



УКРАЇНА

(19) UA (11) 94065 (13) C2

(51) МПК (2011.01)
C07H 17/08 (2006.01)
A61K 31/7048 (2011.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 29/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ДИГІДРОПСЕВДОЕРИТРОМІЦИНУ

1

2

(21) a200806366

(22) 13.10.2006

(24) 11.04.2011

(86) PCT/JP2006/320888, 13.10.2006

(31) 2005-301070

(32) 14.10.2005

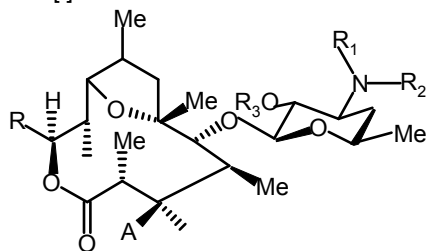
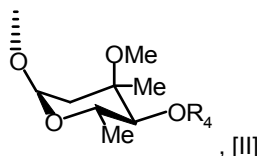
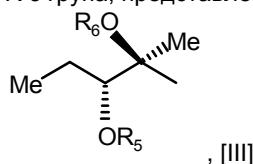
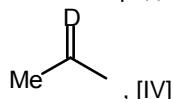
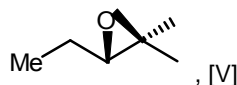
(33) JP

(46) 11.04.2011, Бюл.№ 7, 2011 р.

(72) ОМУРА САТОШІ, JP, СУАЗУКА ТОШІЯКІ, JP,
НАГАІ КЕНІЧІРО, JP, ШІМА ХІДЕАКІ, JP, ЯМАБЕ
ХАРУКО, JP(73) ЗЕ КІТАСАТО ІНСТІТУТ, JP, АФІНІКС, ІНК.,
JP

(56) JP 2004-522726

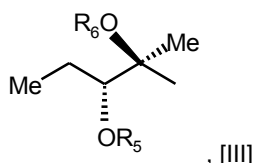
JP 2-240095 A

FAGHIIH R ET AL: "Preparation of 9-deoxy-4"-deoxy-
6,9-epoxyerythromycin lactams Motilactides: Potent
and orally active prokinetic agents" BIOORGANIC &
MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 1998, vol. 8, no.
7, p/ 805-810KIBWAGE I O ET AL: "TRANSLACTONIZATION IN
ERYTHROMYCINS" JOURNAL OF ORGANIC
CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY
1987, vol. 52, no. 6, p. 990-996KIBWAGE I O ET AL: "IDENTIFICATION OF NOVEL
ERYTHROMYCIN DERIVATIVES IN MOTHER
LIQUOR CONCENTRATES OF STREPTOMYCES
ERYTHRAEUS" JOURNAL OF ANTIBIOTICS,
JAPAN ANTIBIOTICS RESEARCH ASSOCIATION,
1987, vol. XL, no. 1, p.1-06(57) 1. Сполука, представлена наступною форму-
лою [I]де Me є метильна група,
R₁ і R₂ є однаковими або різними і кожен є атом
водню, алкільна група, ацильна група, сульфони-льна група, заміщена або незаміщена арилзамі-
щена алкільна група, арилзаміщена алкоксикар-
бонільна група, алкенільна група або алкінільна
група, або R₁ і R₂ в комбінації утворюють, разом з
сусіднім атомом азоту, заміщену або незаміщену
аліциклічну гетероциклічну групу,R₃ є атом водню, заміщена або незаміщена аци-
льна група або арилзаміщена алкоксикарбонільна
група,А є атом водню, В є гідроксильна група або група,
представлена наступною формулою [II]де Me є метильна група і R₄ є атом водню або
ацильна група, або А і В в комбінації дають =O,
R є група, представлена наступною формулою [III]де Me є метильна група, R₅ і R₆ є однаковими або
різними і кожен є атом водню або ацильна група,
або R₅ і R₆ в комбінації дають карбонільну групу
або заміщену або незаміщену алкіленову групу,
замісник представлений наступною формулою [IV]де Me є метильна група, D є O або N-OH, або D є
атом водню і гідроксильна група (-H,-OH), або за-
місник представлений наступною формулою [V]де Me є метильна група,
або її фармацевтично прийнятна сіль.2. Сполука за п. 1, де R є група, представлена на-
ступною формулою [III]

(13) C2

(11) 94065

(19) UA



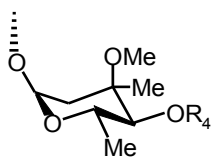
, [III]

де Me є метильна група, R_5 і R_6 є однаковими або різними і кожен є атом водню або ацильна група, або R_5 і R_6 в комбінації дають карбонільну групу або заміщену або незаміщену алкіленову групу, або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука за п. 1 або 2, де A і B в комбінації дають =O, або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за п. 1 або 2, де A є атом водню і B є гідроксильна група, або її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Сполука за п. 1 або 2, де A є атом водню і B є група представлена наступною формулою [II]



, [II]

де Me є метильна група і R_4 є атом водню або ацильна група, або її фармацевтично прийнятна сіль.

6. Сполука за п. 5, де R_4 є атом водню, або її фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука за будь-яким з пунктів 1-6, де R_1 і R_2 є однаковими або різними і кожен є атом водню, алкільна група, заміщена або незаміщена бензильна група або бензилоксикарбонільна група, або R_1 і R_2 в комбінації утворюють, разом з сусіднім атомом азоту, заміщену або незаміщену аліциклічну гетероциклічну групу, або її фармацевтично прийнятна сіль.

8. Сполука за п. 7, де R_1 і R_2 є однаковими або різними і кожен є атом водню, нижча алкільна група, що має 1-3 атоми вуглецю, або галогензаміщена бензильна група, або її фармацевтично прийнятна сіль.

9. Сполука за п. 7, де заміщеною або незаміщеною аліциклічною гетероциклічною групою, утвореною R_1 і R_2 в комбінації з сусіднім атомом азоту, є заміщене або незаміщене морфолінове кільце, піперидинове кільце, піперазинове кільце або піролідинове кільце, або її фармацевтично прийнятна сіль.

10. Сполука за будь-яким з пунктів 1-9, де R_3 є атом водню, ацетильна група, заміщена або незаміщена бензоїльна група або бензилоксикарбонільна група, або її фармацевтично прийнятна сіль.

11. Сполука за п. 10, де R_3 є атом водню, заміщена або незаміщена ацетильна група або бензоїльна група, або її фармацевтично прийнятна сіль.

12. Сполука, вибрана з групи, що включає:

(1) 9-дигідропсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид,
(2) де(3'-N-метил)-9-дигідропсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид,

(3) де(3'-N-метил)-3'-N-бензил-9-дигідропсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид,

(4) біс-де(3'-N-метил)-9-дигідропсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид,

(5) біс-де(3'-N-метил)-біс-(3'-N-бензил)-9-дигідропсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид,

(6) де(3'-N-метил)-3'-N-(п-хлорбензил)-9-дигідропсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид,

(7) де[12-(1-гідроксипропіл)]-9-дигідро-12-оксепсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид,

(8) де[12-(1-гідроксипропіл)]-9-дигідро-12-гідроксіоксимпсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид,

(9) де[12-(1-гідроксипропіл)]-9-дигідропсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид,

(10) 12,13-епокси-9-дигідропсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид,

(11) де(3-О-кладинозил)-9-дигідропсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид,

(12) 4'',13-О-діацетил-9-дигідропсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид,

(13) 2'-О-ацетил-9-дигідропсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид,

(14) де(3'-диметиламіно)-3'-морфоліно-9-дигідропсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид,

(15) 2'-О-ацетил-де(3-О-кладинозил)-9-дигідро-3-кетопсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-карбонат,

(16) де(3-О-кладинозил)-9-дигідро-3-кетопсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-карбонат,

(17) де(3'-N-метил)-3'-N-(п-хлорбензил)-де(3-О-кладинозил)-9-дигідропсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид,

(18) 2'-О-ацетил-де(3-О-кладинозил)-9-дигідро-3-кето-де(3'-диметиламіно)-3'-морфолінопсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-карбонат,

(19) де(3-О-кладинозил)-9-дигідро-3-кето-де(3'-диметиламіно)-3'-морфолінопсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-карбонат,

(20) де(3'-N-метил)-2'-О-3'-N-біс(бензилоксикарбоніл)-де(3-О-кладинозил)-9-дигідропсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-карбонат,

(21) де(3'-N-метил)-3'-N-(п-хлорбензил)-де(3-О-кладинозил)-9-дигідро-3-кетопсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-карбонат,

(22) де(3-О-кладинозил)-9-дигідро-де(3'-диметиламіно)-3'-морфолінопсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-карбонат,

(23) де(3'-N-метил)-3'-N-(п-хлорбензил)-де(3-О-кладинозил)-9-дигідро-3-кетопсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-ізопропіліден ацеталь або

(24) де(3'-N-метил)-3'-N-(п-хлорбензил)-де(3-О-кладинозил)-9-дигідро-3-кетопсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид,

або її фармацевтично прийнятна сіль.

13. Сполука, вибрана з групи, що включає:

(1) 9-дигідропсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид,

(2) де(3'-N-метил)-3'-N-(п-хлорбензил)-9-дигідропсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид,

(3) де(3'-диметиламіно)-3'-морфоліно-9-дигідропсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид або

(4) де(3'-N-метил)-3'-N-(п-хлорбензил)-де(3-О-кладинозил)-9-дигідро-3-кетопсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-карбонат,

або її фармацевтично прийнятна сіль.

14. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пунктів 1-13 або її фармацевтично прийнятну сіль як активний інгредієнт.

15. Фармацевтична композиція за п. 14, яка використовується для профілактики або лікування запального захворювання.

16. Фармацевтична композиція за п. 15, де запальним захворюванням є запальне захворювання кишечника.

17. Спосіб профілактики або лікування запального захворювання, який включає введення пацієнтові, що цього потребує, ефективної кількості сполуки за будь-яким з пунктів 1-13 або її фармацевтично прийнятної солі.

18. Спосіб за п. 17, де запальним захворюванням є запальне захворювання кишечника.

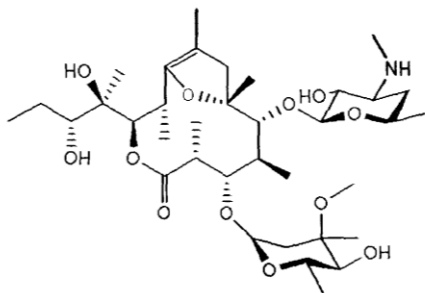
19. Застосування сполуки за будь-яким з пунктів 1-13 або її фармацевтично прийнятної солі для одержання фармацевтичного засобу для профілактики або лікування запального захворювання.

20. Застосування за п. 19, де запальним захворюванням є запальне захворювання кишечника.

21. Комерційне упакування, що містить засіб для профілактики або лікування запального захворювання, який містить сполуку за будь-яким з пунктів 1-13 або її фармацевтично прийнятну сіль як активний інгредієнт і друковану інструкцію, в якій вказується, що засіб може або повинен бути використаний для профілактики або лікування запального захворювання.

Представлений винахід стосується нового похідного дигідропсевдоеритроміцину. Зокрема, представлений винахід стосується нового похідного дигідропсевдоеритроміцину, яке має надзвичайну протизапальну дію і є стабільним.

Еритроміцин (14-членний макролід) досить складно використовувати як протизапальний агент оскільки він одночасно має протизапальну дію і протибактеріальну дію. Ця проблема вирішується похідним псевдоеритроміцину (12-членне кільце, дивіться THE KITASATO INSTITUTE, серії EM700, WO2002/14338 і WO2004/39823), що має протизапальну дію, але позбавлений протибактеріальної дії. Характерною сполукою є EM703, яка представлена наступною формулою:



Згадане вище похідне псевдоеритроміцину має недолік з боку фармакологічної дії, яка є недостатньою при пероральному вживанні, оскільки, похідне частково розкладається кислотою і стає відносно нестабільним.

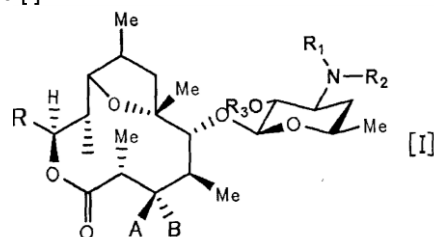
Дигідроформа одержана шляхом відновлення вирішує проблему стабільності і проявляє добру фармакологічну дію при пероральному прийомі. В той же час в Faghih R, Nellans HN, Lartey PA, Petersen A, Marsh K, Bennani YL, Plattner JJ. Preparation of 9-deoxy-4'-deoxy-6,9-epoxyerythromycin lactams "motilactides": potent and orally active prokinetic agents. Bioorg Med Chem Lett. 1998, 8(7):805-10 описуються похідні дигідропсевдоеритроміцину, всі з них є 4'-дегідроксиформами кладинози (цукор в 3-положенні). Документ описує, що похідні дигідропсевдоеритроміцину проявляють слабе стимулю-

вання рухливості гастроінтестинального тракту, але не описується протизапальна дія.

Представлений винахід спрямований на усунення протибактеріальної дії еритроміцину і створення сполуки, що має тільки протизапальну дію, зокрема, створення стабільного похідного псевдоеритроміцину.

Винахідниками було проведено інтенсивні дослідження спрямовані на вирішення згаданої вище проблеми і вдалося усунути протибактеріальну дію шляхом використання 12-членного кільця, а також відновити сполуку з одержанням дигідроформи, і в той же час покращити стабільність до кислот, що призвело до створення представленого винаходу. Відповідно, представлений винахід забезпечує наступне.

[1] Сполуку представлено наступною формулою [I]

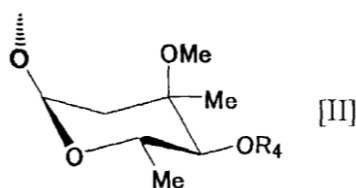


де Me є метильна група,

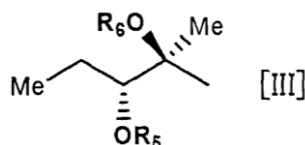
R₁ і R₂ є однаковими або різними і кожен є атом водню, алкільна група, ацильна група, сульфонільна група, заміщена або незаміщена арил-заміщена алкільна група, арил-заміщена алкоксикарбонільна група, алкенільна група або алкінільна група, або R₁ і R₂ в комбінації утворюють, разом з сусіднім атомом азоту, заміщену або незаміщену аліциклічну гетероциклічну групу,

R₃ є атом водню, заміщена або незаміщена ацильна група або арил-заміщена алкоксикарбонільна група,

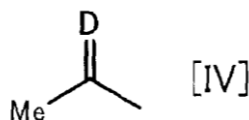
A є атом водню, B є гідроксильна група або група представлена наступною формулою [II]



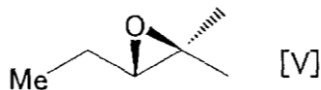
де Me є метильна група і R₄ є атом водню або ацильна група, або A і B в комбінації дають = O, R є група представлена наступною формулою [III]



де Me є метильна група, R₅ і R₆ є однаковими або різними і кожен є атом водню або ацильна група, або R₅ і R₆ в комбінації дають карбонільну групу або заміщену або незаміщену алкіленову групу, замісник представлений наступною формулою [IV]

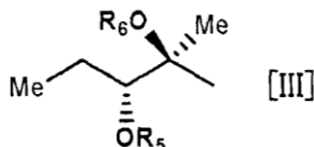


де Me є метильна група, D є O або N-OH, або D є атом водню і гідроксильна група (-H, -OH), або замісник представлений наступною формулою [V]



де Me є метильна група, або її фармакологічно прийнятну сіль.

[2] Сполуку як згадано вище в [1], де R є група представлена наступною формулою [III]

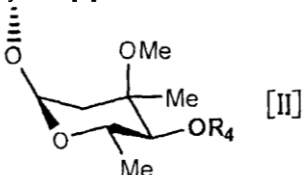


де Me є метильна група, R₅ і R₆ є однаковими або різними і кожен є атом водню або ацильна група, або R₅ і R₆ в комбінації дають карбонільну групу або заміщену або незаміщену алкіленову групу, або її фармакологічно прийнятну сіль.

[3] Сполуку як згадано вище в [1] або [2], де A і B в комбінації дають =O, або її фармакологічно прийнятну сіль.

[4] Сполуку як згадано вище в [1] або [2], де A є атом водню і B є гідроксильна група, або її фармакологічно прийнятну сіль.

[5] Сполуку як згадано вище в [1] або [2], де A є атом водню і B є група представлена наступною формулою [II]



де Me є метильна група і R₄ є атом водню або ацильна група, або її фармакологічно прийнятну сіль.

[6] Сполуку як згадано вище в [5], де R₄ є атом водню, або її фармакологічно прийнятну сіль.

[7] Сполуку як згадано вище в будь-якому одному з [1] - [6], де R₁ і R₂ є однаковими або різними і кожен є атом водню, алкільна група, заміщена або незаміщена бензильна група або бензилоксикарбонільна група, або R₁ і R₂ в комбінації утворюють, разом з сусіднім атомом азоту, заміщену або незаміщену аліциклічну гетероциклічну групу, або її фармакологічно прийнятну сіль.

[8] Сполуку як згадано вище в [7], де R₁ і R₂ є однаковими або різними і кожен є атом водню, нижча алкільна група, що має 1 - 3 атоми вуглецю або галоген-заміщена бензильна група, або її фармакологічно прийнятну сіль.

[9] Сполуку як згадано вище в [7], де заміщеною або незаміщеною аліциклічною гетероциклічною групою утвореною R₁ і R₂ в комбінації з сусіднім атомом азоту є заміщене або незаміщене морфолінове кільце, піперидинове кільце, піперазинове кільце або піролідинове кільце, або її фармакологічно прийнятну сіль.

[10] Сполуку як згадано вище в будь-якому одному з [1] - [9], де R₃ є атом водню, ацетильна група, заміщена або незаміщена бензоїльна група або бензилоксикарбонільна група, або її фармакологічно прийнятну сіль.

[11] Сполуку як згадано вище в [10], де R₃ є атом водню, заміщена або незаміщена ацетильна група або бензоїльна група, або її фармакологічно прийнятну сіль.

[12] Наступні сполуки

- (1) 9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид
- (2) де(3'-N-метил)-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид
- (3) де(3'-N-метил)-3'-N-бензил-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид
- (4) біс-де(3'-N-метил)-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид
- (5) біс-де(3'-N-метил)-біс-(3'-N-бензил)-9-дигідро- псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид
- (6) де(3'-N-метил)-3'-M-(п-хлорбензил)-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид
- (7) де[12-(1-гідроксипропіл)]-9-дигідро-12-оксо-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид
- (8) де[12-(1-гідроксипропіл)]-9-дигідро-12-гідроксиоксим-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид
- (9) де[12-(1-гідроксипропіл)]-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид
- (10) 12,13-епокси-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид
- (11) де(3-О-кладинозил)-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид
- (12) 4",13-О-діацетил-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид
- (13) 2'-О-ацетил-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид
- (14) де(3'-диметиламіно)-3'-морфоліно-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид
- (15) 2'-О-ацетил-де(3-О-кладинозил)-9-дигідро-3-кето-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-карбонат

(16) де(3-О-кладинозил)-9-дигідро-3-кетопсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-карбонат

(17) де(3'-N-метил)-3'-N-(п-хлорбензил)-де(3-О-кладинозил)-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид

(18) 2'-О-ацетил-де(3-О-кладинозил)-9-дигідро-3-кето-де(3'-диметиламіно)-3'-морфоліно-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-карбонат

(19) де(3-О-кладинозил)-9-дигідро-3-кето-де(3'-диметиламіно)-3'-морфоліно-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-карбонат

(20) де(3'-N-метил)-2'-О-3'-N-біс(бензилоксикарбонат)-де(3-О-кладинозил)-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-карбонат

(21) де(3'-N-метил)-3'-N-(п-хлорбензил)-де(3-О-кладинозил)-9-дигідро-3-кетопсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-карбонат

(22) де(3-О-кладинозил)-9-дигідро-де(3'-диметиламіно)-3'-морфоліно-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-карбонат

(23) де(3'-N-метил)-3'-N-(п-хлорбензил)-де(3-О-кладинозил)-9-дигідро-3-кетопсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-ізопропіліден ацеталь або

(24) де(3'-N-метил)-3'-N-(п-хлорбензил)-де(3-О-кладинозил)-9-дигідро-3-кетопсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид,

або її фармакологічно прийнятну сіль.

[13] Наступні сполуки

(1) де(3'-N-метил)-3'-N-(п-хлорбензил)-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид

(2) де(3'-N-метил)-3'-N-(п-хлорбензил)-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид або

(3) де(3'-N-метил)-3'-N-(п-хлорбензил)-де(3-О-кладинозил)-9-дигідро-3-кетопсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-карбонат,

або її фармакологічно прийнятну сіль.

[14] Фармацевтичну композицію, що містить сполуку як згадано вище в одному з [1] - [13] або її фармакологічно прийнятну сіль як активний інгредієнт.

[15] Фармацевтичну композицію як згадано вище в [14], яка використовується для профілактики або лікування запального захворювання.

[16] Фармацевтичну композицію, як згадано вище в [15], де запальним захворюванням є запальне захворювання кишечника.

[17] Спосіб профілактики або лікування запального захворювання, який включає введення ефективної кількості сполуки як згадано вище в будь-якому одному з [1] - [13] або її фармакологічно прийнятної солі пацієнтові, що цього потребує.

[18] Спосіб як згадано вище в [17], де запальним захворюванням є запальне захворювання кишечника.

[19] Застосування сполуки як згадано вище в будь-якому одному з [1] - [13] або її фармакологічно прийнятної солі, для одержання фармацевтичного агента для профілактики або лікування запального захворювання.

[20] Застосування як згадано вище в [19], де запальним захворюванням є запальне захворювання кишечника.

[21] Комерційне упакування, що містить агент для профілактики або лікування запального захворювання, яке містить сполуку як згадано вище в будь-якому з [1] - [13] або її фармакологічно прийнятної солі як активного інгредієнту, і друковану інструкцію, в якій вказується, що агент може або повинен використовуватись для профілактики або лікування запального захворювання.

Детальний опис винаходу

В сполуці представлений приведеною вище формулою [I], стеричні структури в 8-положенні і 9-положенні окремо не обмежуються. Сполука представленого винаходу охоплює всі стереоізомери в 8-положенні і 9-положенні.

В представленому описі, "алкільною групою" є нерозгалужена або розгалужена алкільна група, що має 1-12 атомів вуглецю або циклічна алкільна група, що має 3-10 атомів вуглецю. Її прикладами є метильна група, анілїна група, н-пропілїна група, н-бутильна група, н-пентильна група, н-гексильна група, н-гептильна група, н-октильна група, н-нонїльна група, н-децильна група, н-ундецилїна група, н-додєцильна група, ізопропілїна група, ізобутильна група, втор-бутильна група, трет-бутильна група, ізопентильна група, трет-пентильна група, неопентильна група, 2-пентильна група, 3-пентильна група, 2-гексильна група, трет-октильна група, циклопропілїна група, циклобутильна група, циклопентильна група, циклогексильна група, 1-адамантильна група і т.і., перевага віддається нижчїй алкільнїй групї, що має 1-3 атоми вуглецю (метильна група, етильна група, н-пропілїна група і тї).

В представленому описі, "ацильною групою" є формїльна група, ацильна група має нерозгалужений або розгалужений алкїльний ланцюг з 1 - 12 атомів вуглецю або циклічну алкїльну групу, що має 3-10 атомів вуглецю, ацильна група має нерозгалужений або розгалужений алкєнільний ланцюг з 2 - 12 атомів вуглецю або циклічну алкєнільну групу, що має 3-10 атомів вуглецю, або ацильна група, що має арильну групу, що має 6-14 атомів вуглецю. Як тут використовується, арильною групою є моноциклїчна - трициклїчна ароматична вуглеводнева група, що має 6 - 14 атомів вуглецю. Її прикладами є фєнільна група, бїфєнільна група, нафтильна група, антрильна група, фєнанатрильна група і їм подїбнї. Прикладами ацильнїй групи є формїльна група, ацетильна група, пропїонїльна група, бутирильна група, ізобутирильна група, валєрильна група, ізовалєрильна група, пївалоїльна група, гєксаноїльна група, акрилоїльна група, метакрилоїльна група, кротаноїльна група, ізокротаноїльна група, бензоїльна група, нафтоїльна група і їм подїбнї, де перевага віддається ацетильнїй групї і бензоїльнїй групї.

В представленому описі, "замїщена або незаамїщена ацильна група" означає незаамїщену ацильну групу (як визначено вище) або замїщену ацильну групу. Прикладами замїсників є галоген (їод, бром, хлор, фтор), алкїльна група (як визначено вище), алкоксигрупа, гїдроксильна група, галогензамїщена алкїльна група, галогензамїщена алкоксигрупа і їм подїбнї, де перевага віддається галогєну. Як тут використовується, алкоксигрупою є

алкоксигрупа, що має нерозгалужений або розгалужений алкільний ланцюг, що має 1-12 атомів вуглецю, або циклічна алкільна група, що має 3 - 10 атомів вуглецю. Її прикладами є метоксигрупа, етоксигрупа, пропоксигрупа, 1-метилетоксигрупа, бутоксигрупа, 2-метилпропоксигрупа, 1,1-диметилетоксигрупа, пентоксигрупа, 3-метилбутоксигрупа, гексоксигрупа, 4-метилпентоксигрупа, циклопропілоксигрупа, циклобутилоксигрупа, циклопентилоксигрупа, циклогексиллоксигрупа і їм подібні. Галоген-заміщеною алкільною групою і галоген-заміщеною алкоксигрупою є алкільна група (як визначено вище) і алкоксигрупа (як визначено вище), кожна з яких є заміщеною одним або декількома галогенами (як визначено вище).

В представленому описі, "заміщена або незаміщена арил-заміщена алкільна група" означає незаміщений арил-заміщену алкільну групу або заміщений арил-заміщену алкільну групу. "Арил-заміщеною алкільною групою" є алкільна група (як визначено вище) заміщена арильною групою (як визначено вище), така як фенілметильна група (бензильна група), дифенілметильна група, трифенілметильна група (тритильна група), фенілетильна група (фенетильна група), 3-фенілпропильна група, 2-фенілпропильна група, 4-фенілбутильна група, біфенілметильна група, нафтилметильна група і їм подібні, де перевага віддається бензильній групі. Прикладами замісника арил-заміщеної алкільної групи є алкоксигрупа (як визначено вище), галоген (як визначено вище), алкільна група (як визначено вище), гідроксильна група, галоген-заміщена алкільна група (як визначено вище), галоген-заміщена алкоксигрупа (як визначено вище) і їм подібні, де перевага віддається галогену.

Якщо спеціально невизначено, положення і кількість цих замісників є необов'язковою і спеціально не обмежується. Коли заміщений двома або більше замісниками, замісники можуть бути однаковими або різними.

В представленому описі, "арил-заміщена алкоксикарбонільна група" означає алкоксикарбонільну групу, що має нерозгалужений або розгалужений алкільний ланцюг з 1-12 атомами вуглецю або циклічну алкільну групу з 3 - 10 атомами вуглецю, яка є заміщеною арильною групою (як визначено вище). Її прикладами є бензилоксикарбонільна група, тритилоксикарбонільна група, дифенілметилоксикарбонільна група, фенетилоксикарбонільна група і їм подібні, де перевага віддається бензилоксикарбонільній групі.

В представленому описі, "алкенільна група" означає нерозгалужену або розгалужену алкенільну групу, що має 2-12 атоми вуглецю, або циклічну алкенільну групу, що має 3-10 атоми вуглецю і один ненасичений зв'язок (подвійний зв'язок). Її прикладами є алільна група, пропенільна група, бутенільна група, циклогексенільна група і їм подібні. Переважною є алільна група.

В представленому описі, "алкінільна група" означає нерозгалужену або розгалужену алкінільну групу, що має 2-12 атоми вуглецю, або циклічну алкінільну групу, що має 3-10 атоми вуглецю і

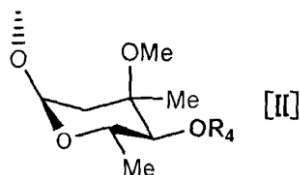
один ненасичений зв'язок (потрійний зв'язок). Її прикладами є пропаргільна група і 1-пентинільна група.

В представленому описі, "заміщена або незаміщена аліциклічна гетероциклічна група" означає незаміщену аліциклічну гетероциклічну групу або заміщену аліциклічну гетероциклічну групу. "Аліциклічним гетероциклом" є моноцикл вільний від кон'югованих подвійних зв'язків в максимальній кількості, який утворюється зв'язуванням атома вуглецю з принаймні одним гетероатомом, таким як атом кисню, атом азоту, атом сірки і їм подібні. Його специфічними прикладами є піролінове кільце, піролідинове кільце, імідазолінове кільце, імідазолідинове кільце, піразолінове кільце, піразолідинове кільце, піперидинове кільце, піперазинове кільце, морфолінове кільце і їм подібні. Переважним є морфолінове кільце, піперидинове кільце, піперазинове кільце і піролідинове кільце, і особливо переважним є морфолінове кільце і піперазинове кільце. Прикладами замісника аліциклічної гетероциклічної групи є алкільна група (як визначено вище), арильна група (як визначено вище), карбонільна група (наприклад, згадана вище арил-заміщена алкоксикарбонільна група) і їм подібні.

R_1 і R_2 є переважно однаковими або різними і кожен є атом водню, алкільна група, заміщена або незаміщена бензильна група або бензилоксикарбонільна група, або R_1 і R_2 в комбінації утворюють, разом з сусіднім атомом азоту, заміщену або незаміщену аліциклічну гетероциклічну групу. Більш переважно, R_1 і R_2 є однаковими або різними і кожен є атом водню, нижча алкільна група, що має 1 - 3 атоми вуглецю або галоген-заміщена бензильна група, або R_1 і R_2 в комбінації утворюють, разом з сусіднім атомом азоту, заміщене або незаміщене морфолінове кільце, піперидинове кільце, піперазинове кільце або піролідинове кільце (переважно, морфолінове кільце або піперазинове кільце). Прикладами замісника аліциклічної гетероциклічної групи є алкільна група (як визначено вище), арильна група (як визначено вище), карбонільна група (як визначено вище) і їм подібні. Переважною є арил-заміщена алкоксикарбонільна група і більш переважною є бензилоксикарбонільна група.

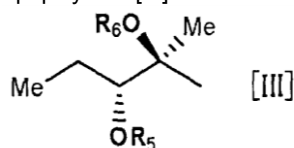
R_3 переважно є атом водню, ацетильна група, заміщена або незаміщена бензоїльна група або бензилоксикарбонільна група, більш переважно атом водню або ацетильна група.

A є атом водню, B є гідроксильна група або група представлена наступною формулою [II]



де Me є метильна група, і R_4 є атом водню або ацильна група, або A і B в комбінації переважно утворюють $=O$. R_4 є особливо переважно атомом водню.

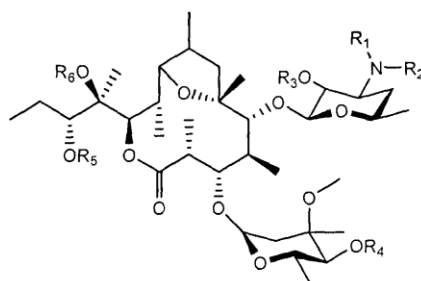
R є переважно групою представленою наступною формулою [III]



де Me є метильна група, R₅ і R₆ є однаковими або різними і кожен є атом водню або ацильна група, або R₅ і R₆ в комбінації дають карбонільну групу або заміщену або незаміщену алкіленову групу.

Специфічні Приклади переважних сполук представленої винаходу показані в наступних Таблицях; однак, сполука представленої винаходу не обмежується ними. Далі приводяться значення кожного з символів в представленому описі.

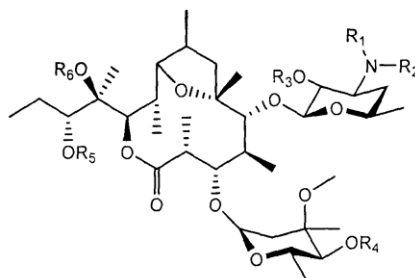
Таблиця 1



Сполука № (ЕМ) (Приклад №)	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
903 (Приклад 4)	H	H	H	H	H	H
901 (Приклад 2)	H	Me	H	H	H	H
912 (Приклад 13)	H	Bzl	H	H	H	H
928 (Приклад 29)	H	nCl-Bzl	H	H	H	H
900 (Приклад 1)	Me	Me	H	H	H	H
933 (Приклад 34)	Me	Et	H	H	H	H
940 (Приклад 41)	Me	iPr	H	H	H	H
962 (Приклад 62)	Me	nHex	H	H	H	H
902 (Приклад 3)	Me	Bzl	H	H	H	H
904 (Приклад 5)	Bzl	Bzl	H	H	H	H
905 (Приклад 6)	Me	nCl-Bzl	H	H	H	H
919 (Приклад 20)	Me	nCF ₃ -Bzl	H	H	H	H
920 (Приклад 21)	Me	nBr-Bzl	H	H	H	H
921 (Приклад 22)	Me	nF-Bzl	H	H	H	H
922 (Приклад 23)	Me	oCl-Bzl	H	H	H	H
923 (Приклад 24)	Me	mCl-Bzl	H	H	H	H
924 (Приклад 25)	Me	nl-Bzl	H	H	H	H
959 (Приклад 59)	Me	nOMe-Bzl	H	H	H	H
957 (Приклад 57)	Me	аліл	H	H	H	H
929 (Приклад 30)	Me	пропіл	H	H	H	H
958 (Приклад 58)	Me	nMe-Bzl	H	H	H	H
961 (Приклад 61)	Me	SO ₂ Me	H	H	H	H
960 (Приклад 60)	Me	Ac	H	H	H	H

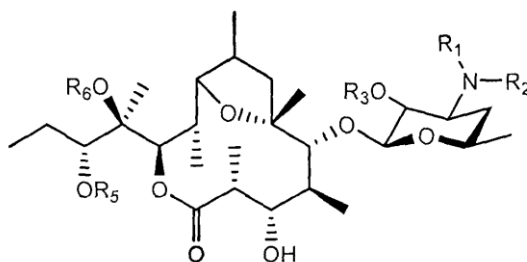
Me: метильна група, Et: етильна група, iPr: ізопропильна група, nHex: н-гексильна група, Ac: ацетильна група, Bzl: бензильна група, nCl-Bzl: бензильна група заміщена хлором в пара-положенні, nBr-Bzl: бензильна група заміщена бромом в пара-положенні, nF-Bzl: бензильна група заміщена фтором в пара-положенні, nl-Bzl: бензильна група заміщена йодом в пара-положенні, oCl-Bzl: бензильна група заміщена хлором в орто-положенні, mCl-Bzl: бензильна група заміщена хлором в мета-положенні, nCF₃-Bzl: бензильна група заміщена трифторметильною групою в пара-положенні, nOMe-Bzl: бензильна група заміщена метоксигрупою в пара-положенні, Cbz: бензилоксикарбонільна група, nBr-Bz: бензоїльна група заміщена бромом в пара-положенні, nMe-Bzl: бензильна група заміщена метильною групою в пара-положенні.

Таблиця 2



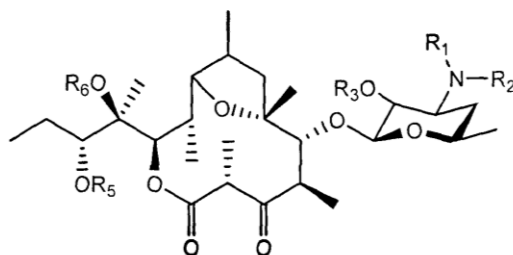
Сполука № (ЕМ) (Приклад №)	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
911 (Приклад 12)	Me	Me	H	Ac	Ac	H
913 (Приклад 14)	Me	Me	Ac	H	H	H
927 (Приклад 28)	Me	Me	pBr-Bz	H	H	H
930 (Приклад 31)	Me	Cbz	Cbz	H	H	H
914 (Приклад 15)	морфолін		H	H	H	H
955 (Приклад 55)	піперидин		H	H	H	H
956 (Приклад 56)	піролідин		H	H	H	H
965 (Приклад 63)	N-Cbz-піперазин		H	H	H	H
966 (Приклад 64)	піперазин		H	H	H	H

Таблиця 3



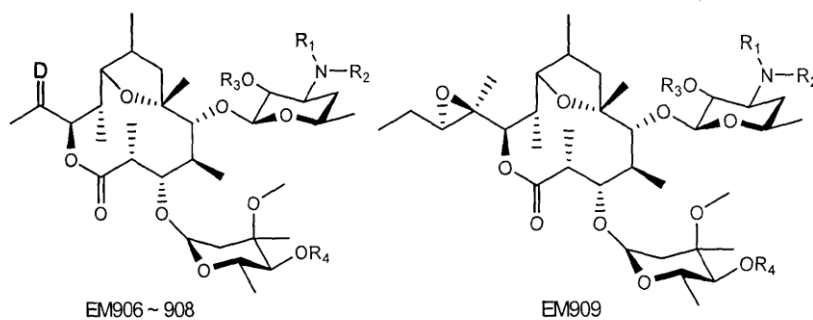
Сполука № (ЕМ) (Приклад №)	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₆
910 (Приклад 11)	Me	Me	H	H	H
934 (Приклад 35)	Me	H	H	H	H
941 (Приклад 42)	H	H	H	H	H
915 (Приклад 16)	Me	Me	Ac	H	H
916 (Приклад 17)	Me	Me	Ac	C=O	
925 (Приклад 26)	Me	pCl-Bzl	H	H	H
926 (Приклад 27)	морфолін		H	H	H
946 (Приклад 46)	морфолін		H	C=O	
948 (Приклад 48)	морфолін		Ac	C=O	
931 (Приклад 32)	Me	Cbz	Cbz	H	H
936 (Приклад 37)	Me	Cbz	Cbz	C=O	
942 (Приклад 43)	Me	Cbz	Cbz	C(CH ₃) ₂	
950 (Приклад 50)	морфолін		H	C(CH ₃) ₂	
951 (Приклад 51)	морфолін		Ac	C(CH ₃) ₂	

Таблиця 4



Сполука № (ЕМ) (Приклад №)	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₆
918 (Приклад 19)	Me	Me	H	C=O	
917 (Приклад 18)	Me	Me	Ac	C=O	
938 (Приклад 39)	Me	H	H	C=O	
944 (Приклад 45)	Me	H	H	C(CH ₃) ₂	
949 (Приклад 49)	Me	nCl-Bzl	H	H	H
939 (Приклад 40)	Me	nCl-Bzl	H	C=O	
947 (Приклад 47)	Me	nCl-Bzl	H	C(CH ₃) ₂	
937 (Приклад 38)	Me	Cbz	Cbz	C=O	
943 (Приклад 44)	Me	Cbz	Cbz	C(CH ₃) ₂	
935 (Приклад 36)	морфолін		H	C=O	
932 (Приклад 33)	морфолін		Ac	C=O	
953 (Приклад 53)	морфолін		H	C(CH ₃) ₂	
952 (Приклад 52)	морфолін		Ac	C(CH ₃) ₂	
954 (Приклад 54)	морфолін		H	H	H

Таблиця 5



Сполука № (ЕМ) (Приклад №)	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	D
906 (Приклад 7)	Me	Me	H	H	O
907 (Приклад 8)	Me	Me	H	H	N-OH
908 (Приклад 9)	Me	Me	H	H	H, OH
909 (Приклад 10)	Me	Me	H	H	

Особливо переважними сполуками є (1) 9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид, (2) де(3'-N-метил)-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид, (3) де(3'-N-метил)-3'-N-бензил-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид, (4) біс-де(3'-N-метил)-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид, (5) біс-де(3'-N-метил)-біс-(3'-N-бензил)-

9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид, (6) де(3'-N-метил)-3'-N-(п-хлорбензил)-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид, (7) де[12-(1-гідроксипропіл)]-9-дигідро-12-оксо-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид, (8) де[12-(1-гідроксипропіл)]-9-дигідро-12-гідроксиоксим-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид, (9) де[12-(1-

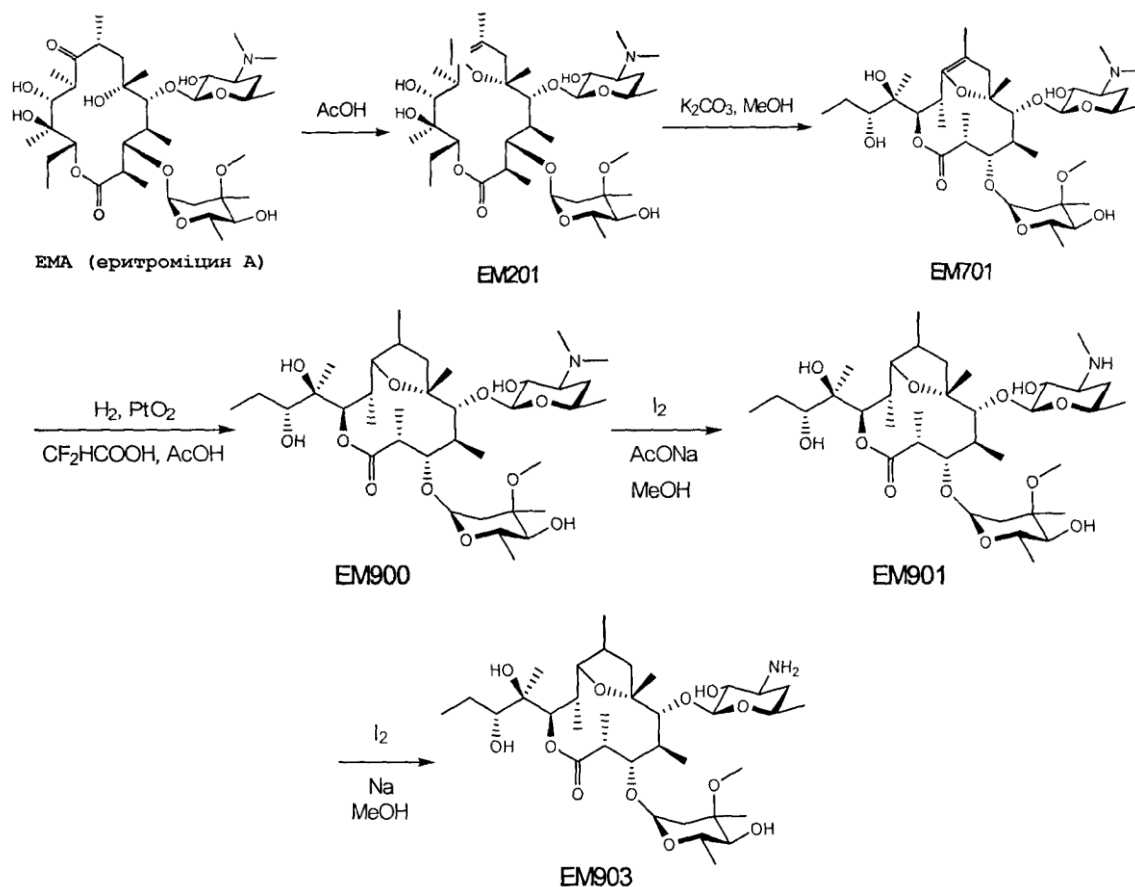
гідроксипропіл)]-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид, (10) 12,13-епокси-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид, (11) де(3'-О-кладинозил)-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид, (12) 4", 13-О-діацетил-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид, (13) 2'-О-ацетил-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид, (14) де(3'-диметиламіно)-3'-морфоліно-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид, (15) 2'-О-ацетил-де(3'-О-кладинозил)-9-дигідро-3-кето-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-карбонат, (16) де(3'-О-кладинозил)-9-дигідро-3-кето-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-карбонат, (17) де(3'- N -метил)-3'- N (п-хлорбензил)-де(3'-О-кладинозил)-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид, (18) 2'-О-ацетил-де(3'-О-кладинозил)-9-дигідро-3-кето-де(3'-диметиламіно)-3'-морфоліно-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-карбонат, (19) де(3'-О-кладинозил)-9-дигідро-3-кето-де(3'-диметиламіно)-3'-морфоліно-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-карбонат, (20) де(3'- N -метил)-2'-О-3'- N -біс(бензилоксикарбоніл)-де(3'-О-кладинозил)-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-карбонат, (21) де(3'- N -метил)-3'- N -(п-хлорбензил)-де(3'-О-кладинозил)-9-дигідро-3-кето-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-карбонат, (22) де(3'-О-кладинозил)-9-дигідро-де(3'-диметиламіно)-3'-морфоліно-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-карбонат, (23) де(3'- N -метил)-3'- N -(п-хлорбензил)-де(3'-О-кладинозил)-9-

дигідро-3-кето-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-ізопропіліден ацеталь, і (24) де(3'- N -метил)-3'- N -(п-хлорбензил)-де(3'-О-кладинозил)-9-дигідро-3-кето-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид.

Наступними переважними сполуками є де(3'- N -метил)-3'- N -(п-хлорбензил)-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид, де(3'-диметиламіно)-3'-морфоліно-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид, і де(3'- N -метил)-3'- N -(п-хлорбензил)-де(3'-О-кладинозил)-9-дигідро-3-кето-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-карбонат.

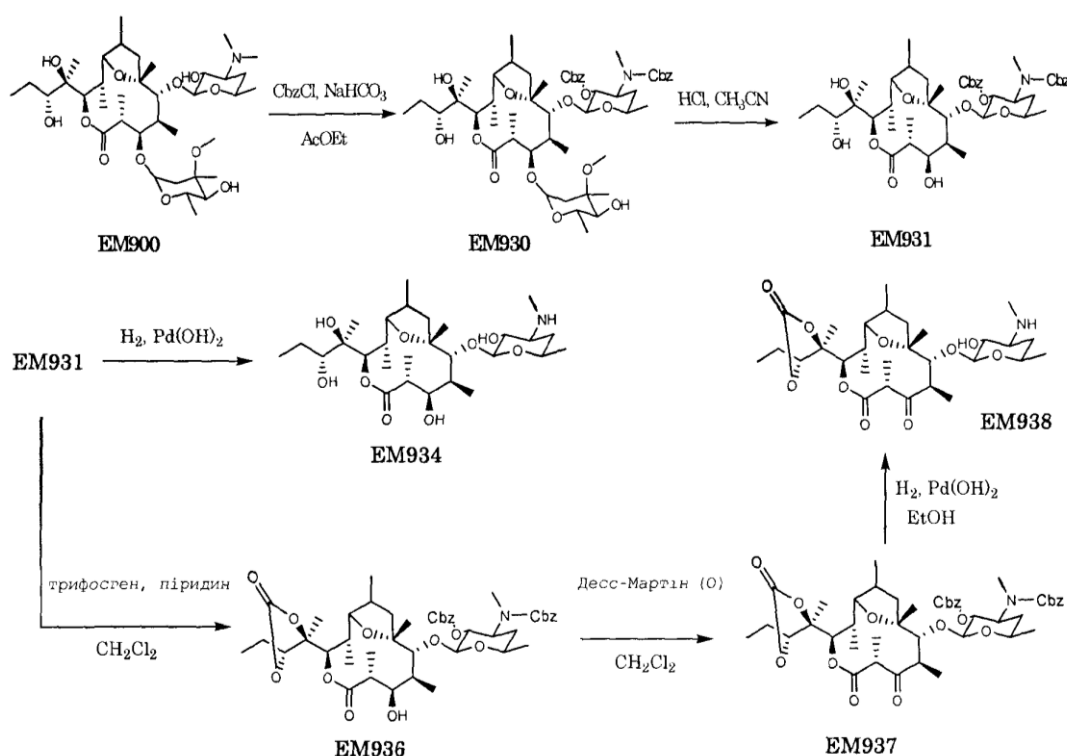
Спосіб одержання сполуки представленого винаходу спеціально не обмежується, наприклад, вони можуть бути одержані згідно з наступними методиками і їм подібними. Крім того, Приклади представленого опису більш конкретно розкривають способи переважних сполук представленого винаходу. Середній спеціаліст в цій галузі може одержати будь-яку сполуку представленого винаходу з посиланням на наступні загальні роз'яснення і специфічні роз'яснення Прикладів, і прийнятим чином модифікувати або змінити вихідні матеріали, умови реакції, реагенти реакції і їм подібні, коли необхідно.

Наприклад, сполуки представлені приведеною вище формулою [I], сполука, де А є атом водню і В є група представлена приведеною вище формулою [II], можна одержати згідно із методикою показаною на наступній схемі.



Тобто, згідно з посиланнями (а) I.O. Kibwage, R. Busson, G. Janssen, J. Hoogmartens, H. Vanderhaeghe, Translactonization of Erythromycins, J. Org. Chem., 52, 990-996, 1987, (b) H.A. Kirst, J.A. Wind, J.W. Paschal, Синтез Ring-Constructed Derivatives of Erythromycin, J. Org. Chem. 52, 4359-4362, 1987, еритроміцин А обробляли льодяною оцтовою кислотою одержуючи 8,9-ангідроеритроміцин А 6,9-гемікеталь (ЕМ201). Після цього, сполуку нагрівали із зворотнім холодильником в присутності карбонату калію в метанолі одержуючи 8,9-ангідро-псевдоеритроміцин А 6,9-гемікеталь (ЕМ701).

Потім, проводять каталітичне гідрування використовуючи оксид платини і дифтороцтову кислоту в оцтовій кислоті одержуючи 9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид (ЕМ900).



Особливо, згаданий вище 9-дигідропсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид (ЕМ900), як вихідний матеріал, обробляють бензилоксикарбонілхлоридом одержуючи де(3'- N -метил)-2'-O-3'- N -біс(бензилоксикарбоніл)-9-дигідропсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид (ЕМ930), який потім обробляють хлорводневою кислотою в ацетонітрилі одержуючи де(3'- N -метил)-2'-O-3'- N -біс(бензилоксикарбоніл)-де(3-О-кладинозил)-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид (ЕМ931). Згаданий вище ЕМ931 піддають каталітичному гідруванню використовуючи гідроксид паладію одержуючи де(3-О-кладинозил)-де(3'- N -метил)-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид (ЕМ934). ЕМ931 обробляють трифосфеном в піридині одержуючи де(3'- N -метил)-2'-O-3'- N -біс(бензилоксикарбоніл)-де(3-О-кладинозил)-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-

Потім, сполуку обробляють йодом і ацетатом натрію одержуючи де(3'- N -метил)-9-дигідропсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид (ЕМ901), який потім обробляють йодом і метоксидом натрію одержуючи біс-де(3'- N -метил)-9-дигідропсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид (ЕМ903).

Використовуючи приведені вище ЕМ901 або ЕМ903, можна синтезувати, використовуючи різні методики алкілювання, ацилювання і їм подібні, різні похідні, які є сполуками представленого винаходу, такі як де(3'- N -метил)-3'- N -бензил-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид (ЕМ902).

З іншого боку, якщо сполука представлена приведеною вище формулою [I], можна одержати сполуку, де А і В в комбінації дають =O, або А є атом водню і В є гідроксильна група, наприклад, згідно з методикою показаною на наступній схемі.

карбонат (ЕМ936), який потім окислюють реагентом Десса-Мартіна одержуючи де(3'- N -метил)-2'-O-3'- N -біс(бензилоксикарбоніл)-де(3-О-кладинозил)-9-дигідро-3-кетопсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-карбонат (ЕМ937), який потім піддають каталітичному гідруванню використовуючи гідроксид паладію одержуючи де(3-О-кладинозил)-де(3'- N -метил)-9-дигідро-3-кетопсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-карбонат (ЕМ938).

Використовуючи згаданий вище ЕМ934, ЕМ938 або їм подібні, синтезують різноманітні похідні використовуючи реакції алкілювання, ацилювання і їм подібні, які є сполуками представленого винаходу, такі як де(3'- N -метил)-3'- N -(п-хлорбензил)-де(3-О-кладинозил)-9-дигідропсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид (ЕМ925).

Прикладами фармацевтично прийнятної солі, що може бути утворена із сполукою представлено-го винаходу є солі неорганічних кислот, такі як гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, сульфат, нітрат, фосфат і їм подібні, солі органічних кислот, такі як сукцинат, фумарат, ацетат, метансульфонат, толуолсульфонат і їм подібні, солі лужних металів, такі як сіль натрію, сіль калію і їм подібні, солі лужноземельних металів, такі як сіль магнію, сіль кальцію і їм подібні, солі амонію, такі як сіль амонію, сіль алкіламонію і т.і. і їм подібні.

Крім того, сольвати згаданої вище сполуки або її фармацевтично прийнятної солі також охоплюються представленим винаходом. Прикладами розчинника є вода, метанол, етанол, ізопропанол, ацетон, етилацетат і їм подібні.

Оскільки сполука представлено-го винаходу і її фармацевтично прийнята сіль проявляє надзвичайну протизапальну дію у ссавців, включаючи людину, таких як велика рогата худоба, коні, собаки, миші, щури і їм подібні, вона може переважно використовуватись для профілактики або лікування запальних захворювань. Прикладами підходящих захворювань є запальне захворювання кишечника (IBD), таке як хвороба Крона, виразковий коліт і їм подібні, хронічні обструктивні легеневі захворювання (COPD), хронічний бронхіт, респіраторне захворювання, муковісцидоз, дифузивний панбронхіоліт (DPB), пневмонія, пневмофіброз, синусит, бронхоектаз, синобронхіальний синдром, інтерстиціальна пневмонія (пневмоніт), ексудативний отит середнього вуха, псоріаз, поллакіурія, інтерстиціальний цистит і їм подібні.

Як активний інгредієнт фармацевтичного агента представлено-го винаходу, може бути використаний один або більша кількість речовин, що вибирають із згаданих вище сполук і їх солей, також як і їх гідратів і сольватів. Шлях введення фармацевтичного агента представлено-го винаходу спеціально не обмежується і агент може бути введений перорально або парентерально. Як фармацевтичний агент представлено-го винаходу, згадана вище речовина може бути безпосередньо введена пацієнтам. Однак, переважно, її слід вводити як рецептуру у формі фармацевтичної композиції, що містить активний інгредієнт і фармакологічно і фармацевтично прийнятну добавку. Як фармакологічно і фармацевтично прийнятну добавку можна згадати, наприклад, екціпієнт, дезінтегрант або помічник дезінтегранта, зв'язувальний агент, покривний агент, фарбник, розріджувач, основу, солюбілізатор або помічник солюбілізатора, ізотонічний агент, регулятор pH, стабілізатор, пропелант, адгезив і їм подібні. Прикладами рецептури придатної для перорального введення є таблетка, капсула, порошок, мілка гранула, гранула, рідина, сироп і їм подібні, і прикладами рецеп-

тури придатної для парентерального введення є ін'єкція, внутрішньовенна рідина, мазь, крем, підшкірний абсорбер, краплі для очей, крапля для вух, інгальянт, супозиторій і їм подібні. Однак, форма рецептури не обмежується цим.

Рецептура придатна для перорального введення може містити, як добавки, наприклад, екціпієнт, такий як глюкоза, лактоза, D-маніт, крохмаль, кристалічну целюлозу і їм подібні; дезінтегрант або помічник дезінтегранта, такий як карбоксиметилцелюлоза, крохмаль, кальцій карбоксиметилцелюлоза і їм подібні; зв'язувальний агент, такий як гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, полівінілпіролідон, желатин і їм подібні; змащувальний агент, такий як стеарат магнію, тальк і їм подібні; основу, таку як гідроксипропілметилцелюлоза, цукроза, поліетиленгліколь, желатин, каолін, гліцерин, очищена вода, твердий жир і їм подібні. Рецептура придатна для ін'єкції або внутрішньовенна рідина може містити добавки для рецептури, такі як солюбілізатор або помічник солюбілізатора здатний забезпечувати водну ін'єкцію або ін'єкцію, що розчиняється, коли використовується (наприклад, дистильована вода для ін'єкції, салін, пропіленгліколь і їм подібні); ізотонічний агент (наприклад, глюкоза, хлорид натрію, D-маніт, гліцерин і їм подібні); регулятор pH (наприклад, неорганічна кислота, органічна кислота, неорганічна або органічна основа, і т.і.); і їм подібні.

В той час як доза фармацевтичного агента представлено-го винаходу буде прийнятно змінюватись в залежності від виду захворювання, що лікується, об'єкту профілактики або лікування, показників пацієнта, таких як вік, вага тіла, симптоми і їм подібні, добова доза для дорослої людини загалом становить приблизно 0,05 - 500 мг активного інгредієнту при пероральному введенні. Загалом, згадана вище доза може вводиться однією або декількома порціями на день або може вводиться кожні декілька днів. Коли включені два або більше видів активних інгредієнтів, загальна кількість попадає в межі цього інтервалу.

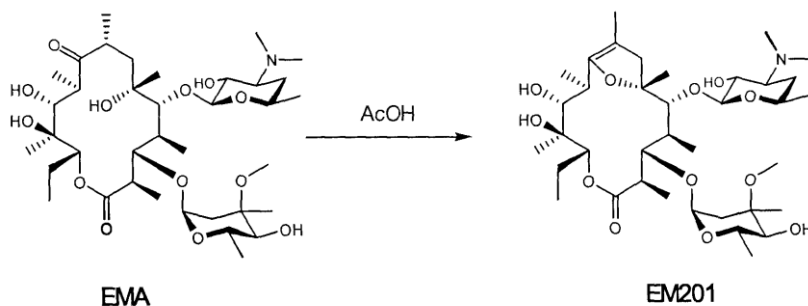
Приклади

Представлений винахід розкривається більш детально в наступних Прикладах синтезу вихідного матеріалу, Прикладах, Експериментальних прикладах і Прикладах рецептур, які не повинні трактуватись як обмеження. Всі публікації приведені в представлено-му винаході включені у всій своїй повноті як посилання. Якщо не вказано інше, реагенти, пристрої і матеріали, що використовуються в представлено-му винаході, є комерційно доступними.

Приклад синтезу вихідного матеріалу 1

Синтез 8,9-ангідроеритроміцин А 6,9-гемікеталю (EM201)

26



Розчин (710,0 мл) ЕМА (еритроміцин А; 104,4 г, 16,90 ммоль) в льодяній оцтовій кислоті перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г і повільно до нейтралізації розчину додавали водний розчин NaHCO_3 . Реакційну суміш екстрагували CHCl_3 і органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (99,30 г). Одержаний неочищений продукт розчиняли в CHCl_3 (250 мл) і

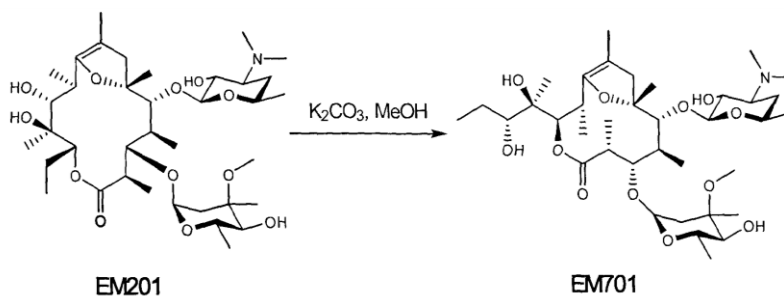
розчин перекристалізували додаючи гексан (50 мл) одержуючи ЕМ201 (74,50 г, 71%) як білий порошок.

FM201

Rf=0,63 (CHCl₃:MeOH:NH₄OH вод=15:1:0,2)

Приклад синтезу вихідного матеріалу 2

Синтез 8,9-ангідропсевдоеритроміцин А 6,9-гемікеталю (EM701)



До розчину (150,0 мл) EM201 (7,600 г, 10,60 ммоль) в MeOH додавали K_2CO_3 (1,400 г, 10,60 ммоль) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 2 г. Після охолодження до кімнатної температури, розчинник упарювали і залишок розчиняли у водному розчині $NaHCO_3$. Реакційну суміш екстрагували $CHCl_3$ і органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (9,300 г). Одержаний неочищений продукт відо-

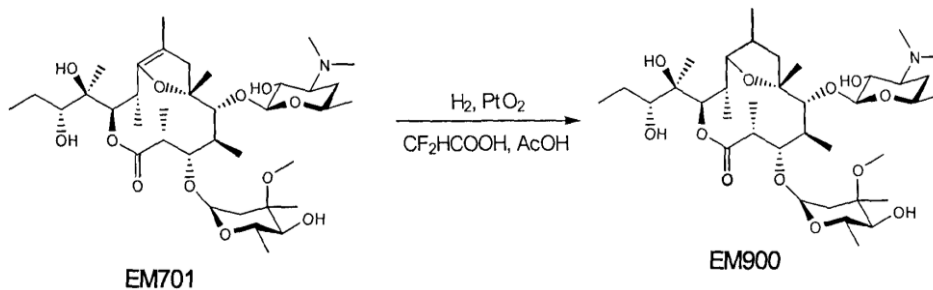
кремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=10:0,5:0,01-10:1:0,05) одержуючи EM701 (5.900 г, 78%) як білий порошок.

EM701

Rf=0,47(CHCl₃:MeOH:NH₄OH вод=15:1:0,2)

Приклад 1

Синтез 9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM900)



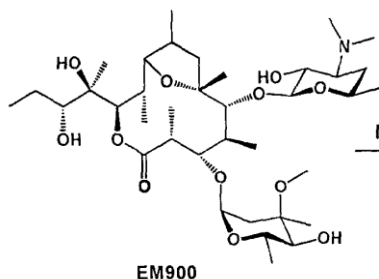
До оцтової кислоти (AcOH ; 7,000 мл) додавали PtO_2 (476,2 мг, 2,100 ммоль) і CF_3HCOOH (299,0 мкл, 4,750 ммоль) і суміш перемішували в атмосфері H_2 при 5 атм і кімнатній температурі протягом 1 г. Додавали розчин (7,000 мл) EM701 (1,000 г, 1,400 ммоль) в AcOH і суміш перемішували в атмосфері H_2 при 5 атм і кімнатній температурі протягом 4 г. Потім додавали $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{NH}_4$ (7,000 г),

суміш перемішували і фільтрували і фільтрат концентрували. Концентрований розчин екстрагували CHCl_3 і екстракт промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 і розсоллом. Промитий органічний шар сушили над Na_2SO_4 , залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (968,4 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою

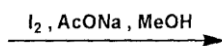
колонкової флеш хроматографії
(CHCl₃:MeOH:NH₄OH вод=50:1:0,02-30:1:0,02)
одержуючи EM900 (767,7 мг, 76%) як білий порошок.

EM900

Rf=0,53(CHCl₃:MeOH:NH₄OH вод=15:1:0,2);



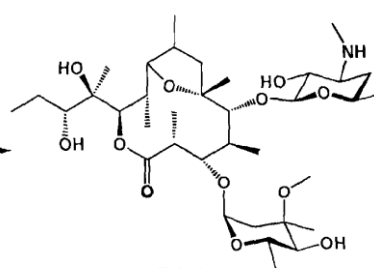
EM900



BP-MC m/z:718,4767[M+H]⁺, Розраховано для
C₃₇H₆₈NO₁₂:718,4742[M+H]

Приклад 2

Синтез де(3'-М-метил)-9-дигідро-
псевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM901)



EM901

До розчину EM900 (706,3 мг, 0,984 ммоль) в метанолі (MeOH) (9,840 мл) додавали ацетат натрію (AcONa; 403,6 мг, 4,920 ммоль), I₂ (499,5 мг, 1,968 ммоль) і насичений розчин NaHCO₃ і суміш перевіряли на основність використовуючи універсальний індикатор і перемішували при 50°C протягом 20 хв. Після перемішування, додавали Na₂S₂O₃ (400,0 мг) і суміш охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш екстрагували CHCl₃. Після промивання змішаним розчином розсолу і NH₄OH вод, органічний шар сушили над Na₂SO₄. Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (700,0 мг).

Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії (CHCl₃:MeOH:NH₄OH вод=100:1:0,1-30:1:0,1) одержуючи EM901 (546,5 мг, 79%) як білий порошок.

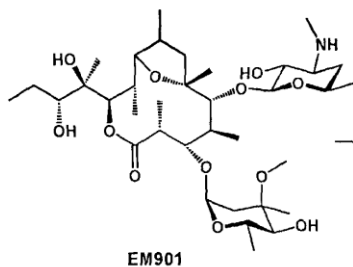
EM901

Rf=0,53(CHCl₃:MeOH:NH₄OH вод=10:1:0,2)

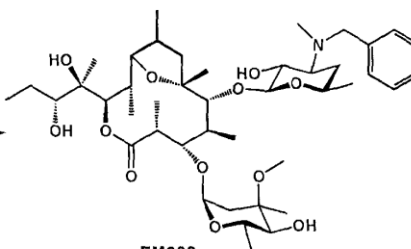
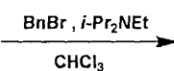
BP-MC m/z:704,4615[M+H]⁺, Розраховано для
C₃₆H₆₆NO₁₂:704,4585[M+H]

Приклад 3

Синтез де(3'- N -метил)-3'- N -бензил-9-
дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM902)



EM901



EM902

До розчину (850,0 мкл) EM901 (60,00 мг, 0,0852 ммоль) в CHCl₃ додавали діізопропілетиламін (i-Pr₂NEt; 74,00 мкл, 0,426 ммоль) і бензилбромід (BnBr; 51,00 мкл, 0,426 ммоль) і суміш перемішували в атмосфері Ar при кімнатній температурі протягом 1 г. Після перемішування, додавали насичений розчин Na₂S₂O₃ (10,00 мл) і суміш екстрагували CHCl₃. Після промивання насиченим розчином Na₂S₂O₃, насиченим водним розчином NH₄Cl і розсоллом, органічний шар сушили над Na₂SO₄. Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт

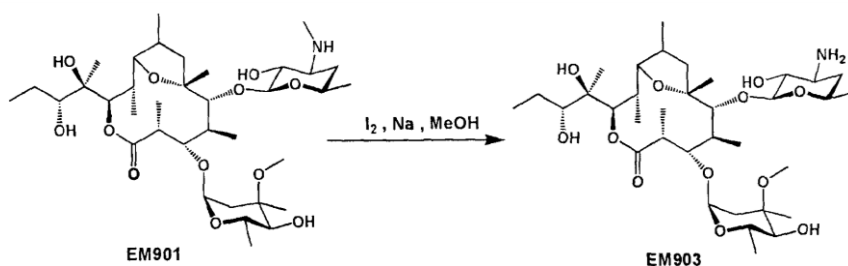
(70,10 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії (CHCl₃:MeOH:NH₄OH вод=100:1:0,1) одержуючи EM902 (62,30 мг, 92%) як білий порошок.

EM902

BP-MC m/z:794,5073[M+H]⁺, Розраховано для
C₄₃H₇₂NO₁₂:794,5055[M+H]

Приклад 4

Синтез біс-де(3'-N-метил)-9-дигідро-
псевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM903)



Розчин (15,80 мл) Na (21,80 мг, 0,9480 ммоль) в MeOH охолоджували до 0°C, додавали EM901 (111,5 мг, 0,1580 ммоль) і I₂ (200,5 мг, 0,7900 ммоль) і суміш перемішували в атмосфері Ar при 0°C протягом 40 хв. Після перемішування, додавали Na₂S₂O₃ (100,0 мг) і суміш нагрівали до кімнатної температури. Реакційну суміш екстрагували CHCl₃. Після промивання змішаним розчином розсолу і NH₄OH вод, органічний шар сушили над Na₂SO₄. Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (100,0 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і

очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії (CHCl₃:MeOH:NH₄OH вод=100:1:0,1-10:1:0,1) одержуючи EM903 (98,40 мг, 90%) як білий порошок.

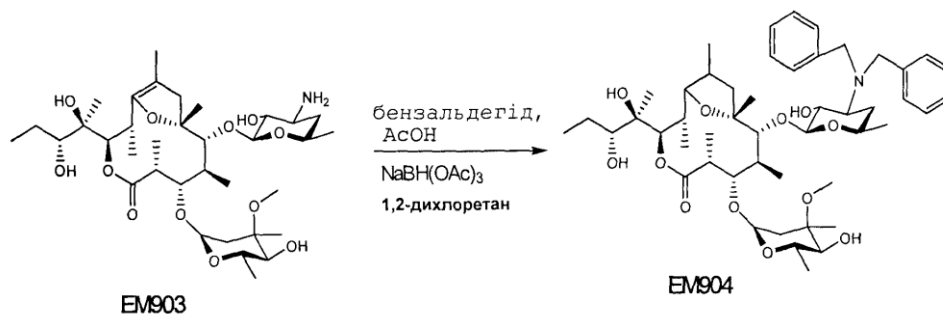
EM903

R_f=0,43(CHCl₃:MeOH:NH₄OH вод=10:1:0,2)

BP-MC m/z:690,4431[M+H]⁺, Розраховано для C₃₅H₆₄NO₁₂:690,4429[M+H]

Приклад 5

Синтез біс-де(3'- N -метил)-біс-(3'- N -бензил)-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM904)



В атмосфері Ar, розчин (580,0 мкл) EM903 (20,00 мг, 0,0290 ммоль) в 1,2-дихлоретані охолоджували до 0°C, додавали бензальдегід (3,100 мкл, 0,0300 ммоль), АсОН (2,500 мкл, 0,0440 ммоль) і NaBH(OAc)₃ (9,300 мг, 0,0440 ммоль) і суміш перемішували при 0°C протягом 2,5 г. Після перемішування, додавали бензальдегід (14,80 мкл, 0,1430 ммоль), АсОН (8,300 мкл, 0,1460 ммоль) і NaBH(OAc)₃ (31,00 мг, 0,1460 ммоль) і суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 1 г. Після перемішування, додавали насичений розчин NaHCO₃ (7,000 мл) і суміш екстрагували CHCl₃. Після промивання насиченим розчином NaHCO₃ і розсоллом, органічний

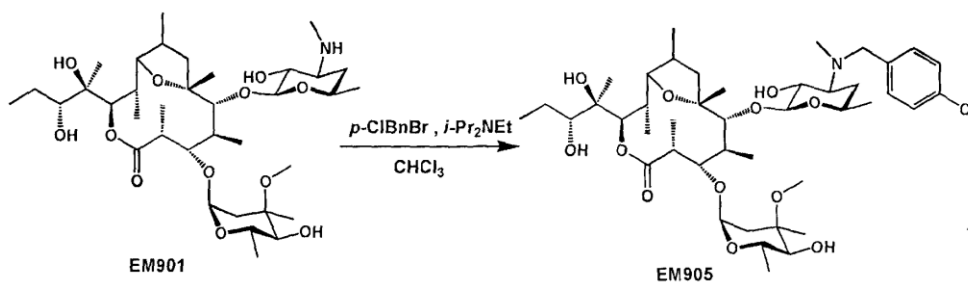
шар сушили над Na₂SO₄. Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (23,00 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії (CHCl₃:MeOH:NH₄OH вод=100:1:0,1-50:1:0,1) одержуючи EM904 (15,80 мг, 63%) як білий порошок.

EM904

BP-MC m/z:870,5385[M+H]⁺, Розраховано для C₄₉H₇₆NO₁₂:870,5368[M+H]

Приклад 6

Синтез де(3'- N -метил)-3'- N -(п-хлорбензил)-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM905)



До розчину (280,0 мкл) EM901 (20,00 мг, 0,0280 ммоль) в CHCl_3 додавали $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (24,40 мкл, 0,14 ммоль) і $p\text{-ClBnBr}$ (p -хлорбензилбромід: 28,80 мг, 0,1400 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері N_2 при кімнатній температурі протягом 2 г. Після перемішування, додавали насичений розчин $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (7,000 мл) і суміш екстрагували CHCl_3 . Після промивання насиченим розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, насиченим розчином NH_4Cl і розсоллом, органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (24,10 мг). Одержаний не-

очищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3\text{:MeOH:NH}_4\text{OH}$ вод=100:1:0,1) одержуючи EM905 (21,60 мг, 93%) як білий порошок.

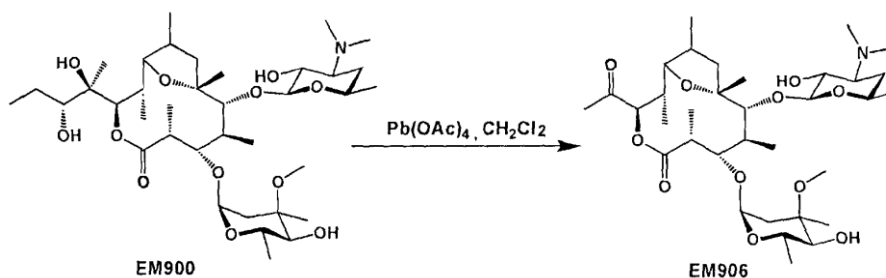
EM905

$R_f=0,59(\text{CHCl}_3\text{:MeOH:NH}_4\text{OH}$ вод=30:1:0,2)

BP-MS m/z : 828,4657 $[\text{M}+\text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_{43}\text{H}_{71}\text{NO}_{12}\text{Cl}$: 828,4665 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 7

Синтез де[12-(1-гідроксипропіл)]-9-дигідро-12-оксо-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM906)



В атмосфері N_2 , розчин (14,00 мл) EM900 (301,4 мг, 0,420 ммоль) в CH_2Cl_2 охолоджували до 0°C , додавали Pb(OAc)_4 (300,0 мг, 0,6720 ммоль) і суміш перемішували при 0°C протягом 3 г. Після перемішування, додавали насичений розчин NaHCO_3 (25,00 мл) і суміш екстрагували CHCl_3 . Після промивання насиченим розчином NaHCO_3 і розсоллом, органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (305,0 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і

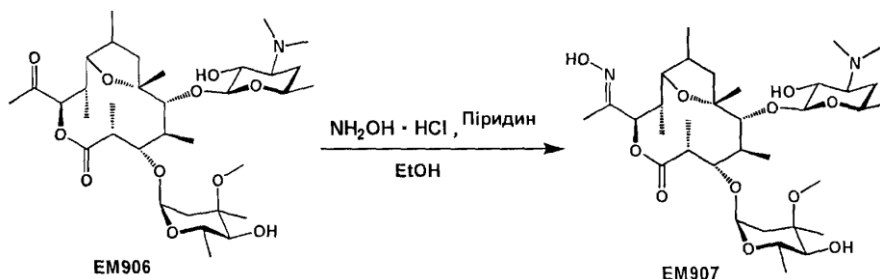
очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3\text{:MeOH:NH}_4\text{OH}$ вод=100:1:0,1-50:1:0,1) одержуючи EM906 (154,7 мг, 56%) як білий порошок.

EM906

BP-MS m/z : 658,4172 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Розраховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{60}\text{NO}_{11}$: 658,4166 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 8

Синтез де[12-(1-гідроксипропіл)]-9-дигідро-12-гідроксиоксим-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM907)



В атмосфері N_2 , розчин (1,100 мл) EM906 (147,6 мг, 0,2250 ммоль) в EtOH охолоджували до 0°C , додавали $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (48,00 мг, 0,6750 ммоль), по краплям додавали піридин (1,1 мл, 13,60 ммоль) і суміш перемішували при 0°C протягом 4 г. Після перемішування, додавали насичений розчин NaHCO_3 (5 мл) і суміш екстрагували CHCl_3 . Органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (162,0 мг). Одержаний не-

очищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3\text{:MeOH:NH}_4\text{OH}$ вод=30:1:0,1-10:1:0,1) одержуючи EM907 (140,4 мг, 93%) як білий порошок.

EM907

BP-MS m/z : 673,4256 $[\text{M}+\text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{61}\text{N}_2\text{O}_{11}$: 673,4275 $[\text{M}+\text{H}]$

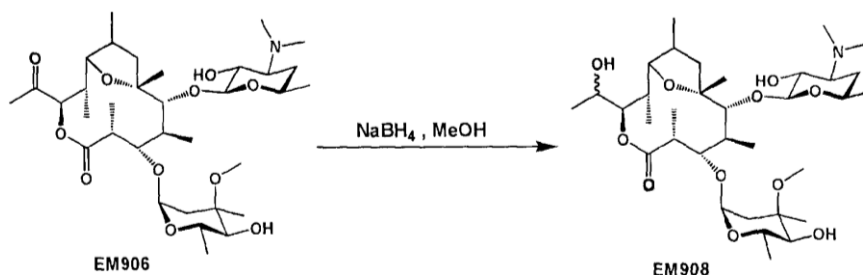
Приклад 9

Синтез де[12-(1-гідроксипропіл)]-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM908)

33

94065

34



EM906

EM908

В атмосфері N_2 , розчин (3,000 мл) EM906 (39,00 мг, 0,0593 ммоль) в MeOH охолоджували до -78°C , додавали NaBH_4 (22,40 мг, 0,5930 ммоль), і суміш перемішували при -78°C протягом 1,5 г. Після перемішування, суміш нагрівали до кімнатної температури і розводили CHCl_3 , додавали розсіл (30,00 мл) і суміш екстрагували CHCl_3 . Після промивання водою, органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (40,30 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і

очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=30:1:0,1-10:1:0,1) одержуючи EM908 (30,80 мг, 79%) як білий порошок.

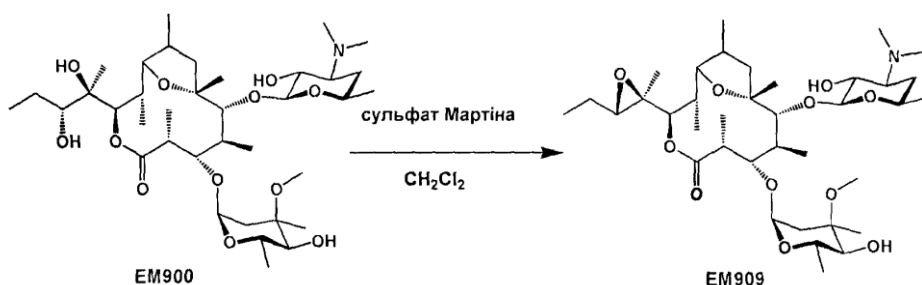
EM908

BP-MS m/z :660,4319 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Розраховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{62}\text{NO}_{11}$:660,4323 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 10

Синтез

12,13-епокси-9-дигідропсевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM909)



EM900

EM909

В атмосфері N_2 , до розчину (1,500 мл) EM900 (106,8 мг, 0,1490 ммоль) в CH_2Cl_2 додавали сульфат Мартіна (250,0 мг, 0,3720 ммоль) і суміш перемішували протягом 1,0 г. Після перемішування, додавали сульфат Мартіна (50,00 мг, 0,0740 ммоль) і суміш перемішували протягом 0,5 г. Після перемішування, додавали насичений розчин NaHCO_3 (5,000 мл) і суміш екстрагували CHCl_3 . Після промивання розсоллом, органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений про-

дукт (110,0 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=40:1:0,1-10:1:0,1) одержуючи EM909 (34,60 мг, 33%) як білий порошок.

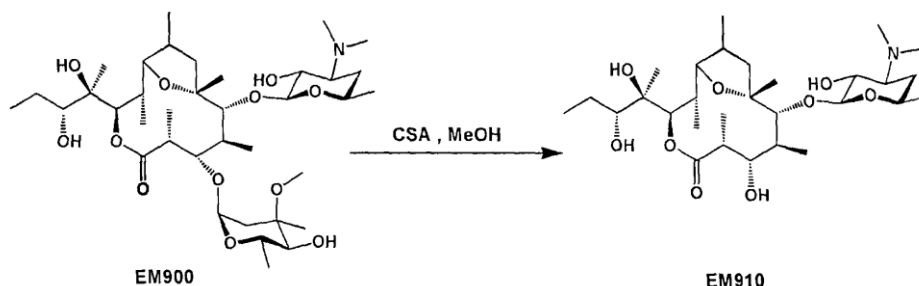
EM909

BP-MS m/z :700,4655 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Розраховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{62}\text{NO}_{11}$:700,4636 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 11

Синтез

де(3-О-кладинозил)-9-дигідропсевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM910)



EM900

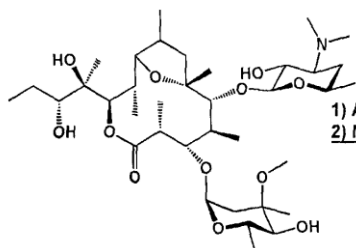
EM910

До розчину (1,390 мл) EM900 (100,0 мг, 0,1390 ммоль) в MeOH додавали CSA (камфорсульфонова кислота: 48,60 мг, 0,2090 ммоль) і суміш перемішували протягом 3 г. Після перемішування, додавали насичений розчин NaHCO_3 (10,00 мл) і

суміш екстрагували CHCl_3 . Після промивання розсоллом, органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (99,00 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за

допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=50:1:0,1-10:1:0,1) одержуючи EM910 (18,70 мг, 24%) як білий порошок.

EM910



EM900

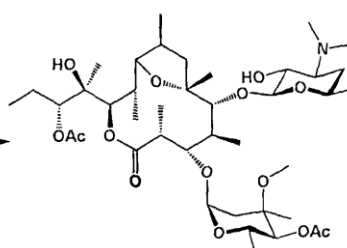
1) Ac_2O , DMAP Піридин
2) MeOH

BP-МС m/z :560,3813 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Розраховано для $\text{C}_{29}\text{H}_{54}\text{NO}_9$:560,3799 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 12

Синтез

4'',13-О-діацетил-9-дигідропсевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM911)



EM911

В атмосфері N_2 , до розчину (1,390 мл) EM900 (100,0 мг, 0,1390 ммоль) в піридині додавали DMAP (4-(N,N-диметиламіно)піридин: 1,698 мг, 0,0139 ммоль) і Ac_2O (78,69 мкл, 0,8340 ммоль), і суміш перемішували протягом 1 г. Після перемішування, додавали DMAP (1,698 мг, 0,0139 ммоль) і Ac_2O (78,69 мкл, 0,8340 ммоль) і суміш перемішували протягом 2 г. Після перемішування, додавали 10% розчин лимонної кислоти (10,00 мл) і суміш екстрагували AcOEt . Після промивання насиченим розчином NaHCO_3 , органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (120,0 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=50:1:0,1) одержуючи кінцевий продукт (116,0

мг) як білий порошок. Розчин (1,390 мл) цього кінцевого продукту (116,0 мг) в MeOH перемішували при 50°C протягом 12 г. Після перемішування, розчин концентрували одержуючи неочищений продукт (117,1 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=50:1:0,1-10:1:0,1) одержуючи EM911 (104,5 мг, 94%) як білий порошок.

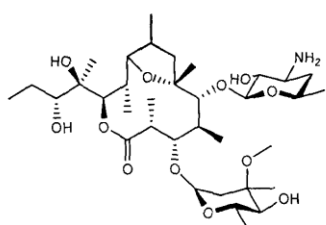
EM911

BP-МС m/z :802,4973 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Розраховано для $\text{C}_{41}\text{H}_{72}\text{NO}_{14}$:802,4953 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 13

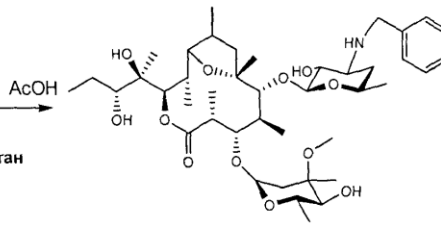
Синтез

біс-де(3'-N-метил)-3'-N-бензил-9-дигідропсевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM912)



EM903

бензальдегід,
 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$
1,2-дихлоретан



EM912

В атмосфері Ar , розчин (580,0 мкл) EM903 (20,00 мг, 0,0290 ммоль) в 1,2-дихлоретані охолоджували до 0°C , додавали бензальдегід (3,100 мкл, 0,0300 ммоль), AcOH (2,500 мкл, 0,0440 ммоль) і $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (9,300 мг, 0,0440 ммоль), і суміш перемішували при 0°C протягом 2,5 г. Після перемішування, додавали бензальдегід (14,80 мкл, 0,1430 ммоль), AcOH (8,300 мкл, 0,1460 ммоль) і $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (31,00 мг, 0,1460 ммоль) і суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 1 г. Після перемішування, додавали насичений розчин NaHCO_3 (7,000 мл) і суміш екстрагували CHCl_3 . Після промивання насиченим розчином NaHCO_3 і розсоллом, органічний

шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (23,00 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=100:1:0,1-50:1:0,1) одержуючи EM912 (6,900 мг, 31%) як білий порошок.

EM912

BP-МС m/z :780,4900 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Розраховано для $\text{C}_{42}\text{H}_{70}\text{NO}_{12}$:780,4898 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 14

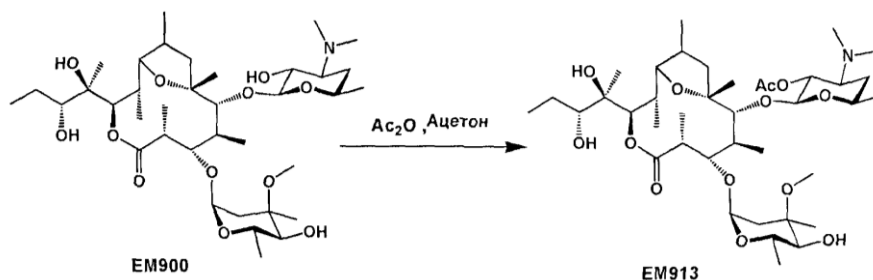
Синтез

2'-О-ацетил-9-дигідропсевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM913)

37

94065

38



В атмосфері N_2 , до розчину (8,950 мл) EM900 (641,9 мг, 0,8950 ммоль) в ацетоні додавали Ac_2O (506,7 мкл, 5,370 ммоль) і суміш перемішували протягом 0,5 г. Після перемішування, додавали насичений розчин NaHCO_3 (100,0 мл) і суміш екстрагували CHCl_3 . Після промивання насиченим розчином NaHCO_3 , органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (670,0 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хромато-

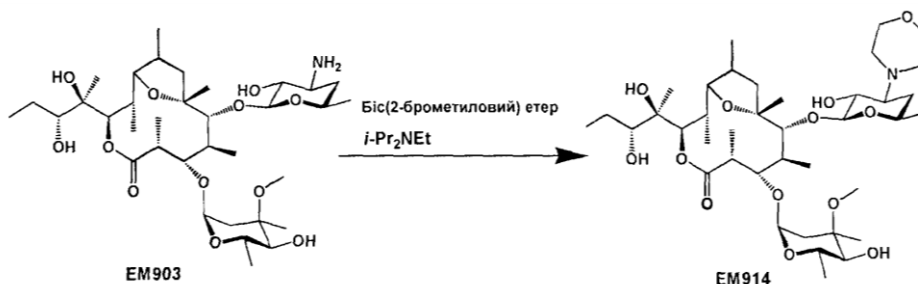
графії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=50:1:0,1-20:1:0,1) одержуючи EM913 (602,3 мг, 89%) як білий порошок.

EM913

BP-MC m/z :760,4879 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Розраховано для $\text{C}_{39}\text{H}_{70}\text{NO}_{13}$:760,4847 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 15

Синтез де(3'-диметиламіно)-3'-морфоліно-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM914)



В атмосфері Ar , до розчину (7,000 мл) EM903 (24,20 мг, 0,0350 ммоль) в CH_3CN додавали $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (61,00 мкл, 0,3500 ммоль) і біс(2-брометилловий) етер (44,00 мкл, 0,3500 ммоль), і суміш перемішували при 80°C протягом 20 г. Після перемішування, додавали $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (61,00 мкл, 0,3500 ммоль) і біс(2-брометилловий) етер (44,00 мкл, 0,3500 ммоль) і суміш перемішували при 80°C протягом 6 г. Після перемішування, додавали насичений розчин $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (7,000 мл) і суміш екстрагували CHCl_3 . Після промивання насиченим розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, насиченим розчином NH_4Cl і розсоллом, органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували

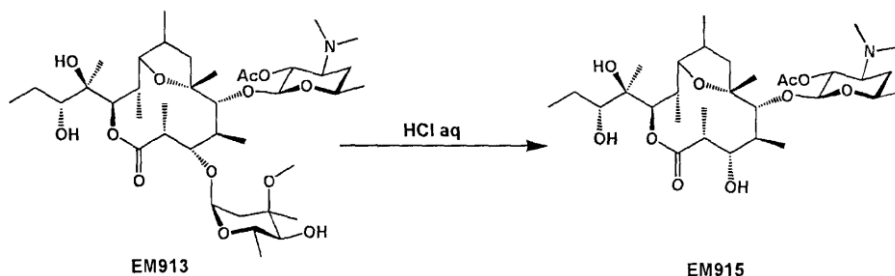
одержуючи неочищений продукт (36,50 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=100:1:0,1-30:1:0,1) одержуючи EM914 (23,60 мг, 89%) як білий порошок.

EM914

$R_f=0,44(\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=30:1:0,2)
BP-MC m/z :760,4885 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Розраховано для $\text{C}_{39}\text{H}_{70}\text{NO}_{13}$:760,4847 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 16

Синтез 2'-О-ацетил-де(3'-О-кладинозил)-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM915)

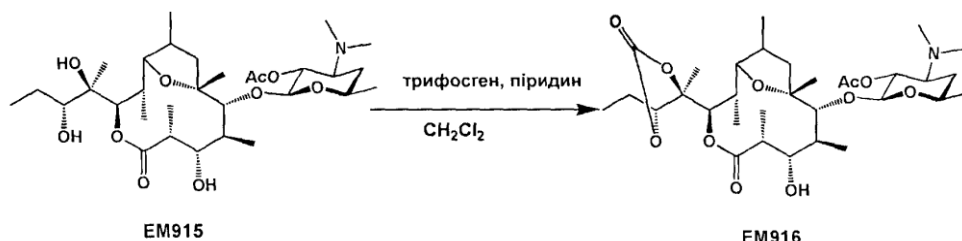


До EM913 (104,5 мг, 0,1380 ммоль) додавали 1,0N HCl вод (1,380 мл) і суміш перемішували протягом 5 г. Після перемішування, додавали насичений розчин NaHCO_3 (20,00 мл) і суміш екстрагува-

ли CHCl_3 . Після промивання розсоллом, органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (91,10 мг). Одержаний неочищений про-

дукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=50:1:0,1-20:1:0,1) одержуючи EM915 (37,60 мг, 46%) як білий порошок.

EM915



В атмосфері N_2 , розчин (1,100 мл) EM915 (32,90 мг, 0,0547 ммоль) в CH_2Cl_2 охолоджували до -78°C , додавали піридин (79,10 мкл, 0,6560 ммоль), по краплям додавали розчин (2,200 мл) трифосгену (32,30 мг, 0,1090 ммоль) в CH_2Cl_2 і суміш перемішували при -78°C протягом 2 г. Після перемішування, додавали піридин (106,2 мкл, 1,312 ммоль) і суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 0,5 г.

Після перемішування, додавали насичений розчин NH_4Cl (15,00 мл) і суміш екстрагували CH_2Cl_2 . Після промивання насиченим розчином NaHCO_3 і розсоллом, органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концент-

BP-MS m/z :602,3899 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Розраховано для $\text{C}_{31}\text{H}_{56}\text{NO}_{10}$:602,3904 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 17

Синтез 2'-О-ацетил-де(3-О-кладинозил)-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-карбонату (EM916)

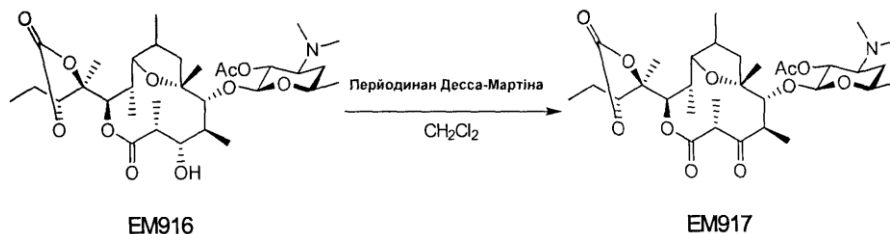
рували одержуючи неочищений продукт (35,00 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=50:1:0,1-10:1:0,1) одержуючи EM916 (25,00 мг, 73%) як білий порошок.

EM916

BP-MS m/z :628,3697 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Розраховано для $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{NO}_{11}$:628,3697 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 18

Синтез 2'-О-ацетил-де(3-О-кладинозил)-9-дигідро-3-кетопсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-карбонату (EM917)



В атмосфері N_2 , до розчину (782,0 мкл) EM916 (24,50 мг, 0,0391 ммоль) в CH_2Cl_2 додавали періодинан Десса-Мартіна (165,8 мг, 0,3910 ммоль) і суміш перемішували протягом 2 г. Після перемішування, додавали періодинан Десса-Мартіна (165,8 мг, 0,3910 ммоль) і суміш перемішували протягом 41 г. Після перемішування, додавали насичений розчин $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (15,00 мл) і суміш екстрагували EtOAc . Після промивання насиченим розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, насиченим розчином NaHCO_3 і розсоллом, органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували

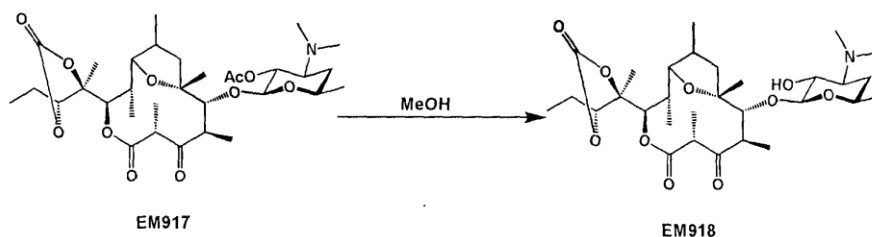
одержуючи неочищений продукт (31,00 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=50:1:0,1) одержуючи EM917 (19,50 мг, 80%) як білий порошок.

EM917

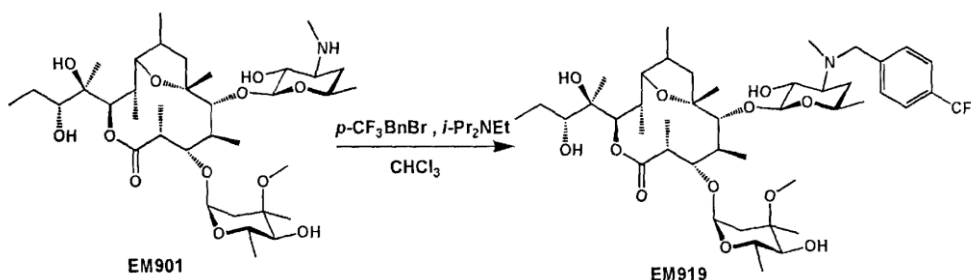
MS m/z :626 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 19

Синтез де(3-О-кладинозил)-9-дигідро-3-кетопсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-карбонату (EM918)



Розчин (225,0 мкл) EM917 (14,10 мг, 0,0225 ммоль) в MeOH нагрівали до 50°C і суміш перемішували протягом 30 г. Після перемішування, суміш концентрували одержуючи неочищений продукт (14,20 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії (CHCl₃:MeOH:NH₄OH вод=30:1:0,1) одержуючи EM918 (12,20 мг, 92%) як білий порошок.

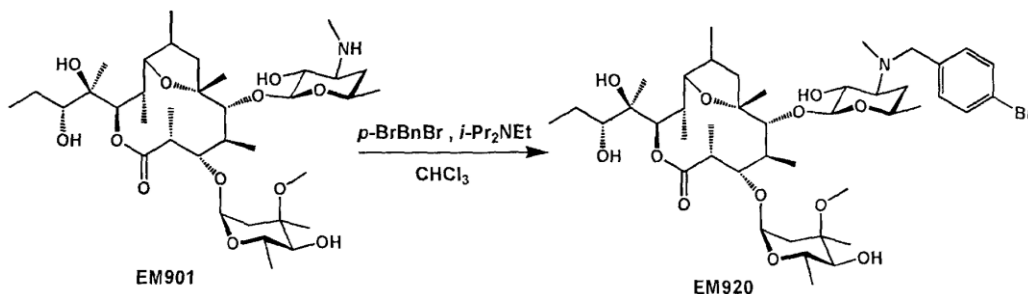


В атмосфері N₂, до розчину (520,0 мкл) EM901 (36,70 мг, 0,0522 ммоль) в CHCl₃ додавали i-Pr₂NEt (45,50 мкл, 0,2610 ммоль) і p-CF₃BnBr (п-трифторметилбензилбромід: 62,40 мг, 0,2610 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Після перемішування, додавали i-Pr₂NEt (45,50 мкл, 0,2610 ммоль) і p-CF₃BnBr (62,40 мг, 0,2610 ммоль) і суміш перемішували протягом 2 г. Після перемішування, додавали насичений розчин Na₂S₂O₃ (10,00 мл) і суміш екстрагували CHCl₃. Після промивання насиченим розчином Na₂S₂O₃, насиченим розчином NH₄Cl і розсоллом, органічний шар сушили над Na₂SO₄.

EM918
BP-MC m/z:584,3452[M+H]⁺, Розраховано для C₃₀H₅₀NO₁₀:584,3435[M+H]
Приклад 20
Синтез де(3'-N-метил)-9-дигідро-3'-N-(п-трифторметилбензил)-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM919)

Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (50,00 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії (CHCl₃:MeOH:NH₄OH вод=100:1:0,1) одержуючи EM919 (33,30 мг, 74%) як білий порошок.

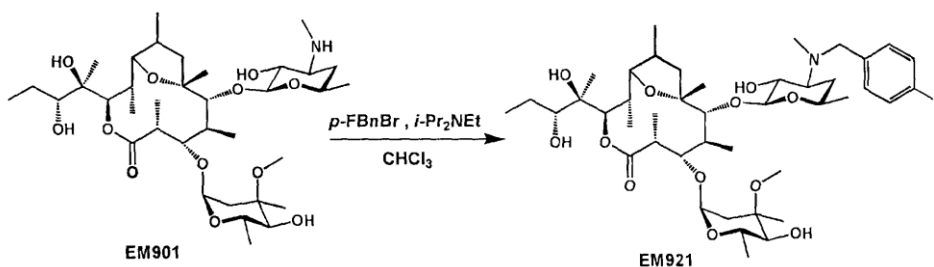
EM919
BP-MC m/z:862,4966[M+H]⁺, Розраховано для C₄₄H₇₁NO₁₂F₃:862,4928[M+H]
Приклад 21
Синтез де(3'-N-метил)-3'-N-(п-бромбензил)-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM920)



В атмосфері N₂, до розчину (574,0 мкл) EM901 (40,40 мг, 0,0574 ммоль) в CHCl₃ додавали i-Pr₂NEt (50,00 мкл, 0,2870 ммоль) і p-BrBnBr (п-бромбензилбромід: 71,70 мг, 0,2870 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Після перемішування, додавали i-Pr₂NEt (50,00 мкл, 0,2870 ммоль) і p-BrBnBr (71,70 мг, 0,2870 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Після перемішування, додавали насичений розчин Na₂S₂O₃ (50,00 мл) і суміш екстрагували CHCl₃. Після промивання насиченим розчином Na₂S₂O₃, насиченим розчином NH₄Cl і розсоллом, органічний шар сушили над

Na₂SO₄. Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (53,00 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії (CHCl₃:MeOH:NH₄OH вод=100:1:0,1) одержуючи EM920 (33,30 мг, 67%) як білий порошок.

EM920
BP-MC m/z:872,4158[M+H]⁺, Розраховано для C₄₃H₇₁NO₁₂Br:872,4160[M+H]
Приклад 22
Синтез де(3'-N-метил)-3'-N-(п-фторбензил)-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM921)



В атмосфері N_2 , до розчину (607,0 мкл) EM901 (42,70 мг, 0,0607 ммоль) в CHCl_3 додавали $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (53,00 мкл, 0,3040 ммоль) і $p\text{-FBnBr}$ (п-фторбензилбромід: 37,90 мкл, 0,3040 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Після перемішування, додавали $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (53,00 мкл, 0,3040 ммоль) і $p\text{-FBnBr}$ (37,90 мкл, 0,3040 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 г. Після перемішування, додавали насичений розчин $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (40,00 мл) і суміш екстрагували CHCl_3 . Після промивання насиченим розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, насиченим розчином NH_4Cl і розсоллом, органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат

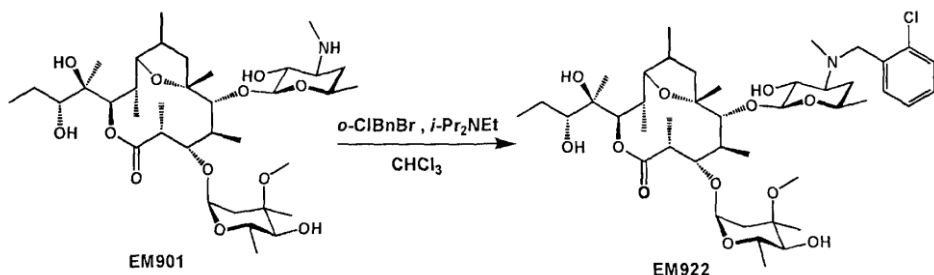
концентрували одержуючи неочищений продукт (50,00 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=100:1:0,1) одержуючи EM921 (42,40 мг, 86%) як білий порошок.

EM921

ВР-МС m/z :812,4985 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Розраховано для $\text{C}_{43}\text{H}_{71}\text{FNO}_{12}$:812,4960 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 23

Синтез де(3'-N-метил)-3'-N-(о-хлорбензил)-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM922)



В атмосфері N_2 , до розчину (597,0 мкл) EM901 (42,00 мг, 0,0597 ммоль) в CHCl_3 додавали $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (77,50 мкл, 0,8960 ммоль) і $o\text{-ClBnBr}$ (104,0 мкл, 0,5970 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Після перемішування, додавали $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (38,80 мкл, 0,2990 ммоль) і $o\text{-ClBnBr}$ (52,00 мкл, 0,2990 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Після перемішування, додавали насичений розчин $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (40,00 мл) і суміш екстрагували CHCl_3 . Після промивання насиченим розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, насиченим розчином NH_4Cl і розсоллом, органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і

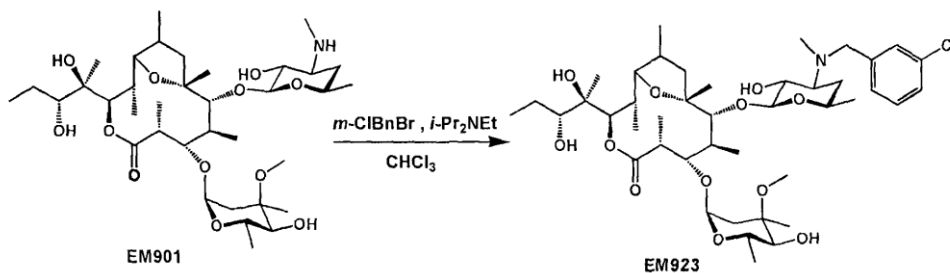
фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (50,00 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=100:1:0,1) одержуючи EM922 (48,60 мг, 98%) як білий порошок.

EM922

ВР-МС m/z :828,4646 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Розраховано для $\text{C}_{43}\text{H}_{71}\text{ClNO}_{12}$:828,4665 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 24

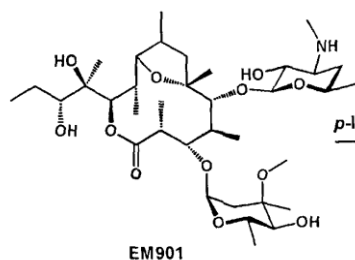
Синтез де(3'-N-метил)-3'-N-(м-хлорбензил)-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM923)



В атмосфері N_2 , до розчину (634,0 мкл) EM901 (44,60 мг, 0,0634 ммоль) в CHCl_3 додавали $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$

(55,20 мкл, 0,3170 ммоль) і $m\text{-ClBnBr}$ (41,60 мкл, 0,3170 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній

температурі протягом 1 г. Після перемішування, додавали $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (55,20 мкл, 0,3170 ммоль) і $m\text{-ClBnBr}$ (41,60 мкл, 0,3170 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Після перемішування, додавали насичений розчин $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (40,00 мл) і суміш екстрагували CHCl_3 . Після промивання насиченим розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, насиченим розчином NH_4Cl і розсоллом, органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (55,00 мг). Одержаний неочищений про-



EM901

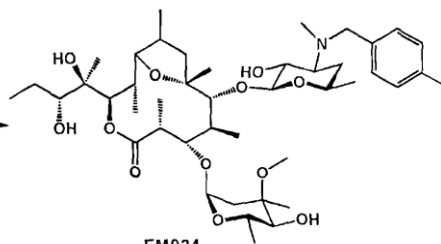
дукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=100:1:0,1) одержуючи EM923 (45,10 мг, 86%) як білий порошок.

EM923

BP-MC m/z :828,4689 $[\text{M}+\text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_{43}\text{H}_{71}\text{ClNO}_{12}$:828,4665 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 25

Синтез де(3'-N-метил)-9-дигідро-3'-N-(п-йодбензил)-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM924)



EM924

В атмосфері N_2 , до розчину (580,0 мкл) EM901 (40,80 мг, 0,0580 ммоль) в CHCl_3 додавали $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (50,50 мкл, 0,2900 ммоль) і $p\text{-IBnBr}$ (п-йодбензилбромід: 86,10 мг, 0,2900 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Після перемішування, додавали $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (50,50 мкл, 0,2900 ммоль) і $p\text{-IBnBr}$ (86,10 мг, 0,2900 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Після перемішування, додавали насичений розчин $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (40,00 мл) і суміш екстрагували CHCl_3 . Після промивання насиченим розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, насиченим розчином NH_4Cl і розсоллом, органічний шар сушили над Na_2SO_4 .

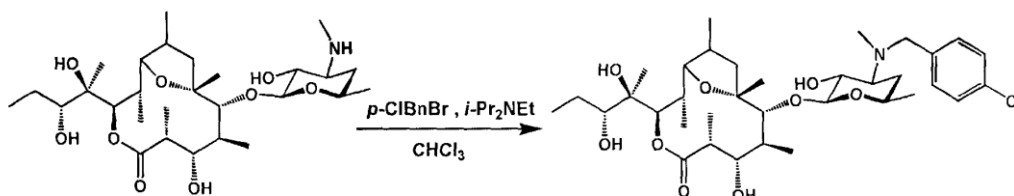
Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (55,00 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=100:1:0,1) одержуючи EM924 (48,20 мг, 90%) як білий порошок.

EM924

BP-MC m/z :920,4011 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Розраховано для $\text{C}_{43}\text{H}_{71}\text{NO}_{12}$:920,4021 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 26

Синтез де(3'-N-метил)-3'-N-(п-хлорбензил)-де(3'-О-кладинозил)-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM925)



EM934

EM925

В атмосфері N_2 , до розчину (689,0 мкл) EM934 (37,60 мг, 0,0689 ммоль) одержаного в згаданому нижче Прикладі 35 в CHCl_3 додавали $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (120,0 мкл, 0,6890 ммоль) і $p\text{-ClBnBr}$ (141,6 мг, 0,6890 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Після перемішування, додавали насичений розчин $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (40,00 мл) і суміш екстрагували CHCl_3 . Після промивання насиченим розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, насиченим розчином NH_4Cl і розсоллом, органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (50,00 мг).

Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=100:1:0,1) одержуючи EM925 (33,00 мг, 72%) як білий порошок.

EM925

BP-MC m/z :670,3705 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Розраховано для $\text{C}_{35}\text{H}_{57}\text{ClNO}_9$:670,3722 $[\text{M}+\text{H}]$

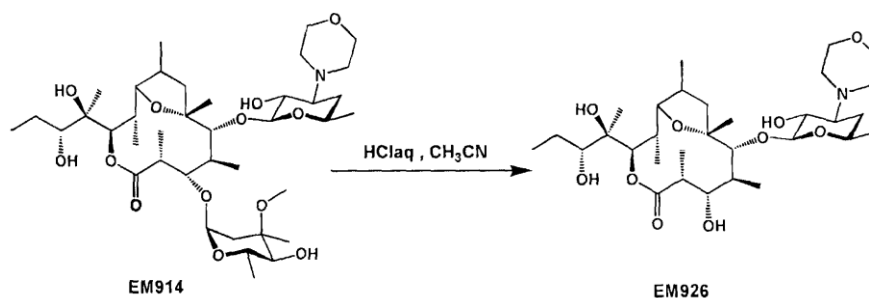
Приклад 27

Синтез де(3'-О-кладинозил)-де(3'-диметиламіно)-3'-морфоліно-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM926)

47

94065

48



До розчину (937,0 мкл) EM914 (71,20 мг, 0,0937 ммоль) в CH_3CN додавали 1.0N вод HCl (937,0 мкл) і суміш перемішували протягом 0,5 г. Після перемішування, додавали насичений розчин NaHCO_3 (50,00 мл) і суміш екстрагували CHCl_3 . Після промивання розсолем, органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (60,00 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонко-

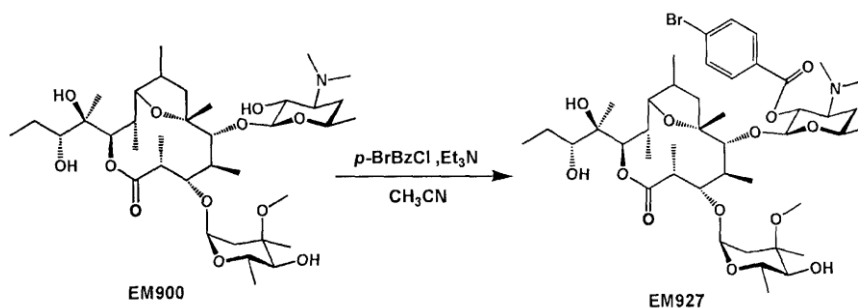
вої флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=50:1:0,1-30:1:0,1) одержуючи EM926 (25,30 мг, 44%) як білий порошок.

EM926

BP-MC m/z :602,3884 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Розраховано для $\text{C}_{31}\text{H}_{66}\text{NO}_{10}$:602,3904 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 28

Синтез 2'-O-(п-бромбензоїл)-9-дигідропсевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM927)



В атмосфері N_2 , до розчину (4,200 мл) EM900 (100,8 мг, 0,1400 ммоль) в CH_3CN додавали Et_3N (58,30 мкл, 0,4200 ммоль) і $p\text{-BrBzCl}$ (п-бромбензоїлхлорид: 30,70 мг, 0,1400 ммоль) і суміш перемішували протягом 1,0 г. Після перемішування, додавали водний розчин NH_3 (6,000 мл) і суміш концентрували одержуючи неочищений продукт (126,0 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії

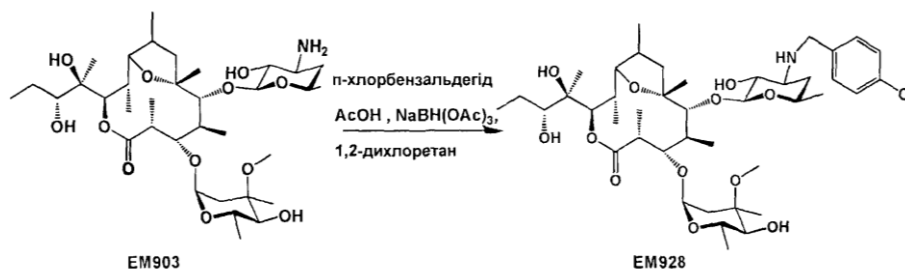
($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=50:1:0,1-30:1:0,1) одержуючи EM927 (107,4 мг, 85%) як білий порошок.

EM927

BP-MC m/z :900,4091 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Розраховано для $\text{C}_{44}\text{H}_{71}\text{NO}_{13}\text{Br}$:900,4109 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 29

Синтез біс-де(3'-N-метил)-3'-N-(п-хлорбензил)-9-дигідропсевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM928)

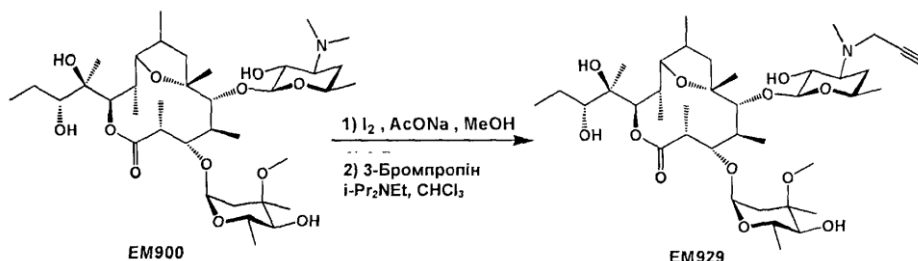


В атмосфері N_2 , розчин (1,440 мл) EM903 (49,60 мг, 0,0719 ммоль) в 1,2-дихлоретані охолоджували до 0°C , додавали п-хлорбензальдегід (10,60 мг, 0,0755 ммоль), AcOH (6,180 мкл, 0,1080 ммоль) і NaBH(OAc)_3 (22,90 мг, 0,1080 ммоль) і суміш перемішували при 0°C протягом 2,5 г, нагрівали до кімнатної температури і перемішували

протягом 1 г. Після перемішування, додавали насичений розчин NaHCO_3 (50,00 мл) і суміш екстрагували CHCl_3 . Після промивання насиченим розчином NaHCO_3 і розсолем, органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (62,00 мг). Одержаний неочищений продукт відок-

кремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=100:1:0,1-10:1:0,1) одержуючи EM928 (32,30 мг, 55%) як білий порошок.

EM928



До розчину (12,67 мл) EM900 (909,3 мг, 1,267 ммоль) в MeOH додавали AcONa (519,7 мг, 6,335 ммоль), I_2 (643,2 мг, 2,534 ммоль) і насичений розчин NaHCO_3 і суміш перевіряли на основність використовуючи універсальний індикатор і перемішували при 50°C протягом 20 хв. Після перемішування, додавали $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (400,0 мг) і суміш охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш екстрагували CHCl_3 . Після промивання змішаним розчином розсолу і NH_4OH , органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт. В атмосфері N_2 , $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (1,100 мл, 6,335 ммоль) і 3-бромпропін (471,9 мкл, 6,335 ммоль) додавали до розчину (12,67 мл) одержаного неочищеного продукту (892,0 мг, 1,267 ммоль) в CHCl_3 і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Після перемішування, додавали $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (1,100 мл, 6,335 ммоль) і 3-бромпропін (471,9 мкл, 6,335 ммоль) і суміш пере-

BP-MS m/z :814,4515 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Розраховано для $\text{C}_{42}\text{H}_{69}\text{ClNO}_{12}$:814,4508 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 30

Синтез де(3'-N-метил)-3'-N-пропаргіл-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM929)

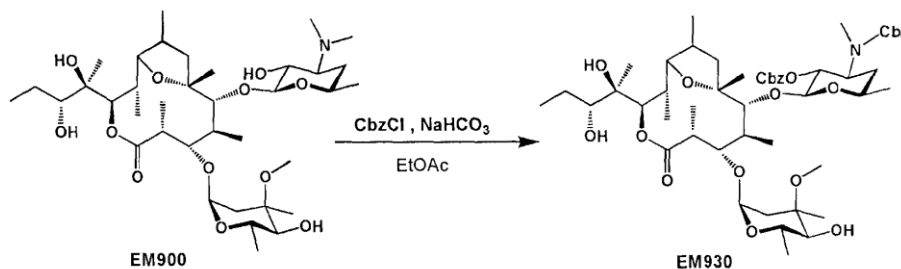
мішували при кімнатній температурі протягом 12 г. Після перемішування, додавали насичений розчин $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (200,0 мл) і суміш екстрагували CHCl_3 . Після промивання насиченим розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, насиченим розчином NH_4Cl і розсолу, органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (940,2 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=100:1:0,1) одержуючи EM929 (600,1 мг, 64%) як білий порошок.

EM929

BP-MS m/z :742,4730 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Розраховано для $\text{C}_{39}\text{H}_{68}\text{NO}_{12}$:742,4742 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 31

Синтез де(3'-N-метил)-2'-O-3'-N-біс(бензилоксикарбоніл)-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM930)



До розчину (69,80 мл) EM900 (5,004 г, 6,975 ммоль) в EtOAc додавали NaHCO_3 (8,790 г, 104,6 ммоль), по краплям додавали CbzCl (бензилоксикарбонілхлорид: 14,93 мл, 104,6 ммоль) і суміш нагрівали до 70°C і перемішували протягом 2 г. Після перемішування, додавали Et_3N і суміш охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш екстрагували EtOAc. Після промивання розсолу, органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (7,000 г). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за

допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=50:1:0,1) одержуючи EM930 (6,365 г, 94%) як білий порошок.

EM930

BP-MS m/z :994,5170 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, Розраховано для $\text{C}_{52}\text{H}_{77}\text{NO}_{16}\text{Na}$:994,5140 $[\text{M}+\text{Na}]$

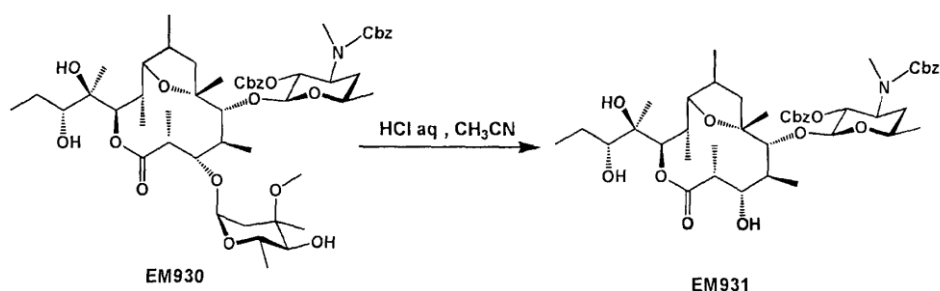
Приклад 32

Синтез де(3'-N-метил)-2'-O-3'-N-біс(бензилоксикарбоніл)-де(3'-O-кладинозил)-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM931)

51

94065

52



До розчину (104,6 мл) EM930 (5,081 г, 5,230 ммоль) в CH_3CN додавали 1.0N вод HCl (52,30 мл) і суміш перемішували протягом 4 г. Після перемішування, додавали насичений розчин NaHCO_3 (400,0 мл) і суміш екстрагували CHCl_3 . Після промивання розсоллом, органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (4,312 г). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хромато-

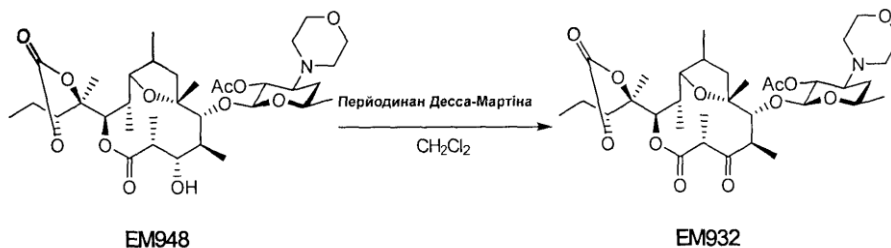
графії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=50:1:0,1) одержуючи EM931 (4,028 г, 95%) як білий порошок.

EM931

BP-МС m/z :814,4384 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Розраховано для $\text{C}_{44}\text{H}_{64}\text{NO}_{13}$:814,4378 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 33

Синтез 2'-О-ацетил-де(3-О-кладинозил)-9-дигідро-3-кето-де(3'-диметиламіно)-3'-морфоліно-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-карбонату (EM932)



В атмосфері N_2 , до розчину (4,560 мл) EM948 (152,5 мг, 0,228 ммоль) одержаного в приведеному нижче Прикладі 48 в CH_2Cl_2 додавали періодинан Десса-Мартіна (165,8 мг, 0,391 ммоль) і суміш перемішували протягом 2 г. Після перемішування, додавали насичений розчин $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50,00 мл) і суміш екстрагували CHCl_3 . Після промивання насиченим розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, насиченим розчином NaHCO_3 і розсоллом, органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (160,0 мг).

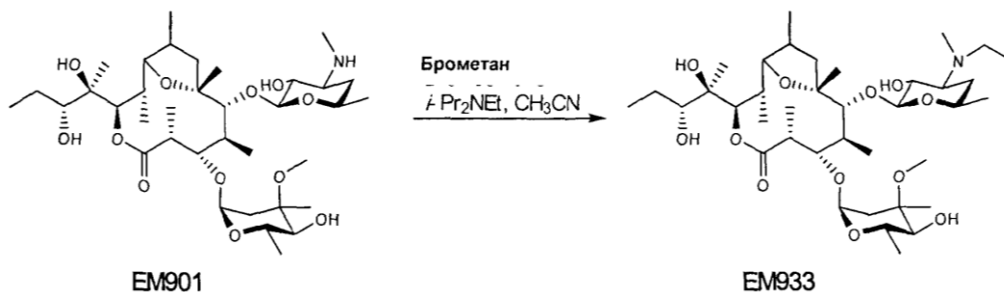
Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=100:1:0,1) одержуючи EM932 (151,1 мг, 90%) як білий порошок.

EM932

BP-МС m/z :668,3642 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Розраховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{NO}_{12}$:668,3646 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 34

Синтез де(3'-N-метил)-3'-N-етил-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM933)

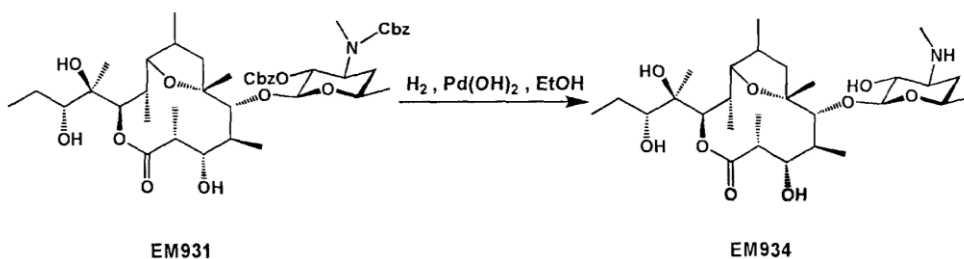


В атмосфері N_2 , до розчину (586,0 мкл) EM901 (41,20 мг, 0,0586 ммоль) в CH_3CN додавали $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (102,1 мкл, 0,5860 ммоль) і брометан (43,70 мкл, 0,5860 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 22 г. Після перемішування, суміш нагрівали до 50°C і перемішували протягом 134 г. Крім того, додавали $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (102,1

мкл, 0,5860 ммоль) і брометан (43,70 мкл, 0,5860 ммоль) і суміш перемішували при 50°C протягом 14 г. Після перемішування, додавали насичений розчин $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (40,00 мл) і суміш екстрагували CHCl_3 . Після промивання насиченим розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, насиченим розчином NH_4Cl і розсоллом, органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фі-

льтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (50,00 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=100:1:0,1) одержуючи EM933 (42,40 мг, 86%) як білий порошок.

EM933



В атмосфері N_2 , до EM931 (108,4 мг, 0,1330 ммоль) додавали $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (21,70 мг) і EtOH (2,660 мл) і суміш перемішували в атмосфері H_2 при кімнатній температурі протягом 1 г. Після перемішування, суміш фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (150,1 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=30:1:0,1-10:1:0,1)

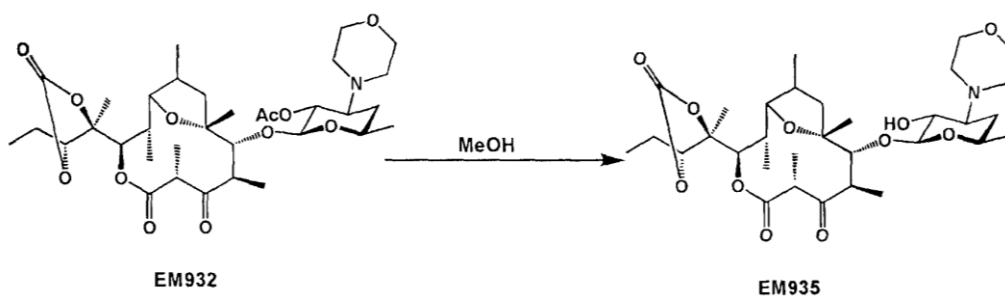
одержуючи EM934 (70,30 мг, 97%) як білий порошок.

EM934

BP-MC m/z :546,3622 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Розраховано для $\text{C}_{28}\text{H}_{54}\text{NO}_9$:546,3642 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 36

Синтез де(3-О-кладинозил)-9-дигідро-3-кето-де(3'-диметиламіно)-3'-морфоліно-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-карбонату (EM935)



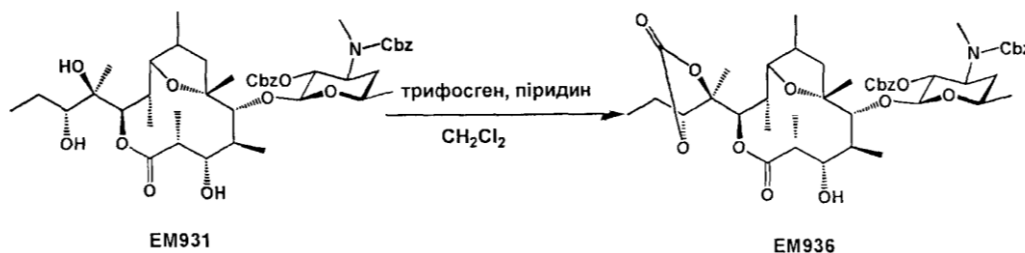
Розчин (6,280 мл) EM932 (104,6 мг, 0,157 ммоль) в MeOH нагрівали до 50°C і перемішували протягом 68 г. Після перемішування, суміш концентрували одержуючи неочищений продукт (101,2 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=100:1:0,1) одержуючи EM935 (98,00 мг, 100%) як білий порошок.

EM935

BP-MC m/z :626,3533 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Розраховано для $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{NO}_{11}$:626,3540 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 37

Синтез де(3'-N-метил)-2'-О-3'-N-біс(бензилоксикарбоніл)-де(3-О-кладинозил)-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-карбонату (EM936)



В атмосфері N_2 , розчин (49,80 мл) EM931 (2,027 г, 2,492 ммоль) в CH_2Cl_2 охолоджували до -78°C , додавали піридин (2,420 мл, 29,90 ммоль),

по краплям додавали розчин (99,70 мл) трифосфгену (1,479 г, 4,984 ммоль) в CH_2Cl_2 і суміш нагрівали від -78°C до кімнатної температури і перемі-

шували протягом 0,5 г. Після перемішування, додавали насичений розчин NH_4Cl (400,0 мл) і суміш екстрагували CH_2Cl_2 . Після промивання насиченим розчином NaHCO_3 і розсолом, органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (1,900 г). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$

вод=100:1:0,1) одержуючи EM936 (1,882 г, 90%) як білий порошок.

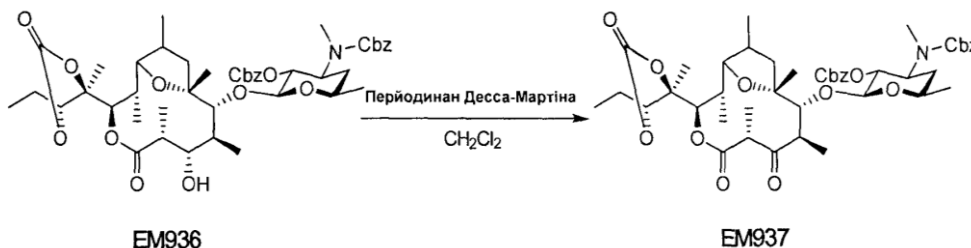
EM936

BP-MC m/z :862,4000 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, Розраховано для $\text{C}_{45}\text{H}_{61}\text{NO}_{14}\text{Na}$:862,3990 $[\text{M}+\text{Na}]$

Приклад 38

Синтез

де(3'-N-метил)-2'-O-3'-N-біс(бензилоксикарбоніл)-де(3-O-кладинозил)-9-дигідро-3-кето-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-карбонату (EM937)



В атмосфері N_2 , до розчину (40,80 мл) EM936 (1,718 г, 2,047 ммоль) в CH_2Cl_2 додавали періодинан Десса-Мартіна (4,343 г, 10,24 ммоль) і суміш перемішували протягом 1,5 г. Після перемішування, додавали насичений розчин $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (300,0 мл) і суміш екстрагували CHCl_3 . Після промивання насиченим розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, насиченим розчином NaHCO_3 і розсолом, органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (1,700 г). Одержаний неочищений продукт відо-

кремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=50:1:0,1) одержуючи EM937 (1,668 г, 97%) як білий порошок.

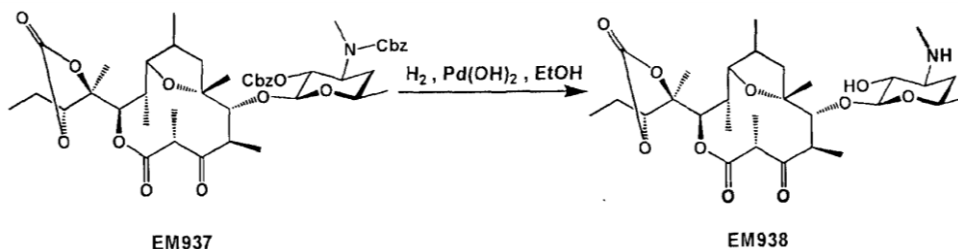
EM937

BP-MC m/z :838,4012 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Розраховано для $\text{C}_{45}\text{H}_{60}\text{NO}_{14}$:838,4014 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 39

Синтез

де(3-O-кладинозил)-9-дигідро-3-кето-де(3'-N-метил)-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-карбонату (EM938)



В атмосфері N_2 , до EM937 (1,461 г, 1,745 ммоль) додавали $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (292,2 мг) і EtOH (34,90 мл) і суміш перемішували в атмосфері H_2 при кімнатній температурі протягом 3 г. Після перемішування, в атмосфері N_2 додавали $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (292,2 мг) і суміш перемішували в атмосфері H_2 при кімнатній температурі протягом 2,5 г. Крім того, після перемішування, в атмосфері N_2 додавали $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (146,1 мг) і суміш перемішували в атмосфері H_2 при кімнатній температурі протягом 1 г. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (1,302 г). Одержаний неочи-

щений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=50:1:0,1-30:1:0,1) одержуючи EM938 (967,3 мг, 97%) як білий порошок.

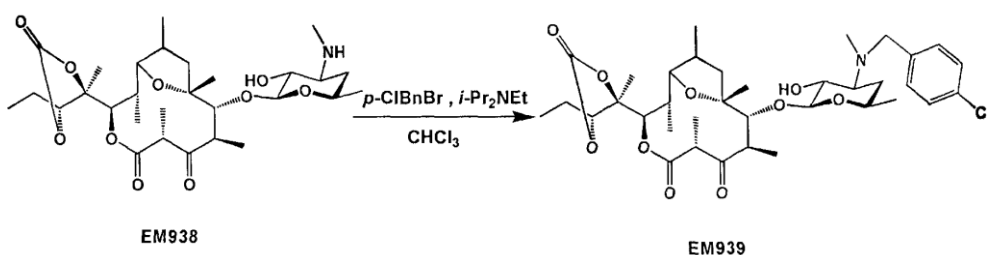
EM938

BP-MC m/z :570,3307 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Розраховано для $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{NO}_{10}$:570,3278 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 40

Синтез

де(3'-N-метил)-3'-N-(п-хлорбензил)-де(3-O-кладинозил)-9-дигідро-3-кето-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-карбонату (EM939)



До розчину (5,330 мл) EM938 (303,4 мг, 0,533 ммоль) в CHCl_3 додавали $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (928,4 мкл, 5,330 ммоль) і $p\text{-ClBnBr}$ (1,095 г, 5,330 ммоль) і суміш перемішували в атмосфері N_2 при кімнатній температурі протягом 2 г. Після перемішування, додавали насичений розчин $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50,00 мл) і суміш екстрагували CHCl_3 . Після промивання насиченим розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, насиченим розчином NH_4Cl і розсолем, органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (350,1 мг).

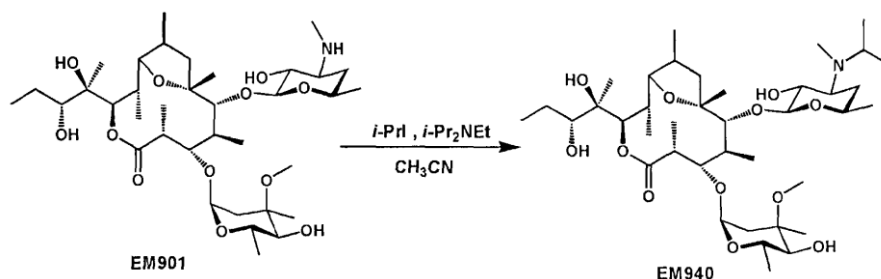
Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=100:1:0,1) одержуючи EM939 (342,5 мг, 93%) як білий порошок.

EM939

BP-MC m/z : 694,3353 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Розраховано для $\text{C}_{36}\text{H}_{53}\text{NO}_{10}\text{Cl}$: 694,3358 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 41

Синтез 9-дигідро-де(3'-N-метил)-3'-N-і-пропіл-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM940)



В атмосфері N_2 , до розчину (564,0 мкл) EM901 (39,70 мг, 0,0564 ммоль) в CH_3CN додавали $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (98,20 мкл, 0,5840 ммоль) і $i\text{-PrI}$ (2-йодпропан: 56,30 мкл, 0,5640 ммоль), і суміш перемішували при 50°C протягом 134 г. Після перемішування, додавали $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (98,20 мкл, 0,5840 ммоль) і $i\text{-PrI}$ (56,30 мкл, 0,5640 ммоль) і суміш перемішували при 50°C протягом 26,5 г. Крім того, додавали $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (196,4 мкл, 1,128 ммоль) і $i\text{-PrI}$ (112,6 мкл, 1,128 ммоль) і суміш перемішували при 50°C протягом 97,5 г. Після перемішування, додавали насичений розчин $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30,00 мл) і суміш екстрагували CHCl_3 . Після промивання насиченим розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, насиченим розчином NH_4Cl і розсолем, органічний шар сушили над Na_2SO_4 .

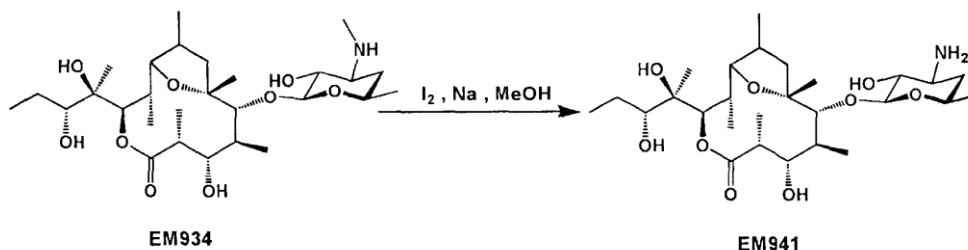
Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (50,00 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=100:1:0,1-50:1:0,1) одержуючи EM940 (16,10 мг, 38%) як білий порошок.

EM940

BP-MC m/z : 746,5043 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Розраховано для $\text{C}_{39}\text{H}_{72}\text{NO}_{12}$: 746,5055 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 42

Синтез де(3'-О-кладинозил)-9-дигідро-біс-де(3'-N-метил)-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM941)

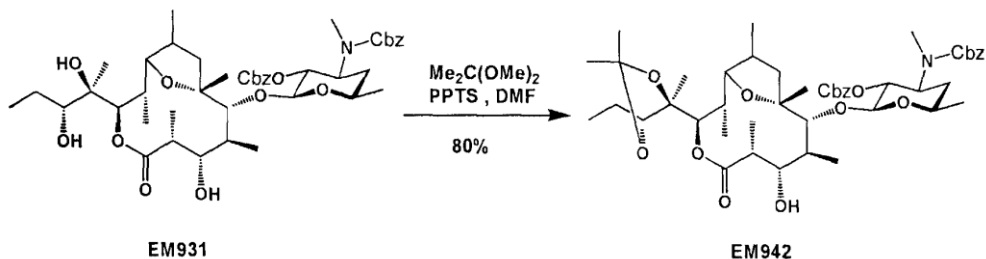


Розчин (161,1 мл) Na (222,2 мг, 9,666 ммоль) в MeOH охолоджували до 0°C , в атмосфері N_2 додавали EM934 (878,6 мг, 1,611 ммоль) і I_2 (2,044 г, 8,055 ммоль) і суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. Після перемішування, додавали $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$

(6,000 г) і суміш нагрівали до кімнатної температури. Реакційну суміш екстрагували CHCl_3 . Після промивання змішаним розчином розсолу і NH_4OH , органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи

неочищений продукт (870,2 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=30:1:0,1-10:1:0,1) одержуючи EM941 (549,7 мг, 64%) як білий порошок.

EM941



До розчину (8,434 мл) EM931 (686,5 мг, 0,843 ммоль) в DMF (диметилформамід) додавали PPTS (п-толуолсульфонат піридинію: 2,120 г, 8,434 ммоль), $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$ (ацетондиметилацеталь: 5,497 мл, 44,70 ммоль) і суміш перемішували в атмосфері N_2 при кімнатній температурі протягом 21 г. Після перемішування, додавали насичений розчин NaHCO_3 (100,0 мл) і суміш екстрагували CHCl_3 . Після промивання H_2O , органічний шар сушили над Na_2SO_4 , залишок фільтрували і фільтрат концентрували. Концентрат розчиняли в гексан:AcOEt=1:1 і розчин промивали H_2O . Органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи

BP-MC m/z :532,3509 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Розраховано для $\text{C}_{27}\text{H}_{50}\text{NO}_9$:532,3486 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 43

Синтез

де(3'-N-метил)-2'-O-3'-N-біс(бензилоксикарбоніл)-де(3-O-кладинозил)-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-ізопропіліденацеталю (EM942)

неочищений продукт (700,2 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=100:1:0,1) одержуючи EM942 (697,6 мг, 97%) як білий порошок.

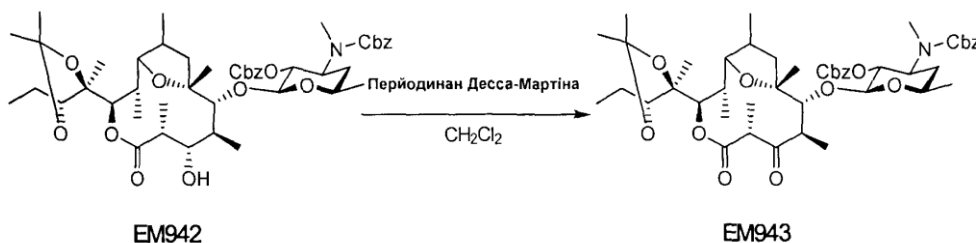
EM942

BP-MC m/z :876,4503 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, Розраховано для $\text{C}_{47}\text{H}_{67}\text{NO}_{13}\text{Na}$:876,4510 $[\text{M}+\text{Na}]$

Приклад 44

Синтез

де(3'-N-метил)-2'-O-3'-N-біс(бензилоксикарбоніл)-де(3-O-кладинозил)-9-дигідро-3-кето-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-ізопропіліденацеталю (EM943)



В атмосфері N_2 , до розчину (11,30 мл) EM942 (482,6 мг, 0,565 ммоль) в CH_2Cl_2 додавали періодинан Десса-Мартіна (479,3 мг, 1,130 ммоль) і суміш перемішували протягом 2 г. Після перемішування, додавали насичений розчин $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100,0 мл) і суміш екстрагували CHCl_3 . Після промивання насиченим розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, насиченим розчином NaHCO_3 і розсоллом, органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (1,700 г). Одержаний неочищений продукт відо-

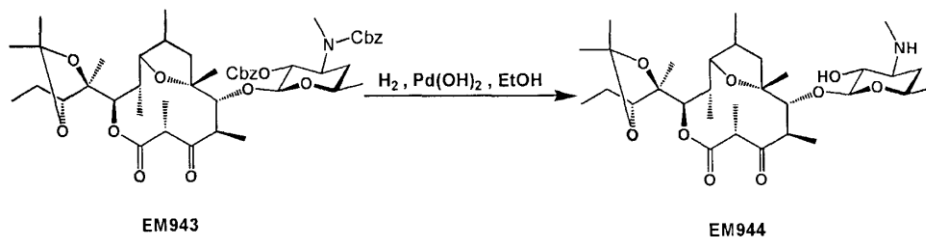
кремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=100:1:0,1) одержуючи EM943 (480,0 мг, 100%) як білий порошок.

EM943

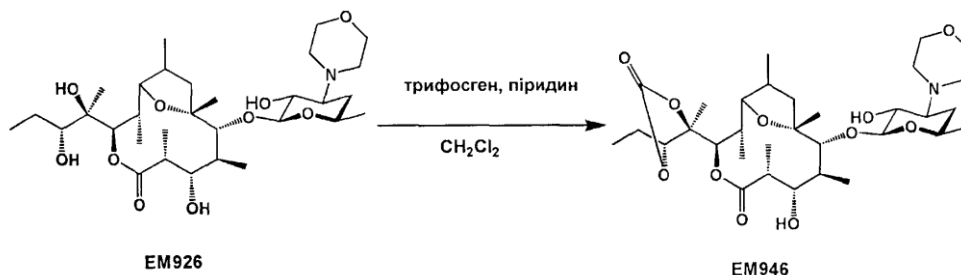
BP-MC m/z :874,4383 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, Розраховано для $\text{C}_{47}\text{H}_{65}\text{NO}_{13}\text{Na}$:874,4354 $[\text{M}+\text{Na}]$

Приклад 45

Синтез де(3-O-кладинозил)-9-дигідро-3-кето-де(3'-N-метил)-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-ізопропіліденацеталю (EM944)



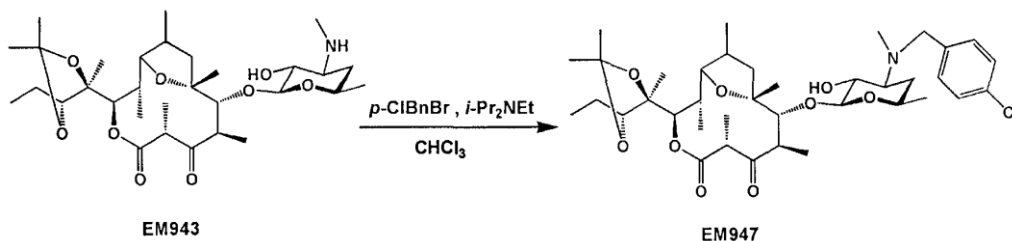
В атмосфері N_2 , до EM943 (406,8 мг, 0,478 ммоль) додавали $Pd(OH)_2$ (81,4 мг) і EtOH (9,56 мл) і суміш перемішували в атмосфері H_2 при кімнатній температурі протягом 2 г. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (300,0 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($CHCl_3:MeOH:NH_4OH$ вод=50:1:0,1-10:1:0,1) одержуючи EM944 (275,6 мг, 99%) як білий порошок.



В атмосфері N_2 , розчин (8,620 мл) EM926 (259,3 мг, 0,431 ммоль) в CH_2Cl_2 охолоджували до $-78^\circ C$, додавали піридин (418,3 мкл, 5,172 ммоль), по краплям додавали розчин (17,24 мл) трифосфгену (255,8 мг, 0,862 ммоль) в CH_2Cl_2 і суміш нагрівали від $-78^\circ C$ до кімнатної температури і перемішували протягом 1 г. Після перемішування, додавали насичений розчин NH_4Cl (100,0 мл) і суміш екстрагували CH_2Cl_2 . Після промивання насиченим розчином $NaHCO_3$ і розсоллом, органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (285,3 мг). Одержаний неочищений про-

дукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($CHCl_3:MeOH:NH_4OH$ вод=100:1:0,1-50:1:0,1) одержуючи EM946 (265,7 мг, 98%) як білий порошок.

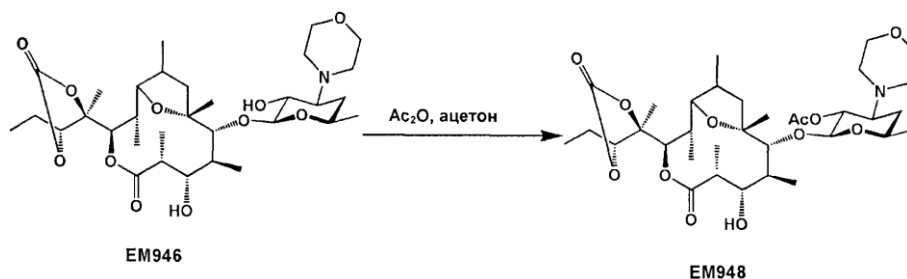
EM946
BP-MC m/z :628,3669[M+H]⁺, Розраховано для $C_{32}H_{54}NO_{11}$:628,3697[M+H]
Приклад 47
Синтез де(3'-N-метил)-3'-N-(п-хлорбензил)-де(3'-О-кладинозил)-9-дигідро-3-кетопсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-ізопропіліденацеталю (EM947)



До розчину (3,960 мл) EM943 (230,9 мг, 0,396 ммоль) в $CHCl_3$ додавали $i\text{-Pr}_2NEt$ (689,8 мкл, 3,960 ммоль) і $p\text{-ClBnBr}$ (813,7 мг, 3,960 ммоль) і суміш перемішували в атмосфері N_2 при кімнатній температурі протягом 2 г. Після перемішування, додавали насичений розчин $Na_2S_2O_3$ (30,00 мл) і суміш екстрагували $CHCl_3$. Після промивання насиченим розчином $Na_2S_2O_3$, насиченим розчином NH_4Cl і розсоллом, органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (279,1 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і

очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($CHCl_3:MeOH:NH_4OH$ вод=100:1:0,1-50:1:0,1) одержуючи EM947 (250,0 мг, 89%) як білий порошок.

EM947
BP-MC m/z :708,3847[M+H]⁺, Розраховано для $C_{38}H_{59}NO_9Cl$:708,3878[M+H]
Приклад 48
Синтез 2'-О-ацетил-де(3'-О-кладинозил)-9-дигідро-де(3'-диметиламіно)-3'-морфолінопсевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-карбонату (EM948)



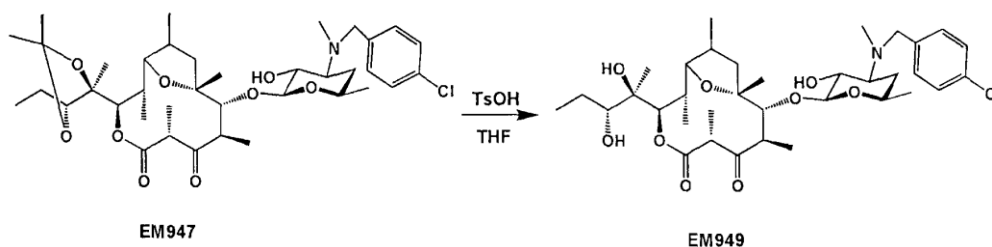
В атмосфері N₂, до розчину (3,340 мл) EM946 (209,7 мг, 0,334 ммоль) в ацетоні додавали Ac₂O (189,0 мкл, 2,004 ммоль) і суміш перемішували протягом 2 г. Крім того, після перемішування, додавали Ac₂O (189,0 мкл, 2,004 ммоль) і суміш перемішували протягом 4 г. Після перемішування, додавали насичений розчин NaHCO₃ (100,0 мл) і суміш екстрагували CHCl₃. Після промивання насиченим розчином NaHCO₃ і розсоллом, органічний шар сушили над Na₂SO₄. Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений

продукт (210,1 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії (CHCl₃:MeOH:NH₄OH вод=50:1:0,1) одержуючи EM948 (202,9 мг, 91%) як білий порошок.

BP-MC m/z:670,3809[M+H]⁺, Розраховано для C₃₄H₅₆NO₁₂:670,3803[M+H]

Приклад 49

Синтез де(3'-N-метил)-3'-N-(п-хлорбензил)-де(3-О-кладинозил)-9-дигідро-3-кетопсевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM949)



В атмосфері N₂, до розчину (2,120 мл) EM947 (75,3 мг, 0,106 ммоль) в THF (тетрагідрофуран) додавали TsOH (п-толуолсульфонова кислота: 41,30 мг, 0,217 ммоль) і суміш перемішували протягом 1 г. Після перемішування, додавали TsOH (41,30 мг, 0,217 ммоль) і суміш перемішували протягом 4 г. Крім того, додавали TsOH (201,4 мг, 1,059 ммоль) і суміш перемішували протягом 12 г. Після перемішування, додавали насичений розчин NaHCO₃ (20,00 мл) і суміш екстрагували CHCl₃. Після промивання розсоллом, органічний шар сушили над Na₂SO₄. Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений про-

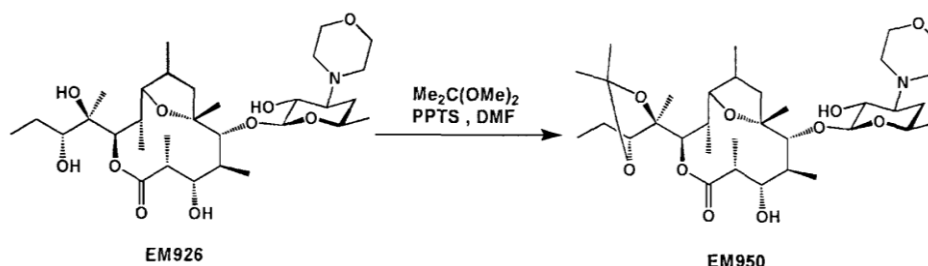
дукт (80,12 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії (CHCl₃:MeOH:NH₄OH вод=100:1:0,1) одержуючи EM949 (43,2 мг, 61%) як білий порошок.

EM949

BP-MC m/z:690,3353[M+Na]⁺, Розраховано для C₃₅H₅₄NO₉ClNa:690,3385[M+Na]

Приклад 50

Синтез де(3-О-кладинозил)-9-дигідро-де(3'-диметиламіно)-3'-морфоліно-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-ізопропіліденацеталу (EM950)

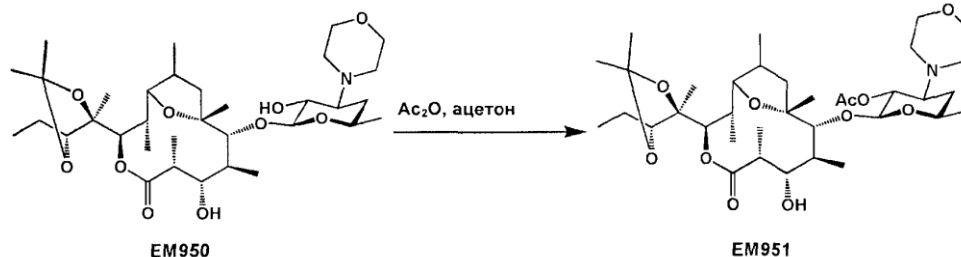


До розчину (3,910 мл) EM926 (235,3 мг, 0,391 ммоль) в DMF додавали PPTS (982,0 мг, 3,910 ммоль) і Me₂C(OMe)₂ (2,550 мл, 20,72 ммоль) і суміш перемішували в атмосфері N₂ при кімнатній температурі протягом 5 г. Після перемішування, додавали насичений розчин NaHCO₃ (30,00 мл) і

суміш екстрагували CHCl₃. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, залишок фільтрували і фільтрат концентрували. Концентрат розчиняли в гексан:AcOEt=1:1 і розчин промивали H₂O. Органічний шар сушили над Na₂SO₄. Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи

неочищений продукт (250,2 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=100:1:0,1-50:1:0,1) одержуючи EM950 (236,6 мг, 94%) як білий порошок.

EM950



В атмосфері N_2 , до розчину (2,820 мл) EM950 (181,1 мг, 0,282 ммоль) в ацетоні додавали Ac_2O (79,80 мкл, 0,846 ммоль) і суміш перемішували протягом 2 г. Крім того, додавали Ac_2O (425,6 мкл, 4,512 ммоль) і суміш перемішували протягом 1 г. Після перемішування, додавали насичений розчин NaHCO_3 (25,00 мл) і суміш екстрагували CHCl_3 . Після промивання розсолон, органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (210,1 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонко-

BP-МС m/z :642,4221 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Розраховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{60}\text{NO}_{10}$:642,4217 $[\text{M}+\text{Na}]$

Приклад 51

Синтез 2'-О-ацетил-де(3-О-кладинозил)-9-дигідро-де(3'-диметиламіно)-3'-морфоліно-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-ізопропіліденацеталю (EM951)

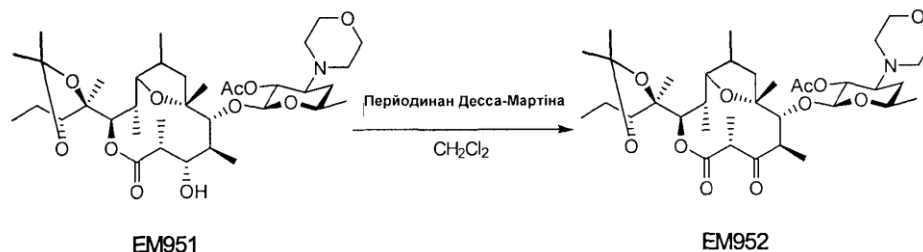
вої флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=50:1:0,1) одержуючи EM951 (192,0 мг, 100%) як білий порошок.

EM951

BP-МС m/z :684,4318 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Розраховано для $\text{C}_{36}\text{H}_{62}\text{NO}_{11}$:684,4323 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 52

Синтез 2'-О-ацетил-де(3-О-кладинозил)-9-дигідро-3-кето-де(3'-диметиламіно)-3'-морфоліно-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-ізопропіліденацеталю (EM952)



В атмосфері N_2 , до розчину (3,900 мл) EM951 (132,3 мг, 0,194 ммоль) в CH_2Cl_2 додавали періодинан Десса-Мартіна (164,4 мг, 0,388 ммоль) і суміш перемішували протягом 1 г. Після перемішування, додавали насичений розчин $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (25,00 мл) і суміш екстрагували CHCl_3 . Після промивання насиченим розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, насиченим розчином NaHCO_3 і розсолон, органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (151,0 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової

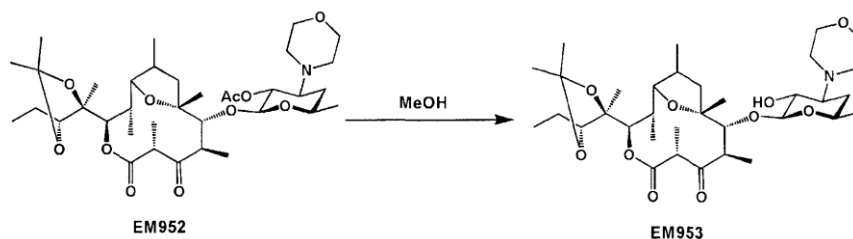
флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=100:1:0,1-50:1:0,1) одержуючи EM952 (121,6 мг, 92%) як білий порошок.

EM952

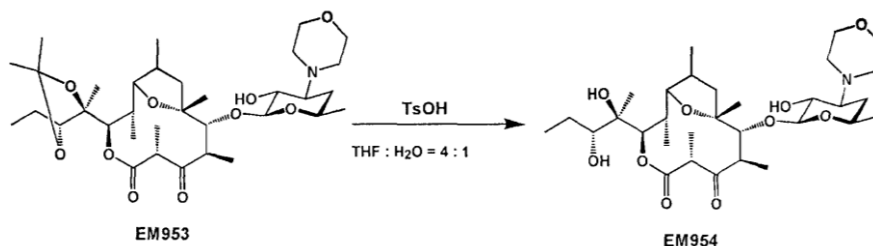
BP-МС m/z :682,4163 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Розраховано для $\text{C}_{36}\text{H}_{60}\text{NO}_{11}$:682,4166 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 53

Синтез де(3-О-кладинозил)-9-дигідро-3-кето-де(3'-диметиламіно)-3'-морфоліно-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксид 12,13-ізопропіліденацеталю (EM953)



Розчин (5,440 мл) EM952 (92,4 мг, 0,136 ммоль) в MeOH нагрівали до 50°C і перемішували протягом 36 г. Після перемішування, розчин концентрували одержуючи неочищений продукт (101,2 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії (CHCl₃:MeOH:NH₄OH вод=100:1:0,1-50:1:0,1) одержуючи EM953 (85,50 мг, 98%) як білий порошок.



В атмосфері N₂, до змішаного розчину (1,770 мл) EM953 (56,6 мг, 0,0885 ммоль) в THF і H₂O (4:1) додавали TsOH (33,70 мг, 0,177 ммоль) і суміш перемішували протягом 28 г. Після перемішування, додавали насичений розчин NaHCO₃ (10,00 мл) і суміш екстрагували CHCl₃. Після промивання розсолем, органічний шар сушили над Na₂SO₄. Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (60,12 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і

EM953
BP-МС m/z:640,4053[M+H]⁺, Розраховано для C₃₄H₅₈NO₁₀:640,4061[M+H]

Приклад 54

Синтез де(3-О-кладинозил)-9-дигідро-3-кетоді(3'-диметиламіно)-3'-морфоліно-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM954)

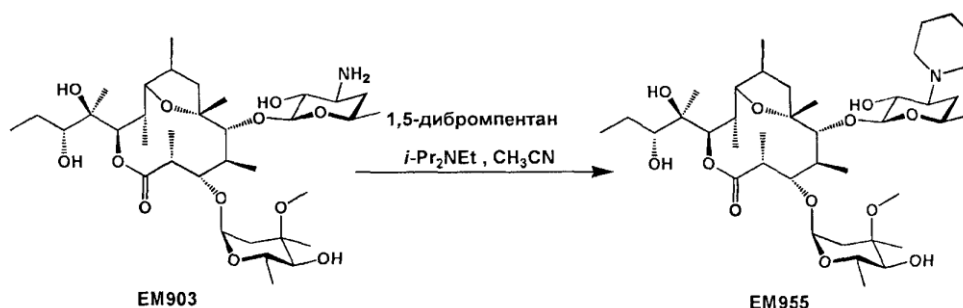
очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії (CHCl₃:MeOH:NH₄OH вод=50:1:0,1) одержуючи EM954 (44,9 мг, 85%) як білий порошок.

EM954

BP-МС m/z:600,3749[M+H]⁺, Розраховано для C₃₁H₅₄NO₁₀:600,3748[M+Na]

Приклад 55

Синтез де(3'-диметиламіно)-3'-піперидино-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM955)



В атмосфері N₂, до розчину (31,80 мл) EM903 (109,5 мг, 0,159 ммоль) в CH₃CN додавали i-Pr₂NEt (554,0 мкл, 3,180 ммоль) і 1,5-дибромпентан (433,0 мкл, 3,180 ммоль) і суміш перемішували при 80°C протягом 0,5 г. Після перемішування, додавали i-Pr₂NEt (1,300 мл, 9,540 ммоль) і 1,5-дибромпентан (1,660 мл, 9,540 ммоль) і суміш перемішували при 80°C протягом 21 г. Після перемішування, додавали насичений розчин Na₂S₂O₃ (100,0 мл) і суміш екстрагували CHCl₃. Після промивання насиченим розчином Na₂S₂O₃, насиченим розчином NH₄Cl і розсолем, органічний шар сушили над Na₂SO₄. Залишок фільтрували і фільтрат концентрували

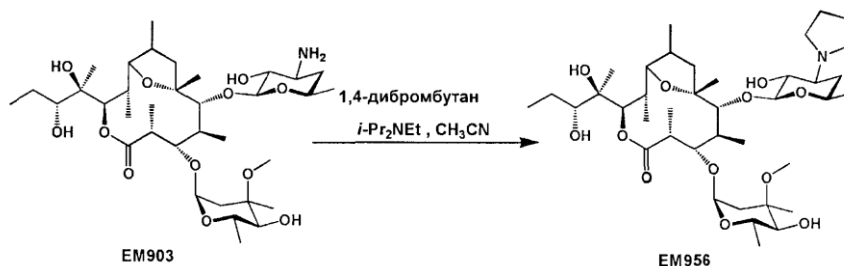
одержуючи неочищений продукт (102,7 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії (CHCl₃:MeOH:NH₄OH вод=50:1:0,1) одержуючи EM955 (98,20 мг, 82%) як білий порошок.

EM955

BP-МС m/z:758,5054[M+H]⁺, Розраховано для C₄₀H₇₂NO₁₂:758,5055[M+H]

Приклад 56

Синтез де(3'-диметиламіно)-3'-піролідино-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM956)



В атмосфері N_2 , до розчину (32,80 мл) EM903 (112,9 мг, 0,164 ммоль) в CH_3CN додавали $i-Pr_2NEt$ (571,3 мкл, 3,280 ммоль) і 1,4-дибромбутан (388,7 мкл, 3,280 ммоль) і суміш перемішували при $80^\circ C$ протягом 2 г. Після перемішування, додавали $i-Pr_2NEt$ (1,710 мл, 9,840 ммоль) і 1,4-дибромбутан (1,170 мл, 9,840 ммоль) і суміш перемішували при $80^\circ C$ протягом 22 г. Після перемішування, додавали насичений розчин $Na_2S_2O_3$ (100,0 мл) і суміш екстрагували $CHCl_3$. Після промивання насиченим розчином $Na_2S_2O_3$, насиченим розчином NH_4Cl і розсоллом, органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували

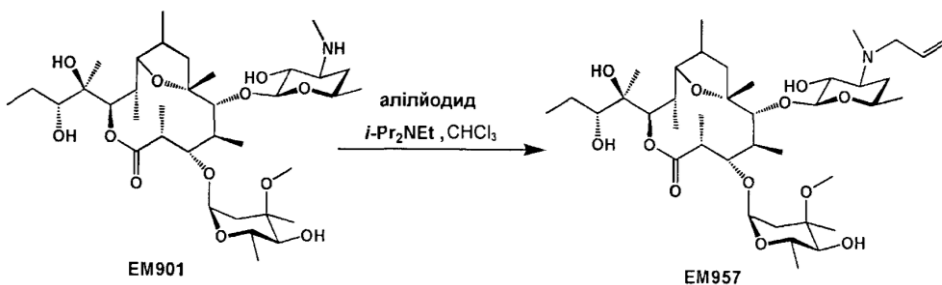
одержуючи неочищений продукт (100,7 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($CHCl_3:MeOH:NH_4OH$ вод=50:1:0,1-30:1:0,1) одержуючи EM956 (75,10 мг, 62%) як білий порошок.

EM956

BP-MC m/z : 744,4893 $[M+H]^+$, Розраховано для $C_{39}H_{70}NO_{12}$: 744,4898 $[M+H]$

Приклад 57

Синтез де(3'-N-метил)-3'-N-аліл-9-дигідропсевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM957)



В атмосфері N_2 , до розчину (1,510 мл) EM901 (106,4 мг, 0,151 ммоль) в $CHCl_3$ додавали $i-Pr_2NEt$ (263,0 мкл, 1,510 ммоль) і алілідодид (137,1 мкл, 1,510 ммоль) і суміш перемішували протягом 3 г. Після перемішування, додавали $i-Pr_2NEt$ (263,0 мкл, 1,510 ммоль) і алілідодид (137,1 мкл, 1,510 ммоль) і суміш перемішували протягом 3 г. Після перемішування, додавали насичений розчин $Na_2S_2O_3$ (10,00 мл) і суміш екстрагували $CHCl_3$. Після промивання насиченим розчином $Na_2S_2O_3$, насиченим розчином NH_4Cl і розсоллом, органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений

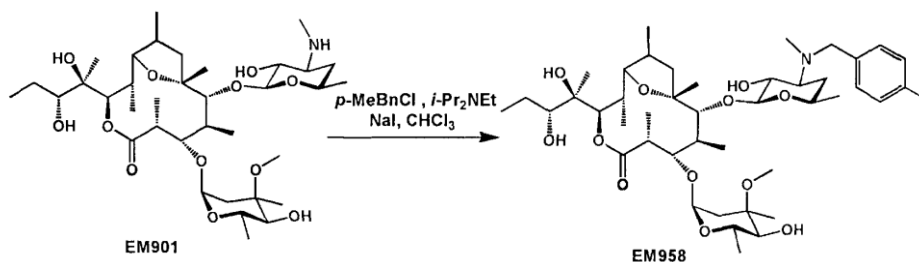
продукт (80,50 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($CHCl_3:MeOH:NH_4OH$ вод=50:1:0,1-30:1:0,1) одержуючи EM957 (60,50 мг, 54%) як білий порошок.

EM957

BP-MC m/z : 744,4911 $[M+H]^+$, Розраховано для $C_{39}H_{70}NO_{12}$: 744,4898 $[M+H]$

Приклад 58

Синтез де(3'-N-метил)-9-дигідро-3'-N-(п-метилбензил)-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM958)



В атмосфері N_2 , до розчину (680,0 мкл) EM901 (47,80 мг, 0,0680 ммоль) в $CHCl_3$ додавали $i-Pr_2NEt$ (236,9 мкл, 1,360 ммоль) і $p-MeBnCl$ (178,7 мкл, 1,360 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній

температурі протягом 0,5 г. Після перемішування, додавали NaI (203,9 мг, 1,360 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 22 г. Після перемішування, додавали насичений роз-

чин $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (15,00 мл) і суміш екстрагували CHCl_3 . Після промивання насиченим розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, насиченим розчином NH_4Cl і розсоллом, органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (40,30 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії

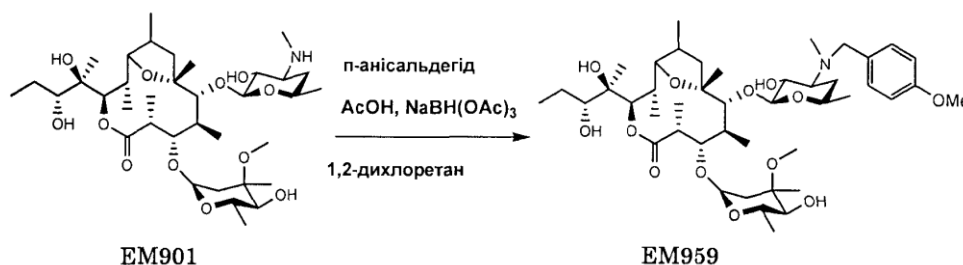
($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=100:1:0,1) одержуючи EM958 (24,20 мг, 45%) як білий порошок.

EM958

BP-МС m/z :808,5217 $[\text{M}+\text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_{44}\text{H}_{74}\text{NO}_{12}$:808,5211 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 59

Синтез де(3'-N-метил)-9-дигідро-3'-N-(п-метоксибензил)-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM959)



В атмосфері N_2 , розчин (3,180 мл) EM901 (112,1 мг, 0,159 ммоль) в 1,2-дихлоретані охолоджували до 0°C , додавали п-анісальдегід (39,50 мкл, 0,326 ммоль), AcOH (27,30 мкл, 0,477 ммоль) і $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (101,1 мг, 0,477 ммоль) і суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 2,5 г. Після перемішування, додавали насичений розчин NaHCO_3 (20,00 мл) і суміш екстрагували CHCl_3 . Після промивання насиченим розчином NaHCO_3 і розсоллом, органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт

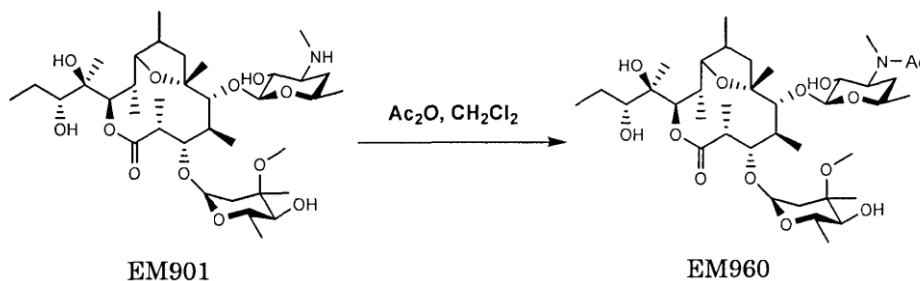
(100,00 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=100:1:0,1-10:1:0,1) одержуючи EM959 (63,40 мг, 48%) як білий порошок.

EM959

BP-МС m/z :824,5173 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Розраховано для $\text{C}_{44}\text{H}_{74}\text{NO}_{13}$:824,5160 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 60

Синтез де(3'-N-метил)-9-дигідро-3'-N-ацетил-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM960)



В атмосфері N_2 , розчин (3,540 мл) EM901 (124,9 мг, 0,177 ммоль) в CH_2Cl_2 охолоджували до 0°C , додавали Ac_2O (25,10 мкл, 0,266 ммоль) і суміш перемішували протягом 10 хв, нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 0,5 г. Після перемішування, додавали насичений розчин NaHCO_3 (10,00 мл) і суміш екстрагували CHCl_3 . Після промивання розсоллом, органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (140,2 мг). Одержаний неочищений про-

дукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=50:1:0,1) одержуючи EM960 (132,0 мг, 100%) як білий порошок.

EM960

BP-МС m/z :768,4538 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, Розраховано для $\text{C}_{38}\text{H}_{67}\text{NO}_{13}\text{Na}$:768,4510 $[\text{M}+\text{Na}]$

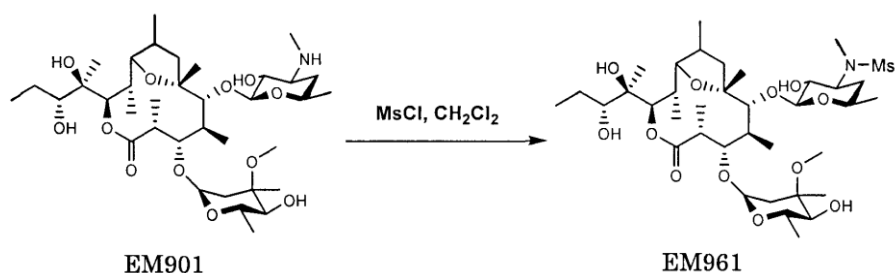
Приклад 61

Синтез де(3'-N-метил)-9-дигідро-3'-N-метансульфоніл-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM961)

73

94065

74



В атмосфері N_2 , розчин (3,040 мл) EM901 (107,0 мг, 0,152 ммоль) в CH_2Cl_2 охолоджували до 0°C , додавали MsCl (23,50 мкл, 0,304 ммоль) і суміш перемішували протягом 0,5 г, нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 1,5 г. Після перемішування, додавали MsCl (47,00 мкл, 0,608 ммоль) і суміш перемішували протягом 4 г. Після перемішування, додавали насичений розчин NaHCO_3 (20,00 мл) і суміш екстрагували CHCl_3 . Після промивання розсолон, органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений

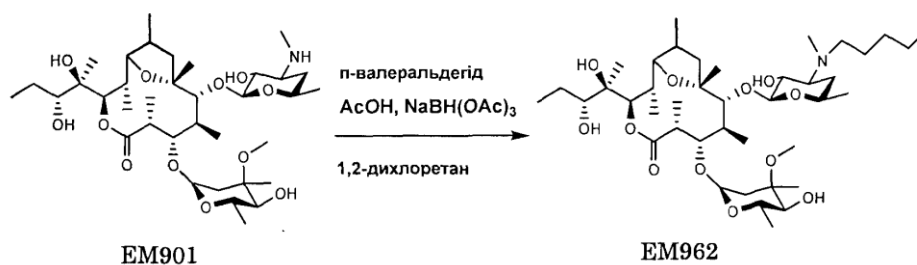
продукт (111,1 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=50:1:0,1) одержуючи EM961 (75,80 мг, 64%) як білий порошок.

EM961

BP-MC m/z : 804,4183[M+Na]⁺, Розраховано для $\text{C}_{37}\text{H}_{67}\text{NO}_{14}\text{SNa}$: 804,4180[M+Na]

Приклад 62

Синтез де(3'-N-етил)-9-дигідро-3'-N-н-пентил-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM962)



В атмосфері N_2 , розчин (3,780 мл) EM901 (131,5 мг, 0,189 ммоль) в 1,2-дихлоретані охолоджували до 0°C , додавали н-валеральдегід (41,10 мкл, 0,387 ммоль), AcOH (32,50 мкл, 0,567 ммоль) і NaBH(OAc)_3 (120,2 мг, 0,567 ммоль) і суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 2 г. Після перемішування, додавали насичений розчин NaHCO_3 (20,00 мл) і суміш екстрагували CHCl_3 . Після промивання розсолон, органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (120,5 мг). Одержаний не-

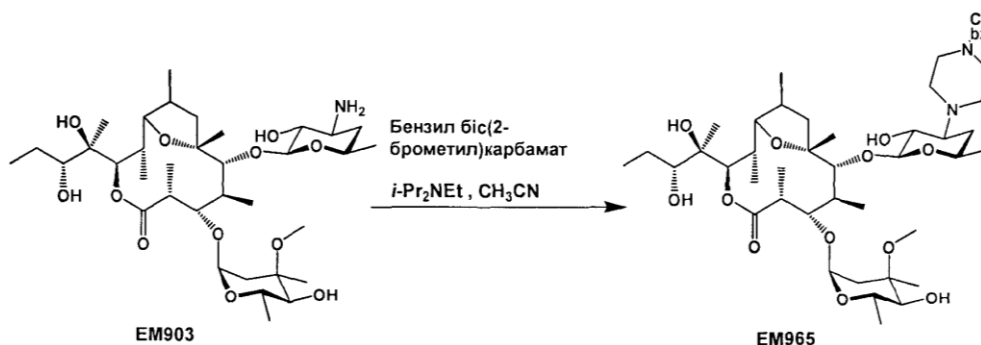
очищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ вод=50:1:0,1) одержуючи EM962 (118,8 мг, 81%) як білий порошок.

EM962

BP-MC m/z : 774,5383[M+H]⁺, Розраховано для $\text{C}_{41}\text{H}_{76}\text{NO}_{12}$: 774,5368[M+H]

Приклад 63

Синтез де(3'-диметиламіно)-3'-(4"-N-бензилоксикарбонілпіперазиніл)-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM965)



В атмосфері N_2 , до розчину (61,6 мл) EM903 (213 мг, 0,308 ммоль) в CH_3CN додавали $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (537 мкл, 3,08 ммоль) і бензил біс(2-

брометил)карбамат (760 мг, 2,08 ммоль) і суміш перемішували при 80°C протягом 12 г. Після перемішування, додавали насичений розчин $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$

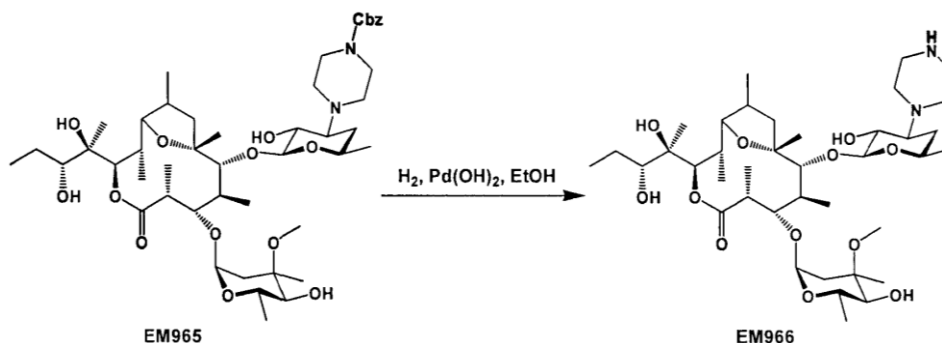
(60,0 мл) і суміш екстрагували CHCl_3 . Після промивання насиченим розчином NH_4Cl і розсоллом, органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Залишок фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (250 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{30\%NH}_4\text{OH вод}=100:1:0,1$) одержуючи EM965 (169 мг, 61%) як білий порошок.

ІЧ (KBr) ν cm^{-1} : 3469, 2971, 2935, 2883, 1708, 1625, 1455, 1378, 1267, 1166, 1110, 1054, 1022
 ^{13}C ЯМР (67,5 МГц, CDCl_3) δ (м.ч.): 177,2 (C-1), 139,1 (2C, 4"-NCO₂CH₂Ph, 4"-NCO₂CH₂PhC-1), 128,9 (4"-NCO₂CH₂PhC-3,5), 128,4 (4"-NCO₂CH₂PhC-2,6), 127,1 (4"-NCO₂CH₂PhC-4),

104,1 (C-1'), 97,9 (C-1"), 83,9 (C-9), 83,2 (C-6), 82,9 (C-5), 80,5 (C-3), 78,1 (C-4"), 77,3 (C-12), 75,9 (C-13), 74,8 (C-11), 72,3 (C-3"), 70,8 (C-2'), 68,9 (C-5'), 65,3 (2C, C-5", C-3'), 60,1 (4"-NCO₂CH₂Ph), 53,6 (2C, 3'-N(CH₂CH₂)₂NZ), 49,2 (3"-OCH₃), 46,7 (2C, C-2,3'-N(CH₂CH₂)₂NZ), 41,7 (C-7), 36,6 (C-4), 35,2 (C-2"), 33,8 (C-10), 33,7 (C-8), 22,5 (13-CH₂CH₃), 22,3 (6-CH₃), 21,5 (3"-CH₃), 21,1 (5'-CH₃), 18,0 (5"-CH₃), 17,6 (8-CH₃), 16,9 (12-CH₃), 16,1 (10-CH₃), 14,1 (2-CH₃), 12,0 (13-CH₂CH₃), 9,6 (4-CH₃)

Приклад 64

Синтез де(3'-диметиламіно)-3'-піперазиніл-9-дигідро-псевдоеритроміцин А 6,9-епоксиду (EM966)



В атмосфері N_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (24,2 мг) і EtOH (2,70 мл) додавали до EM965 (122 мг, 0,137 ммоль) і суміш перемішували в атмосфері H_2 при кімнатній температурі протягом 4 г. Після перемішування, суміш концентрували одержуючи неочищений продукт (150 мг). Одержаний неочищений продукт відокремлювали і очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{30\%NH}_4\text{OH вод}=100:1:0,1-50:1:0,1$) одержуючи EM966 (54,2 мг, 52%) як білий порошок.

ІЧ (KBr) ν cm^{-1} : 3451, 2973, 2935, 2884, 2786, 1706, 1631, 1457, 1382, 1270, 1166, 1078, 1018

^{13}C ЯМР (67,5 МГц, CDCl_3) δ (м.ч.): 177,3 (C-1), 103,3 (C-1'), 98,0 (C-1"), 83,9 (C-9), 83,2 (C-6), 82,6 (C-5), 80,4 (C-3), 78,1 (C-4"), 77,2 (C-12), 75,9 (C-13), 74,8 (C-11), 72,4 (C-3"), 68,6 (2C, C-2', C-5'), 65,4 (2C, C-5", C-3'), 52,1 (2C, 3'-N(CH₂CH₂)₂NH), 49,1 (3"-OCH₃), 46,6 (C-2), 41,8 (C-7), 40,6 (2C, 3'-N(CH₂CH₂)₂NH), 36,4 (C-4), 35,2 (C-2"), 33,7 (C-10), 33,5 (C-4'), 22,5 (13-CH₂CH₃), 22,1 (6-CH₃), 21,5 (3"-CH₃), 20,8 (5'-CH₃), 18,1 (5"-CH₃), 17,6 (8-CH₃), 17,0 (12-CH₃), 16,0 (10-CH₃), 13,9 (2-CH₃), 12,0 (13-CH₂CH₃), 10,2 (4-CH₃)

Експериментальний Приклад 1

Як один з показників протизапальної дії сполуки представленого винаходу, вимірювали різницю

викликаної активації активності TNP-1 клітини. Вимірювання проводили як показано нижче.

TNP-1 клітини (ATCC № TIB-202) доводили до концентрації 2×10^5 клітин/мл використовуючи середовище (RPMI 1640), додавали РМА до кінцевої концентрації 1 - 2 мкМ і суміш вносили в кожну лунку 96 лункового планшету по 100 мкл. До кожної лунки додавали розчин (100 мкл), що містить сполуку, що тестується, доведену до прийнятної концентрації середовищем. Суміш перемішували обережно струшуючи планшет і інкубували при 37°C, в 5% CO_2 протягом 72 - 96 г. Кожну лунку промивали PBS, додавали 100 мкл/лунку середовища, що містить реагент SF для вимірювання життєздатності клітин (Nacalai Tesque) і суміш інкубували при 37°C, 5% CO_2 протягом 3 - 5 г. Вимірювали абсорбцію використовуючи зчитувач планшету.

Результати вимірювань різниці викликаної активації активності TNP-1 показані в Таблиці 6. В Таблиці, значення активності є найменшою концентрацією необхідною для сполуки, що тестується, яка проявляє 50% значення активності порівняно із значенням активності еритроміцину А при 100 мкМ в цьому експерименті.

Таблиця 6

Сполука № (ЕМ)	Різниця викликаної активації активності ТНР-1
900	30
901	30
902	30
903	30
904	10
905	3
906	30
907	30
908	10
909	30
910	100
911	10
913	30
914	100
917	30
918	30
925	30
932	10
935	30
936	10
939	3
946	100
947	10
949	10

Різниця викликаної активації активності ІНР-І: найнижча концентрація необхідна для кожної сполуки для проявлення 50% активності порівняно із значенням активності еритроміцину А при 100 мкМ.

Експериментальний Приклад 2

Як показник протизапальної дії сполуки представлено винаходу виразковий на коліт і хворобу Крона, досліджували дію на викликаний тринітро-бензолсульфонатом (тут далі згадується як TNBS) коліт, використовуючи щурів.

Використовують самців SD щурів віком 8-тижнів під анестезією пентобарбіталом, розчин TNBS ін'єктували ректально тваринам після голодування 24 г або довше і залишали без води на 5 г або довше. Після ін'єкції, в анус вводили силіконову пробку для лікування 3,5 -4 г, одержуючи модель коліту. Через два дні після введення TNBS, відбирали тваринні моделі базуючись на шкалі

скритої крові в калі (слайд 5 скритої крові в калі Shionogi II, Shionogi & Co. Ltd.), вазі тіла і зміні ваги тіла, харчування, спостережень за анусом і кровотечі. Лікарський засіб, що тестується, вводили перорально моделям тварин два рази на день протягом 6 днів. На наступний день після останнього введення, видаляли товсту кишку (приблизно 15 см від анусу) після декапітації і знекровлення, і визначали рівень пошкоджень за способом Wallace et al. (Wallace, J. L. et al, Inhibition of leukotriene synthesis markedly accelerates healing in a rat model of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 96, 2936 (1989)), базуючись на якому і проводили оцінку.

Результати показані в Таблиці 7. Було знайдено, що сполука представлено винаходу має здатність покращувати TNBS-викликану виразку в товстій кишці.

Таблиця 7

Група тестування	Доза (мг/кг)/день	n	Показник запалення у виразці
Контроль (0,5% СМС-Na)	-	15	4,27±0,38
ЕМ905	10 × 2	14	3,29±0,22
ЕМ905	30 × 2	15	2,67±0,40*
ЕМ914	10 × 2	15	2,93±0,41
ЕМ914	30 × 2	13	2,69±0,33*

*: p<0,05

Експериментальний Приклад 3

Антибіактеріальну активність сполуки представленої винаходу і еритроміцину вимірювали згідно із методикою вимірювань антибіактеріальної чутливості Національного комітету з клінічних лабораторних стандартів США (NCCLS). Результати

показані в Таблиці 8. Тут показані значення мінімальної концентрації інгібування (MIC) (мкг/мл) кожної сполуки проти бактерії. Було знайдено, що сполука представленої винаходу не має антибіактеріальної активності, яка властива еритроміцину.

Таблиця 8

Лінія клітин/матеріал	MIC (мкг/мл)					
	Еритроміцин	ЕМ900	ЕМ901	ЕМ905	ЕМ914	ЕМ939
<i>S. aureus</i> FDA209P 2002.1.31	≤0,5	>128	>128	>128	>128	>64
<i>S. aureus</i> Smith 2002.1.31	≤0,5	>128	>128	>128	>128	>64
<i>S. aureus</i> 8325 (pEP2104)	64	>128	>128	>128	>128	>64
<i>S. epidermidis</i> IFO12648 2002.1.31	≤0,5	>128	>128	>128	-	>64
<i>M. luteus</i> ATCC9341 2002.1.31	≤0,5	128	>128	>128	-	>64
<i>E. faecalis</i> ATCC21212 2002.1.31	1	>128	>128	>128	>128	>64
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2 2002.1.31	64	>128	>128	>128	>128	>64
<i>K. pneumoniae</i> NCTN9632 2002.1.31	32	>128	>128	>128	>128	>64
<i>S. marcescens</i> IFO12648 2002.2.1	128	>128	>128	>128	>128	>64
<i>E. aerogen</i> NCTC10006 2002.2.1	128	>128	>128	>128	>128	>64

A. calcoaceticus IFO2552 2002.2.1	4	>128	>128	>128	>128	>64
--------------------------------------	---	------	------	------	------	-----

Приклад рецептури

Фармацевтичну композицію представленого винаходу можна одержати за методикою, що зазвичай використовується в цій галузі і використовуючи добавки для рецептур. В той час як далі показаний типовий приклад рецептури фармацевтичного агента представленого винаходу, фармацевтична композиція представленого винаходу не обмежується ним.

(1) таблетка

В одній таблетці, сполука Прикладу 1 - 500 мг

Як добавки містить - цитрат натрію, кукурудзяний крохмаль, повідон, натрій кармелоза, ацетат фталат целюлози, пропіленгліколь, макроголь, сорбітовий естер жирної кислоти і касторова олія.

(2) мазь

В 1 г, сполуки кожного Прикладу 10 мг (титр)

Як добавку містить - світлий рідкий парафін і білий вазелін.

(3) ін'єкція

Дистильовану воду (10 мл) для ін'єкції додають до сполуки кожного Прикладу (500 мг, титр)

одержуючи 5% розчин, який розводять ін'єкційним розчином глюкози, фізіологічним саліном (для ін'єкції) і їм подібними одержуючи внутрішньовенний розчин для вливання.

Промислова придатність

Представлений винахід забезпечує нове похідне дигідропсевдоеритроміцину, яке має надзвичайну протизапальну дію і є стабільними.

В той час як деякі втілення представленого винаходу описуються детально вище, однак, можливо, що середній спеціаліст в цій галузі зможе зробити різні модифікації і зміни для певних показаних втілень без суттєвого відходу від настанов і переважних втілень представленого винаходу. Такі модифікації і зміни попадають в сутність і рамки представленого винаходу, як це викладено в пунктах формули винаходу, що додається.

Ця заявка базується на патентній заявці № 2005-301070, що подана в Японії, вміст якої включений сюди повністю як посилання.