> є однаковими та являють собою нітрил

9 Речовина за п 1, яка відрізняється тим, що  
один з R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> являє собою карбоксильну групу  
формули COOR<sup>3</sup> та другий з R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> являє собою  
кетогрупу формули COR<sup>4</sup>

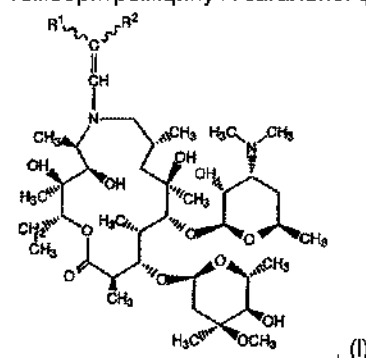
10 Речовина за п 9, яка відрізняється тим, що R<sup>3</sup>  
являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкільну групу

11 Речовина за п 10, яка відрізняється тим, що  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкільна група є етильною групою

12 Речовина за п 9, яка відрізняється тим, що R<sup>4</sup>  
являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкільну групу

13 Речовина за п 12, яка відрізняється тим, що  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкільна група є метильною групою

14 Спосіб приготування β,β-дизаміщених похід-  
них  
9-деоксо-9а-Н-етеніл-9а-аза-9а-  
гомоеритроміцину А загальної формули (I)



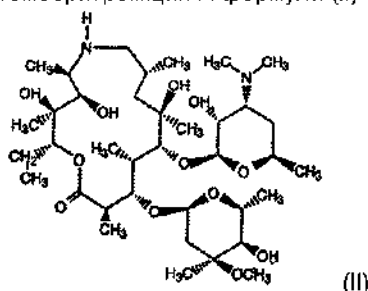
де  
R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> однакові чи різні і являють собою нітрил  
або карбоксильну групу формули COOR<sup>3</sup>, де R<sup>3</sup>  
являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкільну групу або кетогрупу  
формули COR<sup>4</sup>, де R<sup>4</sup> являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкільну  
групу, та їх фармацевтично прийнятних адитивних  
солей неорганічних або органічних кислот, який

(13) C2

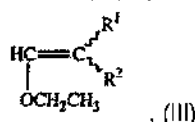
(11) 58515

(19) UA

відрізняється тим, що 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А формули (II)

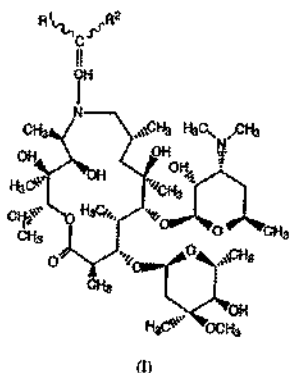


піддають реакції з похідними етоксиметилену загальної формули (III)



де

Цей винахід стосується  $\beta,\beta$ -дизаміщених похідних 9-деоксо-9а-N-етеніл-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А - нових напівсинтетичних антибіотиків класу макролідів, що виявляють антибактеріальну дію, загальної формули (I)



Де

$R^1$  та  $R^2$  однакові чи різні і являють собою нітрил, карбоксильну групу формули  $\text{COOR}^3$ , де  $R^3$  являє собою  $\text{C}_1\text{-C}_4$  алкільну групу чи кетогрупу формули  $\text{COR}^4$ , де  $R^4$  являє собою  $\text{C}_1\text{-C}_4$  алкільну групу, їх фармацевтично прийнятних адитивних солей неорганічних або органічних кислот, способу їх приготування, способу приготування фармацевтичних композицій і також використання одержаних фармацевтичних композицій у лікуванні бактеріальних інфекцій

9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А є макролідним антибіотиком, чия структура відрізняється наявністю 15-членного макролактонного кільця, одержаного завдяки збільшенню 14-членного кільця шляхом введення атома азоту. Водночас це також перша синтезована сполука з нової групи напівсинтетичних макролідів, що їх одержують шляхом введення атома азоту у 14-членне макролактонне кільце азаліду

Антимікробна дія зазначеної сполуки проти грам-позитивних мікроорганізмів напевно подібна

$R^1$  та  $R^2$  однакові чи різні і являють собою нітрил, карбоксильну групу формули  $\text{COOR}^3$ , де  $R^3$  являє собою  $\text{C}_1\text{-C}_4$  алкільну групу чи кетогрупу формули  $\text{COR}^4$ , де  $R^4$  являє собою  $\text{C}_1\text{-C}_4$  алкільну групу, причому реакцію проводять в толуолі, ксилолі або іншому апротонному розчиннику при температурі 20-120 °С, а потім, якщо потрібно, реакції з неорганічними чи органічними кислотами

15 Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та антибактеріально ефективну кількість речовин за п 1

16 Речовина за будь-яким з пп 1 – 13 для використання в приготуванні фармацевтичних композицій для лікування бактеріальних інфекцій

до дії еритроміцину А та еритроміцин-оксиму, і водночас краща за дію еритроміцину А проти грам-негативних організмів і клінічних культур. Стабільність кислотного середовища і також сильна їх токсичність більш сприятливі ніж у еритроміцин-оксиму, але дещо гірші, ніж у еритроміцину А

Здійснюючи відновлення 6,9-іміно ефіру, утвореного як результат прямого перегрупування Бекмана 9(E)-оксиму з тозилхлоридом у суміші ацетону та води, одержують 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А як проміжний продукт (S Djokic, G Kobrehel, G Lazarevski, N Lopotar, Z Tamburasev, B Kamenar, A Nagl та I Vicković, J Chem Soc Perkin Trans I, 1861, 1986)

Щоб одержати сполуки із навіть ще кращими біологічними властивостями, готували численні нові сполуки на основі 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А як вихідної сполуки

Ацильні похідні одержували шляхом селективного ацилювання 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А ангідридами карбонових кислот (S Djokic, G Kobrehel та G Lazarevski, J Antibiotics, 40, 1006, 1987). Селективність ацилювання досягали, змінюючи як температуру, так і час реакції. Таким чином, піддаючи вихідну сполуку реакції при кімнатній температурі, одержували моно-, ді- і триацетильні похідні. Діацетильні похідні виділяли в результаті реакції вихідної сполуки з ангідридом оцтової кислоти в піридині, а моноацетильну похідну одержували шляхом метанолізу вихідної сполуки, завдяки чому усувалась 2'-О-ацетильна група. При збільшенні часу реакції одержували триацетильну похідну. Тетраацетильну похідну одержували шляхом ацетилювання 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А за підвищеної температури (70°C)

Окрім цих сполук одержували також 9а-N-форміл-, 9а-N-пропіоніл-, 2'-О,9а-N-дипропіоніл- та 2'-О,9а-N-диформіл-похідні 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А

О-Метил циклічні карбамати одержували шля-

хом метилування тризахищеного (3',9а)-ди-N-2'-О-трис-(бензилхлорформату) з подальшим зняттям захисту шляхом усунення захисних груп у 2'- і 3'-позиціях (G Kobrehel, G Lazarevski, Z Kelnenc та S Djokić, J Antibiot, 46, 1239, 1993), і кінцевий продукт одержували шляхом введення метильної групи у 3'-позицію за допомогою відновлювального метилування відповідних похідних 3'-дес-N-метилу

11,12-циклічний карбонат одержували шляхом переетерифікації

9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А етиленкарбонатом у етиленцетаті (S Djokić, G Kobrehel та G Lazarevski, J Antibiotics, 40, 1006, 1987) У випробуваннях на ряді клінічних культур одержані циклічні карбонати виявили кращу *in vitro* активність проти грам-негативних бактерій, ніж еритроміцин А

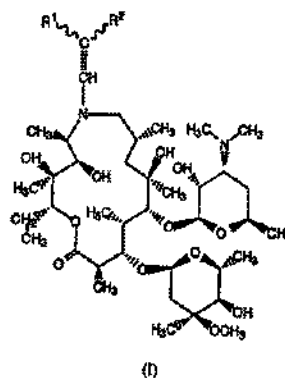
Здійснюючи відновлювальне метилування азоту у 9а-позиції 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А у спосіб Ешвейлера-Кларка, готували

9-деоксо-9а-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А - азитроміцин (S Djokić та G Kobrehel, BE 892 357, 1982), який відзначається стабільністю у кислотному середовищі, значно більш інтенсивним проникненням у тканини та подовженим біологічним періодом напіврозпаду, а також виявляє значну антибактеріальну активність проти грам-позитивних і грам-негативних бактерій та міжклітинних патогенних мікроорганізмів (G M Bright, A A Nagel, J Bordner, K A Desai, J N Di-brino, J Nowakowska, L Vincent, R M Watrous, F C Sciavolino, A R English, J A Retsema, M R Anderson, L A Brenana, R J Borovov, C R Cimo-chowski, J A Faiella, A E Girard, D Girard, C Herbert, M Manousos та R Mason, J Antibiot, 41, 1029, 1988)

Згідно з відомим і наявним попереднім рівнем техніки β,β-дизаміщені похідні 9-деоксо-9а-N-етеніл-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А та їх фармацевтичне прийнятні адитивні солі неорганічних або органічних кислот, спосіб їх приготування та способи приготування фармацевтичних композицій і їх використання досі ще не описувались

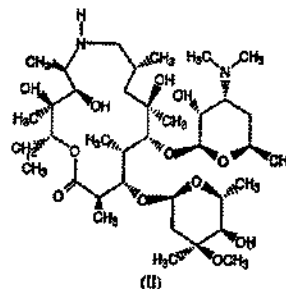
Ми виявили, і це являє собою предмет цього винаходу, що β,β-дизаміщені похідні 9-деоксо-9а-N-етеніл-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А та їх фармацевтичне прийнятні адитивні солі неорганічних або органічних кислот можуть готуватись шляхом проведення реакції 9-деоксо-9а-N-етеніл-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А із похідними заміщеного етоксиметилену та, якщо потрібно, реакції одержаних β,β-дизаміщених похідних 9-деоксо-9а-9а-аза-9а-гомо-еритроміцину А з неорганічними або органічними кислотами, відповідно

Вдалося виявити, що β,β-дизаміщені похідні 9-деоксо-9а-N-етеул-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А загальної формули (I)

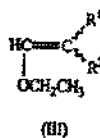


де

$R^1$  та  $R^2$  однакові чи різні і являють собою нитрил, карбоксильну групу формули  $COOR^3$ , де  $R^3$  являє собою  $C_1-C_4$  алкільну групу чи кето групу формули  $COR^4$ , де  $R^4$  являє собою  $C_1-C_4$  алкільну групу, їх фармацевтично прийнятні адитивні солі неорганічних або органічних кислот можуть готуватись шляхом проведення реакції 9-деоксо-9а-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А формули (II)



з похідними етоксиметилену загальної формули (III)



де

$R^1$  та  $R^2$  однакові чи різні і являють собою нитрил, карбоксильну групу формули  $COOR^3$ , де  $R^3$  являє собою  $C_1-C_4$  алкільну групу чи кето групу формули  $COR^4$ , де  $R^4$  являє собою  $C_1-C_4$  алкільну групу Реакцію проводять в толуолі, ксилолі або іншому апротонному розчиннику при температурі 20-80°C

Фармацевтично прийнятні адитивні солі, що являють собою інший предмет цього винаходу, одержують шляхом здійснення реакції (β,β-дизаміщених похідних 9-деоксо-9а-N-етеніл-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А з еквімолярною кількістю підхожої неорганічної чи органічної кислоти, такої як хлористоводнева, йодистоводнева, сірчана, фосфорна, оцтова, трифтороцтова, пропіонова, бензойна, бензолсульфорова, метансульфорова, лаурилсульфорова, стеаринова, пальмтїнова, янтарна, етилянтарна, лактобіонова, щавлева, саліцилова кислоти і подібні у розчиннику, інертному щодо реакції

β,β-дизаміщені похідні 9-деоксо-9а-N-етеніл-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А загальної формули (I) та їх фармацевтично прийнятні адитивні солі неорганічних та органічних кислот мають антибак-

теріальну *in vitro* активність, подібну до тієї, що її виявляє еритроміцин. Отже, вони можуть використовуватись з тією самою метою і у той самий спосіб, як і еритроміцин. Їх активність визначається методом розрідження на мікропланшеті згідно з протоколом Національного Комітету з Клінічних Лабораторних Стандартів (NCCLS, M7-A2). Одержані результати подано у вигляді мінімальних інгібіторних концентрацій (MIC в мкг/мл). Вони демонструють потенційні можливості їх використання як речовин для стерилізації, наприклад, кімнат і медичних інструментів, та як промислових протимікробних речовин, наприклад, для захисту деревини та покриття стін.

Спосіб одержання  $\beta,\beta$ -дизаміщених похідних 9-деоксо-9а-N-етеніл-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А ілюструється наведеними нижче прикладами, які ніяк не обмежують обсягів винаходу.

#### Приклад 1

9-Деоксо-9а-N-( $\beta,\beta$ -дикарбетоксіетеніл)-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А

Суміш 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А (7,27г, 0,01моль) та діетилетоксиметиленамалонату (10,36, 0,04моль) нагрівали протягом 12 годин при температурі 100-105°C. Потім її охолоджували та пропускали через силікагельну колонку, елюючи спочатку хлороформом, а потім сумішшю розчинників  $\text{CDCl}_3$  MeOH=9:1. Так одержували чистий 9-деоксо-9а-N-( $\beta,\beta$ -дикарбетоксіетеніл)-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А. Спектроскопічний аналіз (ЯМР, ІЧ та МС) показав очікувану та передбачувану структуру сполуки.

#### Приклад 2

9-Деоксо-9а-N-( $\beta$ -ціано- $\beta$ -карбетоксіетеніл)-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А

Розчин 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А (7,27г, 0,01моль) та етилетоксиметиленаціаноацетат (2,0г, 0,018моль) в толуолі (50,0мл) перемішували 18 годин при температурі 110-115°C. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури виділили смолистий осад. Толуоловий розчин декантували, і смолистий осад спочатку розчинили в ацетоні (15,0мл), а потім розчин випарили до сухого. Так одержали неочищений продукт (3,27г), з якого за допомогою хроматографії

на силікагельній колонці у системі розчинників  $\text{CDCl}_3$  MeOH=9:1 одержали 9-деоксо-9а-N-( $\beta$ -ціано- $\beta$ -карбетоксіетеніл)-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А. Спектроскопічний аналіз (ЯМР, ІЧ та МС) показав очікувану та передбачувану структуру сполуки.

#### Приклад 3

9-Деоксо-9а-N-( $\beta,\beta$ -диціаноетеніл)-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А

Розчин 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А (7,27г, 0,01моль) та (етокси-метилена)-малонового динітрилу (1,6г, 0,01моль) в толуолі (30,0мл) перемішували приблизно 8 годин при температурі близько 70°C. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури виділяли смолистий осад. Толуоловий розчин декантували, і смолистий осад спочатку розчиняли в ацетоні (15,0мл), а потім розчин випарювали до сухого. Так одержували неочищений продукт (3,31г), з якого за допомогою хроматографії на силікагельній колонці у системі розчинників  $\text{CDCl}_3$  MeOH=9:3 одержували 9-деоксо-9а-N-( $\beta,\beta$ -диціаноетеніл)-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А. Спектроскопічний аналіз (ЯМР, ІЧ та МС) показав очікувану та передбачувану структуру сполуки.

#### Приклад 4

9-Деоксо-9а-N-( $\beta$ -асетил- $\beta$ -карбетоксіетеніл)-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А

Розчин 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А (7,27г, 0,01моль) та етил- $\alpha$ -(етоксиметилена)-ацетата (2,0мл, 0,011моль) в толуолі (30,0мл) перемішували приблизно 6 годин при температурі 110-115°C. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури виділяли смолистий осад. Толуоловий розчин випарювали за пониженого тиску ( $2,13 \times 10^3$  Па). Так одержували неочищений продукт (4,84г), з якого за допомогою хроматографії на силікагельній колонці у системі розчинників  $\text{CDCl}_3$  MeOH=9:1 отримували 9-деоксо-9а-N-( $\beta$ -ацетил- $\beta$ -карбетоксіетеніл)-9а-аза-9а-гомо-еритроміцин А. Спектроскопічний аналіз (ЯМР, ІЧ та МС) показав очікувану та передбачувану структуру сполуки.