



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1582985**

A3

(51) **С 07 С 319/00, А 61 К 31/10**

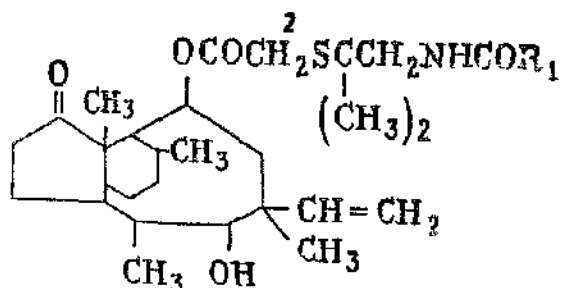
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГНТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

- (21) 3857485/23-04
(22) 15.02.85
(31) Р 3405632.7
(32) 17.02.84
(33) DE
(46) 30.07.90. Бюл. № 28
(71) Сандос АГ (CH)
(72) Хайнц Бернер и Херманн Вых-
гель (AT)
(53) 547,687.07(088.8)
(56) Патент ФРГ № 2248237,
кл. С 07 С 149/24, опублик. 1973.

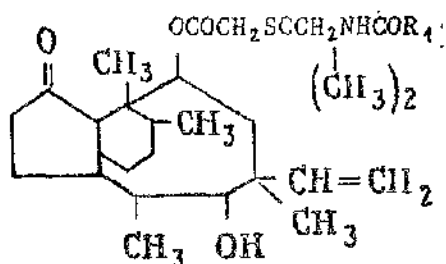
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
ПЛЕВРОМУТИЛИНА ИЛИ ИХ ГИДРОХЛОРИДОВ

(57) Изобретение относится к полицик-
лическим соединениям, в частности к
получению производных плевромутили-
на ф-лы



где R_1 - C_1 - C_6 -аминоалкил, или их гид-
рохлоридов, которые проявляют анти-
микробную активность. Цель - получе-
ние более активных соединений. Полу-
чение ведут реакцией соответствующего
замещенного амина со сложным эфиром
соединения ф-лы $HOOCR_2$, где R_2 - C_1 -
- C_6 -алкиламин, аминогруппа которого
содержит защитные группы (такую как
 $S(O)OC(CH_3)_3$) при комнатной темпе-
ратуре, после удаления защитных групп
целевой продукт выделяют в виде ос-
нования или его гидрохлорида, 2 табл.

Изобретение относится к способу
получения новых производных плеврому-
тилина общей формулы



где R_1 - C_1 - C_6 -аминоалкил
или их гидрохлоридов.

Указанные соединения проявляют
антимикробную активность.

Целью изобретения является разра-
ботка способа получения новых
производных плевромутилина с более
высокой активностью по сравнению
с соединениями, близкими по структу-
ре.

Пример. 14-[1-(2-Амино-3-ме-
тилбутирамино)-2-метилпропан-2-ил-
тиоацетил]-мутилин-гидрохлорид.

Раствор 1,85 г ВОС-D-валин-4-нит-
рофенилового сложного эфира и 2,30 г
14-0-[(1-амино-2-метилпропан-2-ил)
тиоацетил]-мутилина выдерживают в

(19) **SU** (11) **1582985**
A3

30 мл диметилформамида в течение 7 ч при 25°C. Затем реакционную смесь выливают в воду и многократно встряхивают с этилацетатом. После промывки органической фазы 0,1 н. соляной кислотой, 0,1 н. NaOH и водой, насыщенной NaCl, получают защищенное соединение, указанное в заголовке, которое без дополнительной очистки подвергается удалению защитных групп.

Для отщепления BOC-группы растворяют сырую смесь при -10°C в смеси из 25 мл трифторуксусной кислоты и 25 мл CH₂Cl₂ и затем нагревают до 25°C. Через 2 ч добавляют 100 мл 10%-ного раствора NaHCO₃ и реакционную смесь повторно экстрагируют CH₂Cl₂.

Для хроматографии на силикагеле (элюент CHCl₃/CH₃OH=7:1) получают 3,05 г (68%) соединения в виде свободного основания.

ЯМР-спектр: 7,8 (м, 1H, NH); 5,75 (д, 1H, H₁₄, J_{H₁₄H₁₃}=8,75 Гц); 3,38 (д, 1H, H₁₁, J_{H₁₁H₁₀}=6,25 Гц); 3,24 (д, 1H, CH-NH₂); 3,2 [с, 2H, S-CH₂-CO]; 3,31 (м, 2H, CH₂-NHCO).

Для перевода в гидрохлорид основание обрабатывают 20 мл насыщенного метанольного раствора соляной кислоты при -10°C и через 15 мин упаривают реакционную смесь в глубоком вакууме до суха. Получают гидрохлорид в аморфной форме.

ЯМР-спектр (CDCl₃): 5,75 (д, 1H, H₁₄, J_{H₁₄H₁₃}=7,5 Гц); 7,8 (б, 1H, NHCO); винилгруппа (ABX - System: 8_A=5,37, 8_B=5,23, 8_C=6,52, J_{AX}=17 Гц, J_{BX}=11 Гц, J_{AB}=2 Гц); 3,30 (д, 1H, H₁₁, J_{H₁₁H₁₀}=6,26 Гц); 3,38 (д, 1H, N-CH-CO-, AB - System: 8_A=3,17, 8_B=3,27, J_{AB}=15 Гц, S-CH₂-CO).

ИК-спектр (KBr): 3400, 1730, 1655 см⁻¹.

Найдено 5,62% Cl; рассчитано 5,81% Cl.

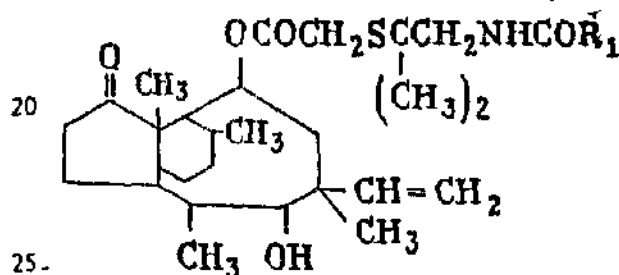
В табл. 1, представлены биологические данные - минимальная ингибирующая концентрация (МИК) для полученного соединения и известного (тиомулина) в тестах со штаммами: А (Staphylococcus aureus) и В (Streptococcus faecalis).

В табл. 2, представлены сравнительные данные по ED₅₀ для полученного и известного (тиомулин) соединений при септических инфекциях при оральном применении на мышах.

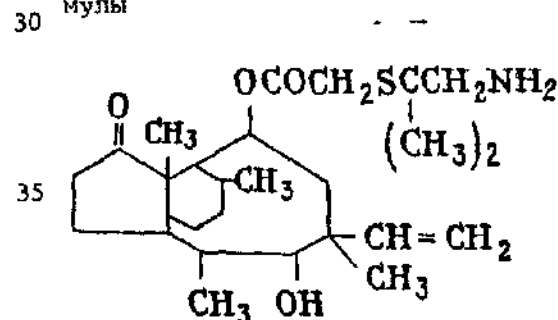
Данные по D₅₀ и ED₅₀ подтверждают почти 5-кратное превышение терапевтического индекса полученного соединения.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

15 Способ получения производных плевомутилина общей формулы

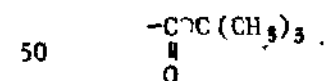


где R₁ - C₁-C₆-аминоалкил, или их гидрохлоридов, отличающийся тем, что соединение формулы



40 подвергают взаимодействию с реакционноспособным сложным эфиром соединения общей формулы

45 где R₂ - C₁-C₆- лкиламин, аминогруппа которого содержит защитные группы, такую как



при комнатной температуре, после удаления защитных групп целевой продукт выделяют в виде основания или его гидрохлорида.

55

Т а б л и ц а 1

Соединение	МПК, мг/мл, по отношению к штамму		Оральная токсичность (мыши) LD ₅₀ , мг/кг
	A	B	
Предлагаемое по примеру	0,0078	0,25	1000
Известное (тиомулин)	0,062	50	841

Т а б л и ц а 2

Соединение	ED ₅₀ , мг/кг/тесты			
	Strept. pyogenes	Strept. aranson	Strept. pneum	Strept. aureus
По примеру	24	36	41	36
Известное (тиомулин)	32	Не опре- дел.	>200	33

Составитель М. Меркулова

Редактор Л. Веселовская

Техред М. Моргентал

Корректор А. Осауленко

Заказ 3398

Тираж 338

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101

