

## Рівень техніки

Шляхом вибіркового ацилювання 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А ангідридами карбонових кислот були синтезовані відповідні моно-, ді-, три або тетраацильні похідні, а шляхом реакції переетерифікації з етиленкарбонатом з подальшим ацилюванням синтезували 11,12-циклічний карбонат і його ацильні похідні (Djokic S. et al, J. Antibiotics 40,1006-1015,1987).

Синтез і антибактеріальна дія 9а, 11-циклічних ефірів 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А розкриті в US 4,492,688, 1/1985 (Bright G. M.). Одержання і спектр дії 9а,11-циклічного карбамату 9-деоксо-9а-аза-11-деокси-9а-гомоеритроміцину А та його О-метильних похідних викладені в US 5,434,140,7/1995 (Kobrehel G. et al).

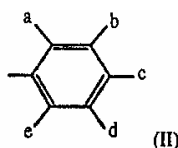
Також було розкрито, що шляхом реакції 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А з ізоціанатами або ізотіоціанатами можна одержати відповідні 9а-N-(N'-карбамоїльні)- і 9а-N-(N'-тіокарбамоїльні) похідні (Kujundzic N. et al, US 5,629,296, 5/97). Цей винахід стосується N'-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілкарбамоїльних, N'-арилкарбамоїльних і N'-аралкілкарбамоїльних похідних та їх тіокарбамоїлових аналогів, відповідно. Хоча антибактеріальний спектр дії зазначених 9а-азалідів подібний до дії азитроміцину, ефективність у 2-8 разів менша, навіть у найбільш активних представників (N'-нафтилкарбамоїльні і N'-бензилтіокарбамоїльні похідні).

Об'єктом цього винаходу є одержання нових 9a-N-(N'-арилкарбамоїл)- і 9a-N-N'-арилтіокарбамоїл)-9-деоксо-9a-аза-9a-гомоеритроміцинів А, в яких принаймні один з замісників на ароматичному кільці означає гало, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галоалкіл або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галоалкокси групу. Нові 9a-азаліди відповідно до цього винаходу відрізняються широким спектром антибактеріальної дії, включаючи дію на сприйнятливі та стійкі грам-позитивні та грам-негативні мікроорганізми.

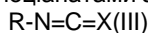
Рішення відповідно до винаходу

Chemical structure of compound 9a is shown. It features a complex polycyclic framework with multiple stereocenters and functional groups. The structure includes a central ring system with various substituents, including methyl groups (H<sub>3</sub>C), hydroxyl groups (OH), and a methoxy group (OCH<sub>3</sub>). The stereochemistry is indicated by wedged and dashed bonds. The structure is labeled 9a, and the substituent X is defined as X = C - NH - R.

де R означає заміщену арильну групу формули (II)



де замісники a, b, c, d і e є однаковими чи різними, та принаймні один з них означає гало, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галоалкіл або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галоалкокси групу, а решта означають водень, гало, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси групу, і X означає кисень або сірку, та їх фармацевтично прийнятні адитивні солі з неорганічними або органічними кислотами можуть бути одержані реакцією 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А з ізоціанатами або ізотіоціанатами загальної формули (III)



де R і X мають наведені вище значення, в апротонному розчиннику, більш прийнятно, толуолі, при кімнатній температурі або при підвищеній температурі. По закінченні реакції продукт виділяють випарюванням за пониженого тиску і, необов'язково, шляхом застосування стандартних методів, таких як хроматографія на силікагельній колонці чи перекристалізація.

Крім того, об'єктом винаходу є фармацевтично прийнятні адитивні солі, які, відповідно до визнаної медичної практики, є нетоксичними і при контактуванні з тканинами людини або тканинами нижчих ссавців не викликають подразнення чи алергічних реакцій. Термін „фармацевтично прийнятні солі" стосується адитивних солей сполук загальної формули (I) з нетоксичними неорганічними або органічними солями. Їх готують *in situ* в процесі виділення або очищення сполук відповідно до винаходу або, далі, реакцією 3'-диметиламіно групи виділеної основи з, принаймні, еквімолярною кількістю відповідної неорганічної чи органічної кислоти. Підходящими неорганічними кислотами є, наприклад, соляна, бромистоводнева, йодистоводнева, сірчана, фосфорна або хлорна кислота і органічними кислотами - оцтова, трифтороцтова, пропіонова, бензойна, бензолсульфонова, метансульфокислота, лаурилсульфонова, адипінова, аскорбінова, камфорна, глюконова, фумарова, стеаринова, пальмітинова, бурштинова, етилбурштинова, лактобіонова, щавлева, саліцилова кислота і подібні кислоти. Реакцію основи з відповідними кислотами проводиться в інертному розчиннику, і адитивні солі виділяють шляхом випарювання розчинників або, альтернативно, шляхом фільтрування після спонтанного осадження або після осадження із доданням неполярного співрозчинника.

Нові гало похідні 9а-N-(N'-арилкарбамоїл)- і 9а-N-(N'-арилтіокарбамоїл)-9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А загальної формули (I) і їх фармацевтично прийнятні адитивні солі з неорганічними або органічними кислотами виявляють ефективну антибактеріальну дію. *In vitro* дію цих нових сполук досліджували на ряді стандартних і стійких тестових мікроорганізмів. Взагалі, при дослідженні дієвості галоарилних похідних на *S. aureus*, *E. faecalis* і *S. pneumoniae* було показано, що 9а-N-(N'-тіокарбамоїльні) похідні є більш активними, ніж 9а-N-(N'-карбамоїльні) похідні. N'-фторарилні похідні виявились найбільш активними у ряді. Положення заміщення не впливає на активність, проте, було показано, що галоарилкарбамоїльні похідні, заміщені у 2-положенні, мають найкращу антибактеріальну *in vitro* дію. У N'-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галоалкілкарбамоїльних похідних спостерігали аналогічні характеристики.

Однак, у ряді тіокарбамоїлових аналогів, було показано, що N'-(3-трифторметил) арилтіокарбамоїльна похідна є найбільш активною і, на додаток до активності проти тестових мікроорганізмів, чутливих до еритроміцину, виявляє активність проти стійких штамів.

Об'єктом даного винаходу є також фармацевтичні композиції, що містять терапевтично ефективну кількість сполук загальної формули (I) і один чи кілька нетоксичних, фармацевтично прийнятних носіїв. Термін „фармацевтично прийнятний носій" означає нетоксичний, інертний твердий, напівтвердий, рідкий наповнювач, розріджувач тощо. Матеріалами, що можуть служити в якості фармацевтично прийнятних носіїв, є цукри, наприклад, лактоза, глюкоза або сахароза, крохмаль, целюлоза та її похідні, наприклад, карбоксиметилцелюлоза або етилцелюлоза, до того ж желатин, тальк, арахісова олія, сезамова олія, соєва олія, гліколи, наприклад, пропіленгліколь, складні ефіри, наприклад, етилацетат або етиллаурат, агар-агар, буфери, наприклад, е.г. гідроксид магнію або гідроксид алюмінію, безпірогенна вода, ізотонічний розчин, розчин Рінгера, етанол, фосфатний буфер, ароматичні речовини, забарвлюючі речовини, підсолоджувачі тощо.

Фармацевтичні композиції відповідно до цього винаходу можуть вводиться людям і тваринам перорально, парентерально, інтравагінально, ректально або внутрішньочеревно. Рідкі композиції для перорального введення включають фармацевтично прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи і еліксири. На додаток до активного компонента рідкі композиції можуть також містити інертні розріджувачі, наприклад, воду чи інші розчинники, та різноманітні домішки. Форми для ін'єкцій, наприклад, стерильні водні суспензії, складаються відповідно до добре відомих способів.

Ще одним об'єктом цього винаходу є спосіб лікування або запобігання бактеріальним інфекціям у людей і тварин, який, у випадку потреби чи профілактично включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки загальної формули (I) протягом періоду часу, необхідного для досягнення терапевтичної дії. „Терапевтично ефективна кількість" означає кількість речовини, достатню для лікування бактеріальної інфекції при будь-якому медичному застосуванні, ретельно спостерігаючи за співвідношенням корисності і ризику. Загальна денна доза сполук відповідно до цього винаходу при застосуванні для людей і тварин у вигляді одиничних чи множинних доз знаходиться в діапазоні від 0,001 до 50мг/кг маси тіла. Взагалі, режим лікування відповідно до цього винаходу включає, у випадку потреби, введення 10-100мг/день сполуки загальної формули (I) у вигляді одиничної чи множинних доз.

Спосіб одержання гало похідних 9а-N-(N'-арилкарбамоїл)- і 9а-N-(N'-арилтіокарбамоїл)-9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А відповідно до цього винаходу ілюструється наведеними далі Прикладами, які жодним чином не повинні тлумачитись, як його обмеження.

Приклад 1

9-деоксо-9а-N-{N'-[(2-фтор-феніл)карбамоїл]}-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А

3 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А (3,0г; 0,00408моль), 2-фторфеніл-ізоціанату (0,61г; 0,00448моль) і толуолу (40мл) при перемішуванні протягом 1 години при кімнатній температурі і шляхом випарювання реакційної суміші за пониженого тиску одержували неочищений продукт (3,81г). Шляхом кристалізації з суміші діетилового ефіру-петролейного ефіру одержували хроматографічно гомогенний названий у заголовку продукт (2,74г), що має такі фізико-хімічні характеристики:

Т.п. 129-132°C

ІЧ (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3468,2973,2937,1732,1668,1619,1533,1455,1380,1324,1253, 1167,1094,1054,1013,958,897,834,753.

FAB-MS 872  $[\text{MH}^+]$

Приклад 2

9-деоксо-9а-N-{N'-[(2-фтор-феніл)тіокарбамоїл]}-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А

3 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритромігану А (3,0г; 0,00408моль), 2-фторфеніл-ізоціанату (0,69г; 0,00448моль) і толуолу (40мл) при перемішуванні протягом 12 годин при кімнатній температурі і шляхом випарювання реакційної суміші за пониженого тиску одержували неочищений продукт (3,45г). Шляхом кристалізації з суміші ацетону-петролейного ефіру одержували хроматографічно гомогенний продукт (2,05г), що має такі фізико-хімічні характеристики:

ІЧ (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3431,2971,2936,1729,1620,1514,1457,1380,1314,1280,1167, 1094,1052,1012,958,896,831,756.

FAB-MS 888  $[\text{MH}^+]$

Приклад 3

9-деоксо-9а-N-{N'-[(2-хлор-феніл)тіокарбамоїл]}-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А

3 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А (3,0г; 0,00408моль), 2-хлорфеніл-ізоціанату (0,76г; 0,00448моль) і толуолу (40мл) при перемішуванні протягом 12 годин при температурі 40°C і шляхом випарювання реакційної суміші за пониженого тиску одержували неочищений продукт (3,51г). Шляхом кристалізації з суміші ацетон-петролейний ефір одержували хроматографічно гомогенний продукт (2,24г), що має такі фізико-хімічні характеристики:

ІЧ (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3411, 2972, 2937, 2058, 1726, 1593, 1520, 1494, 1456, 1379, 1310, 1244, 1168, 1093, 1054, 1014, 958, 897, 834, 754, 735.

FAB-MS 904  $[\text{MH}^+]$

Приклад 4

9-деоксо-9а-N-{N'-[(2-хлор-6-метил-феніл)карбамоїл]}-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А

3 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А (1,5г; 0,00204моль), 2-хлор-6-метил-фенілізоціанату (0,37г; 0,00228моль) і толуолу (15мл) при перемішуванні протягом 1 години при кімнатній температурі і шляхом випарювання реакційної суміші за пониженого тиску одержували неочищений продукт (1,85г). Хроматографією на силікагельній колонці з використанням системи розчинників метиленхлорид-метанол 90:5, одержували хроматографічно гомогенний продукт (1,36г), що має такі фізико-хімічні характеристики:

ІЧ (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3437, 2973, 2937, 1732, 1645, 1595, 1510, 1456, 1379, 1280, 1167, 1010, 1053, 1014, 959, 897, 864, 835, 771.

Приклад 5

9-деоксо-9а-N-{N'-[(3-фтор-феніл)карбамоїл]}-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А

3 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А (3,0г; 0,00408моль), 3-фторфеніл-ізоціанату (0,61г; 0,00448моль) і толуолу (40мл) при перемішуванні протягом 1 години при кімнатній температурі і шляхом випарювання реакційної суміші за пониженого тиску одержували неочищений продукт (3,60г). Шляхом кристалізації з суміші ацетон-петролейний ефір одержували хроматографічно гомогенний продукт (2,64г), що має такі фізико-хімічні характеристики:

Т.п. 140-143°C

ІЧ (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3454, 2975, 2939, 1712, 1651, 1602, 1537, 1494, 1443, 1380, 1317, 1278, 1247, 1167, 1053, 1013, 959, 896, 865, 835, 772, 681.

FAB-MS 872  $[\text{MH}^+]$

Приклад 6

9-деоксо-9а-N-{N'-[(3-хлор-феніл)карбамоїл]}-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А

3 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А (3,0г; 0,00408моль), 3-хлорфеніл-ізоціанату (0,68г; 0,00448моль) і толуолу (40мл) при перемішуванні протягом 1 години при кімнатній температурі і шляхом випарювання реакційної суміші за пониженого тиску одержували неочищений продукт (3,52г). Шляхом кристалізації з діетилового ефіру одержували хроматографічно гомогенний продукт (1,29г), що має такі фізико-хімічні характеристики:

ІЧ (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3452, 2974, 2939, 2787, 1731, 1669, 1592, 1526, 1484, 1456, 1423, 1380, 1300, 1274, 1246, 1167, 1110, 1013, 958, 897, 834, 775, 681.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,44-6,94 (Ph), 4,93 (H-13), 4,81 (H-1''), 4,42 (H-1'), 4,06 (H-5''), 4,04 (H-3), 3,90 (H-11), 3,83 (H-9a), 3,56 (H-5'), 3,51 (H-5), 3,32 (H-2'), 3,28 (3'-OCH<sub>3</sub>), 2,96 (H-4''), 2,70 (H-2), 2,59 (H-3'), 2,46 (H-9b), 2,38 (H-8), 2,36 (3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,30 (H-2'a), 1,94 (H-14a), 1,89 (H-4), 1,72 (H-4'), 1,58 (H-14b), 1,54 (H-2'b), 1,42 (10-CH<sub>3</sub>), 1,27 (2-CH<sub>3</sub>), 1,23 (5''-CH<sub>3</sub>), 1,21 (3''-CH<sub>3</sub>), 1,19 (10-CH<sub>3</sub>), 1,17 (12-CH<sub>3</sub>), 1,15 (5'-CH<sub>3</sub>), 1,07 (4-CH<sub>3</sub>), 1,07 (8-CH<sub>3</sub>), 0,93 (15-CH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157,0 (9a-NCONH), 176,8 (C-1), 140,5, 134,2, 129,5, 122,4, 119,5, 117,5 (Ph), 104,4 (C-1'), 95,9 (C-1''), 87,8 (C-5), 79,2 (C-3), 78,2 (C-13), 77,4 (C-4''), 74,7 (C-11), 74,5, 74,4 (C-6 і C-12), 72,5 (C-3''), 70,5 (C-2'), 69,1 (C-5'), 65,8 (C-5''), 64,5 (C-3'), 49,1 (3'-OCH<sub>3</sub>), 46,3 (C-2), 41,2 (C-4), 40,1 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 34,7 (C-2''), 29,0 (C-4'), 27,2 (C-8), 21,8 (C-14), 21,3 (8-CH<sub>3</sub>), 20,8 (5'-CH<sub>3</sub>), 21,1 (3''-CH<sub>3</sub>), 17,5 (5''-CH<sub>3</sub>), 17,0 (12-CH<sub>3</sub>), 15,1 (2-CH<sub>3</sub>), 13,1 (10-CH<sub>3</sub>), 11,0 (15-CH<sub>3</sub>), 9,8 (4-CH<sub>3</sub>).

FAB-MS 888,4  $[\text{MH}^+]$

#### Приклад 7

9-деоксо-9а-N-{N'-[(3-бром-феніл)карбамоїл]}-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А

З 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А (1,5г; 0,00204моль), 3-бромфенілізоціанату (0,44г; 0,00228моль) і толуолу (20мл) при перемішуванні протягом 1 години при кімнатній температурі і шляхом випарювання реакційної суміші за пониженого тиску одержували неочищений продукт (1,94г). Шляхом кристалізації з суміші ацетон-петролейний ефір одержували хроматографічно гомогенний продукт, що має такі фізико-хімічні характеристики:

ІЧ (KBr)  $\text{см}^{-1}$  3446, 3291, 2974, 2936, 1727, 1638, 1582, 1546, 1475, 1418, 1402, 1381, 1312, 1286, 1226, 1167, 1066, 995, 874, 855, 788, 774, 745, 685, 641.

FAB-MS  $[\text{MH}^+]$

#### Приклад 8

9- деоксо- 9а- N- {N'- [(3- фтор-феніл)тіокарбамоїл]} - 9а- аза- 9а-гомоеритроміцин А

З 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А (3,0г; 0,00408моль), 3-фторфеніл-ізоціанату (0,6г; 0,00448моль) і толуолу (40мл) при перемішуванні протягом 24 годин при температурі 50°C і шляхом випарювання реакційної суміші за пониженого тиску одержували неочищений продукт (3,25г). Хроматографією на силікагельній колонці з використанням системи розчинників метиленхлорид-метанол 9:1, одержували хроматографічно гомогенний продукт (1,08г), що має такі фізико-хімічні характеристики:

ІЧ (KBr)  $\text{см}^{-1}$  3435, 2971, 2937, 1728, 1712, 1611, 1515, 1493, 1456, 1379, 1313, 1279, 1168, 1093, 1052, 1011, 959, 896, 832, 778, 727, 636.

FAB-MS 888  $[\text{MH}^+]$

#### Приклад 9

9- деоксо- 9а- N- {N'- [(3-хлор-феніл)тіокарбамоїл]} - 9а- аза- 9а-гомоеритроміцин А

З 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А (3,0г; 0,00408моль), 3-хлорфеніл-ізоціанату (0,76г; 0,00448моль) і толуолу (40мл) при перемішуванні протягом 24 годин при температурі 40°C і шляхом випарювання реакційної суміші за пониженого тиску одержували неочищений продукт (3,51г). Шляхом кристалізації з діетилового ефіру одержували хроматографічно гомогенний продукт (2,25г), що має такі фізико-хімічні характеристики:

ІЧ (KBr)  $\text{см}^{-1}$  3436, 2974, 2938, 1712, 1683, 1594, 1483, 1460, 1424, 1378, 1308, 1167, 1092, 1053, 1014, 958, 896, 835, 782, 727.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,47-7,12 (Ph), 4,85 (H-1''), 4,81 (H-13), 4,42 (H-1'), 4,11 (H-3), 4,08 (H-5''), 3,50 (H-5'), 3,48 (H-5), 3,29 (3''-OCH<sub>3</sub>), 3,25 (H-2'), 3,04 (H-9a), 3,02 (H-4''), 2,80 (H-2), 2,64 (H-10), 2,54 (H-3'), 2,35 (H-2''a), 2,30 (3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) 1,88 (H-4), 1,78 (H-8), 1,69 (H-4'), 1,29 1,58 (H-14b), 1,56 (H-2''b), 1,32 (6-CH<sub>3</sub>), 1,29 (5''-CH<sub>3</sub>), 1,29 (12-CH<sub>3</sub>), 1,21 (5'-CH<sub>3</sub>), 1,21 (2-CH<sub>3</sub>), 1,19 (10-CH<sub>3</sub>), 1,09 (4-CH<sub>3</sub>), 1,08 (3''-CH<sub>3</sub>), 0,95 (8-CH<sub>3</sub>), 0,91 (15-CH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  183,2 (9a-NSONH), 177,8 (C-1), 141,1, 133,6, 131,0, 129,3, 127,4, 125,7, 123,68 (Ph), 103,8 (C-1'), 95,1 (C-1''), 86,1 (C-5), 79,5 (C-3), 77,9 (C-13), 77,6 (C-4''), 72,4 (C-3''), 70,6 (C-2'), 68,9 (C-5'), 65,4 (C-5''), 64,9 (C-3'), 56,7 (C-9), 56,5 (C-10), 49,2 (3''-OCH<sub>3</sub>), 44,9 (C-2), 41,8 (C-7), 41,3 (C-4), 40,2 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 34,7 (C-2''), 29,3 (C-8), 28,9 (C-4'), 27,0 (6-CH<sub>3</sub>), 21,7 (C-14), 21,3 (8-CH<sub>3</sub>), 21,2 (5'-CH<sub>3</sub>), 21,0 (3''-CH<sub>3</sub>), 18,1 (5''-CH<sub>3</sub>), 16,9 (12-CH<sub>3</sub>), 15,7 (2-CH<sub>3</sub>), 14,9 (10-CH<sub>3</sub>), 11,0 (15-CH<sub>3</sub>), 9,5 (4-CH<sub>3</sub>).

FAB-MS 904  $[\text{MH}^+]$

#### Приклад 10

9-деоксо-9а-N-{N'-[(3-бром-феніл)тіокарбамоїл]}-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А

З 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А (1,5г; 0,00204моль), 97% 3-бромфенілізоціанату (0,49г; 0,00228моль) і толуолу (20мл) при перемішуванні протягом 24 годин при температурі 60°C і шляхом випарювання реакційної суміші за пониженого тиску одержували неочищений продукт (1,92г). Шляхом кристалізації з системи ацетон-петролейний ефір одержували хроматографічно гомогенний продукт (0,99г), що має такі фізико-хімічні характеристики:

ІЧ (KBr)  $\text{см}^{-1}$  3434, 2970, 2936, 2024, 1730, 1591, 1456, 1379, 1310, 1167, 1093, 1052, 1012, 958, 896, 832, 777, 730, 636.

FAB-MS 948  $[\text{MH}^+]$

#### Приклад 11

9-деоксо-9а-N-{N'-[(4-хлор-феніл)карбамоїл]}-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А

З 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А (3,0г; 0,00408моль), 4-хлорфеніл-ізоціанату (0,68г; 0,00448моль) і толуолу (40мл) при перемішуванні протягом 1 години при кімнатній температурі і шляхом випарювання реакційної суміші за пониженого тиску одержували неочищений продукт (3,54 г). Шляхом кристалізації з гарячого ацетону одержували хроматографічно гомогенний продукт (2,16г), що має такі фізико-хімічні характеристики:

ІЧ (KBr)  $\text{см}^{-1}$  3444, 2975, 2938, 1713, 1651, 1593, 1520, 1495, 1457, 1379, 1305, 1244, 1166, 1092, 1053, 1013, 959, 896, 829, 755.

FAB-MS 888,4  $[\text{MH}^+]$

#### Приклад 12

9-деоксо-9а-N-{N'-[(4-бром-феніл)карбамоїл]}-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А

З 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А (3,0г; 0,00408моль), 4-бромфенілізоціанату (0,89г; 0,00448моль) і толуолу (40мл) при перемішуванні протягом 1 години при кімнатній температурі і шляхом випарювання реакційної суміші за пониженого тиску одержували неочищений продукт (4,30г). Шляхом кристалізації з суміші ацетон-петролейний ефір одержували хроматографічно гомогенний продукт (2,20г), що має такі фізико-хімічні характеристики:

ІЧ (KBr)  $\text{см}^{-1}$  3531, 3438, 2977, 2938, 1708, 1683, 1651, 1589, 1520, 1492, 1460, 1377, 1305, 1287, 1244, 1165, 1092, 1053, 1012, 959, 864, 825, 755, 731, 639.

FAB-MS 932 [MH<sup>+</sup>]

Приклад 13

9-деоксо-9а-N- {N'-[(4-хлор-феніл)тіокарбамоїл] } -9а-аза-9а-гомоеритроміцин А

3 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А (3,0г; 0,00408моль), 4-хлорфеніл-ізотіоціанату (0,76г; 0,00448моль) і толуолу (40мл) при перемішуванні протягом 1 години при кімнатній температурі і шляхом випарювання реакційної суміші за пониженого тиску одержували неочищений продукт (3,71г). Шляхом кристалізації з гарячого ацетону одержували хроматографічно гомогенний продукт (3,26г), що має такі фізико-хімічні характеристики:

ІЧ (KBr) см<sup>-1</sup> 3534, 3422, 2978, 2939, 2879, 1699, 1683, 1651, 1586, 1530, 1495, 1461, 1409, 1378, 1310, 1279, 1260, 1229, 1167, 1094, 1052, 1012, 952, 894, 865, 833, 727.

FAB-MS 904 [MH<sup>+</sup>]

Приклад 14

9-деоксо-9а-N- {N'-[(4-бром-феніл)тіокарбамоїл] } -9а-аза-9а-гомоеритроміцин А

3 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А (1,5г; 0,00204моль), 4-бромфеніл-ізотіоціанату (0,47г; 0,00228моль) і толуолу (25мл) при перемішуванні протягом 12 годин при температурі 50°C і шляхом випарювання реакційної суміші за пониженого тиску одержували неочищений продукт (2,01г). Шляхом кристалізації з суміші ацетон-петролейний ефір одержували хроматографічно гомогенний продукт (1,92г), що має такі фізико-хімічні характеристики:

ІЧ (KBr) см<sup>-1</sup> 3533, 3433, 2974, 2937, 2878, 2786, 1703, 1682, 1626, 1588, 1526, 1492, 1460, 1377, 1312, 1282, 1166, 1093, 1053, 1011, 958, 895, 864, 831, 730.

FAB-MS 948 [MH<sup>+</sup>]

Приклад 15

9-деоксо-9а-N- {N'-[(3-фторметил-4-хлор-феніл)карбамоїл]}-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А

3 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А (1,5г; 0,00204моль), 3-фторметил-4-хлорфеніл-ізотіоціанату (0,50г; 0,00228моль) і толуолу (15мл) при перемішуванні протягом 1 години при кімнатній температурі і шляхом випарювання реакційної суміші за пониженого тиску одержували продукт (1,99г). Шляхом кристалізації з суміші етилацетат-(н-гексан) одержували хроматографічно гомогенний продукт (1,28г), що має такі фізико-хімічні характеристики:

ІЧ (KBr) см<sup>-1</sup> 3444, 2976, 2940, 1732, 1713, 1663, 1531, 1486, 1456, 1417, 1380, 1325, 1263, 1168, 1135, 1112, 1093, 1053, 1031, 1012, 958, 896, 830.

FAB-MS 956,5 [MH<sup>+</sup>]

Приклад 16

9-деоксо-9а-N- {N'-[(2,4-дихлор-феніл)карбамоїл] }-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А

3 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А (1,5г; 0,00204моль), 2,4-дихлор-феніл-ізотіоціанату (0,41г; 0,00228моль) і толуолу (15мл) при перемішуванні протягом 3 годин при кімнатній температурі і шляхом випарювання реакційної суміші за пониженого тиску одержували неочищений продукт (1,89г). Шляхом кристалізації з суміші етилацетат-(н-гексан) одержували хроматографічно гомогенний продукт (1,14г), що має такі фізико-хімічні характеристики:

ІЧ (KBr) см<sup>-1</sup> 3438, 2976, 2939, 1732, 1670, 1651, 1582, 1514, 1487, 1464, 1409, 1381, 1300, 1167, 1053, 1015, 959, 895, 863, 820, 760.

FAB-MS 922,4 [MH<sup>+</sup>]

Приклад 17

9-деоксо-9а-N- {N'-[(2,4-дихлор-феніл)тіокарбамоїл] } -9а-аза-9а-гомоеритроміцин А

3 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А (1,5г; 0,00204моль), 2,4-дихлор-феніл-ізотіоціанату (0,45г; 0,00228моль) і толуолу (15мл) при перемішуванні протягом 7 годин при кімнатній температурі і шляхом випарювання реакційної суміші за пониженого тиску одержували неочищений продукт (1,96г). Шляхом кристалізації з суміші етилацетат-(н-гексан) одержували хроматографічно гомогенний продукт (1,22г), що має такі фізико-хімічні характеристики:

ІЧ (KBr) см<sup>-1</sup> 3425, 2975, 2936, 1737, 1590, 1505, 1460, 1379, 1311, 1166, 1092, 1051, 1013, 956, 903, 864, 834, 759, 730.

FAB-MS 938,4 [MH<sup>+</sup>]

Приклад 18

9-деоксо-9а-N- {N'-[(2-трифторметил-феніл)карбамоїл]}-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А

3 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А (1,5г; 0,00204моль), 2-трифтор-метилфеніл-ізотіоціанату (0,43г; 0,0023моль) і толуолу (15мл) при перемішуванні протягом 7 годин при кімнатній температурі і шляхом випарювання реакційної суміші за пониженого тиску одержували неочищений продукт (1,96г). Шляхом кристалізації з суміші етилацетат-(н-гексан) одержували хроматографічно гомогенний продукт (1,22г), що має такі фізико-хімічні характеристики:

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06 (9а-NCONH), 7,57-7,10 (Ph), 5,04 (H-13), 4,82 (H-1"), 4,41 (H-1'), 4,07 (H-5"), 4,05 (H-3), 3,87 (H-11), 3,63 (H-5'), 3,49 (H-5), 3,32 (H-2'), 3,27 (3"-OCH<sub>3</sub>), 2,97 (H-4"), 2,68 (H-2), 2,61 (H-3'), 2,38 (H-8), 2,33 (3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,31 (H-2"а), 1,94 (H-14а), 1,92 (H-4), 1,70 (H-4'), 1,54 (H-2'b), 1,50 (H-14b), 1,39 (10-CH<sub>3</sub>), 1,31 (2CH<sub>3</sub>), 1,26 (5"-CH<sub>3</sub>), 1,25\* (3"-CH<sub>3</sub>), 1,22\* (12-CH<sub>3</sub>), 1,18 (5'-CH<sub>3</sub>), 1,06 (4-CH<sub>3</sub>), 1,06 (8-CH<sub>3</sub>), 0,92 (15-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 156,8 (9а-NCONH), 176,1 (C-1), 136,7, 132,6, 125,8, 124,4, 123,1 (Ph), 129,7, 126,1, 122,5, 118,9 (CF<sub>3</sub>), 104,8 (C-1'), 97,2 (C-1"), 83,2 (C-5), 79,3 (C-3), 77,4 (C-13), 77,9 (C-4"), 74,1 (C-1), 72,5 (C-3"), 70,5 (C-2'), 69,1 (C-5'), 66,0 (C-5"), 64,5 (C-3'), 49,2 (3"-OCH<sub>3</sub>), 46,8 (C-2), 41,1 (C-4), 40,2 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 34,8 (C-2"), 29,4 (C-4'), 27,4 (C-8), 21,9 (C-14), 20,6 (8-CH<sub>3</sub>), 21,2 (5'-CH<sub>3</sub>), 20,7 (3"-CH<sub>3</sub>), 17,6 (5"-CH<sub>3</sub>), 17,0 (12-CH<sub>3</sub>), 15,5 (2-CH<sub>3</sub>), 12,7 (10-CH<sub>3</sub>), 11,1 (15-CH<sub>3</sub>), 10,2 (4-CH<sub>3</sub>).

FAB-MS 922,3 [MH<sup>+</sup>]

Приклад 19

9-деоксо-9а-N-{N'-[(3-трифторметил-феніл)карбамоїл]}-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А

3 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А (7,27г; 0,00989моль), 3-трифтор-метилфенілізоціанату (2,43г; 0,01298моль) і толуолу (40мл) при перемішуванні протягом 1 години при кімнатній температурі і шляхом випарювання реакційної суміші за пониженого тиску одержували неочищений продукт (10,51г). Хроматографією на силікагелійній колонці з використанням системи метиленхлорид-метанол-конц. аміак 9:9:1,5, одержували продукт (4,1г), який після кристалізації з суміші діетиловий ефір-петролейний ефір мав такі фізико-хімічні характеристики:

Т.п. 122-125°C

ІЧ (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3444, 2974, 2939, 1733, 1651, 1544, 1494, 1447, 1380, 1259, 1166, 1125, 1093, 1070, 1053, 1014, 957, 897, 834, 795, 699.

FAB-MS 922,4 [MH<sup>+</sup>]

Приклад 20

9-деоксо-9а-N-{N'-[(4-трифторметил-феніл)карбамоїл]}-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А

3 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А (3,0г; 0,00408моль), 4-трифтор-метилфенілізоціанату (0,84г; 0,00448моль) і толуолу (40мл) при перемішуванні протягом 1 години при кімнатній температурі і шляхом випарювання реакційної суміші за пониженого тиску одержували осад (3,75г). Шляхом кристалізації з суміші етилацетат-(н-гексан), з неочищеного продукту (1,2г) одержували названий у заголовку продукт (0,99г), що має такі фізико-хімічні характеристики:

ІЧ (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3445, 2974, 2939, 1731, 1668, 1602, 1526, 1457, 1413, 1380, 1325, 1249, 1166, 1115, 1068, 1054, 1015, 959, 897, 838.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,25 (9а-NCONH), 7,65-7,20 (Ph), 4,91 (H-13), 4,82 (H-1"), 4,41 (H-1'), 4,03 (H-5"), 4,06 (H-3), 3,91 (H-11), 3,51 (H-5'), 3,54 (H-5), 3,30 (H-2'), 3,28 (3"-OCH<sub>3</sub>), 2,97 (H-4"), 2,71 (H-2), 2,55 (H-3'), 2,39 (H-8), 2,31 (3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,31 (H-2"а), 1,94 (H-14а), 1,88 (H-4), 1,68 (H-4'), 1,55 (H-2"b), 1,56 (H-14b), 1,45 (10-CH<sub>3</sub>), 1,26 (2-CH<sub>3</sub>), 1,21 (5"-CH<sub>3</sub>), 1,21 (3"-CH<sub>3</sub>), 1,19 (12-CH<sub>3</sub>), 1,11 (5'-CH<sub>3</sub>), 1,07 (4-CH<sub>3</sub>), 1,08 (8-CH<sub>3</sub>), 0,93 (15-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  156,9 (9а-NCONH), 171,0 (C-1), 142,6, 125,8, 118,9 (Ph), 124,2, 123,8 (CF<sub>3</sub>), 104,3 (C-1'), 96,9 (C-1"), 87,4 (C-5), 79,3 (C-3), 78,3 (C-13), 77,3 (C-4"), 74,8 (C-11), 74,6 (C-6), 74,5 (C-12), 72,5 (C-3"), 70,5 (C-2'), 69,1 (C-5'), 65,8 (C-5"), 64,6 (C-3'), 62,1 (C-10), 49,1 (3"-OCH<sub>3</sub>), 46,3 (C-2), 41,1 (C-4), 40,1 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 34,7 (C-2"), 27,2 (C-4'), 28,8 (C-8), 24,0 (6-CH<sub>3</sub>), 21,8 (C-14), 21,3 (8-CH<sub>3</sub>), 20,7 (5'-CH<sub>3</sub>), 21,1 (3"-CH<sub>3</sub>), 17,6 (5"-CH<sub>3</sub>), 17,0 (12-CH<sub>3</sub>), 15,2 (2-CH<sub>3</sub>), 13,2 (10-CH<sub>3</sub>), 11,0 (15-CH<sub>3</sub>), 9,8 (4-CH<sub>3</sub>).

FAB-MS 922,4 [MH<sup>+</sup>]

Приклад 21

9-деоксо-9а-N-{N'-[(3-трифторметил-феніл)тіокарбамоїл]}-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А

3 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А (7,27г; 0,00989моль), 3-трифтор-метилфенілізотіоціанату (2,64г; 0,01299моль) і толуолу (40мл) при перемішуванні протягом 1 години при кімнатній температурі і шляхом випарювання реакційної суміші за пониженого тиску одержували неочищений продукт (9,27г). Шляхом кристалізації з суміші ацетон-петролейний ефір, з неочищеного продукту (1,0г) одержували названий у заголовку продукт (0,6г), що має такі фізико-хімічні характеристики:

Т.п. 110-112°C

ІЧ (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3454, 2975, 2938, 1734, 1599, 1531, 1494, 1453, 1378, 1331, 1252, 1166, 1124, 1093, 1051, 1012, 957, 904, 698.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,85-7,27 (Ph), 4,86 (H-1"), 4,81 (H-13), 4,43 (H-1'), 4,11 (H-3), 4,07 (H-5"), 3,51 (H-5'), 3,46 (H-5), 3,29 (3"-OCH<sub>3</sub>), 3,25 (H-2'), 3,05 (H-9а), 3,04 (H-4"), 2,80 (H-2), 2,58 (H-10), 2,45 (H-3'), 2,35 (H-2"а), 2,30 (3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,84 (H-9b), 1,93 (H-4), 1,85 (H-14а), 1,75 (H-8), 1,67 (H-4'), 1,29, 1,55 (H-14b), 1,51 (H-2"b), 1,31 (6-CH<sub>3</sub>), 1,29 (5"-CH<sub>3</sub>), 1,23 (12-CH<sub>3</sub>), 1,20 (5'-CH<sub>3</sub>), 1,20 (2-CH<sub>3</sub>), 1,14 (10-CH<sub>3</sub>), 1,09 (4-CH<sub>3</sub>), 1,08 (3"-CH<sub>3</sub>), 0,94 (8-CH<sub>3</sub>), 0,92 (15-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  183,3 (9а-NSONH), 177,9 (C-1), 140,4, 128,8, 125,7, 123,6, 121,2 (Ph), 131,2, 130,7, 130,3, 129,9 (CF<sub>3</sub>), 103,8 (C-1'), 94,9 (C-1"), 86,1 (C-5), 79,4 (C-3), 77,6 (C-4"), 70,5 (C-2'), 69,0 (C-5'), 65,5 (C-5"), 64,8 (C-3'), 56,8 (C-9), 56,6 (C-10), 49,2 (3"-OCH<sub>3</sub>), 46,0 (C-2), 40,5 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 34,6 (C-2"), 29,4 (C-8), 28,8 (C-4'), 21,7 (C-14), 21,3 (8-CH<sub>3</sub>), 21,1 (5'-CH<sub>3</sub>), 21,6 (3"-CH<sub>3</sub>), 18,0 (5"-CH<sub>3</sub>), 15,7 (12-CH<sub>3</sub>), 14,8 (2-CH<sub>3</sub>), 13,5 (10-CH<sub>3</sub>), 11,0 (15-CH<sub>3</sub>), 9,5 (4-CH<sub>3</sub>).

FAB-MS 938,6 [MH<sup>+</sup>]

Приклад 22

9-деоксо-9а-N-{N'-[(2-трифторметокси-феніл)карбамоїл]}-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А

3 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А (1,5г; 0,00204моль), 2-трифтор-метоксифенілізоціанату (0,44г; 0,00228моль) і толуолу (15мл) при перемішуванні протягом 3 годин при кімнатній температурі і шляхом випарювання реакційної суміші за пониженого тиску одержували неочищений продукт (1,94г). Шляхом кристалізації з суміші етилацетат-(н-гексан) одержували хроматографічно гомогенний продукт (1,39г), що має такі фізико-хімічні характеристики:

Т.п. 126-128°C

ІЧ (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3466, 2974, 2938, 1732, 1669, 1610, 1531, 1455, 1380, 1315, 1250, 1217, 1169, 1109, 1094, 1054, 1013, 958, 897, 836, 758, 630.

FAB-MS 938,5 [MH<sup>+</sup>]

Приклад 23

9-деоксо-9а-N-{N'-[(4-трифторметокси-феніл)тіокарбамоїл]}-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А

3 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А (1,5г; 0,00204моль), 4-трифтор-метоксифенілізотіоціанату (0,44г; 0,00228моль) і толуолу (15мл) при перемішуванні протягом 3 годин при кімнатній температурі і шляхом випарювання реакційної суміші за пониженого тиску одержували неочищений продукт (1,89г). Шляхом кристалізації з суміші етилацетат-(н-гексан) одержували хроматографічно гомогенний продукт (1,15г), що має

такі фізико-хімічні характеристики:

Т.п. 139-141°C

ІЧ (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3456, 2975, 2940, 1731, 1669, 1511, 1457, 1414, 1380, 1265, 1199, 1166, 1111, 1054, 1015, 958, 897, 836.

FAB-MS 938,6  $[\text{MH}^+]$