(19) RU (11) 2 234 510 (13) C2

(51) МПК[7] C 07 H 17/04

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2001121147/04, 29.12.1999

(24) Дата начала действия патента:
29.12.1999ïï.1-12

(30) Приоритет: 30.12.1998 HR P980646A

(43) Дата публикации заявки: 10.07.2003

(46) Дата публикации: 20.08.2004

(56) Ссылки: RU 2052263 C1 20.01.1996. US 2757123 A 31.07.1956. GB 985734 A 10.03.1965.

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу: 30.07.2001

(86) Заявка PCT:
HR 99/00035 (29.12.1999)

(87) Публикация PCT:
WO 00/40589 (13.07.2000)

(98) Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", пат.пов. Н.Г.Лебедевой

(72) Изобретатель: БУРЕК Гордана (HR), ЛАЗАРЕВСКИ Горьяна (HR), КОБРЕХЕЛ Габриела (HR)

(73) Патентообладатель:
ПЛИВА, ФАРМАЦОЙТСКА ИНДУСТРИЯ, ДИОНИЧКО ДРУШТВО (HR)

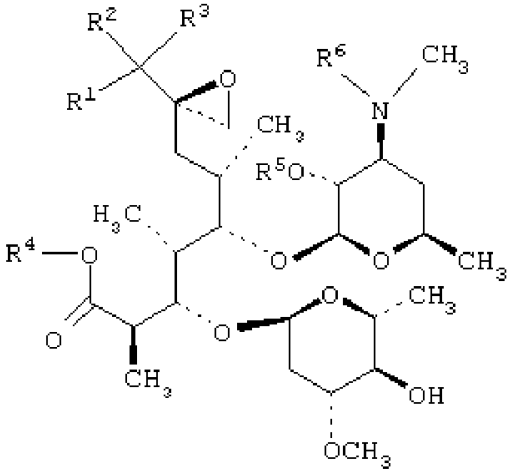
(74) Патентный поверенный:
Лебедева Наталья Георгиевна

RU 2234510 C2

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ КЛАССА ОЛЕАНДОМИЦИНА И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(57)

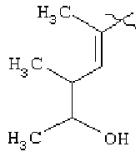
Настоящее изобретение относится к новым соединениям класса антибиотика-макролида олеандомицина общей формулы (I)



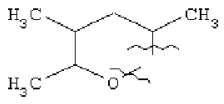
I

где R^1 в отдельности представляет группу $-CH_2CH_3$, группу формулы (II), вместе с R^2 представляет группу формулы (III) или вместе с R^4 представляет группу формулы (IV) или группу формулы (V)

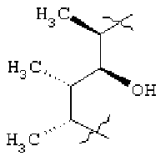
RU 2234510 C2



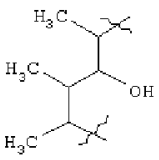
II



III



IV



V

R^2 вместе с R^3 представляет кетон или вместе с R^1 представляет группу формулы (III),

R^3 в отдельности представляет группу OH или вместе с R^2 представляет кетон,

R^4 в отдельности представляет метильную группу или вместе с R^1 представляет группу формулы (IV) или группу формулы (V),

R^5 в отдельности представляет водород или бензилоксикарбонильную группу,

R^6 в отдельности представляет водород, метильную группу или бензилоксикарбонильную группу,

и их фармацевтически приемлемым солям неорганических или органических кислот, а также к способу их получения. Эти соединения являются промежуточными продуктами для получения структурных гомологов химерного олеандомицина с упрощенной структурой левой части молекулы, обладающих мощным антибактериальным действием. Технический результат - получение новых производных класса олеандомицина, используемых в производстве антибактериальных средств. 2 н. и 10 з.п. ф-лы.

RU 2234510 C2

RU 2234510 C2

(19) **RU** (11) **2 234 510** (13) **C2**

(51) Int. Cl.[7] **C 07 H 17/04**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2001121147/04, 29.12.1999

(24) Effective date for property rights:
29.12.1999cl.1-12

(30) Priority: 30.12.1998 HR P980646A

(43) Application published: 10.07.2003

(46) Date of publication: 20.08.2004

(85) Commencement of national phase: 30.07.2001

(86) PCT application:
HR 99/00035 (29.12.1999)

(87) PCT publication:
WO 00/40589 (13.07.2000)

(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str. 3, OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery", pat.pov. N.G.Lebedevoj

(72) Inventor: BUREK Gordana (HR), LAZAREVSKI Gor'jana (HR), KOBREKhEL Gabriela (HR)

(73) Proprietor:
PLIVA, FARMATsOJTSKA INDUSTRIJa, DIONIChKO DRUShTVO (HR)

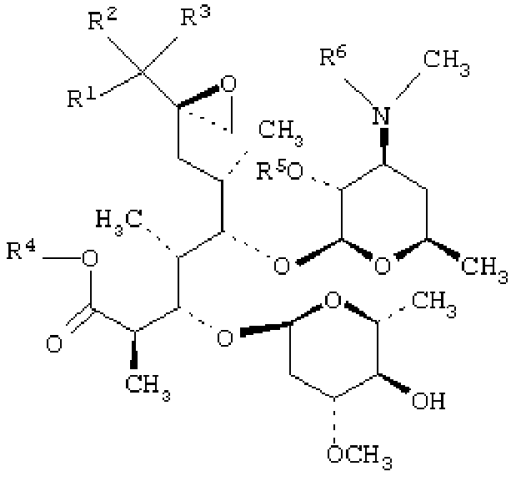
(74) Representative:
Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) DERIVATIVES OF OLEANDOMYCIN CLASS AND METHOD FOR THEIR PREPARING

(57) Abstract:

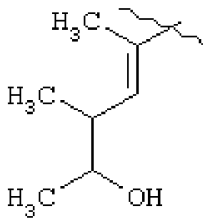
FIELD: organic chemistry, antibiotics, chemical technology, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to new compounds of macrolide antibiotic oleandomycin class of the general formula (I):

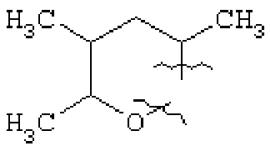


(I)

wherein R^1 represents separately the group $-CH_2CH_3$, the group of the formula (II)



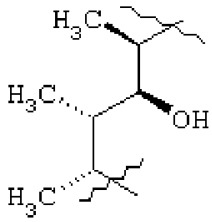
(II)



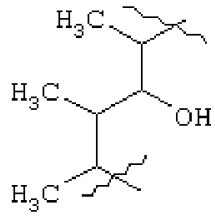
(III)

RU 2234510 C2

RU 2234510 C2

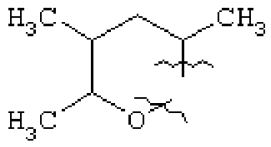


(IV)



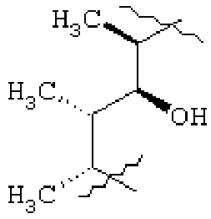
(V)

that represents in common with R^2 the group of the formula (III)



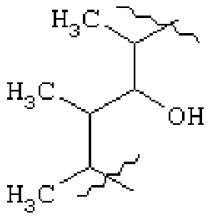
(III)

or in common with R^4 represents the group of the formula (IV)



(IV)

or the group of the formula (V)



(V)

R^2 in common with R^3 represents ketone, or in common with R^1 represents the group of the formula (III); R^3 represents hydroxy-group (OH) separately or in common with R^2 represents ketone; R^4 represents methyl group separately or in common with R^1 represents group of the formula (IV) or group of the formula (V); R^5 represents hydrogen atom separately or benzyloxycarbonyl group; R^6 represents hydrogen atom, methyl group or benzyloxycarbonyl group separately, and to their pharmaceutically acceptable inorganic or organic acid salts. These compounds are intermediate substances for preparing structural analogues of chimeric oleandomycin with the simplified structure of the left part of its molecule that elicit the powerful antibacterial effect. Invention provides preparing new derivatives of oleandomycin class used in producing antibacterial agents.

EFFECT: improved preparing method, valuable medicinal properties.

12 cl, 12 ex

RU 2234510 C2

RU 2234510 C2

Изобретение относится к новым соединениям класса антибиотика-макролида олеандомицина, к промежуточным соединениям для их получения, к способу их получения, а также к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям неорганических или органических кислот.

Предшествующий уровень техники.

Олеандомицин представляет антибиотик-макролид (патент США № 2757123), имеющий спектр активности, подобный спектру активности эритромицина А. Структура олеандомицина характеризуется 14-членным лактоновым кольцом с кетогруппой в С-9-положении, сахародезозамином в С-5-положении и сахароолеандрозой в С-3-положении, а также тремя группами ОН. Он отличается от других полиоксомакролидов экзоциклическим эпоксидным кольцом на С-8-атоме. Ранние исследования (JACS 82, 3225-3227, 1960; JOC 51, 5397-5400, 1986) показали его исключительную чувствительность как в кислой, так и в щелочной среде. В кислой среде С-8-эпоксид раскрывается, расщепляется олеандроза и происходит сужение агликонового кольца. Действие основания вызывает дегидратацию Н-10 и ОН-11 с образованием С-10/С-11 двойной связи с получением ангидроолеандомицина. Все указанные превращения вызывают потерю антибиотического действия.

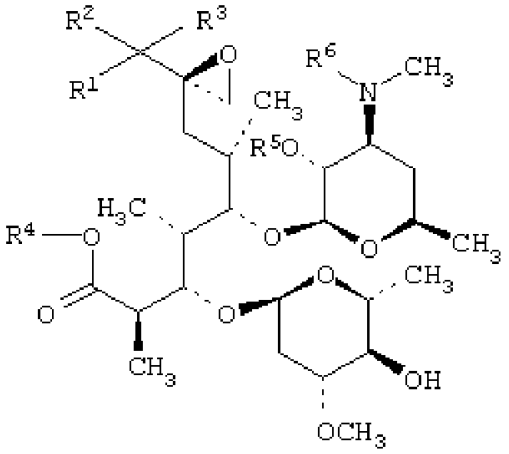
Известно, что подобные превращения, происходящие в эритромицине А с группами ОН, успешно ингибируются их О-метилированием (Watanable Y. and al., патент США 4331803, 5/1982). В результате реакций эритромицина А с бензилоксикарбонилхлоридом и последующего метилирования полученных производных 2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонила), после удаления защитных групп и N-метилирования получаются, кроме 6-О-метилэритромицина (Кларитромицина), значительные количества 11-О-метилэритромицина и полизамещенных аналогов (Morimo S. et al., J. Antibiotics, 1984, 37, 1987). Кларитромицин является значительно более устойчивым в кислой среде, чем эритромицин А, и показывает повышенную активность против штаммов грамположительных бактерий in vitro (Kirst H.A. et al., Antimicrobial Agents and Chemother., 1989, 1419). Подобно был синтезирован также ряд О-метильных производных азитромицина (Kobrehel G. et al, патент США № 5250518, 5/1993). Были предприняты попытки ингибировать образование неактивнго ангидроолеандомицина О-метилированием С-11-гидроксильной группы, ретроальдольной фрагментацией, дегидратацией и изомеризацией, которые привели к получению ряда до сих пор еще не раскрытых линейных и циклических производных олеандомицина, которые могут служить в качестве промежуточных соединений для химерных олеандомицинов с потенциальным биологическим действием.

Синтез указанных производных включает реакцию олеандомицина с бензилоксикарбонилхлоридом с получением 2'-О,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-3'-N-демет илолеандомицина, реакцию с метилиодидом в присутствии гидрида натрия, удаление защитных групп в положениях 2' и 3' и восстановительное 3'-N-метилирование.

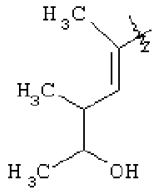
Производные олеандомицина в соответствии с настоящим изобретением и их фармацевтически приемлемые аддитивные соли неорганических или органических кислот, способы и промежуточные соединения для их получения не раскрыты в предшествующем уровне техники в данной области.

Описание изобретения с примерами.

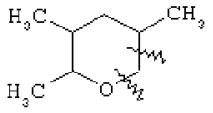
Новые производные олеандомицина общей формулы (I)



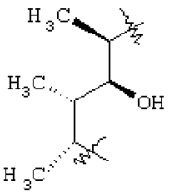
где R^1 в отдельности представляет группу $-CH_2CH_3$, группу формулы (II), вместе с R^2 представляет группу формулы (III) или вместе с R^4 представляет группу формулы (IV) или группу формулы (V).



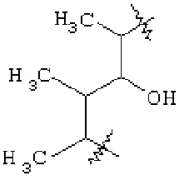
II



III



IV



V

R^2 вместе с R^3 представляет кетон или вместе с R^1 представляет группу формулы (III),

R^3 в отдельности представляет группу ОН или вместе с R^2 представляет кетон,

R^4 в отдельности представляет метильную группу или вместе с R^1 представляет группу формулы (IV) или группу формулы (V),

R^5 в отдельности представляет водород или бензилоксикарбонильную группу,

R^6 в отдельности представляет водород, метильную группу или бензилоксикарбонильную группу,

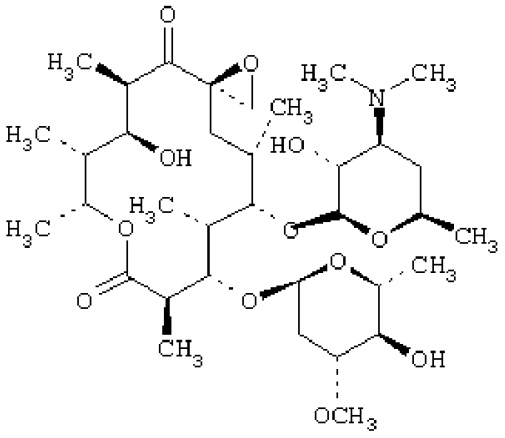
и их фармацевтически приемлемые аддитивные соли неорганических или органических кислот получают следующим

RU 2234510 C2

RU 2234510 C2

образом.

Стадия 1:



VI

Реакцией олеандомицина формулы (VI) с бензилоксикарбонилхлоридом в присутствии оснований, предпочтительно в присутствии бикарбоната натрия, в растворителе, являющемся инертным в реакционной смеси, предпочтительно бензоле или толуоле, получают 2'-O,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-3'-N-демет илолеандомицин общей формулы (I), где R^1 вместе с R^4 представляет группу формулы (IV), R^2 вместе с R^3 представляют кетон и R^5 и R^6 являются одинаковыми и представляет бензилоксикарбонильную группу.

Стадия 2:

Реакцией 2'-O,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-3'-N-демет илолеандомицина со страдии 1 с 1,3-3,25 эквивалентами соответствующего метилирующего агента, предпочтительно метилиодида, и 1,1-3,75 эквивалентами соответствующего основания, предпочтительно гидрида натрия, при температуре от -15°C до комнатной температуры, предпочтительно при 0-5°C, в подходящем апротонном растворителе или растворяющей смеси, предпочтительно ДМСО-ТГФ (DMSO-THF = 1:1, и разделением в колонке с силикагелем в системе толуол-этилацетат (1:1) получают

соединение 2A общей формулы (I), где R^1 в отдельности представляет группу $-CH_2CH_3$,

R^2 вместе с R^3 представляет кетон,

R^4 представляет метильную группу и R^5 и R^6 являются одинаковыми и представляют бензилоксикарбонильную группу,

соединение 2B общей формулы (I), где R^1 вместе с R^4 представляет группу формулы (V),

R^2 вместе с R^3 представляет кетон и R^5 и R^6 являются одинаковыми и представляют бензилоксикарбонильную группу,

соединение 2C общей формулы (I), где R^1 в отдельности представляет группу формулы (II), R^2 вместе с R^3 представляет кетон, R^4 представляет метильную группу и R^5 и R^6 являются одинаковыми и представляют бензилоксикарбонильную группу.

Относительное соотношение хроматографически гомогенных продуктов зависит от эквимолярного отношения реагентов.

Стадия 3:

Каждое из производных олеандомицина со стадии 2 в отдельности подвергают реакции гидрогенолиза для удаления защитных бензилоксикарбонильных групп в положениях 2' и 3' в соответствии с методом E.H. Flynn et al. (Journal of American Chemical Society, 77, 3104, 1950). Гидрогенолиз осуществляют в растворе низшего спирта, предпочтительно в этаноле, в присутствии буфера NaOAc/HOAc (pH 5 при давлении водорода 10^5 Па при комнатной температуре с получением соответственно

в случае 2A соединения 3A общей формулы (I), где R^1-R^4 имеют значение, которое дано для соединения 2A, и R^5 и R^6 являются одинаковыми и представляют водород, и

в случае 2B соединения 3B общей формулы (I), где R^1-R^4 имеют значение, которое дано для соединения 2B, и R^5 и R^6 являются одинаковыми и представляют водород, и

в случае 2C, соединения 3C общей формулы (I), где R^1 вместе с R^2 представляет группу формулы (III), R^3 представляет группу OH, R^4 представляет метильную группу и R^5 и R^6 являются одинаковыми и представляют водород.

Стадия 4:

Каждое из 3'-N-деметильных производных олеандомицина со стадии 3 подвергают восстановительному N-метилированию в положении 3' 1-6,2 эквивалентами формальдегида (36%) в присутствии 1-4,2 эквивалентов муравьиной кислоты (98-100%) или другого источника водорода в растворителе, являющемся инертным в реакционной смеси, таком как галогенированные углеводороды, низшие спирты или низшие кетоны, предпочтительно в хлороформе, при температуре кипения реакционной смеси с получением соответственно

в случае 3A соединения 4A общей формулы (I), где R^1-R^4 имеют значения, которые даны для соединения 2A, R^5 представляет водород и R^6 представляет метильную группу, и

в случае 3B соединения 4B общей формулы (I), где R^1-R^4 имеют значения, которые даны для соединения 2B, R^5 представляет водород и R^6 представляет метильную группу, и

в случае 3C соединения 4C общей формулы (I), где R^1-R^4 имеют значения, которые даны для соединения 2C, R^5 представляет водород и R^6 представляет метильную группу.

Группы формул (II), (III) и (V) показаны без пространственной ориентации связей и определяют все комбинации ориентации связей для включения всех возможных стереоконфигураций, т.е. эпимеров.

Фармацевтически приемлемые аддитивные соли, которые также являются объектом настоящего изобретения, получают взаимодействием новых производных

RU 2234510 C2

RU 2234510 C2

олеандомицина общей формулы (I), по меньшей мере, с эквимолярным количеством соответствующей неорганической или органической кислоты, такой как хлористоводородная, иодистоводородная, серная, фосфорная, уксусная, пропионовая, трифторуксусная, яблочная, лимонная, стеариновая, янтарная, этилянтарная, метансульфоновая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфокислота, лаурилсульфоновая кислота, в растворителе, являющемся инертным в реакционной смеси. Аддитивные соли в том случае, когда они не растворимы в растворителе, являющемся инертным в реакционной смеси, отделяют фильтрацией, осаждением посредством нерастворителей (осадителей) или выпариванием растворителей, наиболее часто способом лиофилизации.

Способ получения новых производных олеандомицина иллюстрируется следующими неограничивающими примерами.

Пример 1.

2'-O,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-3'-N-де метилолеандомицин

К раствору олеандомицина (50,98 г, 0,0741 моль) в бензоле (385 мл) добавляли $NaHCO_3$ (226,74 г; 2,6990 моль) и реакционную смесь нагревали при перемешивании до температуры кипения (55-60°C). В течение 4 часов при перемешивании добавляли по каплям 95% бензилоксикарбонилхлорид (312 мл; 354,20 г; 2,0762 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 24 часов при указанной температуре и выдерживали при комнатной температуре в течение 42 часов. После фильтрации остаток промывали бензолом (75 мл) и бензоловый раствор три раза экстрагировали 100 мл 0,25 н. HCl и один раз 100 мл воды. Бензоловый раствор сушили над $CaCl_2$, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением вязкого маслянистого остатка (306,4 г), который очищали хроматографией при низком давлении в колонке с силикагелем 60 (ASTM 230-400 меш). В колонку с силикагелем (500 г) под давлением азота $0,5 \cdot 10^5$ Па на полученный остаток наносили неочищенный маслянистый продукт. Избыток реагента удаляли пропусканием CH_2Cl_2 (1400 мл) и затем с использованием системы метиленхлорид-метанол (95:5) (1000 мл) и выпариванием фракций, содержащих хроматографически гомогенный, указанный в заголовке продукт, получали 2'-O,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-3'-N-демет илолеандомицин (19,77г) со следующими физико-химическими константами:

EI-MS m/z 943,

TCX, метиленхлорид-метанол (95:5) Rf 0,397,

Толуол-этилацетат, 1:1 Rf 0,420.

(ИК) (KBr), $см^{-1}$: 3480, 2980, 2940, 1755, 1710, 1460, 1385, 1325, 1295, 1255, 1115, 1060, 1005, 990, 760, 700.

^1H ЯРМ (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7.35-7.28 (Ph), 5.11, 5.09 (CH_2-Ph), 5.58 (H-13), 4.95 (H-1"), 4.66 (H-2'), 4.49 (H-1"), 4.41 (H-3'), 3.80 (H-11), 3.70 (H-5"), 3.46 (H-3"), 3.40 (3"-OCH_3), 3.40 (H-5), 3.15 (H-4"), 3.00 (H-10), 3.00 (H-8a), 2.85 (H-8b), 2.83 (H-2), 2.80 (3'-HHCH_3), 2.35 (H-2"a), 2.24 (H-7a), 1.73 (H-7b), 1.69 (H-6), 1.69 (H-4'a), 1.65 (H-4), 1.62 (H-12), 1.53 (H-2"b), 1.31 (5"-CH_3), 1.26 (13-CH_3), 1.22 (5'-CH_3), 1.20 (2-CH_3), 1.03 (6-CH_3), 1.03 (10-CH_3), 0.89 (4-CH_3), 0.86 (12-CH_3).

^{13}C ЯРМ (75 МГц, $CDCl_3$) δ: 214.2 (C-9), 176.4 (C-1), 156.4, 156.0 (OCO), 154.4, 154.3 (NCO), 136.6 (OPh), 134.9 (NPh), 128.5-127.6 (Ph), 101.8 (C-1'), 99.0 (C-1"), 86.1 (C-5), 80.1 (C-3), 77.6 (C-3"), 75.8 (C-4"), 74.6 (C-2'), 70.2 (C-13), 69.2 (C-5'), 68.7 (C-11), 68.5 (C-5"), 69.6, 69.5, 67.1, 66.9 (CH_2Ph), 61.9 (C-8), 56.2 (3"-OCH_3), 54.7 (C-3'), 50.2 (8-CH_2), 44.5 (C-10), 44.3 (C-2), 42.2 (C-4), 41.4 (C-12), 35.4 (C-4), 33.8 (C-6), 33.6 (C-2"), 30.0 (C-7), 28.9 (3'-NHCH_3), 20.4 (5'-CH_3), 18.1 (13-CH_3), 17.6 (5"-CH_3), 9.0 (4-CH_3), 8.5 (12-CH_3), 6.4 (10-CH_3).

Пример 2.

Метод А

2'-O,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-3'-N-де метил-11,12,13-триснор-1-метокси-10,11-секо-олеандомицин (2A),

2'-O,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-3'-N-де метилэпиолеандомицин (2B),

2'-O,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-3'-N-де метил-1-метокси-10,11-ангидро-1,13-секо-оле андомицин (2C).

К раствору 2'-O,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-3'-N-демет илолеандомицина (6,00 г, 6,4 ммоль) из примера 1 в смеси диметилсульфоксид-тетрагидрофуран (1:1,48 мл), охлажденному до 0-5°C, в течение 1 часа последовательно добавляли метилиодид (1,32 мл; 20,7 ммоль), разбавленный смесью диметилсульфоксид -тетрагидрофуран (1:1,12 мл), и 60% гидрид натрия в минеральном масле (0,76 г; 17,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 2 часов. Реакцию останавливали добавлением триэтиламина (10 мл), реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, добавляли насыщенный раствор NaCl (80 мл), перемешивали в течение еще 10 минут и отфильтровывали неорганическую часть. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (80 мл), органический слой два раза промывали насыщенным раствором NaCl (80 мл) и сушили над K_2CO_3. После фильтрования и выпаривания при пониженном давлении получали желтоватый аморфный осадок (5,36 г). Хроматографией в колонке с силикагелем с использованием системы толуол-этилацетат (1:1) из реакционной смеси (2,82 г) выделяли хроматографически гомогенное соединение 2A (0,40 г), хроматографически гомогенное соединение 2B (0,12 г) и хроматографически гомогенное соединение 2C (0,39 г), характеризующиеся следующими физико-химическими константами.

2A

TCX, метиленхлорид-метанол (95:5) Rf 0,587,

толуол-этилацетат (1:1) Rf 0,687.

(ИК) (KBr)$см^{-1}$: 3480, 2980, 2940, 1750, 1710, 1455, 1385, 1335, 1295, 1260, 1165, 1110, 1055, 1005, 830, 790, 760, 700.

^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 7.35-7.27 (Ph), 5.12, 5.09 (CH_2-Ph), 4.89 (H-1"), 4.64 (H-2'), 4.49 (H-1'), 4.46 (H-3'), 3.90

RU 2234510 C2

RU 2234510 C2

(H-3), 3.70 (1-OCH_3), 3.70 (H-5"), 3.61 (H-5'), 3.45 (H-3"), 3.41 (H-5), 3.40 (3"-OCH_3), 3.12 (H-4"), 2.85 (3'-$NHCH_3$), 2.79 (H-2), 2.76 (H-8a), 2.74 (H-8b), 2.56 (H-7a), 2.39 (H-10a), 2.34 (H-10b), 2.27 (H-2"a), 1.90 (H-6), 1.73 (H-4), 1.70 (H-4'a), 1.61 (H-4'b), 1.46 (H-2"b), 1.22 (5'-CH_3), 1.21 (5"-CH_3), 1.18 (2-CH_3), 1.16 (H-7b), 1.03 (6-CH_3), 1.03 (10-CH_3), 0.90 (4-CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ: 209.5 (C-9), 175.2 (C-1), 156.1, 155.7 (OCO), 154.2, 154.1 (NCO), 136.3 (OPh), 134.9 (NPh), 129.2-127.3 (Ph), 100.9 (C-1[1]), 97.8 (C-1"), 82.9 (C-5), 79.7 (C-3), 77.8 (C-3"), 75.5 (C-4"), 74.3 (C-2'), 68.2 (C-5'), 68.2 (C-5"), 69.3, 69.1, 67.1, 66.9 (CH_2-Ph), 62.1 (C-8), 56.1 (3"-OCH_3), 54.5 (C-3'), 51.5 (1-OCH_3), 49.9 (8-CH_2), 42.0 (C-2), 39.4 (C-4), 35.9 (C-4'), 33.9 (C-2"), 32.4 (C-6), 31.7 (C-7), 29.1 (10-CH_3), 28.4 (3'-$NHCH_3$), 20.3 (5'-CH_3), 17.6 (6-CH_3), 17.4 (5"-CH_3), 11.9 (2-CH_3), 9.7 (4-CH_3), 7.1 (10-CH_3).

2B

ТСХ, метиленхлорид-метанол (95:5), Rf 0,447,

толуол-этилацетат (1:1), Rf 0,520,

(ИК) (KBr)$см^{-1}$: 3480, 2970, 2930, 1750, 1725, 1700, 1450, 1380, 1330, 1295, 1255, 1160, 1110, 1060, 990, 785, 755, 695, 665.

^1H ЯМР (300 МГц, $CDC1_3$) δ: 7.38-7.27 (Ph), 5.13, 5.08 (CH_2-Ph), 4.88 (H-13), 4.88 (H-1"), 4.66 (H-2'), 4.47 (H-3'), 4.41 (H-1'), 3.85 (H-11), 3.68 (H-5"), 3.66 (H-3), 3.62 (H-5'), 3.43 (H-3"), 3.40 (3"-OCH_3), 3.33 (H-5), 3.26 (H-10), 3.13 (H-4"), 2.83 (H-8a), 2.83 (H-8b), 2.81 (3'-$NHCH_3$), 2.67 (H-2), 2.64 (H-7a), 2.34 (H-2"a), 1.76 (H-6), 1.72 (H-12), 1.70 (H-4'a), 1.70, (H-4), 1.62 (H-4'b), 1.50 (H-2"b), 1.32 (H-7b), 1.28 (13-CH_3), 1.27 (5"-CH_3), 1.22 (5'-CH_3), 1.18 (2-CH_3), 1.12 (6-CH_3), 1.06 (10-CH_3), 1.03 (12-CH_3), 0.96 (4-CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ: 211.3 (C-9), 174.9 (C-1), 156.5, 156.1 (OCO), 154.5, 154.4 (NCO), 136.6 (OPh), 135.0 (NPh), 128.5-127.6 (Ph), 101.6 (C-1'), 98.8 (C-1"), 83.9 (C-5), 79.8 (C-3), 77.7 (C-3"), 75.8 (C-4"), 74.6 (C-2'), 73.2 (C-13), 70.1 (C-11), 68.5 (C-5"), 68.3 (C-5'), 69.6, 69,4, 67,0, 66.9 (CH_2-Ph), 61.5 (C-8), 56.2 (3"-OCH_3), 54.6 (C-3'), 51.2 (8-CH_2), 44.6 (C-2), 43.3 (C-4), 42.4 (C-10), 40.5 (C-12), 35.5 (C-4'), 33.7 (C-2"), 32.0 (C-6), 30.7 (C-7), 28.5 (3'-$NHCH_3$), 20.4 (5'-CH_3), 19.8 (6-CH_3), 17.5 (5"-CH_3), 15.2 (13-CH_3), 13.6 (2-CH_3), 10.5 (12-CH_3), 10.2 (10-CH_3), 9.2 (4-CH_3).

2C

ТСХ, метиленхлорид-метанол (95:5), Rf 0,420,

толуол-этилацетат (1:1), Rf 0,360,

(ИК) (KBr)$см^{-1}$: 3460, 2970, 2930, 1740, 1690, 1450, 1380, 1330, 1290, 1250, 1160, 1110, 1050, 1000, 785, 755, 695, 665.

^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 7.34-7.20 (Ph), 6.74 (H-11), 5.10, 5.09 (CH_2-Ph), 4.84 (H-1"), 4.64 (H-2'), 4.51 (H-1'), 4.43 (H-3'), 3.94 (H-3), 3.84 (H-13), 3.72 (H-5"), 3.58 (H-5'), 3.44 (1-OCH_3), 3.42 (H-3"), 3.38 (3"-OCH_3), 3.29 (H-5), 3.09 (H-4"), 2.85 (3'-$NHCH_3$), 2.83 (H-8a), 2.83 (H-7a), 2.75 (H-8b), 2.73 (H-12), 2.65 (H-2), 2.19 (H-2"a), 1.84 (10-CH_3), 1.78 (H-4), 1.74 (H-4'a), 1.69 (H-6), 1.39 (H-2"b), 1.24 (5"-CH_3), 1.22 (H-7b), 1.22 (13-CH_3), 1.22 (5'-CH_3), 1.08 (12-CH_3), 1.07 (2-CH_3), 1.00 (6-CH_3), 0.82 (4-CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ: 199.0 (C-9), 175.7 (C-1), 156.3, 156.0 (OCO), 154.6, 154.4 (NCO), 147.7 (C-11), 136.5 (OPh), 135.2 (NPh), 134.1 (C-10), 128.7-127.4 (Ph), 101.0 (C-1'), 97.4 (C-1"), 82.6 (C-5), 79.6 (C-3), 78.0 (C-3"), 75.8 (C-4"), 74.3 (C-2'), 70.3 (C-13), 68.6 (C-5'), 68.3 (C-5"), 69.6, 69.3, 67.1, 66.9 (CH_3-Ph), 62.0 (C-8), 56.1 (3"-OCH_3), 55.1 (C-3'), 51.7 (1-OCH_3), 50.0 (8-CH_2), 41.0 (C-12), 40.3 (C-2), 38.6 (C-4), 37.0 (C-7), 35.4 (C-4'), 33.9 (C-2"), 33.1 (C-6), 28.9 (3'-$NHCH_3$), 20.9 (5'-CH_3), 20.7 (13-CH_3), 17.5 (5"-CH_3), 16.8 (6-CH_3), 14.0 (2-CH_3), 11. 5 (10-CH_3), 10.1 (12-CH_3), 9.4 (4-CH_3).

Пример 2.

Метод В.

2'-O,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-3'-N-деметил-11,12,13-триснор-1-метокси-10,11-секо-олеандомицин (2A)

2'-O,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-3'-N-деметил-1-метокси-10,11-ангидро-1,13-секо-олеандомицин (2C)

К раствору 2'-O,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-3'-N-деметилолеандомицина (6,00 г, 6,4 ммоль) из примера 1 в смеси диметилсульфоксид-тетрагидрофуран (1:1,12 мл), охлажденному до 0-5°C, в течение 1 часа последовательно добавляли метилиодид (1,32 мл; 20,7 ммоль), разбавленный смесью диметилсульфоксид - тетрагидрофуран (1:1,12 мл), и 60% гидрид натрия в минеральном масле (1,04 г; 23,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 2 часов. Реакцию останавливали добавлением триэтиламина (10 мл), реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, добавляли насыщенный раствор NaCl (80 мл), перемешивали в течение еще 10 минут и отфильтровывали неорганическую часть. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (80 мл), органический слой два раза промывали насыщенным раствором NaCl (80 мл) и сушили над K_2CO_3. После фильтрования и выпаривания при пониженном давлении получали желтоватый аморфный осадок (5,90 г). Хроматографией в колонке с силикагелем с использованием системы толуол-ацетат (1:1) из реакционной смеси (2,95 г) выделяли хроматографически гомогенное соединение 2A (0,12 г) и хроматографически гомогенное соединение 2C (0,40 г), характеризующиеся физико-химическими константами, данными в примере 2, метод А.

Пример 2.

Метод С.

2'-O,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-3'-N-деметил-11,12,13-триснор-1-метокси-10,11-секо-олеандомицин (2A)

2'-O,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-3'-N-деметил-эпи-олеандомицин (2B)

К раствору 2'-O,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-3'-N-деметило-леандомицина (6,00 г, 6,4 ммоль) из

RU 2234510 C2

RU 2234510 C2

примера 1 в смеси диметилсульфоксид-тетрагидрофуран (1:1,48 мл), охлажденному до 0-5°С, в течение 1 часа последовательно добавляли метилиодид (0,52 мл; 8,1 ммоль), разбавленный смесью диметилсульфоксид - тетрагидрофуран (1:1,12 мл), и 60% гидрид натрия в минеральном масле (0,30 г; 6,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 2 часов. Реакцию останавливали добавлением триэтиламина (10 мл), реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, добавляли насыщенный раствор NaCl (80 мл), перемешивали в течение еще 10 минут и отфильтровывали неорганическую часть. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (80 мл), органический слой два раза промывали насыщенным раствором NaCl (80 мл) и сушили над K_2CO_3. После фильтрования и выпаривания при пониженном давлении получали желтоватый аморфный осадок (5,59 г). Хроматографией в колонке с силикагелем с использованием системы толуол-этилацетат (1:1) из реакционной смеси (2,80 г) выделяли хроматографически гомогенное соединение 2А (0,44 г) и хроматографически гомогенное соединение 2В (0,66 г), характеризующиеся физико-химическими константами, данными в примере 2, метод А.

Пример 3.

3'-N-деметил-11,12,13-триснор-1-метокси-1 0,11-секо-олеандомицин (3А)

Продукт 2А (2,65 г, 3 ммоль) растворяли в этаноле (42 мл) с использованием буфера с pH 5 (0,19 мл HOAc, 0,30 г NaOAc и 10 мл воды) регулировали pH до 6,8, добавляли 10% Pd/C (0,28г) и реакционную смесь гидрировали при перемешивании в течение 3,5 часов в автоклаве при давлении водорода 10^5 Па при комнатной температуре. Катализатор отфильтровывали, фильтрат выпаривали до получения вязкого сиропа, добавляли $CHCl_3$ (50 мл) и воду (50 мл), с использованием 20% NaOH регулировали pH смеси до 9,0, слои разделяли и водный экстракт более трех раз экстрагировали $CHCl_3$ (50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над K_2CO_3, фильтровали, выпаривали при пониженном давлении, необязательно очищали хроматографией в колонке с силикагелем с использованием системы хлороформ - метанол - концентрированный аммиак (60:10:1), при этом получали указанный в заголовке продукт (1,45 г) со следующими физико-химическими константами:

EI-MS m/z 604,

ТСХ, хлороформ - метанол - концентрированный аммиак (60:10:1), Rf 0.602,

метиленхлорид - метанол - концентрированный аммиак (90:9:1.5), Rf 0.358.

(ИК) (KBr) $см^{-1}$: 3310, 2970, 2930, 1730, 1715, 1465, 1455, 1380, 1260, 1195, 1155, 1070, 1045, 1005,985,900,755,665.

^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 4.90 (H-1"), 4.27 (H-1'), 3.99 (H-3), 3.74 (H-5"), 3.70 (1-OCH_3), 3.55 (H-5'), 3.46 (H-5), 3.42 (H-3"), 3.40 (3"-OCH_3), 3.19 (H-2'), 3.17 (H-4"), 2.81 (H-2), 2.77 (H-8a), 2.74 (H-8b), 2.67 (H-7a), 2.52 (H-3'), 2.41 (H-10a), 2.40 (3'-$NHCH_3$), 2.35 (H-10b), 2.29 (H-2"a), 2.05 (H-6), 1.93 (H-4'a), 1.87 (H-4), 1.49 (H-2"b), 1.28 (5"-CH_3), 1.21 (2-CH_3), 1.20 (H-4'b), 1.20 (5'-CH_3), 1.10 (H-7b), 1.04 (4-CH_3), 1.02 (6-CH_3), 1.02 (10-CH_3).

^{13}С ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ: 209.9 (C-9), 175.7 (C-1), 103.3 (C-1'), 98.1 (C-1"), 82.3 (C-5), 80.2 (C-3), 77.8 (C-3"), 75.4 (C-4"), 73.4 (C-2'), 68.5 (C-5'), 68.4 (C-5"), 62.1 (C-8), 59.9 (C-3'), 56.2 (3"-OCH_3), 51.4 (1-OCH_3), 49.8 (8-CH_2), 42.0 (C-2), 39.1 (C-4), 36.6 (C-4'), 33.9 (C-2"), 32.7 (3'-$NHCH_3$), 32.6 (C-7), 32.3 (C-6), 29.0 (10-CH_2), 20.6 (5'-CH_3), 17.2 (5"-CH_3), 17.0 (6-CH_3), 11.7 (2-CH_3), 10.3 (4-CH_3), 6.9 (10-CH_3).

Пример 4.

3'-N-деметил-эпи-олеандомицин (3В)

Продукт 2В (1,42 г, 1,5 ммоль) растворяли в этаноле (23 мл) с использованием буфера с pH 5 (0,19 мл HOAc, 0,30 г NaOAc и 10 мл воды), регулировали pH до 6,8, добавляли 10% Pd/C (0,15 г) и реакционную смесь гидрировали при перемешивании в течение 4,5 часов в автоклаве при давлении водорода 10^5 Па при комнатной температуре. Выделение осуществляли, как в примере 3. После выпаривания при пониженном давлении продукт необязательно очищали хроматографией в колонке с силикагелем с использованием системы хлороформ-метанол-концентрированный аммиак (60:10:1), при этом получали указанный в заголовке продукт (0,99 г) со следующими физико-химическими константами:

EI-MS m/z 674,

ТСХ, хлороформ - метанол - концентрированный аммиак (60:10:1), Rf 0.370, метиленхлорид - метанол - концентрированный аммиак (90:9:1.5) Rf 0.170.

(ИК) (KBr) $см^{-1}$: 3450, 2980, 2940, 2900, 1730, 1715, 1465, 1455, 1385, 1255, 1190, 1155, 1070, 1050, 1000, 875, 755, 670.

^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 5.09 (H-13), 4.90 (H-1"), 4.19 (H-1'), 3.74 (H-11), 3.72 (H-5"), 3.71 (H-3), 3.54 (H-5'), 3.44 (H-5), 3.44 (H-3"), 3.41 (3"-OCH_3), 3.23 (H-10), 3.17 (H-2'), 3.15 (H-4"), 2.88 (H-8a), 2.88 (H-8b), 2.77 (H-2), 2.53 (H-3'), 2.41 (3'-$NHCH_3$), 2.34 (H-2"a), 2.21 (H-7a), 1.95 (H-4'a), 1.94 (H-6), 1.85 (H-7b), 1.70 (H-4), 1.53 (H-12), 1.51 (H-2"b). 1.30 (5"-CH_3), 1.27 (13-CH_3), 1.21 (5'-CH_3), 1.20 (2-CH_3), 1.18 (H-4'b), 1.13 (6-CH_3), 1.10 (12-CH_3), 1.09 (10-CH_3), 1.09 (4-CH_3).

^{13}С ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ: 212.2 (C-9), 174.5 (C-1), 102.9 (C-1'), 99.9 (C-1"), 81.5 (C-3), 81.1 (C-5), 77.7 (C-3"), 75.6 (C-4"), 73.9 (C-2'), 71.1 (C-13), 70.0 (C-11), 68.6 (C-5"), 68.5 (C-5'), 61.2 (C-8), 59.6 (C-3'), 56.3 (3"-OCH_3), 49.9 (8-CH_2), 44.6 (C-2), 42.6 (C-12), 41.8 (C-10), 40.5 (C-4), 36.9 (C-4'), 33.9 (C-2"), 32.9 (3'-$NHCH_3$), 31.7 (C-7), 30.6 (C-6), 20.7 (5'-CH_3), 20.2 (6-CH_3), 17.6 (5"-CH_3), 16.7 (13-CH_3), 14.8 (2-CH_3), 10.1 (12-CH_3), 9.9 (4-CH_3), 9.2 (10-CH_3).

Пример 5.

3'-N-деметил-1-метокси-1,13-секо-олеандомицин-9-13-геми-кеталь (3С)

Продукт 2С (1,28 г, 1,3 ммоль) растворяли

RU 2234510 C2

RU 2234510 C2

в этаноле (21 мл), доводили pH до 6,8 с помощью буфера с pH 5 (0,19 мл HOAc, 0,30 г NaOAc и 10 мл воды), добавляли 10% Pd/C (0,18 г) и реакционную смесь гидрировали при перемешивании в течение 6 часов в автоклаве при давлении водорода 105 Па при комнатной температуре. Выделение осуществляли, как в примере 3. После выпаривания при пониженном давлении продукт необязательно очищали хроматографией в колонке с силикагелем с использованием системы хлороформ-метанол-концентрированный аммиак (60:10:1), при этом получали указанный в заголовке продукт (0,81 г) со следующими физико-химическими константами:

EI-MS m/z 690,

ТСХ, хлороформ - метанол - концентрированный аммиак, (60:10:1), Rf 0.556,

метиленхлорид - метанол - концентрированный аммиак (90:9:1.5), Rf 0.302. (ИК) (KBr) $см^{-1}$: 3470, 2980, 2940, 2900, 1735, 1465, 1455, 1385, 1265, 1205, 1160, 1075, 1040, 1000, 900, 760, 670.

^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 4.84 (H-1''), 4.30 (H-1'), 4.15 (H-13), 4.03 (H-3), 3.76 (H-5''), 3.71 (1-OCH_3), 3.56 (H-5'), 3.45 (H-3''), 3.42 (H-5), 3.39 (3''-OCH_3), 3.18 (H-2'), 3.14 (H-4''), 2.84 (H-8a), 2.79 (H-2), 2.63 (H-8b), 2.54 (H-3'), 2.44 (H-7a), 2.41 (3'-$NHCH_3$), 2.26 (H-2''a), 2.10 (H-10), 1.96 (H-6), 1.94 (H-4'a), 1.92 (H-4), 1.85 (H-11a), 1.66 (H-12), 1.47 (H-2''b), 1.40 (H-11b), 1.36 (H-7b), 1.28 (5''-CH_3), 1.22 (5'-CH_3), 1.19 (H-4'b), 1.16 (2-CH_3), 1.04 (6-CH_3), 1.00 (13-CH_3), 0. 98 (12-CH_3), 0.98 (4-CH_3), 0.81 (10-CH_3).

^{13}ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ: 175.8 (C-1), 103.7 (C-1'), 98.1 (C-1''), 97.4 (C-9), 82.7 (C-5), 80.6 (C-3), 78.0 (C-3''), 75.6 (C-4''), 74.0 (C-2'), 68.7 (C-5'), 68.5 (C-5''), 66.9 (C-13), 60.5 (C-8), 60.1 (C-3'), 56.2 (3''-OCH_3), 51.7 (1-OCH_3), 49.5 (8-CH_3), 41.7 (C-2), 38.5 (C-4), 36.9 (C-4'), 35.5 (C-11), 34.0 (C-2''), 32. 9 (3'-$NHCH_3$), 32.0 (C-12), 31,7 (C-6), 30.8 (C-7), 27.4 (C-10), 20.9 (5'-CH_3), 18.3 (4-CH_3), 18.0 (13-CH_3), 17. 4 (5''-CH_3), 15.9 (10-CH_3), 11.6 (12-CH_3), 11.0 (2-CH_3), 10.5 (6-CH_3).

Пример 6.

11,12,13-триснор-1-метокси-10,11-секо-оле андомицин (4А).

К раствору 3'-N-деметил-11,12,13-триснор-1-метокси-10,1 1-секо-олеандомицина из примера 3 (0,90 г; 1,5 ммоль) в $CHCl_3$ (60 мл) добавляли 36% формальдегид (0,236 мл; 8,5 ммоль) и 98 - 100% муравьиную кислоту (0,217 мл; 5,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3,5 часов при кипячении с обратным холодильником, охлаждали до комнатной температуры, вливали в воду (60 мл), с помощью 2н. NaOH доводили pH смеси до 9,0, слои разделяли и водный слой более трех раз экстрагировали $CHCl_3$ (30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над K_2CO_3, фильтровали, выпаривали при пониженном давлении, необязательно очищали в колонке с силикагелем с использованием системы хлороформ - метанол - концентрированный аммиак (60:10:1), при этом получали указанный в заголовке продукт (0,97 г) со следующими физико-химическими константами:

EI-MS m/z 618,

ТСХ, хлороформ - метанол - концентрированный аммиак (60:10:1) Rf 0.787,

метиленхлорид - метанол - концентрированный аммиак (90:9:1.5), Rf 0.575.

(ИК) (KBr) $см^{-1}$: 3450, 2970, 2930, 1735, 1715, 1460, 1455, 1380, 1260, 1195, 1160, 1075, 1045, 1000, 795, 755.

^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 4.92 (H-1''), 4.27 (H-1'), 4.00 (H-3), 3.77 (H-5''), 3.69 (1-OCH_3), 3.48 (H-5'), 3.46 (H-3''), 3.41 (H-5), 3.40 (3''-OCH_3), 3.23 (H-2'), 3.14 (H-4''), 2.83 (H-2), 2.78 (H-8a), 2.75(H-8b), 2.66 (H-7a), 2.49 (H-3'), 2.43 (H-10a), 2.28 (3'-$N(CH_3)_2$), 2.37 (H-10b), 2.31 (H-2''a), 2.04 (H-6), 1.88 (H-4), 1.65 (H-4'a), 1.48 (H-2''b), 1.29 (5''-CH_3), 1.24 (H-4'b), 1.23 (2-CH_3), 1.20 (5'-CH_3), 1.20 (H-7b), 1.12 (4-CH_3), 1.05 (6-CH_3), 1.03 (10-CH_3).

^{13}С ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ: 209.9 (C-9), 175.6 (C-1), 104.0 (C-1'), 98.5 (C-1''), 83.1 (C-5), 80.5 (C-3), 77.9 (C-3''), 75.7 (C-4''), 70.1 (C-2'), 68.9 (C-5'), 68.2 (C-5''), 65.2 (C-3'), 62.1 (C-8), 56.0 (3''-OCH_3), 51.4 (1-OCH_3), 49.9 (8-CH_2), 42.6 (C-2), 40.0 (3'-$N(CH_3)_2$), 39.6 (C-4), 33.9 (C-2''), 31.9 (C-6), 31.8 (C-7), 29.0 (10-CH_2), 28.4 (C-4'), 20.8 (5'-CH_3), 17.5 (6-CH_3), 17. 2 (5''-CH_3), 12.7 (2-CH_3), 10.1 (4-CH_3), 7.0 (10-CH_3).

Пример 7.

эпи-Олеандомицин (4В)

К раствору 3'-N-деметил-эпи-олеандомицина из примера 4 (1,12 г; 1,7 ммоль) в $CHCl_3$ (75 мл) добавляли 36% формальдегид (0,291 мл; 10,5 ммоль) и 98 - 100% муравьиную кислоту (0,267 мл; 7,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 7 часов при кипячении с обратным холодильником. Выделение осуществляли, как в примере 6. После выпаривания при пониженном давлении продукт необязательно очищали в колонке с силикагелем с использованием системы метиленхлорид - метанол - концентрированный аммиак (90:9:1,5), при этом получали указанный в заголовке продукт (1,11 г) со следующими физико-химическими константами:

EI-MS m/z 688,

ТСХ, хлороформ - метанол - концентрированный аммиак (60:10:1), Rf 0.667

метиленхлорид - метанол - концентрированный аммиак (90:9:1.5), Rf 0.415.

(ИК) (KBr) $см^{-1}$: 3457, 2974, 2937, 2788, 1717, 1456, 1382, 1331, 1258, 1185, 1163, 1109, 1078, 1050, 1005, 934, 871, 831, 755, 666.

^{1}Н ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ: 4.96 (H-13), 4.88 (H-1''), 4.21 (H-1'), 3.83 (H-11), 3.74 (H-5''), 3.72 (H-3), 3.48 (H-5'), 3.46 (H-3''), 3.41 (3''-OCH_3), 3.41 (H-5), 3.26 (H-10), 3.26 (H-2'), 3.15 (H-4''), 2.79 (H-8a), 2.79 (H-8b), 2.78 (H-2), 2.63 (H-7a), 2.55 (H-3'), 2.36 (H-2''a), 2.33

RU 2234510 C2

RU 2234510 C2

(3'-N(CH $_3$)$_2$), 1.88 (H-6), 1.84 (H-4), 1.77 (H-12), 1.71 (H-4'a), 1.53 (H-7b), 1.51 (H-2"b), 1.29 (5"-CH_3), 1.29 (13-CH_3), 1.27 (H-4'b), 1.23 (2-CH_3), 1.22 (5'-CH_3), 1.17 (4-CH $_3$), 1.15 (6-CH_3), 1.07 (12-CH_3), 1.06 (10-CH_3).

^{13}C ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ: 210.6 (C-9), 174.1 (C-1), 104.0 (C-1'), 99.8 (C-1"), 83.0 (C-5), 81.9 (C-3), 77.7 (C-3"), 75.7 (C-4"), 72.8 (C-13), 70.1 (C-2'), 69.4 (C-11), 68.9 (C-5'), 68.4 (C-5"), 65.1 (C-3'), 60.9 (C-8), 56.1 (3"-OCH_3), 51.1 (8-CH $_2$), 44.8 (C-2), 42.4 (C-10), 42.3 (C-4), 40.1 (C-12), 39.9 (3'-N(CH_3)$_2$), 33.9 (C-2"), 31.7 (C-7), 31.0 (C-6), 28.3 (C-4'), 20.8 (5'-CH_3), 19.2 (6-CH_3), 17.2 (5"-CH_3), 15.5 (13-CH_3), 14.5 (2-CH_3), 11.0 (12-CH_3), 9.6 (4-CH_3), 8.7 (10-CH_3).

Пример 8.

1-Метокси-1,13-секо-олеандомицин-9,13-гемикеталь (4C)

К раствору 3'-N-деметил-1-метокси-1,13-секо-олеандомицин-9,13-гемикеталя (1,19 г; 1,7 ммоль) из примера 5 в $CHC1_3$ (80 мл) добавляли 36% формальдегид (0,274 мл; 9,9 ммоль) и 98-100% муравьиную кислоту (0,252 мл; 6,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 часов при кипячении с обратным холодильником. Выделение осуществляли, как в примере 6. После выпаривания при пониженном давлении продукт необязательно очищали в колонке с силикагелем с использованием системы метиленхлорид - метанол - концентрированный аммиак (90:9:1,5), при этом получали указанный в заголовке продукт (0,85 г) со следующими физико-химическими константами:

EI-MS m/z 704,

ТСХ, хлороформ - метанол - концентрированный аммиак (60:10:1), Rf 0.759,

метиленхлорид - метанол - концентрированный аммиак (90:9:1.5), Rf 0.509.

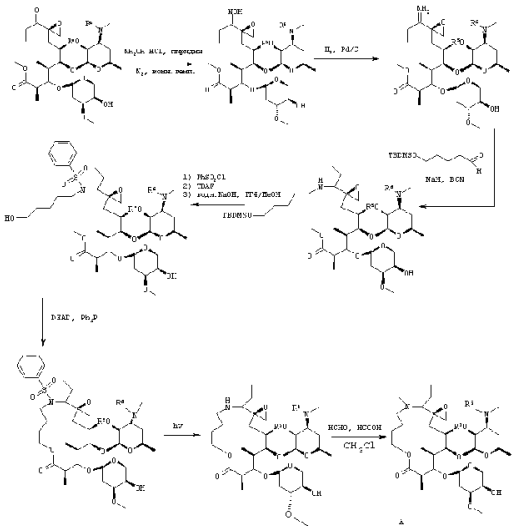
(ИК) (KBr) см$^{-1}$: 3465, 2973, 2936, 2788, 1733, 1456, 1383, 1298, 1260, 1199, 1163, 1109, 1078, 1050, 1005, 987, 932, 895, 833, 755, 666.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 4,88 (H-1"), 4.29 (H-1'), 4.15 (H-13), 4.00 (H-3), 3.78 (H-5"), 3, 69 (1-OCH_3), 3.49 (H-5'), 3.45 (H-3"), 3.41 (H-5), 3.40 (3"-OCH_3), 3.27 (H-2'), 3.14 (H-4"), 2.83 (H-8a), 2.81 (H-2), 2.67 (H-8b), 2.52 (H-3'), 2.38 (H-7a), 2.30 (3'-N(CH_3)$_2$), 2.25 (H-2"a), 2.12 (H-10), 1.87 (H-6), 1.85 (H-4), 1.82 (H-11a), 1.67 (H-4'a), 1.62 (H-12), 1.47 (H-7b), 1.44 (H-2"b), 1.37 (H-11b), 1.28 (H-4'b), 1.28 (5"-CH_3), 1.23 (5'-CH_3), 1.16 (2-CH $_3$), 1.11 (6-CH_3), 1.04 (4-CH_3), 1.04 (13-CH_3), 0.99 (12-CH_3), 0.81 (10-CH_3).

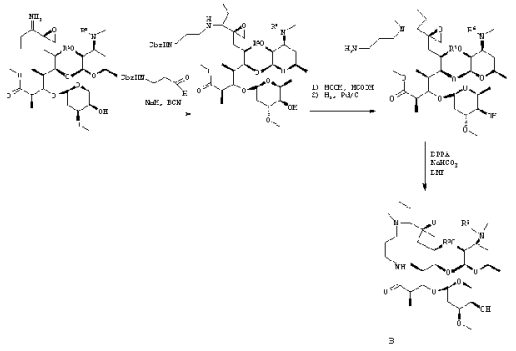
^{13}C ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 175.7 (C-1), 104.2 (C-1'), 98.1 (C-1"), 97.4 (C-9), 83.0 (C-5), 80.6 (C-3), 78.0 (C-3"), 75.8 (C-4"), 70.3 (C-2'), 69.0 (C-5'), 68.3 (C-5"), 66.9 (C-13), 65.2 (C-3'), 60.5 (C-8), 56.1 (3"-OCH_3), 51.6 (1-OCH_3), 49.6 (8-CH_2), 42.0 (C-2), 40.1 (3'-N(CH_3)$_2$), 38.9 (C-4), 35.6 (C-11), 34.0 (C-2"), 32.1 (C-12), 31.3 (C-6), 30.0 (C-7), 28.8 (C-4'), 27.3 (C-10), 21.0 (5'-CH_3), 18.3 (4-CH_3), 18.2 (13-CH_3), 17.4 (5"-CH_3), 15.9 (10-CH_3), 11.7 (12-CH_3), 11.5 (2-CH_3), 10.2(6-CH_3).

Пример 9.

A. Получение химерных 15-членных олеандомицин -9a-азалидов из производных олеандомицина формулы I, где R^1 в отдельности представляет -CH $_2$$CH_3$, R^2 и R^3 вместе представляют кетогруппу, R^4 в отдельности представляет метил, R^5 в отдельности представляет водород или бензилоксикарбонильную группу и R^6 в отдельности представляет водород, метил или бензилоксикарбонильную группу, осуществляют в соответствии со следующей схемой реакций:



B. Получение химерных 14-членных олеандомицин - 9a-азалидов из производных олеандомицина формулы I, где R^1 в отдельности представляет -CH $_2$$CH_3$, R^2 и R^3 вместе представляют кетогруппу, R^4 в отдельности представляет метил, R^5 в отдельности представляет водород или бензилоксикарбонильную группу и R^6 в отдельности представляет водород, метил или бензилоксикарбонильную группу, осуществляют в соответствии со следующей схемой реакций:



Пример 10.

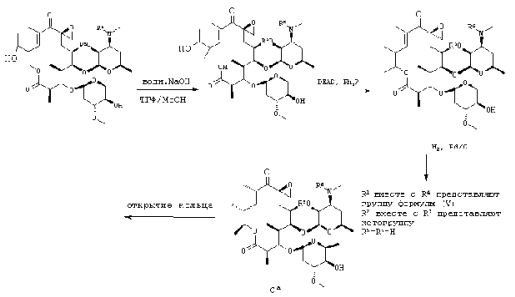
Получение олеандомицинподобных 14-членных 9-кетосоединений с последующим их превращением в 14- и 15-членные олеандомицин - 9a-азалиды.

A. 14-членное производное олеандомицина C^a получают из производных олеандомицина формулы I, где R^1 в отдельности представляет группу формулы

RU 2234510 C2

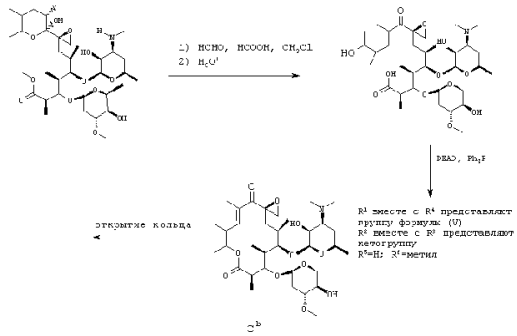
RU 2234510 C2

(II), R^2 и R^3 вместе представляют кетогруппу, R^4 в отдельности представляет метил, R^5 в отдельности представляет водород или бензилоксикарбонильную группу и R^6 в отдельности представляет водород, метил или бензилоксикарбонильную группу в соответствии со следующей схемой реакций:



Далее, 14-членное производное олеандомицина C^a подвергают реакции раскрытия кольца с получением производных олеандомицина формулы I, где R^1 в отдельности представляет $-CH_2CH_3$ или группу формулы (II), R" и R^3 вместе представляют кетогруппу, R^4 в отдельности представляет метил, R^5 в отдельности представляет водород или бензилоксикарбонильную группу и R^6 в отдельности представляет водород, метил или бензилоксикарбонильную группу, посредством реакции вначале с бензилоксикарбонилхлоридом и, далее, с метилирующим агентом, предпочтительно метиодидом (2,5-3,25 экв.), в присутствии основания, предпочтительно гидрида натрия (2,5-3,25 экв.) при температуре от -15°C до комнатной температуры, предпочтительно при 0-5°C в соответствующем апротонном растворителе или смеси растворителей, предпочтительно ДМСО:ТГФ = 1:1.

B. 14-членное производное олеандомицина C^b получают из производных олеандомицина формулы I, где R^1 вместе с R^2 представляют группу формулы (III), и R^3 в отдельности представляет OH-группу, R^4 в отдельности представляет метил, R^5 в отдельности представляет водород и R^6 в отдельности представляет водород или метил в соответствии со следующей схемой реакций:

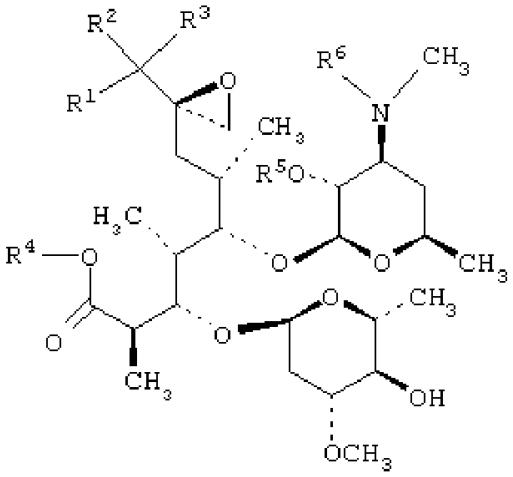


Подобно C^a 14-членное производное олеандомицина C^b подвергают реакции раскрытия кольца с получением производных олеандомицина формулы I, где R^1 в отдельности представляет $-CH_2CH_3$ или группу формулы (II), R^2 и R^3 вместе представляют кетогруппу, R^4 в отдельности представляет метил, R^5 в отдельности представляет водород или бензилоксикарбонильную группу и R^6 в отдельности представляет водород, метил или бензилоксикарбонильную группу, посредством реакции вначале с бензилоксикарбонилхлоридом и далее с метилирующим агентом, предпочтительно метилиодидом (2,5-3,25 экв.), в присутствии основания, предпочтительно гидрида натрия (2,5-3,25 экв.) при температуре от -15°C до комнатной температуры, предпочтительно при 0-5°C, в соответствующем апротонном растворителе или смеси растворителей, предпочтительно ДМСО:ТГФ = 1:1.

C. В соответствии с методикой, подобной описанной в A и B примера 10, 14-членное производное олеандомицина формулы (I), где R^1 вместе с R^4 представляет группу формулы (IV) или группу формулы(V), R^2 и R^3 вместе представляют кетогруппу, R^4 в отдельности представляет метил, R^5 в отдельности представляет водород или бензилоксикарбонильную группу и R^6 в отдельности представляет водород, метил или бензилоксикарбонильную группу, подвергают реакции раскрытия. кольца вначале с бензилоксикарбонилхлоридом и далее с метилирующим агентом, предпочтительно метилиодидом (2,5-3,25 экв.), в присутствии основания, предпочтительно гидрида натрия (2,5-3,25 экв.) при температуре от -15°C до комнатной температуры, предпочтительно при 0-5°C, в соответствующем апротонном растворителе или смеси растворителей, предпочтительно ДМСО:ТГФ = 1:1, с получением производных олеандомицина формулы I, где R^1 в отдельности представляет $-CH_2CH_3$ или группу формулы (II), R^2 и R^3 вместе представляют кетогруппу, R^4 в отдельности представляет метил, R^5 в отдельности представляет водород или бензилоксикарбонильную группу и R^6 в отдельности представляет водород, метил или бензилоксикарбонильную группу.

Формула изобретения:

1. Производные класса олеандомицина общей формулы (I)



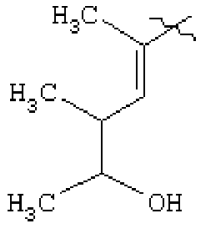
I

где R^1 в отдельности представляет группу $-CH_2CH_3$, группу формулы (II), вместе с

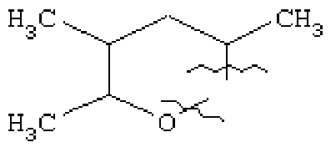
RU 2234510 C2

RU 2234510 C2

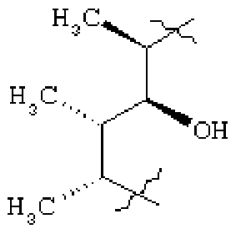
R^2 представляет группу формулы (III) или вместе с R^4 представляет группу формулы (IV) или группу формулы (V)



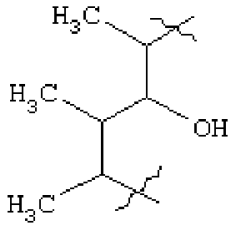
II



III



IV



V

R^2 вместе с R^3 представляет кетон или вместе с R^1 представляет группу формулы (III);

R^3 в отдельности представляет группу OH или вместе с R^2 представляет кетон;

R^4 в отдельности представляет метильную группу или вместе с R^1 представляет группу формулы (IV) или группу формулы (V);

R^5 в отдельности представляет водород или бензилоксикарбонильную группу;

R^6 в отдельности представляет водород, метильную группу или бензилоксикарбонильную группу,

и его фармацевтически приемлемые аддитивные соли неорганических или органических кислот.

2. Соединение по п.1, где R^1 вместе с R^4 представляет группу формулы (IV), R^2 вместе с R^3 представляет кетон и R^5 и R^6 являются одинаковыми и представляют бензилоксикарбонильную группу.

3. Соединение по п.1, где R^1 представляет группу $-CH_2CH_3$, R^2 вместе с R^3 представляет кетон, R^4 представляет метильную группу и R^5 и R^6 являются одинаковыми и представляют бензилоксикарбонильную группу.

4. Соединение по п.1, где R^1 вместе с R^4 представляет группу формулы (V), R^2 вместе с R^3 представляет кетон и R^5 и R^6 являются одинаковыми и представляют бензилоксикарбонильную группу.

5. Соединение по п.1, где R^1 представляет группу формулы (II), R^2 вместе с R^3 представляет кетон, R^4 представляет метильную группу и R^5 и R^6 являются одинаковыми и представляют бензилоксикарбонильную группу.

6. Соединение по п.1, где R^1 представляет группу $-CH_2CH_3$, R^2 вместе с R^3 представляет кетон, R^4 представляет метильную группу и R^5 и R^6 являются одинаковыми и представляют водород.

7. Соединение по п.1, где R^1 вместе с R^4 представляет группу формулы (V), R^2 вместе с R^3 представляет кетон и R^5 и R^6 являются одинаковыми и представляют водород.

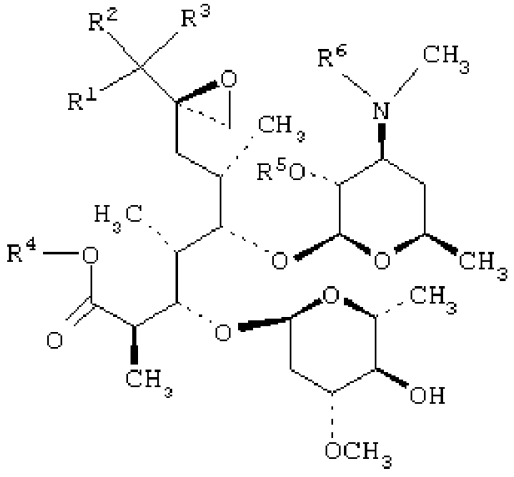
8. Соединение по п.1, где R^1 вместе с R^2 представляет группу формулы (III), R^3 представляет группу OH, R^4 представляет метильную группу и R^5 и R^6 являются одинаковыми и представляют водород.

9. Соединение по п.1, где R^1 представляет группу $-CH_2CH_3$, R^2 вместе с R^3 представляет кетон, R^4 и R^6 являются одинаковыми и представляют метильную группу и R^5 представляет водород.

10. Соединение по п.1, где R^1 вместе с R^4 представляет группу формулы (V), R^2 вместе с R^3 представляет кетон, R^5 представляет водород и R^6 представляет метильную группу.

11. Соединение по п.1, где R^1 вместе с R^2 представляет группу формулы (III), R^3 представляет группу OH, R^4 и R^6 являются одинаковыми и представляют метильную группу и R^5 представляет водород.

12. Способ получения соединения общей формулы (I)



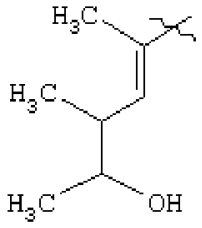
I

где R^1 в отдельности представляет группу

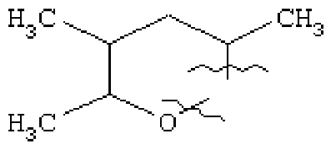
RU 2234510 C2

RU 2234510 C2

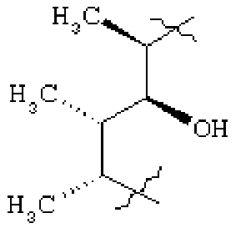
$-CH_2CH_3$, группу формулы (II), вместе с R^2 представляет группу формулы (III) или вместе с R^4 представляет группу формулы (IV) или группу формулы (V);



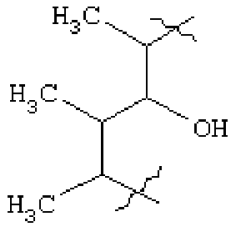
II



III



IV



V

R^2 вместе с R^3 представляет кетон или вместе с R^1 представляет группу формулы (III);

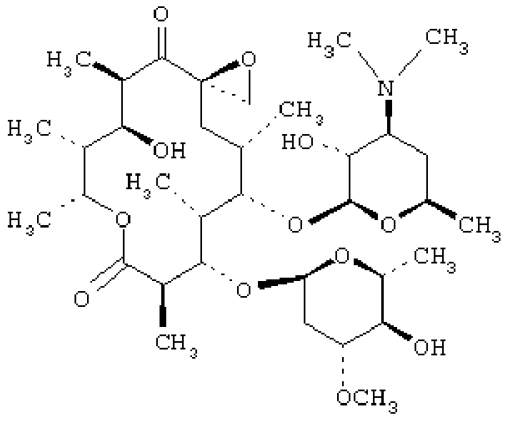
R^3 в отдельности представляет группу OH или вместе с R^2 представляет кетон;

R^4 в отдельности представляет метильную группу или вместе с R^1 представляет группу формулы (IV) или группу формулы (V);

R^5 в отдельности представляет водород или бензилоксикарбонильную группу;

R^6 в отдельности представляет водород, метильную группу или бензилоксикарбонильную группу,

и его фармацевтически приемлемых аддитивных солей неорганических или органических кислот, отличающийся тем, что олеандомицин формулы (VI)



VI

подвергают реакции с бензилоксикарбонилхлоридом в присутствии основания, предпочтительно бикарбоната натрия, в растворителе, являющимся инертным в реакционной смеси, предпочтительно бензоле или толуоле, с получением 2'-0,3'-N-бис(бензилоксикарбонил)-3'-N-диметилолеандомицина общей формулы (I), где R^1 вместе с R^4 представляет группу формулы (IV), R^2 вместе с R^3 представляет кетон и R^5 и R^6 являются одинаковыми и представляют бензилоксикарбонильную группу, который затем подвергают действию соответствующего метилирующего агента, предпочтительно метилиодида, в присутствии соответствующего основания, предпочтительно гидрида натрия, при температуре от -15°C до комнатной температуры, предпочтительно при 0-5°C, в подходящем апротонном растворителе или смеси растворителей, предпочтительно ДМСО-ТГФ=1:1, и разделению в колонке с силикагелем в системе толуол-этилацетат=1:1 с получением хроматографически гомогенного соединения 2A общей формулы (I), где R^1 представляет группу $-CH_2CH_3$, R^2 вместе с R^3 представляет кетон, R^4 представляет метильную группу и R^5 и R^6 являются одинаковыми и представляют бензилоксикарбонильную группу; соединения 2B общей формулы (I), где R^1 вместе с R^4 представляет группу формулы (V); R^2 вместе с R^3 представляет кетон и R^5 и R^6 являются одинаковыми и представляют бензилоксикарбонильную группу, и соединения 2C общей формулы (I), где R^1 представляет группу формулы (II), R^2 вместе с R^3 представляет кетон, R^4 представляет метильную группу и R^5 и R^6 являются одинаковыми и представляют бензилоксикарбонильную группу, каждое из них в отдельности подвергают реакции гидрогенолиза в растворе низшего спирта, предпочтительно в этаноле, в присутствии буфера NaOAc/HOAc (pH 5) с катализатором, таким, как палладиевая чернь или палладий на угле, при давлении водорода 10^5 Па при комнатной температуре с получением, соответственно, в случае 2A, соединения 3A общей формулы (I), где R^1-R^4 имеют значение, которое дано для соединения 2A, и R^5 и R^6 являются одинаковыми и представляют водород; в случае 2B,

RU 2234510 C2

RU 2234510 C2

соединения 3B общей формулы (I), где R^1-R^4 имеют значение, которое дано для соединения 2B, и R^5 и R^6 являются одинаковыми и представляют водород; в случае 2C, соединения 3C общей формулы (I), где R^1 вместе с R^2 представляет группу формулы (III), R^3 представляет группу OH, R^4 представляет метильную группу и R^5 и R^6 являются одинаковыми и представляют водород, каждое из них в отдельности подвергают восстановительному N-метилированию в положении 3' 1-6,2 эквивалентами формальдегида (36%) в присутствии 1-4,2 эквивалентов муравьиной кислоты (98-100%) или другого источника водорода в растворителе, являющемся инертным в реакционной смеси, таком как галогенированные углеводороды, низшие спирты или низшие кетоны, предпочтительно в хлороформе, при температуре кипения реакционной смеси с получением соответственно в случае 3A, соединения 4A общей формулы (I), где R^1-R^4 имеют значения, которые даны для соединения 2A, R^5 представляет водород и R^6 представляет метильную группу; в случае 3B, соединения 4B общей формулы (I), где R^1-R^4 имеют значения, которые даны для соединения 2B, R^5 представляет водород и R^6 представляет метильную группу; в случае 3C, соединения 4C общей формулы (I), где R^1-R^4 имеют значения, которые даны для соединения 3C, R^5 представляет водород и R^6 представляет метильную группу, которые затем необязательно подвергают реакции с неорганическими или органическими кислотами с получением их фармацевтически приемлемых аддитивных солей.

RU 2234510 C2

RU 2234510 C2