

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 029855

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2018.05.31**

(51) Int. Cl. *C07K 9/00* (2006.01)  
*A61K 38/14* (2006.01)  
*A61P 31/04* (2006.01)

(21) Номер заявки  
**201690396**

(22) Дата подачи заявки  
**2014.04.22**

---

### (54) ПРОИЗВОДНОЕ ВАНКОМИЦИНА, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

---

(31) 2013103615770

(56) LI, Lei; "Research on the Design and Synthesis of Vancomycin Derivatives as New Antibiotics", MASTER'S DISSERTATION OF NANJING UNIVERSITY OF TECHNOLOGY, [on-line]: <URL: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Thesis\\_Y2254059.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Thesis_Y2254059.aspx)>, retrieved from Wanfang Data Knowledge Service Platform, 2013, pages 10-13, section 1.2.3, page 18, section 2.2, page 19, section 2.3, figures 2-3, page 23, figures 3-6, compound 15, and pages 33-34, section 3.3.15

(32) 2013.08.19

LI, Lei; "Research on the Design and Synthesis of Vancomycin Derivatives as New Antibiotics", MASTER'S DISSERTATION OF NANJING UNIVERSITY OF TECHNOLOGY, retrieved from Wanfang Data Knowledge Service Platform, [on-line]: <URL: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Thesis\\_Y2254059.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Thesis_Y2254059.aspx)>, 2013, pages 10-13, section 1.2.3, page 18, section 2.2, page 19, section 2.3, figures 2-3, page 23, figures 3-6, compound 15, and pages 33-34, section 3.3.15

(33) CN

CN-A-1119649

(43) 2016.06.30

(86) PCT/CN2014/075905

(87) WO 2015/024389 2015.02.26

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**АСЕСИС ФАРМА ИНК. (CN)**

(72) Изобретатель:

**ГЭ Минь (CN)**

(74) Представитель:

**Харин А.В., Котов И.О., Буре Н.Н.  
(RU)**

(57) В изобретении предложено производное ванкомицина, способ его получения и его применение. Производное ванкомицина по настоящему изобретению получают путем введения глицератной группировки между производным ванкомицина и жирорастворимой модифицирующей группой, и оно обладает пониженной жирорастворимостью и улучшенной водорастворимостью, что, таким образом, уменьшает побочный эффект со стороны сердечно-сосудистой системы.

B1

029855

029855  
B1

### Область изобретения

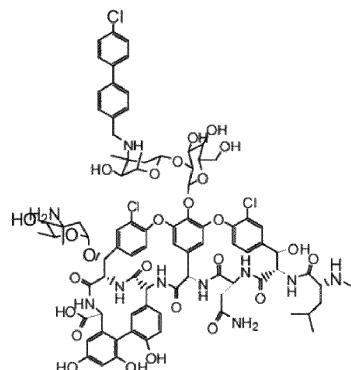
Изобретение относится к производным ванкомицина и к способам их получения.

### Предшествующий уровень техники

После клинического применения пенициллина в 1940 г. разработаны тысячи антибиотиков, и сотни из них также широко применяют в клинической практике. В 2006 г. среди 500 наиболее продаваемых лекарственных средств было 77 антиинфекционных лекарственных средств, которые относились к первой из 19 категорий лекарственных средств. Благодаря широкому применению антибиотиков в клинической практике у бактерий постепенно развилась лекарственная резистентность, вследствие чего все больше и больше антибиотиков постепенно теряет свою эффективность.

Ванкомицин представляет собой гликопептидный антибиотик, продуцируемый штаммом *Streptomyces orientalis*. Он был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA - от англ. Food and Drug Administration) США для клинического применения в 1958 г., эффективен, в основном, против грамположительных бактерий, обладает сильной антибактериальной активностью и даже рассматривался как последняя оборонительная линия против бактериальных инфекций для человека. До 1990-х годов, то есть после применения ванкомицина по меньшей мере в течение 40 лет, были обнаружены бактерии, резистентные к ванкомицину, что вызвало панику в области медицины. Поэтому существует неотложная необходимость в открытии и модификации антибиотиков.

В процессе модификации ванкомицина в течение длительного периода времени ученые компании Eli Lilly в WO 9630401A1 обнаружили, что введение алифатической или ароматической цепи в полисахаридную группировку таких соединений может значительно повысить их активность, и даже показывает очень высокое ингибиторное действие в отношении бактерий, резистентных к лекарственным средствам, например, оритаванцин, показанный следующей формулой:



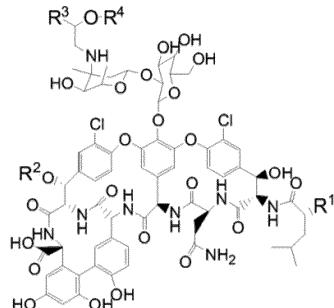
В публикации "Synthesis of Vancomycin from the Aglycon" J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 1237-1244 продемонстрировано, что производные ванкомицина, модифицированные длинной цепью, проявляют двойные механизмы действия в процессе лизиса бактериальных клеток: кроме исходного механизма связывания полипептидной группировки, полисахаридная группировка способна ингибировать гликозилтрансферазу, вовлеченнную в процесс синтеза клеточной стенки. Эти два механизма комплементарны друг другу, вследствие чего достигается цель значительного усиления активности.

Тем не менее, при введении алифатических и ароматических цепей значительно повышается жирорастворимость (LogP) таких новых соединений, и, следовательно, усиливается связывание с ионными каналами, а также токсические и побочные действия на сердечнососудистую систему, что может быть неблагоприятным для сердечнососудистой системы.

### Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении предложены производные ванкомицина и способы получения этих производных, обладающих эффективно повышенной водорастворимостью и пониженной жирорастворимостью, за счет чего решается проблема, обусловленная их высокой жирорастворимостью.

В частности, предложены соединения, имеющие следующую формулу:



(I)

где  $R^1$  представляет собой  $-NHCH_3$  или  $-NH_2$ ;

$R^2$  представляет собой Н или 4-эпиванкозаминил;

$R^3$  представляет собой  $-(R/S)COOR^a$ ,  $R^a$  представляет собой Н или  $C_1-C_{20}$ -алкил;

$R^4$  представляет собой  $C_1-C_{20}$ -алкил или  $(C_1-C_{20}$ -алкил)- $R^5$  и

$R^5$  имеет структуру из перечисленных ниже:

(а) незамещенный  $C_5-C_{12}$ -арил или монозамещенный  $C_5-C_{12}$ -арил, где заместитель независимо предст-авляет собой:

(II) галоген,

(V)  $C_1-C_{20}$ -алкил;

(б) следующую структуру:



где  $r$  равно 1;

$Z$  представляет собой одинарную связь,

$R^8$  независимо представляет собой незамещенный или замещенный галогеном фенил.

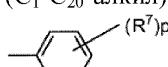
В частном случае осуществления изобретения предложено производное ванкомицина, как показано в формуле (I), где

$R^1$  представляет собой  $-NHCH_3$  или  $-NH_2$ ;

$R^2$  представляет собой Н или 4-эпиванкозаминил;

$R^3$  представляет собой  $-(R/S)COOR^a$ , где  $R^a$  представляет собой Н или  $C_1-C_{20}$ -алкил;

$R^4$  представляет собой  $C_1-C_{20}$ -алкил или  $(C_1-C_{20}$ -алкил)- $R^5$ ; где  $R^5$  имеет следующую структуру:



$p$  равно 1, где  $R^7$  независимо представляет собой следующую группу:

(I) водород,

(III) галоген,

(VI)  $C_1-C_{20}$ -алкил.

В еще одном частном случае осуществления изобретения предложено производное ванкомицина, как показано в формуле (I), где

$R^1$  представляет собой  $-NHCH_3$  или  $-NH_2$ ;

$R^2$  представляет собой Н или 4-эпи-ванкозаминил;

$R^3$  представляет собой  $-(R/S)COOR^a$ , где  $R^a$  представляет собой Н или  $C_1-C_{20}$ -алкил;

$R^4$  представляет собой  $C_1-C_{20}$ -алкил.

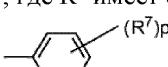
В еще одном частном случае осуществления изобретения предложено производное ванкомицина, как показано в формуле (I), где

$R^1$  представляет собой  $-NHCH_3$  или  $-NH_2$ ;

$R^2$  представляет собой Н или 4-эпи-ванкозаминил;

$R^3$  представляет собой  $-(R/S)COOR^a$ , где  $R^a$  представляет собой Н или  $C_1-C_{20}$ -алкил;

$R^4$  представляет собой  $(C_1-C_{20}$ -алкил)- $R^5$ , где  $R^5$  имеет следующую структуру:



$p$  равно 1, где  $R^7$  независимо представляет собой следующую группу:

(I) водород,

(III) галоген,

(VI)  $C_1-C_{20}$ -алкил.

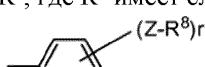
В еще одном частном случае осуществления изобретения предложено производное ванкомицина, как показано в формуле (I), где

$R^1$  представляет собой  $-NHCH_3$  или  $-NH_2$ ;

$R^2$  представляет собой Н или 4-эпи-ванкозаминил;

$R^3$  представляет собой  $-(R/S)COOR^a$ , где  $R^a$  представляет собой Н или  $C_1-C_{20}$ -алкил;

$R^4$  представляет собой  $(C_1-C_{20}$ -алкил)- $R^5$ , где  $R^5$  имеет следующую структуру:



где  $r$  равно 1;

$Z$  представляет собой одинарную связь,

$R^8$  независимо представляет собой незамещенный или замещенный галогеном фенил.

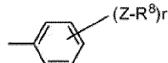
В еще одном частном случае осуществления изобретения предложено производное ванкомицина, как показано в формуле (I), где

$R^1$  представляет собой  $-NHCH_3$  или  $-NH_2$ ;

$R^2$  представляет собой H или 4-эпи-ванкозаминил;

$R^3$  представляет собой -(R/S)COOR<sup>a</sup>, где R<sup>a</sup> представляет собой H;

$R^4$  представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-алкил)-R<sup>5</sup>, где R<sup>5</sup> имеет следующую структуру:



где r равно 1;

Z представляет собой одинарную связь,

R<sup>8</sup> независимо представляет собой незамещенный или замещенный галогеном фенил.

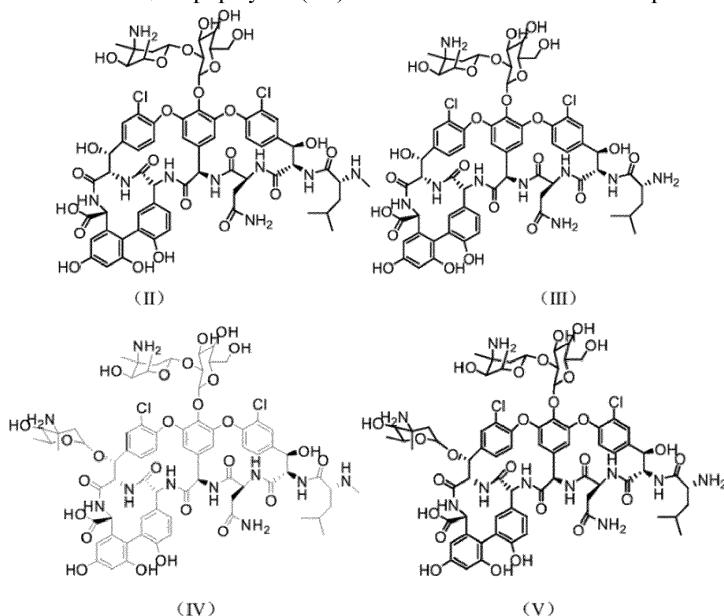
Предложен лекарственный препарат, содержащий соединение формулы (I) или его клинически приемлемую соль, и полезный для лечения инфекции, вызванной грамположительными бактериями или ванкомицин-резистентными бактериями.

Предложен способ получения производных ванкомицина, в котором продукт получают в результате реакции восстановления ванкомицина или его аналога и соединения формулы



восстанавливающим агентом в полярном растворителе с последующим гидролизом, и, если R<sup>a</sup> представляет собой H в формуле, продукт получают непосредственно после восстановления без последующего гидролиза;

ванкомицин и его аналог представляют собой ванкомицин формулы (II), норванкомицин формулы (III), 4-эпиванкозаминилванкомицин формулы (IV) или 4-эпиванкозаминилнорванкомицин формулы (V):



M представляет собой щелочной металл или щелочноземельный металл;

$R^3$  представляет собой -(R/S)COOR<sup>a</sup>, и R<sup>a</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-алкил;

$R^4$  представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-алкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-алкил)-R<sup>5</sup>, и R<sup>5</sup> имеет следующую структуру:

(a) незамещенный C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-арил, или монозамещенный C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-арил, где заместитель независимо представляет собой:

(II) галоген,

(V) C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-алкил;

(б) следующую структуру:

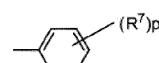


где r равно 1;

Z представляет собой одинарную связь,

R<sup>8</sup> независимо представляет собой незамещенный или замещенный галогеном фенил.

В частном случае осуществления способа получения производных ванкомицина R<sup>5</sup> имеет следующую структуру:



p равно 1, где R<sup>7</sup> независимо представляет собой следующую группу;

(I) водород,

(III) галоген,

(VI) C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-алкил.

Полярный растворитель представляет собой метанол, этанол, изопропанол, трет-бутанол, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид; температура составляет от 0 до 80°C; восстанавливающий агент представляет собой борогидрид натрия, борогидрид калия, боран или комплекс, содержащий боран, цианоборогидрид натрия, цианоборогидрид калия,

триацетоксиборогидрид натрия, триацетоксиборогидрид калия; эквивалентное отношение ванкомицина к восстанавливающему агенту составляет 1:0,8-5,0.

Настоящее изобретение подробно описано следующим образом:

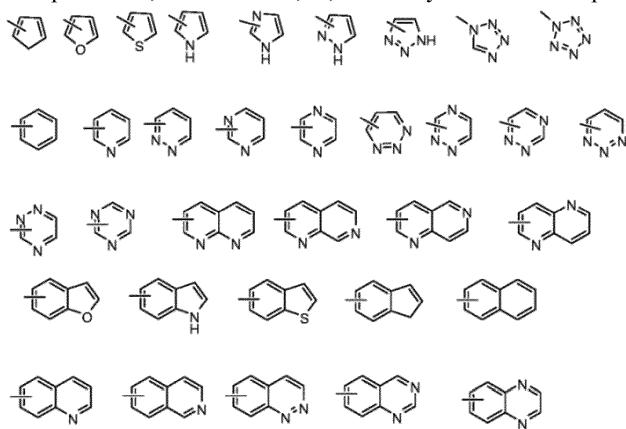
Если не указано иное, при использовании в настоящем документе галоген относится к фтору, хлору, брому, йоду, представленному как X.

Если не указано иное, при использовании в настоящем документе C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-алкил относится к C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-углеводородному радикалу, который является нормальным, вторичным, третичным или циклическим и содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 атомов углерода, и примеры которого включают, не ограничиваясь, следующие структуры: -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(C<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, циклопропил, циклобутил, циклопропилметил, циклопентил, циклобутилметил, 1-циклопропил-1-этил, 2-циклопропил-1-ил, циклогексил, циклопентилметил, 1-циклобутил-1-этил, 2-циклобутил-1-этил, 1-циклопропил-1-пропил, 2-циклопропил-1-пропил, 3-циклопропил-1-пропил, 2-циклопропил-2-пропил и 1-циклопропил-2-пропил.

Если не указано иное, при использовании в настоящем документе C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкенил относится к C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкеновому радикалу, который является нормальным, вторичным, третичным или циклическим и содержит 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомов углерода, и примеры которого включают, не ограничиваясь, -CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -C(=CH<sub>2</sub>)(CH<sub>3</sub>), -CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(=CH<sub>2</sub>)(CH<sub>3</sub>), -C(=CH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CHCH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -C(=CH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH=CHCH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 1-циклопент-1-енил, 1-циклопент-2-енил, 1-циклопент-3-енил, 1-циклогекс-1-енил, 1-циклогекс-2-енил и 1-циклогекс-3-енил.

Если не указано иное, при использовании в настоящем документе C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкинил относится к C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкиновому радикалу, который является нормальным, вторичным, третичным или циклическим и содержит 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомов углерода, и примеры которого включают -CCH, -CCCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CCH, -CCCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CCCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CCCH, -CH(CH<sub>3</sub>)CCH, CCCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CCCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CCCH<sub>3</sub> и -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CCH.

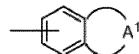
Если не указано иное, при использовании в настоящем документе C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-арил включает, не ограничиваясь, ароматическое кольцо, содержащее 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомов углерода, или ароматическое кольцо, содержащее гетероатомы, такие как O, N, S и тому подобные. Примерами являются:



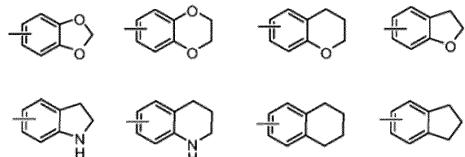
Соли включают те соли, которые образованы с подходящими анионами, такими как анионы, образованные от неорганических или органических кислот. Подходящие кислоты включают те кислоты, которые являются достаточно кислыми для образования устойчивых солей, предпочтительно кислоты низкой токсичности. Например, соли по настоящему изобретению могут быть образованы путем присоединения кислоты с некоторыми неорганическими или органическими кислотами (такими как HF, HCl, HBr, HI, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) или путем присоединения органических сульфокислот или органических карбоновых кислот с основными центрами (обычно амин). Органические сульфокислоты включают C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub>-арилсульфоновую кислоту, C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub>-гетероарилсульфоновую кислоту и C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub>-алкилсульфоновую кислоту, например, фенилсульфоновую кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, н-

пропилсульфоновую кислоту, изопропилсульфоновую кислоту, н-бутилсульфоновую кислоту, вторизобутилсульфоновую кислоту, трет-бутилсульфоновую кислоту, пентилсульфоновую кислоту и гексилсульфоновую кислоту. Примеры органических карбоновых кислот включают  $C_6$ - $C_{16}$ -арилкарбоновую кислоту,  $C_4$ - $C_{16}$ -гетероарилкарбоновую кислоту и  $C_1$ - $C_{16}$ -алкилкарбоновую кислоту, например, уксусную кислоту, гликолевую кислоту, молочную кислоту, пировиноградную кислоту, малоновую кислоту, глутаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, фумаровую кислоту, янтарную кислоту, яблочную кислоту, малеиновую кислоту, гидроксималеиновую кислоту, бензойную кислоту, гидроксибензойную кислоту, фенилуксусную кислоту, коричную кислоту, салициловую кислоту и 2-феноксибензойную кислоту. Соли также включают соли присоединения соединений по настоящему изобретению с одной или более чем одной аминокислотой. Подходят многие аминокислоты, в частности, встречающиеся в природе в качестве компонентов белков, и, тем не менее, обычно те, которые содержат основную или кислотную группу на боковой цепи (например, лизин, аргинин или глутаминовая кислота), или те, которые содержат нейтральную группу (например, глицин, серин, треонин, аланин, изолейцин или лейцин). Эти соли, как правило, биологически совместимы или фармацевтически приемлемы, или нетоксичны, в частности, для млекопитающих. Соли соединений по настоящему изобретению могут находиться в кристаллической или аморфной форме.

Если не указано иное, при использовании в настоящем документе



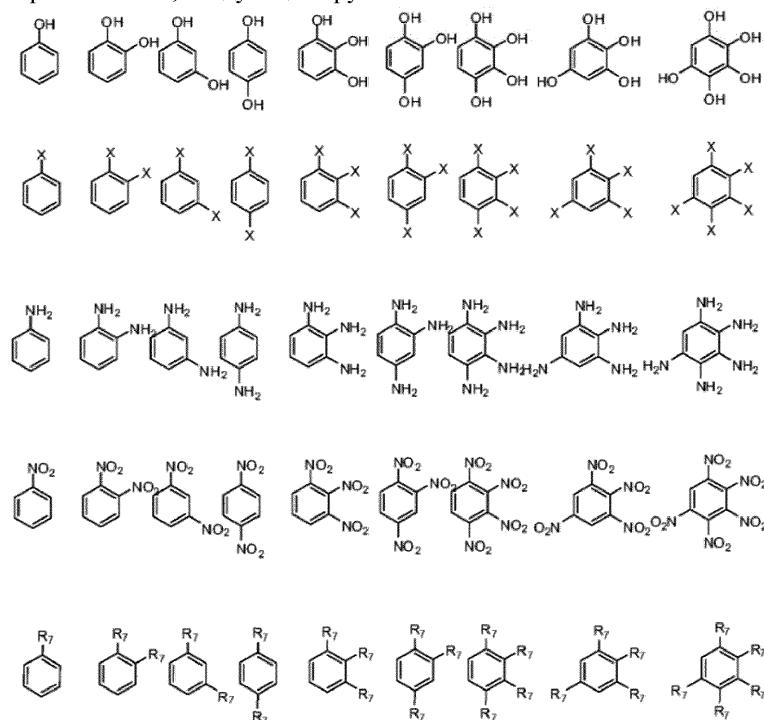
включает, не ограничиваясь, следующие группы:



Если не указано иное, при использовании в настоящем документе

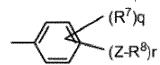


включает, не ограничиваясь, следующие группы:

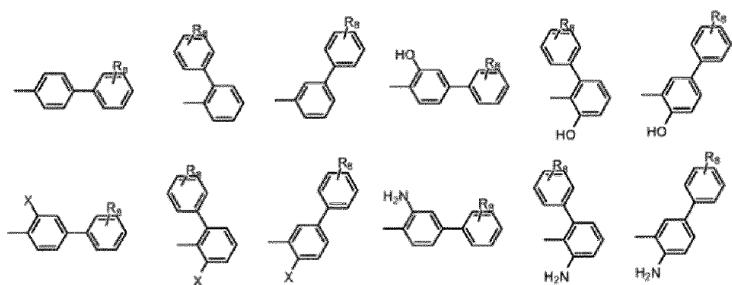


$R^7$  представляет собой  $C_{1-12}$ алкил или  $C_{1-12}$ алкоксил.

Если не указано иное, при использовании в настоящем документе



включает, не ограничиваясь, следующие группы;



где R<sup>8</sup> независимо представляет собой:

- (I) C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-арил,
- (II) C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-гетероарил,

(III) фенил, незамещенный или замещенный заместителями в количестве от 1 до 5, независимо выбранными из:

- (а) водорода,
- (б) гидроксила,
- (в) галогена,
- (г) нитро-,
- (д) амино-,
- (е) C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-алкила.

Полезные действия:

(1) В настоящем изобретении предложена группа соединений, где глицератная группировка введена между производным ванкомицина и жирорастворимой модифицирующей группой, в результате чего получают соединения, обладающие свойством высокой водорастворимости, подобной водорастворимости аминокислот, и, таким образом, эффективно повышают водорастворимость и понижают жирорастворимость соединений, в результате чего решается проблема, обусловленная высокой жирорастворимостью, и уменьшаются побочные действия на сердечнососудистую систему после включения в лекарственный препарат.

(2) В настоящем изобретении предложена группа соединений, большинство из которых проявляют различные степени ингибиторной активности в отношении ванкомицин-чувствительных бактерий, где алифатические длинноцепочечные и замещенные дифенильные производные обладают более высокой ингибиторной активностью по сравнению с ванкомицином, что является положительным в лечении инфекций ванкомицин-резистентных бактерий.

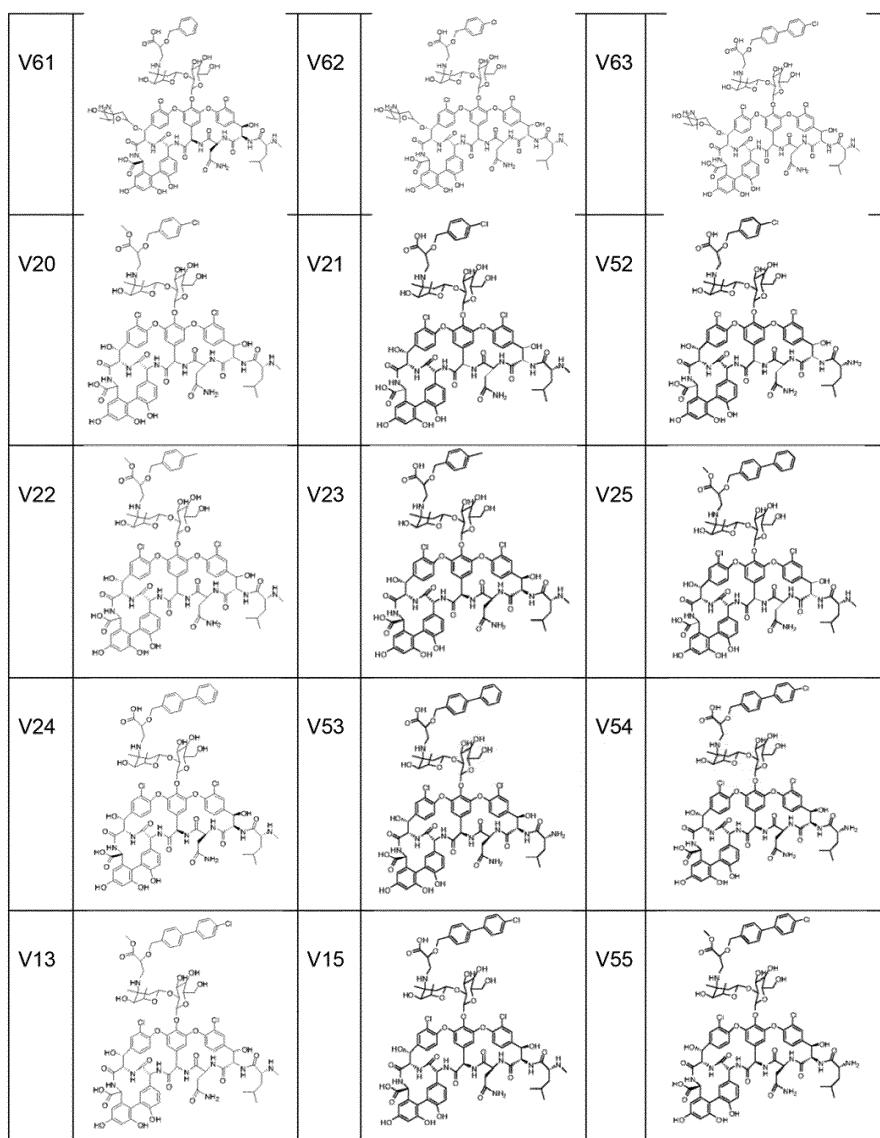
#### Подробное описание изобретения

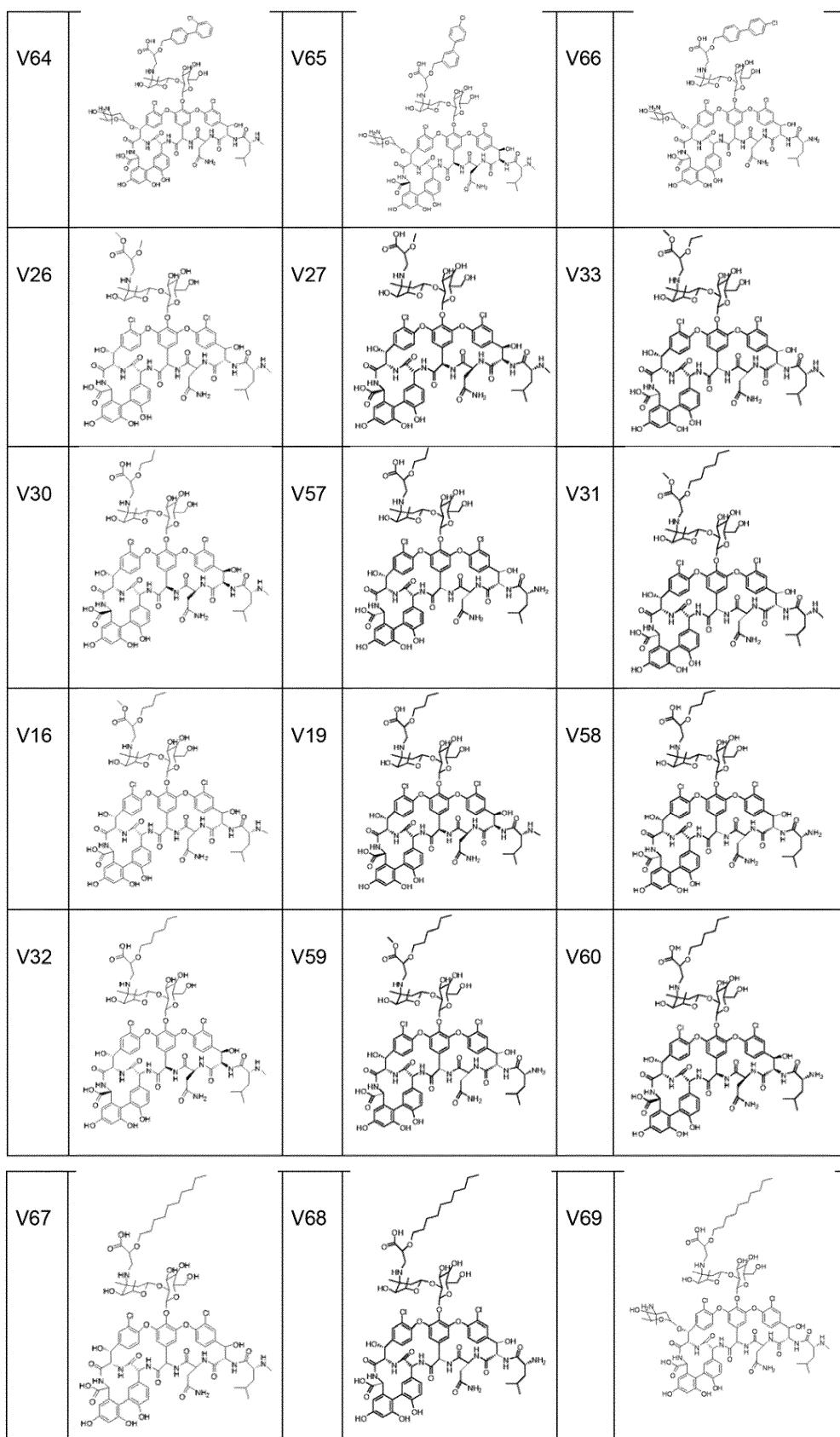
##### Анализ активности *in vitro*

Соединение формулы 1 по настоящему изобретению или его клинически приемлемая соль предназначены для применения в лечении случаев инфекции, вызванной грамположительными бактериями или ванкомицин-резистентными бактериями. Для проверки активности группу соединений по настоящему изобретению предпочтительно подвергали анализу активности *in vitro* (табл. 1).

Таблица 1. Соединения формулы (1)

No.	Структура	No.	Структура	No.	Структура
V9		V11		V51	





Анализ активности *in vitro* проводили в соответствии с Микробиологической идентификацией антибиотиков, приложение XIA, том II, Китайская фармакопея 2010. В качестве тест-штаммов были выбраны ванкомицин-чувствительные штаммы *Staphylococcus aureus* (Newman и Mu 50), и в качестве культуральной среды был выбран триптиказо-соевый бульон. Анализ на минимальную ингибитирующую концентрацию (МИК) проводили следующим образом: тестируемое соединение растворяли в N,N-

диметилформамиде для приготовления базового раствора концентрации 1,28 мг/мл, базовый раствор разводили культуральной средой до исходной концентрации 1,28 мкг/мл, которую впоследствии разводили до половины для приготовления тест-растворов концентрации от 64 мкг/мл до 0,125 мкг/мл, и анализ проводили в соответствии с чашечным методом подсчета, Микробиологическая идентификация антибиотиков, приложение XIA, том II, Китайская фармакопея 2010, где ванкомицин и холостую пробу использовали в качестве контролей. Результаты анализа активности *in vitro* соединений формулы (I) приведены в табл. 2.

Таблица 2. Значения МИК (мкг/мл)

Тест-штаммы Соединения	<i>Staphylococcus aureus</i>	
	Newman	Mu50
V9	8	32
V11	8	32
V13	меньше 0,125	2
V15	меньше 0,125	2
V16	16	64
V19	64	больше 128
V20	меньше 0,125	2
V21	меньше 0,125	2
V22	2	8
V23	2	8
V24	4	8
V25	4	8
V26	16	64
V27	16	64
V30	4	16
V31	2	8
V32	2	8
V33	16	64
V51	8	32
V52	меньше 0,125	2
V53	меньше 0,125	2
V54	меньше 0,125	2
V55	меньше 0,125	2
V57	4	16
V58	64	больше 128
V59	2	8
V60	2	8
V61	4	8
V62	4	8
V63	меньше 0,125	2
V64	меньше 0,125	2
V65	меньше 0,125	2
V66	меньше 0,125	2
V67	2	4
V68	4	8
V69	2	8
ДМСО	больше 128	больше 128
Ванкомицин	2	8

Из результатов видно, что каждая группа соединений проявляла различные степени антибактериальной активности против ванкомицин-чувствительных штаммов *Staphylococcus aureus*. С повышением жирорастворимости группы R<sup>5</sup> существует тенденция усиления ингибиторной активности соединений в отношении бактерий.

#### Тест на растворимость соединений

Тест на растворимость каждого соединения проводили в соответствии с руководством Общих примечаний, том II, Китайская фармакопея 2005: взвешивают тонкоизмельченное порошкообразное соединение, помещают соединение в различные объемы воды, энергично перемешивают в течение 30 с с интервалом 5 мин; наблюдают свойства растворимости в течение 30 мин и получают диапазон растворимости соединения, где весь диапазон данных растворимости измеряют при температуре 25°C. Растворимость ванкомицина и его аналогов приведена в табл. 3.

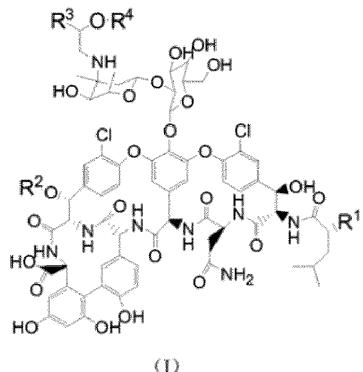
Таблица 3. Растворимость соединений в воде

Соединения	Растворимость в воде (мг/мл)
Ванкомицин	больше или равно 100
Оритаванцин	меньше 0,1 (данные из US 2010/045201)
V9	меньше 0,1
V11	50-60
V13	50-60
V15	больше или равно 60
V16	больше или равно 60
V19	50-60
V20	меньше 5
V21	больше 8
V22	меньше 5
V23	больше 8
V24	больше 10
V25	меньше 5
V26	4,5
V27	20
V30	4
V31	меньше 1
V32	50-60
V33	5
V51	20
V52	20
V53	20
V54	15-20
V55	3
V57	больше 60
V58	50-60
V59	меньше 10
V60	больше 20
V61	20
V62	5-20
V63	5-20
V64	5-20
V65	5-20
V66	5-20
V67	5-10
V68	5-10
V69	5-10

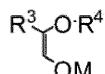
Из данных по растворимости видно, что после введения глицератной группировки в структуру соединения, его растворимость в воде повышается на 1-2 порядка величины по сравнению с ортаванцином. Этот результат демонстрирует, что глицератная группировка играет решающую роль в повышении растворимости в воде.

### Способ получения

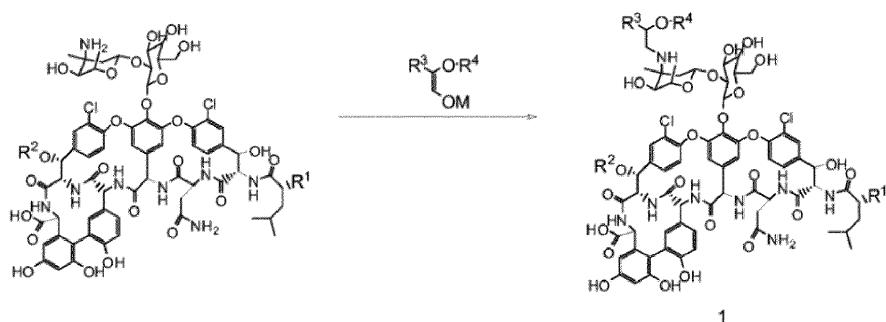
Предложен способ получения, представляющий собой способ получения производного ванкомицина по любому из пп.1-5 формулы изобретения:



и в котором продукт получают в результате реакции восстановления ванкомицина или его аналога и соединения формулы

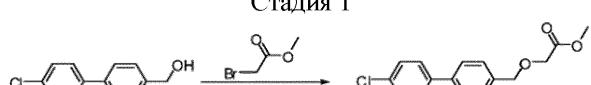
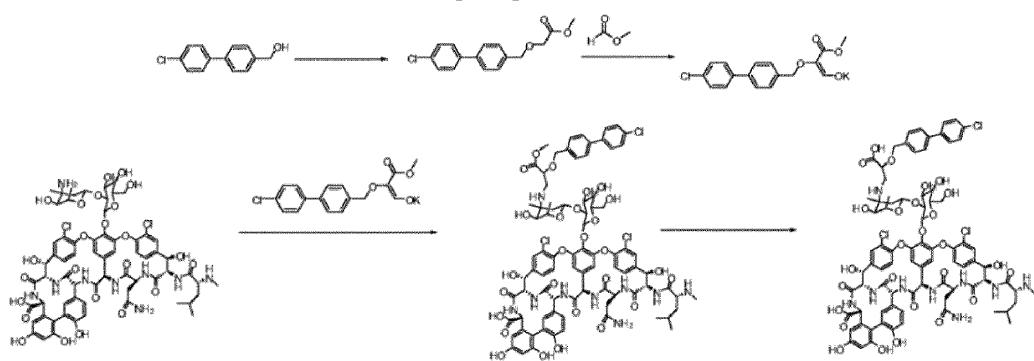


восстанавливающим агентом в полярном растворителе с последующим гидролизом, и, если  $R^3$  представляет собой  $H$  в формуле, продукт получают непосредственно после восстановления без последующего гидролиза; конкретно реакцию проводят следующим образом:



Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано приведенными ниже примерами, которые не следует рассматривать как ограничивающие настоящее изобретение.

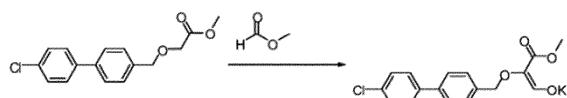
#### Пример 1



В одногорлую колбу вместимостью 500 мл вносили 2,19 г гидрида натрия, суспендировали в 100 мл  $N,N$ -диметилформамида, охлаждали до 0-5°C в атмосфере азота. 10,0 г 4-хлорфенилбензилового спирта растворяли в 100 мл  $N,N$ -диметилформамида и медленно добавляли по каплям к реакционному раствору, и после добавления реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч с последующим добавлением 7,6 г

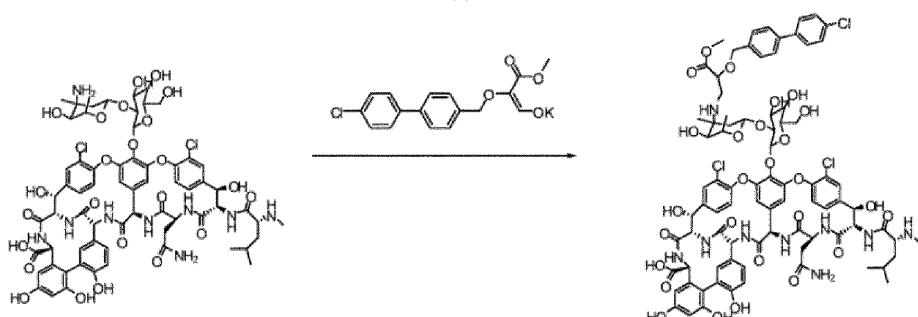
этилбромацетата, и после добавления температуру поднимали до 35-40°C в течение ночи, и после завершения реакции, в соответствии с показаниями тонкослойной хроматографии (ТСХ), реакционную смесь выливали в 1 л ледяной воды и добавляли 500 мл этилацетата для экстракции. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, а затем концентрировали до сухого состояния с помощью роторного испарителя с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке, элюируя смесью 10% этилацетат/петролейный эфир, с получением 11,0 г маслянистой жидкости с выходом 83,0%.

#### Стадия 2



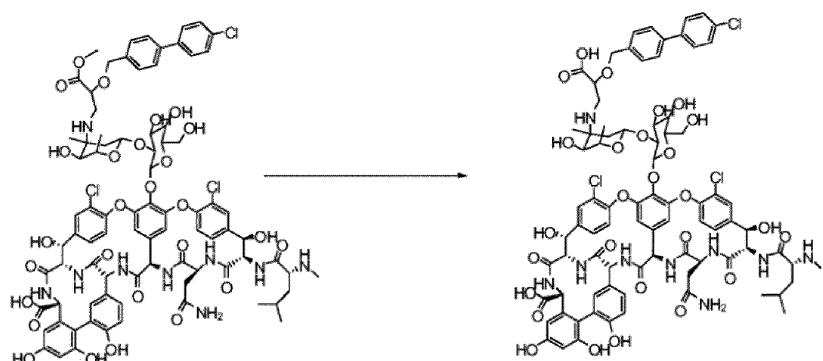
В одногорлую колбу вместимостью 100 мл вносили 2,5 г трет-бутоксида калия, диспергировали с 15 мл диэтилового эфира. В атмосфере азота медленно добавляли раствор 5,9 г продукта, полученного на предыдущей стадии, в 2,2 мл метилформиата. Реакционный раствор оставляли реагировать при комнатной температуре в течение ночи, и после завершения реакции, в соответствии споказаниями ТСХ, добавляли 50 мл диэтилового эфира и перемешивали в течение 0,5 часа с последующим фильтрованием с отсасыванием. Фильтрационный кек высушивали при пониженном давлении с получением 5,6 г белого твердого вещества.

#### Стадия 3



В одногорлую колбу вместимостью 100 мл вносили 743 мг ванкомицина, который растворяли в 40 мл N,N-диметилформамида при 80°C. Добавляли 214 мг продукта, полученного на предыдущей стадии, с последующим добавлением 63 мг цианоборогидрида натрия порциями, и после добавления реакцию проводили в течение 2 ч. Добавляли 1 мл уксусной кислоты и перемешивали в течение 0,5 ч, реакционную смесь наливали в 50 мл диэтилового эфира, после чего твердое вещество выпадало в осадок. Проводили фильтрование с отсасыванием, фильтрационный кек перемешивали/промывали 40 мл смеси растворителей метанола и диэтилового эфира (1:3) с последующим фильтрованием с отсасыванием. Полученный таким образом неочищенный продукт выделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с получением 100 мг продукта. Масс-спектроскопия (МС) m/e 1750,4, 1751,4, 1752,4 (M+1).

#### Стадия 4

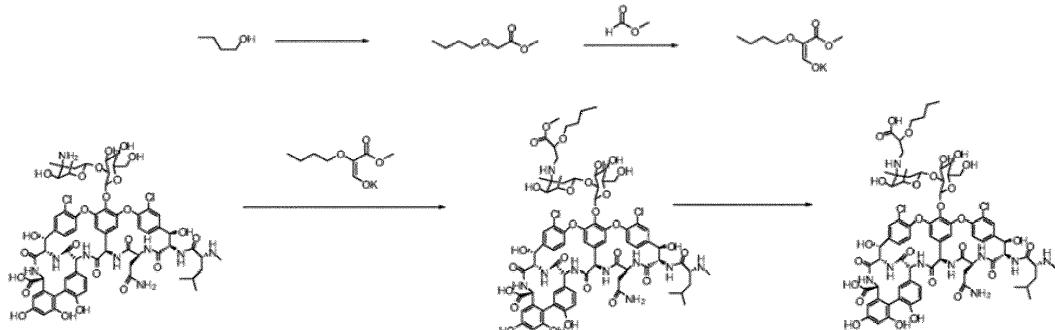


30 мг продукта, полученного на предыдущей стадии, растворяли в смеси растворителей 3 мл тетрагидрофурана и 3 мл воды. Добавляли 4,6 мг гидроксида лития при перемешивании, реакционный раствор перемешивали в течение 4 ч, добавляли 18 мг уксусной кислоты для остановки реакции, органический растворитель удаляли с помощью роторного испарителя. В результате очистки препаративной ВЭЖХ получали 9,7 мг продукта, МС m/e 1736,5, 1738,5, 1739,5 (M+1).

#### Пример 2

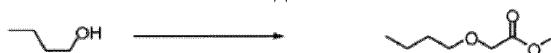
Соединения V9, V11, V13, V15, V20, V21, V22, V23, V24, V25, V55, V61 и тому подобные были получены в соответствии со способом описанным в примере 1.

## Пример 3



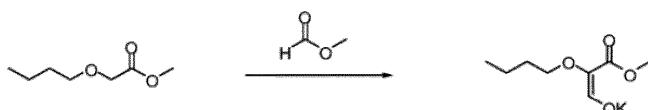
## Методика синтеза

## Стадия 1



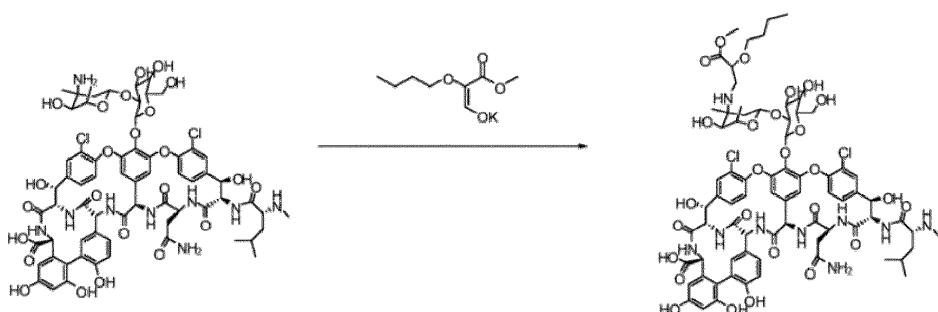
В одногорлую колбу вместимостью 100 мл вносили 20 мл н-бутанола, добавляли 1,80 г кусочков натрия в бане лед-вода, и после добавления смесь нагревали с обратным холодильником до растворения твердого вещества, охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10,0 г этилбромацетата, после чего температуру поднимали до 40–50°C, перемешивали в течение ночи, и после завершения реакции, в соответствии с показаниями ТСХ, добавляли 100 мл диэтилового эфира. Смесь промывали 50 воды три раза, органическую фазу высушивали с помощью роторного испарителя при пониженном давлении с получением 9,1 г маслянистой жидкости, которую использовали непосредственно в следующей стадии.

## Стадия 2



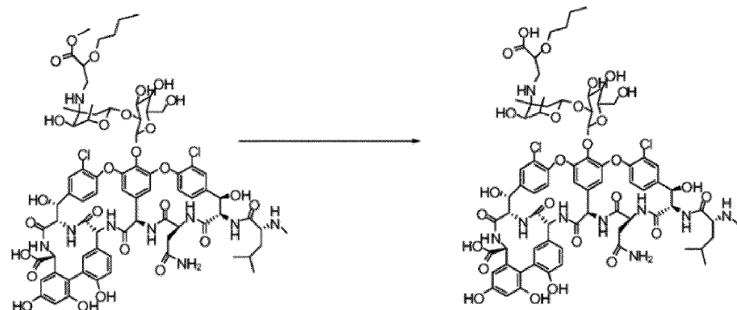
В одногорлую колбу вместимостью 100 мл вносили 2,5 г трет-бутоксида калия, диспергировали 15 мл диэтилового эфира, в атмосфере азота медленно добавляли раствор 3,0 г продукта, полученного на предшествующей стадии, в 2,2 мл метилформиата. Реакционный раствор оставляли реагировать при комнатной температуре в течение ночи, и после завершения реакции, в соответствии с показаниями ТСХ, добавляли 50 мл диэтилового эфира и перемешивали в течение 0,5 часа с последующим фильтрованием с отсасыванием. Фильтрационный кек высушивали при пониженном давлении с получением 2,9 г белого твердого вещества.

## Стадия 3



В одногорлую колбу вместимостью 250 мл вносили 1,48 г ванкомицина, который растворяли в 80 мл N,N-диметилформамида при 80°C. Добавляли 276 мг продукта, полученного на предшествующей стадии, с последующим добавлением 126 мг цианоборогидрида натрия порциями, и после добавления реакцию проводили в течение 2 ч. Добавляли 5 мл уксусной кислоты и перемешивали в течение 0,5 ч. Реакционный раствор выливали в 100 мл диэтилового эфира, при этом твердое вещество выпадало в осадок. Проводили фильтрование с отсасыванием, фильтрационный кек перемешивали/промывали 40 мл смеси растворителей метанола и диэтилового эфира (1:3) с последующим фильтрованием с отсасыванием. Полученный таким образом неочищенный продукт выделяли препаративной ВЭЖХ с получением 56 мг продукта. МС m/e 1606,5, 1607,5, 1608,5 (M+1).

## Стадия 4

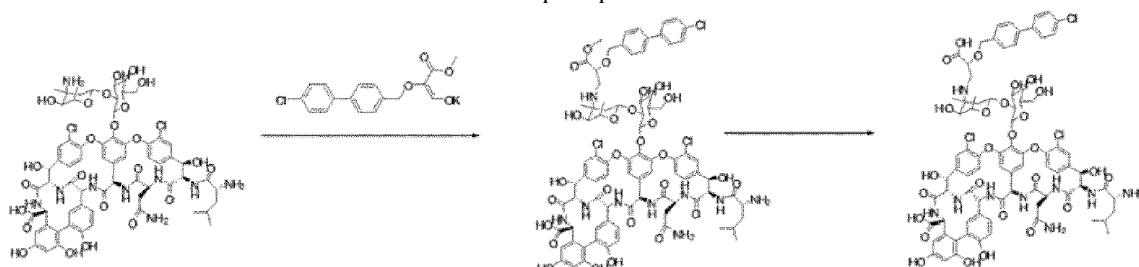


30 мг продукта, полученного на предыдущей стадии, растворяли в смеси растворителей 3 мл тетрагидрофурана и 3 мл воды. Добавляли 7,8 мг гидроксида лития при перемешивании, реакционный раствор перемешивали в течение 4 ч. Добавляли 18 мг уксусной кислоты для остановки реакции, органический растворитель удаляли с помощью роторного испарителя, в результате очистки препаративной ВЭЖХ получали 5,0 мг продукта. МС m/e 1592,2, 1593,2 (M+1).

## Пример 4

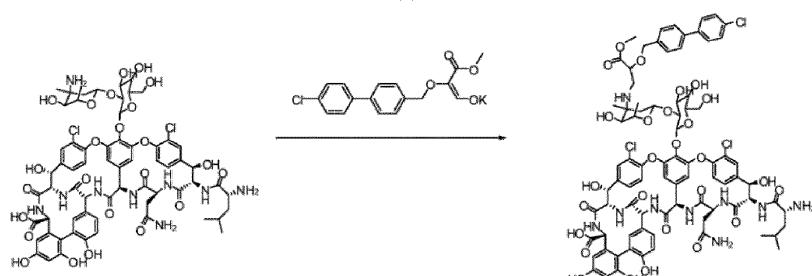
Соединения V16, V19, V26, V27, V30, V31, V32, V33, V67, V68 и тому подобные были получены в соответствии со способом, описанным в примере 1.

## Пример 5



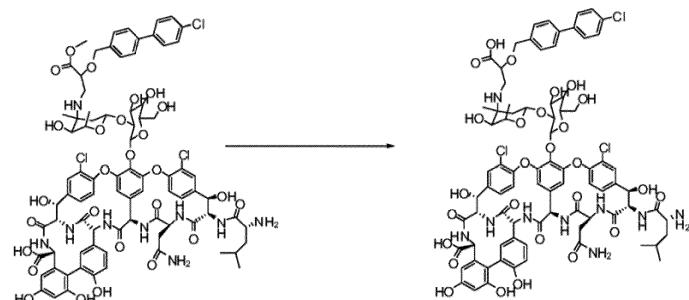
## Методика синтеза

## Стадия 1



В одногорлую колбу вместимостью 250 мл вносили 1,5 г норванкомицина, который растворяли в 80 мл N,N-диметилформамида при 80°C. Добавляли 250 мг продукта, полученного на стадии 2 примера 1, с последующим добавлением 130 мг цианоборогидрида натрия порциями, и после добавления реакцию проводили в течение 2 ч. Добавляли 5 мл уксусной кислоты и перемешивали в течение 0,5 ч. Реакционный раствор выливали в 100 мл диэтилового эфира, при этом твердое вещество выпадало в осадок. Продвигали фильтрование с отсасыванием, фильтрационный кек перемешивали/промывали 40 мл смеси растворителей метанола и диэтилового эфира (1:3) с последующим фильтрованием с отсасыванием, полученный таким образом неочищенный продукт выделяли препаративной ВЭЖХ с получением 15 мг продукта. МС m/e 1736,5, 1737,5, 1738,5 (M+1).

## Стадия 2

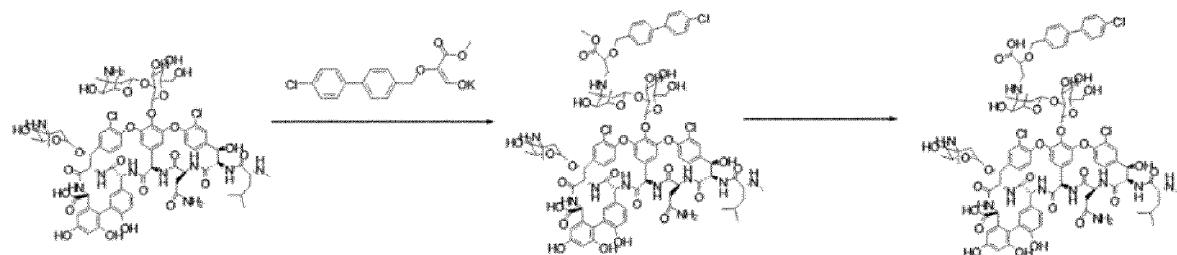


5 мг продукта, полученного на предыдущей стадии, растворяли в смеси растворителей 1 мл тетрагидрофурана и 1 мл воды. Добавляли 2,0 мг гидроксида лития при перемешивании, реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч, добавляли 10 мг уксусной кислоты для остановки реакции.

Органический растворитель удаляли с помощью роторного испарителя. В результате очистки препаративной ВЭЖХ получали 3,5 мг продукта. МС m/e 1722,5, 1723,5, 1724,5 (M+1).

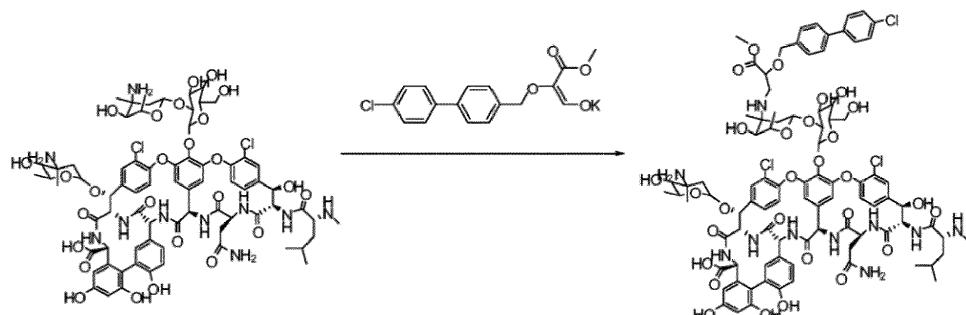
Пример 6. Соединения V51, V52, V53, V54, V55, V57, V58, V59, V60, V68 и тому подобные были получены в соответствии со способом, описанным в примере 1.

### Пример 7



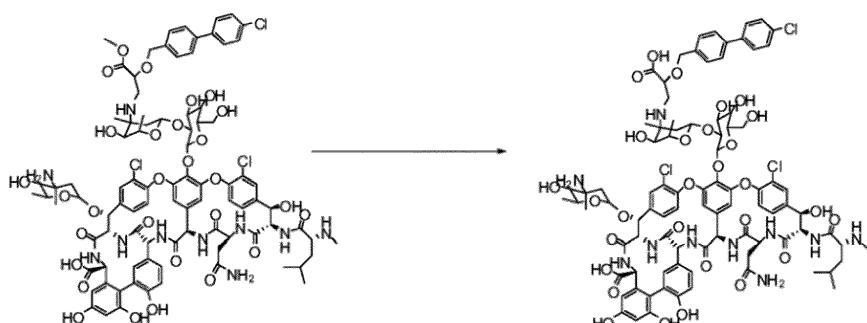
Методика синтеза.

Стадия 1



В одногорлую колбу вместимостью 500 мл вносили 3,1 г 4-епиванкомазинилванкомицина, который растворяли в 150 мл N,N-диметилформамида при 80°C. Добавляли 500 мг продукта, полученного на стадии 2 примера 1, с последующим добавлением 250 мг цианоборогидрида натрия порциями, и после добавления реакцию проводили в течение 2 ч. Добавляли 7 мл уксусной кислоты и перемешивали в течение 0,5 ч. Реакционный раствор выливали в 150 мл диэтилового эфира, при этом твердое вещество выпадало в осадок. Проводили фильтрование с отсасыванием, фильтрационный кек перемешивали/промывали 40 мл смеси растворителей метанола и диэтилового эфира (1:3) с последующим фильтрованием с отсасыванием, полученный таким образом неочищенный продукт выделяли препартивной ВЭЖХ с получением 7,8 мг продукта. МС m/e 1896,5, 1893,5, 1894,5 (M+1).

Стадия 2

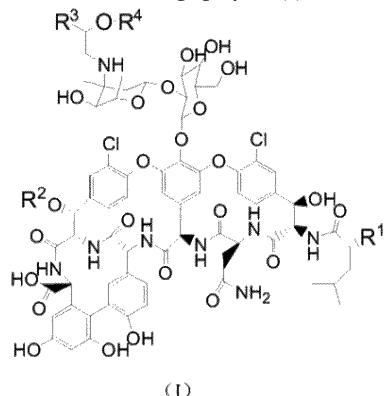


5 мг продукта, полученного на предыдущей стадии, растворяли в смеси растворителей 1 мл тетрагидрофурана и 1 мл воды. Добавляли 2,0 мг гидроксида лития при перемешивании, реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч. Добавляли 10 мг уксусной кислоты для остановки реакции, органический растворитель удаляли с помощью роторного испарителя. В результате очистки препартивной ВЭЖХ получали 1,8 мг продукта. МС m/e 1881,5, 1880,5, 1879,5 (M+1).

Пример 8. Соединения V61, V62, V63, V64, V65, V66, V69 и тому подобные были получены в соответствии со способом, описанным в примере 7.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Производное ванкомицина, как показано в формуле (I)



где  $R^1$  представляет собой  $-NHCH_3$  или  $-NH_2$ ;

$R^2$  представляет собой H или 4-эпиванкозаминил;

$R^3$  представляет собой  $-(R/S)COOR^a$ ; где  $R^a$  представляет собой H или  $C_{1-C_{20}}$ -алкил;

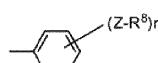
$R^4$  представляет собой  $C_{1-C_{20}}$ -алкил или  $(C_{1-C_{20}}$ -алкил)- $R^5$ ; где  $R^5$  имеет следующую структуру:

(а) незамещенный  $C_{5-C_{12}}$ -арил или монозамещенный  $C_{5-C_{12}}$ -арил, где заместитель независимо пред-  
ставляет собой:

(II) галоген;

(V)  $C_{1-C_{20}}$ -алкил;

(б) следующую структуру:



где r равно 1;

Z представляет собой одинарную связь;

$R^8$  независимо представляет собой незамещенный или замещенный галогеном фенил.

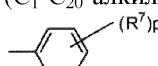
2. Производное ванкомицина по п. 1, где

$R^1$  представляет собой  $-NHCH_3$  или  $-NH_2$ ;

$R^2$  представляет собой H или 4-эпиванкозаминил;

$R^3$  представляет собой  $-(R/S)COOR^a$ ; где  $R^a$  представляет собой H или  $C_{1-C_{20}}$ -алкил;

$R^4$  представляет собой  $C_{1-C_{20}}$ -алкил или  $(C_{1-C_{20}}$ -алкил)- $R^5$ ; где  $R^5$  имеет следующую структуру:



где p равно 1;

$R^7$  независимо представляет собой следующую группу:

(I) водород;

(III) галоген;

(VI)  $C_{1-C_{20}}$ -алкил.

3. Производное ванкомицина по п. 1, где

$R^1$  представляет собой  $-NHCH_3$  или  $-NH_2$ ;

$R^2$  представляет собой H или 4-эпиванкозаминил;

$R^3$  представляет собой  $-(R/S)COOR^a$ ; где  $R^a$  представляет собой H или  $C_{1-C_{20}}$ -алкил;

$R^4$  представляет собой  $C_{1-C_{20}}$ -алкил.

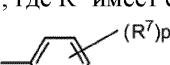
4. Производное ванкомицина по п. 1, где

$R^1$  представляет собой  $-NHCH_3$  или  $-NH_2$ ;

$R^2$  представляет собой H или 4-эпиванкозаминил;

$R^3$  представляет собой  $-(R/S)COOR^a$ ; где  $R^a$  представляет собой H или  $C_{1-C_{20}}$ -алкил;

$R^4$  представляет собой  $(C_{1-C_{20}}$ -алкил)- $R^5$ , где  $R^5$  имеет следующую структуру:



где p равно 1;

$R^7$  независимо представляет собой следующую группу:

(I) водород;

(III) галоген;

(VI)  $C_{1-C_{20}}$ -алкил.

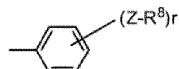
5. Производное ванкомицина по п. 1, где

$R^1$  представляет собой  $-NHCH_3$  или  $-NH_2$ ;

$R^2$  представляет собой H или 4-эпиванкозаминил;

$R^3$  представляет собой -(R/S)COOR<sup>a</sup>, где R<sup>a</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-алкил;

$R^4$  представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-алкил)-R<sup>5</sup>, где R<sup>5</sup> имеет следующую структуру:



где г равно 1;

Z представляет собой одинарную связь;

R<sup>8</sup> независимо представляет собой незамещенный или замещенный галогеном фенил.

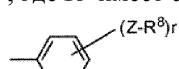
6. Производное ванкомицина по п.1, где

$R^1$  представляет собой -NHCH<sub>3</sub> или -NH<sub>2</sub>;

$R^2$  представляет собой H или 4-эпиванкозаминил;

$R^3$  представляет собой -(R/S)COOR<sup>a</sup>, где R<sup>a</sup> представляет собой H;

$R^4$  представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-алкил)-R<sup>5</sup>, где R<sup>5</sup> имеет следующую структуру:



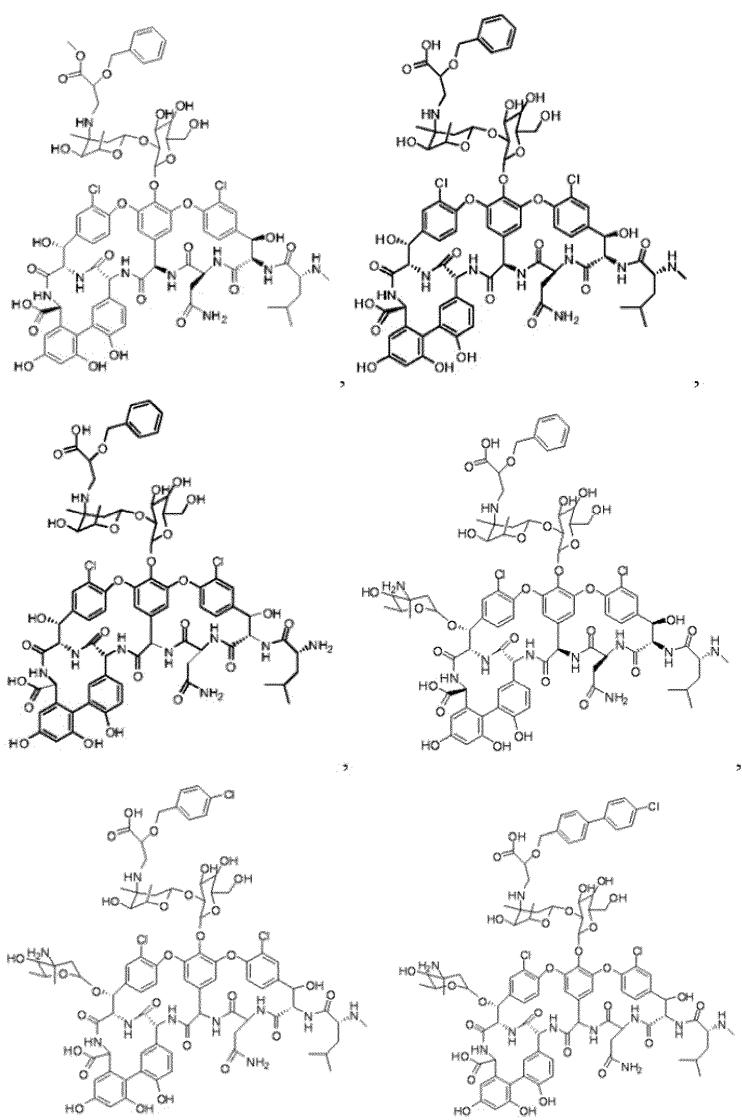
где г равно 1;

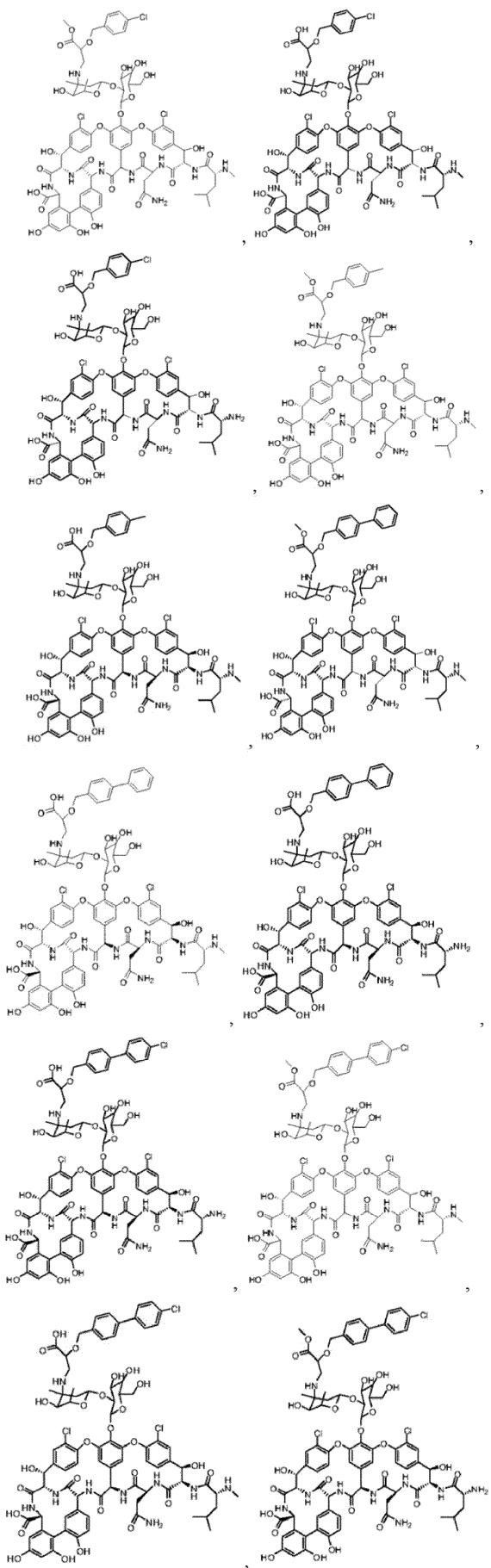
Z представляет собой одинарную связь;

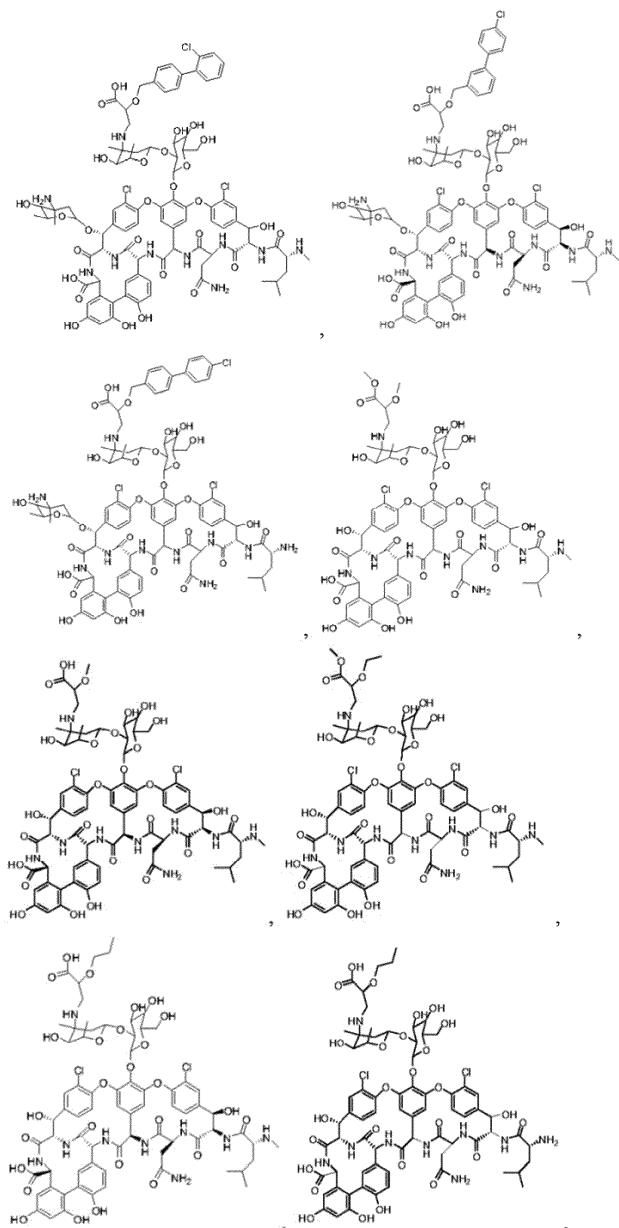
R<sup>8</sup> независимо представляет собой незамещенный или замещенный галогеном фенил.

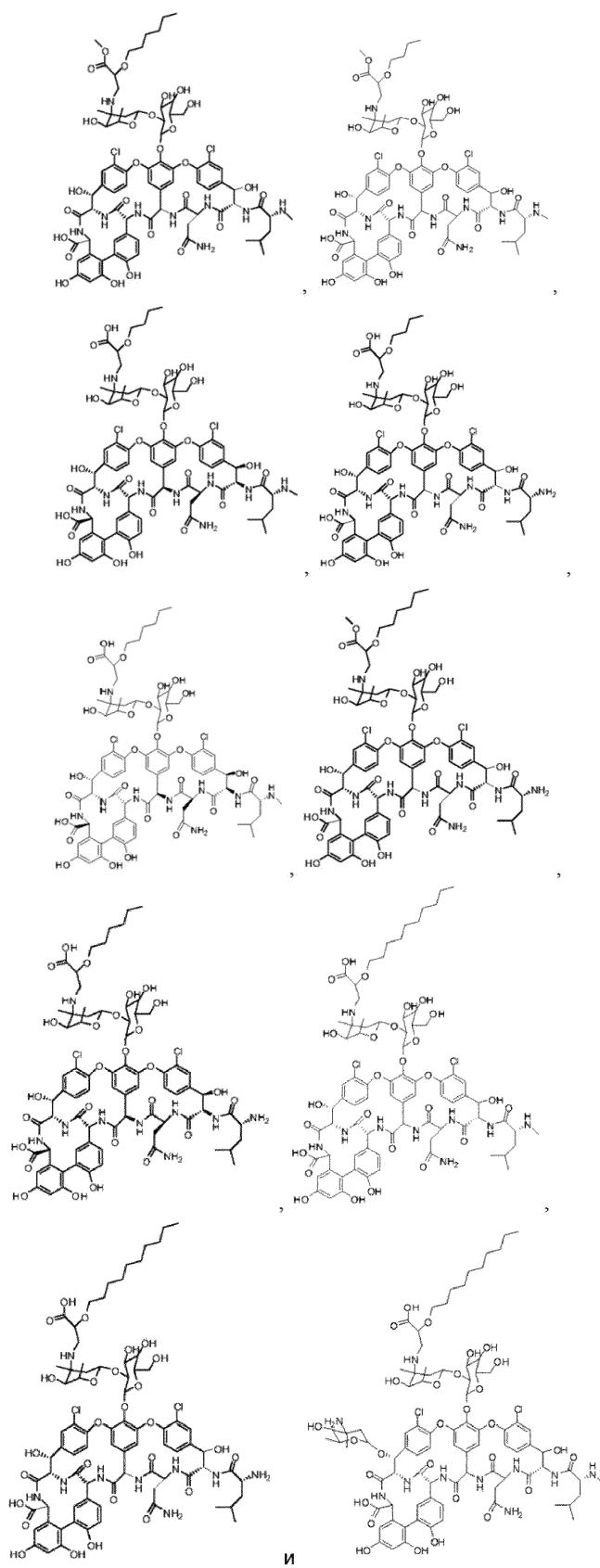
7. Производное ванкомицина по п.1, где производное ванкомицина выбрано из группы, состоящей

из



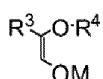






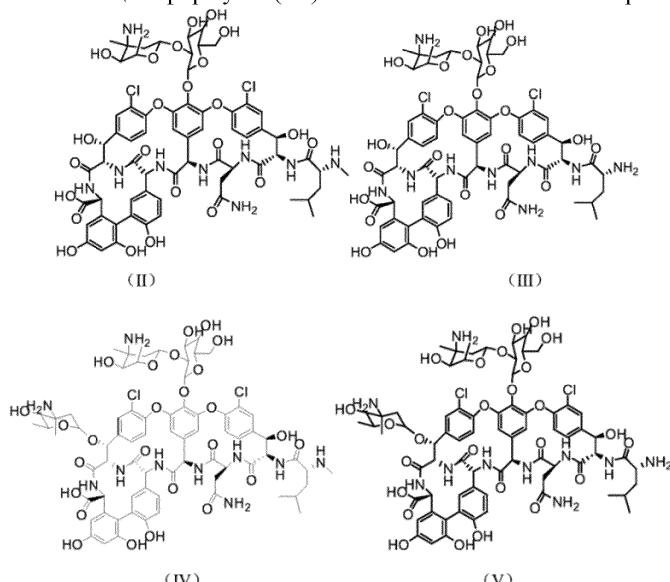
8. Применение производного ванкомицина по любому из пп.1-7, характеризующееся тем, что лекарственный препарат, содержащий соединение формулы (I) по любому из пп.1-7 или его клинически приемлемую соль, применяют для лечения инфекции, вызванной грамположительными бактериями или ванкомицин-резистентными бактериями.

9. Способ получения производного ванкомицина по любому из пп.1-7, характеризующийся тем, что продукт получают в результате реакции восстановления ванкомицина или его аналога и соединения формулы



восстанавливающим агентом в полярном растворителе с последующим гидролизом, и если  $R^a$  представляет собой  $H$  в формуле, продукт получают непосредственно после восстановления;

ванкомицин и его аналог представляют собой ванкомицины формулы (II), норванкомицины формулы (III), 4-эпиванкозаминилванкомицины формулы (IV) или 4-эпиванкозаминилнорванкомицины формулы (V).



М представляет собой щелочной металл или щелочно-земельный металл:

$M$  представляет собой щелочной металл или щелочно-земельный металл,  $B^3$  представляет собой  $-(B/S)COOB^a$ ,  $B^a$  представляет собой  $H$  или  $C_{1-2}C_{20}$ -алкил.

$R^4$  представляет собой  $C_1-C_6$ -алкил или  $(C_1-C_6\text{-алкил})-R^5$ ,  $R^5$  имеет следующую структуру:

(а) незамещенный C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-арил или монозамещенный C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-арил, где заместитель независимо представляет собой:

### (II) галоген.

(II) Галоген,  
(V) С<sub>1</sub>-С<sub>20</sub>-алкил.

(б) следующую структуру:

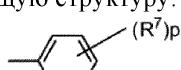


где  $r$  равно 1:

Здесь  $\Gamma$  равно 1,  
 $Z$  представляет собой одинарную связь:

<sup>8</sup> независимо представляет собой незамещенный или замещенный галогеном фенил-

10. Способ по п. 9, где В<sup>5</sup> имеет следующую структуру:



где  $p$  равно 1:

В<sup>7</sup> независимо представляет собой следующую группу:

## К независимому (I) водороду

(I) водород,  
(III) галоген.

(III) Галоген,  
(VI) С, С – алкил

11. Способ по п.9 или 10, характеризующийся тем, что полярный растворитель представляет собой метанол, этанол, изопропанол, трет-бутилантон, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид; температура составляет от 0 до 80°C; восстанавливающий агент представляет собой борогидрид натрия, борогидрид калия, боран или комплекс, содержащий боран, цианоборогидрид натрия, цианоборогидрид калия, триацетоксиборогидрид натрия, триацетоксиборогидрид калия; эквивалентное отношение ванкомицина к восстанавливающему агенту составляет 1:0.8-5.0.