



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1577700** **A3**

(51) **С 07 Н 17/08**

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГНТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21) 3878949/23-04

(22) 05.04.85

(31) 68509/84.

(32) 06.04.84

(33) JP

(46) 07.07.90. Бюл. № 25

(71) Тайсе Фармасьютикал Ко, Лтд (JP)

(72) Ксиаки Ватанабе, Сигео Моримото, Масами Гои, Морихиро Митсукути, Гасаки Адати, Дзози Накагами, Тосифуми Асака, Тадаси Эгути и Каору Сота (JP)

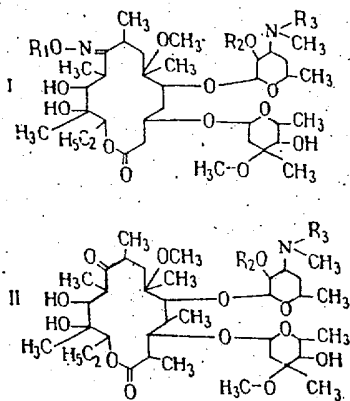
(53) 547.455.07 (088.8)

(56) Патент США № 4331803,

кл. 536/7.2, опублик. 1982.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 9-ОКСИМНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЭРИТРОМИЦИНА А

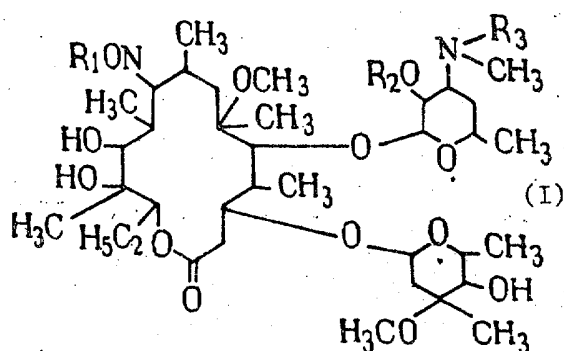
(57) Изобретение касается производных эритромицина А, в частности получения 9-оксимных производных эритромицина А, применяемых в качестве антисептиков или полупродуктов для их синтеза. Цель - создание новых полупродуктов для синтеза 6-О-метильных производных эритромицина. Для получения соединений общей ф-лы I используют соединение ф-лы II:



где R_1 - C_1 - C_3 -алкил, бензил (он может быть замещен метокси, NO_2 , моно- или дигалоидом), нафтилметил, метилтиометил, 1,2,2-трихлорэтоксиметил, бензилоксиметил, бензгидрил; R_2 - H, бензилоксикарбонил; R_3 - метил, бензилоксикарбонил при условии, что $R_2 \neq H$, когда R_3 - метил. Соединение II подвергают оксимированию гидроксиламином в присутствии имидазола, при их молярном соотношении 1:5:5,5 в среде метанола при комнатной температуре в течение 2 дней. Затем проводят обработку полученного вещества галоидпроизводным ф-лы III: R_1 - X, где X - галоген, в присутствии KOH или NaOH, или гидрида натрия при их молярном соотношении 1:(1,08-2): (0,93-1,5) в среде ацетона или тетрагидрофурана, или диметилформамида при температуре от комнатной до $0^\circ C$ в течение 15 мин - 2 ч. Далее полученный замещенный 9-оксим эритромицин подвергают реакции с иодистым метилом или диметилсульфатом в присутствии KOH или NaOH при их молярном соотношении 1:(1~5):(0,8~3) (кроме порошкообразных щелочей может быть использован гидрид натрия) в среде растворителя - смеси диметилсульфоксида с тетрагидрофураном или с 1,2-диметоксиэтаном либо диметилформамида при температуре от $0^\circ C$ до комнатной в течение 40 мин - 5 ч. Полученный таким образом продукт позволяет селективно получать 6-О-метильные производные эритромицина А (с выходом до 90,2% против 80% в известном случае).

(19) **SU** (11) **1577700** **A3**

Изобретение относится к химии антибиотиков, конкретно к способу получения новых 9-оксимных производных эритромицина А общей формулы



где R_1 - низший C_1 - C_3 -алкил, бензильная группа, незамещенная или замещенная метоксигруппой, нитрогруппой, одним или двумя атомами галоида, нафтилметильная группа, метилтиометильная группа, 1,2,2-трихлорэтоксиметильная группа, бензилоксиметильная группа, бензгидрильная группа;

R_2 - атом водорода или бензилоксикарбонильная группа, при условии, что R_2 не является атомом водорода, когда R_3 представляет собой метил полупродуктов в синтезе 6-О-метилэритромицинов, используемых в качестве антисептиков или промежуточных соединений для их синтеза.

Цель изобретения - разработка способа получения новых 9-оксимных производных эритромицина А, применение которых в синтезе позволит повысить селективность получения 6-О-метильных производных эритромицина.

Пример 1. Получение 2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-диметилэритромицин А 9-оксим.

К 300 мл сухого метанола добавляют 49,4 г (0,05 моль) г 2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицина А, 17,4 г (0,25 моль) хлоргидрата гидроксиламина и 18,73 г (0,275 моль) имидазола и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 дней. Большую часть растворителя упаривают, остаток приливают к 700 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, и смесь экстрагируют дважды 500 мл этилацетата. Эти этилацетатные слои объединяют, трижды промывают 300 мл насыщенного

водного раствора хлористого натрия и сушат над безводным сульфатом магния. Раствор упаривают с целью перекристаллизации из смеси хлороформа и петролейного эфира, с целью получения 34,67 г (69,3%) целевого соединения. Т.пл. 149-151°C.

Вычислено, %: С 62,26; Н 7,84;

Н 2,79.

$C_{52}H_{78}N_2O_{17}$

Найдено, %: С 61,97; Н 7,58; N 2,72.

Пример 2. Получение 2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-диметилэритромицин А 9-[О-(мета-нитробензил)-оксима].

В 30 мл ацетона растворяют 5 г (0,005 моль) 2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-оксима, 0,94 г (0,0054 моль) метанитробензилхлорида и добавляют 0,362 г (0,0054 моль) 85%-ного порошкообразного гидрата окиси калия, смесь перемешивают в течение 2 ч.

Растворитель упаривают при пониженном давлении. К остатку добавляют 100 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, и смесь трижды экстрагируют 150 мл этилацетата. Слои органического растворителя объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлористого натрия и сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель упаривают, а полученный таким путем неочищенный продукт очищают с помощью силикагелевой колоночной (р пределительной) хроматографии (Вакогель С-200, вырабатываемый Джуниаку Кл.). Смесь бензола и этилацетата в отношении 3:1 используют в качестве растворителя для элюирования с получением 4,79 г (83,3%) целевого соединения, которое затем подвергают перекристаллизации из смеси этилацетата и н-гексана. Т.пл. 108-110°C.

По аналогичной технологии получают следующие соединения:

2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-(О-метилоксим), т.пл. 118-121°C;

2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-(О-этилоксим), т.пл. 112-114°C;

2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-(О-изопропилоксим), т.пл. 103-105°C;

2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-(О-пара-метоксибензилоксим), т.пл. 100-102°C;

2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[0-(мета-хлорбензил)оксим], т.пл. 99-100°C;

2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[0-(1-нафтилметил)оксим], т.пл. 187-189°C.

Пример 3. Получение 2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[0-(пара-бромбензил)оксим].

В 80 мл ацетона растворяют 20,0 г (0,02 моль) 2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-оксима, 6,0 г (0,024 моль) бромистого пара-бромбензила и добавляют 1,23 г (0,0186 моль) порошка 85%-ного гидрата окиси калия и смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре.

По технологии примера 2 получают неочищенный продукт, который затем перекристаллизовывают из смеси простого диэтилового эфира и петролейного эфира с получением 21,3 (91,0%) целевого соединения. Т.пл. 100-102°C.

С помощью аналогичной технологии получают следующие соединения:

2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[0-(н-пропилоксим)], т.пл. 109-111°C;

2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[0-(пара-хлорбензил)оксим], т.пл. 127-130°C;

2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[0-(2,4-дихлорбензил)оксим], т.пл. 94,5-96°C;

2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[0-(пара-нитробензил)оксим], т.пл. 119-121°C.

Пример 4. Получение 2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-диметилэритромицин А 9-[0(метоксиметил)оксима].

В 20 мл тетрагидрофурана растворяют 1 г (0,001 моль) 2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицина А 9-оксима и 0,1 мл (0,0012 моль) простого метилхлорметилового эфира, добавляют 68 мг (0,0012 моль) 50%-ного гидрида натрия и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин.

По завершении реакции смесь разбавляют с помощью 100 мл этилацетата и к содержимому добавляют 100 мл воды. Органический слой отделяют, промывают поочередно насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и водным

раствором хлористого натрия и сушат над безводным сульфатом магния. После упаривания растворителя полученный таким путем неочищенный продукт подвергают очистке с применением силикагелевой колоночной хроматографии (Вакогель С-200, смесь бензола и ацетона и в соотношении 10:1-5:1 в качестве растворителя для элюирования), и подвергают перекристаллизации из смеси ацетона и н-гексана с получением 590 мг (56,7%) целевого соединения в виде кристаллов. Т.пл. 101-104°C. ИК $\gamma_{\text{макс}}^{\text{Br}}$ (см⁻¹): 2420, 1745, 1735, 1700.

ЯМР (CDCl₃) δ : 344 (3H, 6-OCH₃).

Аналогично получают следующие соединения:

20 2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[0-(метилтиометил)оксим], т.пл. 101-104°C;

2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[0-(2,2,2-трихлорэтоксиметил)оксим], т.пл. 108-111°C;

2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[0-(бензилоксиметил)оксим], т.пл. 122-124°C.

30 Пример 5. Получение 2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-(0-бензилоксима).

В 159 мл сухого N,N-диметилформамида растворяют 20,06 г (0,02 моль) 2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-оксима, и 3,37 г (0,026 моль) хлористого бензила, к содержимому добавляют 1,25 г (0,03 моль) 60%-ного гидрида натрия и смесь перемешивают в течение 1 ч. Реакционный раствор приливают к 600 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Смесь подвергают экстракции один раз 300 мл этилацетата, и второй раз 200 мл того же растворителя. Этилацетатный слой промывают трижды 300 мл насыщенного водного раствора хлористого натрия и сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель упаривают и полученный таким путем неочищенный продукт подвергают очистке с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (Арт. 7734 фирмы Мерк Ко, смесь этилацетата и н-гексана в соотношении 1:2-1:1 в качестве растворителя для элюирования), с получением 17,92 г (80,2%) целевого соединения, которое

затем подвергают перекристаллизации из этилацетата и петролейного эфира.

Вычислено, %: С 64,82; Н 7,74;

Н 2,56.

$C_{59}H_{84}N_2O_{14}$

Найдено, %: С 64,41; Н 7,56;

Н 2,64.

ИК $\gamma_{\text{макс}}$ (см^{-1}): 3450, 1750, 1735, 1700.

ЯМР (CDCl_3) δ : 4,96-5,24 (6H), 7,20-7,50 (15H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ : 26,6 (C_8), 171,1 (C), 33,1 (C_{10}), 18,5 (8-CH_3), 14,6 (10-CH_3). Т.пл. 105-107°C.

С помощью аналогичной технологии получают следующие соединения:

2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-(0-бензгидролоксим);

2'-0,3'-[0-(2-метоксиэтокси)метилоксим], т.пл. 99-104°C.

Пример 6. Получение 2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[0-(орто-хлорбензил)-оксима].

В 60 мл N,N-диметилформамида растворяют 13 г (0,013 моль) 2'-0,3'-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-оксима и добавляют 2,30 г (0,014 моль) орто-хлорбензилхлорида и 0,941 г (0,014 моль) 85%-ного гидрата натрия в виде порошка с охлаждением льдом и смесь перемешивают в течение 2 ч.

После завершения реакции смесь приливают к 400 мл воды, а выпавшие в осадок кристаллы отфильтровывают и промывают водой. Затем кристаллы дополнительно промывают 10 мл 10%-ного водного раствора этанола и сушат с получением 14,02 г (96,1%) целевого соединения в виде кристаллов, которые подвергают перекристаллизации из смеси этилацетата и н-гексана. Т.пл. 111-113°C.

ИК $\gamma_{\text{макс}}$ (см^{-1}): 3420, 1745, 1735.

ЯМР (CDCl_3) δ : 7,23-7,46 (14H).

Пример 7. Получение 2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-оксима (другого оксимного изомера соединения, полученного в примере 1).

Маточную жидкость, полученную путем перекристаллизации в примере 1, упаривают досуха при пониженном давлении и полученный таким путем остаток разделяют с применением силикагелевой колоночной хроматографии (Вако-

гель С-200, смесь этилацетата и н-гексана в соотношении 2:1 в качестве растворителя для элюирования). Фракции, характеризующиеся по результатам хроматографии в тонком слое значением $R_f = 0,21$ (тонкослойный пластинчатый силикагель, 60 F 254, фирмы Мерк Ко., смесь хлороформа и метанола в соотношении 20:1 в качестве проявляющего агента), собирают и упаривают досуха при пониженном давлении с получением 3,0 г того же вещества, которое является целевым соединением в примере 1.

После этого фракции со значением $R_f = 0,12$ собирают и упаривают досуха при пониженном давлении с получением 540 мг целевого соединения в виде пены белого цвета. Т.пл. 115-130°C.

С помощью тонкослойной хроматографии обнаружено, что часть этого соединения изомеризована до целевого соединения из примера 1 в хлороформе или в результате нагревания. Кроме того, это соединение трудно очистить путем перекристаллизации и это соединение не имеет какой-либо определенной точки плавления.

Вычислено, %: С 62,26; Н 7,84; Н 2,70.

$C_{52}H_{68}N_2O_{17}$

Найдено, %: С 61,95; Н 7,90;

Н 2,85.

ИК $\gamma_{\text{макс}}$ (см^{-1}): 3650-3360; 1750; 1735; 1700.

Пример 8. Получение 2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-(0-бензилоксима) (другого оксимного изомера целевого соединения из примера 5).

В 1,5 мл сухого N,N-диметилформамида растворяют 250 мг (0,00025 моль) 2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-оксима - еще одного оксимного изомера целевого соединения из примера 1, полученного по примеру 7, и 65 мл (0,0005 моль) хлористого бензила, к содержимому добавляют 25 мл (0,0003 моль) 85%-ного гидрата окиси калия в виде порошка и смесь перемешивают с ледяным охлаждением в течение 2 ч. Смесь приливают к 10 мл воды, экстрагируют с помощью этилацетата, промывают насыщенным водным раствором хлористого натрия и сушат над безводным сульфатом магния. После упаривания растворителя полу-

ченный таким путем неочищенный продукт разделяют с применением силикагелевой колоночной хроматографии (Вакогель С-200, смесь бензола и ацетона в соотношении 6:1 в качестве растворителя для элюирования).

Фракции, характеризующиеся по результатам хроматографии в тонком слое значением $R_f = 0,57$ (тонкослойная пластинка 60 F 254, фирмы Мерк Ко, смесь бензола и ацетона в соотношении 3:1 в качестве проявляющегося растворителя), собирают и упаривают досуха с получением 50 мг вещества, являющегося целевым соединением по примеру 5.

Затем фракции со значением $R_f = 0,48$ собирают и упаривают досуха при пониженном давлении с получением 150 мг целевого соединения, которое затем перекристаллизовывают из простого диэтилового эфира.

ВС ЯМР ($CDCl_3$): 34,4 (C_8), 168,9 (C_9), 35,7 (C_{10}), 19,7 ($8-CH_3$), 11,3 ($10-CH_3$). Т.пл. 144-147°C.

С помощью хроматографии в тонком слое обнаружено, что это соединение не претерпевает изменений ни в хлороформе, ни в результате нагревания.

Пример 9.

а) Получение 3'-N-бензилоксикарбонил-N-деметилэритромицина А. В 250 мл хлористого метилена растворяют 29 г (0,04 моль) N-деметилэритромицина А и к содержимому добавляют 27,8 мл (0,2 моль) триэтиламина и 7,5 г (0,044 моль) бензилоксикарбонилла с ледяным охлаждением. Смесь перемешивают при 0-5°C в течение 5 ч и упаривают до приблизительно 50 мл. К смеси добавляют 800 мл воды, выпавшие в осадок кристаллы отфильтровывают с получением 20 г целевого соединения, которое затем перекристаллизовывают из смеси этилацетата и н-гексана. Т.пл. 157-158°C.

б) Получение 3'-N-бензилоксикарбонил-N-деметилэритромицина А 9-оксима. К 75 мл безводного метанола добавляют 12,55 г (0,0147 моль) полученного 3'-N-бензилоксикарбонил-N-деметилэритромицина А, 5,11 г (0,073 моль) хлоргидрата гидрооксиламина и 5,5 г (0,08 моль) имидазола и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 52 ч. Большую часть растворителя упаривают, остаток приливают к 200 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и трижды экстрагируют

350 мл этилацетата. Этилацетатные слои объединяют, дважды промывают 300 мл насыщенного водного раствора хлористого натрия и сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель упаривают и полученный таким путем неочищенный продукт очищают с применением силикагелевой колоночной хроматографии (Вакогель С-200, смесь этилацетата и н-гексана в соотношении 1:2-3,1 в качестве растворителя для элюирования) с получением 8,6 г (67,3%) целевого соединения, которое затем перекристаллизовывают из смеси этилацетата и петролейного эфира. Т.пл. 169,5-170,5°C.

Пример 10. Получение 3-N-бензилоксикарбонил-N-деметилэритромицина А 9-(0-бензилоксима).

В 30 мл N,N-диметилформамида растворяют 4,79 г (0,0055 моль) 3'-N-бензилоксикарбонил-N-деметилэритромицина А 9-оксима и 1,4 г (0,011 моль) хлористого бензила, к содержимому добавляют 0,55 г (0,008 моль) 85%-ного гидрата окиси калия в виде порошка с использованием ледяного охлаждения и смесь перемешивают в течение 2 ч.

Смесь подвергают обработке, аналогичной обработке, проведенной в примере 6. Полученный таким путем неочищенный продукт подвергают очистке с применением силикагелевой колоночной хроматографии (Вакогель С-200, смесь бензола и ацетона, в соотношении 40:1 в качестве растворителя для элюирования) с получением 4,55 г (86,0%) целевого соединения, которое затем перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Т.пл. 110-113°C.

Пример 11. Получение эритромицина А 9-[0-(орто-хлорбензил)оксима].

1,498 г (0,002 моль) эритромицин А 9-оксима, 354 мг (0,0022 моль) хлористого орто-хлорбензила и 168 мг (0,0025 моль) 85%-ного гидрата окиси калия в виде порошка в 100 мл, N,N-диметилформамида подвергают совместному перемешиванию при комнатной температуре в течение 1,5 ч для ускорения реакции. После этого смесь приливают к 500 мл ледяной воды и экстрагируют с помощью этилацетата. Экстракт промывают насыщенным водным раствором хлористого натрия и сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель упаривают, а остаток подвергают

очистке с применением силикагелевой колоночной хроматографии (Вакогель С-200, этилацетат в качестве растворителя для элюирования) и перекристаллизовывают из н-гексана с получением 1,562 г (89,3%) целевого соединения. Т.пл. 114–117°C.

К смеси из 5 г (0,0057 моль) полученного таким путем соединения и 5,77 г (0,68 моль) бикарбоната натрия в 8,5 мл диоксана добавляют по капле 8,14 мл (0,057 моль) хлористого бензилоксикарбонилла с перемешиванием при 55–65°C. Смесь перемешивают при 65°C в течение 1 ч. После завершения реакции к реакционной смеси добавляют 10 мл дихлорметана. Полученную смесь отфильтровывают, а фильтрат разбавляют с помощью 80 мл н-гексана с получением 5,92 г (91,6%) 2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[0-(орто-хлорбензил)-оксима] в кристаллической форме. Это соединение идентично соединению, полученному в примере 6 в значениях данных точки плавления нерастворимого остатка к ЯМР.

Пример 12. Получение 6-О-метил-2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[0-(О-метилоксима)].

В 12 мл смеси диметилсульфоксида и тетрагидрофурана (в соотношении 1:1) растворяют 1,02 г (0,001 моль) 2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[0-(О-метилоксима)]. К раствору добавляют 341 мг (0,024 моль) иодистого метила и 100 мг (0,0015 моль) 85%-ного гидрата окиси калия в виде порошка и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. После окончания реакции к содержимому добавляют 100 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь подвергают экстракции один раз с помощью 100 мл этилацетата, и другой раз – с помощью 50 мл того же растворителя. Этилацетатный слой промывают трижды 100 мл насыщенного водного раствора хлористого натрия и сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель упаривают при пониженном давлении, и полученный таким путем остаток подвергают очистке с применением силикагелевой колоночной хроматографии (Вакогель С-200, смесь этилацетата и н-гексана в соотношении 1:1 в качестве растворителя для

элюирования) с получением 0,82 г (79,1%) целевого соединения в виде пены белого цвета.

Вычислено, %: С 62,89; Н 8,02;

5 Н 2,72.

$C_{54}H_{82}N_2O_{17}$

Найдено, %: С 62,48; Н 7,93;

10 Н 2,65.

ИК $\chi_{\text{макс}}^{Br}$ (cm^{-1}): 3500–3350, 1750, 1735, 1700.

10 ПМР ($CDCl_3$) δ : 3,50 (3H, 6-OCH₃), 3,79 (3H, N-OCH₃).

15 ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 50,6 (6-OCH₃), 69,4 (N-OCH₃).

15 **Пример 13.** Получение 6-О-метил-2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[0-(этилоксима)].

Согласно технологии примера 12 и с помощью 1,028 г (0,001 моль) 2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[0-(этилоксима)], 341 мг (0,002 моль) иодистого метила и 100 мг (0,0015 моль) 85%-ного гидрата окиси калия в виде порошка в 12 мл смеси деметилсульфоксида и тетрагидрофурана (в соотношении 1:1) получают 1,05 г неочищенного продукта, который затем перекристаллизовывают из смеси простого диэтилового эфира и н-гексана с получением 0,85 г (81,7%) целевого соединения в виде кристаллов:

30 ИК $\chi_{\text{макс}}^{Br}$ (cm^{-1}): 3500–3350, 1735, 1700.

35 ЯМР ($CDCl_3$) δ : 3,03, 3,04 (3H, 6-OCH₃). Т.пл. 105–108°C.

Вычислено, %: С 63,20; Н 8,10;

40 Н 2,68.

$C_{55}H_{84}N_2O_{17}$

Найдено, %: С 63,23; Н 7,84;

45 Н 2,72.

ИК $\chi_{\text{макс}}^{KBr}$ (cm^{-1}): 3500–3350, 1735, 1700.

45 ЯМР ($CDCl_3$) δ : 3,03, 3,04 (3H, 6-OCH₃).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ : 50,6 (6-OCH₃).

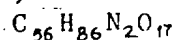
50 **Пример 14.** Получение 6-О-метил-2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[0-(н-пропил)оксима].

Технология аналогична примеру 12, берут 1,042 г (0,001 моль) 2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[0-(н-пропил)оксима].

370 мг (0,0026 моль) иодистого метила и 100 мг (0,0015 моль) 85%-ного гидрата окиси калия в виде порошка в

12 мл смеси DMSO и тетрагидрофурана (в соотношении 1:1) для ускорения реакции, получают 1,13 г неочищенного продукта, который затем подвергают очистке с применением той же самой силикагелевой колоночной хроматографии, что и в примере 12, с получением 0,52 г (49,2%) целевого соединения в виде пены белого цвета.

Вычислено, %: С 63,49; Н 8,18; N 2,65.



Найдено, %: С 63,53; Н 8,10; N 2,75.

ИК $\delta_{\text{макс}}^{\text{кв}} (\text{см}^{-1})$: 3500-3350, 1748, 1735, 1700.

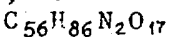
ЯМР (CDCl_3) δ : 3,03, 3,04 (3H, 6-OCH₃).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ : 50,7 (6-OCH₃).

Пример 15. Получение 6-О-метил-2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-(О-изопропилоксима).

Реакцию проводят в соответствии с технологией примера 12 и с помощью 0,44 г (0,0004 моль) 2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-(О-изопропилоксима), 144 мг (0,001 моль) иодистого метила и 41,8 мг (0,0006%) 85%-ного гидрата окиси калия в виде порошка в 6 мл смеси DMSO и тетрагидрофурана (в соотношении 1:1). В соответствии с известной технологией и с последующей очисткой на основе применения той же самой силикагелевой колоночной хроматографии, используемой в примере 12, получают 0,36 г (80,9%) целевого соединения в виде пены белого цвета.

Вычислено, %: С 63,49; Н 8,18; N 2,65.



Найдено, %: С 63,39; Н 7,86; N 2,72.

ИК $\delta_{\text{макс}}^{\text{кв}} (\text{см}^{-1})$: 3500-3350, 1748, 1730, 1700.

ЯМР (CDCl_3) δ : 3,03, 3,04 (3H, 6-OCH₃).

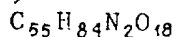
^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ : 50,7 (6-OCH₃).

Пример 16. Получение 6-О-метил-2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-диметилэритромицин А 9-[О-(метоксиметил)-оксима].

К 10 мл смеси DMSO и тетрагидрофурана (в соотношении 1:1) добавляют 1,0 г (0,001 моль) 2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[О-(метоксиметил)-оксима], 320 мг (0,0023 моль) иодистого метила и 95 мг (0,0014 моль)

85%-ного гидрата окиси калия в виде порошка и перемешивают при комнатной температуре в течение 45 мин для осуществления реакции. Аналогично примеру 12, получают неочищенный продукт, который затем перекристаллизовывают из смеси ацетона и n-гексана, с получением 705 мг (69,6%) целевого соединения в виде кристаллов. Т.пл. 197-199°C.

Вычислено, %: С 62,25; Н 7,98; N 2,64.



Найдено, %: С 62,25; Н 7,99; N 2,75.

ЯМР (CDCl_3) δ : 3,07 (6-OCH₃).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ : 50,7 (6-OCH₃).

Пример 17. Получение 6-О-метил-2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[О-(метилтиометил)оксима].

Аналогично примеру 12 с использованием 230 мг (0,0002 моль) 2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[О-(метилтиометил)-оксима], 98 мг (0,0007 моль) иодистого метила и 20 мг (0,0003 моль) 85%-ного гидрата окиси калия в виде порошка в 4 мл смеси DMSO и тетрагидрофурана (в соотношении 1:1) получают 230 мг неочищенного продукта, который затем подвергают очистке с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (Вакогель С-200, хлористый метилен в качестве растворителя для элюирования) с получением 98 мг (42,0%) целевого соединения в виде пены белого цвета.

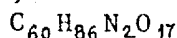
ЯМР (CDCl_3) δ : 2,23 (3H, -CH₃), 3,07 (3H, 6-OCH₃), 5,08 (2H, -OCH₂S-). ИК $\delta_{\text{макс}}^{\text{кв}} (\text{см}^{-1})$: 3500-3350, 1740, 1730, 1695.

Пример 18. Получение 6-О-метил-2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-(О-бензилоксима).

В соответствии с технологией, аналогичной примеру 12, проводят реакцию, используя 1,09 г (0,001 моль) 2'-О,3'-N-бис(бензотлоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-(О-бензилоксима), 341 г (0,0024 моль) иодистого метила и 99 мг (0,0015 моль) 85%-ного гидрата окиси калия в виде порошка в 12 мл смеси DMSO и тетрагидрофурана (в соотношении 1:1). При последующей очистке, проведенной с использованием силикагелевой колоночной хроматогра-

фии, получают 830 мг (75,5%) целевого соединения в виде пены белого цвета, которое затем перекристаллизовывают из смеси простого диэтилового эфира и петролейного эфира. Т.пл. 154,5–156°C.

Вычислено, %: С 65,08; Н 7,83;
N 2,53.



Найдено, %: С 64,76; Н 7,83;

N 2,53.

ИК $\chi_{\text{макс}}^{KBr}$ (см⁻¹): 3400, 1750, 1735, 1700.

ЯМР (CDCl₃) δ : 2,95 (3H, 6-OCH₃).

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ : 26,4 (C₈), 172,1 (C₉), 33,0 (C₁₀), 18,6 (8-CH₃), 15,3 (10-CH₃).

Пример 19. Получение 6-О-метил-2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[О-(пара-метоксибензил)оксима].

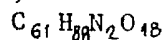
5,6 г (0,005 моль) 2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[О-(пара-метоксибензилоксим)], 1,7 г (0,012 моль) иодистого метила и 995 мг (0,015 моль) 85%-ного гидрата окиси калия в виде порошка в 60 мл смеси ДМСО и тетрагидрофурана (соотношение реагентов 1:1-5:0,8-3) перемешивают в течение 3,5 ч для ускорения реакции. По технологии примера 12 получают приблизительно 6 г неочищенного продукта, который затем подвергают очистке с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (Вакогель С-200, смесь этилацетата и n-гексана в соотношении 1:2 в качестве растворителя для элюирования) с получением 4,3 г (75,8%) целевого соединения в виде пены белого цвета.

ИК $\chi_{\text{макс}}^{KBr}$ (см⁻¹): 3450, 1745, 1730, 1700.

ЯМР (CDCl₃) δ : 2,99 (3H, 6-OCH₃), 3,80 (3H, Ф-OCH₃).

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ : 50,6 (H 6-OCH₃), 55,2 (Ф-CH₃).

Вычислено, %: С 64,41; Н 7,80;
N 2,46.



Найдено, %: С 63,67; Н 7,67;

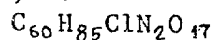
N 2,46.

Пример 20. Получение 6-О-метил-2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-диметилэритромицин А 9-[О-(пара-хлорбензилоксима)].

К 100 мл смеси ДМСО и тетрагидрофурана (в соотношении 1:1) добавляют

8,3 г (0,007 моль) 2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[О-(пара-хлорбензилоксима)], 2,5 г (0,0175 моль) иодистого метила и 730 мг (0,011 моль) 85%-ного гидрата окиси калия в виде порошка и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч для ускорения реакции. По технологии примера 12 получают неочищенный продукт, который затем подвергают очистке с применением силикагелевой колоночной хроматографии (Вакогель С-200, смесь бензола и ацетона в соотношении 50:1-25:1 в качестве растворителя для элюирования) с получением 7,5 г (89,3%) целевого соединения в виде пены белого цвета.

Вычислено, %: С 63,12; Н 7,50;
N 2,45.



Найдено, %: С 62,96; Н 7,40;

N 2,49.

ИК $\chi_{\text{макс}}^{KBr}$ (см⁻¹): 3500-3350, 1747, 1728, 1700.

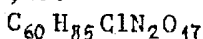
ЯМР (CDCl₃) δ : 3,01, 3,03 (3H, 6-OCH₃).

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ : 50,7 (6-OCH₃).

Пример 21. Получение 6-О-метил-2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[О-(мета-хлорбензилоксима)].

1,12 г (0,001 моль) 2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[О-(мета-хлорбензил)оксима], 320 г (0,00225 моль) иодистого металла и 73 мг (0,0011 моль) 85%-ного гидрата окиси калия в виде порошка в 12 мл смеси ДМСО и тетрагидрофурана (в соотношении 1:1) перемешивают совместно при комнатной температуре в течение 2 ч. По технологии примера 16 получают неочищенный продукт, который затем подвергают очистке с применением силикагелевой колоночной хроматографии (Вакогель С-200, хлористый метилен в качестве растворителя для элюирования) получают 1,13 г (99,7%) целевого соединения в виде кристаллов. Т.пл. 86-94°C.

Вычислено, %: С 63,12; Н 7,50;
N 2,45.



Найдено, %: С 62,96; Н 7,47;

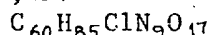
N 2,43.

Пример 22. Получение 6-О-метил-2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбо-

нил)-N-деметилэритромицин А 9-[0-(орто-хлорбензилоксима)].

В 50 мл N,N-деметилформамида растворяют 13 г (0,0115 моль) 2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[0-(орто-хлорбензил)оксима], после чего добавляют 2,1 г (0,015 моль) иодистого метила и 0,827 г (0,0125 моль) 85%-ного гидрата окиси калия в виде порошка при легком охлаждении, и смесь перемешивают в течение 5 ч. После окончания реакции смесь приливают к 400 мл воды, выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают с помощью 100 мл 10%-ного водного раствора этанола и сушат. Полученный таким путем неочищенный продукт перекристаллизовывают из изопропилового спирта, с получением 10,27 г (78,1%) целевого соединения в виде кристаллов. Т.пл. 191-193°C.

Вычислено, %: С 63,12; Н 7,50; N 2,45.



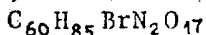
Найдено, %: С 63,10; Н 7,39;

N 2,52.

Пример 23. Получение 6-0-метил-2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[0-(пара-бромбензил)оксима].

11,72 г (0,01 моль) 2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[0-(пара-бромбензилоксима)], 3,41 г (0,024 моль) иодистого метила и 990 мг (0,015 моль) 85%-ного гидрата окиси калия в виде порошка в 120 мл DMSO-диметила и тетрагидрофурана (в соотношении 1:1) совместно перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. По технологии примера 12 получают неочищенный продукт, который затем подвергают очистке с применением силикагелевой колоночной хроматографии (Вакогель С-200, смесь этилацетата и н-гексана в соотношении 1:2 в качестве растворителя для элюирования) с получением 10,45 г (88,1%) целевого соединения в виде пены белого цвета. Т.пл 98-103°C.

Вычислено, %: С 60,75; Н 7,22; N 2,39.



Найдено, %: С 60,92; Н 7,02;

N 2,37.

ИК $\gamma_{\text{макс}}^{\text{KBr}}$ (см⁻¹): 3400, 1745, 1730, 1595.

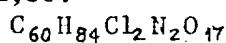
ЯМР (CDCl₃) δ : 2,99-3,02 (3H, 6-OCH₃).

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ : 50,7.

Пример 24. Получение 6-0-метил-2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[0-(2,4-дихлорбензил)оксима].

К 48 мл смеси DMSO и тетрагидрофурана (в соотношении 1:1) добавляют 4,044 (0,0035 моль) 2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[0-(2,4-дихлорбензил)оксима], 1,33 г (0,009 моль) иодистого метила и 380 мг (0,005 моль) 85%-ного гидрата окиси калия в виде порошка и смесь перемешивают для осуществления реакции. После проведения реакции в течение 4,5 ч, реакционную массу обрабатывают по технологии примера 1, получают неочищенный продукт, который затем перекристаллизовывают из смеси простого диэтилового эфира и н-гексана с получением 3,5 г (85,6%) целевого соединения в виде кристаллов. Т.пл. 180-181°C.

Вычислено, %: С 61,27; Н 7,20; N 2,38.



Найдено, %: С 61,34; Н 7,04;

N 2,45.

ЯМР (CDCl₃) δ : 3,00, 3,01 (3H, 6-OCH₃), 5,07, 5,09 (2H, -CH₂-Ф).

Пример 25. Получение 6-0-метил-2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[0-(бензгидрил)оксима].

940 мг (0,0008 моль) 2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-(0-бензгидролоксима) вводят во взаимодействие с 350 мг (0,0025 моль) иодистого метила и 92 мг (0,0013 моль) 85%-ного гидрата окиси калия в 12 мл смеси сульфоксида диметила и тетрагидрофурана (в соотношении 1:1) и перемешивают в течение 1 ч. В результате обработки по примеру 12 получают неочищенный продукт, который затем подвергают очистке с применением силикагелевой колоночной хроматографии (Вакогель С-200, смесь этилацетата и н-гексана в соотношении 1:2 в качестве растворителя для элюирования) с получением 620 мг (65,2%) целевого соединения.

ИК $\gamma_{\text{макс}}^{\text{KBr}}$ (см⁻¹): 3500-3350, 1745, 1730, 1700.

ЯМР (CDCl₃) δ : 2,93, 2,99 (3H, 6-OCH₃).

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ : 50,7.

Пример 26. Получение 6-О-метил-2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-(0-третилоксима).

К 4 мл смеси DMSO и тетрагидрофурана (в соотношении 1:1) добавляют 450 мг (0,00035 моль) 2'-О,3'-N-бис(бензоилоксикарбонил)-N-деметилэритромицина А 9-(0-третилоксима), 123 мг (0,00086 моль) иодистого метила и 30 мг (0,00045 моль) 85%-ного гидрата окиси калия в виде порошка и смесь перемешивают в течение 3 ч для осуществления реакции. По окончании реакции в результате обработки по примеру 12 получают неочищенный продукт, который затем подвергают очистке с применением силикагелевой колоночной хроматографии (Вакогель С-200, хлористый метилен в качестве растворителя для элюирования) с получением 270 мг (59,3%) целевого соединения.

ИК $\nu_{\text{макс}}$ (см⁻¹): 3400, 1745, 1730, 1700.

ЯМР (CDCl₃) δ : 2,98-3,01 (3H, 6-OCH₃).

Пример 27. Получение 6-О-метил-2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-(0-бензилоксима).

В 12 мл смеси DMSO и тетрагидрофурана (в соотношении 1:1) растворяют 547 мг (0,0005 моль) 2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-(0-бензилоксима) и 1,37 г (0,009 моль) иодистого метила, затем добавляют к содержимому 34 мг (0,00085 моль) 60%-ного гидрата натрия и смесь перемешивают в течение 1 ч с целью осуществления реакции.

В результате обработки по технологии примера 12, получают неочищенный продукт, который затем подвергают очистке с применением силикагелевой колоночной хроматографии (Арт. 7734, фирмы Мерк и Ко, смесь этилацетата и н-гексана в соотношении 1:1 в качестве растворителя для элюирования) с получением 383 мг (69,0%) целевого соединения.

Это соединение идентично соединению, полученному в примере 18 в части точки плавления, нерастворимого остатка и результатов ЯМР.

Пример 28. Получение 6-О-метил-2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[0-(орто-хлорбензил)оксима].

В 12 мл смеси DMSO и тетрагидрофурана (в соотношении 1:1) растворяют 1,1 г (0,001 моль) 2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[0-(ортохлорбензил)оксима] к содержимому добавляют 0,23 мл (0,0024 моль) диметилсульфата и 98 мг (0,0015 моль) 85%-ного гидрата окиси калия в виде порошка и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 90 мин для осуществления реакции. В результате обработки по примеру 12 получают неочищенный продукт, который затем подвергают очистке с применением силикагелевой колоночной хроматографии (Арт. 7734, фирмы Мерк Ко, хлористый метилен в качестве растворителя для элюирования), с получением 760 мг того же соединения, которое было получено в примере 22.

Пример 29. Получение 6-О-метил-2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[0-(мета-нитробензил)оксима].

В 20 мл N,N-диметилформамида растворяют 2,97 г (0,0026 моль) 2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[0-(мета-нитробензил)оксима] и к содержимому добавляют при ледяном охлаждении 0,444 г (0,0031 моль) иодистого метила и 0,132 г (0,0031 моль) 95%-ного гидрата окиси натрия в виде порошка и смесь перемешивают с охлаждением в течение 1,5 ч для осуществления реакции. По окончании реакции к смеси приливают 70 мл этилацетата и полученную смесь пять раз промывают с помощью 100 мл насыщенного водного раствора хлористого натрия и сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривают, а остаток подвергают очистке с применением силикагелевой колоночной хроматографии (Вакогель С-200, смесь бензола и этилацетата в соотношении 3:1 в качестве растворителя для элюирования) с получением 2,023 г (67,4%) целевого соединения в виде пены белого цвета.

ИК $\nu_{\text{макс}}$ (см⁻¹): 3420, 1745, 1738, 1700.

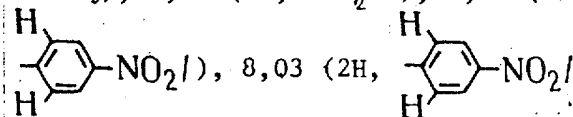
ЯМР (CDCl₃): 3,04, 3,05 (3H, 6-OCH₃).

Пример 30. Получение 6-О-метил-2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[0-(пара-нитробензил)оксима].

К 250 мл смеси ДМСО и тетрагидрофурана (в соотношении 1:1) добавляют 20,2 г (0,0175 моль) 2'-0,3'-N-бис-(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[0-(пара-нитробензил)оксима], к содержимому добавляют затем 3,02 г (0,021 моль) иодистого метила и 1,41 г (0,021 моль) 85%-ного гидрата окиси калия в виде порошка с охлаждением и смесь перемешивают в течение 1,5 ч для осуществления реакции. Кроме того, к смеси добавляют 2,52 г (0,018 моль) иодистого метила и 0,586 г (0,0098 моль) 85%-ного гидрата окиси калия в виде порошка и смесь перемешивают в течение 2 ч. После окончания реакции в результате обработки и очистки по примеру 29 получают 5,78 г (28,3%) целевого соединения.

ИК $\gamma_{\text{макс}}^{\text{KBr}}$ (см⁻¹): 3400, 1748, 1730, 1700.

ЯМР (CDCl₃) δ : 3,03, 3,04 (3H, 6-OCH₃), 5,12 (2H, -CH₂-O), 7,50 (2H, 25



Пример 31. Получение 6-0-метил-2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-деметилэритромицина А 9-[0-(1-нафтилметил)оксима].

В 200 мл N,N-диметилформамида растворяют 4 г (0,0035 моль) 2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[0-(1-нафтилметил)оксима], к содержимому добавляют при ледяном охлаждении 0,745 г (0,0052 моль) иодистого метила и 0,254 г (0,0038 моль) 85%-ного гидрата окиси калия в виде порошка и смесь перемешивают в течение 2 ч. По технологии примера 12 полученный таким путем неочищенный продукт подвергают очистке с применением силикагелевой колоночной хроматографии (Вакогель С-200, смесь этилацетата и бензола в соотношении 3:10 в качестве растворителя для элюирования) с получением 2,21 г (54,1%) целевого соединения, которое затем перекристаллизовывают из простого изопропилового эфира. Т.пл. 193-195°C.

Вычислено, %: С 66,42; Н 7,66; N 2,42.

C₆₄H₈₈N₂O₁₇
Найдено, %: С 66,56; Н 7,67; N 2,48.

ИК $\gamma_{\text{макс}}^{\text{KBr}}$ (см⁻¹): 3360, 1755, 1733, 1690.

ЯМР (CDCl₃) δ : 3,01 (3H, 6-OCH₃).

Пример 32. Получение 6-0-метил-2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[0-(2-метоксиэтоксиметил)оксима].

В 94 мл смеси ДМСО и 1,2 диметил-оксэтана растворяют 8,58 г (0,008 моль) 2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[0-(2-метоксиэтоксиметил)оксима] и 5,37 г (0,0038 моль) иодистого метила, 1,04 г (0,016 моль) 85%-ного гидрата окиси калия в виде порошка и смесь перемешивают в течение 1 ч. Кроме того, к содержимому добавляют 0,26 г (0,004 моль) 85%-ного гидрата окиси калия в виде порошка и смесь перемешивают в течение 1 ч для осуществления реакции. По окончании реакции в результате проведения обработки по примеру 12 получают неочищенный продукт, который подвергают очистке с применением силикагелевой колоночной хроматографии (Арт.7734, фирмы Мерк и Ко, смесь хлороформа и ацетона в соотношении 20:2 в качестве растворителя для элюирования) с получением 6,15 г (70,8%) целевого соединения в виде пены белого цвета. Т.пл. 87-93°C.

Вычислено, %: С 61,94; Н 8,02; N 2,53.

C₅₇H₈₈N₂O₁₉
Найдено, %: С 62,21; Н 7,81; N 2,56.

ИК $\gamma_{\text{макс}}^{\text{KBr}}$ (см⁻¹): 3420, 1745, 1730, 1700.

ЯМР (CDCl₃) δ : 3,03 (3H, 6-OCH₃).

Пример 33. Получение 6-0-метил-2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[0-(2,2,2-трихлорэтоксиметил)-оксима].

1,16 г (0,001 моль) 2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[0-(2,2,2-трихлорэтоксиметил)оксима], 342 мг (0,0024 моль) иодистого метила и 100 мг (0,0015 моль) 85%-ного гидрата окиси калия в виде порошка в 10 мл смеси сульфокиси диметила и тетрагидрофурана (в соотношении 1:1) перемешивают вместе при комнатной температуре в течение 1,5 ч. В результате обработки по примеру 1 получают неочищенный продукт, который затем подвергают

очистке с применением силикагелевой колоночной хроматографии (Вакогель С-200, смесь бензола и ацетона в соотношении 50:1-10:1 в качестве растворителя для элюирования) и перекристаллизовывают из смеси ацетона и н-гексана с получением 860 мг (37,5%) целевого соединения в виде частиц призматической формы. Т.пл. 110-113°C.

Вычислено, %: С 57,07; Н 7,10; N 2,38.

$C_{56}H_{83}Cl_3N_2O_{18}$

Найдено, %: С 57,32; Н 6,82; N 2,41.

ИК $\gamma_{\text{макс}}^{KBr}$ (см⁻¹): 3400, 1750, 1733, 1728, 1685.

Пример 34. Получение 6-О-метил-2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[О-(бензилоксиметил)оксима].

В 100 мл смеси DMSO и тетрагидрофурана (в соотношении 1:1) растворяют 12,9 г (0,015 моль) 2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[О-(бензилоксиметил)оксима], к содержимому добавляют 3,92 г (0,028 моль) иодистого метила и 1,14 г (0,017 моль) 85%-ного гидрата окиси калия в виде порошка и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 40 мин для осуществления реакции. После окончания реакций в результате обработки по примеру 12 получают неочищенный продукт, который затем подвергают очистке с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (Вакогель С-200, смесь бензола и ацетона в соотношении 100:1-12,5:1 в качестве растворителя для элюирования) и перекристаллизовывают из смеси простого изопропилового эфира и н-гексана с получением 9,35 г (71,6%) целевого соединения в виде кристаллов.

ИК $\gamma_{\text{макс}}^{KBr}$ (см⁻¹): 3550-3370, 1745, 1725, 1695.

ЯМР (CDCl₃) δ : 3,05 (3H, 6-OCH₃). Т.пл. 135-136°C.

Вычислено, %: С 64,12; Н 7,80; N 2,46.

$C_{61}H_{88}N_2O_{18}$

Найдено, %: С 64,41; Н 7,61; N 2,49.

Пример 35. Получение 6-О-метил-2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[О-бен-

зилоксима] (другой оксимный изомер целевого соединения из примера 18).

В 1,2 мл смеси DMSO и тетрагидрофурана (в соотношении 1:1) приводят во взаимодействие 130 мг (0,00012 моль) 2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[О-бензилоксима], полученного в примере 9 (другого оксимного изомера целевого соединения из примера 5), 25 мг (0,00018 моль) иодистого метила и 10 мг (0,00015 моль) 85%-ного гидрата окиси калия в виде порошка по технологии, аналогичной принятой в примере 12. В результате обработки и последующей очистки с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (Вакогель С-200, смесь этилацетата и н-гексана в соотношении 1:1 в качестве растворителя для элюирования) получают 102 мг (77,5%) целевого соединения в виде пены белого цвета.

ВС ЯМР (CDCl₃) δ : 34,6 (C₈), 187,2 (C₉), 33,0 (C₁₀), 19,7 (8-CH₃), 11,4 (10-CH₃). Т.пл. 94-99°C.

Пример 36. Получение 6-О-метилэритромицин А 9-(О-метилоксим)-2-(3,4,5-триметоксибензоата).

В 6 мл смеси DMSO и 1,2-диметилоксиэтана (в соотношении 1:1) растворяют 580 мг (0,0006 моль) эритромицин А 9-(О-метилоксим)-2'-(3,4,5-триметоксибензоата), к содержимому добавляют 136,8 г (0,00096 моль) йодистого метила и 66 мг (0,001 моль) 85%-ного гидрата окиси калия в виде порошка и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч для осуществления реакции. После окончания реакции к содержимому добавляют 2 мл триэтиламина и смесь экстрагируют этилацетатом. Этилацетатный слой промывают насыщенным водным раствором хлористого натрия и сушат над безводным сульфатом магния.

Растворитель упаривают при пониженном давлении, и полученный таким путем неочищенный продукт подвергают очистке с применением силикагелевой колоночной хроматографии (Арт.7734, фирмы Мерк Ко, смесь хлороформа и ацетона в соотношении 4:1 в качестве растворителя для элюирования) с получением 260 мг (44,2%) целевого соединения. Т.пл. 131-133°C.

Пример 37. Получение 6-О-метил-3'-N-бензилоксикарбонил-N-деметилэритромицин А 9-(О-бензилоксима).

В 3 мл смеси ДМСО и тетрагидрофурана (в соотношении 1:1) растворяют 335 мг (0,00035 моль) 3'-N-бензилоксикарбонил-N-деметилэритромицин А 9-(0-бензилоксима), к содержимому добавляют 75 мг (0,00053 м) иодистого метила и 29 мг (0,00044 моль) 85%-ного гидрата окиси калия в виде порошка и смесь перемешивают с ледяным охлаждением в течение 1 ч для осуществления реакции. В результате обработки по примеру 12 получают продукт и подвергают его очистке с применением силикагелевой колоночной хроматографии (Вакогель С-200, смесь бензола и ацетона в соотношении 40:1 в качестве растворителя для элюирования) с получением 180 мг (152,9%) целевого соединения. Т.пл. 109-114°C.

В результате последующего применения хроматографического разделения получают 100 мг 3'-N-бензилоксикарбонил-N-деметилэритромицин А 9-(0-бензилоксима) из исходного материала.

Пример 38. Получение 6-О-метил-2'-О-бензилоксикарбонилэритромицин А 9-(0-бензилоксима).

По технологии примера 12 осуществляют реакцию с использованием 487 мг (0,0005 моль) 2'-О-бензилоксикарбонилэритромицин А 9-(0-бензилоксима), 78,1 мг (0,00055 моль) иодистого метила и 30,8 мг (0,0004 моль) 85%-ного гидрата оксида калия в виде порошка в 5 мл смеси ДМСО и тетрагидрофурана (в соотношении 1:1-5:0,8-3) с последующей очисткой силикагелевой колоночной хроматографией (Вакогель С-200, этилацетат в качестве растворителя для элюирования), при этом получают 405 мг (82,0%) целевого соединения в виде пены белого цвета.

1H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,99 (3H, 6-OCH₃).

Пример 39. Получение 6-О-метил-2'-О-бензилоксикарбонилэритромицин А 9-[О-(орто-хлорбензил)оксима].

В результате обработки по примеру 38 с применением 1,007 г (0,001 моль) 2'-О-бензилоксикарбонилэритромицин А 9-[О-(орто-хлорбензилоксима)], 185 мг (0,0013 моль) иодистого метила и 84 мг (0,0012 моль) 85%-ного гидрата окиси калия в виде порошка в 10 мл смеси сульфокиси диметила и тетрагидрофурана (в соотношении 1:1) для ускорения реакции, с последующей очи-

сткой получают 855 мг целевого соединения в виде пены белого цвета.

1H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,98 (3H, 6-OCH₃).

Получение 6-О-метильных производных эритромицина А.

Пример 40. К раствору 11,4 г (0,001 моль) 6-О-метил-2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицин А 9-[О-(ортохлорбензил)-оксима] в 45 мл метанола добавляют 2,85 г 10%-ного палладированного угля, 6 мл (0,16 моль) муравьиной кислоты и 1 г (0,015 моль) муравьинокислого натрия и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч. После окончания реакции катализатор отфильтровывают. К фильтрату добавляют воду и pH полученного раствора доводят приблизительно до 10 с помощью водного раствора гидрата окиси натрия. Полученные таким путем кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола с получением 5,6 г (75,6%) 6-О-метил-N-деметилэритромицин А 9-оксима. Т.пл. 247-249°C.

Вычислено, %: С 59,34; Н 9,15; N 3,74.

C₃₇H₆₈N₂O₁₃

Найдено, %: С 59,35; Н 8,87; N 3,78.

Пример 41. В смеси 12 мл воды растворяют 2 г (0,0027 моль) 6-О-метил-N-деметилэритромицин А 9-оксима и 2,25 г (0,02 моль) кислого сернокислого натрия и раствор нагревают с обратным холодильником в течение 5 ч. После окончания реакции реакционный раствор выливают в воду, pH раствора доводят приблизительно до 10 с помощью водного раствора карбоната натрия. Смесь экстрагируют с помощью дихлорметана и дихлорметановый слой промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния, подвергают концентрированию при пониженном давлении и перекристаллизовывают из смеси хлороформа и простого диэтилового эфира с получением 1,22 г (62,2%) 6-О-метилдеметилэритромицина А. Т.пл. 217-219°C.

Пример 42. К раствору 0,4 г (0,0005 моль) 6-О-метил-N-деметилэритромицина А в 50 мл метанола добавляют 0,2 г 5%-ного палладированного угля и 0,4 мл (0,005 моль) 37%-ного водного раствора формальдегида и смесь перемешивают при комнатной тем-

пературе в атмосфере водорода в течение 5 ч. После окончания реакции катализатор отфильтровывают, а фильтрат упаривают при пониженном давлении. К остатку добавляют 50 мл воды, pH раствора доводят до 10-10,3 с помощью разбавленного водного раствора гидрата окиси натрия и раствор экстрагируют дихлорметаном. Дихлорметановый слой промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и подвергают концентрированию. Полученные кристаллы перекристаллизовывают из этанола с получением 0,37 г (90,2%) 6-О-метилэритромицина А. Т.пл. 223-225°C. ИК $\gamma_{\text{макс}}^{\text{KBr}}$ (см⁻¹): 3500-3400, 2960-2870, 2820, 2770, 1735, 1690, 1456, 1378, 1168.

Масс (ФД): м/ч 748 ($[\text{Mn}]^{\text{X}}$). ЯМР (CDCl₃) δ (400 мнч): 3,04, 34,6 (-OCH₃), 3,33 (3H, 3"-OCH₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ : 50,7 (6-OCH₃).

Пример 43 (по известному способу).

К раствору 6 г 2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицина А в 30 мл системы сухого диметилсульфоксида-тетрагидрофуран (1:2) добавляют 3,6 мл метилйодида при (-10) - (-12)°C.

К охлажденной реакционной смеси добавляют порциями 576 мг 50%-ной масляной суспензии гидрида натрия при перемешивании, затем образовавшуюся смесь перемешивают в течение 1 ч, при (-10) - (-12)°C. К реакционной смеси добавляют 2 мл триэтиламина при 0 - (-5)°C. После 2 ч перемешивания полученную смесь выливают в смесь 150 мл этилацетата и 50 мл насыщенного рассола.

После перемешивания органический слой отделяют, дважды промывают 50 мл насыщенного рассола, сушат над безводным сульфатом магния, упаривают, сушат под вакуумом, получая белую пену. Анализ жидкостной хроматографией под высоким давлением показывает, что полученная белая пена содержит продукты в следующем соотношении 6-О-метилпроизводное: 6,11-ди-О-метилпроизводное, 6,12-ди-О-метилпроизводное, 6,4"-ди-О-метилпроизводное; 10-О-метилпроизводное; исходный реагент и другие продукты = 34:13:2:"следы":49:"следы": "следы".

Условия хроматографии: колонка с силикагелем (Merck silicagel 60, 20-

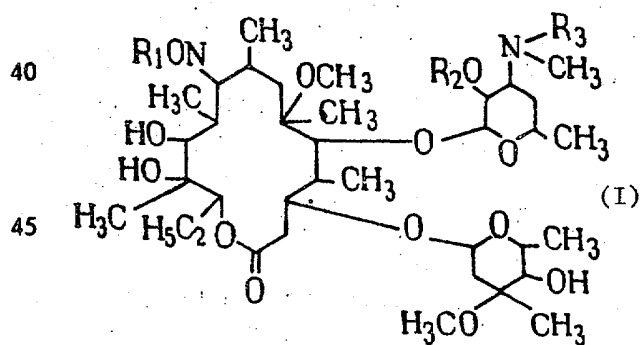
230 mesh) с использованием смеси этилацетата и н-гексана (1:2) в качестве элюента. Тонкослойная хроматография: (Merck silicagel 60, F254) толщина слоя 0,25 мм, смесь этилацетат и н-гексан (1:1) в качестве растворителя при комнатной температуре показывает наличие фракции, имеющих $R_f = 0,16$ (в то время как $R_f = 0,07$ для исходного материала). Фракции, имеющие $R_f = 0,16$, собирают и упаривают в вакууме, получают 2,85 г (46,8%) 6-О-метил-2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-N-деметилэритромицина А в виде белой пены (чистота по ЖХ высокого давления составляет 65%).

Для сравнения следует указать, что продукт, полученный по примеру 22, проанализированный аналогичным образом, имеет следующие характеристики: соотношение 6-О-метилпроизводное: 6,11-ди-О-метилпроизводное: 6,12-ди-О-метилпроизводное: 6,4"-ди-О-метилпроизводное: 10-О-метилпроизводное: исходный материал и другие продукты составляет соответственно 80:7:"следы":2:1:8:"следы".

Таким образом, применение новых 9-оксимных производных позволяет повысить селективность получения 6-О-метильных производных эритромицина А.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения 9-оксимных производных эритромицина А общей формулы

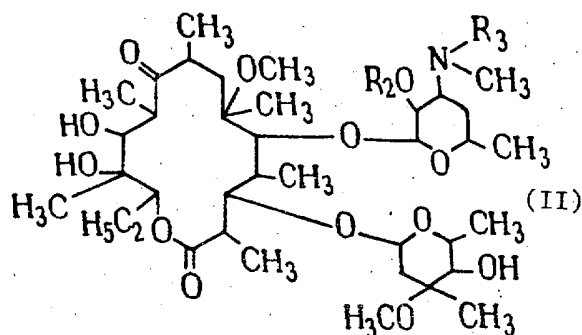


где R - низший C₁-C₃-алкил, бензильная группа, незамещенная или замещенная метоксигруппой, нитрогруппой, одним или двумя атомами галоида, нафметильная группа, метилтиометильная группа, 1,2,2-трихлорэтоксиметильная группа, бензилоксиметильная группа, бензгидрильная группа;

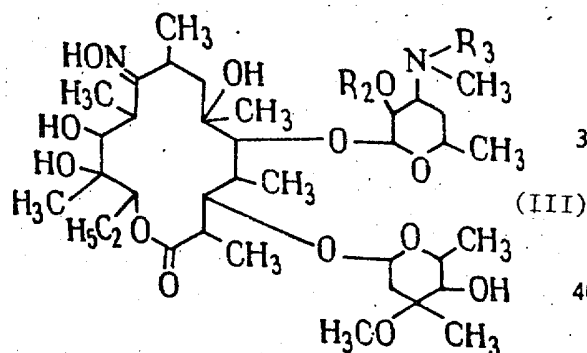
R_2 - атом водорода или бензилоксикарбонильная группа;

R_3 - метильная или бензилоксикарбонильная группа, при условии, что R_2 не является атомом водорода, когда R_3 - метил,

отличающийся тем, что производные эритромицина общей формулы



где R_2 и R_3 имеют указанные значения, подвергают оксимированию гидроксил-амином в присутствии имидазола, молярное соотношение производное эритромицина А общей формулы II: гидроксил-амин:имидазол составляет 1:5:5,5, в среде метанола при комнатной температуре в течение 2 дней, полученное производное общей формулы



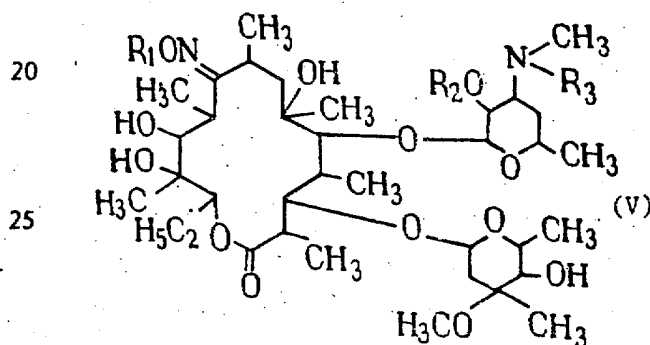
где R_2 и R_3 имеют указанные значения, вводят во взаимодействие с галоидпроизводным общей формулы

R, X (IV)

где R , имеет указанные значения;

X - атом галогена

5 в присутствии гидроокиси калия или натрия или гидрида натрия, молярное соотношение соединения общей формулы III: галоидпроизводное IV: гидроксид калия или натрия, или гидрид натрия составляет 1:(1,08-2,0):(0,93-1,5) в среде ацетона или тетрагидрофурана или диметилформамида при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение от 15 мин до 2 ч, полученный замещенный 9-оксим эритромицина общей формулы



30 где R_1 , R_2 , R_3 имеют указанные значения,

подвергают взаимодействию с иодистым метилом или диметилсульфатом в присутствии порошкообразной гидроокиси калия или натрия, молярное соотношение соединения общей формулы V: иодистый метил или диметилсульфат:порошкообразная гидроокись калия или натрия, или гидрид натрия составляет 1:1~5:0,8~3 в среде растворителя такого как смесь диметилсульфоксида и тетрагидрофурана, либо диметилсульфоксида и 1,2-диметоксиэтана, либо диметилформамида при температуре от 0°C до комнатной в течение от 40 мин до 5 ч.

Составитель Г. Коннова

Редактор Н. Яцولا

Техред М. Ходанич

Корректор И. Муска

Заказ 1857

Тираж 301

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101