



(19) **UA** (11) **54 437** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07C 251/16, 251/24, 245/08,**
235/64, 251/86, C 07D 501/34,
499/00, 501/46, 501/24, A 61K
31/545

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 99010372, 14.05.1997
(24) Дата начала действия патента: 17.03.2003
(30) Приоритет: 26.06.1996 DE 196 25 524.4
(46) Дата публикации: 15.03.2003
(86) Заявка РСТ:
РСТ/EP97/02453, 19970514

(72) Изобретатель:
ХАЙНИШ Лотар, DE,
МЮЛЛМАНН Юте, AT,
ШНАБЕЛЬРАУХ Маттиас, DE,
РАЙСБРОДТ Рольф, DE

(73) Патентовладелец:
ГРЮНЕНТАЛЬ ГМБХ, DE

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ КАТЕХОЛА И ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

(57) Реферат:

Новые синтетические производные катехола, их применение и лекарственный препарат. Изобретение относится к новым производным катехола общей формулы (1)

в которых в качестве структурных элементов функционируют ароматические азометин-карбоновые кислоты, бензгидразоны, аминокислоты, аминокислотные кислоты или дипептиды, пирролидин- и/или оксазолидин-карбоновые кислоты или формилкарбоксиметилосимы, а также к их конъюгатам, которые действуют как антибиотики.

Соединения согласно изобретению действуют как сидерофоры для грам-отрицательных бактерий, в частности для *Pseudomonas* и бактерий *E.coli*, *Salmonella*, *Klebsiella*, и *Proteus*, и в виде конъюгатов с активными ингредиентами, например антибиотиками (в виде конъюгатов "сидерофор-антибиотик"), могут перенести эти соединения в клетку бактерии через пути транспортирования железа и, таким образом, повышать их эффективность, частично для бактерий, стойких к другим Р-лактамам. Кроме

того, эти соединения могут быть использованы как хелатирующие агенты для железа, которые могут разными средствами влиять на биологический метаболизм железа и, таким образом, влиять на связанные с ним заболевания. В общей формуле (1) $R^1 = OH$ и/или Оацил, а R^2 представляет собой следующие группы в 3-й и/или 4-й позиции: остатки ароматических азометан-карбоновых кислот и/или остатки азобензол-карбоновых кислот, бензгидразоновые радикалы, остатки аминокислотных кислот, аминокислотные остатки, остатки пирролидин-и/или оксазолидин-карбоновых кислот и формилкарбоксиметилосим и/или конъюгаты с активными ингредиентами, например, антибиотиками. Соединения могут существовать в виде свободных кислот, их солей или эфиров, которые легко разлагаются.

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



MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **54 437** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07C 251/16, 251/24,**
245/08, 235/64, 251/86, C 07D
501/34, 499/00, 501/46, 501/24,
A 61K 31/545

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

(21), (22) Application: 99010372, 14.05.1997

(24) Effective date for property rights: 17.03.2003

(30) Priority: 26.06.1996 DE 196 25 524.4

(46) Publication date: 15.03.2003

(86) PCT application:
PCT/EP97/02453, 19970514

(72) Inventor:

HEINISCH Lothar, DE,
MULMANN Ute, AT,
SCHNABELRAUCH Matthias, DE,
REISSBRODT Rolf, DE

(73) Proprietor:

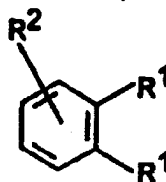
GRUNENTAL GMBH, DE

(54) catechol derivatives and medical product

(57) Abstract:

The invention concerns new catechol derivatives of the general formula (I), in which azomethine-carboxylic acid rests, azobenzene-carboxylic acid rests, benzhydrazon rests, aminobenzoic acid rests and amino acid rests or dipeptides, pyrrolidine and/or oxazolidine carboxylic acid rests and formylcarboxymethyloxime rests act as structural elements, and the conjugates thereof with active ingredients such as antibiotics. The compounds according to the invention act as siderophors in gram-negative bacterial strains, in particular in pseudomonas and strains of E. coli, Salmonella, Klebsiella and Proteus, and can in the form of their conjugates with active ingredients, e.g. antibiotics (as "siderophor-antibiotic conjugates"), inject the latter into bacterial cells to improve or extend the anti-bacterial effectiveness of the cells, partly also for bacterial strains that are resistant to other 'beta'-lactams. In addition the said compounds are suitable for using as iron chelating agents for illnesses related to disruption of the iron

metabolism. In the general formula (I), R1 = OH or OAcyl and R2 in third and/or fourth position means aromatic azomethine-carboxylic acid rests or azobenzene-carboxylic acid rests, benzhydrazon rests, aminobenzoic acid rests and amino acid rests, pyrrolidine and/or oxazolidine carboxylic acid rests and formylcarboxymethyloxime and/or conjugates with active ingredients, in particular antibiotics. Said compounds can be free acids in the form of their salts or esters that can be cleaved easily.



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



(19) **UA** (11) **54 437** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07C 251/16, 251/24, 245/08,**
235/64, 251/86, C 07D 501/34,
499/00, 501/46, 501/24, A 61K
31/545

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
99010372, 14.05.1997

(24) Дата набуття чинності: 17.03.2003

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 26.06.1996 DE 196 25 524.4

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

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/EP97/02453, 19970514

(72) Винахідник(и):

ХАЙНІШ Лотар , DE,
МЮЛЛМАНН Юте , AT,
ШНАБЕЛЬРАУХ Маттіас , DE,
РАЙСБРОДТ Рольф , DE

(73) Власник(и):

ГРЮНЕНТАЛЬ ГМБХ, DE

(54) ПОХІДНІ КАТЕХОЛУ І ЛІКАРСЬКИЙ ПРЕПАРАТ

(57) Реферат:

Нові синтетичні похідні катехолу, їх застосування і лікарський препарат. Винахід відноситься до нових похідних катехолу загальної формули (1)

в яких як структурні елементи функціонують ароматичні азометин-карбонові кислоти, бензгідрозони, амінокислоти, амінобензойні кислоти або дипептиди, піролідін- і/або оксазолідін-карбонові кислоти або формілкарбоксиметилосими, а також до їх кон'югатів, які діють як антибіотики.

Сполуки по винаходу діють як сидерофори для грамнегативних бактерій, зокрема для *Pseudomonas* і бактерій *E.coli*, *Salmonella*, *Klebsiella*, і *Proteus*, і у вигляді кон'югатів з активними інгредієнтами, наприклад антибіотиками (у вигляді кон'югатів "сидерофор-антибіотик"), можуть перенести ці сполуки в клітину бактерії

через шляхи транспортування заліза і, таким чином, підвищувати їх ефективність, частково для бактерій, які стійкі до інших Р-лактамів. Окрім того, ці сполуки можуть бути використані як хелатуючі агенти для заліза, які можуть різними засобами впливати на біологічний метаболізм заліза і, таким чином, впливати на пов'язані з ним захворювання. У загальній формулі (1) $R^1 = OH$ і/або Оацил, а R^2 являє собою наступні групи в 3-й і/або 4-й позиції: залишки ароматичних азометан-карбонових кислот і/або залишки азобензол-карбонових кислот, бензгідрозонів радикали, залишки амінобензойних кислот, амінокислотні залишки, залишки піролідін- і/або оксазолідін-карбонових кислот і формілкарбоксиметилосим і/або кон'югати з активними інгредієнтами, наприклад, антибіотиками. Сполуки можуть існувати у вигляді вільних кислот, їх солей або ефірів, які легко розкладаються.

Опис винаходу

Даний винахід відноситься до нових синтетичних похідних катехола, в яких як структурні елементи функціонують ароматичні азометин-карбонові кислоти, бензгідрозони, амінокислоти, амінобензойні кислоти або дипептиди, піролідін- або оксазолідін-карбонові кислоти або формилкарбоксиметілоксими, а також до їх кон'югатів з активними інгредієнтами, зокрема, антибіотиками.

Відомо, що деякі структури катехола грають істотну роль як структурні елементи, які створюють комплекси із залізом в початкових сидерофорах ("Iron Transport in Microbes, Plants and Animals", Eds.: Winkelmann, G., van Helm, D., Neilands, J.B., V.Ch.-Verlagsgesellschaft Weinheim, 1987), наприклад, ентеробактин, який є сидерофором для *E. coli* або інших бактерійних штамів, являє собою тример N-(2,3-дигідроксибензоил)-L-серина. Мономер також є ефективним в якості сидерофора (Hantke, K., FEMS Microbiol. Lett. 67 (1990), 5).

Було виявлено, що N-(2,3-дигідроксибензоил)-глицин є сидерофором для *B. Subtilis* (Ito, T., Neilands, J.B., J. Amer. Chem. Soc. 80 (1958), 4645). Деякі катехол-заміщені похідні амінокислот вже отримують синтетично, наприклад, N-(2,3-дигідрокси-бензоил)-L-треонин (Kanai, F., Kaneko, T., Morishima, H., Isshiki, K., Taketa, T., Takeuchi, T., Umezawa, H., J. Antibiot. 38 (1985), 39), N²,N⁶-біс-(2,3-дигідроксибензоил)-L-лізин (Corbin, J.L., Bulen, W.A., Biochemistry 8 (1969), 757; McKee, J.A., Sharma, S.K., Miller, M.J., Bioconjugate Chem. 2 (1991) 281) і N²,N⁶-біс-(2,3-дигідроксибензоил)-лизил-N⁶-біс-(2,3-дигідроксибензоил)-лізин (Chimiak, A., Neilands, J.B., Structure and Bonding 58, (1984), 89). Відомо також, що деякі бензгідрозони глиоксильних кислот, похідні оксанильних кислот і т.д. можуть служити як сидерофори для різних бактерійних штамів (Reissbrodt, R., Heinisch, L., Mollmann, U., Rabsch, W., Ulbricht, H., BioMetals 6 (1993), 155). Деякі дигідроксибензиліденамінобензойні кислоти описані в літературі, але без деяких згадок про їх ефективність в якості сидерофорів (Takita H., Noda, S., hiada, K., Mukaida, Y.S., Toji, M.K., Kobayashi, H., DE 3 414 049 (1984); H. Wolf, Monatsh. Chem. 31 (1910), 903).

Хоч скріплення різних з'єднань катехола з В-лактамами вже здійснювалося і за рахунок цього досягалося збільшення антибактерійної активності цих антибіотиків завдяки їх перенесенню в бактерійну клітину через бактерійні шляхи транспортування заліза (наприклад, Arisawa, M., Sekine, Y., Shimizu, S., Takano, H., Angehrn, P., Then, R.L., Antimicrob. Agents Chemother. 35 (1991), 653), існує настийна необхідність в інших нових синтетичних сидерофорах, які володіють поліпшеними фармакологічними і фармако-кінетичними властивостями і придатні для утворення кон'югатів з антибіотиками.

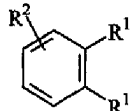
З іншого боку, сидерофори як хелатуючі агенти для заліза володіють потенційною здатністю різними засобами впливати на біологічний метаболізм заліза і пов'язані з ним захворювання. Так, сидерофор десферриоксамін (десферал) з успіхом використовується при захворюваннях, викликаних надміром заліза (наприклад, таласемії).

Основна задача цього винаходу складається у відкритті нових синтетичних похідних катехола, які мають базовими структурами азометин-карбонові кислоти, бензгідрозони, амінокислоти, амінобензойні кислоти або дипептиди, піролідін або оксазолідін-карбонові кислоти і формілкарбоксиметілоксими, які можуть функціонувати як сидерофори і/або як біологічні хелатуючі агенти для заліза і які в формі кон'югатів з активними інгредієнтами, наприклад, антибіотиками, поліпшують проникнення цих з'єднань в бактерійні клітини і, отже, підвищують їх антибактерійну ефективність, і які дають можливість удосконалити методи боротьби з стійкістю бактерійних інфекцій до антибіотиків, зумовленою характером проникнення.

Сполуки по винаходу ефективні як сидерофори для грам-негативних бактерій, тобто вони можуть забезпечувати бактерії іонами заліза і, у вигляді кон'югатів з активними інгредієнтами, наприклад, антибіотиками (у вигляді кон'югатів "сидерофор-антибіотик"), можуть перенести ці сполуки в бактерійну клітину через шляхи транспортування заліза і, таким чином, підвищувати їх ефективність.

Крім того, сполуки по винаходу є більш ефективними і можуть бути отримані простішими способами, ніж раніше відомі сполуки, а в формі кон'югатів з активними інгредієнтами дають можливість удосконалити методи боротьби з стійкістю бактерійних інфекцій до антибіотиків, зумовленою характером проникнення. Нарешті, даний винахід надає нові хелатуючі агенти для заліза, які можуть різними засобами впливати на біологічний метаболізм заліза і, таким чином, впливати на пов'язані з ним захворювання.

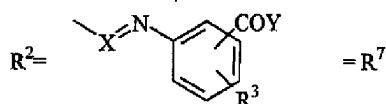
Заявляються нові синтетичні похідні катехола загальної формули I



Формула I

де радикали R¹ ідентичні або незалежні один від одного і позначають OH і/або Оацил, а R² являє собою наступні групи в 3-й і/або 4-й позиції:

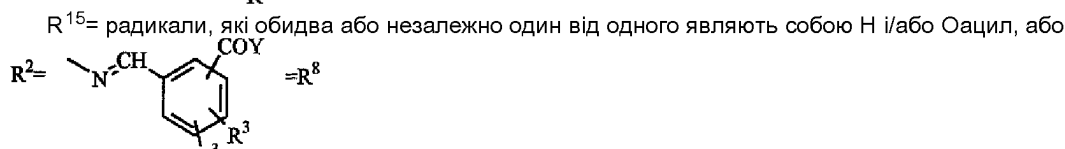
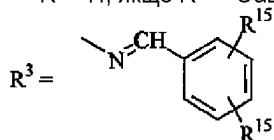
а. залишки ароматичних азометин-карбонових кислот і/або залишки азобензол-карбонових кислот:



X = CH, N, CH=CH-CH

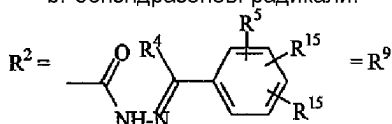
Y = OA, де A = H, алкил, арил, аралкил, іон лужного металу (переважно Na, K), іон амонію або заміщений іон амонію, або

Y= залишок активного інгредієнта, який містить групу OH або NH,
 R^3 = один або два Оацильних радикали, якщо $R^1 = OH$ і/або Оацил, або
 $R^3 = H$, якщо $R^1 = Оацил$, або



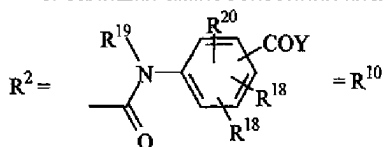
15 Y= ОА, де А= Н, алкил, арил, аралкил, іон лужного металу (переважно Na, K), іон амонію або заміщений іон амонію, або

Y= залишок активного інгредієнта, який містить групу OH або NH,
 R^3 = радикали, які обидва або незалежно один від одного являють собою H, OH, Оацил.
 б. бензгідразонові радикали:



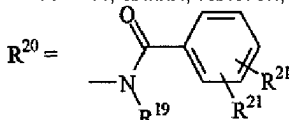
25 R^{15} = радикали, які обидва або незалежно один від одного являють собою H, OH, Оацил,
 R^4 і/або R^5 являють собою H або COY, де
 Y = ОА, де А= Н, алкил, арил, аралкил, іон лужного металу (переважно Na, K), іон амонію або заміщений іон амонію, або

Y= залишок активного інгредієнта, який містить групу OH або NH,
 с. залишки амінобензойних кислот

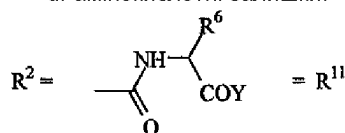


35 Y = ОА, де А= Н, алкил, арил, аралкил, іон лужного металу (переважно Na, K), іон амонію або заміщений іон амонію, або

Y= залишок активного інгредієнта, який містить групу OH або NH,
 R^{19} =H, алкил,
 R^{20} =H, алкил, галоген, OH, Оалкил, Оацил, або

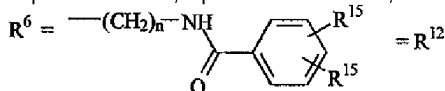


45 R^{19} і R^{21} обидва або незалежно один від одного означають H, OH, Оацил або Оалкил в позиції 2,3- і/або 3,4-.
 d. амінокислотні залишки:



Y=ОА, де А=Н, алкил, арил, аралкил, іон лужного металу (переважно Na, K), іон амонію або заміщений іон амонію, або

Y= залишок активного інгредієнта, який містить групу OH або NH,
 R^6 = алкил, - гідроксиалкил (який містить C_1 - C_5 , якщо R^1 =Оацил і C_3 - C_5 , якщо R^1 =OH) або алкоксиалкил,
 ацилоксиалкил, арилалкоксиалкил, або



60 R^{15} = обидва або незалежно один від одного являють собою H, OH, Оацил,
 n - ціле число від 1 до 5, якщо R^1 =Оацил і R^{15} =H і/або Оацил, або
 n - ціле число від 1 до 3, якщо R^1 =H і R^{15} =H і/або OH, або

65

або

d. реакцією 2,3-ди(бензилокси)бензоилхлориду (формула I, де $R^1 = \text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, а $R^2 = \text{COCl}$), у відповідному розчиннику, такому як тетрагідрофуран з третинним аміном, наприклад, триетиламіном, при температурі від -30°C до $+20^\circ\text{C}$, або у водному розчині бікарбонату натрію при температурі від 0°C до $+10^\circ\text{C}$, з амінокислотами, діамінокислотами або дипептидами з утворенням відповідних захищених N-[2,3-ди(бензоилокси)бензоил]-амінокислот, з перетворенням останніх, з використанням звичайних методик видалення захисних груп, наприклад, каталітичною гідрогенізацією в етанолі, у вільні катехол-заміщені похідні амінокислот або пептидів (формула I, де $R^2 = R^{11}, R^{12}, R^{13}$ або R^{14} , де $Z = \text{CH}_2$),

або

e. реакцією дигідрокси- або диацилоксибензоилхлориду (формула I, де $R^1 = \text{OH}$ або Оацил, а $R^2 = \text{COCl}$) з оксазолидинкарбоксилатом, отриманим відомими способами з серину і альдегідів, наприклад, формальдегиду, у водному лужному розчині з подальшим підкисленням у відповідному розчиннику, наприклад, в етанолі або в суміші етанолу з водою, при температурі від -10°C до $+10^\circ\text{C}$, з утворенням заміщених похідних оксазолидин-карбонової кислоти (формула I, де $R^2 = R^{14}$, а $Z = \text{O}$),

або

f. реакцією катехол-заміщеного бензальдегиду (формула I, де $R^2 = \text{CHO}$), у відповідному розчиннику, з О-карбоксиметилгідроксиламінами або їх солями з створенням відповідних формил-О-карбоксиметилоксимів (формула I, де $R^2 = \text{CH} = \text{NOCH}_2\text{COOH}$).

Сполуки формули I по винаходу, в яких Y в R^2 = залишок активного інгредієнта, який містить вільну групу OH або NH, отримують, наприклад, реакцією сполуки формули I, в якому Y в $R^2 = \text{OH}$, наприклад, змішаним ангідридним способом, спочатку зі складним ефіром хлормурашиної кислоти і третинним аміном, наприклад, триетиламіном, а потім з відповідним активним інгредієнтом, який містить вільну групу OH або NH і який, можливо, містить звичайну групу-лінкер, наприклад, залишок діамінокарбонової кислоти, гідроксикарбонової кислоти або ж діаміну або діолу, разом з відповідним третинним аміном, наприклад, триетиламіном, у відповідному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурани.

Сполуки формули I по винаходу, які містять карбоксильну групу, можуть існувати у вигляді вільних кислот, їх солей або легкорозщеплюємих складних ефірів, зокрема, ефірів, які розщиплюються в фізіологічних умовах. Сполуки очищаються звичайними способами, відомими в колишній технології, наприклад, перекристалізацією або за допомогою хроматографічних методик.

Сполуки по винаходу ефективні як сидерофори для різних грам-негативних штамів бактерій.

Дослідження ефективності сидерофорів виконували з використанням різних бактерійних мутантних індикаторів, які при недоліках сидерофорів показують тільки затримку зростання і які здібні до збільшення зростання після введення досліджуваних речовин, замінюючих сидерофори. У мутантних індикаторах синтез відповідних сидерофорів, наприклад, пиовердина, пиохелина, ентеробактина, аеробактина або иерсиниабактина, або біосинтез ароматичних сполук блокований, або в них не вистачає рецепторів до ентеробактину, пиохелину або пиовердину і до інших важливих компонентів бактерійного транспортування заліза (наприклад, мембранних протеїнів Cir, Fiu, FepA і TonB). Тому в умовах недостатності заліза ці мутанти не можуть зростати, або їх зростання дуже обмежене. Зокрема, використовувалися наступні мутантні індикатори: *Pseudomonas aeruginosa* PAO 6609, K 407, 690; *E. coli* AB 2847, *Salmonella typhimurium* enb-7, TA 270; *Klebsiella pneumoniae* KN 4401; *Yersinia enterocolitica* WAH; *Proteus mirabilis* 12 (початковий) *Proteus vulgaris* 718 (початковий) і *Morganella morganii* SBK3 (початковий). Початкові штами, позначені "початковий", містять лише недостатні системи поглинання заліза, тому введення сидерофору приводить до зростання. Контрольні досліди включали ферриоксамін E для штамів *Pseudomonas*, ферриоксамін G і ентеробактин для штамів *Salmonella*, феррихром для штамів *E. coli*, *Klebsiella* і *Y. enterokol* і 3,4-дигідроксибензилиден-2,4,6-триметиланилін для *Morganella morganii* (див. приведені вище посилання на Reissbrodt et al).

На мутантні *E. coli* IR 112 і H 1728 з недоліком мембранних протеїнів TonB або Cir і Fiu, важливих для активного транспортування заліза, всі досліджувані речовини не надали дії. Це показує, що дані речовини працюють тільки як сидерофори.

Області зростання мутантних індикаторів (діаметр в мм) під впливом досліджуваних речовин приведені в Таблицях 1-3. Примітки 4- і (+) відносяться до неспецифічного посилення зростання.

Таблиця 1. Области зростання (в мм) штамів індикаторів сидерофорів з новими синтетичними похідними катехолу

5	Речовина №	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			<i>E. coli</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>	
		PAO 6609	K 407	690	AB 2847	enb-7	TA 2700
10	a.						
	1	20	16	23	0	35	0
	2	17	18	17	0	30	0
	3	0	0	0	22	28	0
	4	17	18	18	18	34	0
15	5	0	0	0	15	0	0
	6	14	17	19	17	34	0
	7	0	0	0	0	0	0
	8	13	15	0	13	0	0
	b.						
20	9			10	0	0	0
	10	0	0	0		22	20
	11	14	0	12	0	10	0
	12	14	0	12	14	0	0
	13	10	11	10		18	23
25	Контр. (див. текст)	35	35	40	23	38	20

Таблиця 2. Области зростання (в мм) штамів індикаторів сидерофорів з новими синтетичними похідними катехолу

35	Речовина №	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	WAH	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Morganella morganii</i>
		KN 4401	K 407	12	718	SBK3
40	a.					
	1	0	10	26	35	35
	2	35	0	16	25	20
	3	32	0	18	18	20
	4	33	12	23	24	27
45	5	0	0	19	21	21
	6	25		23	25	25
	7	23	0	20	22	22
	8	20	12	20	20	20
	b.					
50	9	27	10	9		
	10	18	26	15	16	16
	11	32	10	15	20	20
	12	30	25	17	20	15
	13	15	10	23	23	24
55	14	27	10	10	12	11
	15	0	12			11
	Контр. (див. текст)	25	26	18	25	18

Таблиця 3. Области зростання (в мм) штамів індикаторів сидерофорів з новими синтетичними похідними катехолу

Речовина №	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			<i>E. coli</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>		<i>M. morg.</i>
	PAO 6609	K 407	690	AB 2847	enb-7	TA 2700	SBK3
с.							
16	20	20	20	24	25	10	
17	0			26	0		12
d.							
18	20	17	18	30	48	50	
19		10	0	11	29	17	
20		10	0	18	31	12	
21	14	15	15	33	36	40	
22	48	40	50	0	50	50	
23			14	22	27	20	
24	20	20	20	40	50	40	
25	18			30	28		38
26	0			14	32		10
Контр. (див. текст)	35	35	40	23	38	20	

Завдяки тому, що вони володіють властивостями бактерійних сидерофорів, сполуки загальної формули I можуть служити як транспортні засоби або прискорювачами проникнення для противомікробних антибіотиків і інших активних інгредієнтів, тобто в сполучі з антибіотиками або іншими активними інгредієнтами вони можуть служити для транспортування останніх в клітину мікроба по шляхах транспортування заліза і таким чином підвищують їх ефективність.

Сполуки загальної формули I, в яких Y в R²= залишок активного інгредієнта, володіють антибактерійною ефективністю, наприклад, частково навіть по відношенню до бактерій, стійких до інших В-лактамам. Тому декілька сполук, в яких Y= залишок активного інгредієнта, наприклад, речовини 28 - 37, були перевірені по методиці дифузії в агарі по відношенню до особливих бактерійних штамів, частково стійких до інших В-лактамам (Табл. 4). Використовувалися наступні штами: *Pseudomonas aeruginosa* SG 137 (карбеницилін-стійкий), KW 799 WT (початковий тип), KW 799/61 (мутантний за проникненням; пошкоджена стінка клітини, і проникнення полегшується), ATCC 27853 (початковий тип), ATCC 9027 (початковий тип), NCTC 10662 (ATCC 25668, клінічно виділений, карбеницилін-стійкий), NCTC 10701 (карбеницилін-стійкий), NPS1 і Оха6 (плазмид-кодована В-лактамаза); *E. coli* DCO (початковий тип), DC2 (мутантний за проникненням; пошкоджена стінка клітини, і проникнення полегшується), *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031 (початковий тип), а також SG 117; *Salmonella gallinarum* ATCC 9184; *Stenotrophomonas maltophilia* GN 12873 (ампіцилін-, азлоцилін- і карбапенем-стійкий) і MET 10402.

Несподівано було виявлено, що досліджувані речовини виявляють надзвичайну ефективність не тільки по відношенню до ампіцилін-стійких і/або до інгібітор-В-лактамази-стійким початковим штамам, але також і до двох штамів *Pseudomonas*, що включають плазмид-кодовану В-лактамазу (NPS1, Оха6) і мульти-стійкі штами *Stenotrophomonas*, по відношенню до яких, наприклад, азлоцилін, а також частково меропенем і имипенем були неефективними.

Таблиця 4. Антибактеріальна ефективність кон'югатів сидерофор-антибіотик по методу дифузії в агарі (концентрація 100 мкг/мл; діаметр плями інгібування в мм).

Речовина №	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>									<i>E. coli</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		<i>Salmonella gallinarum</i>
	SG 137	KW 799/WT	KW 799/61	ATCC 27853	ATCC 9027	NCTC 10662	NCTC 10701	NPS 1	OXA 6	DC2	DC0	ATCC 10031	SG 117	GN 12873	IMET 10402	ATCC 9184
Ампіцилін	0	0	41	0	0	0	0	0	0	32	22	19	0	0		34
Азлоцилін	17	27	40	19	15	17	27	0	0	33	16	15	18	0	21	21
Амоксицилін /клавуланова кислота	0	0	37	0	0	0	0	0	0	29	18	21	29	0		34
Іміпенем														0	0	
27	22	30	37		19	16	0	10	12	30	21	17		22	29	24
28	20	27	31		18	17		18	19	27	23	17		20	24	
29	28	27	33		21		23	12	13	28	22	15		19	23	22
30	22	27	33							31	25			19		29
31	28	27	37							33	27			23		29
Na-31	31	31	[38]	24						38	28	21	26	29		34
32	16	25	32							28	22			19		28
Na-35	31	30	[38]	22						38	24	20	23	28		33
36	25	25	29	19						19	13	17	16	24		23
Na-37	22	28	35	21						33	27	22	19	16		29

[] при 50 мкг/мл

Несподівано висока ефективність була також підтверджена тестом по методиці мікророзбавлення. Мінімальні інгібіруючі концентрації (MIK) визначали для наступних бактерійних штамів: *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10701, NCTC 10662, SG 137, ATCC 27853, KW 799 WT і KW 799/61; *E. coli* DCO, DC2 і ATCC 25922; *Serratia marcescens* SG 621; *Salmonella gallinarum* ATCC 9184; *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031 і SG 117.

Результати випробувань приведені в Табл. 5. Згідно з цими результатами, всі кон'югати сидерофор-антибіотик показали високу ефективність в порівнянні з азлоциліном і ампіциліном як стандарт, зокрема, по відношенню до *Pseudomonas aeruginosa* SG 137, який є мікробом, особливо стійким до карбенициліну. Вони також показали високу ефективність по відношенню до початкових штамів *Pseudomonas* і були також частково ефективні по відношенню до *E. coli* і *Serratia*.

За допомогою мікробів KW 799 WT і KW 799/61 штаму *Pseudomonas* і DCO і DC2 штами *E. coli* досліджувався вплив поліпшення проникаючої здатності на ефективність речовин. KW 799/61 і DC2 являють собою мутанти, що володіють більш проникною зовнішньою мембраною в порівнянні з початковими типами KW 799 WT і DCO, відповідно. Для порівняння, величини проникаючої здатності азлоциліна і ампіциліна, які були більш або менш низькі, визначалися виходячи із значної різниці в їх активності по відношенню до початкових штамів і до мутантів. Їх поведінка сильно відрізнялася від кон'югатів, які показали хорошу проникаючу здатність.

Таблиця 5. Антибактеріальна ефективність кон'югатів сидерофор-антибіотик по методу мікророзбавлення (значення MIK в мкг/мл).

Речовина №	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>						<i>E. coli</i>			<i>Serratia marcesc.</i>	<i>Salmon. Gallinar.</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
	SG 137	KW 799/WT	KW 799/61	ATCC 27853	NCTC 10662	NCTC 10701	DC2	DC0	ATCC 25922	SG 621	ATCC 9184	ATCC 10031	SG 117	GN 12873
Ампіцилін	>10	>100	0,4	>100	>100	>100	1,56	6,25	6,250	25	0,2	50	12,5	>100
Азлоцилін	6,25	3,12	0,2	6,25	6,25	0,2	0,78	12,5	6,25	50	3,12	6,25	6,25	25-100
Амоксицилін /клавуланова кислота	>10			>100	>100				6,25			3,12		>100
Меропенем	0,1			0,2					<0,05			<0,05		>100
27	3,12	0,78	0,2	6,25		0,4	0,4	3,12	6,25	50	1,56	0,4	50	
28	1,56	1,56	0,4			0,78	0,4	1,56		6,25	1,56		25	
29	0,78	3,12	0,4		12,5		1,56	50	100	25		50		12,5
30	0,4	0,78	0,2		6,25		0,4	6,25	6,25	50		6,25		3,12
31	0,1	0,78	0,2		6,25		0,2	12,5	0,78	25		0,4		0,4
Na-31	0,1			0,78	0,78				0,2					6,25
32	1,56	1,56	0,4				1,56	12,5		25				
Na-35	0,1			1,56	1,56				0,2					6,25
36	0,4			3,12	6,25				25					1,56
Na-37	0,4			3,12	12,5				3,12			3,12		6,25

Результати, отримані для мутантів по проникненню *Pseudomonas* KW799/61 і *E. coli* DC2 і їх початкових типів підтверджують, що більшість нових речовин володіють набагато кращою проникаючою здатністю, ніж ампіцилін і азлоцилін. За допомогою подальших експериментів з використанням спеціальних мутантів *E. coli* з дефектом поринав *ompC* і *ompF*, через які В-лактами звичайно входять в бактерійну клітину, або з дефектом мембранного протеїну *tonB*, важливого для активного транспортування заліза, було показано, що описані вище кон'югати сидерофор-антибіотик можуть використати два шляхи проникнення (через порини *ompC* і *ompF* і через *tonB*-зумовлені транспортні шляхи заліза), в той час як протимікробна активність ампіциліна і азлоциліна залежала тільки від наявності поринів. Тому ефективність по відношенню до формувачів В-лактамази і по відношенню до мульти-стійких мікробів визначається новим типом механізму подолання стійкості до

проникнення, за допомогою якого співвідношення активного інгредієнта і ензима в бактерійній клітині регулюється таким чином, що не всі молекули антибіотика інактивуються до того, як вони досягнуть своєї мети.

Таблиця 6. Залежність антибактерійної активності нових речовин від

поринів і tonB для мутантів *E. coli* (діаметр плями інгібування в мм при дифузії в агарі).

Мутанти:	KB5	KB4	PLB3268	BR ¹⁸ 5	AB2847
Речовина №	ompC-	ompF-	ompF++	tonB-	tonB+
27	7,5	8,5	14	1	7
28	11	11,5	13	0	8,5
29	7	9,5	14	0	6
ампіцилін	9,5	10	17,5	12,5	12,5
азлоцилін	4	6,5	17,5	8	8

PLB268: був понадміру виражений ompF-.

Крім того, в Табл. 7 приведеш результати тесту CAS, Тест CAS (тест на хромазуrol) по Schwyn and Neilands (Anal. Biochem. 160, 47 (1987)) заснований на колірній реакції за рахунок вищолочення Fe з комплексу хромазуrol-S і скріплення його сполукой катехолу, за допомогою чого виявляється здатність сполуки виконувати функцію сидерофору. Результати тестів CAS для нових речовин були позитивними, в той час як для ампіциліна і азлоциліна - повністю негативними. Це також підтверджує несподіване відкриття, що нові антибіотики входять в бактерійну клітину більш активно, а саме - через шляхи транспортування заліза в доповнення до шляху через порини.

Таблиця 7. Комплексоутворення нових типів антибіотиків з Fe (тест CAS)

Речовина №	Тест CAS
27	++
28	++
29	+++
ампіцилін	-
азлоцилін	-

Завдяки тому, що вони володіють властивостями сидерофорів або хелатуючих агентів для заліза, сполуки загальної формули I, їх солі, що включають кислотні групи, а також їх складні ефіри, які можуть розщеплюватися в фізіологічних умовах, придатні для застосування як ліки для лікування захворювань, які викликані розладом фізіологічного метаболізму заліза.

Завдяки їх антибактерійній активності, сполуки загальної формули I, в яких Y в R²= залишок активного інгредієнта, тобто залишок антибіотика, який містить вільну групу OH або NH, а також їх солі, що включають кислотні групи, і їх складні ефіри, які можуть розщеплюватися в фізіологічних умовах, придатні для застосування як ліки для боротьби з бактерійними інфекціями у людини і домашніх тварин.

Сполуки формули I можуть використовуватися при вказаних захворюваннях в чистому вигляді або в формі фармацевтичних препаратів з фізіологічно сумісними ад'ювантами або носіями, відомими в даній технології, при цьому можливі, в принципі, всі звичайні фармакологічні форми застосування.

Приклади

а. Ароматичні азометин-карбонові кислоти

Загальна методика для Прикладів 1, 2 і 7:

2ммоль відповідного бензальдегиду і 2ммоль відповідної амінобензойної кислоти нагрівали в 100мл безводного толуола протягом 4 - 5 годин при дефлегмації, в установці, що включає водовідділителем. Кристали, осаджені після охолодження до кімнатної температури або після зменшення кількості розчинника, відфільтровували при відсмоктуванні і перекристалізували.

Загальна методика для Прикладів 3, 4, 5, 6 і 8:

2ммоль відповідного бензальдегиду і 2ммоль відповідної амінобензойної кислоти (1ммоль для діаміносполук) нагрівали в 80мл безводного етанолу протягом 3 - 4 годин при дефлегмації. Для скріплення води, що утворюється в ході реакції, використали екстракційне пристосування з відсмоктувачем, заповнене молекулярним ситом. Кристали, осаджені після охолодження до кімнатної температури або після зменшення кількості розчинника, відфільтровували при відсмоктуванні і перекристалізували.

Приклад 1

3-[3,4-ди(метоксикарбонилокси)-бензилиденаміно]-бензойна кислота (1)

Формула I, де R¹=OCOCH₃, R²=R⁷ в 4-й позиції, з R³=H, COY в 3-й позиції і X=CH, YOH.

Речовину (1) отримували реакцією 3,4-ди(метоксикарбонилокси)-бензальдегиду і 3-амінобензойної кислоти, з виходом 53 % від теоретичного, у вигляді жовтової твердої речовини з точкою плавлення 198-199°C (толуол).

Приклад 2

3-[3,4-ди(метоксикарбонилокси)-бензилиденаміно]-4-гідроксибензойна кислота (2)

Формула I, де R¹=OCOCH₃, R²=R⁷ в 4-й позиції, з R³=2-OH, COY в 5-й позиції і X=CH, YOH.

Речовину (2) отримували реакцією 3,4-ди(метоксикарбонилокси)-бензальдегиду і 3-аміно-4-гідроксибензойної кислоти, з виходом 30% від теоретичного, у вигляді жовтуватої твердої речовини з точкою плавлення 221 - 223°C (толуол).

Приклад 3

3-(2,3-дигідрокси)бензилиденамін]-4-гідроксибензойна кислота (3)

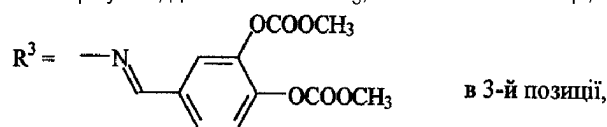
Формула I, де $R^1=OH$, $R^2=R^7$ в 3-й позиції; при $R^3=2-OH$, COY в 5-й позиції і $X=CH$, $Y=OH$.

Речовину (3) отримували реакцією 2,3-дигідроксибензальдегиду і 3-аміно-4-гідроксибензойної кислоти, з виходом 59 % від теоретичного, у вигляді червоних кристалів, точка плавлення 273 - 274°C (етанол).

Приклад 4

3,5-біс-[3,4-ди(метоксикарбонилокси)-бензилиденаміно]-бензойна кислота (4)

Формула I, де $R^1=OCOCH_3$, $R^2=R^7$ в 4-й позиції; і де



з COY в 5-й позиції, $X=CH$, $Y=OH$.

Речовину (4) отримували реакцією 3,4-ди(метоксикарбонилокси)-бензальдегиду і 3,5-діамінобензойної кислоти, з виходом 49% від теоретичного, у вигляді жовтуватої твердої речовини, точка плавлення 145 - 148°C (толуол).

Приклад 5

4-(2,3-дигідрокси-бензилиденаміно)-3-гідроксибензойна кислота (2)

Формула I, де $R^1=OH$, $R^2=R^7$ в 3-й позиції, з $R^3=2-OH$, COY в 4-й позиції і $X=CH$, $Y=OH$.

Речовину (5) отримували реакцією 2,3-дигідроксибензальдегиду і 4-аміно-3-гідроксибензойної кислоти, з виходом 85% від теоретичного, у вигляді червоних кристалів, точка плавлення 278 - 280°C (етанол).

Приклад 6

4-(3,4-діацетоксибензилиденаміно)-бензойна кислота (6)

Формула I, де $R^1=OCOCH_3$, $R^2=R^7$ в 4-й позиції, з $R^3=H$, COY в 5-й позиції і $X=CH$, $Y=OH$.

Речовину (6) отримували реакцією 3,4-діацетоксибензальдегиду і 4-амінобензойної кислоти, з виходом 77% від теоретичного, у вигляді жовтої твердої речовини, точка плавлення 180 - 182°C (толуол).

Приклад 7

3-[(3,4-діацетоксифенилимино)-метил]-4,5-дигідроксибензойна кислота (7)

Формула I, де $R^1=OCOCH_3$, $R^2=R^8$ в 3-й позиції, з $R^3=2,3$, COY в 5-й позиції і $Y=OH$.

Речовину (7) отримували реакцією 3-форміл-4,5-дигідроксибензойної кислоти і 3,4-ди(ацетокси)-аніліну, з виходом 79% від теоретичного, у вигляді червоних кристалів, точка плавлення 240 - 243°C.

1H NMR(диоксан- d_8 , δ в $млн^{-1}$): 8.79 (s, 1H, $CH=N$), 7.76 (s, 1H, ArH), 7.56 (s, 1H, ArH), 7.28 (t, 3H, ArH), 2.26 (s, 3H, CH_3CO), 2.24 (s, 3H, CH_3CO).

Приклад 8

3-(3,4-дигідрокеифенилазо)-бензойна кислота (8)

Формула I, де $R^1=OH$, $R^2=R^7$ в 4-й позиції, з $X=N$, $R^3=H$, COY в 3-й позиції і $Y=OH$.

3-амінобензойну кислоту (612мг, 4,5ммоль) diaзотировали 312мг нитрита натрію при 0°C в 15мл етанолу і 2,5мл концентрованих соляних кислоти. До розчину солі diaзонию при 0°C додали при перемішуванні розчин 0,97г (4,5ммоль) монобензоата катехолу в 20мл етанолу. Для коректування pH до 9 додали 5мл 25% розчини Na_2CO_3 . Реакційну суміш перемішували протягом подальших 2 годин при 0°C, відрегулювали HCl до pH 2 і екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу промили водою і висушили над сульфатом натрію. Сирий продукт, отриманий після видалення розчинника під вакуумом, перекристалізували з етанолу/води. Вихід: 327мг (28% від теоретичного), червоно-коричневі кристали, точка плавлення 213 - 215°C (етанол).

1H NMR (диметилсульфоксид- d_6 , δ в $млн^{-1}$, J в Гц): 8.28 (m, Ш, ArH), 8.04 (dd, J= 1,8, 7,8, 2H, ArH), 7.69 (t, J= 7,8, ArH), 7.42 (dd, J= 2,3, 8,3, 1H, ArH), 7.36 (d, J= 2,3, 1H, J= ArH), 6.94 (d, J= 8,3, 1H, ArH).

а. Бензгідрозони

Приклад 9

[(3,4-дигідроксибензоил)-гідразон]-фенилоцтова кислота (9)

Формула I, де $R^1=OH$, $R^2=R^9$ в 4-й позиції, з $R^4=COOH$, $R^5=H$, $R^{15}=H$

1,2г фенілглиоксильної кислоти (0,01моль) в 5мл етанолу і 1,7г 3,4-дигідроксибензгідразиду (0,01моль) в 5мл 2 N соляної кислоти змішали і перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Отримали безбарвні кристали (етанол). Вихід 1,18г (40% теоретичного), точка плавлення 194 - 195°C (розклад).

1HNMR (диметилсульфоксид- d_6 , δ в $млн^{-1}$): 12.8 (1H, s, $NHCO$), 6.86-7.69 (m, 8H, ArH).

Приклад 10

4-[(2,3-дигідроксибензоил)-гідразонметил]-бензойна кислота (10)

Формула I, де $R^1=OH$, $R^2=R^9$ в 3-й позиції, з R^4 , $R^{15}=H$, $R^5=4-COOH$

0,6г (5ммоль) терефталальдегідної кислоти і 0,85г (5ммоль) 2,3-дигідроксибензгідразиду кип'ятили протягом 1 години при дефлегмації в 10мл етанолу. Отримали безбарвні кристали (етанол/вода), вихід 909мг (61% теоретичного), точка плавлення 301 - 302°C.

Приклад 11.

4-[(3,4-дигідроксибензоил)-гідразонметил]-бензойна кислота (11)

Формула I, де $R^1=OH$, $R^2=R^9$ в 4-й позиції, з R^4 , $R^{15}=H$, $R^5=4-COOH$

0,6г (5ммоль) 4-формилбензойної кислоти і 0,85г (5ммоль) 3,4-дигідроксибензгідразиду кип'ятили протягом 1 години при дефлегмації в 10 мл етанолу. Отримали безбарвні кристали, очищені шляхом розчинення в диметилформаміді, фільтрації і осаджені водою, виходу 889мг (61% теоретичного), точка плавлення 314 - 315°C.

Приклад 12

{[(3,4-ди(метоксикарбонилокси)-бензоил)-гідразон]-фенилоцтова кислота (12)

Формула I, де $R^1=OCOCH_3$, $R^2=R^9$ в 4-й позиції, з $R^4=COOH$, $R^5=H$, $R^{15}=H$

300мг (1ммоль) (3,4-дигідроксибензоил)-гідразон-фенилоцтової кислоти (1ммоль продукти з Прикладу 9) перемішували протягом 10мін при 0°C з 2мл метилхлорформату в 2мл 2N водних розчини гідроксиду натрію і 3мл води. Потім цю порцію ощелочили знов 2 N водним розчином гідроксиду натрію, додали 1мл метилхлорформату і порцію перемішували знов протягом 30хв. Потім 2 N соляною кислотою відрегулювали pH суміші до 2. Отримали безбарвні кристали (з етанол/вода), вихід 221мг (53% теоретичного), точка плавлення 171 - 172°C (розклад).

1H NMR (диметилсульфоксид- d_6 , δ в млн $^{-1}$): 7.4-7.9 (m, 8H, ArH), 3.87-3.85 (2 x 3H, $OSOCH_3$).

Приклад 13

3-формил-4,5-дигідроксibenзойної кислоти-(2,3-дигідрокси-бензгідразон) (13)

Формула I, де $R^1=OH$, $R^2=R^9$ в 3-й позиції, з $R^5=5-COOH$, $R^4=H$, $R^{15}=3,4-OH$

Суміш 364мг 3-формил-4,5-дигідроксibenзойної кислоти, розчиненої в гарячій воді, і 340мг 2,3-дигідроксибензгідразида, розчиненого в 5мл 2 N соляної кислоти, кип'ятили протягом 10хв. при перемішуванні. Отримали безбарвні кристали (з крижаної оцтової кислоти), вихід 431мг (65% теоретичного), точка плавлення 280 - 281°C (розкладання).

1H NMR (диметилсульфоксид- d_6 , δ в млн $^{-1}$): 8.72 (1H, s, $CH=N$), 6.8-7.6 (5H, ArH), 7.74-7.75 (2 x 1H, d, J=1,6, 2-або 6 CH бензойної кислоти), 7.35-7.39 і 6.98-7.02 (2 x 1H, d, J=8,4 і 6 CH бензгідразону), 6.74-6.82 (1H, t, J=8,5, CH бензгідразону).

Приклад 14

4-[(3,4-ди(метоксикарбонилокси)][-бензоил]-гідразон-метил]-бензойна кислота (14)

Формула I, де $R^1=OCOCH_3$, $R^2=R^9$ в 4-й позиції, з $R^5=4-COOH$, $R^4=H$, $R^{15}=H$

300мг (1ммоль) 4-[(3,4-дигідроксибензоил)-гідразон-метил]-бензойної кислоти (продукт з Прикладу 11) розчинили в 1мл 2 N водного розчину гідроксиду натрію і 3мл води, охолодили розчин до 0°C і обробили 2 мл метилхлорформату при перемішуванні. Суміш перемішували ще 30хв. при додатковому охолодженні і потім відрегулювали до pH 3 соляною кислотою. Отримали безбарвні кристали (з етанол/вода), вихід 205мг (49% теоретичного), точка плавлення 184 - 187°C (розклад).

1H NMR (диметилсульфоксид- d_6 , δ в млн $^{-1}$): 8.50 (s, 1H, $CH=N$), 7.62-8.04 (m, 7H, ArH), 3.88 (s, 6H, 2 x $OSOCH_3$).

Приклад 15

6-[(3,4-дигідроксибензоил)-гідразон-метил]-2,3-дигідроксибензойна кислота (15)

Формула I, де $R^1=OH$, $R^2=R^9$ в 4-й позиції, з $R^5=2-COOH$, $R^4=H$, $R^{15}=3,4-OH$

Суміш 182мг (1ммоль) 6-формил-2,3-дигідроксибензойної кислоти, розчиненої в гарячій воді, і 168мг (1ммоль) 3,4-дигідроксибензгідразида, розчиненого в 5мл 2 N соляної кислоти, кип'ятили протягом 10хв. при перемішуванні. Отримали блідо-жовті кристали (з води). Вихід 215мг (65% теоретичного), точка плавлення 252°C.

1H NMR (диметилсульфоксид- d_6 , δ в млн $^{-1}$): 8.53 (s, 1H, $CH=N$), 6.8-7.3 (m, 5H, ArH).

б. Похідні амінобензойної кислоти

Приклад 16

2-(2,3-діацетокси-бензоиламіно)-бензойна кислота (16)

Формула I, де $R^1=OCOCH_3$, $R^2=R^{10}$ в 3-й позиції, з COY у 2-й позиції, Y=OH, $R^{18}-R^{20}=H$

Спосіб 1:

Із 1,50г (0,011моль) антранилинової кислоти приготували кашку в 100мл 0,5M розчини $NaHCO_3$ і обробили при температурі від 0°C до 10°C в ультразвуковій ванні при перемішуванні 2,56г (0,01моль) 2,3-діацетоксибензоилхлорида в 8мл тетрагідрофурану. Каламутний розчин, що утворився через 45 хвилин, профільтрували і обережно підкислили концентрованою соляною кислотою. Отримані безбарвні кристали промили невеликою кількістю етилацетату і висушили під вакуумом. Точка плавлення 203 - 204°C, вихід 2,7г (75% теоретичного).

1H NMR (диметилсульфоксид- d_6 , δ в млн $^{-1}$): 11.8 (s, 1H, $NHCO$), 7.2-8.5 (m, 7H, ArH), 2.15 і 2.25 (s, 2 x 3H, $OSOCH_3$).

Спосіб 2:

2.57г 2,3-діацетоксибензоилхлорида в 50мл тетрагідрофурану додали при 0°C до 1.4г (0.01моль) антранилинової кислоти в 100мл розчини бікарбонату натрію. Реакцію проводили протягом 1 години при температурі від 0°C до 10°C і потім 30хв. в ультразвуковій ванні при кімнатній температурі. Потім суміш частково концентрували і обережно підкислили 2 N соляною кислотою. Отримали блідо-жовті кристали (етилацетат), вихід 2,3мг (64% теоретичного), точка плавлення 198 - 200°C.

Приклад 16a

4-[(2,3-диметоксикарбонилоксибензоил)-металаміно]бензойна кислота

Формула I, де $R^1=OCOOCH_3$, $R^2=R^{10}$ в 3-й позиції, $R^{19}=CH_3$, $R^{18}=R^{20}=H$, COY в 4-й позиції, Y=OH

Використовуючи спосіб 1, аналогічним образом отримали названі сполуки з 4-метиламінобензойної кислоти і 2,3-ди-(метокси-карбонилокси)-бензоилхлориду, з виходом 65% від теоретичного.

Приклад 16b

3,5-біс-(2,3-діацетоксибензоиламіно)-бензойна кислота

Формула I, де $R^1=OCOCH_3$, $R^2=R^{10}$ в 3-й позиції, $R^{18}=R^{19}=H$, $R^{20}=(2,3-діацетокси)-бензоиламіно$ в 5-й позиції, з COY в 3-й позиції, Y=OH

Використовуючи спосіб 1, аналогічним образом отримали названі сполуки з 3,5-діаамінобензойної кислоти і 2,3-діацетокси-бензоилхлориду, з виходом 55 % від теоретичного.

Приклад 17

4-(2,3-діацетокси-бензоиламіно)-бензойна кислота (17)

Формула I, де $R^1=OCOCH_3$, $R^2=R^{10}$ в 3-й позиції, з COY в 4-й позиції, YOH, $R^{18}, R^{20}=H$

257мг 2,3-діацетоксибензоилхлориду в 5мл тетрагідрофурана додали до 137мг (1ммоль) 4-амінобензойної кислоти і 0,14мл триетиламіну в 10мл тетрагідрофурана. Суміш перемішували протягом 30 хвилин при 20°C і потім 30 хвилин при кімнатній температурі. Потім суміш частково концентрували і обережно підкислили 2 N соляною кислотою. Отримали блідо-жовті кристали (етилацетат), вихід 215мг (60% від теоретичного), точка плавлення 134 - 135°C.

1H NMR (диметилсульфоксид- d_6 , δ в млн $^{-1}$): 7.3-7.9 (m, 7H, ArH), 2.1 і 2.3 (s, 2 x 3H, $OCOCH_3$).

с. Похідні амінокислот:

Загальна методика для Прикладів 19, 20, 22, 23 і 25: 1-й етап (ацилювання):

2,5ммоль відповідних амінокислоти або дипептида (у вільній формі або у вигляді гідрохлориду або ацетату) розчинили в 10мл водного розчину NaOH (2,5ммоль NaOH для аланіна, 7,6ммоль для амінокислот, 11,5ммоль для дипептида). Повільно, по краплинах і при перемішуванні, при 0°C додали розчин 2,3-ди(бензилокси)-бензоилхлориду (2,5ммоль для аланіна, 5,1ммоль для амінокислот, 9ммоль для дипептида) в 10мл тетрагідрофурана, після чого нагріли до 20 - 25°C. Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при цій температурі і потім відрегулювали до pH 2 при допомозі 2 M HCl. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом, органічну фазу промили насиченим водним розчином хлориду натрію і висушили над сульфатом натрію, а розчинник видалили під вакуумом. Сирий продукт може бути обчищений шляхом перекристалізації (в суміші етанол/вода у випадку похідних аланіна) або шляхом колоночної хроматографії (силикагель 60, Merck, елюент : хлороформ : етилацетат : крижана оцтова кислота = 30 : 10 : 1 або етилацетат : толуол : крижана оцтова кислота = 10 : 10 : 2).

2-й етап (дебензилювання):

500мг продукту, створеного на 1-м етапі, розчинили в суміші 9мл етанолу і 1мл крижаної оцтової кислоти, обробили 50мг паладію на активованому вугіллі (10% Pd) і перемішували при 20°C і нормальному тиску в атмосфері водню до поглинання необхідної стехіометричної кількості водню (звичайно 4 - 6 годин). Потім реакційну суміш профільтрували через целіт, розчинник перегнали, а залишок висушили під вакуумом.

Загальна методика для Прикладів 21, 24 і 26:

1-й етап (спілювання):

2ммоль гідрохлориду або тозилата бензилового ефіру амінокислоти розчинили в 10мл дихлорметана і обробили 4ммоль триетиламіна (8ммоль у випадку похідних діамінокислот). Повільно, по краплинах і при перемішуванні, при -30°C додали розчин 2ммоль 2,3-діацетоксибензоилхлориду (4ммоль для похідних діамінокислот) в 10мл дихлорметана. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при -30°C і протягом 1 години при 20 - 25°C. Реакційний розчин промили по черзі 1M соляною кислотою, насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу висушили над сульфатом натрію, розчинник видалили під вакуумом, а залишок очистили шляхом перекристалізації з етанолу або толуола (у випадку похідних серина) або шляхом колоночної хроматографії (похідні лізину: силикагель 60, жвава фаза: етилацетат : толуол = 2 : 1).

2-й етап (розщеплення бензилового ефіру):

1г продукту, отриманого на 1-м етапі, розчинили в суміші 20мл етанолу і 1мл крижаної оцтової кислоти, обробили 100мг паладію на активованому вугіллі (10% Pd) і перемішували протягом 2 годин при 20°C і нормальному тиску в атмосфері водню. Продукт реакції профільтрували через ціліт, а розчинник видалили під вакуумом. Залишок перенесли в етилацетат і промили насиченим водним розчином хлориду натрію, а органічну фазу висушили над сульфатом натрію. Після видалення розчинника під вакуумом продукт викристалізували або піддали очищенню шляхом перекристалізації.

Приклад 18

L-2,5-біс-(2,3-дигідроксибензоиламшо)-пентанова кислота (18)

Формула I, де $R^1=OH$, $R^2=R^{11}$ в 3-й позиції, з $R^6=R^{12}$, n= 3, $R^{15}=2,3-OH$, YOH, L-форма.

Речовину (18) отримали з L-орнітина моногідрохлориду, з виходом 66% від теоретичного, у вигляді білої твердої речовини.

1H NMR (диметилсульфоксид- d_6 , δ в млн $^{-1}$): 7.41 (dd, 1H, ArH), 7.27 (dd, 1H, ArH), 6.92 (m, 2H, ArH), 6.69 (m, 2H, ArH), 4.46 (m, 1H, CH-N), 3.36 (m, 2H, CH $_2$), 1.84 (m, 2H, CH $_2$), 1.65 (m, 2H, CH $_2$).

Приклад 19

L-2-(2,3-дигідроксибензоиламшо)-пропионова кислота (19)

Формула I, де $R^1=OH$, $R^2=R^{11}$ в 3-й позиції, з $R^6=CH_3$, $Y=OH$, L-форма.

Речовину (19) отримували з L-аланина, з виходом 88% від теоретичного, у вигляді білої твердої речовини.

5 1H NMR (диметилсульфоксид- d_6 , δ в млн $^{-1}$): 7.40 (dd, 1H, ArH), 6.94 (dd, 1H, ArH), 6.72 (dd, 1H, ArH), 4.44 (т, 1H, CH), 1.42 (d, 3H, CH_3).

Приклад 20

L-2-(2,3-дигідроксибензоиламіно)-пропионова кислота (19)

Формула I, де $R^1=OH$, $R^2=R^{11}$ в 3-й позиції, з $R^6=CH_3$, $Y=OH$, L-форма.

10 Речовину (20) отримували з L-аланина бензилового ефіру гідрохлориду, з виходом 75% від теоретичного, у вигляді безбарвних кристалів з точкою плавлення 109 - 111°C.

1H NMR (диметилсульфоксид- d_6 , δ в млн $^{-1}$): 7.50 (dd, 1H, ArH), 7.39 (m, 2H, ArH), 4.33 (т, 1H, CH), 2.29 (s, 3H, CH_3CO), 2.23 (s, 3H, CH_3CO), 1.34 (d, 3H, CH_3).

Приклад 21

15 L-2,4-біс-(2,3-дигідроксибензоиламіно)-масляна кислота (21)

Формула I, де $R^1=OH$, $R^2=R^{11}$ в 3-й позиції, з $R^6=R^{12}$, $n=2$, $R^{15}=2,3-OH$, $Y=OH$, L-форма.

Речовину (21) отримували з L-2,4-діаміномасляної кислоти дигідрохлориду, з виходом 81% від теоретичного, у вигляді сіро-білої твердої речовини.

20 1H NMR (диметилсульфоксид- d_6 , δ в млн $^{-1}$): 7.42 (dd, 1H, ArH), 7.27 (dd, 1H, ArH), 6.94 (m, 2H, ArH), 6.72 (m, 2H, ArH), 4.48 (m, 1H, CH), 3.42 (m, 2H, CH_2), 2.21 (m, 1H, CH_2), 2.05 (m, 1H, CH_2).

Приклад 22

L-3-[2,6-біс-(2,3-дигідроксибензоиламшо)-гексаноил-аміно]-2-(2,3-дигідроксибензоиламіно)-пропионова кислота (22)

25 Формула I, де $R^1=OH$, $R^2=R^{11}$ в 3-й позиції, з $R^6=R^{13}$, $n_1=1$, $n_2=4$, $R^{15}=2,3-OH$, $Y=OH$, L-форма.

Речовину (22) отримували з L-2-аміно-3-(2,6-діаміно-гексаниламіно)-пропионової кислоти, з виходом 70% від теоретичного, у вигляді білої твердої речовини.

30 1H NMR (диметилсульфоксид- d_6 , δ в млн $^{-1}$): 7.42 (dd, 1H, ArH), 7.26 (m, 2H, ArH), 6.91 (m, 3H, ArH), 6.69 (m, 2H, ArH), 6.67 (m, 3H, ArH), 4.55-4.28 (m, 3H, CH-N, CH_2 -N), 4.10-3.09 (m, 3H, CH_2 -N), 1.72 (m, 2H, CH_2), 1.51-1.28 (m, 4H, CH_2).

Приклад 23

L-2-[2,3-діацетоксibenзоиламіно]-3-гідроксипропионова кислота (23)

Формула I, де $R^1=OCOCH_3$, $R^2=R^{11}$ в 3-й позиції, з $R^6=CH_2$, OH , $Y=OH$, L-форма.

35 Речовину (23) отримували з L-серина бензилового ефіру гідрохлориду, з виходом 53% від теоретичного, у вигляді безбарвних голчатих кристалів з точкою плавлення 165 - 168°C (ацетон/гексан).

1H NMR (диметилсульфоксид- d_6 , δ в млн $^{-1}$): 7.59 (dd, 1H, ArH), 7.42 (m, 2H, ArH), 4.42 (m, 1H, CH), 3.76 (m, 1H, CH_2O), 2.29 (s, 3H, CH_3CO), 2.28 (s, 3H, CH_3CO).

Приклад 23a

L-3-бензилокси-2-(2,3-діацетоксibenзоиламіно)-пропионова кислота

40 Формула I, де $R^1=OCOCH_3$, $R^2=R^{11}$ в 3-й позиції, з $R^6=CH_2OCH_2(C_6H_5)$, $Y=OH$, L-форма.

Речовину отримали у вигляді білих кристалів з O-бензил-L-серина бензилового ефіру, аналогічно речовині (23), але з використанням паладію на активованому вугіллі (10% Pd) і циклогексаниєна на етапі 2.

Приклад 24

45 D-2,5-біс-(2,3-дигідроксибензоиламіно)-пентанова кислота (24)

Формула I, де $R^1=OH$, $R^2=R^{11}$ в 3-й позиції, з $R^6=R^{12}$, $n=3$, $R^{15}=2,3-OH$, $Y=OH$, D-форма.

Речовину (24) отримували з D-орнітина моногідрохлориду, з виходом 66% від теоретичного, у вигляді білої твердої речовини.

50 1H NMR (диметилсульфоксид- d_6 , δ в млн $^{-1}$): 7.41 (dd, 1H, ArH), 7.27 (dd, 1H, ArH), 6.93 (m, 2H, ArH), 6.70 (m, 2H, ArH), 4.46 (m, 1H, CH-N), 3.33 (m, 2H, CH_2 -N), 1.84 (m, 2H, CH_2), 1.64 (m, 2H, CH_2).

Приклад 25

L-2,6-біс-(2,3-діацетоксibenзоиламіно)-гексанова кислота (25)

Формула I, де $R^1=OCOCH_3$, $R^2=R^{11}$ в 3-й позиції, з $R^6=R^{12}$, $n=4$, $R^{15}=2,3-OCOCH_3$, $Y=OH$, L-форма.

55 Речовину (25) отримували з L-лізину бензилового ефіру дитозилату, з виходом 71% від теоретичного, у вигляді білої твердої речовини.

1H NMR ($CDCl_3$, δ в млн $^{-1}$, J в Гц): 7.65 (dd, J= 1.9, 7.4, 1H, ArH), 7.47 (dd, J= 2.3, 7.2, 1H, ArH), 7.32-7.22 (m, J= 1.8, 7.3, 5H, ArH, CONH), 6.59 (t, J= 5.7, 1H, CONH), 4.75 (m, J= 5.2, 7.2, 1H, CH-N), 3.38 (m, 2H, CH_2 -N), 2.34 (s, 3H, CH_3CO), 2.30 (s, 3H, CH_3CO), 2.29 (s, 3H, CH_3CO), 1.99 (m, 1H, CH_2), 1.85 (m, 1H, CH_2), 1.60 (m, 2H, CH_2), 1.28 (m, 2H, CH_2).

60 е. Залишки оксазолидин-карбонових кислот

Приклад 26

(S)-3-(2,3-дигідроксибензоил)-оксазолидин-4-карбонова кислота (26)

Формула I, де $R^1=OCOCH_3$, $R^2=R^{14}$ в 3-й позиції, з $Z=O$, $R^{16}=R^{17}=H$, $Y=OH$, S-форма.

65 L-серин (105мг, 1ммоль) розчинили в 0,5мл 2М водного розчину гідроксиду натрію і обробили при 0°C 0,1мл водного розчину формальдегіда (36,5%). Реакційну суміш залишили на 24 години при 0°C; потім додали 84мг

(1ммоль) гідрокарбонату натрію і 1мл ацетону і охолодили суміш до -5°C. Після цього порціями, при перемішуванні, додали 257мг (1ммоль) 2,3-ди(ацетокси)бензоилхлориду. Після перемішування протягом 1 години при -5°C - 0°C реакційну суміш розбавили 10мл води і екстрагували діетиловим ефіром. Водну фазу підкислили до pH 2 - 3 1М соляною кислотою і знов екстрагували діетиловим ефіром (3 x 20мл). Органічну фазу висушили над сульфатом натрію, а розчинник видалили під вакуумом. Отриманий продукт висушили під вакуумом. Вихід: 263мг (78% від теоретичного). Біла піна.

¹H NMR (CDCl₃, δ в млн⁻¹): 7.35-7.27 (m, 3H, ArH), 4.90 (s, 2H, O-CH₂-N), 4.82 (m, 1H, CH), 4.39 (m, 1H, CH₂), 4.28 (m, 1H, CH₂), 2.33 (s, 3H, CH₃), 2.31 (s, 3H, CH₃).

f. Кон'югати з антибіотиками

Приклад 27

N-[L-2-(2,3-діацетоксibenзоиламіно)-пропионил]-ампіцилін

(по номенклатурі IUPAC: 6-{2-[2-(2,3-діацетоксibenзоиламіно)-пропиониламіно]-2-фенил-ацетиламіно}-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбонова кислота) (27)

Формула I, де R¹=OCOCH₃, R²=R¹¹ в 3-й позиції, з R⁶=CH₃ (L-форма), Y= N-ампіциліно

500мг (1,62ммоль) L-2-(2,3-діацетоксibenзоиламіно)-пропионової кислоти (речовина 20) розчинили в 15мл тетрагідрофурана і додали при -20°C, по краплинах, при перемішуванні, 0,18мл (1,62ммоль) N-метилморфолина, а потім 0,21мл (1,62ммоль) изобутила хлорформата. Після перемішування протягом 1 години по краплинах додали розчин 565мг (1,62ммоль) ампіциліна тригідрата в 5мл 80% тетрагідрофурана, охолодженого до 0°C.

Суміш перемішували протягом 1 години при -20°C і протягом 1 години при кімнатній температурі, а потім концентрували під вакуумом. Потім додали воду і етилацетат і обережно підкислили суміш до pH 2 1М соляною кислотою. Суміш ретельно і швидко перемісили шляхом струшування до повного розчинення і потім відділили етилацетатну фазу, промили її до нейтральної реакції водним розчином куховарської солі і висушили над сульфатом натрію. Після концентрації під вакуумом зробили осадження петролейним ефіром. Вихід сирого продукту -1г; чистота по HPLC (рідка хроматографія високого тиску, Europher 100-7) - 75%. Очищення проводили за допомогою препаративної HPLC (RP₁₈, ацетонитрил/вода = 40 : 60 + 0.50% трифтороцетної кислоти, швидкість течії 10мл/хв.). Фракції, вмісні продукт, негайно екстрагували етилацетатом, а органічну фазу промили водою, висушили, концентрували, потім осадили продукт петролейним ефіром. Чистота по HPLC - 95%.

¹H NMR (300 МГц, CDCl₃, δ в млн⁻¹, J в Гц): 7.63 (dd, J=1.9, 7.4, ArH), 7.33-7.19 (m, 7H, ArH), 5.61 (m, J= 4.1, 2H, CH-N), 5.42 (m, d, J=4.1, 1H, CH-S), 5.00 (m, J=7.3, 1H, CH-Me), 4.29 (s, 1H, CH-COO), 2.30 (s, 3H, CH₃CO), 2.27 (s, 3H, CH₃CO), 1.43 (s, 3H, CH₃), 1.40 (d, J= 7.1, 3H, CH₃), 1.37(s, 3H, CH₃).

Приклад 28

N-[2-(2,3-діацетоксibenзоиламіно)-бензоил]-амгацилін

(по номенклатурі

IUPAC:

6-{2-[2-(2,3-діацетоксibenзоиламіно)-бензоиламіно]-2-фенил-ацетиламіно}-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбонова кислота) (28)

Формула I, де R¹=OCOCH₃, R²=R¹⁰ в 3-й позиції, R¹⁸-R²⁰= H, з COY у 2-й позиції, Y= N-ампіциліно

0,11мл (1ммоль) N-метилморфолина і каталітична кількість 4-диметиламінопиридина спочатку додали при -20°C до розчину 357мг (1ммоль) 2-(2,3-діацетоксibenзоиламіно)-бензойної кислоти (речовина 17) в 5 мл чистого тетрагідрофурана, після чого додали 126мкл изобутила хлорформата при перемішуванні. Суміш перемішували протягом 1 години при -20°C, а потім порціями додали розчин 371мг (1ммоль) натрієвої солі ампіциліна в 3мл 80% тетрагідрофурана. Суміш перемішували протягом 1 години при -20°C і протягом 2 годин при кімнатній температурі. Розчинник перегнали під вакуумом, а до залишку додали 20мл води і 20мл етилацетату. Суміш обережно підкислили до pH 3 1М соляною кислотою і ретельно перемісили шляхом струшування. Органічну фазу відділили, тричі промили водним розчином куховарської солі і висушили над сульфатом натрію. Після концентрування зробили осадження петролейним ефіром. Вихід сирого продукту - 420мг.

Сирий продукт відділили за допомогою препаративної HPLC (Nucleosil 7 C 18, Macherey & Nagel, жвава фаза 50/50 ацетонитрил/вода + 0.05 % трифтороцтової кислоти).

2-я фракція

N-(2-(2,3-діацетоксibenзоиламіно)-бензоил)-ампіцилін

Вихід з 420мг сирого продукту - біля 90мг, HPLC (Europher 100 C 18-7, мобільна фаза 60/40 ацетонитрил/вода + 0.05% трифтороцтової кислоти).

¹H NMR (диметилсульфоксид-d₆, δ в млн⁻¹): 7.3-8.4 (m, 12H, ArH), 5.9 (d, 1H, J= 7.7 Гц, CH), 5.53 (q, 1H, CH), 5.42 (d, 1H, J= 4.0 Гц, CH), 4.2 (s, 1H, CH), 2.32, 2.24 (s, 2 x 3H, CH₃), 1.40, 1.50 (s, 2 x 3H, CH₃).

Приклад 29

N-(4-(2,3-діацетоксibenзоиламіно)-бензоил)-ампіцилін(29)

Формула I, де R¹= OCOCH₃, R²=R¹⁰ в 3-й позиції, R¹⁸-R²⁰= H, з COY в 4-й позиції, Y=N-амтциліно

Речовину (29) отримували аналогічно речовині 28 з 4-(2,3-діацетоксibenзоиламіно)-бензойної кислоти (речовина 17) і натрієвої солі ампіциліна. Сирий продукт відділили за допомогою препаративної HPLC (Nucleosil 7 C 18, Macherey & Nagel, жвава фаза 50/50 ацетонитрил/вода + 0.05% трифтороцтової кислоти).

¹H NMR (диметилсульфоксид-d₆, δ в млн⁻¹): 7.3-7.9 (m, 12H, ArH), 5.9 (d, 1H, α-CH), 5.53 (q, 1H, 6-CH), 5.41 (d, 1H, 7-CH), 4.2 (s, 1H, 3-CH), 2.20, 2.28 (s, 2 x 3H, CH₃), 1.40, 1.52 (s, 2 x 3H, CH₃).

Приклад 30

(S)-N- [3 -(2,3 -ди(метоксикарбонилокси)-бензоил]-оксазолидин-4-оил]-ампіцилін

- (по номенклатурі IUPAC:
(S)-6-(2-{3-(2,3-ди(метоксикарбонилокси)-бензоил)-оксазолидин-4-карбонил]-аміно)-2-фенилацетиламіно}-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбонова кислота) (30)
- 5 Формула I, де $R^1 = \text{OCOCH}_3$, $R^2 = R^{14}$ в 3-й позиції; $Z = \text{O}$, R^{16} , $R^{17} = \text{H}$, (S-форма), $Y = \text{N}$ -ампіциліно
Речовину (30) отримували аналогічно речовині 28 з
- (S-3-(2,3-ди(метоксикарбонилокси)-бензоил)-оксазолидин-4-карбонової кислоти і ампіциліну тригідрату.
Приклад 31
N-[L-2,6-біс-(2,3-діацетоксибензоиламіно)-гексаноил]-ампіцилін
- 10 (по номенклатурі IUPAC: 6-{L-2-2,6-біс-(2,3-діацетокси-бензоиламіно)-гексаноиламіно]-2-фенилацетиламіно}-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбонова кислота) (31)
Формула I, де $R^1 = \text{OCOCH}_3$, $R^2 = R^{11}$ в 3-й позиції, $Z = R^{12}$, $n = 4$, $R^{15} = 2,3$, (L-форма), $Y = \text{N}$ -ампіциліна
Речовину 31 отримували аналогічно речовині 28 з L-2,6-біс-(2,3-діацетоксибензоиламіно)-гексаної кислоти (речовина 25) і ампіциліну тригідрату.
- 15 Приклад 32
N-[L-3-ацетокси-2-(2,3-діацетоксибензоиламіно)-пропионил]-ампіцилін
(по номенклатурі IUPAC:
6-{L-2-[3-ацетокси-2-(2,3-діацетоксибензоиламіно)-пропиониламіно]-2-фенилацетиламіно}-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбонова кислота) (32)
- 20 Формула I, де $R^1 = \text{OCOCH}_3$, $R^2 = R^{11}$ в 3-й позиції, $Z = \text{CH}_2\text{COOCH}_3$ (L-форма), $Y = \text{N}$ -ампіциліна
Речовину 32 отримували аналогічно речовині 27 з L-3-ацетокси-2-(2,3-діацетоксибензоиламіно)-пропионової кислоти і ампіциліна тригідрата. Чистота сирого продукту, визначувана HPLC (Nucleosil 7 C 18, Macherey & Nagel, жвава фаза 40/60 ацетонитрил/вода + 0,05% трифтороцтної кислоти, швидкість течії 1мл/хв.), становила 85%.
- 25 Приклад 33
N-[L-2-(2,3-діацетоксибензоиламіно)-пропионил]-цефадроксил
(по номенклатурі IUPAC:
7-{L-2-[2-(2,3-діацетоксибензоиламіно)-пропиониламіно]-2-(4-гідроксифеніл)-ацетиламіно}-3-мітив-8-оксо-5-тіа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбонова кислота) (33)
- 30 Формула I, де $R^1 = \text{OCOCH}_3$, $R^2 = R^{11}$ в 3-й позиції, $Z = \text{CH}_3$ (L-форма), $Y = \text{N}$ -цефадроксил (33)
Речовину 33 отримували аналогічно речовині 28 з L-2-(2,3-діацетоксибензоиламіно)-пропионової кислоти (речовина 20) і цефадроксила. Очищення проводили шляхом препаративної HPLC (RP18, 30 : 70 ацетонитрил/вода + 0,1% трифтороцтної кислоти).
Отримані сполуки (33) мали чистоту 91%.
- 35 Приклад 34
N-[L-3-бензилокси-2-(2,3-діацетокси-бензоиламіно)-пропионил]-ампіцилін
Формула I, де $R^1 = \text{OCOCH}_3$, $R^2 = R^{11}$ в 3-й позиції, $R^6 = \text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$, L-форма, $Y = \text{N}$ -ампіциліна
Речовину отримували аналогічно речовині 28 з L-3-бензилокси-2-(2,3-діацетокси-бензоиламіно)-пропионової кислоти (речовина 23а) і ампіциліну тригідрату.
- 40 Приклад 35
N-[L-2,6-біс-(2,3-діацетокси-бензоиламіно)-гексаноил]-амоксацилін
Формула I, де $R^1 = \text{OCOCH}_3$, $R^2 = R^{11}$ в 3-й позиції, $R^6 = R^{12}$, $n = 4$, $R^{15} = 2,3\text{-OCOCH}_3$, L-форма, $Y = \text{N}$ -амоксациліно
Речовину отримували аналогічно речовині 28 з L-2,6-біс-(2,3-діацетоксибензоиламіно)-гексаної кислоти (речовина 25) і амоксациліну тригідрата, з виходом 84 % від теоретичного.
- 45 Приклад 36
N-[3,5-біс-(2,3-діацетокси-бензоиламіно)-бензоил]-ампіцилін
Формула I, де $R^1 = \text{OCOCH}_3$, $R^2 = R^{11}$ в 3-й позиції, $R^{18}\text{-}R^{19} = \text{H}$, $R^{20} = (2,3\text{-діацетокси})\text{-бензоиламіно}$ в 5-й позиції, з COY в 3-й позиції, $Y = \text{N}$ -амоксациліно
Речовину отримували аналогічно речовині 28 з 3,5-біс-(2,3-діацетокси-бензоиламіно)-бензойної кислоти (речовина 16b) і натрієвої солі ампіциліна.
- 50 Приклад 37
N-{4-[(2,3-ди-метоксикарбонилокси-бензоил)-метил-аміно]-бензоил}-ампіцилін
Формула I, де $R^1 = \text{OCOCH}_3$, $R^2 = R^{10}$ в 3-й позиції, $R^{19} = \text{CH}_3$, $R^{18} = R^{20} = \text{H}$, COY в 4-й позиції, $Y = \text{N}$ -ампіциліно
Розчин 280мг 4-[(2,3-ди-метоксикарбонилокси-бензоил)-метил-аміно]-бензоилхлорида (отриманого з 4-[(2,3-ди-метоксикарбонилокси-бензоил)-метил-аміно]-бензойної кислоти = речовина 16а і пентахлорид фосфору) додали по краплинах при -5°C і при перемішуванні до розчину 245мг натрієвої солі амівциліна в 5мл водного тетрагідрофурану (80% тетрагідрофурана). Суміш перемішували протягом 1 години при 0°C і протягом 1 години при 20°C , а потім концентрували під вакуумом. Залишок довели до рН 3 IN соляною кислотою і екстрагували етилацетатом. Екстракти промили водним розчином хлорида натрію і висушили над сульфатом натрію. Після сильної концентрації шляхом випарювання обробили цю порцію петролейним ефіром. Після цього осадили 425мг, (88% від теоретичного виходу) названої сполуки у вигляді білого порошку.
Натрієві солі речовин 27, 28, 30, 31, 35 і 37
- 55 Натрієві солі вищеназваних речовин можуть бути отримані по наступній загальній методиці:
Розчин 1,1г кислоти в 5мл етилацетату обробили розчином 0,5г натрію 2-етил-гексаноата в 3мл етилацетату і
- 60
- 65

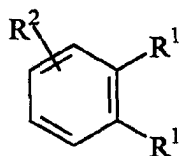
розбавили суміш 30мл петролейного ефіру (точка кипіння 40 - 65°C). Натрієві солі, осаджені таким чином, відділили, висушили під вакуумом і очистили за допомогою препаративної HPLC в колоні RP18. Вихід: 50 - 80 %.

5

Формула винаходу

1. Похідні катехолу загальної формули I

10

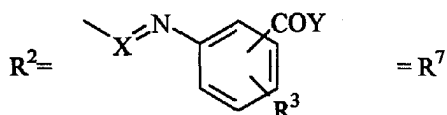


15

де радикали R^1 ідентичні або незалежні один від одного і означають OH і/або Оацил, а R^2 являє собою наступні групи в 3-й і/або 4-й позиції:

а) залишки ароматичних азометин-карбонових кислот і/або залишки азобензол-карбонових кислот:

20



25

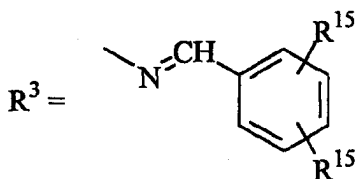
$X=CH$, $N, CH=CH-CH$,
 $Y=OA$, де $A=H$, алкіл, арил, аралкіл, іон лужного металу (переважно Na, K), іон амонію або заміщений іон амонію, або

Y = залишок активного інгредієнта, який містить групу OH або NH,

R^3 = один або два Оацильних радикали, якщо $R^1 = OH$ і/або Оацил, або

$R^3 = H$, якщо $R^1 = Оацил$, або

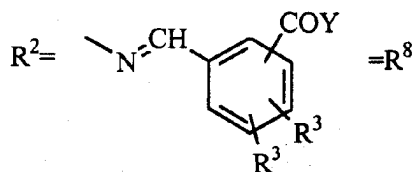
30



35

R^{15} = радикали, які обидва або незалежно один від одного являють собою H і/або Оацил, або

40



45

$Y=OA$, де $A=H$, алкіл, арил, аралкіл, іон лужного металу (переважно Na, K), іон амонію або заміщений іон амонію, або

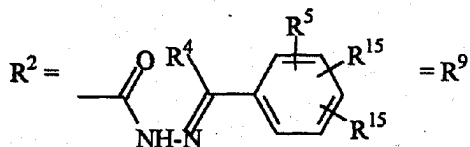
Y = залишок активного інгредієнта, який містить групу OH або NH,

R^3 = радикали, які обидва або незалежно один від одного являють собою H, OH, Оацил;

50

б) бензгідразонові радикали:

55



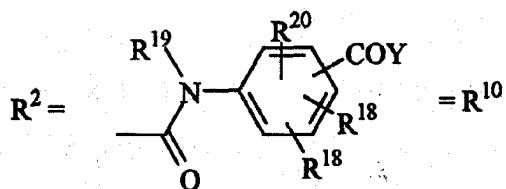
60

R^{15} = радикали, які обидва або незалежно один від одного являють собою H, OH, Оацил,
 R^4 і/або R^5 являють собою H або COY, де
 $Y=OA$, де $A=H$, алкіл, арил, аралкіл, іон лужного металу (переважно Na, K), іон амонію або заміщений іон амонію; або

Y = залишок активного інгредієнта, який містить групу OH або NH,

с) залишки амінобензойних кислот

65

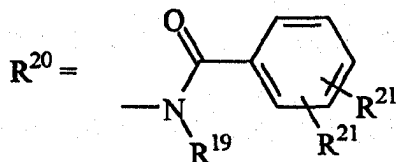


Y = OA, де A = H, алкіл, арил, аралкіл, іон лужного металу (переважно Na, K), іон амонію або заміщений іон амонію, або

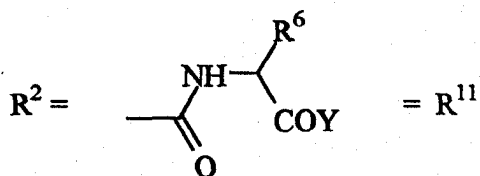
Y = залишок активного інгредієнта, який містить групу OH або NH,

R¹⁸ = H, алкіл,

R²⁰ = H, алкіл, галоген, OH, Оалкіл, Оацил, або



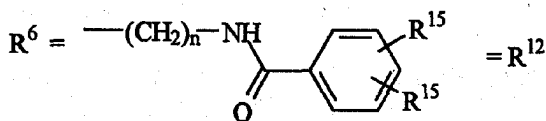
R¹⁹ і R²¹ обидва або незалежно один від одного означають H, OH, Оацил або Оалкіл в позиції 2,3- і/або 3,4-; d) амінокислотні залишки:



Y = OA, де A = H, алкіл, арил, аралкіл, іон лужного металу (переважно Na, K), іон амонію або заміщений іон амонію, або

Y = залишок активного інгредієнта, який містить групу OH або NH,

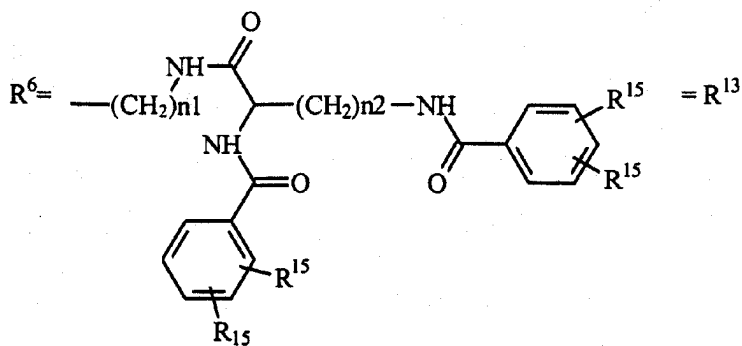
R⁶ = алкіл, гідроксialкіл (який містить C₁-C₅, якщо R¹ = Оацил і C₃-C₅, якщо R¹ = OH) або алкоксialкіл, ацилоксialкіл, ариалкоксialкіл, або



R¹⁵ = обидва або незалежно один від одного являють собою H, OH, Оацил,

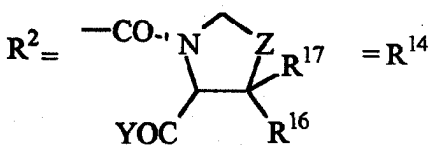
n - ціле число від 1 до 5, якщо R¹ = Оацил і R¹⁵ = H і/або Оацил, або

n - ціле число від 1 до 3, якщо R¹ = H і R¹⁵ = H і/або OH, або



R¹⁵ = радикали, які обидва або незалежно один від одного являють собою H, OH, Оацил, а n₁ і n₂ - цілі числа від 1 до 5;

е) залишки піролідін- і/або оксазолідін-карбонових кислот



Z = O, CH₂,

R¹⁶ і R¹⁷ обидва або незалежно один від одного означають H, алкіл або арил,

Y = OA, де A = H, алкіл, арил, аралкіл, іон лужного металу (переважно Na, K), іон амонію або заміщений іон амонію, або

Y = залишок активного інгредієнта, який містить групу OH або NH;

f) формил-О-карбоксиметилосими

$R^2 = CH=NOCH_2COY$, де

Y = OA, де A = H, алкіл, арил, аралкіл, іон лужного металу (переважно Na, K), іон амонію або заміщений іон амонію, або

Y = залишок активного інгредієнта, який містить групу OH або NH.

2. Сполуки формули I по п. 1, де $R^2 = R^{11}$, Y = OH і $R^6 = C_1-C_4$ -алкіл.

3. Сполуки формули I по п. 1, де $R^2 = R^{11}$, Y = OH, $R^6 = R^{12}$, $R^{15} = \text{Оацил}$ і n = 1-5.

4. Сполуки формули I по п. 1, де $R^2 = R^{11}$, Y = OH, $R^6 = R^{13}$, $R^{15} = \text{Оацил}$, а n_1 і n_2 означають цілі числа від 1 до 4.

5. Сполука формули I по п. 1, яка відрізняється тим, що являє собою 2-(2,3-діацетоксибензоїламіно)-бензойну кислоту.

6. Сполука формули I по п. 1, яка відрізняється тим, що являє собою L-2-(2,3-діацетоксибензоїламіно)-пропіонову кислоту.

7. Сполука формули I по п. 1, яка відрізняється тим, що являє собою L-2,6-біс-(2,3-діацетоксибензоїламіно)-гексанову кислоту.

8. Сполуки формули I по п. 1, в яких Y являє собою залишок антибактеріального активного інгредієнта.

9. Сполуки формули I по п. 8, в яких Y являє собою залишок цефалоспоруни.

10. Сполуки формули I по п. 8, в яких Y являє собою залишок пеніциліну.

11. Сполуки формули I по п. 8, в яких Y являє собою залишок ампіциліну.

12. Сполуки формули I по п. 8, в яких Y являє собою залишок амоксициліну.

13. Сполуки формули I по п. 8, в яких Y являє собою залишок тетрацикліну, який містить групу NH або OH.

14. Сполуки формули I по п. 8, в яких Y являє собою залишок макролідів, який містить групу NH або OH.

15. Сполуки формули I по п. 8, в яких Y являє собою залишок хінолону, який містить групу NH або OH.

16. Сполуки формули I по п. 8, в яких Y являє собою залишок карбопенему, який містить групу NH або OH.

17. Сполука формули I по п. 1, яка відрізняється тим, що являє собою N-[L-2-(2,3-діацетоксибензоїламіно)-пропіоніл]-ампіцилін.

18. Сполука формули I по п. 1, яка відрізняється тим, що являє собою N-[2-(2,3-діацетоксибензоїламіно)-бензоїл]-ампіцилін.

19. Сполука формули I по п. 1, яка відрізняється тим, що являє собою N-[4-(2,3-діацетоксибензоїламіно)-бензоїл]-ампіцилін.

20. Сполука формули I по п. 1, яка відрізняється тим, що являє собою (S)-N-[(3,2,3-ди(метоксикарбонілоксибензоїл)-оксазолідин-4-оїл)-ампіцилін.

21. Сполука формули I по п. 1, яка відрізняється тим, що являє собою N-[L-3-ацетоксибензоїл-2-(2,3-діацетоксибензоїламіно)-пропіоніл]-ампіцилін.

22. Сполуки формули I по п. 1 як терапевтичні засоби при бактеріальних інфекціях.

23. Сполуки формули I по п. 1 як терапевтичні засоби при захворюваннях, викликаних порушенням метаболізму заліза.

24. Лікарський препарат, який містить сполуки формули I по п. 1 в ефективній кількості в поєднанні із звичайними речовинами-носіями.

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