



(19) **UA** (11) **54 390** (13) **C2**  
(51)МПК <sup>7</sup> **С 07Н 17/08, А 61К 31/71**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ  
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 97105222, 27.10.1997  
(24) Дата начала действия патента: 17.03.2003  
(30) Приоритет: 28.10.1996 HR P960497A  
(46) Дата публикации: 15.03.2003

(72) Изобретатель:  
Куянджич Неджелко, HR,  
Павлович Дина, HR,  
Кобрехел Габриэла, HR,  
Лазаревски Горйана, HR,  
Келнерич Зелко, HR  
(73) Патентовладелец:  
ПЛИВА, ФАРМАЦЕУТСКА ИНДУСТРИЯ,  
ДИОНИЧКО ДРУШТВО, HR

(54) 9-N-ВИНИЛПРОИЗВОДНЫЕ 9(S)-ЭРИТРОМИЦИЛАМИНА

(57) Реферат:  
9-N-винилпроизводные 9(S)-эритромициламина  
- полусинтетические антибиотики класса  
макролидов общей формулы (I)

где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> одинаковые или разные являются  
нитрилом, карбоксильной группой формулы  
COOR<sup>3</sup>, в которой R<sup>3</sup> является алкильной группой  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, или кетогруппой формулы COR<sup>4</sup>, в  
которой R<sup>4</sup> является алкильной группой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

их приемлемые с фармацевтической точки зрения  
соли с неорганическими и органическими  
кислотами, а также способ их получения.

Официальный бюлетьень "Промышленная  
собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные  
модели, топографии интегральных микросхем",  
2003, N 3, 15.03.2003. Государственный  
департамент интеллектуальной собственности  
Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **54 390** (13) **C2**  
(51) Int. Cl.<sup>7</sup> **C 07H 17/08, A 61K 31/71**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF  
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL  
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 97105222, 27.10.1997

(24) Effective date for property rights: 17.03.2003

(30) Priority: 28.10.1996 HR P960497A

(46) Publication date: 15.03.2003

(72) Inventor:

Kujundzic Nedjeljko, HR,  
Pavlovic Dina, HR,  
Kobrehel Gabrijela, HR,  
Lazarevski Gorjana, HR,  
Kelneric Zeljko, HR

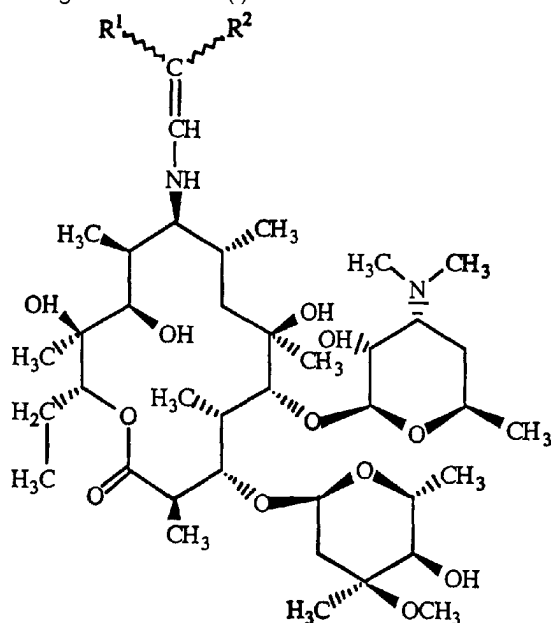
(73) Proprietor:

PLIVA, FARMACEUTSKA INDUSTRIJA,  
DIONICKO DRUSTVO, HR

(54) **9-N-Vinyl derivatives of 9(S)-erythromyclamine**

(57) Abstract:

The invention relates to 9-N-ethenyl derivatives of 9(S)-erythromyclamine, new semisynthetic antibiotics of the macrolide class of the general formula (I)



(I),

wherein  $R^1$  and  $R^2$  are the same or different and represent nitril, a carboxyl group of the formula  $\text{COOR}^3$ , wherein  $R^3$  represents a  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alkyl group, or a keto group of the formula  $\text{COR}^4$ , wherein  $R^4$  represents a  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alkyl group, to their pharmaceutically acceptable addition salts with inorganic or organic acids, to a process for their preparation, to a process for the preparation of the pharmaceutical compositions as well as to the use of the obtained pharmaceutical compositions in the treatment of bacterial infections.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2003, N 3, 15.03.2003. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **54 390** (13) **C2**  
(51)МПК <sup>7</sup> **C 07H 17/08, A 61K 31/71**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:  
97105222, 27.10.1997

(24) Дата набуття чинності: 17.03.2003

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької  
конвенції : 28.10.1996 HR P960497A

(46) Публікація відомостей про видачу патенту  
(деклараційного патенту): 15.03.2003

(72) Винахідник(и):

Куянджіч Недієлйко , HR,  
Павлович Діна , HR,  
Кобрехел Габрієла , HR,  
Лазаревські Горйана , HR,  
Келнеріч Зелйко , HR

(73) Власник(и):

ПЛІВА, ФАРМАЦЕУТСКА ІНДУСТРІЯ, ДІЮНІЧКО  
ДРУШТВО, HR

(54) 9-N-ВІНІЛПОХІДНІ 9(S)-ЕРИТРОМІЦИЛАМІНУ

(57) Реферат:

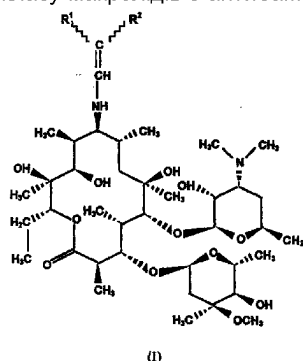
9-N-вінілпохідні 9(S)-еритроміциламіну -  
напівсинтетичні антибіотики класу макролідів  
загальної формули (I)

де R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> однакові або різні і є нітрилом,

карбоксильною групою формули COOR<sup>3</sup>, в якій R<sup>3</sup>  
є алкільною групою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, або кетогрупою  
формули COR<sup>4</sup>, в якій R<sup>4</sup> є алкільною групою  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, їх прийнятні з фармацевтичного погляду  
солі з неорганічними та органічними кислотами, а  
також спосіб їх одержання.

## Опис винаходу

Цей винахід стосується 9-N-вініл похідних 9(S)-еритроміциламіну, нових напівсинтетичних антибіотиків класу макролідів з антибактеріальною дією загальної формули (I):



де  $R^1$  і  $R^2$  однакові або відрізняються і означають нітрил, карбоксильну групу формули  $COOR^3$ , в якій  $R^3$  є алкільною групою  $C_1-C_4$  або кетогрупою формули  $COR^4$ , в якій  $R^4$  означає алкільну групу  $C_1-C_4$ , їх припустимих з фармацевтичного погляду солей з неорганічними та органічними кислотами, а також способу їх виготовлення, способу виготовлення фармацевтичних композицій та використання отриманих фармацевтичних сполук для лікування бактеріальних інфекцій.

Відомий рівень розвитку техніки.

Еритроміцин А є макролідним антибіотиком, структура якого відрізняється 14-елементним макроциклічним лактонним кільцем з карбонільною групою в позиції С-9. Його було відкрито McGuire 1952р. [Antibiot. Chemother., 1952; 2:281], і впродовж 40 років його вважали надійним та ефективним протимікробним засобом при лікуванні хвороб, спричинених грамположитивними та деякими грамнегативними мікроорганізмами. Проте в кислому середовищі він легко перетворюється на ангідроеритроміцин, неактивний С-6/С-12 метаболіт спірокетальної структури [Kurath P. et al., Experientia 1971; 27:362]. Добре відомо, що спіроциклізація аґліконового кільця еритроміцину А з успіхом гальмується хімічною трансформацією кетонів С-9 або гідроксильних груп у позиціях С-6 і/або С-12. Через оксимацію кетонів С-9 [Djokic S. et al., Tetrahedron Lett., 1967; 1945] і наступне перетворення одержаного 9(Е)-оксима в 9-[О-(2-метоксиетокси)-метилоксим] еритроміцин А (ROXITHROMYCIN) [Ambrteres, G. S., FR 2,473,525/1981] або 9(8)-еритроміциламін [Egan R. S. et al., J. Org. Chem., 1974; 39:2492] або його складнішу похідну оксазину, 9-деоксо-11-деокси-9,11-{іміно[2-(2-метоксиетоксиетилідін)-окси]}-9(8)-еритроміцин А (DIRITHROMYCIN) [Lugar P. et al., J. Crist Mol. Struct., 1979; 9:329], були синтезовані нові напівсинтетичні макроліди, основною характеристикою яких, окрім збільшеної стійкості у кислому середовищі, є поліпшена фармакокінетика та збільшений біологічний напівперіод існування щодо спорідненого антибіотика еритроміцину А.

Перший успішний синтез еритроміциламіну шляхом каталітичного зниження оксима еритроміцину в льодяній оцтовій кислоті за допомогою окису платини було здійснено Massey та ін. [Tetrahedron Lett., 1970, 157] та, крім того, було одержано 9(8)-ізомер, а також менш активний 9(8)-ізомер [Massey E. H. et al., J. Med. Chem. 1974, 17, 105].

Kobrehel та ін. [J. Med. Chem., 1978, 13, 83] синтезував серію N-заміщених бензолсульфонілеритроміциламінів. 11,12-циклічні карбонати [Boyarska-Dahlig H. et al., Pol. J. Chem., 1979, 53, 2551; Sciavolino F.C., патент США 4,283,527/1982] було виготовлено шляхом обробки еритроміциламіну карбонатним етиленом через попередній захист 9(8)-аміногрупи. Синтезом пептидного еритроміциламіну [LeMahieu R. A. et al., J. Antib., 1982, 35, 10631] було одержано похідні еритроміциламіну без будь-якої антибіотичної активності, більшість досліджень щодо еритроміциламіну охоплюють реакцію еритроміциламіну з альдегідами і кетонами, впродовж якої було отримано продукти конденсації [Massey E. H. et al., J. Med. Chem. 1974, 17, 105] або 9-N-,11-О-оксазин похідні [Maier R. et al., патент США 4,048,306/1977]. Відновленням продукту конденсації з  $NaBH_4$ , було утворено похідні 9-N-алкілу або 9-N-бензилу у [Wildsmith E et al., J. Med. Chem. 1973; 16; 1059]; похідні 9-N,11-О-оксазину, як виняток, не відновлювалися.

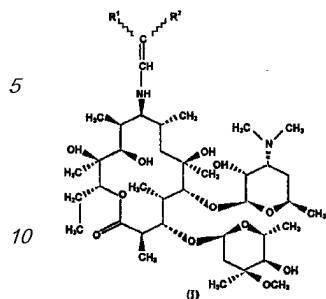
Світлочутливі похідні еритроміциламіну було виготовлено в 1989 році сполученням фотореактивних груп з еритроміциламіном [Arevalo M. A. et al., J. Med. Chem., 1980, 32, 2200]. Крім того, було виготовлено також низку основ Schiff еритроміциламіну [Aries R., заявка на патент Франції 2311029-1976; Ewans D., патент Великобританії 1,345,524/1974; Werner R. G. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 1978,83,1147].

За відомим і встановленим рівнем розвитку техніки в цій галузі ще не описано 9-N-вініл похідні 9(8)-еритроміциламіну та допустимі з фармацевтичного погляду його солі з неорганічними та органічними кислотами, засіб його виготовлення, а також засоби виготовлення і застосування їх, як фармацевтичних препаратів.

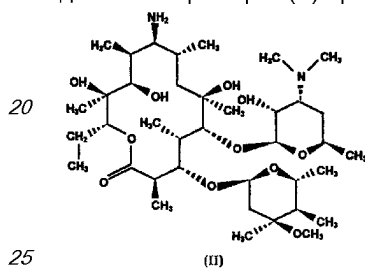
Метою цього винаходу є те, що 9-N-вініл похідні 9(8)-еритроміциламіну і фармацевтично допустимі його солі з неорганічними та органічними кислотами можуть виготовлятися за допомогою реакції 9(8)-еритроміциламіну із заміщеними похідними етоксиметилу і реакції одержаних 9-N-вініл похідних 9(8)-еритроміциламіну з неорганічними або органічними кислотами.

Технічне рішення.

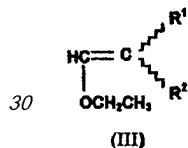
Було з'ясовано, що 9-N-вініл похідні 9-(S)-еритроміциламіну загальної формули (I)



де  $R^1$  і  $R^2$  однакові або відрізняються і означають нітрил, карбоксильну групу формули  $COOR^3$ , в якій  $R^3$  є алкільною групою  $C_1-C_4$ , або кетогрупою формули  $COR^4$ , в якій  $R^4$  означає алкільну групу  $C_1-C_4$ , та їхні допустимі з фармацевтичного погляду солі з неорганічними або органічними кислотами можуть виготовлятися за допомогою реакції 9-(S)-еритроміциламіну формули (II)



із похідними етоксietiлену загальної формули (III)



де  $R^1$  і  $R^2$  однакові або відрізняються і означають нітрил, карбоксильну групу формули  $COOR^3$ , в якій  $R^3$  є алкільною групою  $C_1-C_4$ , або кетогрупою формули  $COR^4$ , в якій  $R^4$  означає алкільну групу  $C_1-C_4$ . Ця реакція здійснюється в толуолі, ксилолі чи в деяких інших апротонних розчинниках за температури від 20 до 80°C.

Допустимі з фармацевтичного погляду солі, які також становлять мету цього винаходу, було отримано через реакцію 9-N-вініл похідної 9-(S)-еритроміциламіну з еквімолярною кількістю відповідної неорганічної або органічної кислоти такої, наприклад, як соляна кислота, йодисто-воднева кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, пропіонова кислота, бензойна кислота, бензосульфокислота, метансульфокислота, лаурилсульфокислота, стеаринова кислота, пальмітинова кислота, янтарна кислота, етилянтарна кислота, лактобіоникова кислота, щавелева кислота, саліцилова кислота та подібні до них кислоти в інертному щодо реакції розчині.

Сполуки із загальною формулою (I), в яких  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  та  $R^4$  мають значення відповідно до наведених вище визначень, показують протибактеріальну *in vitro* дію, а спектр їхнього впливу подібний до впливу будь-якого з еритроміцинів. Тому вони можуть використовуватися для тієї ж самої мети і в такий самий спосіб, що й еритроміцин А.

Загалом сполуки із загальною формулою (I) демонструють дію *in vitro* проти таких грампозитивних мікроорганізмів, як *Streptococcus faecalis* ATCC 8043, *S. epidermidis* ATCC 12228 та *Staphylococcus aureus* ATCC 6538. Їхня дія визначається способом розведення на мікропластинах згідно з протоколом Національного комітету відносно клінічних лабораторних стандартів (NCCLS, M7-A2). Одержані результати, визначені як MIC (мінімальна інгібіруюча концентрація) у мкг/мл, передбачається потенційно використовувати, як засіб стерилізації, наприклад, приміщень і медичних інструментів та як промисловий мікробіальний засіб, наприклад, для захисту стінових і дерев'яних покриттів.

Спосіб виготовлення 9-N-вініл похідних 9-(S)-еритроміциламіну ілюструється наведеними нижче прикладами, які в жодному разі не обмежують об'єм дії цього винаходу.

Приклад 1.

9(S)-N-(В,В-бікарбетоксивініл)еритроміциламін.

Суміш 9(S)-еритроміциламіну (1,0г; 1,36ммоль) і діетилетокси метиленмалонат (3,2мл; 16,0ммоль) нагрівали зі зворотним холодильником упродовж 90 хвилин. До реагуючої суміші, охолодженої до температури 0 - 5°C, додали 14мл діетилового ефіру, і одержану суспензію перемішували впродовж 15 хвилин за тієї ж температури, а потім ще 15 хвилин за кімнатної температури. Було одержано 0,480г 9(S)-N-(В,В-дікарбетоксивініл)еритроміциламіну.

Зразок для аналізу і біологічного дослідження був очищений за допомогою хроматографії на силікагелевій колонці в системі розчинника  $CHCl_3:MeOH = 9:1$ , одержавши в результаті 0,27г 9(S)-N-(В,В-дікарбетоксивініл)еритроміциламіну з такими фізико-хімічними константами:

IR ( $CHCl_3$ )  $cm^{-1}$ : 3500, 2950, 1725, 1670, 1600, 1450, 1380, 1250, 1225, 1170, 1080;

<sup>1</sup>H NMR (300МГц, CDCl<sub>3</sub>)δ: 9,55 (1H, 9-NH-CH), 7,79 (9-NH-CH=C), 5,09 (1H, H-1"), 4,65(1H, H-1'), 4,23(-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,22(1H, H-3), 4,17(-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,35(1H, H-5), 3,34(3H,3"-OCH<sub>3</sub>), 3,28(1H, H-2'), 3,06(1H, H-4"), 2,65(1H, H-9), 2,31 [6H, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2,26(1H, H-10), 1,96(1H, H-8), 1,32 та 1,28(-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,16(3H, 8-CH<sub>3</sub>), 1,06(3H, 10-CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (75МГц, CDCl<sub>3</sub>)δ: 177.7(C-1), 168.7(-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 166.7(-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 160.2(9-NH-CH=C), 132.2(9-NH-CH=C), 102.2(C-1'), 95.7(C-1"), 81.5(C-5), 79.4(C-3), 59.2(-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 59.1(-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 77.3(C-4"), 70.5(C-2'), 74.7(C-9), 48.9(3"-OCH<sub>3</sub>), 40.0 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 32.3(C-10), 32.3(C-8), 18.3(8-CH<sub>3</sub>), 14.1(-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.9(-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.0(10-CH<sub>3</sub>);

FAB-MS m/z 906(M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 2.

9(S)-N-(В-циано,В-карбетоксивініл)еритроміциламін

Суміш 9(S)-еритроміциламіну(0,5г; 0,68ммоля) і метилен етилетокси соль ціанооцтової кислоти(0,2г; 1,18ммоля) в толуолі(20мл) нагрівали зі зворотним холодильником упродовж 60 хвилин. Потім реагуючу суміш охолоджували і випаровували до сухості. Одержані жовтого кольору кристали неочищеного продукту(0,5г) піддали очищенню хроматографією на колонці силікагелю з використанням системи розчинника EtOAc:Me<sub>2</sub>CO = 1:1, одержавши в результаті 0,14г 9(S)-N-(В-ціано-В-карбетоксивініл)еритроміциламіну з такими фізико-хімічними константами:

IR (CHCl<sub>3</sub>) см<sup>-1</sup>: 3500, 2950, 2200, 1730, 1675, 1625, 1450, 1380, 1250, 1225, 1170, 1080;

<sup>1</sup>H NMR (300МГц, CDCl<sub>3</sub>)δ: 9,46(1H, 9-NH-CH), 7,05(9-NH-CH=C), 5,07(1H, H-1"), 4,61(1H, H-1'), 4,22(1H, H-3), 4,19(COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,76(1H, H-5), 3,34(3H,3"-OCH<sub>3</sub>), 3,25(1H, H-2'), 2,29 [6H, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2,20(1H, H-10), 1,96(1H, H-8), 1,31(-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,14(3H, 8-CH<sub>3</sub>), 1,05(3H, 10-CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (75МГц, CDCl<sub>3</sub>)δ: 177.5(C-1), 167.6(-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 159.1(9-NH-CH=C), 119.4(-CN), 117.5(9-NH-CH=C), 101.7(C-1'), 95.2(C-1"), 80.8(C-5), 78.9(C-3), 60.1(-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 77.5(C-4"), 70.7(C-2"), 75.5(C-9), 49.1(3"-OCH<sub>3</sub>), 40.1 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 32.1(C-10), 32.7(C-8), 18.4(8-CH<sub>3</sub>), 14.2(-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.2(10-CH<sub>3</sub>);

FAB-MS 858 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 3.

9(S)-N-(В,В-діацетилвініл)еритроміциламін.

Згідно з описаним у Прикладі 2 способом реакцією 9(S)-еритроміциламіну(0,5г; 0,68ммоля) і етоксиметиленової солі ацетооцтової кислоти(1,0г; 6,88ммоля) в толуолі(20мл) при нагріванні впродовж 90 хвилин за температури 50°C було одержано 0,54г неочищеного продукту. За допомогою хроматографії на колонці силікагелю з використанням системи розчинника EtOAc:Me<sub>2</sub>CO = 1:1 одержали 0,21г 9(S)-N-(В,В-діацетилвініл)еритроміциламіну з такими фізико-хімічними константами:

IR(CHCl<sub>3</sub>) см<sup>-1</sup>: 3500, 2950, 1725, 1610, 1550, 1450, 1375, 1320, 1170, 1080;

<sup>1</sup>H NMR (300МГц, CDCl<sub>3</sub>)δ: 10,89(1H, 9-NH-CH), 5,14(1H, H-1"), 4,71(1H, H-1'), 3,84(1H, H-3), 3,70(1H, H-5), 3,35(3H,3"-OCH<sub>3</sub>), 3,30(1H, H-2'), 2,31 [6H, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2,21(1H, H-10), 1,99(1H, H-8), 1,96(3H,-COCH<sub>3</sub>), 1,87(3H,-COCH<sub>3</sub>), 1,20(3H, 8-CH<sub>3</sub>), 1,06(3H, 10-CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (75МГц, CDCl<sub>3</sub>)δ: 193.4(-COCH<sub>3</sub>), 176.8(C-1), 163.1(9-NH-CH=C), 101.9(C-1'), 95.2(C-1"), 79.1(C-5), 78.2(C-3), 77.6(C-4"), 70.7(C-2'), 65.5(C-9), 48.9(3"-OCH<sub>3</sub>), 40.0 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 32.9(C-10), 33.4(C-8), 28.2(-COCH<sub>3</sub>), 19.1(-COCH<sub>3</sub>), 18.3(8-CH<sub>3</sub>), 12.5(10-CH<sub>3</sub>);

Приклад 4.

9(S)-N-(В,В-діціановініл)еритроміциламін.

Суміш 9(S)-еритроміциламіну(0,5г, 0,68ммоля) і етоксиметилен дінитроєфір маленової кислоти(0,18г; 1,47ммоля) в толуолі(20мл) перемішували за кімнатної температури впродовж близько 30 хвилин. Охолоджену реагуючу суміш випаровували і одержані жовтого кольору кристали(0,65г) піддавали очищенню за допомогою хроматографії на колонці силікагелю з використанням системи розчинника CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 9:1, одержавши в результаті 0,26г 9(S)-N-(В,В-діціановініл)еритроміциламіну з такими фізико-хімічними константами:

IR (CHCl<sub>3</sub>) см<sup>-1</sup>: 3500, 2950, 2200, 1725, 1625, 1550, 1450, 1375, 1320, 1175, 1050,750;

<sup>1</sup>H NMR (300МГц, CDCl<sub>3</sub>)δ: 8,22(1H, 9-NH-CH), 7,13(1H,9-NH-CH=), 5,04(1H, H-1"). 4,59(1H, H-1'), 3,82(1H, H-3), 3,68(1H, H-5), 3,29(3H,3"-OCH<sub>3</sub>), 3,23(1H, H-2'), 2,31 [6H, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2,22(1H, H-10), 1,94(1H, H-8), 1,13(3H, 8-CH<sub>3</sub>), 1,05(3H, 10-CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (75МГц, CDCl<sub>3</sub>)δ: 177.1(C-1), 160.4(9-NH-CH=), 132.2(9-NH-CH=C), 116.1(-CN), 114.6(-CN), 101.6(C-1'), 95.4(C-1"), 80.8(C-5), 78.9(C-3), 77.3(C-4"), 70.5(C-2'), 74.4(C-9), 49.0(3"-OCH<sub>3</sub>), 40.0 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 31.8(C-10), 32.5(C-8), 18.9(8-CH<sub>3</sub>), 13.6(10-CH<sub>3</sub>);

FAB-MS 811.5(M+H)<sup>+</sup>

Приклад 5.

9(S)-N-(В-ацетил-В-карбетоксивініл)еритроміциламін.

Згідно з описаним у Прикладі 4 способом реакцією 9(S)-еритроміциламіну(0,5г; 0,68ммоля) і етил-А-(етоксиметилен)-солі ацетооцтової кислоти(1,0мл; 5,77ммоля) в толуолі(20мл) одержали 0,54г смолистого осаду. Внаслідок хроматографії на колонці силікагелю з використанням системи розчинника CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 9:1 одержали 0,29г 9(S)-N-(В-ацетил-В-карбетоксивініл)еритроміциламіну з такими фізико-хімічними константами:

IR (CHCl<sub>3</sub>) см<sup>-1</sup>: 3500, 2950, 1725, 1680, 1640, 1570, 1450, 1380, 1250, 1170, 1080;

<sup>1</sup>H NMR (300МГц, CDCl<sub>3</sub>)δ: 11.15(1H, 9-NH-CH=), 7.74(1H,9-NH-CH=), 5.11(1H, H-1"), 4.74(1H, H-1'). 4.21(1H, H-3), 3.71(1H, H-5), 4.18(3H, -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.34(3H,3"-OCH<sub>3</sub>), 3.24(1H, H-5), 2.45(3H, -COCH<sub>3</sub>), 3.23(1H, H-2'), 2.34 [6H, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.22(1H, H-10), 1.94(1H, H-8), 1.27(3H, -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.15(3H, 8-CH<sub>3</sub>), 1.04(3H, 10-CH<sub>3</sub>);

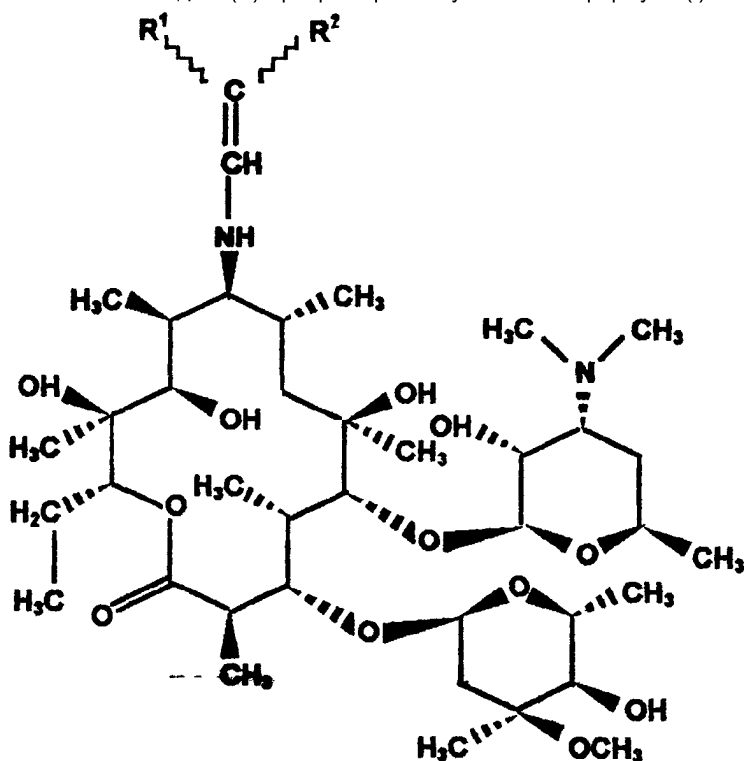
<sup>1</sup>C NMR (75МГц, CDCl<sub>3</sub>)δ: 198.5(-COCH<sub>3</sub>), 177.1(C-1), 167.7(-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 159.8(9-NH-CH=), 132.2(9-NH-CH=C), 101.7(C-1'), 95.3(C-1"), 80.9(C-5), 78.8(C-3), 58.9(-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 77.4(C-4"), 70.5(C-2'), 75.1(C-9), 48.8(3"-OCH<sub>3</sub>), 39.9 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 32.1(C-10), 33.2(C-8), 30.4(-COCH<sub>2</sub>), 18.1(8-CH<sub>3</sub>), 14.0(-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 12.9(10-CH<sub>3</sub>);

FAB-MS 875.2(M+H)<sup>+</sup>.

## Формула винаходу

1. 9-N-вінілпохідні 9(S)-еритроміциліаміну загальної формули (I)

(I),



де R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> однакові або різні і є нітрилом, карбоксильною групою формули COOR<sup>3</sup>, в якій R<sup>3</sup> є алкільною групою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, або кетогрупою формули COR<sup>4</sup>, в якій R<sup>4</sup> є алкільною групою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, та їх прийнятні з фармацевтичного погляду солі з неорганічними або органічними кислотами.

2. 9-N-вінілпохідні за п. 1, які відрізняються тим, що R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> однакові або різні та є карбоксильною групою формули COOR<sup>3</sup>.

3. 9-N-вінілпохідні за п. 2, які відрізняються тим, що R<sup>3</sup> є алкільною групою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

4. 9-N-вінілпохідні за п. 3, які відрізняються тим, що алкільна група C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> є етильною групою.

5. 9-N-вінілпохідні за п. 1, які відрізняються тим, що один з радикалів R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> є нітрилом, а інший - карбоксильною групою формули COOR<sup>3</sup>.

6. 9-N-вінілпохідні за п. 5, які відрізняються тим, що R<sup>3</sup> є алкільною групою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

7. 9-N-вінілпохідні за п. 6, які відрізняються тим, що алкільна група C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> є етильною групою.

8. 9-N-вінілпохідні за п. 1, які відрізняються тим, що R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> є однаковими і означають кетогрупу формули COR<sup>4</sup>.

9. 9-N-вінілпохідні за п. 8, які відрізняються тим, що R<sup>4</sup> є алкільною групою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

10. 9-N-вінілпохідні за п. 9, які відрізняються тим, що алкільна група C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> є метильною групою.

11. 9-N-вінілпохідні за п. 1, які відрізняються тим, що R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> однакові і означають нітрил.

12. 9-N-вінілпохідні за п. 1, які відрізняються тим, що один з радикалів R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> є карбоксильною групою формули COOR<sup>3</sup>, а інший - означає кетогрупу формули COR<sup>4</sup>.

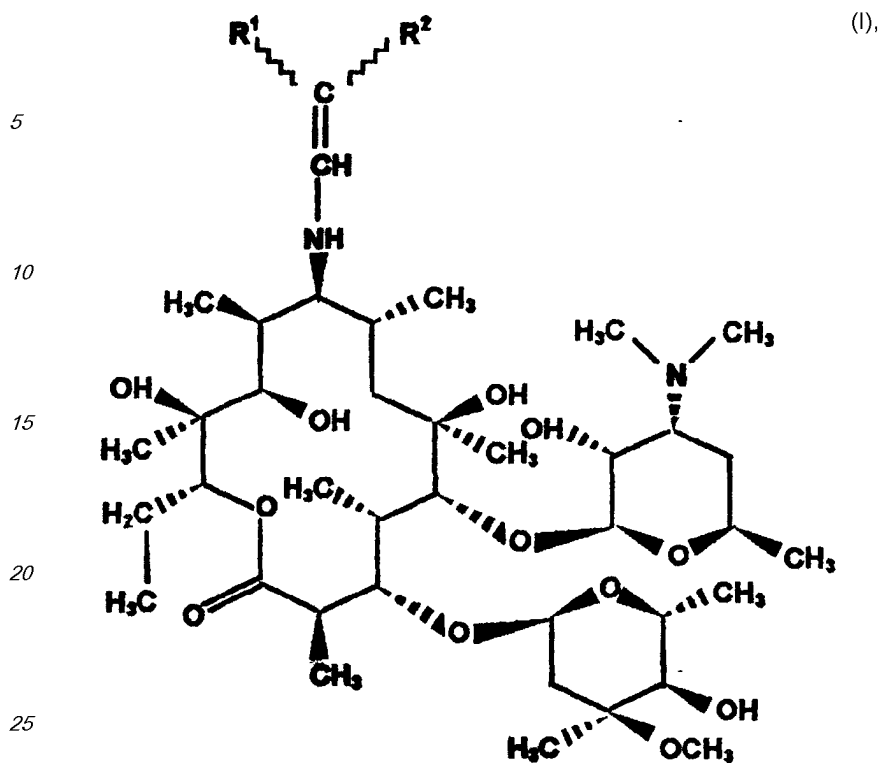
13. 9-N-вінілпохідні за п. 12, які відрізняються тим, що R<sup>3</sup> є алкільною групою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

14. 9-N-вінілпохідні за п. 13, які відрізняються тим, що алкільна група C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> є етильною групою.

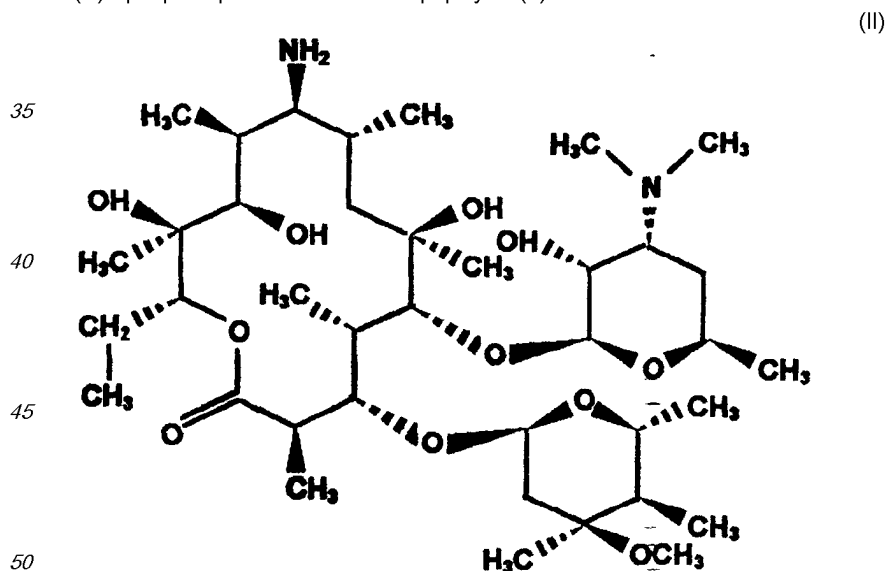
15. 9-N-вінілпохідні за п. 12, які відрізняються тим, що R<sup>4</sup> є алкільною групою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

16. 9-N-вінілпохідні за п. 15, які відрізняються тим, що алкільна група C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> є метильною групою.

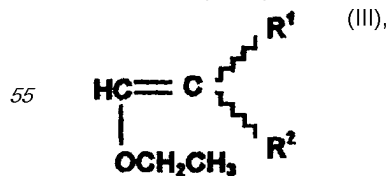
17. Спосіб одержання 9-N-вінілпохідних 9(S)-еритроміциліаміну загальної формули (I)



де  $R^1$  та  $R^2$  однакові або різні і є нітрилом, карбоксильною групою формули  $\text{COOR}^3$ , в якій  $R^3$  є алкільною групою  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , або кетогрупою формули  $\text{COR}^4$ , в якій  $R^4$  є алкільною групою  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , та їх допустимих з фармацевтичного погляду солей з неорганічними або органічними кислотами, який відрізняється тим, що 9(S)-еритроміциламін загальної формули (II)



піддають реакції з етоксивінілпохідними загальної формули (III)



де  $R^1$  та  $R^2$  однакові або різні і є нітрилом, карбоксильною групою формули  $\text{COOR}^3$ , в якій  $R^3$  є алкільною групою  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , або кетогрупою формули  $\text{COR}^4$ , в якій  $R^4$  є алкільною групою  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , в толуолі, ксилолі чи іншому апротонному розчиннику при температурі від 20 до 80°C, а потім, при необхідності, піддають реакції з неорганічними або органічними кислотами.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2003, N 3, 15.03.2003. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.