

Цей винахід стосується нових 15-членних 8а- і 9а-лактамів з класу макролідних антибіотиків 6-О-метил-еритроміцину А, проміжних сполук для їх одержання, способу їх одержання, їх фармацевтично прийнятних адитивних солей з неорганічними та органічними кислотами, їх гідратів, способу приготування фармацевтичних композицій, а також застосування фармацевтичних композицій у лікуванні бактеріальних інфекцій.

Еритроміцин А є макролідним антибіотиком, структура якого характеризується наявністю 14-членного лактонового кільця з С-9 кетоном і двома цукрами: L-кладинозою та D-дезозаміном, глікозидно зв'язаними в С-3 та С-5 положеннях з агліконовою частиною молекули (McGuire: Antibiot. Chemother., 1952, 2:281).

Шляхом оксидування С-9 кетону солянокислим гідроксиламіном, перегрупування Бекмана одержаного 9(Е)-оксиму і відновлення отриманого 6,9-іміно ефіру одержують 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А - перший напівсинтетичний макролідний антибіотик, що має 15-членне азалактонове кільце (Kobrehel Г. et al., US 4,328,334; 5/1982). Шляхом відновлювального метилювання 9а-аміно групи синтезували азитроміцин - прототип нового класу 9а-азалідних антибіотиків (Kobrehel Г. et al., BE 892 357; 7/1982). Окрім широкого спектру протимікробної дії, що включає також грам-негативні бактерії, азитроміцин також відрізняється довгим періодом біологічного напівперетворення, спеціальним механізмом транспортування до місця застосування та коротким строком терапії. Азитроміцин легко проникає і накопичується всередині фагоцитних клітин людини, що веде до покращеної дії на внутрішньоклітинні патогенні мікроорганізми класів Legionella, Chlamidia та Helicobacter.

Крім того, відомо, що шляхом О-метилювання С-6 гідроксильної групи одержують кларитроміцин (6-О-метил-еритроміцин А) (Morimoto S. et al., J. Antibiotics, 1984, 37, 187). Порівняно з еритроміцином А кларитроміцин є значно більш стабільним в кислотному середовищі та демонструє кращу in vitro дію проти штамів грам-позитивних бактерій (Kirst H. A. et al., Antimicrobial Agents and Chemoter., 1989, 1419).

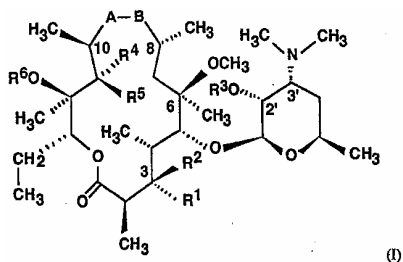
Недавні дослідження 14-членних макролідів привели до відкриття нового типу макролідних антибіотиків - кетолідів - структура яких відрізняється наявністю 3-кето групи замість нейтральної цукрової L-кладинози (Agouridas C. et al., EP596802A1, 5/1994; Le Martret O., FR2697524A1, 5/94). Кетоліди демонструють значно кращу in vitro дію проти MLS (макролід, лінкасамід та стрептограмін В) індукованих-стійких організмів (Jamjian C, Antimicrob. Agents Chemother., 1997, 41, 485).

Також було описано, що шляхом перегрупування Бекмана 9(Е)- і 9(З)-оксимів 6-О-метил-еритроміцину А, гідролізу кладинози одержаних 8а- і 9а-лактамів, захисту 2'-гідроксильної групи дезозаміну, реакції ацилювання, окислення 3-гідроксильної групи та знаття захисту одержують 15-членні 8а- та 9а-кетоліди з класу 6-О-метил-еритроміцину А (Lazarevski Г. et al., РСТ/HR99/00004, 4/99).

Відповідно до відомого нам та вивченого рівня техніки, 15-членні 8а- та 9а-лактами з класу 6-О-метил-еритроміцину А, які становлять предмет цього винаходу, їх фармацевтично прийнятні адитивні солі з органічними або неорганічними кислотами, їх гідрати, способи і проміжні речовини для їх одержання та способи їх одержання, а також застосування в якості фармацевтичних препаратів досі не описувались. Об'єктом цього винаходу є приготування 11,12-заміщених похідних 8а- та 9а-лактамів 6-О-метил-еритроміцину А та їх 3-гідрокси та 3-кето похідних. Ще одним об'єктом цього винаходу є 3-ацил похідні 8а- та 9а-лактамів 6-О-метил-еритроміцину А та 3-ацил-похідні 11,12-заміщених 8а- та 9а-лактамів 6-О-метил-еритроміцину А. Нові 15-членні 8а- та 9а-лактами відповідно до цього винаходу є потенційними антибіотиками для лікування грам-позитивних і грам-негативних стійких до впливів штамів.

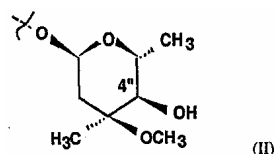
Опис технічного завдання з прикладами

Нові 15-членні 8а- та 9а-лактами з класу 6-О-метил-еритроміцину А загальної формули (I)

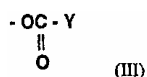


їх фармацевтично прийнятні адитивні солі з органічними або неорганічними кислотами та : їх гідрати, де А являє собою групу NH, і В, водночас, означає групу C=O, або

А являє собою групу C=O, і В, водночас, означає групу NH, R<sup>1</sup> являє собою групу OH, L-кладинозильну групу формули (II)



або R<sup>1</sup> являє собою групу формули (III),



де

Y являє собою водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкільну групу з, принаймні, одним наявним атомом O, N чи S, або Y являє собою (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar, де (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> являє собою алкіл, та n являє собою 1-10, з або без наявних атомів O, N або S, і Ar являє собою 5-10-членне моноциклічне або біциклічне ароматичне кільце, що містить 0-3 атомів O, N чи S, що є незаміщеним або заміщеним 1-3 групами, які являють собою галоген, OH, OMe, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, аміно-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкіл, аміно-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> діалкіл, CN, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл, або

R<sup>1</sup> разом з R<sup>2</sup> означає кетон,

R<sup>2</sup> являє собою водень або разом з R<sup>1</sup> означає кетон,

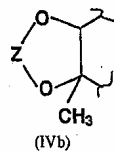
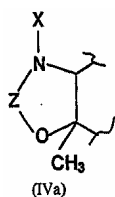
R<sup>3</sup> являє собою водень або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алканойльну групу,

R<sup>4</sup> являє собою водень або разом з R<sup>5</sup> означає кетон,

R<sup>5</sup> являє собою OH, NH<sub>2</sub>, аміно-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл або аміно- C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>діалкіл, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar або S(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, де (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> та Ar мають зазначені вище значення, або разом з R<sup>4</sup> означає кетон,

R<sup>6</sup> являє собою водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкільну групу з, принаймні, одним наявним атомом O, N чи S, або (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar групу, де (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> та Ar мають наведені вище значення, або

R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> разом з проміжними атомами утворюють додаткове кільце формули (IV)



де

Z являє собою CH<sub>2</sub>, C=O, C(NH), SO, SO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CO, COCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> або CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, та

X являє собою водень, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл, NH<sub>2</sub>, аміно-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл: або аміно-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>діалкіл, або (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar групу, де (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> та

Ar мають наведені вище значення, одержують у такий спосіб:

Етап 1:

Перший етап винаходу включає реакцію 6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А або 6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритроміцину А, одержаних відповідно до РСТ/HR99/00004, 4/99, з етиленкар-бонатом у присутності неорганічних чи органічних основ, більш прийнятно, карбонату калію, у реакційно-інертному розчиннику, більш прийнятно, в етилацетаті, з одержанням відповідних 11,12-циклічних карбонатів загальної формули (I), де А являє собою NH, та В одночасно являє собою C=O групу, або А являє собою C=O групу та В одночасно являє собою NH групу, R<sup>1</sup> являє собою L-кладинозильну групу формули (II) та R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> є, відповідно, однаковими і означають водень, R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> разом з проміжними атомами утворюють додаткове кільце формули (IVb), де Z являє собою C=O групу.

Етап 2:

11,12-циклічні карбонати, одержані на Етапі 1, піддають гідролізу з сильними кислотами, більш прийнятно, з 0,25-1,5 N соляною кислотою, у суміші води та нижчих спиртів, більш прийнятно, метанолу, етанолу або ізопропанолу, протягом 10-30 годин при кімнатній температурі, одержуючи 3-декладинозильні похідні загальної формули (I), де А являє собою NH групу, та В одночасно являє собою C=O групу, або А являє собою C=O групу та В одночасно являє собою NH групу, R<sup>1</sup> являє собою OH групу, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> є, відповідно, однаковими та означають водень, і R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> разом з проміжними атомами утворюють додаткове кільце формули (IVb), де Z являє собою C=O групу.

Етап 3:

3-Декладинозильні похідні з Етапу 2 піддають вибіркового ацилюванню гідроксильної групи у 2'-положенні. Ацилювання здійснюють з хлоридами або ангідридами карбонових кислот з аж до 4 атомами вуглецю, більш прийнятно, з ангідридом оцтової кислоти, у присутності неорганічних чи органічних основ, у реакційно-інертному розчиннику при температурі від 0-30°C, одержуючи 2'-О-ацильні похідні загальної формули (I), де А являє собою NH групу, та В одночасно являє собою C=O групу, або А являє собою C=O групу, та В одночасно являє собою NH групу, R<sup>1</sup> являє собою OH групу, R<sup>2</sup> та R<sup>4</sup> є, відповідно, однаковими та означають водень, R<sup>3</sup> являє собою ацетил, та R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> разом з проміжними атомами утворюють додаткове кільце формули (IVb), де Z являє собою C=O групу.

Як підхожі основи використовують водень-карбонат натрію, карбонат натрію, карбонат калію, триетиламін, піридин, трибутил-ламін, більш прийнятно - водень-карбонат натрію. В якості підхожого інертного розчинника використовують метиленхлорид, дихлоретан, ацетон, піридин, етилацетат, тетрагідрофуран, більш прийнятно - метиленхлорид.

Етап 4:

2'-Ацетильні похідні з Етапу 3 необов'язково піддають реакції з змішаними ангідридами карбонових кислот формули Y-COO-R', де Y являє собою водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкільну групу з, принаймні, одним наявним атомом O, N чи S, або Y являє собою (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar, де (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> являє собою алкіл, та n є 1-10, без або з наявними атомами O, N чи S, та Ar являє собою 5-10-членне моноциклічне або біциклічне ароматичне кільце, що містить 0-3 атоми O, N чи S, що є незаміщеним або заміщеним 1-3 групами, які являють собою галоген, OH, OMe, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, аміно-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл або аміно-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>діалкіл, CN, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл, і R' є групою, яка зазвичай використовується для одержання змішаних ангідридів, така як півалоїл, л-толуолсульфоніл, ізобутоксикарбоніл, етоксикарбоніл або ізопропоксикарбонільна група, у присутності неорганічних чи органічних основ, у реакційно-інертному розчиннику, більш прийнятно, в метиленхлориді, при температурі від 0-30°C протягом 3-

100 годин, одержуючи 3-ацильні похідні загальної формули (I), де  $R^1$  являє собою групу формули (III), де Y має наведені вище значення, A являє собою NH групу, та B одночасно являє собою C=O групу, або A являє собою C=O групу, та B одночасно являє собою NH групу,  $R^2$  і  $R^4$  є, відповідно, однаковими та означають водень,  $R^3$  являє собою ацетил, та  $R^5$  і  $R^6$  разом з проміжними атомами утворюють додаткове кільце формули (IVb), де Z являє собою C=O групу, які далі піддають зняттю захисту нижчими спиртами, більш прийнятно, в метанолі, при температурі від кімнатної до температури флегми розчинника, одержуючи сполуку загальної формули (I), де  $R^3$  являє собою водень, та решта замісників мають наведені вище значення.

Етап 5:

2'-Ацетильні похідні з Етапу 3 необов'язково піддають окисленню гідроксильної групи в C-3 положенні агліконового кільця відповідно до модифікованого способу Моффата-Пфіцнера з N,N-диметиламінопропіл-етил-карбодіімідом у присутності диметил-сульфоксиду та піридині трифторацетату в якості каталізатора в інертному органічному розчиннику, більш прийнятно, в метиленхлориді, при температурі від 10°C до кімнатної температури, одержуючи 3-оксо похідні загальної формули (I), де A являє собою NH групу, та B одночасно являє собою C=O групу, або A являє собою C=O групу, та B одночасно являє собою NH групу,  $R^1$  разом з  $R^2$  являє собою кетон,  $R^3$  являє собою ацетил,  $R^4$  являє собою водень, та  $R^5$  і  $R^6$  разом з проміжними атомами утворюють додаткове кільце формули (IVb), де Z являє собою C=O групу, які далі піддають зняттю захисту в нижчих спиртах, більш прийнятно, в метанолі, при температурі від кімнатної до температури флегми розчинника, одержуючи сполуку загальної формули (I), де  $R^3$  являє собою водень та решта замісників мають наведені вище значення.

Етап 6:

Шляхом піддання 6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А або 6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритроміцину А, одержаного відповідно до РСТ/HR99/00004, 4/99, гідролізу з сильними кислотами, як описано в Етапі 2, з подальшим вибіркоким ацилуванням 2'-положення, як на Етапі 3, та реакцією зі змішаними ангідридами, як на Етапі 4, одержують сполуки загальної формули (I), де  $R^1$  означає групу формули (III), де Y являє собою водень,  $C_1$ - $C_6$ алкіл,  $C_1$ - $C_6$ алкільну групу з, принаймні, одним наявним атомом O, N чи S, або Y являє собою  $(CH_2)_n$ -Ar, де  $(CH_2)_n$  являє собою алкіл, і n являє собою 1-10, без або з наявними атомами O, N чи S, та Ar являє собою 5-10-членне моноциклічне або біциклічне ароматичне кільце, що містить 0-3 атоми O, N чи S, що є незаміщеним або заміщеним 1-3 групами, які являють собою галоген, OH, OMe, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, аміно- $C_1$ - $C_3$ -алкіл або аміно- $C_1$ - $C_3$ діалкіл, CN, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,  $C_1$ - $C_3$ алкіл,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , та  $R^6$  є, відповідно, однаковими та означають водень та  $R^5$  є OH групою.

Етап 7:

Шляхом піддання 6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А або 6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритроміцину А, одержаного відповідно до РСТ/HR99/00004, 4/99, гідролізу з сильними кислотами, як описано в Етапі 2, з подальшим вибіркоким ацилуванням 2' - положення, як на Етапі 3, і окисненням та зняттям захисту, як на Етапі 5, після очищення хроматографією низького тиску на силікагельній колонці з використанням системи етилацетат-(н-гексан)-діетиламін 10:10:2 та з подальшим випарюванням хроматографічно гомогенних фракцій з нижчим Rf і повторною хроматографією в системі CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH-конц. NH<sub>4</sub>OH 90:9:0,5, одержують сполуку загальної формули (I), де A являє собою NH групу, та B одночасно являє собою C=O групу, або A являє собою C=O групу, та B одночасно являє собою NH групу,  $R^1$  разом з  $R^2$  означає кетон,  $R^3$  та  $R^6$  є, відповідно, однаковими та означають водень, і  $R^4$  разом з  $R^5$  означає кетон.

Альтернативно, сполуки Етапу 4 можна одержати, піддаючи сполуки Етапу 6 реакції з етиленкарбонатом у спосіб, описаний в Етапі 1.

Альтернативно, сполуки Етапу 2 можна одержати, змінивши послідовність етапів реакції таким чином, що 6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А або 6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритроміцин А, одержані відповідно до РСТ/HR99/00004, 4/99, спочатку піддають гідролізу з сильними кислотами як описано в Етапі 2, а потім - реакції з етиленкарбонатом у спосіб, описаний в Етапі 1.

Альтернативно, сполуки Етапу 5 можна одержати у такий спосіб, що 3-декладинозил-3-оксо-6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А або 3-декладинозил-3-оксо-6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритроміцин А, одержані відповідно до РСТ/HR99/00004, 4/99, піддають реакції з етиленкарбонатом у спосіб, описаний в Етапі 1.

Фармацевтично прийнятні адитивні солі, які також є предметом даного винаходу, одержують шляхом реакції нових сполук з класу 6-О-метил-9а-аза-9а-гомо- та 6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритроміцинів А загальної формули (I), де A, B,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  та  $R^6$  мають наведені вище значення, з, принаймні, еквімолярною кількістю підхожої неорганічної чи органічної кислоти, такої як соляна, йодистоводнева, сірчана, фосфорна, оцтова, пропіонова, трифтороцтова, малеїнова, лимонна, стеаринова, бурштинова, етилбурштинова, метансульфонова, бензо-лсульфонова, п-толуолсульфонова, лаурилсульфонова кислота тощо, у інертному до реакції розчиннику. Адитивні солі виділяють шляхом фільтрування, якщо вони нерозчинні в інертному до реакції розчиннику, осадження осаджувачем або випарюванням розчинника, частіше за все, у спосіб ліофілізації.

Спосіб проілюстровано наведеними далі прикладами, які жодним чином не обмежують обсягів винаходу.

Приклад 1

11,12-циклічний карбонат 6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А

До етилацетату (80мл) додають 6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А (3г, 0,0039моль), одержаний відповідно до РСТ/HR99/00004, 4/99, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9г, 0,0651моль) та етиленкарбонат (9г, 0,1022моль), а потім реакційну суміш перемішували при нагріванні при температурі флегми протягом 12 годин. Реакційну суспензію розчиняли етилацетатом (100мл) та промивали насиченим розчином NaCl (100мл) і водою (200мл). Випарювання органічного розчинника давало масляний залишок, з якого шляхом хроматографії низького тиску на силікагельній колонці з використанням системи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH-конц. NH<sub>4</sub>OH, 90:9:1,5 одержаний зазначений у заголовку продукт (2г).

ІЧ (KBr) см<sup>-1</sup> 3452, 2974, 2939, 2833, 2787, 1815, 1737, 1668, 1531, 1456, 1379, 1287, 1168, 1111, 1053, 1014, 955, 903.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,76 (9a-CONH), 5,10 (H-1"), 4,87 (H-13), 4,41 (H-1'), 4,31 (H-10), 4,20 (H-11), 4,03 (H-5"), 3,97 (H-3), 3,65 (H-5), 3,47 (H-5'), 3,34 (3"-OCH<sub>3</sub>), 3,18 (H-2'), 3,14 (6-OCH<sub>3</sub>), 3,02 (H-4"), 2,84 (H-2), 2,43 (H-3'), 2,33 (H-2'a), 2,28 /3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>/, 2,19 (H-8), 2,28 (H-7a), 2,19 (H-4), 1,79 (H-14a), 1,65 (H-4'a), 1,57 (H-2"b), 1,56 (H-14b), 1,49 (12-CH<sub>3</sub>), 1,38 (6-CH<sub>3</sub>), 1,29 (5"-CH<sub>3</sub>), 1,27 (H-7b), 1,24 (3"-CH<sub>3</sub>), 1,21 (5'-CH<sub>3</sub>), 1,20 (H-4'b), 1,20 (2-CH<sub>3</sub>), 1,18 (10-CH<sub>3</sub>), 1,07 (4-CH<sub>3</sub>), 1,06 (8-CH<sub>3</sub>), 0,90 (15-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C ЯМР (75МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 178,4 (C-9), 177,2 (C-1), 153,9 (C=O карбонат), 102,7 (C-1'), 94,0 (C-1"), 84,7 (C-12), 83,6 (C-11), 79,1 (C-5), 78,7 (C-6), 77,9 (C-4"), 75,5 (C-3), 75,2 (C-13), 72,6 (C-3"), 70,7 (C-2'), 68,5 (C-5'), 65,3 (C-5"), 65,1 (C-3'), 51,0 (6-OCH<sub>3</sub>), 49,2 (3'-OCH<sub>3</sub>), 44,9 (C-2), 44,3 (C-10), 42,0 (C-4), 40,1 /3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>/, 39,4 (C-7), 36,2 (C-8), 34,3 (C-2"), 28,6 (C-4'), 21,8 (C-14), 21,3 (3"-CH<sub>3</sub>), 21,1 (5'-CH<sub>3</sub>), 21,0 (6-CH<sub>3</sub>), 19,6 (8-CH<sub>3</sub>), 18,0 (5"-CH<sub>3</sub>), 14,1(2-CH<sub>3</sub>), 13,0 (10-CH<sub>3</sub>), 12,8 (12-CH<sub>3</sub>), 10,2 (15-CH<sub>3</sub>), 9,1 (4-CH<sub>3</sub>).

#### Приклад 2

11,12-циклічний карбонат 3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А

У 0,25N соляній кислоті (45мл) розчиняли речовину з Прикладу 1 (1,5г, 0,002моль) та залишили стояти при кімнатній температурі протягом 48 годин. До реакційної суміші додавали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30мл, рН 1,5), рН суміші доводили конц. NH<sub>4</sub>OH до рН 9,0, шари поділяли, а водний шар екстрагували двічі чи більше разів CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30мл). Об'єднані органічні екстракти промивали 10% водним розчином NaH<sub>4</sub>OH і водою та випарювали, одержуючи 11,12-циклічний карбонат 3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А (1,1г).

ІЧ (KBr) см<sup>-1</sup> 3440, 2974, 2939, 1822, 1729, 1650, 1525, 1457, 1380, 1241, 1167, 1113, 1073, 1047, 983.

FAB-MS m/z 731 (MH<sup>+</sup>).

#### Приклад 3

11,12-циклічний карбонат 2'-О-ацетил-3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А

До розчину 11,12-циклічного карбонату 3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А з Прикладу 2 (1,0г, 0,0016моль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100мл) додавали NaHCO<sub>3</sub> (0,62г, 0,0074моль) та ангідрид оцтової кислоти (0,36мл, 0,0038моль) та перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. У реакційну суміш додавали насичений розчин NaHCO<sub>3</sub> (50мл), шари поділяли та водний шар екстрагували двічі чи більше разів CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> і водою та випарювали, одержуючи зазначений у заголовку продукт (1,15г) з такими фізико-хімічними властивостями:

ІЧ (KBr) см<sup>-1</sup> 3444, 2975, 2936, 1816, 1737, 1666, 1539, 1461, 1376, 1237, 1166, 1113, 1046, 1015, 985, 943.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,97 (9a-CONH), 4,97 (H-13), 4,80 (H-2'), 4,69 (H-1'), 4,29 (H-11), 4,27 (H-10), 3,89 (H-5), 3,62 (H-3), 3,53 (H-5'), 3,22 (6-OCH<sub>3</sub>), 2,87 (H-3'), 2,74 (H-2), 2,30 /3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>/, 2,30 (H-8), 1,98 (H-4), 1,81 (H-7a), 1,86 (H-14a), 1,78 (H-4'a), 1,64 (H-14b), 1,41\* (12-CH<sub>3</sub>), 1,35 (H-4'b), 1,30 (2-CH<sub>3</sub>), 1,30 (H-7b), 1,29\* (6-CH<sub>3</sub>), 1,26 (5'-CH<sub>3</sub>), 1,19 (10-CH<sub>3</sub>), 1,12 (8-CH<sub>3</sub>), 0,94 (4-CH<sub>3</sub>), 0,92 (15-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C ЯМР (75МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 178,4 (C-1)\*, 177,2 (C-9)\*, 170,0 (2'-COCH<sub>3</sub>), 153,3 (C=O карбонат), 99,3 (C-1'), 85,5 (C-12), 83,8 (C-11), 79,6 (C-6), 78,8 (C-5), 76,9 (C-13), 76,5 (C-3), 70,9 (C-2'), 68,5 (C-5'), 62,5 (C-3'), 50,2 (6-OCH<sub>3</sub>), 43,9 (C-2), 43,8 (C-10), 39,9 /3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>/, 38,9 (C-7), 36,7 (C-4), 34,1 (C-8), 30,8 (C-4'), 21,7 (C-14), 20,8 (5'-CH<sub>3</sub>), 21,1 (2'-CONH<sub>3</sub>), 19,1 (6-CH<sub>3</sub>), 18,1 (8-CH<sub>3</sub>), 17,5 (10-CH<sub>3</sub>), 15,4 (2-CH<sub>3</sub>), 12,2 (12-CH<sub>3</sub>), 10,0 (15-CH<sub>3</sub>), 7,7 (4-CH<sub>3</sub>).

#### Приклад 4

11,12-циклічний карбонат 3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А

До розчину 11,12-циклічного карбонату 2'-О-ацетил-3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А з Прикладу 3 (1г, 0,0015моль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20мл) додавали диметилсульфоксид (2,5мл) та N,N-диметил-амінопропіл-етил-карбодіімід (2,64г, 0,014моль). Реакційну суміш охолоджували до 15°C а потім, перемішуючи та підтримуючи температуру, поступово краплями додавали розчин піридинітрифторацетату (2,7г, 0,014моль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12мл) протягом 1 години. Температуру реакційної суміші поступово збільшували до кімнатної, продовжували перемішування ще 4 години, і реакція припинялась при доданні насиченого розчину NaCl (20мл) та CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20мл). Після підлучування до рН 9,5 (2N NaOH), реакційну суміш екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, і органічні екстракти промивали насиченим розчином NaCl та водою і висушували над K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Після фільтрування та випарювання метиленхлориду за пониженого тиску, одержували масляний залишок, який піддавали метанолізу (70мл) протягом 24 годин при кімнатній температурі. Метанол випарювали за пониженого тиску, і одержаний залишок очищали хроматографією низького тиску на силікагеліній колонці з використанням хлороформу, а потім системи розчинників CHCl<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>OH-конц.NH<sub>4</sub>OH, 6:1:0,1. Шляхом випарювання хроматографічно гомогенних фракцій одержували зазначений у заголовку продукт (0,2г) з такими фізико-хімічними властивостями:

ІЧ (KBr) см<sup>-1</sup> 3442, 3380, 2975, 2940, 2881, 2840, 2787, 1813, 1750, 1717, 1666, 1586, 1526, 1458, 1381, 1325, 1237, 1166, 1111, 1079, 1050, 1017, 991, 957.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,39 (9a-CONH), 4,96 (H-13), 4,44 (H-1'), 4,34 (H-10), 4,21 (H-11), 4,14 (H-5), 3,94 (H-2), 3,60 (H-5'), 3,27 (H-4), 3,20 (H-2'), 2,85 (6-OCH<sub>3</sub>), 2,50 (H-3'), 2,27 /3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>/, 2,27 (H-8), 2,27 (H-7a), 1,84 (H-14a), 1,67 (H-4'a), 1,62 (H-14b), 1,52 (6-CH<sub>3</sub>), 1,45 (2-CH<sub>3</sub>), 1,45 (H-7b), 1,34 (4-CH<sub>3</sub>), 1,27 (12-CH<sub>3</sub>), 1,24 (5'-CH<sub>3</sub>), 1,23 (H-4'b), 1,22 (10-CH<sub>3</sub>), 1,12 (8-CH<sub>3</sub>), 0,91 (15-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C ЯМР (75МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 206,7 (C-3), 177,0 (C-9)\*, 170,1\* (C-1), 153,6 (C=O карбонат), 103,4 (C-1'), 84,4 (C-12), 84,1 (C-11), 78,5 (C-5), 78,1 (C-6), 75,7 (C-13), 70,1 (C-2'), 69,2 (C-5'), 65,4 (C-3'), 50,1 (6-OCH<sub>3</sub>), 50,0 (C-2), 47,7 (C-4), 44,2 (C-10), 39,9 /3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>/, 39,1 (C-7), 36,2 (C-8), 28,0 (C-4'), 21,7 (C-14), 20,9 (5'-CH<sub>3</sub>), 20,5 (12-CH<sub>3</sub>), 19,8 (8-CH<sub>3</sub>), 16,3 (2-CH<sub>3</sub>), 14,8 (4-CH<sub>3</sub>), 13,6 (10-CH<sub>3</sub>), 13,0 (6-CH<sub>3</sub>), 10,0 (15-CH<sub>3</sub>).

#### Приклад 5

11,12-циклічний карбонат 3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А

Шляхом реакції 3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А та етиленкарбонату у спосіб, описаний в Прикладі 1, одержували 11,12-циклічний карбонат 3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А з фізико-хімічними властивостями, наведеними в Прикладі 2.

#### Приклад 6

11,12-циклічний карбонат 3-декладинозил-3-О-(4-нітрофеніл)ацетил-6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А

До розчину 4-нітрофенілоцтової кислоти (0,263г, 0,0015моль) у сухому  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл) додавали триетиламін (0,202мл, 0,0015моль) і охолоджували його до  $0^\circ\text{C}$ . До реакційної суміші додавали півалоїлхлорид (0,180мл, 0,0015моль), перемішували її протягом 30 хвилин при тій самій температурі, а потім додавали піридин (0,4мл) та розчин 11,12-циклічного карбонат 2'-О-ацетил-3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А з Прикладу 3 (0,3г, 0,0004моль). Її перемішували при тій самій температурі ще протягом 3 годин, до реакційної суміші додавали насичений розчин  $\text{NaCl}$  (20мл), шари поділяли, та водний шар екстрагували двічі чи більшу кількість разів  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл). Об'єднані органічні екстракти висушували над  $\text{K}_2\text{CO}_3$  та випарювали за пониженого тиску. До масляного залишку додавали метанол (30мл) та залишали його стояти кімнатній температурі протягом ночі. Метанол випарювали за пониженого тиску та одержаний залишок очищали хроматографією на силікагельній колонці з використанням системи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{CH}_3\text{OH}$ -конц. $\text{NH}_4\text{OH}$ , 90:4:0,5 та кристалізацією з суміші метиленхлорид-ефір-(н-гексан), одержуючи хроматографічно гомогенний зазначений у заголовку продукт.

$\text{IЧ}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3417, 3380, 2975, 2939, 1813, 1750, 1742, 1669, 1524, 1526, 1458, 1348, 1167, 1076, 1046.

Приклад 7

3-Декладинозил-3-О-(4-нітрофеніл)ацетил-6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А

Шляхом реакції 2'-О-ацетил-3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А (0,3г, 0,0004моль), одержаного у спосіб, описаний в РСТ/HR99/00004, 4/99, 4-нітрофенілоцтової кислоти (0,263г, 0,0015моль) та півалоїл-хлориду (0,180мл, 0,015моль), одержували у спосіб, описаний в Прикладі 6, хроматографічно гомогенний зазначений у заголовку продукт з такими фізико-хімічними властивостями:

$\text{IЧ}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3396, 2976, 2941, 2879, 2791, 1732, 1698, 1669, 1601, 1521, 1456, 1380, 1346, 1232, 1182, 1111, 1073, 1051, 983.

FAB-MS  $m/z$  7 68 ( $\text{MH}^+$ ).

Приклад 8

3-Декладинозил-3,11-діоксо-6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А

До розчину 2'-О-ацетил-3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А (0,760г, 0,0012моль), одержаного у спосіб, описаний в РСТ/HR99/00004, 4/99, у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25мл) додавали диметилсульфоксид (2,5мл) та N,N-диметил-амінопропіл-етил-карбодіімід (2,7г, 0,014моль). Реакційну суміш охолоджували до  $15^\circ\text{C}$  а потім, перемішуючи та підтримуючи температуру, поступово краплями додавали розчин піридинію-трифторацетату (2,75г, 0,0014моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) протягом 45 хвилин. Температуру реакційної суміші поступово збільшували до кімнатної, суміш перемішували ще 10 годин, а потім реакцію припиняли доданням насиченого розчину  $\text{NaCl}$  (25мл) та  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25мл). Після підлогування 2N  $\text{NaOH}$  до pH 9,5 реакційну суміш екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , органічні екстракти потім промивали насиченим розчином  $\text{NaCl}$ ,  $\text{NaHCO}_3$  і водою та висушували над  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Після фільтрування та випарювання  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  за пониженого тиску одержували продукт (1,2г). Масляний залишок піддавали метанолізу (50мл) протягом 24 годин при кімнатній температурі. Метанол випарювали за пониженого тиску, та одержаний залишок очищали хроматографією низького тиску на силікагельній колонці з використанням системи етилацетат-(н-гексан)-діетиламін, 10:10:2. Шляхом випарювання хроматографічно гомогенних фракцій з нижчим  $R_f$  та повторної хроматографії у системі  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{CH}_3\text{OH}$ -конц. $\text{NH}_4\text{OH}$ , 90:9:0,5, одержували хроматографічно гомогенний зазначений у заголовку продукт з такими фізико-хімічними властивостями:

$\text{IЧ}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3291, 2975, 2940, 2879, 2788, 1732, 1715, 1661, 1557, 1457, 1378, 1339, 1300, 1264, 1174, 1110, 1079, 1051, 1010, 982.

$^2\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,57 (9a-CONH), 5,05 (H-10), 4,85 (H-13), 4,62 (H-5), 4,35 (H-1'), 3,77 (H-2), 3,65 (H-5'), 3,47 (H-4), 3,23 (H-2'), 3,09 (6-OCH<sub>3</sub>), 2,57 (H-8), 2,57 (H-7a), 2,50 (H-3'), 2,28 /3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>/, 2,02 (H-14a), 1,72 (10-CH<sub>3</sub>), 1,70 (H-4'a), 1,58 (H-14b), 1,43 (H-7b), 1,38 (4-CH<sub>3</sub>), 1,33\* (6-CH<sub>3</sub>), 1,31 (2-CH<sub>3</sub>), 1,28 (5'-CH<sub>3</sub>), 1,22\* (12-CH<sub>3</sub>), 1,21 (H-4'b), 1,11 (8-CH<sub>3</sub>), 0,89 (15-CH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  211,0 (C-11), 208,5 (C-3), 179,0 (C-9)\*, 172,4\* (C-1), 102,8 (C-1'), 79,6\* (C-12), 79,1\* (C-6), 76,7 (C-13), 73,8 (C-5), 70,0 (C-2'), 69,1 (C-5'), 65,5 (C-3'), 53,6 (C-10), 49,2 (6-OCH<sub>3</sub>), 48,5 (C-2), 44,9 (C-4), 40,0 /3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>/, 38,8 (C-7), 32,7 (C-8), 28,2 (C-4'), 21,1 (5'-CH<sub>3</sub>), 20,4 (C-14), 18,8\*\* (12-CH<sub>3</sub>), 18,6\*\* (6-CH<sub>3</sub>), 17,7 (8-CH<sub>3</sub>), 16,1 (10-CH<sub>3</sub>), 14,3 (4-CH<sub>3</sub>), 13,3 (2-CH<sub>3</sub>), 10,5 (15-CH<sub>3</sub>).

FAB-MS  $m/z$  601 ( $\text{MH}^+$ ).

Приклад 9

11,12-циклічний карбонат 3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритроміцину А

До етилацетату (15мл) додавали 3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритроміцин А (1,9г, 0,0031моль), одержаний у спосіб, описаний в РСТ/HR 99/00004, 4/99,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,5г, 0,0018моль) та етиленкарбонат (5,5г, 0,063моль), а потім реакційну суміш перемішували протягом 10 годин при температурі  $90^\circ\text{C}$ . До реакційної суміші знову додавали етиленкарбонат (2,5г), і її перемішували ще 7 годин при тій самій температурі. До охолодженої реакційної суміші додавали воду (30мл), шари поділяли та водний шар екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2х30мл). Об'єднані органічні екстракти висушували над  $\text{K}_2\text{CO}_3$  та випарювали за пониженого тиску, одержуючи неочищений залишок (2,5г). Шляхом хроматографії на силікагельній колонці з використанням системи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{CH}_3\text{OH}$ -конц. $\text{NH}_4\text{OH}$ , 90:4:0,5 одержували хроматографічно гомогенний зазначений у заголовку продукт (1,3г).

$\text{IЧ}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3444, 2975, 2940, 2833, 1817, 1733, 1651, 1545, 1461, 1384, 1340, 1235, 1165, 1111, 1082, 1049.

$^1\text{H}$  ЯМР (600МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,90 (8a-CONH), 5,27 (H-13), 4,53 (H-11), 4,40 (H-1'), 3,99 (H-3), 3,88 (H-5), 3,77 (H-8), 3,55 (H-5'), 3,24 (H-2'), 3,12 (6-OCH<sub>3</sub>), 2,60 (H-2), 2,51 (H-10), 2,49 (H-3'), 2,26 /3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>/, 1,76 (H-14a), 1,70 (H-7a), 1,67 (H-4'a), 1,67 (H-14b), 1,65 (H-7b), 1,61 (H-4), 1,37 (12-CH<sub>3</sub>), 1,34 (10-CH<sub>3</sub>), 1,32 (6-CH<sub>3</sub>), 1,30 (2-CH<sub>3</sub>), 1,29 (8-CH<sub>3</sub>), 1,26 (5'-CH<sub>3</sub>), 1,25 (H-4'b), 1,01 (4-CH<sub>3</sub>), 0,93 (15-CH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (150МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175,5 (C-1), 170,4 (C-9), 153,1 (C=O карбонат), 106,9 (C-1'), 91,7 (C-5), 86,8 (C-12), 82,9 (C-11), 79,1 (C-6), 76,8 (C-3), 74,8 (C-13), 70,4 (C-2'), 69,8 (C-5'), 65,5 (C-3'), 49,3 (6-OCH<sub>3</sub>), 43,9 (C-2),

43,8 (C-8), 42,5 (C-10), 41,1 (C-7), 40,2 /3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>/, 37,1 (C-4), 28,1 (C-4'), 22,2 (C-14), 21,7 (8-CH<sub>3</sub>), 21,3 (6-CH<sub>3</sub>), 20,8 (5'-CH<sub>3</sub>), 16,3 (12-CH<sub>3</sub>), 15,6 (2-CH<sub>3</sub>), 14,8 (10-CH<sub>3</sub>), 10,2 (15-CH<sub>3</sub>), 7,9 (4-CH<sub>3</sub>).

FAB-MS m/z 631 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 10

11,12-циклічний карбонат 2'-О-ацетил-3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритроміцину А

До суміші розчинників CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10мл) та ацетону (1мл) додавали 11,12-циклічний карбонат 3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритроміцину А (0,75г, 0,0012моль) з Прикладу 9, NaHCO<sub>3</sub> (0,5г, 0,0059моль) та ангідрид оцтової кислоти (0,28мл, 0,003моль), та перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. До реакційної суміші додавали насичений розчин NaHCO<sub>3</sub> (10мл), шари поділяли і водний шар екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x20мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином NaCl, висушували над K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і випарювали за пониженого тиску, одержуючи зазначений у заголовку продукт (0,8г).

ІЧ (KBr) см<sup>-1</sup> 3389, 2975, 2940, 1813, 1741, 1659, 1540, 1458, 1374, 1237, 1166, 1058.

<sup>1</sup>H ЯМР (600МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,22 (8a-CONH), 5,16 (H-13), 4,78 (H-2'), 4,63 (H-1'), 4,53 (H-11), 3,89 (H-8), 3,84 (H-5), 3,83 (H-3), 3,54 (H-5'), 3,13 (6-OCH<sub>3</sub>), 2,87 (H-3'), 2,61 (H-2), 2,49 (H-10), 2,30 /3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>/, 2,09 (COCH<sub>3</sub>), 1,82 (H-14a), 1,80 (H-7a), 1,78 (H-4'a), 1,75 (H-4), 1,64 (H-14b), 1,60 (H-7b), 1,39 (12-CH<sub>3</sub>), 1,36 (H-4'b), 1,32 (10-CH<sub>3</sub>), 1,28 (2-CH<sub>3</sub>), 1,26 (6-CH<sub>3</sub>), 1,26 (5'-CH<sub>3</sub>), 1,23 (8-CH<sub>3</sub>), 0,92 (15-CH<sub>3</sub>), 0,91(4-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C ЯМР (150МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 174,7 (C-1), 170,6 (C-9), 170,3 (COCH<sub>3</sub>), 153,2 (C=O карбонат), 101,5 (C-1'), 86,3 (C-5), 85,5 (C-12), 82,4 (C-11), 78,6 (C-6), 76,0 (C-3), 75,5 (C-13), 71,3 (C-2'), 68,8 (C-5'), 63,0 (C-3'), 49,9 (6-OCH<sub>3</sub>), 43,8 (C-2), 42,5 (C-8), 42,4 (C-10), 41,1 (C-7), 40,0 /3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>/, 37,7 (C-4), 30,5 (C-4'), 22,1 (C-8), 22,1 (C-14), 21,4 (6-CH<sub>3</sub>), 21,2 (COCH<sub>3</sub>), 21,0 (5'-CH<sub>3</sub>), 15,7 (12-CH<sub>3</sub>), 15,3 (2-CH<sub>3</sub>), 13,9 (10-CH<sub>3</sub>), 10,1 (4-CH<sub>3</sub>), 8,2 (15-CH<sub>3</sub>).

Приклад 11

11,12-циклічний карбонат 3-декладинозил-3-О-(4-нітрофеніл)ацетат-6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритроміцину А

Шляхом реакції 11,12-циклічного карбонату 2'-О-ацетил-3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритроміцину А (0,3г, 0,0004моль), одержаного у спосіб, описаний в Прикладі 10, 4-нітрофенілоцтової кислоти (0,263г, 0,0015моль) та півалоїлхлориду (0,180мл, 0,0015моль), відповідно до процесу, описаного в Прикладі 6, одержували хроматографічно гомогенний зазначений у заголовку продукт з такими фізико-хімічними властивостями:

ІЧ (KBr) см<sup>-1</sup> 3437, 2976, 2940, 1809, 1666, 1524, 1459, 1348, 1233, 1166, 1111.

<sup>1</sup>H ЯМР (600МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,20 та 7,52 (Ph), 6,19 (8a-CONH), 5,47 (H-3), 5,01 (H-13), 4,47 (H-11), 4,05 (H-1'), 3,92 (H-8), 3,84 та 3,80 (PhCH<sub>2</sub>), 3,74 (H-5), 3,30 (H-5'), 3,20 (6-OCH<sub>3</sub>), 3,16 (H-2'), 2,83 (H-2), 2,48 (H-10), 2,38 (H-3'), 2,28 /3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>/, 2,09 (COCH<sub>3</sub>), 2,07 (H-4), 1,86 (H-14a), 1,83 (H-7a), 1,63 (H-4'a), 1,61 (H-14b), 1,55 (H-7b), 1,44 (12-CH<sub>3</sub>), 1,31 (10-CH<sub>3</sub>), 1,30 (6-CH<sub>3</sub>), 1,19 (H-4'b), 1,20 (5'-CH<sub>3</sub>), 1,24 (8-CH<sub>3</sub>), 1,02 (2-CH<sub>3</sub>), 0,91 (15-CH<sub>3</sub>), 0,8 (4-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C ЯМР (150МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 173,5\* (C-1), 170,8\* (C-9), 169,8\* (3-OCOCH<sub>2</sub>), 153,1 (C=O карбонат), 147,2, 141,2, 130,5, 123,7 (Ph), 103,9 (C-1'), 85,9 (C-12), 82,4 (C-5), 82,0 (C-11), 79,0 (C-6), 76,7 (C-3), 76,0 (C-13), 70,3 (C-2'), 69,6 (C-5'), 65,9 (C-3'), 50,7 (6-OCH<sub>3</sub>), 43,8 (C-2), 43,1 (C-10), 43,0 (C-8), 41,7 (C-7), 41,2 (-CH<sub>2</sub>Ph), 40,3 /3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>/, 38,4 (C-4), 28,3 (C-4'), 22,3 (8-CH<sub>3</sub>), 22,3 (C-14), 21,3 (6-CH<sub>3</sub>), 21,1 (5'-CH<sub>3</sub>), 15,0 (12-CH<sub>3</sub>), 14,2 (2-CH<sub>3</sub>), 13,8 (10-CH<sub>3</sub>), 10,6 (4-CH<sub>3</sub>), 10,2 (15-CH<sub>3</sub>).

FAB-MS m/z 794 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 12

3-Декладинозил-3-О-(4-нітрофеніл)ацетил-6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритроміцин А

Шляхом реакції 2'-О-ацетил-3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритроміцину А (0,3г, 0,0004моль), одержаного у спосіб, описаний в РСТ/HR99/00004, 4/99, 4-нітрофенілоцтової кислоти (0,263г, 0,0015моль), півалоїлхлориду (0,180мл, 0,0015моль) та триетиламіну (0,202мл, 0,0015моль) у спосіб, описаний в Прикладі 6, одержували хроматографічно гомогенний зазначений у заголовку продукт з такими фізико-хімічними властивостями:

ІЧ (KBr) см<sup>-1</sup> 3440, 2976, 2937, 1741, 1651, 1525, 1461, 1348, 1168, 1076, 1050.

FAB-MS m/z 768 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H ЯМР (600МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,20 (d, Ph), 7,54 (Ph), 5,91 (8a-CONH), 5,38 (H-3), 5,03 (H-13), 3,96 (H-1'), 3,87 (PhCH<sub>2</sub>), 3,82 (H-8), 3,81 (PhCH<sub>2</sub>), 3,74 (H-5), 3,42 (H-11), 3,25 (H-5'), 3,19 (H-2'), 3,19 (6-OMe), 2,77 (H-2), 2,38 (H-10), 2,33 (H-3'), 2,27 /3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>/, 2,14 (H-4), 1,92 (H-14a), 1,86 (H-7a), 1,60 (H-4'a), 1,51 (H-7b), 1,47 (H-14b), 1,29 (6-CH<sub>3</sub>), 1,24 (8-CH<sub>3</sub>), 1,19 (10-CH<sub>3</sub>), 1,19 (H-4'b), 1,18 (5'-CH<sub>3</sub>), 1,13 (4-CH<sub>3</sub>), 1,10 (12-CH<sub>3</sub>), 0,92 (2-CH<sub>3</sub>), 0,84 (15-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C ЯМР (150МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 174,9 (C-9), 174,7 (C-1), 169,7 (3-OCOCH<sub>2</sub>-), 147,2, 141,1, 130,4, 123,7 (Ph), 104,1 (C-1'), 83,3 (C-5), 78,7 (C-3), 78,6 (C-13), 77,5 (C-6), 74,8 (C-12), 70,5 (C-11), 70,4 (C-2'), 69,6 (C-5'), 66,1 (C-3'), 51,0 (6-OCH<sub>3</sub>), 43,2 (C-2), 42,9 (C-10), 42,6 (C-8), 42,2 (C-7), 41,3 (-CH<sub>2</sub>Ph), 40,3 /3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>/, 37,1 (C-4), 28,3 (C-4'), 23,1 (8-CH<sub>3</sub>), 21,3 (C-14), 21,1 (5'-CH<sub>3</sub>), 20,9 (6-CH<sub>3</sub>), 16,3 (12-CH<sub>3</sub>), 15,6 (2-CH<sub>3</sub>), 10,8 (15-CH<sub>3</sub>), 10,1 (10-CH<sub>3</sub>), 9,53 (4-CH<sub>3</sub>).

Приклад 13

11,12-Циклічний карбонат 3-декладинозил-3-О-(4-хлорфеніл)ацетил-6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритроміцину А

Шляхом реакції 11,12-циклічного карбонату 2'-О-ацетил-3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритроміцину А (0,2г, 0,0003моль), одержаного у спосіб, описаний в Прикладі 10, 4-хлорфенілоцтової кислоти (0,330г, 0,0019моль), півалоїлхлориду (0,239мл, 0,0019моль) та триетиламіну (0,270мл, 0,0019моль) протягом 3 днів при кімнатній температурі у спосіб, описаний в Прикладі 6, одержували хроматографічно гомогенний зазначений у заголовку продукт з такими фізико-хімічними властивостями:

ІЧ (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3388, 2976, 2941, 2883, 2787, 1812, 1744, 1667, 1541, 1493, 1458, 1380, 1357, 1332, 1234, 1165, 1111, 1051, 1017, 981.

FAB-MS  $m/z$  783 ( $\text{MH}^+$ ).

Приклад 14

3-Декладинозил-3-О-(4-метоксифеніл)ацетил-6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритроміцин А

Шляхом реакції 2'-О-ацетил-3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритроміцину А (0,250г, 0,0004моль), одержаного у спосіб, описаний в РСТ/HR99/00004, 4/99, 4-метоксифенілоцтової кислоти (0,321г, 0,0019моль), півалоїлхлориду (0,239мл, 0,0019моль) та триетиламіну (0,270мл, 0,0019моль) протягом 5 днів при кімнатній температурі у спосіб, описаний в Прикладі 6, одержували хроматографічно гомогенний зазначений у заголовку продукт:

ІЧ (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3444, 2975, 2939, 2836, 2787, 1740, 1651, 1514, 1462, 1379, 1337, 1257, 1167, 1110, 1076, 1035, 984, 959.

FAB-MS  $m/z$  753 ( $\text{MH}^+$ )

Приклад 15

11,12-Циклічний карбонат 3-декладинозил-3-оксо-6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритроміцину А

До розчину 11,12-циклічного карбонату 2'-О-ацетил-3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-8а-аза-8а-гомоеритроміцину А з Прикладу 10 (0,4г, 0,00059моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл) додавали диметилсульфоксид (0,7мл) та N,N-диметил-амінопропіл-етил-карбодіімід (0,7г, 0,0036моль). Реакційну суміш охолоджували до 15°C, перемішуючи та підтримуючи температуру, додавали краплями розчин піридиніятрифторацетату (0,7г, 0,0036моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл) протягом 15 хвилин, температуру реакційної суміші піднімали до кімнатної, та перемішування реакції продовжували протягом ночі. Після додання насиченого розчину NaCl (30мл) та  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30мл) реакційну суміш підлугували до pH 10 (2N NaOH) і екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічні екстракти промивали насиченим розчином NaCl і водою, висушували над  $\text{K}_2\text{CO}_3$  та випарювали за пониженого тиску, одержуючи 0,5г масляного залишку, який піддавали метанолізу (30мл) при кімнатній температурі протягом 24 годин. Метанол випарювали за пониженого тиску, одержаний залишок (0,49г) очищали хроматографією низького тиску на силікагельній колонці, використовуючи хлороформ, а потім систему розчинників  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{CH}_3\text{OH}$ -конц. $\text{NH}_4\text{OH}$ , 90:4:0,5 одержуючи хроматографічно гомогенний зазначений у заголовку продукт з такими фізико-хімічними властивостями:

ІЧ (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3379, 2976, 1814, 1755, 1713, 1668, 1539, 1457, 1381, 1243, 1166, 1110, 1062, 995.

FAB-MS  $m/z$  629 ( $\text{MH}^+$ ).