



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005121892/04, 10.12.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
10.12.2003

(30) Конвенционный приоритет:
12.12.2002 (пп.1-16) HR P20020991A

(43) Дата публикации заявки: 20.01.2006

(45) Опубликовано: 10.07.2008 Бюл. № 19

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: US 4492688 A, 08.01.1985. EP 0132944
A1, 13.02.1985. RU 2131878 C1, 20.06.1999. WO
2002/068438 A3, 06.09.2002. RU 98123827 A,
10.10.2000. SU 1272996 A3, 23.11.1986.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
12.07.2005

(86) Заявка РСТ:
HR 03/00062 (10.12.2003)

(87) Публикация РСТ:
WO 2004/052904 (24.06.2004)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

КУЮНДЖИЧ Неделько (HR),
БУКВИЧ КРАЯЧИЧ Миряна (HR),
БРАЙСА Кармен (HR)

(73) Патентообладатель(и):

ПЛИВА-ИСТРАЖИВАЧКИ ИНСТИТУТ Д.О.О.
(HR)

(54) N"-ЗАМЕЩЕННЫЕ 9a-N-(N'-КАРБАМОИЛ-ГАММА-АМИНОПРОПИЛЬНЫЕ) И 9a-N-(N'-ТИОКАРБАМОИЛ-ГАММА-АМИНОПРОПИЛЬНЫЕ), ПРОИЗВОДНЫЕ 9-ДЕЗОКСО-9-ДИГИДРО-9a-АЗА-9a-ГОМОЭРИТРОМИЦИНА А И 5-О-ДЕЗОЗАМИНИЛ-9-ДЕЗОКСО-9-ДИГИДРО-9a-АЗА-9a-ГОМОЭРИТРОНОЛИДА А

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к N"-замещенным 9a-N-(N'-карбамоил-γ-аминопропильным) и 9a-N-(N'-тиокарбамоил-γ-аминопропильным) производным 9-дезоксо-9-дигидро-9a-аза-9a-гомоэритромицина А или 5-О-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9a-аза-9a-гомоэритронолида А, новым полусинтетическим макролидным антибиотикам группы азалидов общей формулы 1, приведенной в описании, где R обозначает H или кладинозильный фрагмент, R¹ обозначает H, R² обозначает группу изопропил, 1-нафтил, 2-нафтил, бензил, 2-

(трифторметил)фенил, 3-

фенилпропил, β-фенилэтил, этоксикарбонилметил, 1-(1-нафтил)этил, 3,4,5-триметоксифенил и 2,4-дихлорфенил, и X обозначает O или S, или к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям с неорганическими или органическими кислотами, к способу их получения. Изобретение относится также к фармацевтической композиции, обладающей антибактериальной активностью, а также к применению соединений общей формулы 1 или их фармацевтически приемлемых солей для получения указанной композиции. 4 н. и 12 з.п. ф-лы, 1 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** (11) **2 328 503** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

C07H 17/00 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 31/7052 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2005121892/04, 10.12.2003**

(24) Effective date for property rights: **10.12.2003**

(30) Priority:
12.12.2002 (cl.1-16) HR P20020991A

(43) Application published: **20.01.2006**

(45) Date of publication: **10.07.2008 Bull. 19**

(85) Commencement of national phase: **12.07.2005**

(86) PCT application:
HR 03/00062 (10.12.2003)

(87) PCT publication:
WO 2004/052904 (24.06.2004)

Mail address:
**129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

**KUJuNDZhIch Nedel'ko (HR),
BUKVICH KRAJaChIch Mirjana (HR),
BRAJSA Karmen (HR)**

(73) Proprietor(s):

PLIVA-ISTRAZHIVACHKI INSTITUT D.O.O. (HR)

(54) **N"-SUBSTITUTED 9a-N-(N'-CARBAMOYL- γ -AMINOPROPYL) AND 9a-N-(N'-THIOCARBAMOYL- γ -AMINOPROPYL) DERIVATIVES OF 9-DESOXO-9-DIHYDRO-9a-A3A-9a-HOMOERYTHROMYCINE A OR 5-O-DESOAMINYL-9-DESOXO-9-DIHYDRO-9a-A3A-9a-HOMOERYTHRONOLIDE A**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to the N"-substituted 9a-N-(N'- carbamoyl- γ -aminopropyl) and 9a-M-(M'-thiocarbamoyl- γ -aminopropyl)) derivatives of 9-desoxo-9-dihydro-9a-ase-9a-homoerythromycine A or 5-O-desosaminy-9-desoxo-9-dihydro-9a-ase-9a-homoerythronolide A, novel semisynthetic macrolide antibiotics from the group of azalides with the common formula 1, where R means H or cladinoyl fragment, R means H, R means the isopropyl group, 1-naphtyl, 2-naphtyl, benzene, 2-(trifluoromethyl)phenyl, 3-

phenylpropyl, (3-phenylethyl, ehtoxicarbonylmethyl, 1-(1-naphtyl)ethyl, 3,4,5-trimethoxyphenyl and 2,4-dichlorophenyl, and X means O or S, or to their pharmaceutically compliant additive salts with the inorganic or organic acids and to the method of their production. The invention also relates to the pharmaceutical composition with the antibacterial activity and to the application of the compounds with the common formula 1 or their pharmaceutically compliant salts, in producing the said composition.

EFFECT: antibacterial activity.

16 cl, 26 ex, 1 tbl

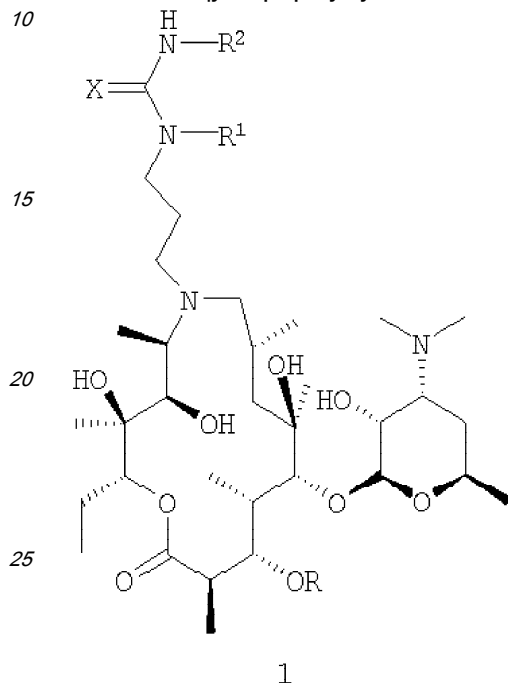
Область техники

Int. Cl. C07H 17/08, A61K 31/71

Техническая задача

Настоящее изобретение относится к N"-замещенным 9a-N-(N'-

карбамоил-γ-аминопропильным) и 9a-N-(N'-тиокарбамоил-γ-аминопропильным) производным 9-дезоксо-9-дигидро-9a-аза-9a-гомоэритромицина А или 5-О-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9a-аза-9a-гомоэритронолида А, новым полусинтетическим макролидным антибиотикам группы азалидов, обладающим противобактериальной активностью, которые имеют общую формулу 1,



где R представляет собой H или кладинозильный фрагмент, R¹ представляет собой H, R² представляет собой группу изопропил, 1-нафтил, 2-нафтил, бензил, 2-(трифторметил)фенил, 3-фенилпропил, β-фенилэтил, этоксикарбонилметил, 1-(1-нафтил)этил, 3,4,5-триметоксифенил и 2,4-дихлорфенил, а X представляет собой O или S, к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям с неорганическими или органическими кислотами, к способу получения фармацевтических композиций, а также к применению полученных фармацевтических композиций для лечения бактериальных инфекций.

ПРЕДЫДУЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Эритромицин А является макролидным антибиотиком, структура которого характеризуется наличием 14-членного макролактонового цикла, содержащего карбонильную группу в положении C-9. Он был обнаружен McGuire в 1952 г. [Antibiot. Chemother., 2 (1952) 281] и в течение 40 лет считался надежным и эффективным противомикробным средством для лечения заболеваний, вызываемых грамположительными и некоторыми грамотрицательными микроорганизмами. Однако в кислой среде он легко превращается в ангидроэритромицин А, неактивный C-6/C-12 метаболит спирокетальной структуры [P.Kurath et al., Experientia 27 (1971) 362]. Хорошо известно, что спироциклизация агликонового цикла эритромицина А успешно ингибируется химической трансформацией C-9 кетонов или гидроксильных групп в положении C-6 и/или C-12. Путем оксимирования C-9 кетонов [S. Dokić et al., Tetrahedron Lett. 1967:1945] и последующей модификации полученного 9(E)-оксима с получением 9-[O-(2-метоксиэтокси)метилоксим]эритромицина А (ROXITHROMYCIN) [G.S. Ambrieres, патент Франции 2473525, 1981], или 9(S)-эритромициламина [R.S. Egan et al., J. Org. Chem. 39 (1974) 2492], или его более сложного оксазинового производного, 9-дезоксо-11-дезоксо-9,11-{имино[2-(2-метоксиэтоксиэтилиден)окси]-9(S)-эритромицина А

(DIRITHROMYCIN) [P. Lugar et al., J. Crist. Mol. Struct. 9 (1979) 329], были синтезированы новые полусинтетические макролиды, основной характеристикой которых, кроме повышенной стабильности в кислой среде, является улучшенная фармакокинетика и продолжительный период полужизни по сравнению с исходным антибиотиком

эритромицином А. В третьем способе модификации С-9 кетонов проводили перегруппировку Бекмана 9(Е)-оксима и восстановление полученного иминоэфира (G. Kobrehel et al., патент США 4328334, 1982) до 11-аза-10-дезоксо-10-дигидроэритромицина А (9-дезоксо-9а-аза-9а-гомоэритромицина А) с расширением кетолактонного цикла до 15-членного азалактонного цикла. Путем восстановительного N-метилирования 9а-аминогруппы по способу Эшвейлера-Кларка (Eschweiler-Clark) (G. Kobrehel et al., патент Бельгии 892397, 1982) или путем предварительной защиты аминогруппы превращением в соответствующие N-оксиды и затем путем алкилирования и восстановления [G.M. Bright, патент США 4474768, 1984] синтезируют N-метил-11-аза-10-дезоксо-10-дигидроэритромицин А (9-дезоксо-9а-метил-9а-аза-9а-гомоэритромицин А, AZITHROMYCIN) был синтезирован прототип азалидных антибиотиков, которые, в добавление к широкому противомикробному спектру действия, включающему в себя грамотрицательные бактерии и внутриклеточные микроорганизмы, характеризуются особым механизмом транспорта к месту применения, продолжительным периодом биологической полужизни и коротким периодом лечения. В EP 0316128 A (Bright G.M. et al.) раскрываются новые 9а-аллильные и 9а-пропаргильные производные 9-дезоксо-9а-аза-9а-гомоэритромицина А, а в патенте США №4492688 от 1985 (Bright G.M.) раскрываются синтез и противобактериальная активность соответствующих циклических простых эфиров. В J. Antibiot. 46(1993) 1239-1245 (G. Kobrehel et. al.) раскрываются синтез и спектр активности новых 9а,11-циклических карбаматов 9-дезоксо-9а-аза-11-дезоксо-9а-гомоэритромицина А и его О-метильных производных.

В результате взаимодействия 9-дезоксо-9-дигидро-9а-аза-9а-гомоэритромицина А с изоцианатами или изотиоцианатами соответственно [N.Kujundžić et al. Croat. Pat. 931480, 1993], получают 9а-N-(N'-карбамоильные) и 9а-N-(N'-тиокарбамоильные) производные 9-дезоксо-9-дигидро-9а-аза-9а-гомоэритромицина А с определенной противобактериальной активностью.

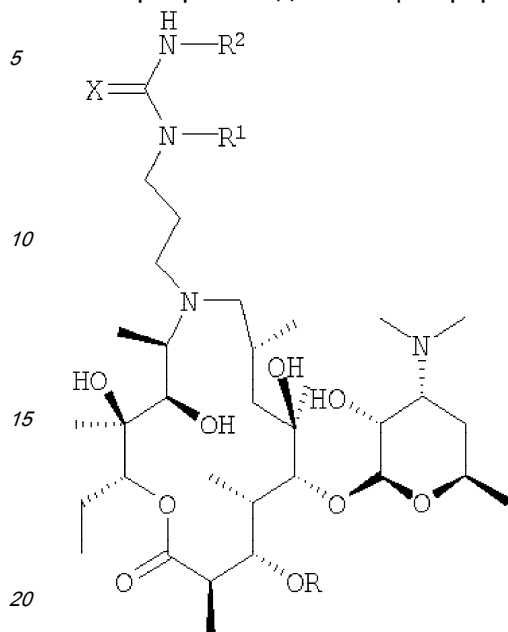
В соответствии с известным и признанным предыдущим уровнем техники, N"-замещенные-9а-N-(N'-карбамоил-γ-аминопропильные) и 9а-N-(N'-тиокарбамоил-γ-аминопропильные) производные 9-дезоксо-9-дигидро-9а-аза-9а-гомоэритромицина А или 5-О-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-аза-9а-гомоэритронолида А, их фармацевтически приемлемые аддитивные соли с неорганическими или органическими кислотами, способ их получения, а также способы получения и применение фармацевтических композиций еще не были раскрыты.

Было обнаружено, и это является целью настоящего изобретения, что N"-замещенные 9а-N-(N'-карбамоил-γ-аминопропильные) и 9а-N-(N'-тиокарбамоил-γ-аминопропильные) производные 9-дезоксо-9-дигидро-9а-аза-9а-гомоэритромицина А или 5-О-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-аза-9а-гомоэритронолида А, новые полусинтетические макролидные антибиотики группы азалидов, и их фармацевтически приемлемые аддитивные соли с неорганическими или органическими кислотами можно получить в результате взаимодействия 9а-N-(γ-аминопропильных) производных 9-дезоксо-9-дигидро-9а-аза-9а-гомоэритромицина А или 5-О-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-аза-9а-гомоэритронолида А с изоцианатами или изотиоцианатами и, необязательно, в результате взаимодействия полученных N"-замещенных 9а-N-(N'-карбамоил-γ-аминопропильных) или 9а-N-(N'-тиокарбамоил-γ-аминопропильных) производных 9-дезоксо-9-дигидро-9а-аза-9а-гомоэритромицина А или 5-О-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-аза-9а-гомоэритронолида А с неорганическими или органическими кислотами.

ТЕХНИЧЕСКОЕ РЕШЕНИЕ

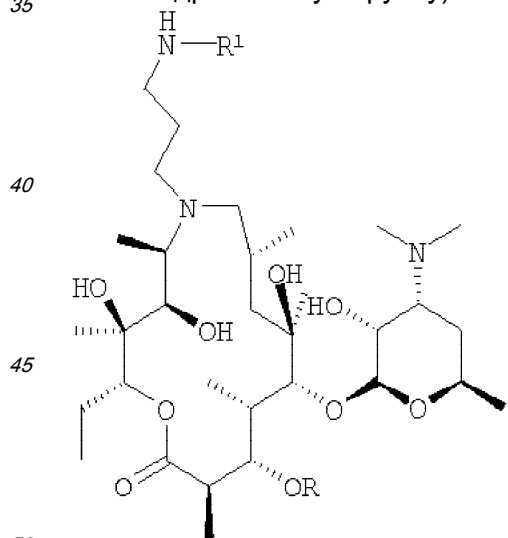
Было обнаружено, что новые N"-замещенные 9а-N-(N'-карбамоил-γ-аминопропильные) и

9а-N-(N'-тиокарбамоил-γ-аминопропильные) производные 9-дезоксо-9-дигидро-9а-аза-9а-гомоэритромицина А или 5-О-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-аза-9а-гомоэритронолида А общей формулы 1,



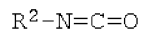
1

где R представляет собой H или кладинозильную группу, R¹ представляет собой H, R² представляет собой группу изопропил, 1-нафтил, 2-нафтил, бензил, 2-(трифторметил)фенил, 3-фенилпропил, β-фенилэтил, этоксикарбонилметил, 1-(1-нафтил)этил, 3,4,5-триметоксифенил и 2,4-дихлорфенил, а X представляет собой O или S, и их фармацевтически приемлемые аддитивные соли с неорганическими или органическими кислотами, можно получить в результате взаимодействия 9а-N-(γ-аминопропильного) производного 9-дезоксо-9-дигидро-9а-аза-9а-гомоэритромицина А (US 4492668, пример 5; Bright et al. J. Antibiot. (1998) vol XLI, №8 p.1029-1047, пример 15а; и WO 02/055531 пример 1, интермедиат М11, где R₄ представляет собой кладинозильную группу) или 5-О-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-аза-9а-гомоэритронолида А (WO 02/055531 пример 1, интермедиат М11, где R₄ представляет собой гидроксильную группу) общей формулы 2,



2

где R представляет собой H или кладинозильную группу и R¹ представляет собой H, с изоцианатами или тизоцианатами общей формулы 3,



3

где R^2 и X имеют указанные выше значения, в толуоле, при комнатной температуре.

Фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли, которые также являются целью настоящего изобретения, получают в результате взаимодействия N"-замещенных 9a-N-(N'-карбамоил-γ-аминопропильных) или 9a-N-(N'-тиокарбамоил-γ-аминопропильных) производных 9-дезоксо-9-дигидро-9a-аза-9a-гомоэритромицина A или 5-O-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9a-аза-9a-гомоэритронолида A с, по меньшей мере, эквимольным количеством соответствующей неорганической или органической кислоты, такой как хлористо-водородная кислота, иодисто-водородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, пропионовая кислота, бензойная кислота, бензолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, лаурилсульфоновая кислота, стеариновая кислота, пальмитиновая кислота, янтарная кислота, этилянтарная кислота, лактобионовая кислота, щавелевая кислота, салициловая кислота и т.п., в растворителе, инертном по отношению к данной реакции. Аддитивные соли выделяют упариванием растворителя или, альтернативно, фильтрацией после спонтанного осаждения, или осаждением в результате добавления неполярного растворителя.

N"-Замещенные 9a-N-(N'-карбамоил-γ-аминопропильные) и 9a-N-(N'-тиокарбамоил-γ-аминопропильные) производные 9-дезоксо-9-дигидро-9a-аза-9a-гомоэритромицина A и 5-O-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9a-аза-9a-гомоэритронолида A общей формулы 1 или их фармацевтически приемлемые аддитивные соли с неорганическими или органическими кислотами обладают противобактериальной активностью *in vitro*.

Минимальной ингибирующей концентрацией (MIC) называют концентрацию, которая вызывает 90% ингибирование роста, ее определяют методами бульонного разведения Национального комитета клинических лабораторных стандартов (National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS, протоколы M7-A2). Конечная концентрация тестируемых веществ находится в интервале от 64 до 0,125 мг/л. Уровни MIC для всех соединений определяют на ряде чувствительных и устойчивых грамположительных (*S. aureus*, *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*) и грамотрицательных бактериальных штаммов (*E. coli*, *H. influenzae*, *E. faecalis*, *M. catarrhalis*).

Из таблицы 1 видно, что стандартные штаммы чувствительны к новым соединениям общей формулы 1. Следовательно, их можно использовать в качестве терапевтических средств для лечения инфекционных заболеваний у животных, особенно у млекопитающих и людей, вызываемых широким спектром грамположительных и грамотрицательных бактерий, микоплазмы и большинством патогенных организмов, чувствительных к соединениям формулы 1. С данной целью вышеуказанные соединения и их фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли можно вводить перорально, как правило, в дозах от 0,2 мг/кг массы тела в день до приблизительно 250 мг/кг/день, наиболее предпочтительно 0,5-50 мг/кг/день, или парентерально в виде подкожных и внутримышечных инъекций.

Способ получения N"-замещенных 9a-N-(N'-карбамоил-γ-аминопропильных) производных 9-дезоксо-9-дигидро-9a-аза-9a-гомоэритромицина A или 5-O-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9a-аза-9a-гомоэритронолида A данного изобретения иллюстрируется нижеследующими примерами, которые ни в коей мере не должны толковаться как ограничение его объема.

Таблица 1

Противобактериальная активность *in vitro* новых N"-замещенных 9a-N-(N'-карбамоил-γ-аминопропильных) и 9a-N-(N'-тиокарбамоил-γ-аминопропильных) производных 9-дезоксо-9-дигидро-9a-аза-9a-гомоэритромицина A, представленная в виде значений MIC в сравнении с активностью эритромицина A (Er)

Тестируемые организмы	MIC, мкг/мл												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12*	Er
Соединение из примера													

5	S. aureus ATCC 13709	2	0,5	0,5	2	2	2	1	1	8	16	4	8	≤0,125
	S. pneumoniae	≤0,125	≤0,125	≤0,125	≤0,125	≤0,125	≤0,125	≤0,125	≤0,125	≤0,125	8	≤0,125	16	≤0,125
	S. pyogenes	≤0,125	≤0,125	≤0,125	≤0,125	≤0,125	≤0,125	≤0,125	≤0,125	≤0,125	≤0,125	≤0,125	≤0,125	0,25
	S. pyogenes iMLS	8	2	4	2	4	8	4	4	16	8	32	2	>64
	S. pyogenes M	32	4	8	4	4	32	8	8	64	16	64	8	8
10	M. catarrhalis ATCC 23246	0,5	0,25	1	1	2	8	1	1	4	4	16	0,5	-
	H. Influenzae ATCC 49247	32	1	2	2	2	16	2	2	32	2	16	2	2
	E. faecalis ATCC 29212	32	4	16	8	4	64	16	16	>64	16	>64	8	1
	E. coli ATCC 25922	16	8	16	16	8	32	16	32	>64	64	>64	32	32

Пример 1

9-Дезоксо-9-дигидро-9а-N-(N'-изопропилкарбамоил-γ-аминопропил)-9а-аза-9а-гомоэритромицин А

Смесь 1,0 г (1,26 ммоль) 9-дезоксо-9-дигидро-9а-аза-9а-(γ-аминопропил)-9а-гомоэритромицина А (US 4492668, пример 5; Bright et al. J. Antibiot. (1998) vol XLI, №8 p.1029-1047, пример 15а; и WO 02/055531 пример 1, интермедиат М11, где R4 представляет собой кладинозильную группу) и 0,1 г (1,3 ммоль) изопропилизоцианата в 10 мл сухого толуола перемешивают 30 минут при комнатной температуре до завершения реакции. Кристаллы неочищенного продукта фильтруют, и после хроматографии на колонке с силикагелем с использованием системы растворителей метиленхлорид:метанол:аммиак = 90:9:1,5 получают чистый 9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-(N'-изопропилкарбамоил-γ-аминопропил)-9а-аза-9а-гомоэритромицин А.

МС (ES+) m/z: 877.

Пример 2

9-Дезоксо-9-дигидро-9а-N-[N'-(1-нафтил)карбамоил-γ-аминопропил]-9а-аза-9а-гомоэритромицин А

Смесь 1,0 г (1,26 ммоль) 9-дезоксо-9-дигидро-9а-аза-9а-(γ-аминопропил)-9а-гомоэритромицина А и 0,22 г (1,26 ммоль) 1-нафтилизоцианата в 10 мл сухого толуола перемешивают 30 минут при комнатной температуре до завершения реакции. Кристаллы неочищенного продукта фильтруют, и после хроматографии на колонке с силикагелем с использованием системы растворителей метиленхлорид:метанол:аммиак = 90:9:1,5 получают чистый 9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-[N'-(1-нафтил)карбамоил-γ-аминопропил]-9а-аза-9а-гомоэритромицин А.

МС (ES+) m/z: 961.

Пример 3

9-Дезоксо-9-дигидро-9а-N-(N'-бензилкарбамоил-γ-аминопропил)-9а-аза-9а-гомоэритромицин А

Смесь 1,0 г (1,26 ммоль) 9-дезоксо-9-дигидро-9а-аза-9а-(γ-аминопропил)-9а-гомоэритромицина А и 0,17 г (1,3 ммоль) бензилизоцианата в 10 мл сухого толуола перемешивают 30 минут при комнатной температуре до завершения реакции. Кристаллы неочищенного продукта фильтруют, и после хроматографии на колонке с силикагелем с использованием системы растворителей метиленхлорид:метанол:аммиак = 90:9:1,5 получают чистый 9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-(N'-бензилкарбамоил-γ-аминопропил)-9а-аза-9а-гомоэритромицин А.

МС (ES+) m/z: 925.

Пример 4

9-Дезоксо-9-дигидро-9а-N-(N'-бензилтиокарбамоил-γ-аминопропил)-9а-аза-9а-гомоэритромицин А

Смесь 1,0 г (1,26 ммоль) 9-дезоксо-9-дигидро-9а-аза-9а-(γ-аминопропил)-9а-гомоэритромицина А и 0,17 г (1,3 ммоль) бензилизотиоцианата в 10 мл сухого толуола перемешивают 30 минут при комнатной температуре до завершения реакции. Кристаллы

неочищенного продукта фильтруют, и после хроматографии на колонке с силикагелем с использованием системы растворителей метиленхлорид:метанол:аммиак = 90:9:1,5 получают чистый 9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-(N'-бензилтиокарбамоил-γ-аминопропил)-9а-аза-9а-гомоэритромицин А.

5 МС (ES+) m/z: 941.

Пример 5

9-Дезоксо-9-дигидро-9а-N-[N'-(1-нафтил)тиокарбамоил-γ-аминопропил]-9а-аза-9а-гомоэритромицин А

10 Смесь 1,0 г (1,26 ммоль) 9-дезоксо-9-дигидро-9а-аза-9а-(γ-аминопропил)-9а-гомоэритромицина А и 0,17 г (1,3 ммоль) 1-нафтилизотиоцианата в 10 мл сухого толуола перемешивают 30 минут при комнатной температуре до завершения реакции. Кристаллы неочищенного продукта фильтруют, и после хроматографии на колонке с силикагелем с использованием системы растворителей метиленхлорид:метанол:аммиак = 90:9:1,5 получают чистый 9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-[N'-(1-нафтил)тиокарбамоил-γ-аминопропил]-9а-аза-9а-гомоэритромицин А.

15 МС (ES+) m/z: 977.

Пример 6

9-Дезоксо-9-дигидро-9а-N-[N'-(2-трифторметил)фенилкарбамоил-γ-аминопропил]-9а-аза-9а-гомоэритромицин А

20 Смесь 1,0 г (1,26 ммоль) 9-дезоксо-9-дигидро-9а-аза-9а-(γ-аминопропил)-9а-гомоэритромицина А и 0,24 г (1,3 ммоль) 2-(трифторметил)фенилизотиоцианата в 10 мл сухого толуола перемешивают 30 минут при комнатной температуре до завершения реакции. Кристаллы неочищенного продукта фильтруют, и после хроматографии на колонке с силикагелем с использованием системы растворителей метиленхлорид:метанол:аммиак = 90:9:1,5 получают чистый 9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-[N'-(2-трифторметилфенил)карбамоил-γ-аминопропил]-9а-аза-9а-гомоэритромицин А.

25 МС (ES+) m/z: 979.

Пример 7

30 9-Дезоксо-9-дигидро-9а-N-[N'-(3-фенилпропил)тиокарбамоил-γ-аминопропил]-9а-аза-9а-гомоэритромицин А

Смесь 1,0 г (1,26 ммоль) 9-дезоксо-9-дигидро-9а-аза-9а-(γ-аминопропил)-9а-гомоэритромицина А и 0,22 г (1,3 ммоль) 3-фенилпропилизотиоцианата в 10 мл сухого толуола перемешивают 30 минут при комнатной температуре до завершения реакции. Кристаллы неочищенного продукта фильтруют, и после хроматографии на колонке с силикагелем с использованием системы растворителей метиленхлорид:метанол:аммиак = 90:9:1,5 получают чистый 9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-[N'-(3-фенилпропил)тиокарбамоил-γ-аминопропил]-9а-аза-9а-гомоэритромицин А.

35 МС (ES+) m/z: 969.

Пример 8

9-Дезоксо-9-дигидро-9а-N-[N'-(β-фенилэтил)карбамоил-γ-аминопропил]-9а-аза-9а-гомоэритромицин А

40 Смесь 1,0 г (1,26 ммоль) 9-дезоксо-9-дигидро-9а-аза-9а-(γ-аминопропил)-9а-гомоэритромицина А и 0,21 г (1,3 ммоль) β-фенилэтилизотиоцианата в 10 мл сухого толуола перемешивают 30 минут при комнатной температуре до завершения реакции. Кристаллы неочищенного продукта фильтруют, и после хроматографии на колонке с силикагелем с использованием системы растворителей метиленхлорид:метанол:аммиак = 90:9:1,5 получают чистый 9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-[N'-(β-фенилэтил)карбамоил-γ-аминопропил]-9а-аза-9а-гомоэритромицин А.

45 МС (ES+) m/z: 979.

Пример 9

50 9-Дезоксо-9-дигидро-9а-N-(N'-этоксикарбонилметилкарбамоил-γ-аминопропил)-9а-аза-9а-гомоэритромицин А

Смесь 1,0 г (1,26 ммоль) 9-дезоксо-9-дигидро-9а-аза-9а-(γ-аминопропил)-9а-гомоэритромицина А и 0,16 г (1,3 ммоль) этоксикарбонилметилизоцианата в 10 мл сухого толуола перемешивают 30 минут при комнатной температуре до завершения реакции.

Кристаллы неочищенного продукта фильтруют, и после хроматографии на колонке с силикагелем с использованием системы растворителей метиленхлорид:метанол:аммиак = 90:9:1,5 получают чистый 9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-(N'-этоксикарбонилметилкарбамоил-γ-аминопропил)-9а-аза-9а-гомоэритромицин А.

МС (ES+) m/z: 921.

Пример 10

9-Дезоксо-9-дигидро-9а-N-{N'-[1-(1-нафтил)этил]карбамоил-γ-аминопропил}-9а-аза-9а-гомоэритромицин А

Смесь 1,0 г (1,26 ммоль) 9-дезоксо-9-дигидро-9а-аза-9а-(γ-аминопропил)-9а-гомоэритромицина А и 0,25 г (1,3 ммоль) 1-(1-нафтил)этилизоцианата в 10 мл сухого толуола перемешивают 30 минут при комнатной температуре до завершения реакции.

Кристаллы неочищенного продукта фильтруют, и после хроматографии на колонке с силикагелем с использованием системы растворителей метиленхлорид:метанол:аммиак = 90:9:1,5 получают чистый 9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-{N'-[1-(1-нафтил)этил]карбамоил-γ-аминопропил}-9а-аза-9а-гомоэритромицин А.

МС (ES+) m/z: 989.

Пример 11

9-Дезоксо-9-дигидро-9а-N-[N'-(3,4,5-триметоксифенил)карбамоил-γ-аминопропил]-9а-аза-9а-гомоэритромицин А

Смесь 1,0 г (1,26 ммоль) 9-дезоксо-9-дигидро-9а-аза-9а-(γ-аминопропил)-9а-гомоэритромицина А и 0,26 г (1,3 ммоль) 3,4,5-триметоксифенилизоцианат в 10 мл сухого толуола перемешивают 30 минут при комнатной температуре до завершения реакции.

Кристаллы неочищенного продукта фильтруют, и после хроматографии на колонке с силикагелем с использованием системы растворителей метиленхлорид:метанол:аммиак = 90:9:1,5 получают чистый 9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-[N'-(3,4,5-триметоксифенил)карбамоил-γ-аминопропил]-9а-аза-9а-гомоэритромицин А.

МС (ES+) m/z: 1001.

Пример 12

9-Дезоксо-9-дигидро-9а-N-[N'-(2-нафтил)карбамоил-γ-аминопропил]-9а-аза-9а-гомоэритромицин А

Смесь 1,0 г (1,26 ммоль) 9-дезоксо-9-дигидро-9а-аза-9а-(γ-аминопропил)-9а-гомоэритромицина А и 0,23 г (1,3 ммоль) 2-нафтилизоцианата в 10 мл сухого толуола перемешивают 30 минут при комнатной температуре до завершения реакции. Кристаллы неочищенного продукта фильтруют, и после хроматографии на колонке с силикагелем с использованием системы растворителей метиленхлорид:метанол:аммиак = 90:9:1,5 получают чистый 9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-[N'-(2-нафтил)карбамоил-γ-аминопропил]-9а-аза-9а-гомоэритромицин А.

МС (ES+) m/z: 961.

Пример 13

9-Дезоксо-9-дигидро-9а-N-[N'-(2,4-дихлорфенил)карбамоил-γ-аминопропил]-9а-аза-9а-гомоэритромицин А

Смесь 1,0 г (1,26 ммоль) 9-дезоксо-9-дигидро-9а-аза-9а-(γ-аминопропил)-9а-гомоэритромицина А и 0,23 г (1,3 ммоль) 2,4-дихлорфенилизоцианата в 10 мл сухого толуола перемешивают 30 минут при комнатной температуре до завершения реакции.

Кристаллы неочищенного продукта фильтруют, и после хроматографии на колонке с силикагелем с использованием системы растворителей метиленхлорид:метанол:аммиак = 90:9:1,5 получают чистый 9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-[N'-(2,4-дихлорфенил)карбамоил-γ-аминопропил]-9а-аза-9а-гомоэритромицин А.

МС (ES+) m/z: 979.

Пример 14

5-О-Дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-(N'-изопропилкарбамоил-γ-аминопропил)-9а-аза-9а-гомозэритронолид А

Смесь 1,0 г (1,57 ммоль) 5-О-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-(γ-аминопропил)-9а-аза-гомозэритронолида А (WO 02/055531 пример 1, интермедиат М11, где R4 представляет собой гидроксильную группу) и 0,13 г (1,57 ммоль) изопропилизоцианата в 10 мл сухого толуола перемешивают 30 минут при комнатной температуре до завершения реакции.

Кристаллы неочищенного продукта фильтруют, и после хроматографии на колонке с силикагелем с использованием системы растворителей метиленхлорид:метанол:аммиак = 90:20:1,5 получают чистый 5-О-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-(N'-изопропилкарбамоил-γ-аминопропил)-9а-аза-9а-гомозэритронолид А.

МС (ES+) m/z: 719.

Пример 15

5-О-Дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-[N'-(1-нафтил)карбамоил-γ-аминопропил]-9а-аза-9а-гомозэритронолид А

Смесь 1,0 г (1,57 ммоль) 5-О-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-(γ-аминопропил)-9а-аза-гомозэритронолида А и 0,13 г (1,57 ммоль) 1-нафтилизотиоцианата в 10 мл сухого толуола перемешивают 30 минут при комнатной температуре до завершения реакции.

Кристаллы неочищенного продукта фильтруют, и после хроматографии на колонке с силикагелем с использованием системы растворителей метиленхлорид:метанол:аммиак = 90:20:1,5 получают чистый 5-О-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-[N'-(1-нафтил)карбамоил-γ-аминопропил]-9а-аза-9а-гомозэритронолид А.

МС (ES+) m/z: 803.

Пример 16

5-О-Дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-(N'-бензилкарбамоил-γ-аминопропил)-9а-аза-9а-гомозэритронолид А

Смесь 1,0 г (1,57 ммоль) 5-О-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-(γ-аминопропил)-9а-аза-гомозэритронолида А и 0,21 г (1,57 ммоль) бензилизотиоцианата в 10 мл сухого толуола перемешивают 30 минут при комнатной температуре до завершения реакции. Кристаллы неочищенного продукта фильтруют, и после хроматографии на колонке с силикагелем с использованием системы растворителей метиленхлорид:метанол:аммиак = 90:20:1,5 получают чистый 5-О-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-(N'-бензилкарбамоил-γ-аминопропил)-9а-аза-9а-гомозэритронолид А.

МС (ES+) m/z: 767.

Пример 17

5-О-Дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-(N'-бензилтиокарбамоил-γ-аминопропил)-9а-аза-9а-гомозэритронолид А

Смесь 1,0 г (1,57 ммоль) 5-О-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-(γ-аминопропил)-9а-аза-гомозэритронолида А и 0,24 г (1,57 ммоль) бензилизотиоцианата в 10 мл сухого толуола перемешивают 30 минут при комнатной температуре до завершения реакции.

Кристаллы неочищенного продукта фильтруют, и после хроматографии на колонке с силикагелем с использованием системы растворителей метиленхлорид:метанол:аммиак = 90:20:1,5 получают чистый 5-О-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-(N'-бензилтиокарбамоил-γ-аминопропил)-9а-аза-9а-гомозэритронолид А.

МС (ES+) m/z: 783.

Пример 18

5-О-Дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-[N'-(1-нафтил)тиокарбамоил-γ-аминопропил]-9а-аза-9а-гомозэритронолид А

Смесь 1,0 г (1,57 ммоль) 5-О-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-(γ-аминопропил)-9а-аза-гомозэритронолида А и 0,29 г (1,57 ммоль) 1-нафтилизотиоцианата в 10 мл сухого толуола перемешивают 30 минут при комнатной температуре до завершения реакции.

Кристаллы неочищенного продукта фильтруют, и после хроматографии на колонке с

силикагелем с использованием системы растворителей метиленхлорид:метанол:аммиак = 90:20:1,5 получают чистый 5-О-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-[N'-(1-нафтил)тиокарбамоил-γ-аминопропил]-9а-аза-9а-гомоэритронолид А.

МС (ES+) m/z: 819.

5 Пример 19

5-О-Дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-[N'-(2-(трифторметил)фенилкарбамоил)-γ-аминопропил]-9а-аза-9а-гомоэритронолид А

Смесь 1,0 г (1,57 ммоль) 5-О-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-(γ-аминопропил)-9а-аза-гомоэритронолида А и 0,30 г (1,57 ммоль) 2-(трифторметил)фенилизотиоцианата в 10 мл сухого толуола перемешивают 30 минут при комнатной температуре до завершения реакции. Кристаллы неочищенного продукта фильтруют, и после хроматографии на колонке с силикагелем с использованием системы растворителей метиленхлорид:метанол:аммиак = 90:20:1,5 получают чистый 5-О-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-[N'-(2-(трифторметил)фенилкарбамоил)-γ-аминопропил]-9а-аза-9а-гомоэритронолид А.

15 МС (ES+) m/z: 821.

Пример 20

5-О-Дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-[N'-(3-фенилпропил)тиокарбамоил-γ-аминопропил]-9а-аза-9а-гомоэритронолид А

Смесь 1,0 г (1,57 ммоль) 5-О-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-(γ-аминопропил)-9а-аза-гомоэритронолида А и 0,28 г (1,57 ммоль) 3-фенилпропилизотиоцианата в 10 мл сухого толуола перемешивают 30 минут при комнатной температуре до завершения реакции. Кристаллы неочищенного продукта фильтруют, и после хроматографии на колонке с силикагелем с использованием системы растворителей метиленхлорид:метанол:аммиак = 90:20:1,5 получают чистый 5-О-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-[N'-(3-фенилпропил)тиокарбамоил-γ-аминопропил]-9а-аза-9а-гомоэритронолид А.

25 МС (ES+) m/z: 811.

Пример 21

5-О-Дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-[N'-(β-фенилэтил)тиокарбамоил-γ-аминопропил]-9а-аза-9а-гомоэритронолид А

Смесь 1,0 г (1,57 ммоль) 5-О-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-(γ-аминопропил)-9а-аза-гомоэритронолида А и 0,26 г (1,57 ммоль) β-фенилэтилизотиоцианата в 10 мл сухого толуола перемешивают 30 минут при комнатной температуре до завершения реакции. Кристаллы неочищенного продукта фильтруют, и после хроматографии на колонке с силикагелем с использованием системы растворителей метиленхлорид:метанол:аммиак = 90:20:1,5 получают чистый 5-О-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-[N'-(β-фенилэтил)тиокарбамоил-γ-аминопропил]-9а-аза-9а-гомоэритронолид А.

МС (ES+) m/z: 797.

Пример 22

40 5-О-Дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-(N'-этоксикарбонилметилкарбамоил-γ-аминопропил)-9а-аза-9а-гомоэритронолид А

Смесь 1,0 г (1,57 ммоль) 5-О-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-(γ-аминопропил)-9а-аза-гомоэритронолида А и 0,20 г (1,57 ммоль) этоксикарбонилметилизоцианата в 10 мл сухого толуола перемешивают 30 минут при комнатной температуре до завершения реакции. Кристаллы неочищенного продукта фильтруют, и после хроматографии на колонке с силикагелем с использованием системы растворителей метиленхлорид:метанол:аммиак = 90:20:1,5 получают чистый 5-О-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-(N'-этоксикарбонилметилкарбамоил-γ-аминопропил)-9а-аза-9а-гомоэритронолид А.

50 МС (ES+) m/z: 763.

Пример 23

5-О-Дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-[N'-(2-нафтил)карбамоил-γ-аминопропил]-9а-аза-9а-гомоэритронолид А

Смесь 1,0 г (1,57 ммоль) 5-О-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-(γ-аминопропил)-9а-

аза-гомоэритронолида и 0,27 г (1,57 ммоль) 2-нафтилизоцианата в 10 мл сухого толуола перемешивают 30 минут при комнатной температуре до завершения реакции. Кристаллы неочищенного продукта фильтруют, и после хроматографии на колонке с силикагелем с использованием системы растворителей метиленхлорид:метанол:аммиак = 90:20:1,5

5 получают чистый 5-О-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-[N'-(2-нафтил)карбамоил-γ-аминопропил]-9а-аза-9а-гомоэритронолид А.

МС (ES+) m/z: 803.

Пример 24

10 5-О-Дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-{N'-[1-(1-нафтил)этил]карбамоил-γ-аминопропил]-9а-аза-9а-гомоэритронолид А

15 Смесь 1,0 г (1,57 ммоль) 5-О-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-(γ-аминопропил)-9а-аза-гомоэритронолида А и 0,31 г (1,57 ммоль) 1-(1-нафтил)этилизоцианата в 10 мл сухого толуола перемешивают 30 минут при комнатной температуре до завершения реакции. Кристаллы неочищенного продукта фильтруют, и после хроматографии на колонке с силикагелем с использованием системы растворителей метиленхлорид:метанол:аммиак = 90:20:1,5 получают чистый 5-О-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-{N'-[1-(1-нафтил)этил]карбамоил-γ-аминопропил]-9а-аза-9а-гомоэритронолид А.

МС (ES+) m/z: 831.

Пример 25

20 5-О-Дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-[N'-(3,4,5-триметоксифенил)карбамоил-γ-аминопропил]-9а-аза-9а-гомоэритронолид А

25 Смесь 1,0 г (1,57 ммоль) 5-О-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-(γ-аминопропил)-9а-аза-гомоэритронолида А и 0,31 г (1,57 ммоль) 3,4,5-триметоксифенилизоцианата в 10 мл сухого толуола перемешивают 30 минут при комнатной температуре до завершения реакции. Кристаллы неочищенного продукта фильтруют, и после хроматографии на колонке с силикагелем с использованием системы растворителей метиленхлорид:метанол:аммиак = 90:20:1,5 получают чистый 5-О-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-[N'-(3,4,5-триметоксифенил)карбамоил-γ-аминопропил]-9а-аза-9а-гомоэритронолид А.

30 МС (ES+) m/z: 843.

Пример 26

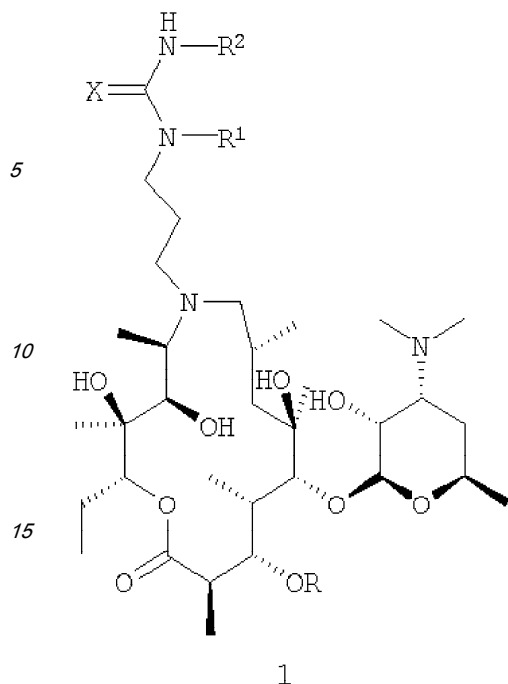
5-О-Дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-[N'-(2,4-дихлорфенил)карбамоил-γ-аминопропил]-9а-аза-9а-гомоэритронолид А

35 Смесь 1,0 г (1,57 ммоль) 5-О-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-(γ-аминопропил)-9а-аза-гомоэритронолида А и 0,31 г (1,57 ммоль) 2,4-дихлорфенилизоцианата в 10 мл сухого толуола перемешивают 30 минут при комнатной температуре до завершения реакции. Кристаллы неочищенного продукта фильтруют, и после хроматографии на колонке с силикагелем с использованием системы растворителей метиленхлорид:метанол:аммиак = 90:20:1,5 получают чистый 5-О-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-N-[N'-(3,4,5-триметоксифенил)карбамоил-γ-аминопропил]-9а-аза-9а-гомоэритронолид А.

40 МС (ES+) m/z: 821.

Формула изобретения

1. Вещество общей формулы 1



где R представляет собой H или кладинозильный фрагмент,
 R¹ представляет собой H,
 R² представляет собой изопропильную, 1-нафтильную, 2-нафтильную, бензильную, 2-(трифторметил)фенильную, 3-фенилпропильную, β-фенилэтильную, этоксикарбонилметильную, 1-(1-нафтил)этильную, 3,4,5-триметоксифенильную или 2,4-дихлорфенильную группу,
 X представляет собой O или S,
 или их фармацевтически приемлемые аддитивные соли с неорганическими или органическими кислотами.

2. Вещество по п.1, отличающееся тем, что R¹ представляет собой H, R² представляет собой изопропильную группу, и X представляет собой O.

3. Вещество по п.1, отличающееся тем, что R¹ представляет собой H, R² представляет собой 1-нафтильную группу, и X представляет собой O.

4. Вещество по п.1, отличающееся тем, что R¹ представляет собой H, R² представляет собой 2-нафтильную группу, и X представляет собой O.

5. Вещество по п.1, отличающееся тем, что R¹ представляет собой H, R² представляет собой бензильную группу, и X представляет собой O.

6. Вещество по п.1, отличающееся тем, что R¹ представляет собой H, R² представляет собой 2-(трифторметил)фенильную группу, и X представляет собой O.

7. Вещество по п.1, отличающееся тем, что R¹ представляет собой H, R² представляет собой 3-фенилпропильную группу, и X представляет собой S.

8. Вещество по п.1, отличающееся тем, что R¹ представляет собой H, R² представляет собой β-фенилэтильную группу, и X представляет собой S.

9. Вещество по п.1, отличающееся тем, что R¹ представляет собой H, R² представляет собой этоксикарбонилметильную группу, и X представляет собой O.

10. Вещество по п.1, отличающееся тем, что R¹ представляет собой H, R² представляет собой 1-(1-нафтил)этильную группу, и X представляет собой O.

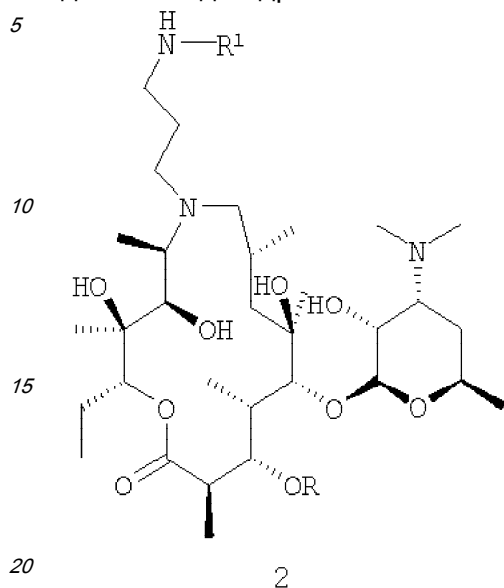
11. Вещество по п.1, отличающееся тем, что R¹ представляет собой H, R² представляет собой 3,4,5-триметоксифенильную группу, и X представляет собой O.

12. Вещество по п.1, отличающееся тем, что R¹ представляет собой H, R² представляет собой 2,4-дихлорфенильную группу, и X представляет собой O.

13. Вещество по п.1, отличающееся тем, что R¹ представляет собой H, R² представляет

с собой бензильную группу или 1-нафтильную группу, и X представляет собой S.

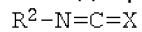
14. Способ получения вещества общей формулы 1 по п.1, отличающийся тем, что производное 9-дезоксо-9-дигидро-9а-аза-9а-гомоэритромицина А или 5-О-дезозаминил-9-дезоксо-9-дигидро-9а-аза-9а-гомоэритронолида А общей формулы 2



где R представляет собой H или кладинозильную группу, и

R¹ представляет собой H,

подвергают взаимодействию с изоцианатами или тиоизоцианатами общей формулы 3



3

где R² и X имеют значения как определено в п.1,

в толуоле при комнатной температуре, и затем, при необходимости, полученный продукт подвергают взаимодействию с неорганической или органической кислотой с образованием соответствующей фармацевтически приемлемой соли.

15. Фармацевтическая композиция, обладающая антибактериальной активностью, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и эффективное количество вещества по п.1.

16. Применение вещества общей формулы 1 или его фармацевтически приемлемых солей по п.1 при получении фармацевтической композиции по п.15.