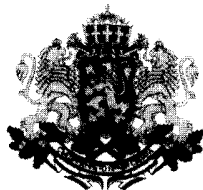


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 100164A

(51) C07H 15/04

C07H 15/26

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 100164				(71) Заявител(и):	
(22) Заявено на 24.11.1995				PLIVA	
(24) Начало на действие				FARMACEUTSKA, KEMIJSKA, PREHRAMBEN	
на патента от:				A IKOZMETICKA INDUSTRIJA, DIONICKO	
Приоритетни данни				DRUSTVO , , 10000 ZAGREB , ULICA GRADA	
				VUKOVARA 49 (HR) ;	
(31)	950145	(32)	27.03.1995	(72) Изобретател(и):	
(33)				LAZAREVSKI , Gorjana . , 10000 Zagreb (	
				HR) ; KOBREHEL , Gabrijela . , 10000 Zagreb (	
				HR) ;	
(41) Публикувана заявка в				(74) Представител по индустриална	
бюлетин № 11 29.11.1996				собственост:	
(45) Отпечатано на				Юлиан Иванов Върбанов , 1421 София ,	
(46) Публикувано в бюлетин №				"Юлиан Върбанов и партньори" ООД	
на					
(56) Информационни източници:				(86) № на РСТ заявка:	
				(87) № и дата на РСТ публикация:	
(62) Разделена заявка от рег. №					

(54) НОВИ СЪЕДИНЕНИЯ ОТ КЛАС СЕКОМАКРОЛИДИ И СЕКОАЗАЛИДИ И МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕТО ИМ

(57) Изобретението се отнася до нови съединения от клас секомакролиди и секоазалиди, потенциални междинни съединения за получаване на нови макролидни и азалидни антибиотици, до метод за получаването им, както и до метод за получаване на междинните съединения за приготвяне на тези секодеривати.

45 претенции , 0

BG 100164A

НОВИ СЪЕДИНЕНИЯ ОТ КЛАС СЕКОМАКРОЛИДИ И СЕКОАЗАЛИДИ И МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕТО ИМ

Област на техниката

Настоящото изобретение се отнася до нови съединения от клас секомакролиди и секоазалиди, потенциални междинни съединения в получаването на нови макролидни и азалидни антибиотици, така както и метод за получаването им.

Изобретението ще намери приложение във фармацевтичната промишленост.

Предшестващо състояние на техниката

Еритромицин А е много полезен макролиден антибиотик, чиято структура се характеризира чрез 14-членен лактонен пръстен, имащ кето група на С-9 местоположение (MiGuire, Antibiot. Chemother., 1952, 2:281). За повече от 40 години еритромицин А беше считан за безопасен и активен антимикробиаелен агент за лечение на грам-положителни инфекции.

Главните недостатъци на използването на еритромицин А в хуманната медицина са неговият ограничен обхват на действие срещу грам-отрицателни бактериални щамове, неговата стомашна непоносимост от много пациенти и загуба на неговата активност в кисела среда с образуване на неактивния (инертен) метаболит анхидроеритромицин.

Спироциклизацията на агликонния пръстен на еритромицин А е успешно инхибиран чрез химична трансформация на С-9 кетон или на хидроксилни групи на С-6 и/или С-12 местоположение. Така например чрез оксимация на С-9 кетон с хидроксиламин хидрохлорид, последвано от Бекмоново презгрупиране на получения 9(Е)-еритромицин А оксим и редукцията на така образувания двупръстенен 6,9-имино етер, беше получен 9-геоксо-9а-аза-9а-хомоеритромицин А, първият

макролид имащ 15-членен азалактонен пръстен (Kobrehel G. et al., US Pat. 4, 328, 334, 5/1982).

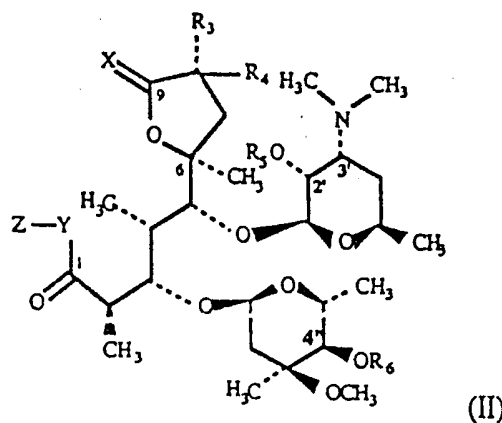
Чрез редуциращо метилиране на 9а-амино група съгласно Eschweiler-Clark метода, беше синтезиран 9-деоксо-9а-метил-9а-аза-9а-хомоеритромицин А (Азитромицин) (Kobrehel G. et al., BE Pat. 892 357, 7/1982), прототип на нови антибиотици от клас азалиди.

В допълнение към основния антимикробен обхват, включващ грам-отрицателна бактерия и вътрешноклетъчни микроорганизми, азитромицинът се характеризира също чрез специфичен транспортен механизъм към участъка на приложение, дълъг биологичен период на полуразпадане (лекарствено вещество в организма) и къс период на терапия.

Напоследък беше описана хидролизата и алкохолизата на С-1 лактон от еритромицин А и В, съгласно което се образуват линейни секо-киселини или естери (Martin S. F., J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 5478-5480). По-късно бяха описани основни каталичитни трансформации, които подготвят постепенно едно отваряне на макроцикличния пръстен при образуване на С-1 карбоксилат (Waddel S. T. and Blizzard T. A., WO 94/15617, 7/1994). Има описано също образуването на нови макролидни и азалидни пръстени посредством комбинация на източните 8а-аза-(С-1/С-8) и 9а-аза-(С-1/С-9) фрагменти на 9-деоксо-8а-аза-8а-хомоеритромицин А, така добре както 9-деоксо-9а-аза-9а-хомоеритромицин А с различни фрагменти, които стават ясна молекулна част. Би трябвало да бъде изтъкнато, че по-горе споменатия получен С-1/С-9 линейен фрагмент се различава от съответния азитромицин фрагмент що се отнася до допълнителната етиленова група на С-9 въглероден атом.

Техническа същност на изобретението

Според нашите познания за състоянието на техниката все още няма описан линеен 9а-азалиден фрагмент на макролидни антибиотици от клас АЗАЛИДИ с обща формула (I)



където

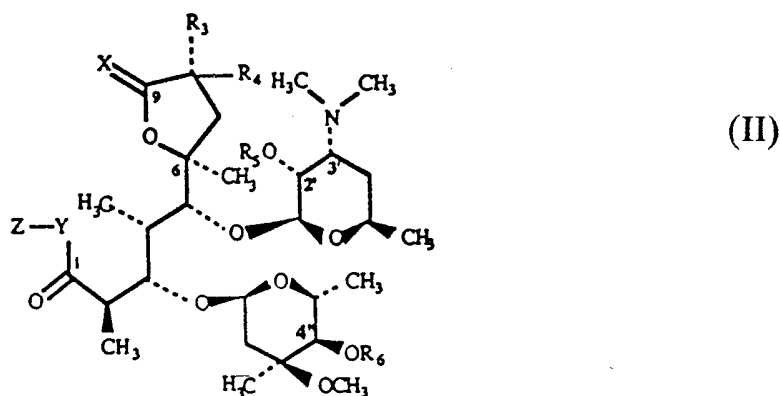
R_1 и R_2 са еднакви (идентични) и означават H или CH_3 ,

R_3 и R_4 са различни и означават H или CH_3 ,

Y е O или NH, и

Z е CH_3 или $CH(CH_3)CH(OH)CON(CH_3)CH(OH)C_2H_5$ група или техни фармацевтично приемливи агитивни (получени чрез присъединяване към двойна връзка) соли с неорганични или органични киселини. Заместителите R_3 и R_4 характеризират две изомерни форми на указаното съединение с обща формула (I), които се различават само структурно в конфигурацията на хиралния (асиметричен) център на C-8 въглерод. Независимо от това, че стереохимията на C-8 въглерод не бе установена, при съединенията където R_3 означава CH_3 група, (R) - конфигурацията се приписва на подобие на химическите премествания на тези съединения и на изходния 6,9-имино етер, имащ C-8 (R) конфигурация.

Настоящото изобретение се отнася също до метод и досега неописани междинни съединения за приготвяне на съединението с обща формула (I). Структурата на междинните съединения е представена чрез обща формула (II)



където

X е O или NOR₇, където R₇ е H, ацил или арилсулфонил група,

R₃ и R₄ са различни и означават H или CH₃

R₅ и R₆ са еднакви или различни и означават H или ацил група,

Y е O или NH, и

Z е CH₃, CH(C₂H₅)CON(CH₃)CH(OR₈)CH(CH₃)NHR₉, или CH(CH₃)CH(OR₁₀)CON(CH₃)CH(OR₁₁)C₂H₅ група

R₈ е H или ацил група,

R₉ е H, ацил или арилсулфонил група, и

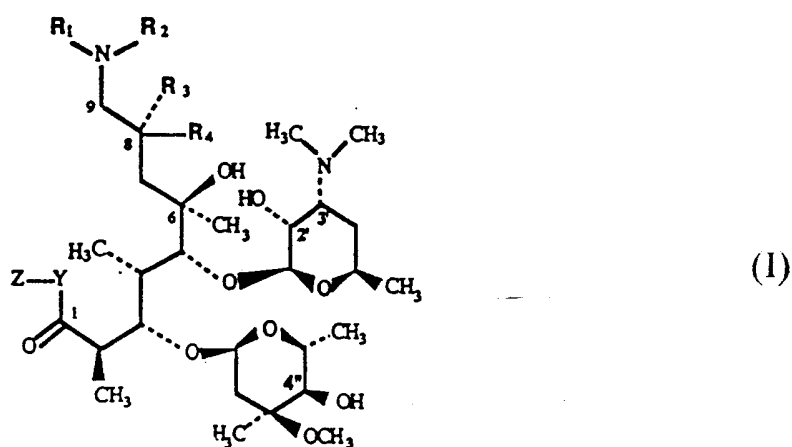
R₁₀ и R₁₁ са еднакви и означават H или ацил група.

Изобретението се отнася също до фармацевтично приемливи адитивни техни соли с неорганични или органични киселини.

Общо би могло да се каже, че при новите съединения с общи формули (I) и (II), "източната" част на молекулата, включваща и два захара е структурно идентична на съответния C-1/C-9 фрагмент на макролактонния пръстен от еритромицин А 6,9-имино етер или на 9-деоксо-9а-аза-9а-хомоеритромицин А, докато "западната" част,

представлява С-1 метилестер група или несубституиран или субституиран с С-10/С-15 фрагмент на изходния имино етер с крайна несубституирана или субституирана първична група, или означава същия фрагмент универсално свързан към С-1 атом, произвеждащ вместо С-1 лактон, нови, досега все още неописани С-1 амиди.

Новите 9а-азалидни фрагменти с обща формула (I)



където

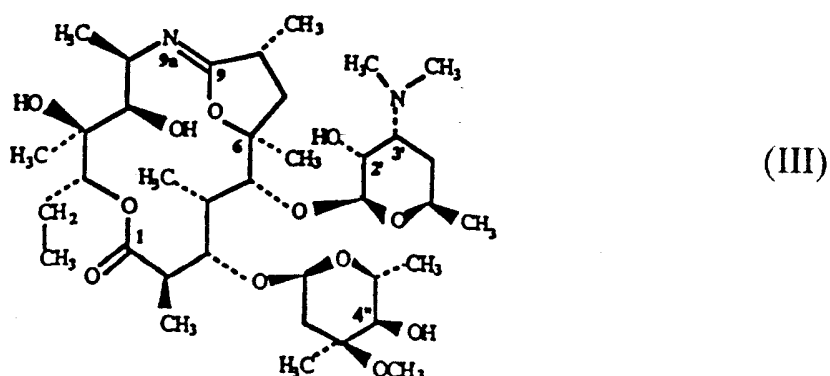
R_1 и R_2 са еднакви и означават H или CH_3 ,

R_3 и R_4 са различни и означават H или CH_3 ,

Y е O или NH, и

Z е CH_3 или $CH(CH_3)CH(OH)CON(CH_3)CH(OH)C_2H_5$ група

и техните фармацевтично приемливи адитивни соли с неорганични или органични киселини са получени чрез метод, където изходният еритромицин А 6,9-имино етер на формулата (III)



е подложен

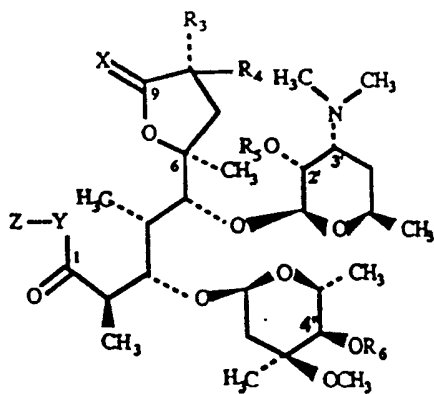
A/ на действието на една киселина при условията на хидролиза на имино групата и тогава, ако е уместно, на N- и/или O-ацилиране с киселинни анхидриди или хлориди и тогава, ако е подходящо, на солволиза, или

B/ на реагиране с хидроксиламин хидрохлорид в присъствието на подходящи неорганични или органични основи в една или две реакционни стъпки и тогава, ако е уместно

B1) на действието на подходящи неорганични или органични киселини при условията на хидролиза на хидроксиимино групата и тогава, ако е подходящо, на N- и/или O-ацилиране и тогава на солволиза, както е описано при A/ или, ако е уместно

B2) на N- и/или O-ацилиране с киселинни анхидриди и хлориди и тогава, ако е подходящо, на солволиза или, ако е подходящо

B3) на действието на подходящи органични или неорганични основи, при условията на вътрешно аминно ацилиране и тогава, ако е подходящо, на N- и/или O-ацилиране с киселинни анхидриди или хлориди и тогава, ако е подходящо, на солволиза, добивайки съединения с обща формула (II)



(II)

където

X е O или NOR_7 , където R_7 е H, ацил или арилсулфонил група,

R_3 и R_4 са различни и представляват H или CH_3

R_5 и R_6 са еднакви или различни и представляват H или ацил група,

Y е O или NH, и

Z е CH_3 , $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_8)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHR}_9$ или $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{11})\text{C}_2\text{H}_5$ група, където

R_8 е H или ацил група,

R_9 е H, ацил или арилсулфонил група, и

R_{10} и R_{11} са еднакви и представляват H или ацил група

и техните фармацевтично приемливи адитивни соли с неорганични или органични киселини, които, ако е подходящо са подложени на каталитична редукция и тогава, ако е подходящо на редуциращо N-алкилиране с подходящи алкилиращи агенти в присъствието на подходящи редуциращи агенти, добивайки съединения с обща формула (I), където R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Y и Z имат по-горе споменатите значения.

Приготвянето на новите съединения с обща формула (I) и (II) може да бъде представено чрез реакционните схеми 1 и 2.

Съединението с обща формула (II), където X и Y са идентични и означават O; R_3 е CH_3 и R_4 е H; R_5 и R_6 са идентични и означават H; Z е $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_8)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHR}_9$, където R_8 и R_9 са идентични и означават H (схема 1, 2a) е получено според метода A/ чрез действие на една киселина, за предпочитане ледена оцетна киселина, върху еритромицин А 6,9-имино етер на формула (III), при условията на иминна хидролиза при стайна температура за не повече от 3 дни, съгласно което C-9/9a-N връзката е разделена, или чрез действието на неорганични или органични киселини при условията на хидролиза на хидроксиимино група върху съединението с обща формула (II), получено съгласно метода B/, където X е NOR_7 , където R_7 е H, R_3 е CH_3 и R_4 е H, R_5 и R_6 са идентични и означават.

H, Y е O и Z е $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_8)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHR}_9$, където R_8 и R_9 са идентични и означават H.

За предпочитане, хидролизата на хидроксиимино групата се извършва чрез престояване в смес на метанол/HCl при стайна температура за 10 дни. Полученият продукт, имащ новия 5-членен лактонен пръстен се изолира посредством общ градиент на екстракционен процес (pH 5.5, 6.5 и 8.3), последвано от изпаряването на комбинираните органични екстракти при pH 8.3 и след това, ако е уместно, е подложено на N- и/или O-ацилиране с киселинни анхидриди или хлориди.

Ацетилиращата реакция на получения лактон с кисел анхидрид е извършена чрез съвместен процес (Jones et al., J. Med. Chem., 1971, 5:631 and Banaszek et al., Rosy. Chem., 1969, 43:763), като се добиват съответните тетраалканойл деривати. Така например, чрез ацилиране с оцетно кисел анхидрид в инертен разтворител по реакцията, за предпочитане в пиридин, при стайна температура, за не по-малко от 7 дни, е получен 2', 4'', 11-O, 10-N-тетраацетат с обща формула (II), където X и Y са идентични и означават O; R_3 е CH_3 и R_4 е H; R_5 и R_6 са идентични и представляват COCH_3 ; Z е $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_8)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHR}_9$, където R_8 и R_9 са идентични и означават COCH_3 (съединение 2b). Чрез престояване на 2', 4'', 11-O, 10-N-тетраацетат в метанол при стайна температура за не по-малко от 3 дни и солволиза на естерната група във 2'-позиция е образуван 4'', 11-O, 10-N-триацетат с обща формула (II), където R_5 е H и X, Y, Z, R_3 , R_4 , R_6 , R_8 и R_9 имат споменатите по-горе значения на тетраацетат (съединение 2c). Ацилирането с кисел хлорид, за предпочитане с 4-бромбензоил хлорид е изпълнено в инертен разтворител по реакцията, за предпочитане в диетиленетер, при температура от 0°C до 5°C, за 3 часа, добивайки 10-N-бромбензоил дериват с обща формула (II), където X и Y са идентични

и означаават O; R_3 е CH_3 и R_4 е H; R_5 и R_6 са идентични и представляват H, Z е $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_8)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHR}_9$, където R_8 е H и R_9 е 4-бромбензоил група (съединение 2d).

Реакцията на еритромицин А 6,9-иминоестер от формула (III) с хидроксиламин хидрохлорид е изпълнена съгласно метода В/В инертен разтворител по реакцията, в присъствие на неорганични или органични основи, в една или две реакционни стъпки, при температура от 25 до 70°C. Чрез извършване на реакцията в една стъпка става разцепване на C-9/9a-N връзката при образуване на хидроксимино група на C-9 атома и на първична амино група на C-10 атома, като се добива съединение с обща формула (II), където X е NOR_7 , където R_7 е H, Y е O, R_3 е CH_3 и R_4 е H, R_5 и R_6 са идентични и означават H, и Z е $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_8)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHR}_9$ група, където R_8 и R_9 са идентични и означават H, като единствен продукт (Схема 1, 3a).

Реакцията се извършва с 1.1 до 30 моларен излишък на хидроксиламин хидрохлорид, за предпочитане с 5.2 моларен излишък. Типични инертни разтворители за реакцията са C_1 - C_4 алкохоли, за предпочитане метанол. Като кисели акцептори могат да бъдат използвани неорганични основи, такива като алкални метални карбонати или хидрогенкарбонати, за предпочитане натриев карбонат или калиев карбонат, или органични основи, такива като пиридин, които в същото време действат също като инертни разтворители при реакцията. Изолирането се извършва чрез използване на съвместен екстракционен метод с органични разтворители, за предпочитане хлорзаместени въглеводороди, по-специално метиленхлорид при pH 10.

Ако реакцията е изпълнена в две стъпки, т.е. в първата реакционна стъпка еритромицин А 6,9-имино естер с формула (III) е подложен на действието на най-малко 1.3 моларен излишък от гореописаните неорганични или органични основи в инертен разтворител по

реакцията, за предпочитане C_1 - C_4 алкохоли, за предпочитане в метанол, при обратен поток на реакционната смес чак до получаване на имино етера (TLC), тогава полученият смесен продукт се изолира чрез екстракционен процес, за предпочитане с хлорзаместени въглеводороди, по-специално с метиленхлорид при рН 8 и тогава във втората стъпка суровият продукт се подлага на действието на хидроксиламин хидрохлорид в присъствие на неорганични или органични основи, както са описани по-горе, реакцията не е неясна. Полученият смесен продукт се изолира чрез възходяща екстракция с органични разтворители, за предпочитане с метиленхлорид при рН 8 или 10. Чрез концентриране на комбинираните органични екстракти при рН 10, се получава смес от два продукта, един от които е идентичен на съединението (3а) и другият е негов С-8 (S)-енантиомер с обща формула (II), където X е NOR_7 , където R_7 е H; Y е O; R_3 е H и R_4 е CH_3 ; R_5 и R_6 са идентични и означават H, и Z е $CH(C_2H_5)CON(CH_3)CH(OR_8)CH(CH_3)NHR_9$ група, където R_8 и R_9 са идентични и означават H (Схема 2, 3b).

Чрез изпаряване на комбинираните органични екстракти при рН 8, в допълнение към съединенията (3а) и (3b) има получени също два изомерни С-8 оксима с обща формула (II), където X е NOR_7 , където R_7 е H; Y е O; R_3 и R_4 са различни и представляват H или CH_3 група; R_5 и R_6 са идентични и означават H, и Z е CH_3 (Схема 2, 7а и 7b) като резултат от едновременно разцепване на С-9/9a-N връзка и на макроцикличен С-1 лактон при образуване на С-1 метоксилат. Получените съединения (7а) и (7b) се разделят чрез хроматография върху силикагелна колона, използваща 6:1:0.1 $CHCl_3:CH_3OH:конц.NH_4OH$ система и тогава, ако е подходящо, се подлагат на каталитична редукция.

Оксими (3а) и (3b) с крайна амино група се подлагат, ако е уместно, на N- и/или O-ацилиране с кисели анхидриди и хлориди, както е описано

в метод А/ и тогава, ако е подходящо, на солволиза. Така например, чрез ацилиране на съединение (3а) с оцетнокисел анхидрид, има получен 2', 4'', 11-О, 10-Н-тетраацетил 9(Е)-ацетоксим с обща формула (II), където Х е NOR_7 , където R_7 е COCH_3 група; R_3 е CH_3 и R_4 е Н; R_5 и R_6 са идентични и означават COCH_3 ; Y е О и Z е $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_8)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHR}_9$ група, където R_8 и R_9 са идентични и означават COCH_3 (съединение 3с), който, ако е подходящо се подлага на солволиза, за предпочитане метанолиза, добивайки съединение с обща формула (II), където Х е NOR_7 , където R_7 е Н; R_3 е CH_3 и R_4 и R_5 са идентични и означават Н; R_6 е COCH_3 ; Y е О и Z е $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_8)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHR}_9$ група, където R_8 и R_9 са идентични и означават COCH_3 (Съединение 3d). Чрез реакционните съединения (3а) и (3б) с кисели хлориди в инертен разтворител на реакцията в присъствие на неорганични или органични основи, при температура от 0°C до 25°C се получават моно- и дисубституирани ацил деривати, които, ако е подходящо, се разделят чрез хроматография в колона със силикагел чрез използване на 85:15 CH_2Cl_2 : CH_3OH разтваряща система. За предпочитане, чрез реагиране на съединения (3а) с хлорид на толуолсулфонилов остатък (тозил) в присъствие на NaHCO_3 в ацетон за не по-малко от 3 часа, има получени съединения с обща формула (II), където Х е NOR_7 , където R_7 е толуолсулфонилов остатък; R_3 е CH_3 ; R_4 , R_5 и R_6 са идентични и означават Н, Y е О и Z е $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_8)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHR}_9$ група, където R_8 е Н и R_9 е толуолсулфонилов остатък (съединение 3е) или където Х е NOR_7 , където R_7 е Н; R_3 е CH_3 ; R_4 , R_5 и R_6 са идентични и означават Н, Y е О и Z е $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_8)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHR}_9$ група, където R_8 е Н и R_9 е толуолсулфонилов остатък (Съединение 3f).

Ако е подходящо, съединенията (3а) и (3б) са подложени на действието на основи при условията на вътрешно аминно ацилиране и тогава, ако е подходящо, на каталитична редукция. Вътрешната ацилираща реакция на горните първични амини е извършена при стайна температура в присъствие на неорганични или органични основи, за предпочитане амониев хидроксид, калиев или натриев хидроксид или триетиламин, вследствие на което се разпространява една вътрешна миграция на С-1 ацилокси група от водород към крайна аминоксидна група, даващ покачване на инверсията на С-10/ С-15 западен молекулен фрагмент и към образуване на С-1 амид с обща формула (II), където X е NOR_7 , където R_7 е H ; R_3 и R_4 са различни и означават H или CH_3 ; R_5 и R_6 са идентични и означават H ; Y е NH и Z е $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{11})\text{C}_2\text{H}_5$ група, където R_{10} и R_{11} са еднакви и означават H (Схема 2, 4а и 4б), които ако е подходящо се подлагат на N- и/или O-ацилиране с кисели анхидриди или хлориди или, ако е подходящо, на каталитична редукция.

По реакцията на N- и/или O-ацилиране от съединения (4а) и (4б) с киселинни анхидриди в съответствие с метод А/ се добива 2', 4''-O-гуацил-1N-(2,4-O-гуацил)-9(E)-ацилоксим. Така например чрез ацилиране на съединение (4а) с оцетнокисел анхидрид в пиридин при стайна температура за не по-малко от 10 дни се получава съединение с обща формула (II), където X е NOR_7 , където R_7 е COCH_3 група; R_3 е CH_3 и R_4 е H ; R_5 и R_6 са идентични и означават COCH_3 ; Y е NH и Z е $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{11})\text{C}_2\text{H}_5$ група, където R_{10} и R_{11} са еднакви и представляват COCH_3 (Съединение 4с).

Ако е подходящо, съединението (4с) е подложено на солволиза, за предпочитане метанолиза, при което се среща деацетилиране на 2'-позиция или на 2'- и 9-оксиместер група, добивайки съединения с обща формула (II), където X е NOR_7 , където R_7 е COCH_3 група; R_3 е CH_3 и R_4 е H ; R_5 е H ; R_6 представлява COCH_3 ; Y е NH и Z е

$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{11})\text{C}_2\text{H}_5$ група, където R_{10} и R_{11} са еднакви и представляват COCH_3 (съединение 4d), или X е NOR_7 , където R_7 е H ; R_3 е CH_3 и R_4 е H ; R_5 е H , R_6 е COCH_3 , Y е NH и Z е $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{11})\text{C}_2\text{H}_5$ група, където R_{10} и R_{11} са идентични и означават COCH_3 (Съединение 4е). Аналогично на толуолсулфониловите деривати (3е) и (3f) моносубституираните ацил деривати са получени чрез реакция с кисели хлориди. За предпочитане, чрез реакция на (4а) с толуолсулфонилов хлорид в ацетон в присъствие на NaHCO_3 при стайна температура за 12 часа се получават толуолсулфониловите деривати с обща формула (II), където X е NOR_7 , където R_7 е толуолсулфонилов остатък; R_3 е CH_3 ; R_4 , R_5 и R_6 представляват H ; Y е NH и Z е $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{11})\text{C}_2\text{H}_5$ група, където R_{10} и R_{11} са еднакви и представляват H (съединение 4f).

Каталитична редукция на горепосочените оксими (4а, 4в, 7а и 7б) е извършена в инертен разтворител по реакция в присъствие на благородни метали или техни оксиди като катализатори при стайна температура и при водородно налягане от 5×10^5 до 7×10^6 Pa от 10 часа до 3 дни.

За предпочитане редукцията е извършена в ледена оцетна киселина чрез използване на платинов (IV) оксид като катализатор за 10 часа при водородно налягане от 7×10^6 Pa, след което продуктът е изолиран чрез общ възходящ екстракционен процес (pH 5.5, 9.0 и 10.5) с хлорзаместени въглеводороди, по специално хлороформ, последвано от изпаряване на комбинираните органични екстракти при pH 10.5.

Получените амини с обща формула (I), където R_1 и R_2 са еднакви и представляват H , R_3 е CH_3 , R_4 е H , или R_3 е H и R_4 е CH_3 , Y е O или NH и Z е CH_3 или $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})\text{C}_2\text{H}_5$ група (Схема 2, 5а, 5в, 8а и 8в) са подложени, ако е уместно, на редуциращо N-алкилиране.

За предпочитане редуциращото N-метиране е изпълнено с 1 до 4 еквивалента на формалдехид (37%) в присъствие на еднакво или дублиращо количество мравчена киселина (98-100%) в инертен разтворител до реакция с хлорзаместени въглеродороди, по-специално в хлороформ при рефлукс температура на реакционната смес от 2 до 20 часа, което зависи от количеството на използвания алдехид или киселина. Полученият продукт е изолиран от общия възходящ екстракционен процес (pH 5.0 и 9.5), последван от изпаряване на комбинирани органични екстракти при pH 9.5 и, ако е подходящо, се пречиства чрез хроматография върху колона със силикагел чрез използване на 6:1:0.1 $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}:\text{конц.}\text{NH}_4\text{OH}$ система, добивайки диметиламино деривати с обща формула (I), където R_1 и R_2 са еднакви и представляват CH_3 , R_3 е CH_3 и R_4 е H, или R_3 е H и R_4 е CH_3 , Y е O или NH и Z е CH_3 или $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})\text{C}_2\text{H}_5$ група (Схема 2, 6a, 6b, 9a и 9b).

Фармацевтично приемливите агитивни соли, които са също обект на настоящето изобретение са получени чрез реакция на секодеривати с обща формула (I) и (II) с най-малко еквимоларна сума на подходящи неорганични или органични киселини, такива като солна киселина, йодоводородна киселина, сярна киселина, фосфорна киселина, оцетна киселина, пропионова киселина, трифлуороцетна киселина, малеинова киселина, лимонена киселина, стеаринова киселина, янтарна киселина, етилянтарна киселина, метансулфонова киселина, бензолсулфонова киселина, p-толуолсулфонова киселина, лаурилсулфонова киселина и др. в инертен разтворител до реагиране. Агитивните соли са изолирани чрез филтрация, ако те са неразтворими в инертен разтворител по реакцията, чрез утаяване с неразтворител или чрез изпаряване на разтворителя, главно чрез лиофилизационен процес.

Чрез изпълнение на реакциите съгласно горепосочените стъпки се среща отваряне на 15-членния азалактонен пръстен от еритромицин А 6,9-имино етер, добивайки секодеривати с различни много реактивни крайни функционални групи, които също правят възможно приготвянето на цялата серия от нови макролиди или азалиди с модифициран макроцикличен агликон. На съединенията с инверсия в “западната “ част на молекулата (4, 5 и 6), 2, 3, 4-трихидрокси-1,3-диметил-хексил група, представляваща C-10/C-15 фрагмент на еритромицин А 6,9-имино етер, където в интерес на по-лесно възприемане позицията, обозначаваща въглеродните атоми, срещайки приоритета на инверсията на фрагмента, запазва състоянието на спектроскопските данни. Тези обозначения са представени в Схеми 1 и 2.

Схема 1

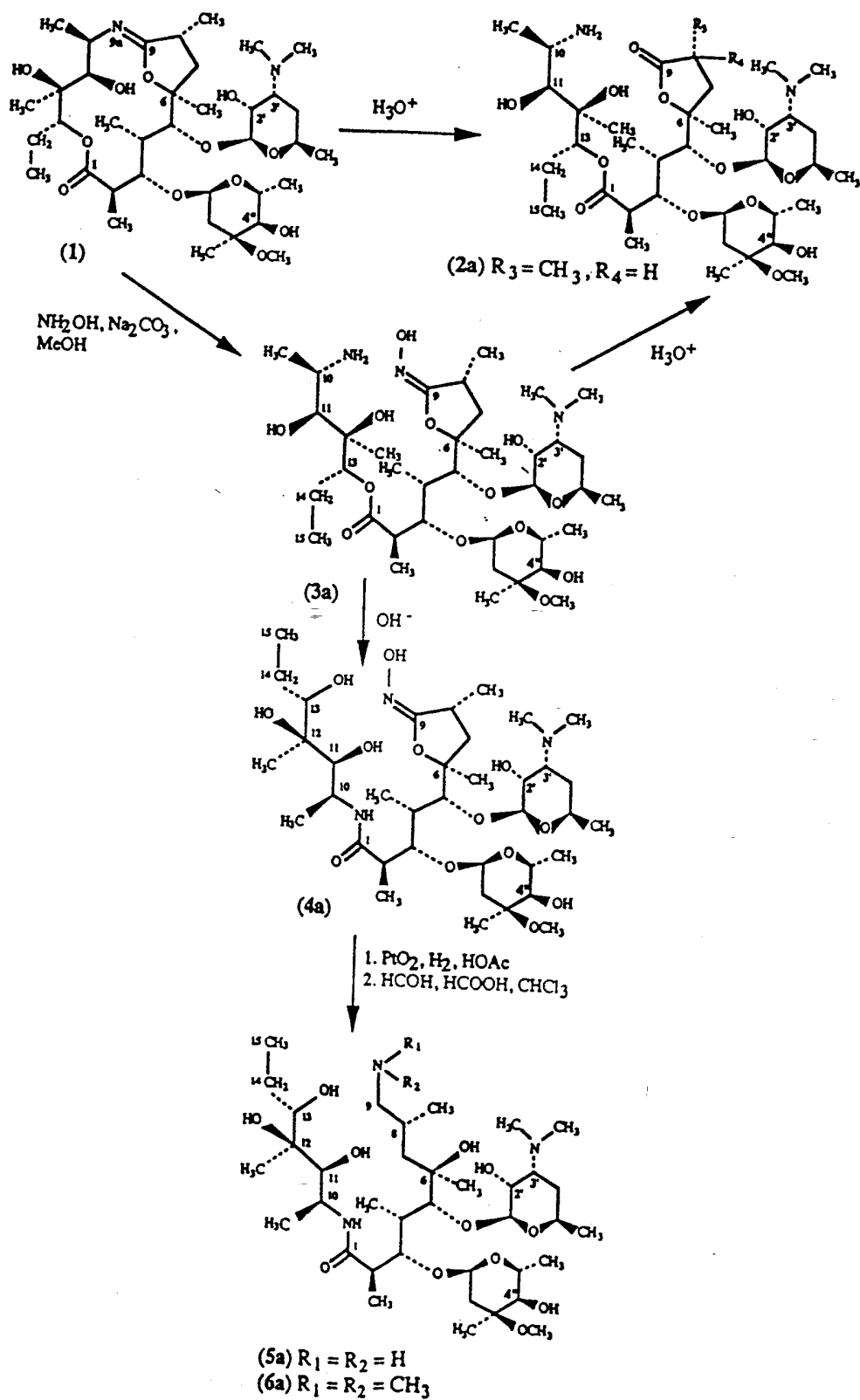
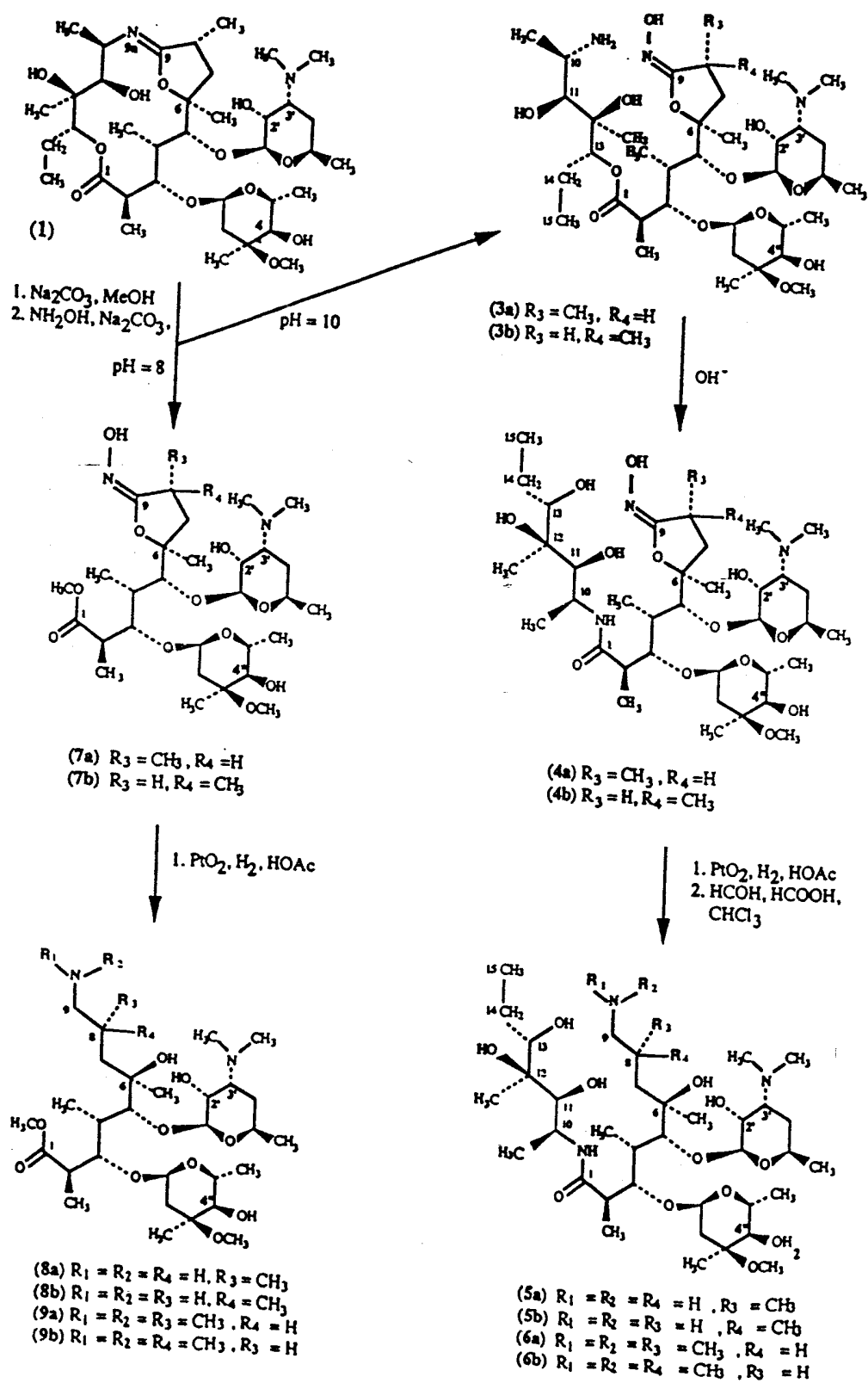


Схема 2



Примерно изпълнение на изобретението

Следващите примери предвиждат само да илюстрират настоящия метод и не определят обхвата на закрита на изобретението.

Пример 1

9-геоксо-6-геокси-6,9-енокси-8(R)-метил-10-амино-9,10-секоеритромицин A9(E)-оксим (3a)

Метод А

Към разтвор на еритромицин А 6,9-имино етер (1) (36.0 g, 0.049 mole) бяха добавени CH_3OH абс. (750 ml), $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (18 g, 0.259 mole) и Na_2CO_3 (6.8 g, 0.0642 mole) и тогава реакционната смес бе разбърквана под обратен хладник за 3 часа. Реакционната суспензия бе изпарена при редуцирано налягане и към твърдия остатък бяха добавени 240 ml H_2O и 240 ml CH_2Cl_2 (pH 6.8). Чрез прибавяне на 20% w/v NaOH бе регулирана основността на средата до pH=10 и водната част беше продължително екстрахирана с CH_2Cl_2 . След сушене върху K_2CO_3 комбинираните органични екстракти бяха изпарени до сухо и полученият продукт бе изсушен във висок вакуум (6 часа, 40°C) с добив 34.3 g (91%) TLC хомогенизирана субстанция (3a).

IR(CHCl_3) cm^{-1} : 3425, 2970, 1720, 1690, 1580, 1455, 1380, 1300, 1260, 1165, 1050.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.98 (H-1'), 4.78 (H-13), 4.45 (H-1), 4.60 (H-3), 3.90 (H-5), 3.49 (H-11), 3.28 (3''-OCH₃), 3.05 (H-10), 2.92 (H-8), 2.84 (H-2), 2.28 [3'N(CH₃)₂], 2.08 (H-7a), 1.88 (H-7b), 1.87 (H-14a), 1.82 (H-4), 1.51 (H-14b), 0.87 (H-15).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 175.5 (C-1), 161.1 (C-9), 103.1 (C-1'), 95.0 (C-1''), 88.5 (C-6), 81.9 (C-5), 78.1 (C-13), 76.7 (C-3), 73.5 (C-12), 72.5 (C-11), 48.7 (3''-OCH₃), 46.7 (C-10), 43.4 (C-2), 39.8 [3'N(CH₃)₂], 39.7 (C-4), 31.9 (C-8), 21.3 (C-14), 10.6 (C-15).

FAB (MH⁺) 764.4.

Метод В

Към разтвор на еритромицин А 6,9-имино стер (1) (36.0 g, 0.049 mole) в пиридин (100 ml) беше добавен $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (18 g, 0.259 mole) и тогава реакционната смес бе разбърквана 3 часа при стайна температура. Към реакционния разтвор бе добавена H_2O (400 ml) и CH_2Cl_2 (140 ml) и продуктът бе изолиран чрез възходяща екстракция при рН 7.0 и рН 10.0. Чрез изпаряване на комбинираните органични екстракти при рН 10.0 беше получен продукт (3a) - 25g (66.4%) с идентични физикохимични константи, както са описани при Метод А.

Пример 2

2', 4'', 11-О, 10-N-метилацетил-9-геоксо-6-геоксу-6,9-еноксу-8(R)-метил-10-амино-9,10-секоеритромицин А 9(E)-ацетоксим (3c)

Към разтвор на (3a) (1.0g, 0.0013 mole) в пиридин (40 ml) беше добавен оцетнокисел анхидрид (4 ml) и тогава реакционният разтвор беше оставен да стои за 7 дни при стайна температура. След пълно ацетилиране (TLC) в сместта бе влята вода и лед (200 ml) и екстрахирана с CHCl_3 при рН 9.0. Комбинираните органични екстракти бяха изпарени при редуцирано налягане, добивайки 1.3 g суров продукт, от който след репреципитация (преутаяване) от етер-петролиевоетерна смес беше получен 1.13 g от TLC хомогенизиран продукт (3c).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.15 (CONH), 4.97 (H-13), 4.81 (H-2'), 4.78 (H-1''), 4.69 (H-4''), 4.67 (H-11), 4.48 (H-10), 4.59 (H-1'), 4.11 (H-3), 3.79 (H-5), 3.30 (H-3''-OCH₃), 3.14 (H-8), 2.75 (H-2), 2.27 [3N(CH₃)₂], 2.16, 2.13, 2.12, 2.05 и 1.96 (COCH₃), 1.90 (H-4), 1.52 (H-14), 0.90 (H-15).

Пример 3

4'',11-О,10-Н-триацетил-9-геоксо-6-геоксу-6,9-епоксу-8(R)-метил-10-амино-9,10-секоеритромицин А 9(E)-оксим (3d)

Пентаацетатен разтвор (3c) (0.5g, 0.0005 mole) в метанол (20 ml) бе оставен да стои за 3 дни при стайна температура. Реакционната смес бе изпарена при редуцирано налягане и получения суров продукт беше пречистен чрез хроматография върху колона със силикагел чрез използване на 90 : 9 : 1.5 CHCl₃ : CH₃OH : конц.NH₄OH система, добивайки 0.250 g от 4'',11-О,10-Н-триацетат (3d) със следните физикохимични константи:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 6.31 (CONH), 4.95 (H-13), 4.85 (H-1'), 4.67 (H-4''), 4.65 (H-11), 4.49 (H-10), 4.49 (H-1'), 4.21 (H-3), 3.79 (H-5), 3.29 (H-3''-OCH₃), 3.28 (H-2'), 3.02 (H-8), 2.78 (H-2), 2.30 [3'N(CH₃)₂], 2.17, 2.13 и 1.96 (COCH₃), 2.07 (H-7a), 2.02 (H-4), 1.85 (H-14a), 1.49 (H-14b), 0.88 (H-15).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 175.0 (C-1), 172.0, 170.7 и 169.3 (COCH₃), 162.1 (C-9), 103.5 (C-1'), 95.5 (C-1''), 89.6 (C-6), 81.2 (C-5), 78.3 (C-11), 78.1 (C-3), 76.8 (C-13), 74.9 (C-12), 49.3 (3''-OCH₃), 45.0 (C-10), 42.5 (C-2), 40.1 [3'N(CH₃)₂], 39.5 (C-7), 38.4 (C-4), 32.7 (C-8), 23.1, 20.6 и 20.6 (COCH₃), 21.9 (C-14), 10.7 (C-15).

Пример 4

9-О,10-Н-гутозил-9-геоксо-6-геоксу-6,9-епоксу-8(R)-метил-10-амино-9,10-секоеритромицин А 9(E)-оксим (3e)

10-Н-тозил-9-геоксо-6-геоксу-6,9-епоксу-8(R)-метил-10-амино-9,10-секоеритромицин А 9(E)-оксим (3f)

Веществото (3a) (2.0 g, 0.0026 mole) от Пример 1 бе суспендирано в 70 ml ацетон и охладено до 0-5°C. Реакционните смесени разтвори от тозил хлорид (1.34 g, 0.007 mole) в ацетон (30ml) и NaHCO₃ (0.6 g, 0.007 mole) във вода (95 ml) бяха едновременно добавени на капки при бъркане за 30 минути. Реакционната суспензия бе разбърквана за още

ледена оцетна киселина (60 ml) бе оставен да стои за 3 дни при стайна температура.

Разтворителят бе изпарен при редуцирано налягане и след това добавена вода (100 ml) към масления остатък с CHCl_3 при рН 5.5, 6.5 и 8.3. След изсушаване върху K_2CO_3 комбинираните органични екстракти при рН 8.3 бяха изпарени до сухо и полученият продукт бе изсушен във висок вакуум (6 часа, 40°C), след което бе получен 8.2 g (80%) от TLC хомогенизиран продукт (2a).

IR(CHCl_3) cm^{-1} : 1740 (C-1, лактон) и 1710 (C-9, лактон)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.77 (H-1'), 5.00 (H-13), 4.39 (H-1''), 4.18 (H-3), 3.74 (H-5), 3.35 (H-11), 3.29 (H-3''-OCH₃), 3.16 (H-10), 2.76 (H-8), 2.72 (H-2), 2.29 [3'N(CH₃)₂], 2.22 (H-7a), 2.10 (H-7b), 2.00 (H-4), 1.85 (H-14a), 1.55 (H-14b), 0.88 (H-15).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 179.6 (C-1), 176.1 (C-9), 103.9 (C-1'), 95.7 (C-1''), 86.1 (C-6), 81.2 (C-5), 78.8 (C-13), 77.9 (C-3), 75.7 (C-11), 74.5 (C-12), 49.5 (3''-OCH₃), 47.9 (C-10), 43.2 (C-2), 40.4 [3'N(CH₃)₂], 39.7 (C-4), 38.0 (C-7), 34.1 (C-8), 22.2 (C-14), 11.6 (C-15).

EI-MS (M^+) 748

Метод В

Разтвор от (3a) (2.0 g, 0.0026 mole) в метанол (30 ml) бе подкислен с 1N HCl до рН 3.0 и оставен да стои за 10 дни при стайна температура. С 10% NaOH бе регулирано рН на реакционната смес до рН 7, метанолът бе изпарен при редуцирано налягане, към водния остатък бе добавен CHCl_3 и след това той бе екстрахиран при рН 5.5, 6.5 и 8.3.

След изсушаване върху K_2CO_3 комбинираните органични екстракти бяха изпарени до сухо при рН 8.3, добивайки продукт (2a) с идентични физикохимични константи, както са описани в Метод А.

Пример 6**2', 4'', 11-О, 10-*N*-тетраацетил-6-геокси-6,9-епокси-8(*R*)-метил-10-амино-9,10-секоеритромицин А (28)**

Към разтвор на (2a) (3.4 g, 0.0045 mole) в пиридин (45 ml) бе добавен оцетнокисел анхидрид (12 ml) и сместа бе оставена да стои 7 дни при стайна температура. След пълна ацетилираща реакция (TLC) реакционна смес бе влята в лед (200 ml) и екстрахирана с CHCl_3 при рН 9.0. Комбинираните органични екстракти бяха промити с наситен разтвор на NaHCO_3 и вода, изсушени върху K_2CO_3 и изпарени при редуцирано налягане. Полученият суров остатък бе изсушен във висок вакуум (6 часа, 40°C), добивайки 4.10 g (98.0%) хроматографиран хомогенен продукт (28)

IR(CHCl_3) cm^{-1} : 1740 (C-1, лактон), 1720 (C-6, лактон) 1720 и 1240 (C=O, естер), 1655 (C=O, амуг)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.35 (CONH), 4.99 (H-13), 4.79 (H-1'), 4.79 (H-2'), 4.68 (H-11), 4.62 (H-1'), 4.44 (H-10), 4.14 (H-3), 3.76 (H-5), 3.32 (H-3''-OCH₃), 2.74 (H-8), 2.65 (H-2), 2.28 [3'N(CH₃)₂], 2.10, 2.06, 2.03 и 1.92 (COCH₃), 2.08 (H-7a), 1.96 (H-7b), 1.90 (H-4), 1.81 (H-14a), 1.60 (H-14b), 0.86 (H-15).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 179.3 (C-1), 174.7 (C-9), 171.9, 170.5, 169.9 и 169.2 (COCH₃).

EI-MS (M^+) 916.

Пример 7**4'', 11-О, 10-*N*-триацетил-6-геокси-6,9-епокси-8(*R*)-метил-10-амино-9, 10-секоеритромицин А (2с)**

Разтвор от (2b) (1.5 g, 0.0016 mole) в метанол (40 ml) бяха оставени да престоят за 3 дни при стайна температура. Реакционната смес бе изпарена при редуцирано налягане и получения маслен остатък разтворен в CH_2Cl_2 (50 ml), след което бе добавена 100 ml вода

(като така получената смес е с рН 6.6) и рН на реакционната смес бе регулирана до 9.0 с 10% w/v NaOH. Пластовете бяха разделени и водната част бе екстрахирана повече от два пъти с CH_2Cl_2 . След изсушаване на комбинираните органични екстракти върху K_2CO_3 и изпаряване на разтворителя при редуцирано налягане, бе получен 1.35 g суров продукт, който бе пречистен чрез хроматография през колона със силикагел чрез използване на система 6 : 1 : 0.1 CHCl_3 : CH_3OH : конц. NH_4OH , добивайки TLC хомогенизиран триацетат (2c) със следните физикохимични константи:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.39 (CONH), 4.99 (H-13), 4.79 (H-1''), 4.68 (H-4''), 4.66 (H-11), 4.48 (H-1'), 4.46 (H-10), 4.21 (H-3), 3.76 (H-5), 3.30 (3''-OCH₃), 3.23 (H-2'), 2.75 (H-8), 2.70 (H-2), 2.29 [3'N(CH₃)₂], 2.26 (H-7a), 2.16, 2.12 и 1.96 (COCH₃), 2.02 (H-7b), 1.94 (H-4), 1.83 (H-14a), 1.56 (H-14b), 0.86 (H-15).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 179.2 (C-1), 174.7 (C-9), 171.7, 170.3 и 169.0 (COCH₃), 102.9 (C-1'), 94.9 (C-1''), 85.6 (C-6), 80.5 (C-5), 78.3 (C-3), 78.2 (C-11), 76.7 (C-13), 74.7 (C-12), 49.2 (3''-OCH₃), 45.1 (C-10), 42.4 (C-2), 40.0 [3'N(CH₃)₂], 39.3 (C-4), 37.3 (C-7), 33.9 (C-8), 21.9 (C-14), 21.1, 20.9 и 20.6 (COCH₃), 10.7 (C-15).

Пример 8

10-N-(4-бромобензоил)-6-геокси-6,9-епокси-8(R)-метил-10-амино-9, 10-секоеритромицин А (2d)

Към разтвор от 10 g (0.013 mole) на (2a) в диетилетер (60 ml) и NaHCO_3 (8.0 g, 0.095 mole) бе добавен на капки, за 1 час при разбъркване и температура от 0 до 5°C, 4-бромбензоилхлориден разтвор (4.0 g, 0.018 mole) в диетилетер (20 ml). Реакционната смес бе разбърквана за още 2 часа при същата температура, разтворителят бе изпарен при редуцирано налягане, след което бяха добавени CHCl_3 (70 ml) и вода (50 ml) към получения твърд остатък и тогава бе

извършена екстракция при рН 8.5. Реакционната смес бе изпарена при редуцирано налягане и полученият твърд остатък (5.0 g) бе пречистен чрез хроматография на колона със силикагел при използване на 90 : 9 : 1.5 CH_2Cl_2 : CH_3OH : конц. NH_4OH , добивайки TLC хомогенизиран 4-бромбензоат (2d) със следните физикохимични константи:

IR(CHCl_3) cm^{-1} : 1740 (C-1, лактон), 1710 (C-9, лактон) 1640 и 1500 (C-10, амуг), 1580 (Ph).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.60 (Ph), 7.05 (CONH), 4.91 (H-13), 4.70 (H-1'), 4.35 (H-1'), 4.37 (H-10), 4.21 (H-3), 3.70 (H-5), 3.67 (H-11), 3.27 (3''-OCH₃), 3.15 (H-2'), 2.91 (H-4'), 2.73 (H-8), 2.71 (H-2), 2.26 [3N(CH₃)₂], 2.21 (H-7a), 2.10 (H-7b), 1.94 (H-4), 1.86 (H-14a), 1.57 (H-14b), 0.89 (H-15).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 179.6 (C-1), 176.7 (C-9), 165.4 (CONH), 133.8, 131.6, 128.9 и 125.8 (Ph), 104.0 (C-1'), 95.0 (C-1''), 86.4 (C-6), 81.7 (C-5), 79.9 (C-3), 75.6 (C-13), 73.4 (C-11), 74.6 (C-12), 49.4 (3''-OCH₃), 47.3 (C-10), 43.2 (C-2), 40.0 [3N(CH₃)₂], 40.0 (C-4), 37.8 (C-7), 34.2 (C-8), 22.5 (C-14), 11.2 (C-15).

EI-MS (M^+) 931.

Пример 9

1-N-(2,3,4-трихидрокси-1,3-диметил-хексил)-амуго-10,11,12,13,14,15-хексанор-9-геоксо-6-геоксо-6,9-епокси-8(R)-метил-9,10-секоеритромицин А 9(E) оксим (4a)

Вещество (3a) (31g, 0.041 mole) от Пример 1 бе разтворено в CH_2Cl_2 : CH_3OH (1 : 1, 80 ml), след което бе добавен конц. NH_4OH (350 ml) и реакционната смес бе разбърквана за 6 часа при стайна температура. Разтворът бе оставен да престои денонощие и след това бе изпарен при редуцирано налягане и получения твърд остатък бе суспендиран в CH_2Cl_2 , филтриран и впоследствие филтратът бе изпарен до сухо,

добувайки 29.5 g (95%) от TLC (CHCl_3 : CH_3OH : конц. NH_4OH , 6 : 1 : 0.1) хомогенизиран продукт (4a).

IR(CHCl_3) cm^{-1} : 3420, 2980, 1690, 1650, 1530, 1455, 1380, 1260, 1175, 1050.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.53 (CONH), 4.93 (H-1'), 4.45 (H-1'), 4.20 (H-3), 4.11 (H-10), 3.79 (H-11), 3.66 (H-5), 3.39 (3'- OCH_3), 3.22 (H-13), 3.04 (H-8), 2.53 (H-2), 2.29 [$3'\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 2.10 (H-7a), 1.97 (H-4), 1.79 (H-7b), 1.59 (H-14a), 1.33 (H-14b), 1.04 (H-15).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 174.4 (C-1), 162.0 (C-9), 105.6 (C-1'), 96.2 (C-1''), 90.3 (C-6), 86.3 (C-5), 83.0 (C-13), 79.8 (C-3), 75.1 (C-11), 74.9 (C-12), 49.3 (3'- OCH_3), 48.6 (C-10), 42.8 (C-2), 41.0 (C-7), 39.8 [$3'\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 38.6 (C-4), 32.9 (C-8), 24.8 (C-14), 11.5 (C-15).

FAB (MH^+) 764.4.

Пример 10

1-N-(2,3,4,-трихидрокси-1,3-диметил-хексил)-амиго-10,11,12,13,14,15-хексанор-9-геоксо-6-геоксо-6,9-епоксид-8(R)-метил-9,10-секоеритромицин А 9(E) оксим (4a)

1-N-(2,3,4,-трихидрокси-1,3-диметил-хексил)-амиго-10,11,12,13,14,15-хексанор-9-геоксо-6-геоксо-6,9-епоксид-8(S)-метил-9,10-секоеритромицин А 9(E) оксим (4b)

Еритромицин А 6,9-имино етер (1) (30g, 0.041 mole) бе разтворен в CH_3OH (600 ml) и след това реакционната смес от изходния имино етер и вода бе разбъркавана под обратен хладник (8 часа).

Реакционната суспензия бе изпарена при редуцирано налягане., след което бяха добавени допълнително CH_2Cl_2 (130 ml) и H_2O (130 ml) (като така получената смес е с рН 11.1) и тогава всичко се екстрахира при рН 8. Комбинираните органични екстракти бяха изсушени върху K_2CO_3 и изпарени, при което бяха получени 28 g твърд остатък. Утайката беше разтворена в CH_3OH (600 ml).

Към него бяха добавени $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (14 g) и Na_2CO_3 (5.1 g) и след това бяха разбърквани на обратен хладник за 3 часа. Реакционната смес бе изпарена до сухо, към нея бе добавено CH_2Cl_2 (150 ml) и H_2O (300 ml) (като така получената смес е с рН 6.6) и бе извършена възходяща екстракция при рН 8 и 10. Комбинираните органични екстракти при рН 10 бяха изсушени върху K_2CO_3 и изпарени, при което бе получен 15.6 g преципитат. Преципитатът бе разтворен в смес от $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1 : 1, 40 ml) и конц. NH_4OH (170 ml) и разбъркан за 12 часа при стайна температура. Реакционната смес бе изпарена до сухо и получената смес от продукти бе утаена чрез хроматография в колона със силикагел.

От 2.2 g суров продукт бе получен чрез използване на 6 : 1 : 0.1 CHCl_3 : CH_3OH : конц. NH_4OH система, 1.08 g хроматографски хомогенен продукт (4a) (R_f 0.38) с физикохимични константи както описаните в Пример 9 и 0.80 g от веществото (4b) (R_f 0.26) със следните физикохимични константи:

$\text{IR}(\text{CHCl}_3)$ cm^{-1} : 3340, 2975, 1685, 1650, 1530, 1450, 1380, 1280, 1240, 1160, 1040.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.30 (CONH), 4.88 (H-1'), 4.35 (H-1''), 4.23 (H-3), 4.15 (H-10), 3.82 (H-11), 3.60 (H-5), 3.29 (3'- OCH_3), 3.26 (H-13), 3.14 (H-8), 2.78 (H-7a), 2.52 (H-2), 2.29 [3' $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 2.06 (H-4), 1.61 (H-14a), 1.51 (H-7b), 1.37 (H-14b), 1.04 (H-15).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 173.9 (C-1), 162.7 (C-9), 104.6 (C-1'), 95.4 (C-1''), 90.7 (C-6), 84.3 (C-5), 81.6 (C-13), 78.5 (C-3), 74.5 (C-11), 74.4 (C-12), 48.8 (3'- OCH_3), 47.4 (C-10), 42.7 (C-2), 42.0 (C-7), 39.4 [3' $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 38.7 (C-4), 33.8 (C-8), 24.1 (C-14), 11.0 (C-15).

FAB (MH^+) 764.5.

Пример 11

2',4''-О-гуацетил-1N-(2,4-О-гуацетил-3-хидрокси-1,3-диметил-хексил)-амуго-10,11,12,13,14,15-хексанор-9-геоксо-6-геоксу-6,9-епоксу-8(R)-метил-9,10-секоеритромицин А 9(E) ацетоксим (4с)

Към разтвор на субстанцията (4а) (1.0 g, 0.0013 mole) от Пример 9 в пиридин (40 ml) се добавя оцетнокисел анхидрид (4 ml) и тогава се оставя да престои за 10 дни при стайна температура. Реакционният разтвор се влива в смес от 200 ml вода и лед (pH 4.8), алкализира се с 20% NaOH и след това се екстрахира с CHCl₃ при pH 9.0. Комбинираните органични екстракти бяха изсушени над K₂CO₃ и изпарени при редуцирано налягане, добивайки 1.25 g (98%) от пентаацетат (4с) със следните физикохимични константи:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.61 (CONH), 4.94 (H-13), 4.82 (H-1''), 4.80 (H-2'), 4.69 (H-4''), 4.58 (H-1'), 4.58 (H-10), 4.55 (H-11), 4.04 (H-3), 3.79 (H-5), 3.32 (3''-OCH₃), 3.13 (H-8), 2.59 (H-2), 2.27 [3'N(CH₃)₂], 2.15, 2.12, 2.12, 2.06 и 2.01 (COCH₃), 2.07 (H-7a), 2.03 (H-4), 2.03 (H-7b), 1.82 (H-14a), 1.55 (H-14b), 0.90 (H-15).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 173.4 (C-1), 171.8, 170.6, 170.2, 169.8 и 168.8 (COCH₃), 167.2 (C-9), 100.6 (C-1'), 95.5 (C-1''), 91.7 (C-6), 79.8 (C-3), 79.6 (C-5), 78.6 (C-11), 75.7 (C-13), 74.7 (C-12), 49.3 (3''-OCH₃), 45.1 (C-10), 42.6 (C-2), 40.2 [3'N(CH₃)₂], 38.8 (C-7), 36.7 (C-4), 33.5 (C-8), 21.6 (C-14), 20.9, 20.5, 20.5, 20.4 и 19.4 (COCH₃), 10.5 (C-15).

Пример 12

4''-О-ацетил-1-N-(2,4-О-гуацетил-3-хидрокси-1,3-диметил-хексил)-амуго-10,11,12,13,14,15-хексанор-9-геоксо-6-геоксу-6,9-епоксу-8(R)-метил-9,10-секоеритромицин А 9(E) ацетоксим (4d)

4''-О-ацетил-1-N-(2,4-О-гуацетил-3-хидрокси-1,3-диметил-хексил)-амуго-10,11,12,13,14,15-хексанор-9-геоксо-6-геоксу-6,9-епоксу-8(R)-метил-9,10-секоеритромицин А 9(E) оксим (4е)

Разтвор от 0.5 g (0.0005 mole) на веществото (4с) от Пример 11 в

метанол (20 ml) беше разбъркван за 3 дни при стайна температура. Разтворителят беше отстранен чрез изпаряване при редуцирано налягане и получената смес беше пречистена чрез хроматография в колона със силикагел чрез използване на 6 : 1 : 0.1 CHCl_3 : CH_3OH : конц. NH_4OH разтваряща система.

След изпаряване от хроматографски хомогенните фракции с R_f 0.47 и R_f 0.34 бяха получени 0.213 g от тетраацетат (4d) и 0.151 g от триацетат (4e) със следните физикохимични константи:

Съединение (4d)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.38 (CONH), 4.94 (H-13), 4.83 (H-1'), 4.66 (H-4'), 4.62 (H-11), 4.55 (H-10), 4.44 (H-1'), 4.10 (H-3), 3.80 (H-5), 3.32 (3'- OCH_3), 3.35 (H-2'), 3.18 (H-8), 2.76 (H-2), 2.30 [$3'\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 2.07 (H-7a), 2.13, 2.10 и 2.09 и 2.03 (COCH_3), 1.90 (H-7b), 1.96 (H-4), 1.84 (H-14a), 1.53 (H-14b), 0.90 (H-15).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 174.4 (C-1), 171.1, 170.7, 170.4 и 168.4 (COCH_3), 167.2 (C-9), 105.2 (C-1'), 96.9 (C-1'), 92.9 (C-6), 84.5 (C-5), 81.3 (C-3), 78.5 (C-11), 75.9 (C-13), 75.0 (C-12), 49.4 (3'- OCH_3), 44.6 (C-10), 41.1 (C-2), 40.1 [$3'\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 40.8 (C-7), 38.0 (C-4), 33.8 (C-8), 21.7 (C-14), 20.7, 20.5, 20.4 и 19.2 (COCH_3), 10.5 (C-15).

Съединение (4e)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.24 (CONH), 4.88 (H-13), 4.81 (H-1'), 4.68 (H-4'), 4.62 (H-11), 4.50 (H-10), 4.45 (H-1'), 4.07 (H-3), 3.75 (H-5), 3.34 (3'- OCH_3), 3.26 (H-2'), 2.98 (H-8), 2.56 (H-2), 2.30 [$3'\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 2.09 (H-7a), 2.14, 2.09 и 2.03 (COCH_3), 1.92 (H-7b), 1.89 (H-4), 1.83 (H-14a), 1.51 (H-14b), 0.89 (H-15).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 174.6 (C-1), 171.1, 170.8, 170.8 (COCH_3), 162.5 (C-9), 104.2 (C-1'), 96.4 (C-1'), 90.4 (C-6), 83.9 (C-5), 79.6 (C-3), 78.7 (C-11), 76.1 (C-13), 75.1 (C-12), 49.5 (3'- OCH_3), 44.7 (C-10), 43.7 (C-2), 40.1 [$3'\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 40.4 (C-7), 39.3 (C-4), 32.5 (C-8), 21.8 (C-14), 20.7, 20.7 и 20.6 (COCH_3), 10.7 (C-15).

Пример 13

1-N-(2,3,4,-трихидрокси-1,3-диметил-хексил)-амиго-10,11,12,13,14,15-хексанор-9-геоксо-6-геоксо-6,9-епоксид-8(R)-метил-9,10-секоеритромицин А 9(E) тозилат (4f)

Субстанцията (4a) (0.5 g, 0.0007 mole) от Пример 9 бе суспендирана в ацетон (10 ml) и охладена до 0-5°C. Разтвори от тозилхлорид (0.486 g, 0.0026 mole) в ацетон (10 ml) и NaHCO_3 (0.425 g, 0.0051 mole) във вода (25 ml) бяха едновременно прибавени на капки към реакционната смес при разбъркване за 30 минути. Реакционният разтвор беше разбъркван за още 12 часа при стайна температура, след което ацетона беше изпарен при редуцирано налягане, към водния остатък беше добавен CHCl_3 (30 ml) и тогава това всичко беше екстрахирано чрез възходяща екстракция при pH 5.0 и 8.0. Чрез изпаряване на комбинираните органични екстракти при pH 5.0 бе получен 0.320 g суров продукт (4f). Чрез хроматография в колона със силикагел чрез използване на 6 : 1 : 0.1 CHCl_3 : CH_3OH : конц. NH_4OH беше получен 0.260 g от TLC хомогенизиран продукт (4f).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.80 (CONH), 7.62 (Ph), 3.21 (H-13), 4.96 (H-1'), 4.41 (H-1'), 4.17 (H-3), 4.11 (H-10), 3.79 (H-11), 3.58 (H-5), 3.39 (H-2'), 3.25 (3'OCH₃), 3.10 (H-8), 2.94 (H-4'), 2.55 (H-2), 2.29 [3'N(CH₃)₂], 2.08 (H-7a), 1.86 (H-4), 1.64 (H-7b), 1.56 (H-14a), 1.43 (H-14b), 1.05 (H-15).

Пример 14

1-N-(2,3,4-трихидрокси-1,3-диметил-хексил)-амиго-10,11,12,13,14,15-хексанор-9-геоксо-9-дихидро-9a-амино-8(R)-метил-9a-хомоеритромицин А (5a)

Суровият продукт (4a) (6.0 g, 0.008 mole) от Пример 9 беше разтворен в ледена оцетна киселина (60 ml). Добавен беше PtO_2 (2.0 g, 83.0% Pt) и след това сместа бе хидрогенизирана при водородно

налягане от 7×10^6 Pa при разбъркване за 10 часа. Реакционната суспензия бе филтрирана, филтратът бе изпарен при редуцирано налягане, бяха добавени H_2O (100 ml) и CHCl_3 (60 ml) и след това бе извършено екстрахиране чрез възходяща екстракция при pH 5.5, 9.0 и 10.5. Комбинираните хлороформени екстракти при pH 10.5 бяха изпарени при редуцирано налягане, добивайки 4.3 g (73%) от TLC хомогенизиран продукт (5a) със следните физикохимични константи:

IR(CHCl_3) cm^{-1} : 3400, 2975, 1650, 1535, 1450, 1375, 1165, 1040.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.52 (CONH), 4.94 (H-1'), 4.37 (H-1'), 4.26 (H-3), 4.17 (H-10), 3.76 (H-11), 3.41 (H-5), 3.28 (3'- OCH_3), 3.17 (H-13), 2.62 (H-9a), 2.52 (H-2), 2.27 [$3'\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 2.20 (H-7a), 2.01 (H-4), 1.85 (H-8), 1.55 (H-14a), 1.34 (H-7b), 1.34 (H-14b), 1.05 (H-15).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 174.1 (C-1), 106.7 (C-1'), 96.0 (C-1''), 92.3 (C-5), 83.8 (C-13), 79.7 (C-3), 75.1 (C-12), 74.8 (C-11), 74.6 (C-6), 49.3 (3'- OCH_3), 49.2 (C-10), 49.1 (C-9), 42.8 (C-7), 41.6 (C-2), 39.6 [$3'\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 37.5 (C-4), 31.0 (C-8), 25.0 (C-14), 11.5 (C-15).

FAB (NH^+) 752.3.

Пример 15

1-N-(2,3,4-трихидрокси-1,3-диметил-хексил)-амино-10,11,12,13,14,15-хексанор-9-геоксо-9-дихидро-9a-амино-8(S)-метил-9a-хомоеритроницин А (5b)

Веществото (4b) (0.71 g, 0.009 mole) беше разтворено в ледена оцетна киселина (30 ml). Добавен беше PtO_2 (0.350 g, 83% Pt) и след това сместта бе хидрогенирана при разбъркване за 10 часа при водородно налягане 7×10^6 Pa. Реакционната смес бе филтрирана, филтратът бе изпарен до тънък маслен остатък и продуктът бе изолиран чрез възходяща екстракция при pH 5.5, 9.0 и 10.5, както е описано в Пример 14, като след изпаряване на комбинираните органични екстракти при pH 10.5 бе получен 0.260 g (38%) от TLC хомогенизиран продукт (5b).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.63 (CONH), 4.93 (H-1'), 4.40 (H-1'), 4.23 (H-3), 4.19 (H-10), 3.75 (H-11), 3.53 (H-5), 3.29 (3''-OCH₃), 3.18 (H-13), 2.72 (H-9a), 2.57 (H-9b), 2.52 (H-2), 2.27 [3'N(CH₃)₂], 1.93 (H-4), 1.78 (H-8), 1.57 (H-14a), 1.47 (H-7a), 1.36 (H-14b), 1.23 (H-7b), 1.04 (H-15).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 174.3 (C-1), 107.2 (C-1'), 97.0 (C-1''), 92.3 (C-5), 83.8 (C-13), 80.7 (C-3), 75.7 (C-12), 75.2 (C-11), 75.2 (C-6), 49.6 (3''-OCH₃), 49.2 (C-9), 49.2 (C-10), 43.7 (C-7), 42.1 (C-2), 39.8 [3'N(CH₃)₂], 37.8 (C-4), 31.3 (C-8), 25.0 (C-14), 11.7 (C-15).

Пример 16

1-N-(2,3,4-трихидрокси-1,3-диметил-хексил)-амино-10,11,12,13,14,15-хексанор-9-деоксо-9-дихидро-9a-диметиламино-8(R)-метил-9a-хомоеритромицин А (6a)

Към разтвор на съединение (5a) (1g, 0.0013 mole) от Пример 14 в CHCl_3 (80 ml) бяха добавени 0.2 ml (0.005 mole) мравчена киселина (98-100%) и 0.232 ml (0.003 mole) формалдехид (36%). С 2% w/v NaOH беше регулирано рН на реакционната смес до 5.0 и след това сместта бе разбърквана под обратен хладник за 9 часа. След добавяне на H_2O (100 ml) продуктът бе изолиран чрез възходяща екстракция с CHCl_3 при рН 5.0 и 9.5 и комбинираните органични екстракти при рН 9.5 бяха изпарени при редуцирано налягане. Чрез хоматография на получения продукт на колона със силикагел чрез използване на 6 : 1 : 0.1 CHCl_3 : CH_3OH : конц. NH_4OH система бе получен 0.63 g от TLC хомогенизиран продукт (6a).

IR(CHCl_3) cm^{-1} : 3400, 2970, 1650, 1530, 1450, 1375, 1165, 1040.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.26 (CONH), 4.91 (H-1'), 4.37 (H-1'), 4.27 (H-3), 4.18 (H-10), 3.77 (H-11), 3.41 (H-5), 3.29 (3''-OCH₃), 3.18 (H-13), 2.57 (H-2), 2.52 (H-9a), 2.30 [3'N(CH₃)₂], 2.27 [9a-N(CH₃)₂], 2.20 (H-9b), 2.16 (H-4), 2.01 (H-8), 1.56 (H-14a), 1.50 (H-7a), 1.37 (H-14b), 1.15 (H-7b), 1.04 (H-15).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 174.7 (C-1), 106.1 (C-1'), 95.4 (C-1''), 90.5 (C-5), 83.3 (C-13), 79.8 (C-3), 74.8 (C-12), 74.6 (C-11), 73.7 (C-6), 68.2 (C-9), 49.2 (3''-OCH₃), 48.6 (C-10), 45.3 [9a-N(CH₃)₂], 44.2 (C-7), 41.7 (C-2), 39.6 [3'N(CH₃)₂], 37.3 (C-4), 26.4 (C-8), 24.9 (C-14), 11.5 (C-15).

FAB (MH⁺) 780.6.

Пример 17

1-N-(2,3,4-трихидрокси-1,3-диметил-хексил)-амиго-10,11,12,13,14,15-хексанор-9-геоксо-9-дихидро-9a-диметиламино-8(S)-метил-9a-хомоеритромицин А (68)

Към разтвор на съединение (58) (0.3g, 0.0004 mole) от Пример 15 в CHCl_3 (50 ml) бяха добавени 0.12 ml (0.0032 mole) мравчена киселина (98-100%) и 0.13 ml (0.0016 mole) формалдехид (36%). С 2% w/v NaOH рН на реакционната смес бе регулирана до рН 5.0 и след това бе разбърквана под обратен хладник за 4 часа. Изолирането на продукта беше извършено както е описано в Пример 16, получавайки след хроматография на колона със силикагел чрез използване на 6 : 1 : 0.1 CHCl_3 : CH_3OH : конц. NH_4OH система 0.150 g от TLC хомогенизиран продукт (68) при следните физикохимични константи:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.58 (CONH), 4.95 (H-1'), 4.41 (H-1'), 4.25 (H-3), 4.18 (H-10), 3.76 (H-11), 3.43 (H-5), 3.28 (3''-OCH₃), 3.17 (H-13), 2.51 (H-2), 2.27 [3'N(CH₃)₂], 2.23 [9a-N(CH₃)₂], 2.06 (H-9b), 2.19 (H-4), 1.97 (H-8), 1.57 (H-14a), 1.47 (H-7a), 1.37 (H-14b), 1.16 (H-7b), 1.05 (H-15).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 173.5 (C-1), 106.0 (C-1'), 95.3 (C-1''), 91.9 (C-5), 83.2 (C-13), 79.0 (C-3), 74.4 (C-12), 74.1 (C-11), 74.2 (C-6), 67.5 (C-9), 48.6 (3''-OCH₃), 48.4 (C-10), 44.9 [9-N(CH₃)₂], , 43.1 (C-7), 40.8 (C-2), 38.9 [3'N(CH₃)₂], 36.7 (C-4), 25.8 (C-8), 23.9 (C-14), 10.4 (C-15).

Пример 18

9-геоксо-6-геокси-6,9-еноксид-8(R)-метил-10,11,12,13,14,15-хексанор-еритромицин А 9(E) оксим (7a)

9-геоксо-6-геокси-6,9-еноксид-8(S)-метил-10,11,12,13,14,15-хексанор-еритромицин А 9(E) оксим (7b)

Комбинираните хлороформени екстракти при рН 8 от Пример 10 бяха изсушени върху K_2CO_3 и изпарени при редуцирано налягане, добивайки 8.0 g от сместа на (7a) и (7b). Чрез хроматография на колона със силикагел чрез използване на 6 : 1 : 0.1 $CHCl_3$: CH_3OH : конц. NH_4OH система, от суров продукт бяха получени 0.530 g от вещество (7a) с R_f 0.44 и 0.880 g от вещество (7b) с R_f 0.39, които бяха идентифицирани чрез спектроскопични методи като C-8 стереоизомери.

Съединение (7a)

IR($CHCl_3$) cm^{-1} : 3360, 2980, 2940, 1730, 1690, 1650, 1455, 1380, 1245, 1165, 1040.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.72 (H-1''), 4.44 (H-1'), 4.11 (H-3), 3.84 (H-5), 3.67 (1- OCH_3), 3.29 (3''- OCH_3), 3.26 (H-2'), 3.03 (H-8), 3.01 (H-4''), 2.84 (H-2), 2.09 (H-7a), 2.33 [$3'N(CH_3)_2$], 1.97 (H-4), 2.01 (H-7b).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 176.1 (C-1), 161.8 (C-9), 103.8 (C-1'), 95.8 (C-1''), 89.7 (C-6), 81.0 (C-5), 79.8 (C-3), 51.8 (1- OCH_3), 49.4 (3''- OCH_3), 39.9 (C-7), 41.7 (C-2), 40.4 [$3'N(CH_3)_2$], 37.8 (C-4), 33.0 (C-8).

FAB (MH^+) 619.4.

Съединение (7b)

IR($CHCl_3$) cm^{-1} : 3360, 2980, 2940, 1730, 1690, 1650, 1455, 1380, 1245, 1165, 1040.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.61 (H-1''), 4.43 (H-1'), 4.09 (H-3), 3.71 (H-5), 3.68 (1- OCH_3), 3.28 (3''- OCH_3), 3.17 (H-8), 2.89 (H-7a), 2.74 (H-2), 2.33 [$3'N(CH_3)_2$], 2.16 (H-4), 1.47 (H-7b).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 176.0 (C-1), 162.9 (C-9), 102.7 (C-1'), 95.1 (C-1''), 90.4 (C-6), 80.1 (C-5), 79.0 (C-3), 51.6 (1- OCH_3), 49.2 (3''- OCH_3), 42.5 (C-7), 41.0 (C-2), 40.3 [$3'\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 38.1 (C-4), 34.5 (C-8).

Пример 19

9-геоксо-9-дихидро-9а-амино-8(R)-метил-10,11,12,13,14,15-хексанор-9а-хомоеритромицин А (8а)

Веществото (7а) (0.90 g, 0.0015 mole) беше разтворено в ледена оцетна киселина (30 ml) и бе добавен също PtO_2 (0.30 g, 83% Pt) и след това бе хидрогениран при водородно налягане 6×10^6 Pa при разбъркване за 15 часа. Реакционната смес бе филтрувана, филтратът бе изпарен до тънък маслен остатък и бе изолиран продукт чрез възходяща екстракция при рН 5.5, 9.0 и 10.5 както бе описано в Пример 14, като след изпаряване на комбинираните органични екстракти при рН 10.5 бяха получени 0.530 g (60%) от TLC хомогенизиран продукт (8а).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.64 (H-1''), 4.40 (H-1'), 4.14 (H-3), 3.67 (1- OCH_3), 3.54 (H-5), 3.29 (H-3'' OCH_3), 2.85 (H-2), 2.74 (H-9а), 2.50 (H-9b), 2.30 [$3'\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 2.10 (H-4), 1.84 (H-8), 1.44 (H-7а), 1.22 (H-7b).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 176.4 (C-1), 104.4 (C-1'), 96.0 (C-1''), 85.9 (C-5), 80.3 (C-3), 73.8 (C-6), 51.5 (1- OCH_3), 49.2 (3''- OCH_3), 49.1 (C-9), 42.9 (C-7), 41.2 (C-2), 40.2 [$3'\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 37.3 (C-4), 31.1 (C-8).

Пример 20

9-геоксо-9-дихидро-9а-амино-8(S)-метил-10,11,12,13,14,15-хексанор-9а-хомоеритромицин А (8b)

Веществото (7b) (0.70 g, 0.0011 mole) беше разтворено в ледена оцетна киселина (25 ml), към него бе добавен PtO_2 (0.23 g, 83% Pt) и след това сместта беше хидрогенирана при водородно налягане 6×10^6 Pa при разбъркване за 15 часа. Реакционната смес беше филтрирана, филтратът бе изпарен до тънък маслен остатък и бе изолиран

продукт чрез възходяща екстракция при рН 5.5, 9.0 и 10.5, както е описано в Пример 14, като след изпаряване на комбинираните органични екстракти при рН 10.5 бе получен 0.350 g (52.4%) от TLC хомогенизиран продукт (88).

IR(CHCl_3) cm^{-1} : 3400, 2975, 2940, 1735, 1580, 1455, 1375, 1260, 1170, 1050, 1000.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.64 (H-1''), 4.37 (H-1'), 4.15 (H-3), 4.04 (H-5''), 3.67 (1- OCH_3), 3.60 (H-5'), 3.51 (H-5), 3.37 (H-2'), 3.28 (H-3'' OCH_3), 2.98 (H-4''), 2.75 (H-2), 2.68 (H-9a), 2.56 (H-9b), 2.54 (H-3'), 2.31 [$3'\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 1.93 (H-4), 1.79 (H-8), 1.70 (H-4'a), 1.47 (H-2'b).

Пример 21

9-геоксо-9-дихидро-9а-диметиламино-8(R)-метил-10,11,12,13,14,15-хексанор-9а-хомоеритромицин А (9а)

Към разтвор на веществото (8a) (0.3 g, 0.0005 mole) от Пример 19 в CHCl_3 (50 ml) бяха прибавени 0.05 ml (0.0013 mole) мравчена киселина (98-100%) и 0.052 ml (0.0007 mole) формалдехид (36%). С 2% w/v NaOH беше регулирано рН на реакционната смес до 5.2 и след това бе разбърквана на обратен хладник за 2.5 часа. Изолирането на продукта беше изпълнено както е описано в Пример 16, добивайки 0.280 g (89.0%) от TLC хомогенизиран продукт (9a).

IR(CHCl_3) cm^{-1} : 3450, 2975, 2940, 1735, 1465, 1375, 1260, 1200, 1165, 1000.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.641 (H-1''), 4.43 (H-1'), 4.13 (H-3), 4.06 (H-5''), 3.65 (1- OCH_3), 3.64 (H-5), 3.53 (H-5'), 3.30 (H-3''- OCH_3), 3.27 (H-2'), 2.97 (H-2), 2.53 (H-3'), 2.29 [$3'\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 2.28 (H-2'a), 2.24 [9a- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 2.10 (H-4), 1.96 (H-8), 1.67 (H-7a).

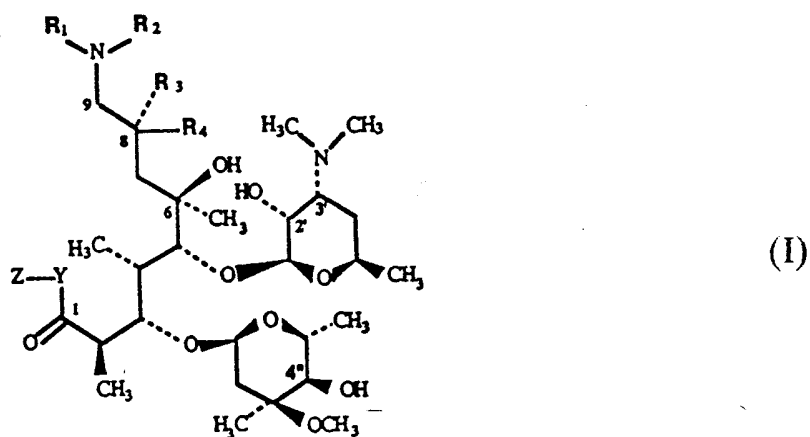
Пример 22

9-деоксо-9-дихидро-9а-диметиламино-8(S)-метил-10,11,12,13,14,15-хексанор-9а-хомоеритромицин А (98)

Към разтвор на веществото (88) (0.6 g, 0.001 mole) от Пример 19 в CHCl_3 (50 ml) бяха добавени 0.1 ml (0.0026 mole) мравчена киселина (98-100%) и 0.104 ml (0.0014 mole) формалдехид (36%). С 2% w/v NaOH рН на реакционната среда беше регулирана до 5.2 и след това бе разбърквана под обратен хладник за 2.5 часа. Изолирането на продукта беше извършено както е описано в Пример 16, добивайки 0.550 g (87.7%) TLC хомогенизиран продукт (98).

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединение с обща формула (I)



където R_1 и R_2 са еднакви (идентични) и означаават H или CH_3

R_3 и R_4 са различни и означаават H или CH_3

Y е O или NH, и

Z е CH_3 или $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})\text{C}_2\text{H}_5$ група,

или техни фармацевтично приемливи адитивни соли с неорганични или органични киселини.

2. Съединение, съгласно претенция 1, където R_1 , R_2 и R_4 са еднакви и означаават H, R_3 е CH_3 , Y е NH и Z е $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})\text{C}_2\text{H}_5$.

3. Съединение, съгласно претенция 1, където R_1 , R_2 и R_3 са еднакви и означаават H, R_4 е CH_3 , Y е NH и Z е $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})\text{C}_2\text{H}_5$.

4. Съединение, съгласно претенция 1, където R_1 , R_2 и R_3 са еднакви и означаават CH_3 , R_4 е H, Y е NH и Z е $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})\text{C}_2\text{H}_5$.

5. Съединение, съгласно претенция 1, където R_1 , R_2 и R_4 са еднакви и означават CH_3 , R_3 е H , Y е NH и Z е $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})\text{C}_2\text{H}_5$.

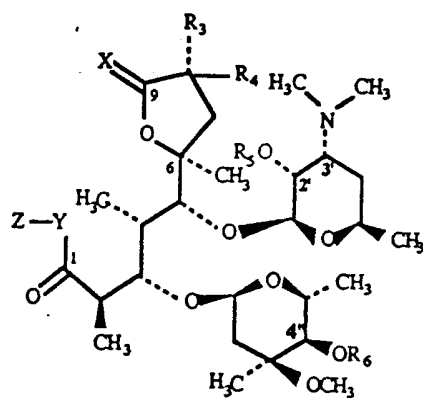
6. Съединение, съгласно претенция 1, където R_1 , R_2 и R_4 са еднакви и означават H , R е CH_3 , Y е O и Z е CH_3 .

7. Съединение, съгласно претенция 1, където R_1 , R_2 и R_3 са еднакви и означават H , R_4 е CH_3 , Y е O и Z е CH_3 .

8. Съединение, съгласно претенция 1, където R_1 , R_2 и R_3 са еднакви и означават CH_3 , R_4 е H , Y е O и Z е CH_3 .

9. Съединение, съгласно претенция 1, където R_1 , R_2 и R_4 са еднакви и означават CH_3 , R_3 е H , Y е O и Z е CH_3 .

10. Съединение, с обща формула (II)



(II)

където

X е O или NOR_7 , където R_7 е H , ацил или арилсулфонилна група,

R_3 и R_4 са различни и означават H или CH_3 ,

R_5 и R_6 са еднакви или различни и означават H или арил група,

Y е O или NH , и

Z е CH_3 , $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_8)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHR}_9$, или $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{11})\text{C}_2\text{H}_5$ група,

R_8 е Н или ацил група,
 R_9 е Н, ацил или арилсулфонил група и
 R_{10} и R_{11} са еднакви и представляват Н или ацил група
или техни фармацевтично приемливи адитивни соли с неорганични
или органични киселини.

11. Съединение, съгласно претенция 10, където Х и У са еднакви и означават О, R_3 е CH_3 , R_4 , R_5 и R_6 са еднакви и означават Н, Z е $CH(C_2H_5)CON(CH_3)CH(OR_8)CH(CH_3)NHR_9$ група, където R_8 и R_9 са еднакви и означават Н.

12. Съединение, съгласно претенция 10, където Х и У са еднакви и означават О, R_3 е CH_3 , R_4 е Н, R_5 и R_6 са еднакви и означават ацетилна група, Z е $CH(C_2H_5)CON(CH_3)CH(OR_8)CH(CH_3)NHR_9$ група, където R_8 и R_9 са еднакви и означават ацетил група.

13. Съединение, съгласно претенция 10, където Х и У са еднакви и означават О, R_3 е CH_3 , R_4 и R_5 са еднакви и означават Н, R_6 е ацетил група и Z е $CH(C_2H_5)CON(CH_3)CH(OR_8)CH(CH_3)NHR_9$ група, където R_8 и R_9 са еднакви и означават ацетил група.

14. Съединение, съгласно претенция 10, където Х и У са еднакви и означават О, R_3 е CH_3 , R_4 , R_5 и R_6 са еднакви и означават Н, Z е $CH(C_2H_5)CON(CH_3)CH(OR_8)CH(CH_3)NHR_9$ група, където R_8 е Н и R_9 е p-бромбензоил група.

15. Съединение, съгласно претенция 10, където Х означава NOR_7 , където R_7 е Н, R_3 е CH_3 , R_4 , R_5 и R_6 са еднакви и означават Н, У е О и Z е $CH(C_2H_5)CON(CH_3)CH(OR_8)CH(CH_3)NHR_9$ група, където R_8 и R_9 са еднакви и означават Н.

16. Съединение, съгласно претенция 10, където Х означава NOR_7 , където R_7 е ацетил, R_3 е CH_3 , R_4 е Н, R_5 и R_6 са еднакви и означават ацетил група, У е О и Z е $CH(C_2H_5)CON(CH_3)CH(OR_8)CH(CH_3)NHR_9$ група, където R_8 и R_9 са еднакви и означават ацетил група.

17. Съединение, съгласно претенция 10, където X означава NOR_7 , където R_7 е H, R_3 е CH_3 , R_4 и R_5 означава H, R_6 е ацетилна група, Y е O и Z е $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_8)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHR}_9$ група, където R_8 и R_9 са еднакви и означава ацетил група.

18. Съединение, съгласно претенция 10, където X означава NOR_7 , където R_7 е тозил група, R_3 е CH_3 , R_4 , R_5 и R_6 са еднакви и означава H, Y е O и Z е $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_8)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHR}_9$ група, където R_8 е H и R_9 е тозил група.

19. Съединение, съгласно претенция 10, където X означава NOR_7 , където R_7 е H, R_3 е CH_3 , R_4 , R_5 и R_6 са еднакви и означава H, Y е O и Z е $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_8)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHR}_9$ група, където R_8 е H и R_9 е тозил група.

20. Съединение, съгласно претенция 10, където X означава NOR_7 , където R_7 е H, R_3 е H, R_4 е CH_3 , Y е O и Z е $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_8)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHR}_9$ група, където R_8 и R_9 са еднакви и означава H.

21. Съединение, съгласно претенция 10, където X означава NOR_7 , където R_7 е H, R_3 е CH_3 , R_4 , R_5 и R_6 са еднакви и означава H, Y е NH и Z е $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{11})\text{C}_2\text{H}_5$ група, където R_{10} и R_{11} са еднакви и означава H.

22. Съединение, съгласно претенция 10, където X означава NOR_7 , където R_7 е ацетил, R_3 е CH_3 , R_4 е H, R_5 и R_6 са еднакви и означава ацетил, Y е NH и Z е $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{11})\text{C}_2\text{H}_5$ група, където R_{10} и R_{11} са еднакви и означава ацетил.

23. Съединение, съгласно претенция 10, където X означава NOR_7 , където R_7 е ацетил, R_3 е CH_3 , R_4 и R_5 са еднакви и означава H, R_6 е ацетил група, Y е NH и Z е $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{11})\text{C}_2\text{H}_5$ група, където R_{10} и R_{11} са еднакви и означава ацетил.

24. Съединение, съгласно претенция 10, където X означава NOR₇, където R₇ е H, R₃ е CH₃, R₄ и R₅ са еднакви и означават H, R₆ е ацетил група, Y е NH и Z е CH(CH₃)CH(OR₁₀)COH(CH₃)CH(OR₁₁)C₂H₅ група, където R₁₀ и R₁₁ са еднакви и означават ацетил.

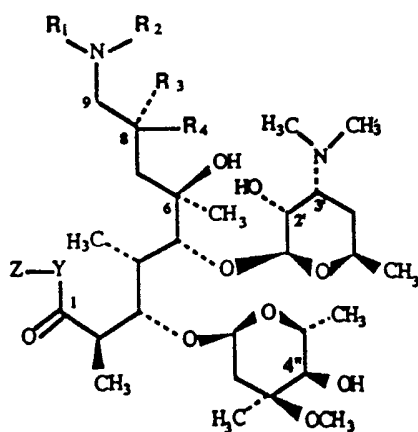
25. Съединение, съгласно претенция 10, където X означава NOR_7 , където R_7 е тозил, R_3 е CH_3 , R_4 , R_5 и R_6 са еднакви и означават H, Y е NH и Z е $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{COH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{11})\text{C}_2\text{H}_5$ група, където R_{10} и R_{11} са еднакви и означават H.

26. Съединение, съгласно претенция 10, където X означава NOR₇, където R₇ е H, R₃, R₅ и R₆ са еднакви и означават H, R₄ е CH₃, Y е NH и Z е CH(CH₃)CH(OR₁₀)COH(CH₃)CH(OR₁₁)C₂H₅ група, където R₁₀ и R₁₁ са еднакви и означават H.

27. Съединение, съгласно претенция 10, където X означава NOR₇, където R₇ е H, R₃ е CH₃, R₄, R₅ и R₆ са еднакви и означават H, Y е O и Z е CH₃.

28. Съединение, съгласно претенция 10, където X означава NOR₇, където R₇ е H, R₃, R₅ и R₆ са еднакви и означават H, R₄ е CH₃, Y е O и Z е CH₃.

29. Метод за получаване на съединение с обща формула (I)



(I)

където

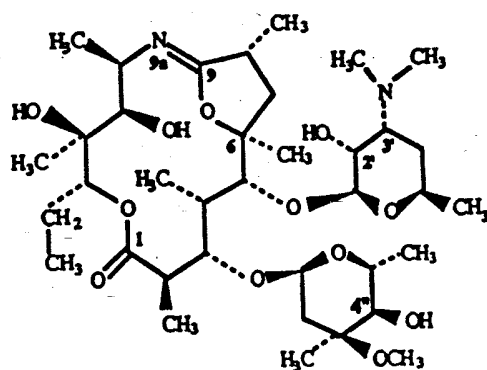
R_1 и R_2 са еднакви и означават H или CH_3 ,

R_3 и R_4 са различни и означават H или CH_3 ,

У е O или NH, и

Z е CH_3 или $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})\text{C}_2\text{H}_5$ група

или техни фармацевтично приемливи адитивни соли с неорганични или органични киселини, характеризиращ се с това, че еритромицин А имино етер с формула (III)



(III)

е подложен

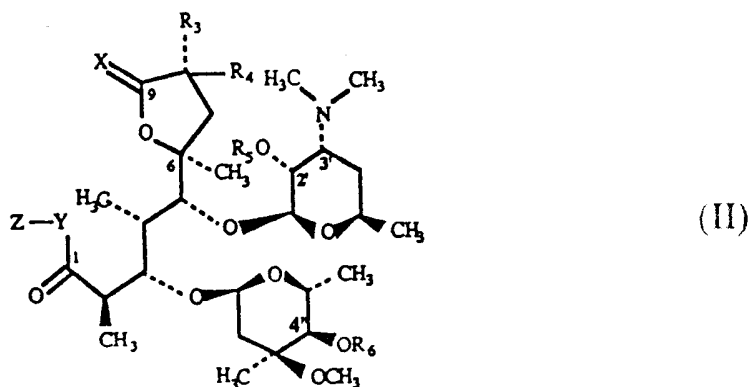
А/ на действието на оцетна киселина при условията на хидролиза на имино групата и тогава, ако е подходящо, на N- и/или O-ацилиране с кисели анхидриди или хлориди и тогава, ако е подходящо, на метанолиза, или

В/ на реакция с хидроксиламин хидрохлорид в присъствие на подходящи неорганични или органични основи, в инертен разтворител на реакцията в една или две реакционни стъпки и тогава, ако е подходящо

B1) на действието на подходящи неорганични или органични киселини при условията на хидролиза на хидроксиимино група и тогава, ако е подходящо, на N- и/или O-ацилиране с киселинни анхидриди или хлориди и тогава, ако е подходящо, на метанолиза, както е описано при A/ или, ако е подходящо,

B2) на N- и/или O-ацилиране с кисели анхидриди или хлориди в инертен разтворител на реакцията и тогава, ако е подходящо, на метанолиза или, ако е подходящо

B3) на действието на подходящи органични или неорганични основи при условията на вътрешно аминно ацилиране и тогава, ако е подходящо, на N- и/или O-ацилиране с кисели анхидриди или хлориди и тогава, ако е подходящо, на метанолиза, добивайки съединения с обща формула (II)



където

X е O или NOR_7 , където R_7 е H, ацил или арилсулфонил група.

R_3 и R_4 са различни и означават H или CH_3 .

R_5 и R_6 са еднакви или различни и означават H или ацил група.

Y е O или NH, и

Z е CH_3 , $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_8)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHR}_9$ или $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{11})\text{C}_2\text{H}_5$ група,

R_8 е H или ацил група,

R_9 е H, ацил или арилсулфонил група, и

R_{10} и R_{11} са еднакви и означават H или ацил група,

и техните фармацевтично приемливи адитивни соли с неорганични или органични киселини, които, ако е подходящо, са подложени на каталитична редукция в инертен разтворител на реакцията и тогава, ако е подходящо, на редуциращо N-алкилиране с подходящи алкилиращи агенти в присъствие на подходящи редуциращи агенти, добивайки съединения с обща формула (I), където R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Y и Z имат гореспоменатите значения.

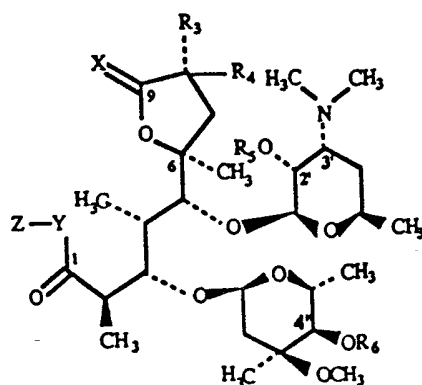
30. Метод, съгласно претенция 29, характеризиращ се с това, че еритромицин А имино етер с формула (III) е подложен на действието на оцетна киселина при условията на хидролиза от имино група при стайна температура за не по-малко от 3 дни.

31. Метод, съгласно претенция 29, характеризиращ се с това, че реакцията на еритромицин А имино етер от формула (III) с хидроксиламин хидрохлорид е извършено при температура от 25 до 70°C.

32. Метод, съгласно претенция 31, характеризиращ се с това, че подходящите неорганични или органични основи са натриев карбонат, калиев карбонат или пиридин.

33. Метод, съгласно претенция 31, характеризиращ се с това, че инертния разтворител на реакцията е метанол или пиридин.

34. Метод, съгласно претенция 29, характеризиращ се с това, че N- и/или O-ацилиране на съединение с обща формула (II)



(II)

където

X е O или NOR_7 , където R_7 е H,

R_3 е CH_3 и R_4 е H или

R_3 е H и R_4 е CH_3 ,

R_5 и R_6 са еднакви и означават H,

Y е O или NH, и

Z - е $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_8)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHR}_9$, или $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{11})\text{C}_2\text{H}_5$ група, където

R_8 , R_9 , R_{10} и R_{11} са еднакви и означават H,

е извършено с оцетнокисел анхидрид в пиридин при стайна температура, или с тозилхлорид в ацетон при температура от 0 до 5°C , или с 4-бромбензоилхлорид в диетилетер при температура от 0 до 5°C .

35. Метод, съгласно претенция 34, характеризиращ се с това, че съединение с обща формула (II)

където

X е O или NOR_7 , където R_7 е ацетил група,

R_3 е CH_3 и R_4 е H или

R_3 е H и R_4 е CH_3 ,

R_5 и R_6 са еднакви и означават ацетилна група,

Y е O или NH, и

Z е $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_8)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHR}_9$ или $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{11})\text{C}_2\text{H}_5$ група, където

R_8, R_9, R_{10} и R_{11} са еднакви и означават ацетил група, е подложено, ако е подходящо, на метанолиза, добивайки съединение с обща формула (II),

където

X е O или NOR_7 , където R_7 е H или ацетилна група,

R_3 е CH_3 и R_4 е H или

R_3 е H и R_4 е CH_3 ,

R_5 е H ,

R_6 е ацетил група,

Y е O или NH , и

Z е $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_8)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHR}_9$ или $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{11})\text{C}_2\text{H}_5$ група, където

R_8, R_9, R_{10} и R_{11} са еднакви и означават ацетил група.

36. Метод, съгласно претенция 29, характеризиращ се с това, че подходящите неорганични или органични киселини при условията на хидролиза на хидроксиимино група са HCl или CH_3COOH .

37. Метод, съгласно претенция 29, характеризиращ се с това, че подходящите неорганични или органични основи при условията на вътрешно аминно ацилиране са амониев хидроксид, натрев хидроксид, калиев хидроксид или триетиламин.

38. Метод, съгласно претенция 29, характеризиращ се с това, че каталитичната редукция в инертен разтворител на реакцията е извършена в присъствие на благородни метали или техни оксиди, като катализатори при стайна температура и при водородно налягане от 5×10^5 до 7×10^6 Pa.

39. Метод, съгласно претенция 38, характеризиращ се с това, че указания катализатор е платина (IV) оксид.

40. Метод, съгласно претенция 38, характеризиращ се с това, че инертния разтворител на реакцията е ледена оцетна киселина.

41. Метод, съгласно претенция 29, характеризиращ се с това, че редуциращото N-алкилиране на съединението с обща формула (I)

където

R_1 и R_2 са еднакви и означават H,

R_3 е CH_3 и R_4 е H или

R_3 е H и R_4 е CH_3 ,

Y е NH , и

Z е CH_3 или $CH(CH_3)CH(OH)CON(CH_3)CH(OH)C_2H_5$ група,

или техни фармацевтично приемливи адитивни соли с неорганични или органични киселини е изпълнено с подходящи алкилиращи агенти в присъствие на подходящи редуциращи агенти в инертни разтворители на реакцията при спадащи температури, добивайки съединения с обща формула (I), –

където

R_1 и R_2 са еднакви и означават CH_3 ,

R_3 е CH_3 и R_4 е H или

R_3 е H и R_4 е CH_3 ,

Y е NH , и

Z е CH_3 или $CH(CH_3)CH(OH)CON(CH_3)CH(OH)C_2H_5$ група,

или техни фармацевтично приемливи адитивни соли с неорганични или органични киселини.

42. Метод, съгласно претенция 41, характеризиращ се с това, че подходящ алкилиращ агент за редуциращия алкилиращ метод е алдехид.

43. Метод, съгласно претенция 42, характеризиращ се с това, че подходящ алдехид е формалдехид.

44. Метод, съгласно претенция 41, характеризиращ се с това, че подходящ редуциращ агент е мравчена киселина.

45. Метод, съгласно претенция 41, характеризиращ се с това, че инертен разтворител на реакцията е хлороформ.