



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **39870** (13) **C2**

(51) 7 C07H17/08, A61K31/70

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ 9a-N-(N'-КАРБАМОЇЛУ/ ТА 9a-N-(N'-ТІОКАРБАМОЇЛУ/ ВІД 9-ДЕОКСО-9a-AЗА-9a-ГОМОЕРИТРОМІЦИНУ А, СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

(21) 94129154

(22) 08.12.1994

(24) 16.07.2001

(31) P931480A

(32) 08.12.1993

(33) HR

(46) 16.07.2001, Бюл. № 6, 2001 р.

(72) Куюнджич Неджелко, HR, Кобрежел Габрієла, HR, Келнеріч Желько, HR

(73) Пліва Фармацевтска Кемійска Прерамбена І

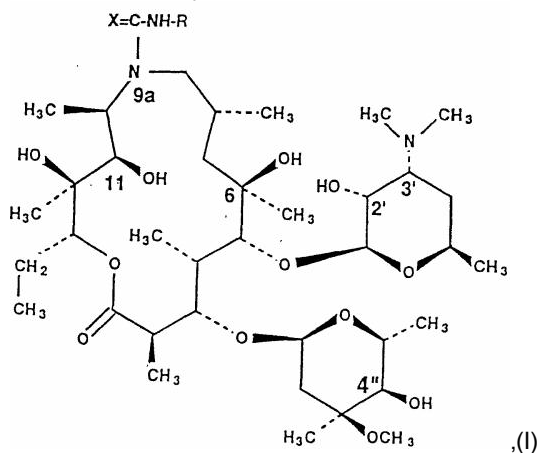
Козметіка Індустріа, Діонічко Друштво, Нг

(56) EP-A1-0 606-062, 1994.

EP-A1-0 549 -0401992.

EP-A1 0 559 896, 1991.

(57) 1. 9a-N-(N'-Карбамоил)- и 9a-N-(N'-тиокарбамоил)- производные 9-деоксо-9a-аза-9a-гомоэритромицина А формулы (I):



где R представляет собой C₁-C₃-алкильную группу, арильную или алкильную группу, а X представляет собой O или S, а также фармацевтически переносимые соли присоединения таких соединений с неорганическими или органическими кислотами.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R представляет собой C₁-C₃-алкильную группу, а X представляет собой O.

3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что C₁-C₃-алкильная группа представляет собой изопропиловую группу.

4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R представляет собой арильную группу, а X представляет собой O.

5. Соединение по п.4, отличающееся тем, что арильная группа представляет собой фенильную группу.

6. Соединение по п.4, отличающееся тем, что арильная группа представляет собой 1-нафтильную группу.

7. Соединение по п.4, отличающееся тем, что арильная группа представляет собой незамещенное или содержащее заместители 5-членное или 6-членное кольцо, содержащее один или два гетероатома, а X представляет собой O.

8. Соединение по п.7, отличающееся тем, что гетероарильная группа представляет собой 4-метил-5-оксазоильную группу.

9. Соединение по п.7, отличающееся тем, что гетероарильная группа представляет собой фурильную группу.

10. Соединение по п.7, отличающееся тем, что гетероарильная группа представляет собой 4-пиридильную группу.

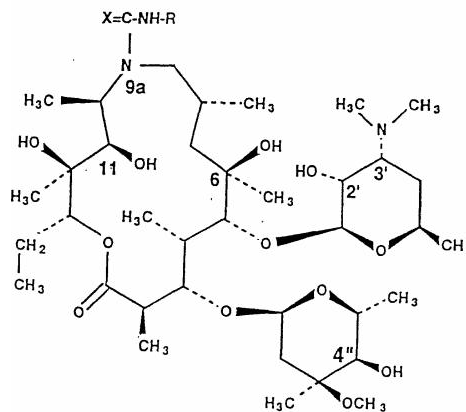
11. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R представляет собой алкильную группу, а X представляет собой O.

12. Соединение по п. 11, отличающееся тем, что R представляет собой бензильную группу.

13. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R представляет собой алкильную группу, а X представляет собой S.

14. Соединение по п. 13, отличающееся тем, что R представляет собой бензильную группу.

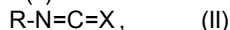
15. Способ получения 9a-N-(N'-карбамоил)- и 9a-N-(N'-тиокарбамоил)-производных 9-деоксо-9a-аза-9a-гомоэритромицина А формулы (I):



где R представляет собой C₁-C₃-алкильную груп-

(19) **UA** (11) **39870** (13) **C2**

пу, арильную или аралкильную группу, а X представляет собой O или S, **отличающийся** тем, что проводят реакцию 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоэритромицина А с изоцианатами или изотиоцианатами общей формулы (II):



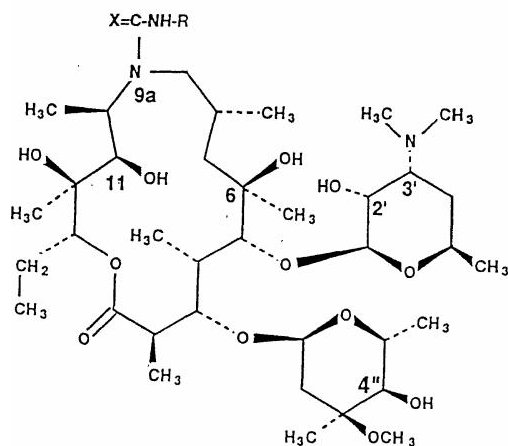
где R и X имеют указанные выше значения, в толуоле, ксилоле или каком-либо другом апротонном растворителе при температуре от 20 до 110°C, причем соединения общей формулы (II), в которых R представляет собой фенильную группу, 1-нафтильную группу или незамещенное или содержащее заместители 5-членное или 6-членное кольцо, содержащее один или два гетероатома, а

X представляет собой O или S, получают *in situ* по реакции перегруппировки Курциуса соответствующего азиды кислоты при повышенной температуре.

16. Фармацевтическая композиция, включающая фармацевтически переносимый носитель и активное вещество, **отличающаяся** тем, что в качестве активного вещества содержит антибактериально эффективное количество соединения по п. 1.

17. Соединение по любому из пп. 1-14 для приготовления фармацевтических композиций для лечения бактериальных инфекций.

Настоящее изобретение описывает 9а-N-(N'-карбамоил)- и 9а-N-(N'-тиокарбамоил)- производные 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоэритромицина А - новые макролидные антибиотики группы азалида, обладающие антибактериальным действием, имеющие общую формулу (I):



где R представляет собой C₁-C₃-алкильную группу, арильную или аралкильную группу, а X представляет собой O или S, а также фармацевтически переносимые соли присоединения таких соединений с неорганическими или органическими кислотами, способ получения таких соединений, способ получения фармацевтических композиций, а также использование полученных фармацевтических композиций для лечения бактериальных инфекций.

Эритромицин А является макролидным антибиотиком, структура которого характеризуется 14-членным макролактоновым кольцом, содержащим в положении 9 карбонильную группу. Как было обнаружено McGuire в 1952 году (Antibiot. Chemother., 1952. 26 с.281). и на протяжении более 40 лет он считается надежным и эффективным антимикробным средством при лечении болезней, вызываемых грамположительными и некоторыми грамотрицательными микроорганизмами. Однако, в кислой среде он легко превращается в ангидроэритромицин А - неактивный С-6/С-12 метаболит со спирокетальной структурой (Kurath P. и др., Experientia, 1971, 27, с.362). Хорошо известно, что спироциклизация агликонового кольца эритромицина А успешно ингибируется химическим превращением находящихся в положении С-

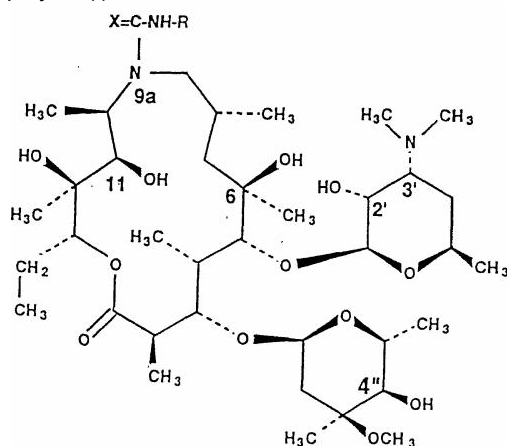
9 кето- или гидроксильных групп в положения С-6 и/или С-12. Путем проведения реакции оксимации С-9-кетонов (Djokic S. и др., Tetrahedron Lett., 1967, с. 1945) с последующим превращением полученного 9(Е)-оксима в 9[0-(2-метоксиэтокси)-метилоксим]-эритромицин А (ROKSITROMICIN) (Ambrieres G.S., патент Франции N 2473525, 1981) или 9(8)-эритромициламин (Egan R.S. и др., J. Org. Chem., 1974, 39, с.2492) или в его более сложное оксазиновое производное, 9-деоксо-11-деоксо-9,11-имино-[2-(2-метоксиэтил)-этилиден]-окси-9(8)-эритромицин А (DIRITROMICIN) (Lugar P. и др., J. Grist. Moï. Struct., 1979, 9, с.329) были синтезированы новые полусинтетические макролиды, основной характеристикой которых, помимо повышенной устойчивости в кислой среде, является улучшенная фармакокинетика и большая величина периода полусуществования по сравнению с исходным антибиотиком эритромицином А. По третьему способу модифицирования С-9-кетонов используют перегруппировку Бекмана 9(е)-оксима и проводят восстановление полученного простого иминоэфира (Kobrehel G. и др., патент США N 4328334, 5/1982) до 11-аза-Ю-деоксо-Юдигидроэритромицина А (9-деоксо-9а-аза-9а-гомоэритромицина А) с расширением 14-членного кетолактонового кольца до 15-членного азалактонового кольца. Посредством проведения восстановительного N-метилирования 9а-аминогруппы по реакции Эшвейлера-Кларка (Kobrehel G. и др., патент Бельгии N 892357, 7/1982) или посредством предварительной защиты аминогруппы путем превращения ее в соответствующий М-оксид с последующим алкилированием и восстановлением (Bright G.M., патент США N 4474768, 10/1984). был синтезирован N-метил-11-аза-10-деоксо-10-дигидроэритромицин А (9-деоксо-9а-метил-9а-аза-9а-гомоэритромицин А, AZITROMICIN) - прототип азалидных антибиотиков, которые, кроме широкого спектра антимикробного действия, включающего грамотрицательные бактерии и внутриклеточные микроорганизмы, характеризуются специфическим механизмом транспорта к месту применения, большой величиной периода биологического полураспада и коротким периодом действия. В патенте EP A 0316128 (Bright G.M.) описаны новые 9а-аллил- и 9а-пропа'ргил-производные 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоэритромицина А, а в патенте США N 4492688 (Bright G.M.) описаны синтез и бактерицидная активность соответствующих циклических

простых эфиров. В заявке Хорватии N 381-03/93-05/041 (559-93-1) описаны синтез и спектр активности новых 9а,11-циклокарбаматов 9-деоксо-9а-аза-11-деокси-9а-гомоэритромицина А и их 0-метилированных производных.

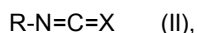
До настоящего времени не были описаны 9а-N-(N'-карбамоил)- и 9а-N-(N'-тиокарбамоил)-производные 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоэритромицина А и его фармацевтически переносимые соли присоединения с неорганическими или органическими кислотами, способ их получения, а также способы получения и использования фармацевтических препаратов.

Было обнаружено, и целью настоящего изобретения является то, что 9а-N-(N'-карбамоил)- и 9а-N-(N'-тиокарбамоил)-производные 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоэритромицина А и его фармацевтически переносимые соли присоединения с неорганическими или органическими кислотами могут быть получены путем проведения реакции 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоэритромицина А с изоцианатами или изотиоцианатами и, при необходимости, проведения реакции полученных 9а-N-(N'-карбамоил)- и 9а-N-(N'-тиокарбамоил)-производных 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоэритромицина А с неорганическими или органическими кислотами.

Было обнаружено, что новые 9а-N-(N'-карбамоил)- и 9а-N-(N'-тиокарбамоил)-производные 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоэритромицина А формулы (I):



где R представляет собой C₁-C₃-алкильную группу, арильную или алкиларильную группу, а X представляет собой O или S, а также фармацевтически переносимые соли присоединения таких соединений с неорганическими или органическими кислотами могут быть получены путем проведения реакции 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоэритромицина А с изоцианатами или изотиоцианатами общей формулы (II):



где R и X имеют указанные выше значения, в толуоле, ксилоле или каком-либо другом апротонном растворителе, при температуре от 20 до 110 °C, причем изоцианаты формулы (II), где R представляет собой фенильную группу, 1-нафтильную группу или незамещенное или содержащее заместители 5- или 6-членные ароматические кольца, содержащие один или два гетероатома, получают *in situ* путем проведения перегруппировки Курциуса соответствующего азиды кислоты при повышенной температуре.

Фармацевтически переносимые соли присоединения с кислотами, которые также представляют собой цель настоящего изобретения, получают путем проведения реакции 9а-N-(N'-карбамоил)- и 9а-N-(N'-тиокарбамоил)-производных 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоэритромицина А с не менее чем эквивалентным количеством соответствующей неорганической или органической кислоты, такой как соляной кислоты, -йодистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, пропионовой кислоты, бензойной кислоты, бензолсульфокислоты, метансульфокислоты, лаурилсульфокислоты, стеариновой кислоты, пальмитиновой кислоты, янтарной кислоты, этилйантарной кислоты, лактобионовой кислоты, оксалиновой кислоты, салициловой кислоты и других аналогичных кислот, в инертном по отношению к данной реакции растворителе. Соли присоединения выделяют путем выпаривания растворителя или, по другому методу, отделением на фильтре спонтанно образующегося осадка или осадка, образующегося при добавлении неполярного ко-растворителя.

9а-N-(N'-карбамоил)- и 9а-N-(N'-тиокарбамоил)-производные 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоэритромицина А формулы (I) и их фармацевтически переносимые соли присоединения с неорганическими или органическими кислотами обладают бактерицидной активностью *in vitro*. Минимальная ингибирующая концентрация (MIC, мкг/мл) определялась методом разбавления на микропластинах в соответствии с рекомендациями Национального Комитета по Стандартам для Клинических Лабораторий (NCCLS, M7-A2). Из Таблицы 1 видно, что стандартные штаммы и клинически выделенные испытанные культуры микроорганизмов восприимчивы к новым синтезированным соединениям. Таким образом, они могут быть использованы для дезинфекции помещений, хирургических инструментов и людей, а также в качестве лекарственных средств при лечении инфекционных болезней животных, особенно млекопитающих и человека, вызываемых широким спектром грамположительных бактерий, микоплазм и вообще патогенными микроорганизмами, восприимчивыми к соединениям формулы (I). С этой целью описанные выше соединения и их фармацевтически переносимые соли присоединения могут быть назначены для перорального приема в обычных дозах от 0,2 мг/кг веса тела в день до 250 мг/кг веса тела в день, наиболее предпочтительно от 5 до 50 мг/кг веса тела в день, или для парентерального введения в виде подкожной или внутримышечной инъекции.

Способ получения 9а-N-(N'-карбамоил)- и 9а-N-(N'-тиокарбамоил)-производных 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоэритромицина А по настоящему изобретению иллюстрируется следующими Примерами, которые не могут рассматриваться как ограничивающие объем изобретения.

Пример 1

9-деоксо-9а-N-(N'-изопропил-карбамоил)-9а-аза-9а-гомоэритромицин А

Смесь 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоэритромицина А (7,27 г; 0,01 моль), изопропилизоцианата (0,94 г; 0,011 моль) и толуола (40 мл) перемешивают в течение 1 часа при температуре 30 °C. Реакцион-

ную смесь упаривают при пониженном давлении (40°C) до сухого остатка, получая неочищенный 9-деоксо-9а-Н-[N'-(2-фурил)-карбамоил]-9а-аза-9а-гомоэритромицин А (7,0 г; 86,2%), $T_{пл}$ 128-136°C. Путем перекристаллизации полученного продукта из водно-метанольной смеси было получено хроматографически гомогенное вещество, имеющее следующие физико-химические характеристики:

$T_{пл}$ 135-144°C.

Тонкослойная хроматография:

EtAc-(H-C₆H₆)-NH₄Et₂ (100:100:20), Rf 0,351;

CHCl₃-CH₃OH-конц. NH₄OH (6:1:0,1), Rf 0,553.

ИК-спектроскопия (KBr), см⁻¹:

1730, 1625, 1515, 1455, 1380, 1270, 1165, 1050, 950.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ:

5,00 (1H, H-13), 4,85 (1H, H-1"), 4,47 (1H, H-1'), 4,02 (1H, H-3), 3,91 [1H, -CH(CH₂)₂], 3,50 (1H, H-5), 3,43 (1H, H-9a), 3,28 (3H, 3"-OCH₃), 2,49 (1H, H-9b), 2,32 [6H, 3'-N(CH₃)₂], 2,31 (1H, H-8), 1,62 (1H, H-7a), 1,29 (3H, 10-CH₃), 1,14 [6H, -CH(CH₃)₂], 1,13 (1H, H-7b), 1,04 (3H, 8-CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ:

175,5 (C-1), 158,2 (9а-NCONH), 103,8 (C-1'), 96,0 (C-1"), 87,9 (C-5), 78,8 (C-3), 48,8 (3"-OCH₃), 45,5 (C-2), 42,2 [-CH(CH₃)₂], 39,9 [3'-N(CH₃)₂], 27,4 (C-8), 22,9 [-CH(CH₃)₂], 20,5 (8-CH₃), 12,2 (10-CH₃).

Пример 2

9-деоксо-9а-М-[ГГ -(4-метил-5-оксазол)-карбамоил]-9а-аза-9а-гомоэритромицин А

Смесь 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоэритромицина А (4,8 г; 0,0065 моль), азида 4-метил-5-оксазолкарбоновой кислоты (1,0 г; 0,0066 моль) и безводного толуола (30 мл) нагревают в течение 15 минут при температуре кипения, а затем упаривают до сухого остатка методом перегонки при пониженном давлении (40°C). Полученный остаток суспендируют в ацетоне (20 мл), перемешивают при комнатной температуре и отделяют на фильтре образовавшиеся кристаллы, получая 9-деоксо-9а-Н-[N'-[(4-метил-5-оксазол)-карбамоил]-9а-аза-9а-гомоэритромицин А (5,4 г; 93,3%), $T_{пл}$ 174-177°C. Путем перекристаллизации из горячего ацетона получают хроматографически гомогенное вещество, имеющее следующие физико-химические характеристики:

$T_{пл}$ 181-183°C.

Тонкослойная хроматография:

EtAc-(H-C₆H₆)-NH₄Et₂ (100:100:20), Rf 0,149;

CHCl₃-CH₃OH-конц. NH₄OH (6:1:0,1), Rf 0,491.

ИК-спектроскопия (KBr), см⁻¹:

1730, 1680, 1655, 1490, 1460, 1380, 1170, 1050, 755, 660.

¹H ЯМР (300 МГц, Pyd₅, 50°C), δ:

9,02 (9а-NCONH), 7,95 (-CH=N), 5,71 (1H, H-13), 5,15 (1H, H-1"), 4,94 (1H, H-1'), 4,77 (1H, H-3), 4,07 (1H, H-5), 3,96 (1H, H-9a), 3,44 (3H, 3"-OCH₃), 2,50 (1H, H-9b), 2,32 [6H, 3'-N(CH₃)₂], 2,34 (1H, H-8), 2,35 (1H, H-7a), 1,68 (3H, 10-CH₃), 1,97 (1H, H-7b), 1,09 (3H, 8-CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, Pyd₅, 50°C), δ:

177,2 (C-1), 157,2 (9а-NCONH), 104,2 (C-1'), 96,9 (C-1"), 86,6 (C-5), 80,5 (C-3), 50,1 (3"-OCH₃), 46,5 (C-2), 42,2 (C-4), 41,0 [3'-N(CH₃)₂], 29,1 (C-8), 21,2 (8-CH₃), 14,1 (10-CH₃), 149,9, 142,2, 128,4 и 12,2 (4-метил-5-оксазол).

Пример 3

9-деоксо-9а-М-[N'-(2-фурил)-карбамоил]-9а-аза-9а-гомо-эритромицин А

Аналогично способу, описанному по Примеру 2, из 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоэритромицина А (2,18 г; 0,003 моль), азида 2-фурилкарбоновой кислоты (0,5 г; 0,0036 моль) и толуола (15 мл) получают смолистый остаток (2,1 г), из которого методом хроматографии на колонках с силикагелем с использованием в качестве растворителя смеси CHCl₃-CH₃OH (7:3) получают 9-деоксо-9а-Н-[N'-(2-фурил)-карбамоил]-9а-аза-9а-гомоэритромицин А (1,7 г; 77,0%), имеющий следующие физико-химические характеристики:

$T_{пл}$ 155-159°C.

Тонкослойная хроматография:

EtAc-(H-C₆H₆)-NH₄Et₂ (100:100:20), Rf 0,262;

CHCl₃-CH₃OH-конц. NH₄OH (6:1:0,1), Rf 0,574.

ИК-спектроскопия (KBr), см⁻¹:

1730, 1655, 1520, 1460, 1380, 1270, 1165, 1050, 1000, 955, 900, 830, 730.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO), δ:

8,51 (9а-NCONH), 7,24 (-O-CH=), 6,34 (-O-CH=CH-), 6,00 (-CH=C-NH), 5,04 (1H, H-13), 4,77 (1H, H-1"), 4,47 (1H, H-1'), 4,01 (1H, H-3), 3,42 (1H, H-5), 3,47 (1H, H-9a), 3,35 (3H, 3"-OCH₃), 3,25 (1H, H-9b), 2,50 [6H, 3'-N(CH₃)₂], 2,07 (1H, H-8), 1,45 (1H, H-7a), 1,20 (1H, H-7b), 1,15 (3H, 10-CH₃), 0,90 (3H, 8-CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO), δ:

175,5 (C-1), 155,4 (9а-NCONH), 101,9 (C-1'), 95,3 (C-1"), 84,4 (C-5), 78,6 (C-3), 48,8 (3"-OCH₃), 44,6 (C-2), 40,0 (C-4), 40,1 [3'-N(CH₃)₂], 27,7 (C-8), 19,7 (8-CH₃), 13,2 (10-CH₃), 147,7, 136,5, 118,9 и 98,0 (5-фураноил).

Пример 4

9-деоксо-9а-Н-[N'-(4-пиридил)-карбамоил]-9а-аза-9а-гомо-эритромицин А

Аналогично способу, описанному по Примеру 2, из 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоэритромицина А (2,18 г; 0,003 моль), азида изоникотиновой кислоты (0,53 г; 0,0036 моль) и толуола (15 мл) получают смолистый остаток (2,26 г), из которого методом перекристаллизации из водно-метанольной смеси был получен 9-деоксо-9а-Н-[N'-(4-пиридил)-карбамоил]-9а-аза-9а-гомоэритромицин А (1,9 г; 74,8%), имеющий следующие физико-химические характеристики:

$T_{пл}$ 149-153°C.

Тонкослойная хроматография:

EtAc-(H-C₆H₆)-NH₄Et₂ (100:100:20), Rf 0,089;

CHCl₃-CH₃OH-конц. NH₄OH (6:1:0,1), Rf 0,441.

ИК-спектроскопия (KBr), см⁻¹:

1730, 1650, 1590, 1510, 1460, 1380, 1330, 1280, 1165, 1050, 1000, 955, 900, 830, 730.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO), δ:

8,66 (9а-NCONH), 8,25, 7,35 (4-пиридил), 5,16 (1H, H-13), 4,89 (1H, H-1"), 4,52 (1H, H-1'), 4,15 (1H, H-3), 3,53 (1H, H-5), 3,51 (1H, H-9a), 3,33 (3H, 3"-OCH₃), 3,28 (1H, H-9b), 2,34 [6H, 3'-N(CH₃)₂], 2,28 (1H, H-8), 1,62 (1H, H-7a), 1,23 (1H, H-7b), 1,36 (3H, 10-CH₃), 1,04 (3H, 8-CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO), δ:

176,1 (C-1), 155,5 (9а-NCONH), 102,2 (C-1'), 95,5 (C-1"), 84,3 (C-5), 78,7 (C-3), 48,9 (3"-OCH₃), 44,8 (C-2), 40,2 (C-4), 40,4 [3'-N(CH₃)₂], 27,8 (C-8), 20,2 (8-CH₃), 14,4 (10-CH₃), 149,8, 148,0, и 113,9 (4-пиридил).

Пример 5

9-деоксо-9а-N-(N'-фенил-карбамоил)-9а-аза-9а-гомоэритромицин А

Аналогично способу, описанному по Примеру 2, из 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоэритромицина А (2,00 г; 0,0027 моль), азида бензойной кислоты (0,5 г; 0,0034 моль) и толуола (15 мл) получают смолистый остаток (2,43 г), из которого методом хроматографии на колонках с силикагелем при использовании в качестве растворителя смеси $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CH}_3\text{OH}$ (85:15) получают 9-деоксо-9а-N-(N'-фенил-карбамоил)-9а-аза-9а-гомоэритромицин А (1,4 г; 61,4%), имеющий следующие физико-химические характеристики:

$T_{\text{пл}}$ 126-130°C.

Тонкослойная хроматография:

$\text{EtAc-(n-C}_6\text{H}_5\text{)-NHET}_2$ (100:100:20), R_f 0,345;

$\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH-конц. NH}_4\text{OH}$ (6:1:0,1), R_f 0,637.

ИК-спектроскопия (KBr), cm^{-1} :

1730, 1645, 1600, 1539, 1510, 1455, 1380, 1315, 1240, 1165, 1045, 950, 895, 755, 690.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO), δ :

8,11 (9а-N-CONH), 7,30, 7,35 (фенил), 5,05 (1H, H-13), 4,79 (1H, H-1"), 4,46 (1H, H-1'), 4,04 (1H, H-3), 3,46 (1H, H-5), 3,28 (1H, H-9а), 3,23 (3H, 3"-OCH₃), 3,16 (1H, H-9b), 2,34 [6H, 3'-N(CH₃)₂], 2,16 (1H, H-8), 1,58 (1H, H-7а), 1,15 (1H, H-7b), 1,25 (3H, 10-CH₃), 0,90 (3H, 8-CH₃).

^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO), δ :

175,6 (C-1), 156,1 (9а-NCONH), 102,0 (C-Г), 95,4 (C-1"), 84,4 (C-5), 78,5 (C-3), 48,9 (3"-OCH₃), 44,6 (C-2), 39,4 (C-4), 40,1 [3'-N(CH₃)₂], 27,3 (C-8), 20,0 (8-CH₃), 14,0 (10-CH₃), 140,6, 127,9 и 114,4 (фенил).

Пример 6

9-деоксо-9а-N-(N'-бензил-карбамоил)-9а-аза-9а-гомоэритромицин А

Аналогично способу, описанному по Примеру 1, из 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоэритромицина А (7,27 г; 0,01 моль), бензилизотиоцианата (1,33 г; 0,01 моль) и толуола (15 мл) получают смолистый остаток (8,4 г), из которого методом хроматографии на колонках с силикагелем при использовании в качестве растворителя смеси $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$ (7:3) получают 9-деоксо-9а-N-(N'-бензил-карбамоил)-9а-аза-9а-гомоэритромицин А (6,5 г; 75,6%), имеющий следующие физико-химические характеристики:

$T_{\text{пл}}$ 142-144°C.

Тонкослойная хроматография:

$\text{EtAc-(n-C}_6\text{H}_5\text{)-NHET}_2$ (100:100:20), R_f 0,355;

$\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH-конц. NH}_4\text{OH}$ (6:1:0,1), R_f 0,621.

ИК-спектроскопия (KBr), cm^{-1} :

1730, 1630, 1525, 1410, 1380, 1270, 1165, 1045, 950, 895, 755, 700.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ :

7,30, 5,00, 4,40 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 5,04 (1H, H-13), 4,83 (1H, H-1"), 4,48 (1H, H-Г), 4,00 (1H, H-3), 3,52 (1H, H-5), 3,48 (1H, H-9а), 3,28 (3H, 3"-OCH₃), 2,51 (1H, H-9b), 2,56 [6H, 3'-N(CH₃)₂], 2,34 (1H, H-8), 1,66

(1H, H-7а), 1,10 (1H, H-7b), 0,99 (3H, 10-CH₃), 1,36 (3H, 8-CH₃).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ :

175,7 (C-1), 159,3 (9а-NCONH), 103,8 (C-1'), 96,5 (C-1"), 88,8 (C-5), 78,8 (C-3), 48,9 (3"-OCH₃), 45,9 (C-2), 40,4 (C-4), 40,2 [3'-N(CH₃)₂], 27,3 (C-8), 20,5 (8-CH₃), 12,3 (10-CH₃), 139,1, 128,3, 127,2, 126,8 и 45,9 ($-\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$).

Пример 7

9-деоксо-9а-N-(N'-бензил-тиокарбамоил)-9а-аза-9а-гомо-эритромицин А

Аналогично способу, описанному по Примеру 1, из 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоэритромицина А (7,27 г; 0,01 моль), бензилизотиоцианата (1,50 г; 0,01 моль) и толуола (30 мл) при перемешивании реакционной смеси в течение 8 часов при температуре 30 °С выделяют смолистый остаток (8,6 г), из которого методом хроматографии на колонках с силикагелем при использованием в качестве растворителя смеси $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$ (7:3) получают 9-деоксо-9а-N-(N'-бензил-тиокарбамоил)-9а-аза-9а-гомоэритромицин А (7,2 г; 82,1%), имеющий следующие физико-химические характеристики:

$T_{\text{пл}}$ 119-122°C.

Тонкослойная хроматография:

$\text{EtAc-(n-C}_6\text{H}_5\text{)-NHET}_2$ (100:100:20), R_f 0,370;

$\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH-конц. NH}_4\text{OH}$ (6:1:0,1), R_f 0,689.

ИК-спектроскопия (KBr), cm^{-1} :

1730, 1630, 1525, 1410, 1380, 1270, 1165, 1045, 950, 895, 755, 700.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ :

7,36, 4,85, 4,72 ($-\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), 4,75 (1H, H-13), 4,87 (1H, H-1"), 4,41 (1H, H-1'), 4,10 (1H, H-3), 3,81 (1H, H-11), 3,49 (1H, H-5), 3,30 (3H, 3"-OCH₃), 3,03 (1H, H-4"), 2,34 [6H, 3'-N(CH₃)₂], 2,31 (1H, H-8), 1,52 (1H, H-7а), 1,26 (1H, H-7b), 1,31 (3H, 10-CH₃), 0,96 (3H, 8-CH₃).

Пример 8

9-деоксо-9а-N-[N'-(1-нафтил)-карбамоил]-9а-аза-9а-гомоэритромицин А

Аналогично способу, описанному по Примеру 1, из 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоэритромицина А (7,27 г; 0,01 моль), 1-нафтилизотиоцианата (1,7 г; 0,01 моль) и толуола (40 мл) путем перемешивания реакционной смеси в течение 1 часа при температуре 20 °С выделяют смолистый остаток (9,0 г), из которого методом хроматографии на колонках с силикагелем при использовании в качестве растворителя смеси $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH-конц. NH}_4\text{OH}$ (6:1:0,1) получают 9-деоксо-9а-N-[N'-(1-нафтил)-карбамоил]-9а-аза-9а-гомоэритромицин А (7,8 г; 86,6%), имеющий следующие физико-химические характеристики:

$T_{\text{пл}}$ 134-137°C.

Тонкослойная хроматография:

$\text{EtAc-(n-C}_6\text{H}_5\text{)-NHET}_2$ (100:100:20), R_f 0,335;

$\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH-конц. NH}_4\text{OH}$ (6:1:0,1), R_f 0,658.

ИК-спектроскопия (KBr), cm^{-1} :

1740, 1635, 1530, 1500, 1455, 1380, 1340, 1265, 1160, 1050, 1010, 960, 890, 795, 775, 735, 700.

Таблица 1

Антибактериальная активность in vitro новых 9a-N-(N'-карбамоил)- и 9a-N-(N'-тиокарбамоил)- производных 9-деоксо-9a-аза-9a-гомоэритромицина А по сравнению с исходным амином						
Тестируемый организм	MIC (мкг/мл)					
	9a-NH*	1	4	5	6	7**
Staphylococcus epidermidis, ATCC 12228	3,12	6,25	25,0	3,12	6,25	6,25
Staphylococcus aureus ATCC 6538P	3,12	1,56	12,5	6,25	3,12	3,12
Micrococcus flavus, ATCC 10240	1,56	3,12	12,5	6,25	3,12	1,56
Streptococcus faecalis, ATCC 8043	3,12	3,12	6,25	3,12	3,12	1,56
Bacillus subtilis, NGTC 8236	12,5	1,56	25,0	6,25	3,12	1,56
B. pumilus, NCTC 8241	12,5	6,25	12,5	6,25	3,12	1,56
B. cereus. ATCC 11778	3,12	6,25	12,5	12,5	6,25	6,25
Pseudomonas aeruginosa, NCTC 10490	25,0	25,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Enterobacter coli, ATCC 10536	3,12	12,5	12,5	12,5	25,0	12,5
Salmonella Panama, 6117	3,12	6,25	25,0	25,0	>100	>100
BHS-A Streptococcus pyogenes J-21	3,12		12,5	3,12		
BHS-A Streptococcus Agalactiae J-22	1,56		12,5	1,56		

*- 9-деоксо-9a-аза-9a-гомоэритромицин А

** - нумерация соответствует номерам Примеров получения соответствующих новых синтезированных соединений

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22