

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) **BG**

(11) **64600 B1**
7(51) C 07 H 17/08
A 61 K 31/70



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 104913

(22) Заявено на 06.11.2000

(24) Начало на действие
на патента от: 02.04.1999

Приоритетни данни

(31) P980189A (32) 06.04.1998 (33) HR

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 8 на 31.08.2001

(45) Отпечатано на 31.08.2005

(46) Публикувано в бюлетин № 8
на 31.08.2005

(56) Информационни източници:
US 4328334; BE 892357
US 4331803; EP 0596802
FR 2697524; EP 0507595

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):

PLIVA-ISTRAZIVACKI INSTITUT D.O.O.,
ZAGREB, PRILAZ BARUNA FILIPOVICA 29 (HR)

(72) Изобретател(и):

Gorjana Lazarevski
Gabrijela Kobrehel
Zeljko Kelneric, Zagreb (HR)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Юлиан Иванов Върбанов, 1000 София,
ул. "Позитано" 3, ет. 2

(86) № и дата на PCT заявка:

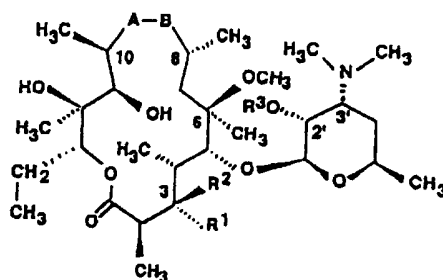
PCT/HR1999/000004, 02.04.1999

(87) № и дата на PCT публикация:

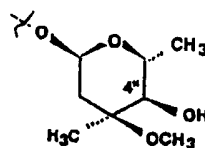
WO1999/051616, 14.10.1999

(54) КЕТОЛИДИ ОТ КЛАСА НА 15-ЧЛЕННИ ЛАКТАМИ С АНТИБАКТЕРИАЛНА АКТИВНОСТ

(57) Изобретението се отнася до нови 15-членни кетоазалиди от класа на 6-О-метил-8а-аза-8а-хомо- и 6-О-метил-9а-аза-9а-хомоеритромицин А с обща формула



в която А представлява NH група и В означава C = O група, или А е C = O група и В е NH група, R¹ представлява OH група, L-кладинозилова група с формула



или заедно с R² означава кетон, R² е водород, или заедно с R¹ означава кетон, R³ е водород или C₁-C₄

BG 64600 B1

64600

алканоилова група. Изобретението се отнася и до междинни съединения и до метод за получаването им, до техните фармацевтично приемливи присъединителни с неорганични или органични киселини соли, до метод за получаването на фармацевтични състави и до тяхното използване за лечение на бактериални инфекции.

13 претенции

(54) КЕТОЛИДИ ОТ КЛАСА НА 15-ЧЛЕННИТЕ ЛАКТАМИ С АНТИБАКТЕРИАЛНА АКТИВНОСТ

Област на техниката

Настоящото изобретение се отнася до нови съединения на еритромицин А от класа на макролидните антибиотици. По-специално то се отнася до нови 15-членни кетоазалиди от класа на 6-О-метил-8а-аза-8а-хомо- и 6-О-метил-9а-аза-9а-хомоеритромицин А, до междинни съединения и метод за тяхното получаване, до техните фармацевтично приемливи соли, получени чрез присъединяване на неорганични и органични киселини, до метод за получаването на фармацевтични състави, както и до използването на фармацевтични състави при лечението на бактериални инфекции.

Предшестващо състояние на техниката

Еритромицин А е макролиден антибиотик, чиято структура се характеризира с 14-членен лактонов пръстен, който има С-9 кетон и два захари, L-кладиноз и D-дезоксамин, които са гликозидно свързани на С-3 и С-5 позиции към агликоновата част на молекулата (McGuire: Antibiot. Chemother., 1952, 2: 281). За повече от 40 години еритромицин А беше считан за сигурен и активен антимикробен агент за лечение на дихателни и генитални инфекции, причинени от грам-положителни бактерии на щамове като *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamidia* и *Helicobacter*. Наблюдаваните промени при биологичната усвояемост след прилагане на орални препарати, стомашна нетърпимост при много пациенти и загубата на активност в кисела среда са главните недостатъци на терапевтичното използване на еритромицин А. Спироциклизирането на агликоновия пръстен е успешно инхибиране чрез химическа трансформация на С-9 кетона или на хидроксилни групи на С-6 и/или С-12 позиция. Така, например, чрез оксимиране на С-9 кетон на еритромицин А с хидроксиламин хидрохлорид, Бекманово прегрупиране на получения 9(Е)-оксим и редукция на така образувания 6,9-имино етер (6-дезоксиде-9-дезоксо-9а-аза-9а-хомоеритромицин А 6,9-цикличен имино етер), се получава 9-дезоксо-9а-аза-9а-хомоеритромицин А, първият полусинтетичен макролид, който има 15-членен азалактонов пръстен (Kobrehel D. et al., US 4,238,334, 5/1982). Чрез редукционно метилиране на току-що въведена ендоциклична 9а-амино група в съответствие с метода на Eschweiler-Clark, се синте-

зира 9-дезоксо-9а-метил-9а-аза-9а-хомоеритромицин А (азитромицин), прототип на нов клас азалидни антибиотици (Kobrehel G. et al., BE 892 357, 7/1982). В допълнение на широкия антимикробиален спектър, включващ грам-отрицателни бактерии, азитромицинът също се характеризира с дълъг биологичен период на полуразпад, специфичен преносен механизъм до мястото на приложение и къс терапевтичен период. Азитромицинът е способен да пронизва и да се акумулира вътре в човешките фагоцитни клетки, което дава като резултат подобро въздействие върху вътреклетъчните патогенни микроорганизми на щамове *Legionella*, *Chlamydia* и *Helicobacter*.

По-нататък, известно е, че С-6/С-12 спироциклизиране на еритромицин А също се инхибира от О-метилиране на С-6 хидроксилна група на агликонов пръстен (Watanabe Y. et al., US 4,331,803, 5/1982). Чрез взаимодействие на еритромицин А с бензил-локсикарбонил хлорид, последвано от метилиране на полученото 2'-О,3'-N-бис(бензил-локсикарбонил)-производно, елиминиране на защитните групи и 3'-N-метилиране, се образува 6-О-метилеритромицин А (кларитромицин) (Morimoto S. et al., J. Antibiotics 1984, 37, 187). Ако се сравни с еритромицин А, кларитромицинът е значително по-стабилен в кисела среда и показва повишена *in vitro* активност срещу грам-положителни бактериални щамове (Kirst H. A. et al., Antimicrobial Agents and Chemother., 1989, 1419).

Нови изследвания върху 14-членни макролиди доведоха до нов тип макролидни антибиотици, наречени кетолиди, характеризиращи се с 3-кето група, вместо неутрален захарен L-кладиноз, по-късно станали добре известни с тяхната нестабилност често в слабо кисела среда (Agouridas C. et al., EP 596802 A1, 5/1994, Le Martret O., FR 2697524 A1, 5/94). Кетолидите проявяват значително подобрена *in vitro* активност срещу MLS (макролид, линкозамид и стрептограмин В) индуцирана от устойчиви организми (Jamjian C., Antimicrob. Agents Chemother., 1997, 41, 485).

EP-A-0507595 разкрива 8а-аза-8а-хомоеритромицинови лактами, различаващи се от съединенията от настоящото изобретение по това, че те не носят метокси група на позиция 6, което значително променя химическите и биологичните свойства на молекулата.

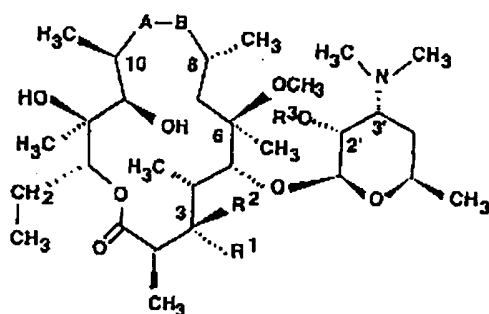
Съгласно известното и установено ниво на техниката 15-членните кетоазалиди от класа на 6-О-метил-8а-аза-8а-хомо- и 6-О-метил-9а-аза-9а-хомоеритромицин А и техните фармацевтично приемливи соли, получени чрез присъединяване на орга-

нични и неорганични киселини, методи и междинни съединения за тяхното получаване, както и методи за получаването на фармацевтични препарати и тяхното използване, досега не са описани.

Обектът на настоящото изобретение е представено чрез Бекманово прегрупиране на 9(E)- и 9(Z)-оксим на 6-О-метилеритромицин А, хидролиза на кладиноза в така получените 8а- и 9а-лактами, защита на хидроксилни групи в 2'-позиция на дезо-замина, окисляване на 3-хидроксилната група и отделяне на защитните групи, чрез което се получават нови, досега неописани 15-членни кетоазалиди от класа на 6-О-метил-8а-аза-8а-хомо- и 6-О-метил-9а-аза-9а-хомоеритромицин А.

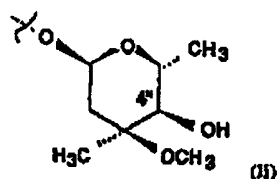
Техническа същност на изобретението

Нови 15-членни кетоазалиди от класа на 6-О-метил-8а-аза-8а-хомо- и 6-О-метил-9а-аза-9а-хомоеритромицин А с обща формула



в която А представлява групата NH и В в същото време представлява C=O група,

R¹ представлява OH група, L-кладинозилова група с формула II



или заедно с R² представлява кетон,

R² представлява водород или заедно с R¹ представлява кетон,

R³ представлява водород или C₁-C₄ алканолова група,

или А представлява групата C=O и В в същото време представлява NH група,

R¹ представлява OH група или заедно с R² представлява кетон,

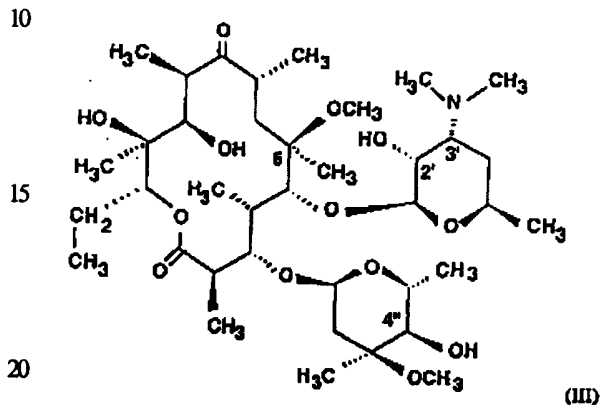
R² представлява водород или заедно с R¹ пред-

ставява кетон,

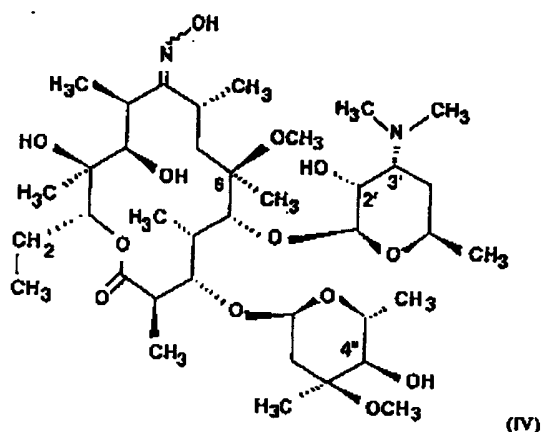
R³ представлява водород или C₁-C₄ алканолова група,

и техните фармацевтично приемливи соли, получени чрез присъединяване на неорганични или органични киселини, се получават, както следва.

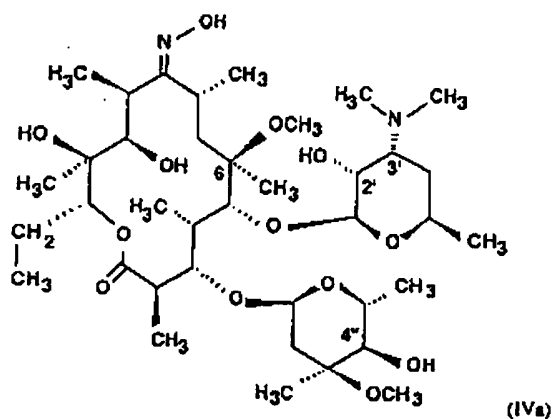
Етап 1. Първият етап от изобретението включва оксимиране на С-9 кетон на 6-О-метилеритромицин А (кларитромицин) с формула III



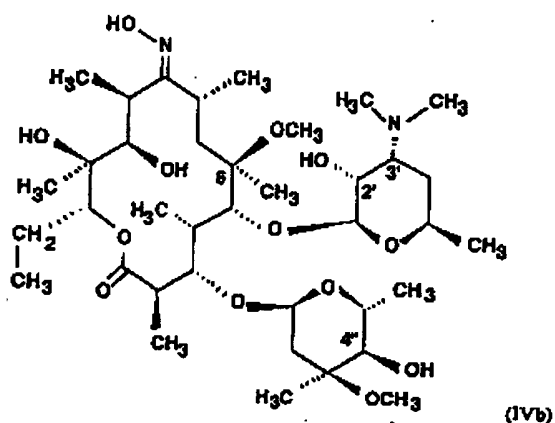
в съответния оксим. Конверсията на кетон в оксим е добре известна реакция, обикновено извършвана с хидроксиламин хидрохлорид в присъствието на подходящи неорганични и органични бази в подходящ протонен или апротонен разтворител. Хидроксиламин хидрохлоридът се използва в 1 до 15 еквимоларен излишък, за предпочитане в 10 еквимоларен излишък по отношение на кларитромицина. Като подходящи алкални бази се използват хидроксида, карбонати, хидроген карбонати и ацетати, докато като разтворители се използват C₁-C₃ алкохоли. Предпочитаната база е натриев карбонат или натриев ацетат и предпочитаният разтворител е метанол. Обикновено реакцията се извършва при температура от 0 до 80°C, за предпочитане при 65°C, в продължение на 2 h до няколко дни, но предимно се извършва в продължение на 8 до 20 h. Обработването се извършва по обичаен начин, например, чрез изпаряване на разтворителя под вакуум, добавяне на смес от вода и органичен разтворител, последвано от екстракция в алкална среда, за предпочитане при pH 8.0-10.0. Като разтворители за екстракцията на продукта се използват метиленхлорид, хлороформ, етилацетат, диетиленетер и толуен, предпочита се да става с хлороформ. Продуктът се изолира чрез отделяне на органичния слой и изпаряване на разтворителя, като се получава смес от 6-О-метилеритромицин А 9(E)- и 9(Z)-оксим с формула IV



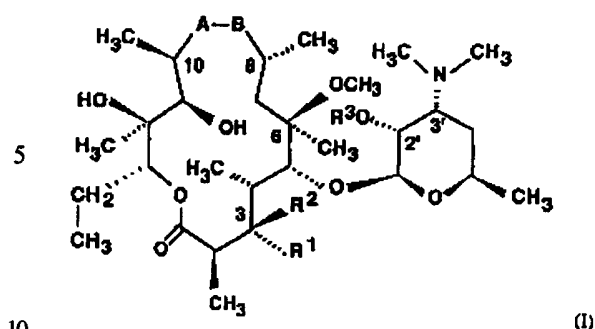
в съотношение около 1:1. Ако е необходимо, разделянето на изомерите се извършва чрез хроматография в силикагелова колона чрез използване на системата метиленхлорид - метанол - амониев хидроксид 90:9:1.5, като се получава хроматографски хомогенен 6-О-метил-еритромицин А 9(Е)-оксим с Rf 0.446 с формула IVa



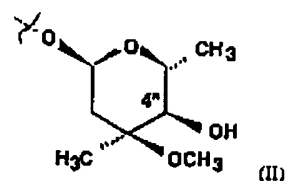
и хроматографски хомогенен 6-О-метилеритромицин А 9(З)-оксим с Rf 0.355 с формула IVb



Етап 2. Конверсията на 6-О-метил-еритромицин А 9(Е)-оксим с формула IVa в 6-О-метил-9а-аза-9а-хомоеритромицин А с обща формула I



в която А представлява групата NH, В в същото време представлява групата C = O, R' представлява L-кладинозилова група с формула II



R² и R³ са еднакви и представляват водород, се извършва чрез реакцията на Бекмановото прегрупиране (виж "Comprehensive Organic Chemistry", I. O. Sutherland (Ed.), Pergamon Press, New York, 1979, Vol. 2, 398-400 and 967-968). Обикновено Бекмановото прегрупиране на кетоксима води до карбоксамид или в случай на циклични системи - до лактами. Механизмът на прегрупиране включва предварителна конверсия на оксим хидроксил в по-добре отделяща се група, която във втория реакционен етап се разцепва при едновременното преместване на въглеродния атом в противоположна позиция по отношение на отделящата се група. Във водна среда като междинен продукт се образува нитрилийов йон, който реагира с вода, за да се получи подходящ амид.

Реакцията на Бекманово прегрупиране се извършва при кисели, неутрални и алкални условия. Обикновените кисели реагенти, катализиращи прегрупирането, включват сярна киселина, полифосфорна киселина, тионил хлорид, фосфорен пентахлорид, серен диоксид и мравчена киселина. Очаква се, че към чувствителността на макролидна молекула в кисела среда, по-специално се очаква, че при лесното разцепване на неутралния захарен L-кладинозил, тези реагенти не са подходящи за прегрупирането на оксим с формулата IVa в 6-О-метил-9а-аза-9а-хомоеритромицин А с обща формула I, в която А, В, R¹, R² и R³ имат посочените значения. За предпочитане Бекманово прегрупиране на оксим (IVa) се извършва чрез първоначално О-сулфонирване на оксим хидроксил с алкилсулфонилни халиди, арилсулфонилни халиди или арилсулфонилни ан-

хидриди. Междинният оксим сулфонат се изолира или обикновено прегрупирането в желания продукт се извършва *in situ*. Общо взето, сулфонирание и прегрупиране се извършва в присъствието на органични или неорганични бази.

Предпочитаните реагенти за сулфонирание, катализиращи прегрупирането на оксим (IVa), включват метансулфонил хлорид, бензенсулфонил хлорид, 4-ацетиламидосулфонил хлорид, *p*-толуенсулфонил хлорид, анхидриди на бензенсулфонова и *p*-толуенсулфонова киселина. Реакцията се извършва в присъствието на неорганични бази като натриев хидроген карбонат или калиев карбонат или в присъствието на органични бази такива като пиридин, 4-диметиламинопиридин, триетиламин и *N,N*-диизопропиламин. Подходящи разтворители включват водни смеси като смес ацетон-вода и смес диоксан-вода, и органични разтворители като метилен хлорид, хлороформ, етил ацетат, диетил етер, тетрахидрофуран, толуен, ацетонитрил и пиридин. Обикновено реакцията се извършва чрез използването на 1-3 еквимоларен излишък на реагента за сулфонирание и със същото или по-голямо еквимоларно количество от базата при температура от -20 до 50°C. Пиридинът често се използва като разтворител и като база по едно и също време. За предпочитане Бекманово прегрупиране на оксим (IVa) се извършва в смес ацетон-вода с двоен еквимолекулен излишък на *p*-толуенсулфохлорид и натриев хидроген карбонат. Ако е необходимо, продуктът се пречиства хроматографски в колона със силикагел чрез използването на разтворителна система метилен хлорид-метанол-амониев хидроксид 90:9:1.5, за да се получи хроматографски хомогенен 6-О-метил-9а-аза-9а-хомоеритромицин А.

Бекманово прегрупиране на 6-О-метилеритромицин А 9(Z)-оксим с формула IVb в 6-О-метил-8а-аза-8а-хомоеритромицин А с обща формула I, в която А представлява групата C=O, В в същото време представлява групата NH, R¹ представлява I-кладинозилова група с формула II, и R² и R³ са еднакви и представляват водород, се извършва по аналогичен начин, както при 9(E)-оксим (IVa).

Етап 3. 6-О-метил-9а-аза-9а-хомоеритромицин А или 6-О-метил-8а-аза-8а-хомоеритромицин А от етап 2 с обща формула I, в която А, В, R¹, R² и R³ имат посочените значения, се подлагат, ако е подходящо, на въздействието на силни киселини, за предпочитане 0.25 - 1.5 N солна киселина, при стайна температура в продължение на 10-30 h, за да се получат 3-О-декладинозил-3-окси-производни на 6-О-метил-9а-аза-9а-хомоеритромицин А или 6-О-метил-

8а-аза-8а-хомоеритромицин А с обща формула I, в която А представлява групата NH и В в същото време представлява групата C=O, или А представлява групата C=O и В в същото време представлява групата NH, R¹ представлява групата OH, и R² и R³ са еднакви и представляват водород.

Етап 4. 3-О-декладинозил-3-окси-6-О-метил-9а-аза-9а-хомоеритромицин А или 6-О-метил-8а-аза-8а-хомоеритромицин А от етап 3 с обща формула I, в която А, В, R¹, R² и R³ имат посочените значения, се подлагат, ако е подходящо, на реакцията за селективно ацилиране на хидроксилна група на 2'-позиция на дезозамина. Ацилиране се извършва чрез използването на анхидриди на карбоксилни киселини, които имат до 4 въглеродни атома, за предпочитане с анхидрид на оцетна киселина, в присъствието на неорганични или органични бази в инертен органичен разтворител при температура от 0 до 30°C, за да се получи 3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-9а-аза-9а-хомоеритромицин А 2'-О-ацетат или 3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-8а-аза-8а-хомоеритромицин А 2'-О-ацетат с обща формула I, в която А представлява групата NH и В в същото време представлява групата C=O, или А представлява групата C=O и В в същото време представлява групата NH, R¹ представлява групата OH, R² е водород и R³ е ацетил. Като подходящи бази са използвани натриев хидроген карбонат, натриев карбонат, калиев карбонат, триетиламин, пиридин, трибутиламин, за предпочитане натриев хидроген карбонат. Като подходящи инертни разтворители са използвани метилен хлорид, дихлоро етан, ацетон, пиридин, етил ацетат, тетрахидрофуран, за предпочитане метилен хлорид.

Етап 5. 3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-9а-аза-9а-хомоеритромицин А-2' О-ацетат или 3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-8а-аза-8а-хомоеритромицин А-2' О-ацетат от етап 4 с обща формула I, в която А, В, R¹, R² и R³ имат посочените значения, се подлагат, ако е подходящо, на окисляване на хидроксилната група при позиция С-3 на агликоновия пръстен съгласно метода за модифициране на Moffat-Pfitzner с *N,N*-диметиламинопропил-етил-карбодимид в присъствието на диметилсулфоксид и пиридинов трифлуороацетат като катализатор, в инертен органичен разтворител, за предпочитане в метилен хлорид, при температура от 10°C до стайна температура, за да се получи 3-декладинозил-3-оксо-6-О-метил-9а-аза-9а-хомоеритромицин А 2'-О-ацетат или 3-декладинозил-3-оксо-6-О-метил-8а-аза-8а-хомоеритромицин А 2'-О-ацетат с обща формула I, в която А представлява групата NH и В в същото време представлява групата C=O, или А пред-

ставява групата C = O и B в същото време представлява групата NH, R¹ и R² заедно представляват кетон и R³ представлява ацетилова група.

Етап 6. 3-декладинозил-3-оксо-6-О-метил-9а-аза-9а-хомоеритромицин А 2'-О-ацетат или 3-декладинозил-3-оксо-6-О-метил-8а-аза-8а-хомоеритромицин А 2'-О-ацетат от етап 5 с обща формула I, в която A, B, R¹, R² и R³ имат посочените значения, след това се подлага на солволиза в нисши алкохоли, за предпочитане в метанол, при температура от стайна температура до температурата на загряване на обратен хладник на разтворителя, за да се получи 3-декладинозил-3-оксо-6-О-метил-9а-аза-9а-хомоеритромицин А или 3-декладинозил-3-оксо-6-О-метил-8а-аза-8а-хомоеритромицин А с обща формула I, в която A представлява групата NH и B в същото време представлява групата C = O, или A представлява групата C = O и B в същото време представлява групата NH, R¹ и R² заедно представляват кетон и R³ представлява водород.

Фармацевтично приемливи присъединителни соли, които също са обект на настоящото изобретение, са получени чрез взаимодействието на нови съединения от класа на 6-О-метил-8а-аза-8а-хомоеритромицин А и 6-О-метил-9а-аза-9а-хомоеритромицин А с обща формула I, в която A, B, R¹, R² и R³ имат посочените значения, с най-малко еквимоларно количество от подходяща неорганична или органична киселина като солна, йодна, сярна, фосфорна, оцетна, пропионова, трифлуорооцетна, ма-

леинова, лимонена, стеаринова, сукцинова, етилсукцинова, метансулфонова, бензенсулфонова, р-толуенсулфонова и лаурилсулфонова киселина в разтворител, инертен спрямо реакцията. Присъединителните соли се изолират чрез филтруване, ако са неразтворими в разтворителя, инертен спрямо реакцията, чрез утаяване с неразтворител или чрез изпаряване на разтворителя, предимно по метода на лиофилизация.

Антибактериално *in vitro* действие на новите съединения с обща формула I, в която A, B, R¹, R² и R³ имат посочените значения, и техните фармацевтично приемливи присъединителни с неорганични или органични киселини соли се определя върху серии от стандартни микроорганизми за изследване и клинични изолати чрез метода на микроразреждане в съответствие с протокола NCCLS (The National Committee for Clinical Laboratory Standards, Document M7-A2, Vol. 10, No. 8, 1990 и Document M11-A2, Vol. 10, 15, 1991). Контролът на лабораторния метод се извършва посредством контролен щам *Staphylococcus aureus* ATTC 29213 (The American Type Culture Collection) в съответствие с протокол NCCLS (Document M7-A2, Table 3, M100-S4).

Антибактериалното *in vitro* действие върху серии от стандартни микроорганизми за изследване за 6-О-метил-8а-аза-8а-хомоеритромицин А от пример 3 в сравнение с азитромицин, еритромицин и кларитромицин е представено на таблица 1.

Таблица 1. Антибактериално *in vitro* действие (MIC, mg/l) на 6-О-метил-8а-аза-8а-хомоеритромицин А (пример 3) в сравнение с азитромицин (Az), еритромицин (Er) и кларитромицин (Cl)

Микроорганизъм за изслед.	Пример 3			
	Az	Er	Cl	
<i>Listeria monocytogenes</i> ATCC 7644	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	0.5	0.25	0.5	0.5
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	1.0	0.25	0.25	0.5
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 35550	0.5	1.0	0.25	1.0
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 6305	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125
<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC 19615	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC 13124	0.125	0.5	0.125	0.25
<i>Moraxella catarrhalis</i> ATCC 25238	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125
<i>Campylobacter fetus</i> ATCC 19438	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125
<i>Campylobacter jejuni</i> ATCC 33291	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125
<i>Citrobacter freundii</i> ATCC 8090	4.0	64.0	64.0	16.0
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	2.0	32.0	32.0	8.0
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 12453	64.0	>128.0	128.0	32.0
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 43071	64.0	>128.0	>128.0	32.0
<i>Salmonella choleraesuis</i> ATCC 13076	2.0	64.0	32.0	8.0

<i>Shigella flexneri</i> ATCC 12022	1.0	32.0	32.0	4.0
<i>Yersinia enterocolitica</i> ATCC 9610	1.0	16.0	16.0	4.0
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	0.5	2.0	4.0	1.0
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766	1.0	4.0	8.0	1.0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 25619	64.0	>128.0	>128.0	32.0

Методът се илюстрира чрез следните примери, които не ограничават обхвата на изобретението по никакъв начин.

Пример 1. Получаване на 6-О-метилеритромицин А 9(Е)- и 9(З)-оксим

Метод А.

6-О-метилеритромицин А (2.0 g, 0.003 mol) в метанол (100 ml) се загрява до температурата на флегмата, добавят се хидроксиламин хидрохлорид (2.0 g, 0.03 mol) и натриев карбонат (0.2 g, 0.002 mol) и се загрява на обратен хладник при разбъркване в продължение на 3 h. След това повторно се добавят същите количества хидроксиламин хидрохлорид и натриев карбонат и се загрява на обратен хладник по-нататък 6 h. Метанолът се изпарява при понижено налягане и след това се добавят вода (200 ml) и хлороформ (100 ml), рН се нагласява на 9.8, слоевете се разделят и водният слой се екстрахира повече от два пъти с хлороформ. Събраните органични екстракти се сушат над калиев карбонат, филтруват се и се изпаряват при понижено налягане, за да се получат 2.0 g смес от продуктите от заглавието. Чрез хроматографиране в колона със силикагел, като се използва системата метилен хлорид-метанол-концентриран амониев хидроксид 90:9:1.5, се получават 0.63 g хроматографски хомогенен 6-О-метил-еритромицин А 9(Е)-оксим с Rf 0.446 и 0.61 g хроматографски хомогенен 6-О-метил-еритромицин А 9(З)-оксим с Rf 0.355.

9(Е)-оксим:

Rf 0.418, етилацетат-(п-хексан)-диетиламин, 100:100:20

IR (KBr) cm^{-1} : 3449, 2974, 2939, 2832, 2788, 1735, 1638, 1459, 1379, 1348, 1169, 1112, 1054, 1012, 957, 835, 755.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.11 (H-13), 4.95 (H-1''), 4.45 (H-1'), 4.03 (H-5''), 3.77 (H-8), 3.76 (H-3), 3.75 (H-11), 3.66 (H-5), 3.48 (H-5'), 3.33 (3''-OCH₃), 3.24 (H-2'), 3.10 (6-OCH₃), 3.03 (H-4''), 2.89 (H-2), 2.57 (H-10), 2.45 (H-3'), 2.37 (H-2''a), 2.31 (3'-N(CH₃)₂), 1.93 (H-4), 1.93 (H-14a), 1.68 (H-4'a), 1.58 (H-2''b), 1.53 (H-7a), 1.48 (6-CH₃), 1.46 (H-14b), 1.31 (5''-CH₃), 1.25 (3''-CH₃), 1.23 (5'-CH₃), 1.20 (2-CH₃), 1.13 (10-CH₃), 1.13 (12-CH₃), 1.08 (4-CH₃), 1.00 (8-CH₃), 0.86 (15-CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 175.5 (C-1), 169.2 (C-9), 102.5 (C-1'), 95.7 (C-1''), 80.2 (C-5), 78.4 (C-6), 78.0 (C-3), 77.8 (C-4''), 76.5 (C-13), 73.8 (C-12), 72.4 (C-3''), 71.1 (C-2'), 70.0 (C-11), 68.2 (C-5'), 65.2 (C-5''), 64.9 (C-3'), 50.8 (6-OCH₃), 49.1 (3''-OCH₃), 44.7 (C-2), 40.1 (3'-N(CH₃)₂), 38.7 (C-4), 37.0 (C-7), 34.6 (C-2''), 32.3 (C-10), 29.4 (C-4'), 24.9 (C-8), 21.1 (5'-CH₃), 21.0 (3''-CH₃), 20.8 (C-14), 19.6 (6-CH₃), 18.3 (5''-CH₃), 18.2 (8-CH₃), 15.7 (12-CH₃), 15.6 (2-CH₃), 14.6 (10-CH₃), 10.2 (15-CH₃), 8.8 (4-CH₃).

9(З)-оксим

Rf 0.300, етилацетат-(п-хексан)-диетиламин, 100:100:20

IR (KBr) cm^{-1} : 3433, 2973, 2939, 2832, 2788, 1733, 1638, 1459, 1379, 1348, 1286, 1169, 1114, 1054, 1011, 958, 892, 755.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.07 (H-13), 4.93 (H-1''), 4.43 (H-1'), 4.03 (H-5''), 3.98 (H-11), 3.77 (H-3), 3.62 (H-5), 3.48 (H-5'), 3.33 (3''-OCH₃), 3.21 (H-2'), 3.09 (6-OCH₃), 3.06 (H-4''), 2.88 (H-2), 2.74 (H-8), 2.65 (H-10), 2.45 (H-3'), 2.36 (H-2''a), 2.30 (3'-N(CH₃)₂), 1.96 (H-4), 1.94 (H-14a), 1.76 (H-14b), 1.67 (H-4'a), 1.59 (H-2''b), 1.58 (H-7a), 1.47 (H-7b), 1.38 (6-CH₃), 1.32 (10-CH₃), 1.31 (5''-CH₃), 1.25 (3''-CH₃), 1.24 (5'-CH₃), 1.19 (2-CH₃), 1.14 (12-CH₃), 1.07 (4-CH₃), 1.06 (8-CH₃), 0.84 (15-CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 176.0 (C-1), 167.4 (C-9), 102.7 (C-1'), 96.0 (C-1''), 80.4 (C-5), 78.7 (C-6), 78.5 (C-3), 77.8 (C-4''), 76.9 (C-13), 74.7 (C-12), 72.6 (C-3''), 70.9 (C-2'), 70.3 (C-11), 68.4 (C-5'), 65.5 (C-5''), 65.3 (C-3'), 50.0 (6-OCH₃), 49.3 (3''-OCH₃), 45.0 (C-2), 41.0 (3'-N(CH₃)₂), 38.9 (C-4), 37.0 (C-7), 35.6 (C-8), 34.7 (C-2''), 34.1 (C-10), 28.9 (C-4'), 21.3 (3''-CH₃), 21.2 (5'-CH₃), 21.1 (C-14), 19.7 (6-CH₃), 19.6 (8-CH₃), 18.5 (5''-CH₃), 16.4 (12-CH₃), 15.7 (2-CH₃), 10.7 (10-CH₃), 10.4 (15-CH₃), 9.8 (15-CH₃).

Метод В.

6-О-метилеритромицин А (10.8 g, 0.014 mol) в метанол (800 ml) се загрява до температурата на флегмата, след това към реакционния разтвор се добавят хидроксиламин хидрохлорид (27.0 g, 0.388 mol) и безводен натриев ацетат (15.0 g, 0.183 mol) на 4 части в продължение на 10 h и се загрява на обратен хладник, докато се разбърква по-нататък 8 h. Метанолът

се изпарява при понижено налягане, добавят се вода (1500 ml) и метилен хлорид (200 ml), и се екстрахира чрез екстракционен градиент при pH 5.0 и 9.8. Събраните органични екстракти при pH 9.8 се изсушават над калиев карбонат, филтруват се и се изпаряват при понижено налягане, за да се получат 9.5 g смес от веществата от заглавието. Чрез хроматография в колона със силикагел, като се използва системата метилен хлорид - метанол - концентриран амониен хидроксид 90:9:1.5, се получават хроматографски хомогенни 6-О-метилеритромицин А 9(Е)-оксим и 6-О-метил-еритромицин А 9(З)-оксим с физико-химични константи, идентични на тези от метод А.

Пример 2. Бекманово прегрупиране на 6-О-метилеритромицин А 9(Е)-оксим

6-О-метилеритромицин А 9(Е)-оксим от пример 1 (4.0 g, 0.005 mol) се разтваря в ацетон (130 ml) и разтворът се охлажда до 0-5°C. След това, разтвори на р-толуенсулфохлорид (2.6 g, 0.01 mol) в ацетон (40 ml) и натриев хидроген карбонат (0.830 g, 0.01 mol) във вода (130 ml) се добавят на капки в продължение на 1 h при разбъркване. Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 8 h, ацетонът се изпарява при понижено налягане и се добавя към водния разтвор на хлороформ (40 ml), и тогава се екстрахира посредством екстракционен градиент при pH 5.0 и 9.0. Събраните органични екстракти при pH 9.0 се изпаряват, за да се получат 2.8 g 6-О-метил-9а-аза-9а хомоеритромицин А.

Rf 0.218, етилацетат - (n-хексан) - диетиламин, 100:100:20

IR (KBr) cm⁻¹: 3449, 2974, 2939, 2834, 2788, 1734, 1706, 1659, 1534, 1459, 1379, 1274, 1169, 1111, 1053, 1011, 958.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.12 (9a-CONH), 4.85 (H-1"), 4.68 (H-13), 4.45 (H-1'), 4.21 (H-3), 4.16 (H-10), 4.07 (H-5"), 3.75 (H-5), 3.49 (H-5'), 3.34 (3"-OCH₃), 3.32 (6-OCH₃), 3.22 (H-11), 3.20 (H-2'), 3.04 (H-4"), 2.83 (H-2), 2.43 (H-3'), 2.38 (H-2"a), 2.30/3'-N(CH₃)₂/, 2.22 (H-8), 2.07 (H-7a), 1.87 (H-4), 1.87 (H-14a), 1.67 (H-4'a), 1.57 (H-2"b), 1.57 (H-14b), 1.36 (6-CH₃), 1.33 (H-7b), 1.32 (5"-CH₃), 1.25 (3"-CH₃), 1.24 (H-4b), 1.23 (5'-CH₃), 1.23 (2-CH₃), 1.18 (12-CH₃), 1.16 (10-CH₃), 1.09 (8-CH₃), 1.02 (4-CH₃), 0.89 (15-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 179.5 (C-1), 177.3 (C-9), 102.5 (C-1'), 94.9 (C-1"), 79.1 (C-6), 78.5 (C-5), 77.7 (C-4"), 77.7 (C-13), 75.9 (C-3), 73.9 (C-12), 72.5 (C-3"), 72.6 (C-11), 70.7 (C-2'), 68.2 (C-5'), 65.3 (C-5"), 65.1 (C-3'), 51.0 (6-OCH₃), 49.1 (3"-OCH₃), 45.1 (C-10), 44.5 (C-2), 41.3 (C-4), 40.0/3'-N(CH₃)₂/, 39.6 (C-7), 35.4 (C-8), 34.4 (C-2"), 28.8 (C-4'), 21.1 (5'-

-CH₃), 21.0 (3"-CH₃), 20.3 (C-14), 20.2 (6-CH₃), 19.1 (8-CH₃), 18.1 (5"-CH₃), 15.9 (12-CH₃), 14.6 (2-CH₃), 13.4 (10-CH₃), 10.7 (15-CH₃), 8.7 (4-CH₃).

Пример 3.

Бекманово прегрупиране на 6-О-метилеритромицин А 9(З)-оксим

6-О-метилеритромицин А 9(З)-оксим от пример 1 (1.4 g, 0.002 mol) се разтваря в ацетон (50 ml) и разтворът се охлажда до 0-5 °C. След това, разтвори на р-толуенсулфохлорид (1.84 g, 0.014 mol) в ацетон (56 ml) и натриев хидроген карбонат (1.16 g, 0.014 mol) във вода (180 ml) се добавят на капки в продължение на 1 h при разбъркване. Реакционната смес се разбърква при стайна температура, като се използва системата метилен хлорид - метанол - концентриран амониен хидроксид 90:9:1.5, за да се получи 6-О-метил-8а-аза-8а хомоеритромицин А със следните физико-химични константи:

Rf 0.218, етилацетат - (n-хексан) - диетиламин, 100:100:20

IR (KBr) cm⁻¹: 3442, 2974, 2938, 2833, 1736, 1648, 1535, 1459, 1379, 1284, 1169, 1110, 1055, 1013, 960, 902.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 5.78 (8a-CONH), 5.02 (H-1"), 4.96 (H-13), 4.41 (H-1'), 4.19 (H-8), 4.02 (H-5"), 3.96 (H-3), 3.69 (H-5), 3.51 (H-11), 3.47 (H-5'), 3.32 (3"-OCH₃), 3.18 (H-2'), 3.16 (6-OCH₃), 3.02 (H-4"), 2.68 (H-2), 2.44 (H-3'), 2.35 (H-2"a), 2.29/3'-N(CH₃)₂/, 2.22 (H-10), 1.92 (H-4), 1.91 (H-14a), 1.68 (H-7a), 1.64 (H-4'a), 1.56 (H-2"b), 1.53 (H-7b), 1.47 (H-14b), 1.39 (6-CH₃), 1.29 (5"-CH₃), 1.24 (3"-CH₃), 1.23 (5'-CH₃), 1.20 (2-CH₃), 1.18 (10-CH₃), 1.13 (12-CH₃), 1.13 (8-CH₃), 1.07 (4-CH₃), 0.88 (15-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 177.0 (C-1), 174.3 (C-9), 102.9 (C-1'), 95.1 (C-1"), 80.1 (C-5), 78.6 (C-6), 77.9 (C-4"), 77.2 (C-3), 76.7 (C-13), 74.0 (C-12), 72.6 (C-3"), 70.4 (C-2'), 70.1 (C-11), 68.7 (C-5'), 65.4 (C-3'), 65.2 (C-5"), 51.5 (6-OCH₃), 49.1 (3"-OCH₃), 45.4 (C-2), 42.6 (C-7), 42.1 (C-4), 41.8 (C-10), 40.6 (C-8), 40.0/3'-N(CH₃)₂/, 34.5 (C-2"), 28.3 (C-4'), 23.5 (6-CH₃), 21.3 (C-14), 21.2 (12-CH₃), 21.1 (5'-CH₃), 21.1 (3"-CH₃), 17.9 (5"-CH₃), 15.8 (8-CH₃), 14.8 (2-CH₃), 10.8 (15-CH₃), 9.2 (10-CH₃), 9.1 (4-CH₃).

Пример 4. 3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-9а-аза-9а-хомоеритромицин А

Веществото от пример 2 (1.5 g, 0.002 mol) се разтваря в 0.25 N солна киселина (40 ml) и се оставя да престои 24 h при стайна температура. Към реакционната смес се добавя метилен хлорид (30 ml) (pH 1.8) и pH на сместа се нагласява на 9.0 с концентриран амониак, слоевете се разделят и водният слой се екстрахира повече от два пъти с метилен хлорид (30 ml). Събраните органични екстракти се промиват с 10 %

воден разтвор на натриев хидроген карбонат и вода и след това се изпаряват, за да се получат 1.3 g суров продукт, който, ако е подходящо, се пречиства хроматографски в колона със силикагел, като се използва системата метилен хлорид - метанол - концентриран амониен хидроксид 90:9:1.5. От 0.9 g от суровия продукт са изолирани 0.65 g хроматографски хомогенен 3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-9а-аза-9а-хомоеритромицин А със следните физико-химични константи:

Rf 0.152, етилацетат-(п-хексан)-диетиламин, 100:100:20

IR (KBr) cm^{-1} : 3438, 2973, 2939, 2879, 2788, 1702, 1658, 1535, 1458, 1373, 1329, 1270, 1173, 1112, 1050, 985, 958, 937.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.16 (9a-CONH), 4.63 (H-13), 3.81 (H-5), 4.45 (H-1'), 4.13 (H-10), 3.78 (H-3), 3.55 (H-5'), 3.30 (6-OCH₃), 3.25 (H-2'), 3.16 (H-11), 2.66 (H-2), 2.51 (H-3'), 2.39 (H-8), 2.26 /3'-N(CH₃)₂/, 2.05 (H-4), 1.92 (H-14a), 1.84 (H-7a), 1.68 (H-4'a), 1.57 (H-14b), 1.43 (H-7b), 1.38 (6-CH₃), 1.33 (2-CH₃), 1.26 (5'-CH₃), 1.26 (H-4b), 1.20 (10-CH₃), 1.12 (12-CH₃), 1.11 (8-CH₃), 1.01 (4-CH₃), 0.91 (15-CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 179.3 (C-1), 176.9 (C-9), 106.4 (C-1'), 88.1 (C-5), 79.1 (C-6), 78.7 (C-13), 78.0 (C-3), 73.8 (C-12), 73.9 (C-11), 70.2 (C-2'), 69.7 (C-5'), 65.4 (C-3'), 49.9 (6-OCH₃), 45.6 (C-10), 43.9 (C-2), 40.8 (C-7), 39.9 /3'-N(CH₃)₂/, 35.6 (C-4), 32.8 (C-8), 27.8 (C-4'), 20.9 (5'-CH₃), 20.5 (C-14), 18.3 (6-CH₃), 17.4 (8-CH₃), 15.8 (12-CH₃), 15.9 (2-CH₃), 14.8 (10-CH₃), 10.7 (15-CH₃), 7.5 (4-CH₃).

Пример 5. 3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-8а-аза-8а-хомоеритромицин А

Работи се с веществото (1.5 g, 0.002 mol) от пример 3, като се получава съгласно метода, описан в пример 4, 1.2 g суров продукт, който, ако е подходящо, се пречиства хроматографски в колона със силикагел, като се използва системата метилен хлорид - метанол - концентриран амониен хидроксид 90:9:1.5, за да се получи хроматографски хомогенен 3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-8а-аза-8а-хомоеритромицин А със следните физико-химични константи:

Rf 0.195, хлороформ-метанол-концентриран амониен хидроксид, 6:1:0.1

IR (KBr) cm^{-1} : 3438, 2974, 2939, 2788, 1733, 1648, 1535, 1458, 1378, 1263, 1165, 1113, 1075, 1050, 985, 958, 937.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.58 (9a-CONH), 5.09 (H-13), 4.38 (H-1'), 3.76 (H-5), 3.92 (H-8), 3.80 (H-3), 2.64 (H-2), 3.54 (H-5'), 3.47 (H-11), 3.25 (H-2'),

2.11 (H-4), 3.12 (6-OCH₃), 2.48 (H-3'), 2.38 (H-10), 2.25 /3'-N(CH₃)₂/, 1.94 (H-14a), 2.11 (H-7a), 1.66 (H-4'a), 1.51 (H-7b), 1.50 (H-14b), 1.31 (2-CH₃), 1.39 (6-CH₃), 1.12 (4-CH₃), 1.26 (5'-CH₃), 1.26 (H-4b), 1.20 (10-CH₃), 1.25 (8-CH₃), 1.13 (12-CH₃), 0.88 (15-CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 176.0 (C-1), 174.4 (C-9), 106.1 (C-1'), 89.6 (C-5), 77.3 (C-6), 75.8 (C-13), 78.3 (C-3), 74.3 (C-12), 70.3 (C-11), 69.9 (C-2'), 69.4 (C-5'), 64.9 (C-3'), 49.7 (6-OCH₃), 42.1 (C-10), 43.8 (C-2), 41.7 (C-7), 39.9 /3'-N(CH₃)₂/, 35.2 (C-4), 42.4 (C-8), 27.4 (C-4'), 22.3 (5'-CH₃), 20.9 (C-14), 20.4 (6-CH₃), 20.5 (8-CH₃), 15.7 (12-CH₃), 15.2 (2-CH₃), 9.5 (10-CH₃), 10.1 (15-CH₃), 7.50 (4-CH₃).

Пример 6. 3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-9а-аза-9а-хомоеритромицин А 2'-О-ацетат

Към разтвор на 3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-9а-аза-9а-хомоеритромицин А (0.750 g, 0.0012 mol) от пример 4 в метилен хлорид (25 ml), се добавят натриев хидроген карбонат (0.440 g, 0.0052 mol) и анхидрид на оцетна киселина (0.128 ml, 0.0013 mol) и се разбърква в продължение на 3 h при стайна температура. Към реакционната смес се добавя наситен разтвор на натриев хидроген карбонат (30 ml), слоевете се разделят и водната част отново се екстрахира с метилен хлорид (2 x 20 ml). Събраните органични екстракти се промиват последователно с наситен разтвор на хидроген карбонат и вода и се изпаряват, за да се получи 0.750 g суров продукт от заглавието със следните физико-химични константи:

Rf 0.403, хлороформ-метанол-концентриран амониен хидроксид, 6:1:0.1

IR (KBr) cm^{-1} : 3455, 2974, 2940, 2880, 2787, 1748, 1702, 1658, 1540, 1459, 1376, 1239, 1173, 1112, 1061, 986, 958, 937, 904.

Пример 7. 3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-8а-аза-8а-хомоеритромицин А 2'-О-ацетат

Към разтвор на 3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-9а-аза-9а-хомоеритромицин А (1.5 g, 0.0024 mol) от пример 5 в метилен хлорид (40 ml), се добавят натриев хидроген карбонат (0.88 g, 0.01 mol) и анхидрид на оцетна киселина (0.250 ml, 0.0025 mol) и след това, съгласно метода описан в пример 6, се получават 1.4 g продукт от заглавието със следните физико-химични константи:

Rf 0.423, хлороформ-метанол-концентриран амониен хидроксид, 6:1:0.1

IR (KBr) cm^{-1} : 3394, 2972, 2939, 2784, 1736, 1649, 1542, 1459, 1376, 1262, 1165, 1085, 1059, 986, 958, 904.

Пример 8. 3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-9а-аза-9а-хомоеритромицин А

Към разтвор на 3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-9а-аза-9а-хомоеритромицин А 2'-О-ацетат

(0.760 g, 0.0012 mol) от пример 6 в метилен хлорид (15 ml) се добавят диметил сулфоксид (1.27 ml) и N,N-диметиламинопропил-етил-карбодимид (1.335 g, 0.007 mol). Реакционната смес се охлажда до 15°C и след това при разбъркване и поддържане на тази температура, постепенно се добавя на капки в продължение на 30 min разтвор на пиридинов трифлуороацетат (1.37 g, 0.007 mol) в метилен хлорид (5 ml). Температурата на реакционната смес постепенно се повишава до стайна температура, разбъркването продължава през следващите 3 h и след това реакцията се спира чрез добавянето на наситен разтвор на NaCl (20 ml) и метилен хлорид (20 ml). След алкализирание на реакционната смес до pH 9.5 с 2N NaOH, се екстрахира с CH_2Cl_2 , органичните екстракти се промиват последователно с наситен разтвор на NaCl, NaHCO_3 и вода и след това се сушат над K_2CO_3 . След филтруване и изпаряване на метилен хлорид при понижено налягане се получава 0.800 g маслообразен остатък. Маслообразният остатък се подлага на метанолиза (30 ml метанол) в продължение на 24 h при стайна температура. Метанолът се изпарява при понижено налягане и полученият остатък (0.625 g) се пречиства чрез хроматография при ниско налягане в колона със силикагел, като се използва разтворителната система дихлорметан - метанол - концентриран амониев хидроксид 90:9:0.5. Чрез изпаряване на събраните екстракти с R_f 0.235 се получава хроматографски хомогенен продукт от заглавието със следните физико-химични константи:

R_f 0.235, метилен хлорид-метанол-концентриран амониев хидроксид, 90:9:0.5

IR (KBr) cm^{-1} : 3438, 2975, 2939, 2878, 2787, 1744, 1655, 1530, 1458, 1380, 1340, 1304, 1169, 1111, 1075, 1051, 986, 959, 940.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.63 (9a-CONH), 4.64 (H-13), 4.49 (H-5), 4.41 (H-1'), 4.20 (H-10), 3.90 (H-2), 3.64 (H-5'), 3.34 (H-11), 3.20 (H-2'), 3.07 (6-OCH₃), 3.02 (H-4), 2.51 (H-3'), 2.30 (H-8), 2.27/3'-N(CH₃)₂, 1.94 (H-14a), 1.94 (H-7a), 1.69 (H-4'a), 1.63 (H-14b), 1.42 (H-7b), 1.40 (2-CH₃), 1.30 (5'-CH₃), 1.29 (4-CH₃), 1.26 (6-CH₃), 1.25 (H-4b), 1.22 (12-CH₃), 1.19 (10-CH₃), 1.10 (8-CH₃), 0.91 (15-CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 206.8 (C-3), 177.3 (C-1), 173.8 (C-9), 102.6 (C-1'), 79.3 (C-13), 78.4 (C-6), 74.4 (C-5), 73.9 (C-12), 73.1 (C-11), 70.0 (C-2'), 69.1 (C-5'), 65.5 (C-3'), 50.1 (6-OCH₃), 49.0 (C-2), 46.2 (C-4), 45.3 (C-10), 40.3 (C-7), 40.0/3'-N(CH₃)₂, 34.6 (C-8), 28.3 (C-4'), 21.0 (6-CH₃), 20.7 (C-14), 19.6 (5'-CH₃), 18.6 (8-CH₃), 15.9 (12-CH₃), 14.1 (2-CH₃), 13.9 (10-CH₃), 13.9 (4-CH₃), 10.7 (15-CH₃).

Пример 9. 3-декладинозил-3-оксо-6-О-метил-

8a-аза-8a-хомоеритромицин А

Към разтвор на 3-декладинозил-3-окси-6-О-метил-8a-аза-8a-хомоеритромицин А 2'-О-ацетат (1.4 g, 0.0022 mol) от пример 7 в метилен хлорид (30 ml) се добавят диметил сулфоксид (2.5 ml) и N,N-диметиламинопропил-етил-карбодимид (2.7 g, 0.014 mol). Реакционната смес се охлажда до 15 °C и при разбъркване и поддържане на тази температура постепенно се добавя на капки в продължение на 30 min разтвор на пиридинов трифлуороацетат (2.7 g, 0.014 mol) в метилен хлорид (10 ml). Съгласно метода, описан в пример 8, се получава 1.1 g продукт от заглавието със следните физико-химични характеристики:

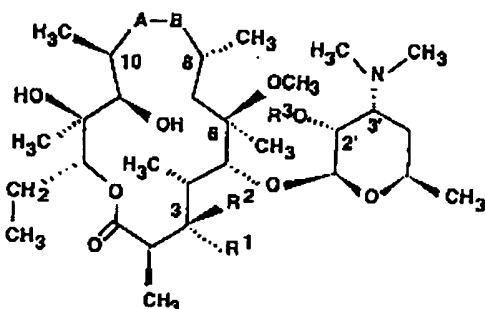
IR (KBr) cm^{-1} : 3435, 2975, 2939, 2879, 2788, 1746, 1648, 1542, 1458, 1379, 1339, 1302, 1166, 1111, 1076, 1052, 989, 960, 918.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.89 (9a-CONH), 5.08 (H-13), 4.42 (H-1'), 4.27 (H-5), 4.03 (H-8), 3.78 (H-2), 3.60 (H-5'), 3.58 (H-11), 3.18 (H-2'), 3.05 (H-4), 2.91 (6-OCH₃), 2.49 (H-3'), 2.39 (H-10), 2.27/3'-N(CH₃)₂, 1.96 (H-14a), 1.68 (H-7a), 1.68 (H-4'a), 1.50 (H-14b), 1.41 (2-CH₃), 1.32 (6-CH₃), 1.30 (4-CH₃), 1.25 (5'-CH₃), 1.23 (H-4'b), 1.20 (10-CH₃), 1.19 (8-CH₃), 1.17 (12-CH₃), 0.88 (15-CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 206.2 (C-3), 170.0 (C-9), 174.6 (C-1), 103.1 (C-1'), 78.2 (C-6), 77.9 (C-5), 77.5 (C-13), 74.1 (C-12), 70.6 (C-11), 70.0 (C-2'), 69.1 (C-5'), 65.5 (C-3'), 50.5 (6-OCH₃), 50.4 (C-2), 47.6 (C-4), 42.2 (C-10), 42.1 (C-7), 41.6 (C-8), 39.9/3'-N(CH₃)₂, 28.0 (C-4'), 22.8 (8-CH₃), 21.2 (C-14), 20.8 (5'-CH₃), 20.1 (6-CH₃), 16.1 (12-CH₃), 15.4 (2-CH₃), 14.4 (4-CH₃), 10.5 (15-CH₃), 10.1 (10-CH₃).

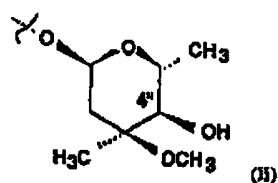
Патентни претенции

1. Съединение, представено с обща формула (I)



(I)

и неговите фармацевтично приемливи, при-
съединителни с неорганични и органични кисели-
ни, соли, в която формула А представлява групата
NH и В в същото време представлява C=O група,
R' представлява OH група, L-кладинозилова
група с формула (II)



или заедно с R^2 представлява кетон,
 R^2 представлява водород или заедно с R^1 представлява кетон,

R^3 представлява водород или C_1-C_4 алканолова група,

или А представлява групата $C=O$ и В в същото време представлява NH група,

R^1 представлява OH група или заедно с R^2 представлява кетон,

R^2 представлява водород или заедно с R^1 представлява кетон,

R^3 представлява водород или C_1-C_4 алканолова група.

2. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че А представлява групата NH , В представлява $C=O$ група, R^1 представлява L-кладинозилова група с формула II, R^2 и R^3 са еднакви и представляват водород.

3. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че А представлява групата NH , В представлява $C=O$ група, R^1 представлява OH група и R^2 и R^3 са еднакви и представляват водород.

4. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че А представлява групата $C=O$, В представлява NH група, R^1 представлява OH група и R^2 и R^3 са еднакви и представляват водород.

5. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че А представлява групата NH , В представлява $C=O$ група, R^1 представлява OH група и R^2 е водород и R^3 представлява C_1-C_4 алканолова група.

6. Съединение съгласно претенция 5, характеризиращо се с това, че R^3 представлява ацетилова група.

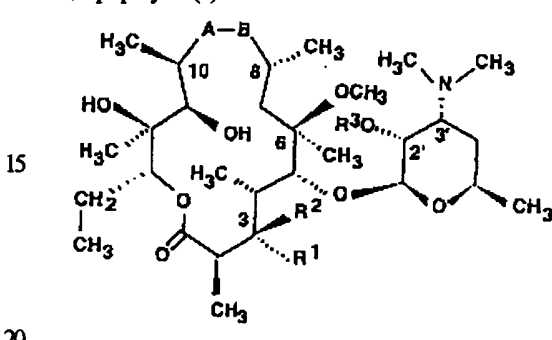
7. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че А представлява групата $C=O$, В представлява NH група, R^1 представлява OH група, R^2 е водород и R^3 представлява C_1-C_4 алканолова група.

8. Съединение съгласно претенция 7, характеризиращо се с това, че R^3 представлява ацетилова група.

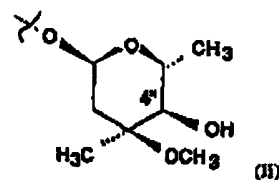
9. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че А представлява групата NH , В представлява $C=O$ група, R^1 и R^2 заедно представляват кетон и R^3 е водород.

10. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че А представлява групата $C=O$, В представлява група NH група, R^1 и R^2 заедно представляват кетон и R^3 е водород.

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



и неговите фармацевтично приемливи, присъединителни с неорганични и органични киселини соли, в която формула А представлява групата NH и В в същото време представлява $C=O$ група, R^1 представлява OH група, L-кладинозилова група с формула II



или заедно с R^2 представлява кетон,
 R^2 представлява водород или заедно с R^1 представлява кетон,

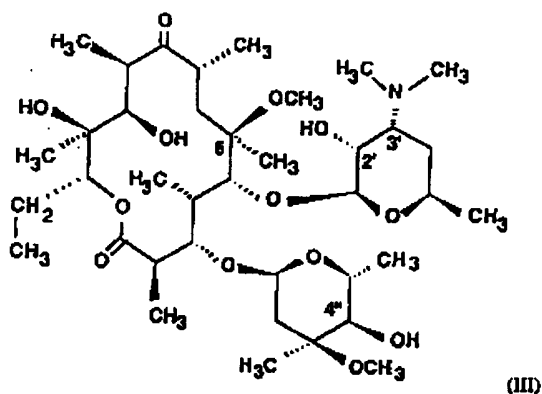
R^3 представлява водород или C_1-C_4 алканолова група,

или А представлява групата $C=O$ и В в същото време представлява NH група,

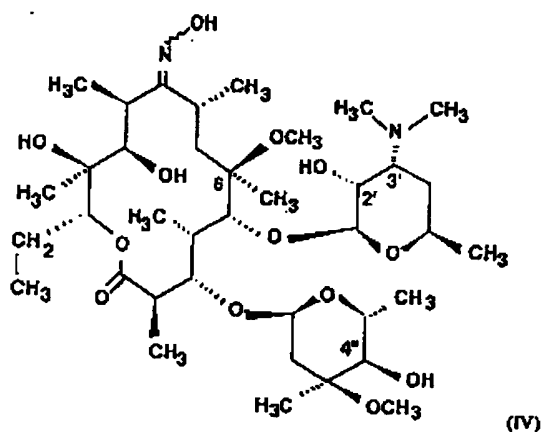
R^1 представлява OH група или заедно с R^2 представлява кетон,

R^2 представлява водород или заедно с R^1 представлява кетон,

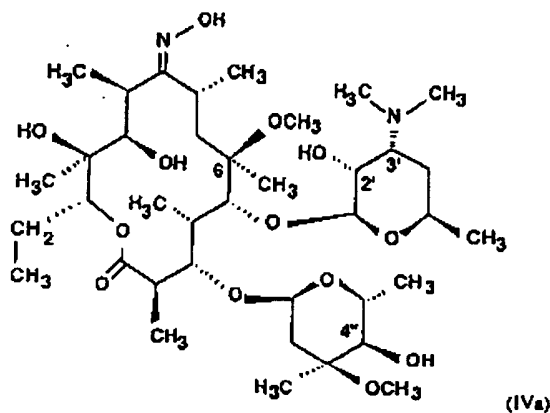
R^3 представлява водород или C_1-C_4 алканолова група, характеризиращо се с това, че 6-О-метилеритромицин А с формула (III)



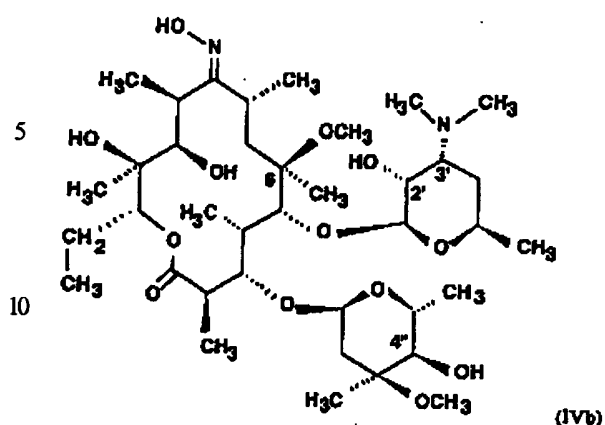
се подлага на взаимодействие с хидроксиламин хидрохлорид в присъствието на подходящи неорганични или органични бази, за да се получи смес от 6-О-метилеритромицин А 9(Е)- и 9(З)-оксими с формула (IV)



която смес в даден случай се подлага на разделяне в колона със силикагел, като се използва системата метилен хлорид-метанол-концентриран амониов хидроксид 90: 9: 1.5, за да се получи хроматографски хомогенен 6-О-метил-еритромицин А 9(Е)-оксим с Rf 0.446 с формула (IVa)



и хроматографски хомогенен 6-О-метилеритромицин А 9(З)-оксим Rf 0.355 с формула (IVb)



и след това на реакцията за Бекманово прегрупиране с арилсулфонил халиди, за предпочитане с *p*-толуенсулфонил хлорид, в присъствието на неорганични бази, за предпочитане натриев хидроген карбонат, в разтворител или разтворителна смес, инертна спрямо реакцията, за предпочитане в смес ацетон-вода, за да се получи в случай на 6-О-метилеритромицин А 9(Е)-оксим с формула (IVa) съединение с обща формула (I), в която А представлява групата NH, В представлява C=O група, R¹ представлява L-кладинозилова група с формула II и R² и R³ са еднакви и представляват водород, или в случай на 6-О-метилеритромицин А 9(З)-оксим с формула (IVb) съединение с обща формула (I), в която А представлява групата C=O, В представлява NH група, R¹ представлява L-кладинозилова група и R² и R³ са еднакви и представляват водород, което съединение след това се подлага на въздействието на разредени неорганични киселини, за предпочитане 0.25 N солна киселина, при стайна температура, за да се получи съединение с обща формула (I), в която А представлява групата NH и В в същото време представлява C=O група, или А представлява C=O и В в същото време представлява NH група, R¹ представлява OH група и R² и R³ са еднакви и представляват водород, което съединение след това се подлага на реакция за селективно ацилиране с анхидриди на карбоксилни киселини с до 4 въглеродни атома, за предпочитане с анхидрид на оцетна киселина в инертен органичен разтворител, за предпочитане в метилен хлорид, за да се получи съединение с обща формула (I), в която А представлява групата NH и В в същото време представлява C=O група, или А представлява C=O и В в същото време представлява NH група, R¹ представлява OH група и R² е водород и R³ е ацетил, което съединение след това се подлага на окисляване с диимида, за предпочитане с N,N-диметиламиноп-

ропил-етил-карбодимид, в присъствието на диметилсулфоксид и пиридинов трифлуороацетат като катализатор в инертен органичен разтворител, за предпочитане в метилен хлорид, при температура от 10°C до стайна температура, за да се получи съединение с обща формула (I), в която А представлява групата NH и В в същото време представлява C=O група, или А представлява C=O и В в същото време представлява NH група, R¹ заедно с R² представлява кетон и R³ е ацетилова група, което съединение след това се подлага на реакция за деацилиране на 2'-позиция чрез солволиза в низши алкохоли, за предпочитане в метанол, при стайна температура, за да се получи съединение с обща формула (I), в която А представлява групата NH и В в същото време представлява C=O група, или А представлява C=O и В в същото време представлява NH група, R¹ заедно с R² представлява кетон и R³ е водород, което съеди-

нение в даден случай след това се подлага на взаимодействие с неорганични или органични киселини, за да се получат неговите фармацевтично приемливи присъединителни соли.

5 12. Фармацевтичен състав, полезен за лечение на бактериални инфекции при хора и животни, който включва антибактериално ефективни количества от съединение с обща формула (I) или негови фармацевтично приемливи присъединителни соли
10 съгласно претенция 1 в комбинация с фармацевтично приемлив носител.

13. Използване на съединение с обща формула (I) или негови фармацевтично приемливи присъединителни соли съгласно претенция 1 в комбинация с фармацевтично приемлив носител за получаване на фармацевтичен състав за лечение на бактериални инфекции при хора и животни.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Б.Шикаланова

Редактор: В.Алтаванова

Пор. № 42883

Тираж: 40 MB