



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1272996** **A3**

(5D) 4 С 07 Н 17/08

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

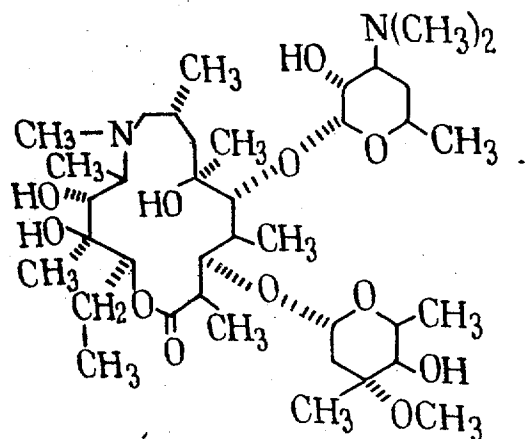
К ПАТЕНТУ

- (21) 3661803/23-04
(22) 14.11.83
(31) 441979
(32) 15.11.82
(33) US
(46) 23.11.86. Бюл. № 43
(71) Пфайзер Инк (US)
(72) Джен Майкл Брайт (US)
(53) 547.917.07 (088.8)
(56) Rylander P.N. Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses: Acad. Press. N-Y, San. Frans, Lond., 1979, n. 165-174.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 4"-ЭПИ-9-ДЕЗОКСО-9А-МЕТИЛ-9А-АЗА-9А-ГОМОЭРИТРОМИЦИНА А
(57) Изобретение касается антибиотиков, в частности 4"-эпи-9-дезоксо-9а-метил-9а-аза-9а-гомоэритромицина А (I), который как обладающий анти-

бактериальной активностью может быть использован в медицине. Для выявления лучшей активности получено новое производное азогомоэритромицина (I). Получение ведут метилированием 4"-эпи-9-дезоксо-9а-аза-9а-гомоэритромицина А формальдегидом в среде CHCl_3 в присутствии восстановителя: HCOOH , H_2 и катализатора - 10%-ном Pd/C в среде этанола при комнатной температуре. Целевой продукт (I) кристаллизуют и хроматографируют с элюентом - $\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_3\text{OH}$, - конц. NH_4OH (60:10:1), $R_f=0,6$. Антимикробная активность в отношении стафилококков 0,39-12,5 мг/л: При дозе введения (I) 25 мг/кг в день за 36 дней не было изменений в клетках почек, печени селезенки, желчного пузыря, лимфатических узлов, желудка и кишечника. 1 табл.

(19) **SU** (11) **1272996** **A3**

Изобретение относится к способу синтеза нового вещества 4"-эпи-9-дезоксо-9а-метил-9а-аза-9а-гомоэритромицина А, обладающего противобактериальной активностью и имеющего формулу



Целью изобретения является синтез нового производного азагоэритромицина, обладающего более сильным противобактериальным действием, чем у его эписмера.

Пример 1. 4"-эпи-9-дезоксо-9а-метил-9а-аза-9а-гомоэритромицин А.

4"-эпи-9-дезоксо-9а-аза-9а-гомоэритромицин А в количестве 0,706 г (0,96 ммоль), растворяют в 20 мл CHCl_3 . Далее добавляют формальдегид (37%, 0,078 мл) и затем муравьиную кислоту (0,03 моль) и полученную смесь перемешивают в течение 4 ч, а затем дефлегмируют в течение 7 ч. Эту реакционную смесь охлаждают и добавляют к 30 мл воды pH доводят до 9 с помощью 6 н. раствора NaOH. Органический слой отделяют, сушат сульфатом натрия и подвергают отпарке с получением целевого продукта в виде белой пены в количестве 0,7 г. В результате кристаллизации из горячей смеси этанол - вода получают 302 мг продукта, т.пл. 153°C, после рекристаллизации из горячей смеси этанол - вода получают 246 мг продукта, т.пл. 155°C.

Данные хроматографирования в тонких слоях R_f 0,55 (в качестве элюента используют смесь, состоящую из CH_2Cl_2 , CH_3OH и концентрированной NH_4OH в соотношении 60:10:1), R_f 0,6 (в качестве элюента используют смесь, состоящую из CHCl_3 и диэтиламина в соотношении 9:1).

ЯМР-спектр $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$, δ : 2.29 (9H, уширенный синглет, агликон $\text{N}-\text{CH}_3$ и

дезосамин $(\text{CH}_3)_2\text{N}-$); 3,31 (3H, синглет, кладиноза $\text{CH}_3\text{O}-$),

ЯМР-спектр $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$, CDCl_3 (внешний стандарт), δ /млн: 178,89 (лактон $\text{C}=\text{O}$); 102,63 и 95,15 (C-3, C-5); 40,38 $((\text{CH}_3)_2\text{N})$.

Масс-спектр: основные пики при m/e 590 (N - метилагликондезосаминовый ион через расщепление кладинозы при C-1"); 416 (N - метилагликоновый ион (минус оба сахара через отщепление при C-1", C-5)); 158 (основной пик дезосаминовый производный фрагмент).

Пример 2. Продукт, указанный в примере 1 и не подвергнутый хроматографированию, в количестве 0,242 г и 0,4 г катализатора - 10%-ного палладия на угле, смешивают в 15 мл 95%-ного этанола и полученную смесь подвергают гидрогенизации при давлении H_2 3,515 кг/см² в течение 1 ч. Катализатор отделяют фильтрацией и фильтрат выпаривают до получения продукта в виде белой пены в количестве 160 мг, в результате кристаллизации из смеси простой эфир - пентан получено 124 мг продукта, после рекристаллизации из смеси этанол - вода получено 95 мг продукта, обладающего физическими свойствами, идентичными свойствам целевого продукта, полученного в примере 1.

Антибактериальная активность целевого соединения продемонстрирована данными измерениями его минимальной ингибирующей концентрации по отношению к множеству микроорганизмов в бульоне сердечно-мозговой инфузии (вливания). В общем случае 12 растворов с двукратным разбавлением соединения, подвергаемого испытанию, используют с начальной концентрацией испытуемого лекарства в диапазоне 50 - 200 мкг/мл. Восприимчивость (МКС) исследуемых организмов определяют как самую низкую концентрацию соединения, которая обеспечивает полное ингибирование роста организма, при этом оценка проводится невооруженным глазом.

Результаты сравнения активности (в пробирке) 4"-эпи-9-дезоксо-9а-метил-9а-аза-9а-гомоэритромицина А (В) с эритромицином А (А), являвшимся контрольным лекарственным препаратом, представлены в таблице.

Организм		Репликативные значения минимальной ингибирующей концентрации			
		День 1		День 2	
		А	В	А	В
Staph. aur	005	0,05	0,20	0,05	0,39
	052	0,10	0,20	0,10	0,39
	400	3,12	3,12	6,25	12,5
Staph. epi.	111	0,05	0,10	0,05	0,20
Strep. faec.	006	0,78	1,56	0,78	0,78
Strep. pyog.	203	0,025	0,025	0,025	0,025
Strep. pneumo.	012	0,025	0,025	0,025	0,025
E. coli	125	(a)	6,25	(a)	6,25
	129	(a)	1,56	(a)	6,25
	266	(a)	3,12	(a)	6,25
	470	3,12	0,78	3,12	0,78
Kleb. pn.	009	(a)	12,5	(a)	12,5
	031	(a)	12,5	(a)	12,5
Kleb. oxy	024	(a)	12,5	(a)	12,5
Past. mult.	001	1,56	0,10	1,56	0,10
Serr. mar.	017	(a)	50	(a)	50
Neiss. sec.	000	1,56	0,20	3,12	0,39
Ent. aerog.	040	(a)	12,5	(a)	12,5
Ent. cloac.	009	(a)	25	(a)	25
Prov. strua.	013	(a)	50	(a)	50
H. influ.	012	3,12	0,39	1,56	0,39
	036	6,25	0,39	3,12	0,39
	038	6,25	0,39	3,12	0,78
H. influ	042	1,56	0,39	1,56	0,39
	051	3,12	0,39	3,12	0,78

Организм	Репликативные значения минимальной ингибирующей концентрации			
	День 1		День 2	
	А	В	А	В
073	3,12	0,39	3,12	0,78
078	1,56	0,39	1,56	0,39
081	3,12	0,39	3,12	0,78

П р и м е ч а н и е. (а) - более чем 50.

Дополнительно целевое соединение подвергают испытанию в живом организ- 20 ме с помощью известной методики по испытанию защищающей способности для мышей либо с помощью микробиологического определения уровней сыворотки у нескольких млекопитающих (например, 25 мышей, крыс, собак).

При использовании крыс в качестве 30 подопытных млекопитающих установлено, что целевое соединение обладает исключительно высокой способностью к абсорбции после орального ввода, что обеспечивает исключительно высокие уровни сыворотки, сохраняющиеся длительное время.

Соединение 4"-эпи-9-дезоксо-9а-метил-9а-аза-9а-гомоэритромицин А 35 менее токсично, чем его эпимер, и

при дозе 25 мг/кг /день в течение 36 дн не обнаруживает изменений в клетках почек, селезенки, желчного пузыря, брыжеечных лимфатических узлов, желудка и кишечника.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения 4"-эпи-9-дезоксо-9а-метил-9а-аза-9а-гомоэритромицина А, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что метилируют 4"-эпи-9-дезоксо-9а-аза-9а-гомоэритромицин А формальдегидом в хлороформе в присутствии восстанавливающего реагента, выбранного из муравьиной кислоты или водорода, и катализатора - 10%-ного палладия на угле в этаноле при комнатной температуре.

Редактор И.Николайчук

Составитель Ю.Белоусов

Техред И.Попович

Корректор Л.Патай

Заказ 6353/59

Тираж 343

Подписное

ВНИИИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4