



Республика Таджикистан

(19) **TJ** (11) **306**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО

(51) **7 C07H 17/08, A61K 31/7048**

(12) **Описание изобретения** К ПАТЕНТУ

1

2

(21) 97000477

(22) 07.12.95

(31) М 194 А 002496

(32) 13.12.94

(33) IT

(46) 06.08.2001, Бюл.№2 (22)

(86) РСТ/ЕР95/04815, 07.12.95

(72) Франко Пеллачини, Джованна Скиоппакасси,
Энрико Альбини, Даниэла Ботта, Стефано Ро-
маньяно, Франческо Сантанджело (IT)

(71)(73) Замбон Груп С.П.А. (IT)

(56) ЕР, А, 0487411, 27.05.92

ЕР, А, 0033255, 05.08.81

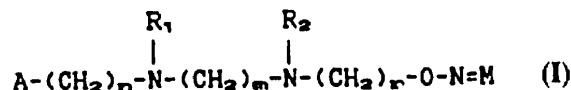
US, А, 4740502, 26.09.88

SU 1577700 А3, 07.07.90

ЕР 0422843 А2, 17.04.91

(54) 9-О-ОКСИМОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ЭРИТ-
РОМИЦИНА А И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ

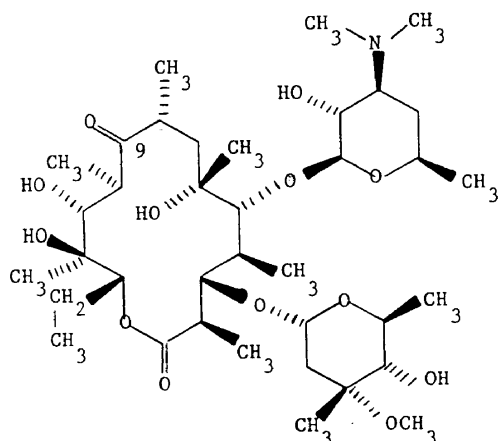
(57) В изобретении описаны соединения формулы
(I),



где А, R₁, R₂, М, n, m и r имеют значения, указан-
ные в описании, способы их получения и фарма-
цевтические композиции, содержащие их в каче-
стве действующих веществ. Соединения формулы
(I) пригодны для лечения инфекционных заболева-
ний.

Настоящее изобретение относится к производным эритромицина А, обладающим антибиотической активностью, пригодным для лечения инфекционных заболеваний, в частности изобретение относится к производным 9-[О-(аминоалкил)оксима] эритромицина А, обладающим антибиотической активностью по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам.

Эритромицин А [The Merck Index, XI изд., № 3626] представляет собой хорошо известный, встречающийся в естественных условиях макролид, который обладает антибиотической активностью и который имеет следующую структуру



Помимо активности по отношению к некоторым микроорганизмам, не относящимся к бактериям, таким, как риккетсии и микоплазмы, эритромицин А обладает антибактериальной активностью в основном по отношению к грамположительным микроорганизмам, таким, как стрептококки, стафилококки и пневмококки, но он также проявляет эффективность по отношению к некоторым грамотрицательным микроорганизмам, таким, как, например, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Bordetella pertussis*.

Помимо хорошо известной активности по отношению к вышеуказанным прокариотам по появившимся недавно литературным данным эритромицин А и другие антибиотики из класса макролидов обладают активностью по отношению к эукариотичным паразитам [P.A. Lartey и др., *Advances in Pharmacology*, 28, 307-343 (1994)].

По отношению к эритромицину А, равно как и по отношению к другим антибактериальным лекарствам, у некоторых штаммов бактерий наблюдали явление устойчивости. В частности это явление наблюдали при продолжительном применении эритромицина А при лечении инфекций, вызванных стафилококками [A. Kucers и N McK. Bennett, *The use of antibiotics, A comprehensive Review with Clinical Emphasis*, William Heinemann Medical, IV изд., (1987) 851-882].

Интерес к антибиотикам из класса макролидов обусловлен возможностью их применения в

клинической терапии и ветеринарии при лечении некоторых инфекционных болезней, таких, как, например, инфекционные заболевания дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, мочеполовых путей и наружных органов, таких, как кожа, глаза и уши.

Вследствие своей низкой стабильности в кислой среде эритромицин А необратимо превращается, например, в желудочно-кишечном тракте при оральном введении, в производное, лишенное антибиотической активности, что определяет плохую биологическую доступность действующего вещества [H. A. Kirst, *Annual Reports in Medical Chemistry*, 25,119-128 (1989)].

Для преодоления вышеуказанных недостатков исследование было направлено на соединения, которые, сохраняя хорошие антибиотические свойства эритромицина А, характеризовались бы более высокой стабильностью по отношению к кислотам и лучшими фармакокинетическими свойствами, такими, как, например, более высокая биологическая доступность при оральном введении, концентрация в крови, способность проникать в ткани и период полураспада.

В качестве примера в данной области техники можно привести карбаматы и карбонаты эритромицина А или 9-О-оксима эритромицина А, описанные в заявках на европейский патент 0216169 и 0284203 (обе на имя Beecham Group PLC, а также соединения, описанные в европейской заявке 0033255 (фирма Roussel-Uclaf).

В европейской заявке 0033255, в частности, описаны 9-О-оксимовые производные эритромицина А формулы



где

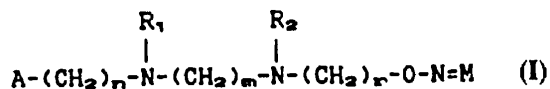
Ery обозначает остаток эритромицина А, в котором оксимовая группа (-N = Ery) замещает карбонильную группу в положении 9 (O = Ery); А обозначает прямую или разветвленную алкильную группу с 1-6 атомами углерода; R обозначает, в частности, необязательно замещенную алкоксигруппу с 1-6 атомами углерода или группу [-N(R₁)R₂], в которой R₁ и R₂ имеют одинаковые или различные значения и обозначают атом водорода или необязательно замещенную алкильную группу с 1-6 атомами углерода.

Соединения, описанные в заявке на европейский патент 0033255, такие, как, например, 9-[О-[(2-метоксиэтокси)метил]оксим] эритромицина А, известный под международным незапатентованным названием рокситромицин [The Merck Index, XI изд., № 8253], 9-[О-[(2-диметиламино)этил]оксим] эритромицина А и 9-[О-[(2-диэтиламино)этил]оксим] эритромицина А, обладают спектром активности *in vitro*, сопоставимым с таковым эритромицина А, но обладают более высокой стабильностью по отношению к кислотам и лучшими фармакокинетическими свойствами. Указанные соединения, сле-

довательно, проявляют антибиотическую активность по отношению к грамположительным микроорганизмам, таким, как стафилококки, стрептококки и пневмококки, и по отношению к некоторым грамотрицательным микроорганизмам, таким, как, например, *Haemophilus influenzae* и *Haemophilus pertussis*.

Согласно настоящему изобретению были обнаружены соединения, являющиеся 9-О-оксимовыми производными эритромицина А, в частности соединения, представляющие собой производные 9-[О-(аминоалкил)оксима] эритромицина А, частично подпадающие под объем, но не приведенные в качестве примера в европейской заявке 0033255, которые обладают более широким спектром антибактериальной активности по отношению к грамположительным микроорганизмам, прежде всего по отношению к грамотрицательным микроорганизмам, и улучшенными фармакокинетическими свойствами, такими, как, например, большая продолжительность действия и больший период полураспада при элиминации в тканях по сравнению с соединениями, описанными в вышеуказанной европейской заявке.

Таким образом, предметом настоящего изобретения являются соединения формулы



где

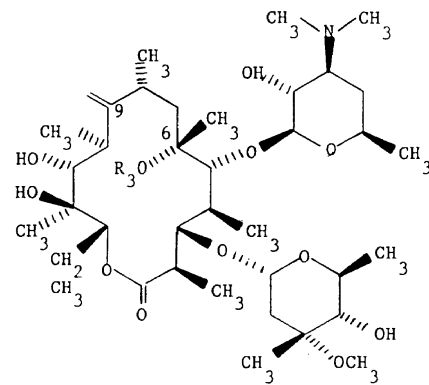
А обозначает фенильную группу или гетероцикл с 5 или 6 членами, содержащий один или несколько гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или различными группами, выбранными из прямых или разветвленных (C₁-C₄)алкильных или алкоксигрупп, (C₁-C₂)алкилендиоксигрупп, (C₁-C₄)алкилсульфонильных групп, фенильной, фенокси-, гидрокси-, карбокси-, нитрогруппы, галогена и трифторметильной группы; R₁ и R₂ имеют одинаковые или различные значения и обозначают атом водорода или прямые либо разветвленные (C₁-C₄)алкильные группы;

n равно 1 или 2;

m равно целому числу от 1 до 8 включительно;

r равно целому числу от 2 до 6 включительно;

М обозначает группу формулы



где

R₃ обозначает атом водорода или метильную группу;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Оксимы формулы (I) могут иметь Z- или E-конфигурацию.

Таким образом, предметом настоящего изобретения являются соединения формулы (I), имеющие Z- или E-конфигурацию, причем предпочтительны последние.

Соединения формулы (I) проявляют антибиотическую активность и характеризуются высокой стабильностью по отношению к кислотам и хорошими фармакокинетическими свойствами, что позволяет применять их в терапии человека или в ветеринарии для лечения некоторых инфекционных заболеваний, таких, как, например, заболевания центральной нервной системы, верхних и нижних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, мочеполовых путей, зубной ткани и наружных органов, таких, как кожа, глаза и уши. В настоящем описании, если не указано иное, под понятием (C₁-C₄)алкильная группа понимают прямую или разветвленную (C₁-C₄)алкильную группу, такую, как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил; под понятием (C₁-C₄)алкоксигруппа понимают прямую или разветвленную (C₁-C₄)алкоксигруппу, такую, как метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси и трет-бутокси; под понятием (C₁-C₂) алкилендиоксигруппа понимают метилендиокси- или этилендиоксигруппу.

Под понятием гетероцикл с 5 или 6 членами, содержащий один или несколько гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, понимают гетероцикл, предпочтительно выбранный из пиридина, пиррола, пирролидина, фурана, тетрагидрофурана и тиафена.

Предпочтительными соединениями являются соединения формулы (I), в которых А обозначает фенильную группу или гетероцикл, выбранный из пиридина и фурана, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из гидроксигрупп, метоксигрупп, метилсульфонильной, нитрогруппы, галогена и трифторметила; R₁ и R₂ имеют

одинаковые значения и обозначают атом водорода или метильную группу; R₃ обозначает атом водорода.

Еще более предпочтительными соединениями являются соединения формулы (I), в которых А обозначает фенильную группу, необязательно замещенную группой, выбранной из феноксигруппы, нитрогруппы и трифторметила; R₁ и R₂ имеют одинаковые значения и обозначают атом водорода или метильную группу; п равно 1; м равно 6; г равно 2; R₃ обозначает атом водорода.

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) представляют собой соли органических или неорганических кислот, таких, как, например, соляная, бромистоводородная, йодистоводородная, азотная, серная, фосфорная, уксусная, винная, лимонная, бензойная, янтарная иглутаровая кислота.

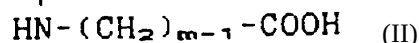
Конкретными примерами предпочтительных соединений формулы (I) являются:

- (E)-9-[O-[2-[6-(фенилметиламино)гексил-амино]этил]оксим] эритромицина А;
- (E)-9-[O-[2-[2-(фенилметиламино)этил-амино]этил]оксим] эритромицина А;
- (E)-9-[O-[6-[6-(фенилметиламино)гексил-амино]гексил]оксим] эритромицина А;
- (E)-9-[O-[6-[3-(фенилметиламино)пропил-амино]гексил]оксим] эритромицина А;
- (E)-9-[O-[6-[5-(фенилметиламино)пентил-амино]гексил]оксим] эритромицина А;
- (E)-9-[O-[2-[8-(фенилметиламино)октил-амино]этил]оксим] эритромицина А;
- (E)-9-[O-[2-[5-(фенилметиламино)пентил-амино]этил]оксим] эритромицина А;
- (E)-9-[O-[5-[6-(фенилметиламино)гексил-амино]пентил]оксим] эритромицина А;
- (E)-9-[O-[3-[6-(фенилметиламино)гексил-амино]пропил]оксим] эритромицина А;
- (E)-9-[O-[3-[4-(фенилметиламино)бутил-амино]пропил]оксим] эритромицина А;
- (E)-9-[O-[2-[N-метил-6-(N'-метил-N'-фенилметиламино)гексиламино]этил]оксим] эритромицина А;
- (E)-9-[O-[2-[6-[(бифенил-4-ил)метиламино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А;
- (E)-9-[O-[2-[6-[(3-феноксифенил)метиламино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А;
- (E)-9-[O-[2-[6-[(4-феноксифенил)метил-амино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А;
- (E)-9-[O-[2-[6-(2-фурилметиламино)гексил-амино]этил]оксим] эритромицина А;
- (E)-9-[O-[2-[6-(3-пиридилметиламино)гексиламино]этил]оксим] эритромицина А;
- (E)-9-[O-[2-[6-[(4-метоксифенил)метил-амино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А;
- (E)-9-[O-[2-[6-[(4-н-бутоксифенил)метил-амино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А;

- (E)-9-[O-[2-[6-[(3,4-метилendioксифенил)метиламино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А;
- (E)-9-[O-[2-[6-[(4-метилсульфонилфенил)метиламино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А;
- (E)-9-[O-[2-[6-[(4-фторфенил)метиламино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А;
- (E)-9-[O-[2-[6-[(2-трифторметилфенил)метиламино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А;
- (E)-9-[O-[2-[6-[(3-трифторметилфенил)метиламино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А;
- (E)-9-[O-[2-[6-[(4-трифторметилфенил)метиламино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А;
- (E)-9-[O-[2-[6-[(2-гидроксифенил)метиламино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А;
- (E)-9-[O-[2-[6-[3-гидроксифенил)метил-амино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А;
- (E)-9-[O-[2-[6-[(4-гидроксифенил)метиламино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А;
- (E)-9-[O-[2-[6-[(3,5-дихлор-2-гидроксифенил)метиламино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А;
- (E)-9-[O-[2-[6-[(2-нитрофенил)метиламино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А;
- (E)-9-[O-[2-[6-[(3-нитрофенил)метиламино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А;
- (E)-9-[O-[2-[6-[(4-нитрофенил)метиламино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А;
- (E)-9-[O-[2-[6-[(4-гидрокси-3-нитрофенил)метиламино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А;
- (E)-9-[O-[2-[6-[(3-гидрокси-4-нитрофенил)метиламино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А;
- (E)-9-[O-[2-[N-метил-6-[N'-метил-N'-(4-трифторметилфенил)метиламино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А.

Получение соединений формулы (I), являющихся предметом настоящего изобретения, может быть осуществлено в соответствии с описанным ниже способом синтеза. Способ включает, во-первых, реакцию конденсации между соответствующей кислотой формулы

$$R_1$$

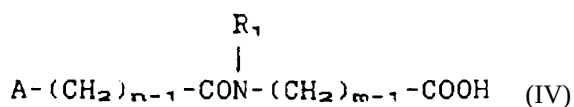
$$|$$


где R₁ и м имеют указанные выше значения, с хлористым ацилом формулы



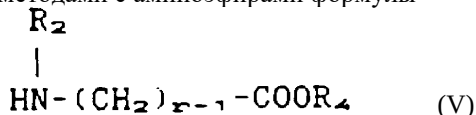
где А и п имеют указанные выше значения.

Реакцию конденсации осуществляют в соответствии со стандартными методами в инертном растворителе и в присутствии основания, такого, как, например, гидроксид щелочного металла, с получением соединений формулы

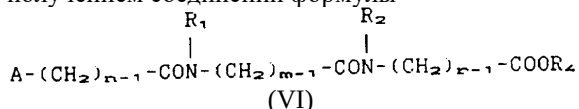


где A, R₁, n и m имеют указанные выше значения.

Полученные таким образом N-ациламинокислоты формулы (IV) далее подвергают конденсации в соответствии со стандартными методами с аминоэфирами формулы

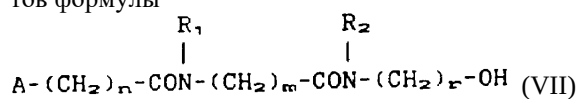


где R₂ и r имеют указанные выше значения, а R₄ обозначает метильную или этильную группу, с получением соединений формулы



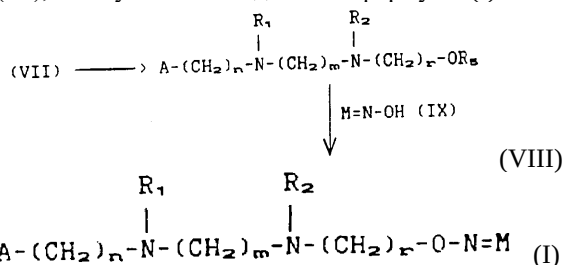
где A, R₁, R₂, R₄, n, m и r имеют указанные выше значения.

В соответствии со стандартными методами соединения формулы (VI) далее восстанавливают, например, с помощью борогидрида натрия в присутствии кислот, алюмогидрида лития, диметилсульфидборана или путем каталитического гидрирования, до соответствующих аминоспиртов формулы



где A, R₁, R₂, n, m и r имеют указанные выше значения.

Аминоспирты формулы (VII) затем превращают в соответствующие сульфонильные производные формулы (VIII), например, с помощью метансульфонилхлорида или паратолуолсульфонилхлорида, и далее конденсируют с 9-О-оксимом эритромицина А или с 9-О-оксимом 6-О-метилэритромицина А, причем оба соединения могут быть представлены формулой (IX), с получением соединений формулы (I)



где A, R₁, R₂, M, n, m и r имеют указанные выше значения, а R₅ обозначает мезильную или тозилльную группу.

Реакцию между соединениями формулы (VIII) и оксимами формулы (IX) осуществляют в инертном органическом растворителе, таком, как, например, тетрагидрофуран, этиловый эфир или 1,2-диметоксигтан, в присутствии третбутилата калия и 18-краун-6-эфира в качестве комплексообразующего агента.

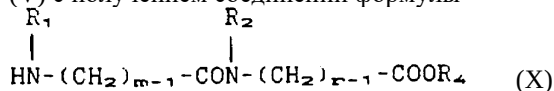
Для специалиста в данной области техники очевидно, что, если реакцию сульфонилирования осуществляют с использованием соединений формулы (VII), в которых один или оба заместителя R₁ и R₂ обозначают атом водорода, может оказаться необходимым защитить атом или атомы азота перед осуществлением реакции сульфонилирования.

В этом случае конденсацию полученных таким образом N-защищенных сульфонильных производных с оксимами формулы (IX) осуществляют аналогично тому, как это описано выше, а последующее удаление защитной группы осуществляют в соответствии с принятыми методами, что дает возможность получить соединения формулы (I), в которых один или оба заместителя R₁ и R₂ обозначают атом водорода. Более подробно защита аминов описана в литературе, например, см. T.W. Greene и P.G.M. Wuts, Protective groups in organic synthesis, John Wiley & Sons, Inc., 2-е изд., (1991), 309-405.

Соединения формул (II), (III) и (V) являются известными или легко могут быть получены в соответствии с известными методами.

Оксимы формулы (IX) также являются известными соединениями и могут быть получены в соответствии со стандартными методами, включающими, например, взаимодействие эритромицина А или 6-О-метилэритромицина А с гидрохлоридом гидроксиламина.

Сложные эфиры формулы (VI) необязательно могут быть получены в соответствии с альтернативным методом синтеза, включающим, в первую очередь, конденсацию соответствующей аминокислоты формулы (II) с аминоэфиром формулы (V) с получением соединений формулы



где R₁, R₂, R₄, m и r имеют указанные выше значения.

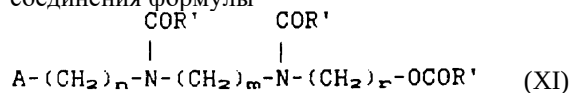
Специалисту в данной области техники очевидно, что перед осуществлением реакции конденсации между аминокислотой формулы (II) и аминоэфиром формулы (V) может оказаться необходимым соответствующим образом защитить аминогруппу аминокислоты формулы (II) аналогично тому, как это уже было описано для реакции сульфонилирования.

Последующую конденсацию соединений формулы (X) с соединением формулы (III) осуществляют в соответствии со стандартными методами, а необязательное удаление защитной группы затем позволяет получить соединения формулы (VI).

Получение соединений формулы (I), в которых по крайней мере один из двух заместителей R₁ и R₂ обозначает группу, выбранную из этила, н-пропила, н-бутила и изобутила, может быть осуществлено в соответствии с альтернативным способом синтеза, описанным ниже.

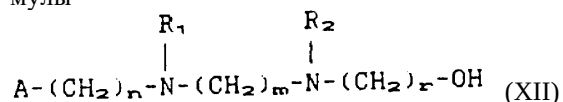
Этот способ включает, во-первых, ацилирование атома или атомов азота аминоспиртов формулы (VII), где один или оба заместителя R_1 и R_2 обозначают атом водорода.

Например, при использовании соединения формулы (VII), в котором оба заместителя R_1 и R_2 обозначают атом водорода, в соответствии со стандартными методами в присутствии пригодного ацилхлорида ($R'COCl$) можно получить соединения формулы

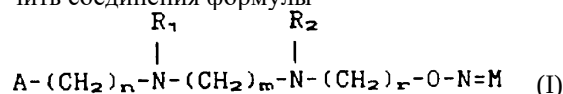


где A , n , m и r имеют указанные выше значения, а R' обозначает прямую или разветвленную (C_1 - C_3) алкильную группу.

Восстановление соединений формулы (XI), осуществляемое в соответствии со стандартными методами, позволяет получить соединения формулы



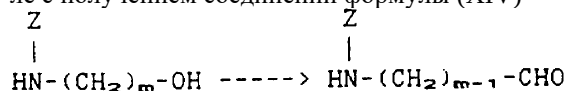
где A , n , m и r имеют указанные выше значения, а R_1 и R_2 обозначают этил, н-пропил, н-бутил или изобутил, из которых после превращения в соответствующие сульфонильные производные и конденсации с оксимами формулы (IX) аналогично тому, как это описано выше, можно получить соединения формулы



где A , M , n , m и r имеют указанные выше значения, а R_1 и R_2 обозначают этил, н-пропил, н-бутил или изобутил.

Ниже описан процесс синтеза, альтернативный по отношению к тому, который описан ранее для получения соединений формулы (I) являющихся предметом настоящего изобретения.

Этот процесс включает, во-первых, окисление соответствующего N-защищенного аминоспирта, такого, как, например, N-бензилоксикарбониламинспирт формулы (XIII), в присутствии гипохлорита натрия и свободного радикала 2,2,6,6-тетраметилпиперидинокси (ТЕМПО) в инертном органическом растворителе с получением соединений формулы (XIV)



(XIII)

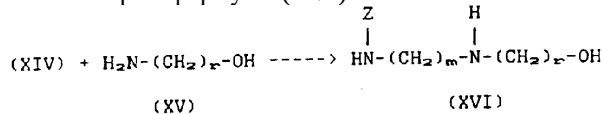
(XIV)

где m имеет указанные выше значения, а Z обозначает защитную группу.

Примерами инертных органических растворителей, пригодных для реакции окисления, являются, например, метиленхлорид, хлороформ, четыреххлористый углерод, 1,2-дихлорэтан, этилацетат, бензол и толуол.

Аминирование полученного таким образом альдегида в присутствии пригодного аминоспир-

та формулы (XV) и восстановление полученного промежуточного продукта, например, в присутствии боргидрида натрия, позволяет получить аминоспирты формулы (XVI)

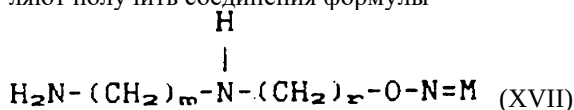


(XV)

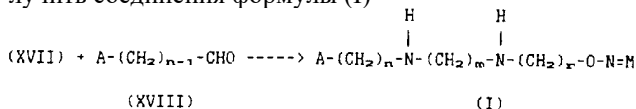
(XVI)

где Z , m и r имеют указанные выше значения.

Последующая защита азота аминогруппы соединений формулы (XVI) и тем самым превращение в соответствующие сульфонильные производные, конденсация с оксимами формулы (IX) и удаление защитной группы атомов азота аналогично тому, как это описано выше, позволяют получить соединения формулы



где M , n и r имеют указанные выше значения. Промежуточные оксими формулы (XVII), сконденсированные с соответствующим альдегидом формулы (XVIII) и восстановленные, например, каталитическим гидрированием, позволяют получить соединения формулы (I)



(XVIII)

(I)

где A , M , n и r имеют указанные выше значения.

Соединения формул (XIII), (XV) и (XVIII) являются известными или легко могут быть получены в соответствии с известными методами.

Соединения формулы (I), в которых один или оба заместителя R_1 и R_2 обозначают атом водорода, полученные в соответствии с одним из описанных выше способов, необязательно могут быть алкилированы по атому или атомам азота диаминофрагмента в соответствии со стандартными методами, включающими, например, конденсацию с соответствующим альдегидом и восстановление полученного промежуточного продукта.

Таким путем получают соединения формулы (I) в которых R_1 и R_2 имеют одинаковые или различные значения и обозначают прямую или разветвленную (C_1 - C_4) алкильную группу.

Получение соединений формулы (I), имеющих Z- или E-конфигурацию, осуществляют в соответствии с одной из схем синтеза, описанных выше, используя оксим формулы (IX) в требуемой конфигурации [J.C. Gasc и др., The Journal of Antibiotics, 44, 313-330, (1991)].

Было установлено, что соединения формулы (I) проявляют антибактериальную активность по отношению к некоторым грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам и пригодны для применения в клинической терапии и в ветеринарии при лечении некоторых инфекционных заболеваний, таких, как, например, заболевания центральной нервной системы, верхних и нижних дыхательных путей, желудочно-

кишечного тракта, мочеполовых путей, зубной ткани и наружных органов, таких, как кожа, глаза и уши.

Кроме того, эти соединения обладают активностью по отношению к некоторым представляющим клинический интерес грамположительным микроорганизмам, устойчивым к эритромицину А или в более общем случае к антибиотикам из класса макролидов, характеризующихся наличием 14- или 15- членных макролактонов.

Антибактериальную активность соединений формулы (I) по отношению к грамположительным микроорганизмам, таким, как *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, и грамотрицательным микроорганизмам, таким, как *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, оценивали с помощью опытов *in vitro*, пригодных для оценки минимальной концентрации антибиотика, позволяющей ингибировать рост бактерий (МИК) (пример 23). В качестве эталонов применяли рокситромицин и кларитромицин [The Merck Index, XI изд., № 8253 и № 2340 соответственно].

Было установлено, что антибактериальная активность соединений формулы (I) по отношению к грамположительным микроорганизмам практически сопоставима с таковой рокситромицина и кларитромицина, т.е. двух макролидов, характеризующихся в опытах *in vitro* высокой антибактериальной активностью (таблица 1).

Было установлено также, что по отношению к грамотрицательным микроорганизмам, в частности по отношению к энтеробактериям, таким, как *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, соединения формулы (I) являются существенно более активными по сравнению с обоими соединениями, используемыми в качестве эталонов (таблица 2). В этой связи интересно отметить, что соединения формулы (I), являющиеся предметом настоящего изобретения, оказались более активными, чем рокситромицин, описанный в вышеуказанной европейской заявке 0033255 и выбранный в качестве предпочтительного соединения по отношению к нескольким другим производным, таким, как, например, 9-[O-[(2-диметиламино)этил]оксим] эритромицина А [J.C. Gasc и др., The Journal of Antibiotics, 44, 313-330, (1991)].

Кроме того, было установлено, что соединения формулы (I) проявляют активность в опытах *in vivo* (таблица 3). Антибактериальную активность соединений формулы (I) в опытах *in vivo*, выраженную в виде средней защищающей дозы PD₅₀ (мг/кг), оценивали с помощью экспериментальной легочной инфекции, вызванной у мышей с помощью *Streptococcus pyogenes* (пример 23).

При анализе данных об активности, обнаруженной в опытах *in vivo*, становится очевидным, что соединения формулы (I) отличаются

продолжительным действием и длительным периодом полураспада при элиминации из ткани. Действительно, после внутрибрюшинного введения мыши соединения формулы (I) быстро и повсеместно распределялись по всему организму, а уровни в тканях оказывались выше, чем в плазме. Эти результаты становятся особенно очевидными при анализе значений PD₅₀ для соединений формулы (I), введенных за 24 часа до или через 1 час после заражения. Действительно, эти величины оказались практически неизменными после введения за 24 часа до или через 1 час после заражения.

В случае экспериментальной легочной инфекции, вызванной у мышей с помощью *Streptococcus pyogenes*, т.е. патогена, обычно вызывающего респираторные заболевания, эффективные концентрации соединений формулы (I), введенные внутрибрюшинно, сохранялись в области легких в течение 24-48 часов после введения. В отличие от этого рокситромицин и кларитромицин, т.е. используемые в качестве эталонов соединения, будучи введенными за 24 часа до заражения, оказались неактивными. Следовательно, соединения формулы (I) также обладают избирательной активностью по отношению к легким и могут успешно применяться для лечения инфекций дыхательных путей.

В дополнение к вышеуказанной активности по отношению к бактериальным микроорганизмам соединения формулы (I), являющиеся предметом настоящего изобретения, являются активными по отношению к эукариотным патогенам, в частности, они обладают выраженной активностью по отношению к простейшим, таким, как *Plasmodium falciparum*, который является хорошо известным возбудителем малярии. Следовательно, соединения формулы (I) также могут успешно применяться для лечения заболеваний малярией.

Наряду с тем, что они характеризуются широким спектром антибиотической активности по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам и простейшим, хорошей стабильностью по отношению к кислотам и хорошими фармакокинетическими свойствами, острая токсичность для мышей соединений формулы (I) сопоставима с таковой рокситромицина.

Следовательно, отличаясь высокой безопасностью при применении, они могут успешно использоваться в терапии человека и в ветеринарии.

Соединения формулы (I) предпочтительно следует использовать в соответствующей фармацевтической форме, пригодной для орального, парентерального введения, в виде суппозитория или для местного применения. Таким образом, предметом настоящего изобретения являются фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество одного или нескольких соединений формулы (I) в смеси

с фармацевтически приемлемым носителем. Эти фармацевтические формы включают таблетки, капсулы, сиропы, растворы для инъекций, готовые к применению или получаемые перед применением путем разбавления лиофилизированной формы, суппозитории, растворы, кремы, мази и глазные примочки. Для ветеринарных целей в дополнение к вышеуказанным композициям возможно изготовление твердых или жидких концентратов, подлежащих разбавлению в пище или в воде для питья.

В соответствии с типом композиции кроме терапевтически эффективного количества одного или нескольких соединений формулы (I) эти композиции должны содержать твердые или жидкие эксципиенты или растворители для фармацевтической или ветеринарной целей и необязательно другие добавки, обычно используемые в технике изготовления препаративных форм, такие, как загущающие агенты, агрегирующие агенты, замасливатели, агенты, способствующие дезинтеграции, корригенты и красители.

Для лечения конкретных инфекций соединение формулы (I) может быть объединено с эффективным количеством другого действующего вещества.

Эффективное количество соединения формулы (I) может варьироваться в зависимости от различных факторов, таких, как серьезность и фаза заболевания, орган или система, подверженная заболеванию, характеристики видов хозяев, чувствительность бактериальных видов, обуславливающих инфекцию, и выбранный путь введения. Терапевтическая доза обычно составляет от 0,5 до 100 мг/кг веса тела в день и может применяться в виде однократной дозы или 30 нескольких суточных доз.

Ниже изобретение проиллюстрировано на примерах, не ограничивающих его объем.

Строение соединений формулы (I) и промежуточных продуктов синтеза при их получении подтверждали с помощью ^1H -ЯМР- или ^{13}C -ЯМР- спектроскопии. Величины значимых сигналов наиболее важных промежуточных продуктов и соединений формулы (I) приведены ниже в описании.

Пример 1

Получение N-бензоил-6-аминокапроновой

17

кислоты

Раствор бензоилхлорида (0,18 моля) в этиловом эфире (160 мл) и раствор 1н. гидроксида натрия (180 мл) одновременно добавляли к смеси 6-аминокапроновой кислоты (0,15 моля) в этиловом эфире (150 мл) и воды (200 мл), содержащей гидроксид натрия (0,15 моля), и перемешивали при температуре от 0 до 5°C. По завершении добавления соединений температуру реакционной смеси доводили до комнатной и перемешивали в течение еще 4 часов. После разделения фаз водную фазу промывали этиловым эфиром

(200 мл) и подкисляли концентрированной соляной кислотой с использованием реактивной бумаги конго. После экстракции этилацетатом (3x200 мл) объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Таким путем получали N-бензоил-6-аминокапроновую кислоту, которую непосредственно применяли в последующих реакциях.

По аналогичной методике получали следующие соединения:

N-бензоил-3-аминопропановую кислоту;

N-бензоилглицин;

N-бензоил-8-аминооктановую кислоту;

N-бензоил-4-аминобутановую кислоту;

N-фенилацетил-6-аминокапроновую кислоту;

N-фенилацетилглицин;

N-бензоил-N-изопропил-4-аминобутановую кислоту;

N-бензоил-N-изопропил-6-аминокапроновую кислоту.

Пример 2

Получение этилового эфира N-[6-(бензоиламино)гексаноил] глицина

Раствор дициклогексилкарбодиимида (112 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (44 мл) постепенно добавляли к суспензии, содержащей N-бензоил-6-аминокапроновую кислоту (93,5 ммоль), полученную согласно примеру 1, гидрохлорид этилового эфира глицина (112 ммоль), триэтиламин (112 ммоль) и безводный 1-гидроксibenзотриазол (112 ммоль) в тетрагидрофуране (330 мл) и перемешивали при температуре 0°C. Далее температуру реакционной смеси доводили до комнатной и перемешивали в течение 16 часов. В результате получали осадок, который удаляли фильтрацией, а полученный таким образом фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток объединяли с этилацетатом (300 мл) и последовательно промывали раствором 5%-ной соляной кислоты (2x100 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), раствором 5%-ного бикарбоната натрия (2x100 мл) и в завершение насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл). Органическую

306

18

фазу сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха при пониженном давлении, получая таким образом этиловый эфир N-[6-(бензоиламино)гексаноил] глицина, который непосредственно применяли в последующих реакциях.

По аналогичной методике получали следующие соединения:

этиловый эфир N-[(бензоиламино)ацетил] глицина;

этиловый эфир N-[6-(фенилацетиламино)гексаноил] глицина;

этиловый эфир N-[(фенилацетиламино)ацетил] глицина;
 этил-6-[6-(бензоиламино)гексаноиламино] гексаноат;
 метиловый эфир N-[5-(бензоиламино)пентаноил]глицина;
 метил-6-[5-(бензоиламино)пентаноиламино] гексаноат;
 метиловый эфир N-[7-(бензоиламино)гептаноил]глицина;
 метил-5-[6-(бензоиламино)гексаноиламино] пентаноат;
 метил-6-[(бензоиламино)ацетиламино] гексаноат;
 метил-3-[6-(бензоиламино) гексаноиламино]пропианоат;
 этил-6-[N-изопропил(фенилацетиламино)ацетиламино]гексаноат;
 метил-6-[4-(бензоиламино)бутаноиламино] гексаноат;
 метил-4-[N-изопропил-4-(N'-изопропил-N'-бензоиламино)бутаноиламино] бутаноат.

Пример 3

Получение этилового эфира N-(6-аминоногексаноил)глицина

а) К раствору гидроксида натрия (33,54 г; 0,831 моля) в воде (840 мл) и метаноле (400 мл) добавляли 6-аминокапроновую кислоту (100 г, 0,762 моля) и постепенно добавляли раствор дитрет-бутилдикарбоната (168 г; 0,762 моля) в метаноле (140 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После этого вновь добавляли твердый дитрет-бутилдикарбонат (17,5 г, 0,08 моля) и реакционную смесь перемешивали еще в течение 16 часов. Затем реакционную смесь промывали гексаном (2х400 мл), подкисляли раствором бисульфата калия до pH 1,5 и экстрагировали этилацетатом (3х450 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха, получая при этом 6-(трет-бутоксикарбониламино)капроновую кислоту (163 г) в виде масла.

б) Аналогично методике, описанной в примере 2, 6-(трет-бутоксикарбониламино) капроновую кислоту (163 г) непосредственно конденси-

19

ровали с гидрохлоридом этилового эфира глицина (118 г; 0,845 моля), получая таким образом этиловый эфир N-[6-(трет-бутоксикарбониламино)гексаноил]глицина (285 г) в виде неочищенного продукта, который непосредственно применяли в последующей реакции. $t_{пл}$ 76-77°C (изопропиловый эфир).

в) Раствор бн. соляной кислоты (150 мл) в этилацетате (150 мл) добавляли к раствору этилового эфира N-[6-(трет-бутоксикарбониламино)гексаноил] глицина (285 г) в этилацетате (500 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Через 24 часа образыв-

вался осадок, который отфильтровывали, промывали этилацетатом и этиловым эфиром и сушили в термостате (50°C) под вакуумом. Таким путем получали этиловый эфир N-(6-аминоногексаноил) глицина (93 г) в виде неочищенного продукта, который непосредственно применяли в последующих реакциях. ТСХ (метиленхлорид:метанол:аммиак = 10:2:1) R_f = 0,2.

Пример 4

Получение этилового эфира N-[6-[(4-фторбензоил)амино] гексаноил]глицина

Раствор 4-фторбензоилхлорида (47,4 ммоль) в метиленхлориде (30 мл) постепенно добавляли к суспензии, содержащей этиловый эфир N-(6-аминоногексаноил)глицина (39,5 ммоль), полученный согласно примеру 3, и триэтиламин (87 ммоль) в метиленхлориде (150 мл) и перемешивали при 0°C. Температуру полученной таким образом смеси, к которой затем добавляли триэтиламин (2 мл), доводили до комнатной и перемешивали. После выдержки в течение 1 часа в этих условиях реакционную смесь промывали раствором 5%-ной соляной кислоты (2х100 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (3х100 мл). Отделенную органическую фазу сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха под вакуумом. Таким путем получали этиловый эфир N-[6-[(4-фторбензоил)амино]гексаноил]глицина в виде неочищенного продукта, который непосредственно применяли в последующих реакциях. $t_{пл}$ 121-122°C (этилацетат); ТСХ (этилацетат) R_f = 0,3.

По аналогичной методике получали следующее соединение:

этиловый эфир N-[6-(2-фууроиламино)гексаноил]глицина, $t_{пл}$ 104-106°C (ацетонитрил/изопропиловый эфир); ТСХ (метиленхлорид:метанол = 95:5) R_f = 0,3.

Пример 5

Получение этилового эфира N-[6-[(4-метоксибензоил)амино]гексаноил] глицина

Аналогично примеру 2 с использованием 4-метоксибензойной кислоты (33 ммоль) и этилового эфира N-(6-аминоногексаноил)глицина (39,5 ммоль), полученного согласно примеру 3,

20

получали этиловый эфир N-[6-[(4-метоксибензоил)амино] гексаноил]глицина в виде неочищенного продукта, который непосредственно применяли в последующих реакциях. $t_{пл}$ 106-107°C. ТСХ (метиленхлорид:метанол = 90:10) R_f = 0,46.

По аналогичной методике получали следующие соединения:

этиловый эфир N-[6-[(3,4-метилendioксibenзоил)амино]гексаноил]глицина, ТСХ (метиленхлорид:метанол = 90:10) R_f = 0,39;

306

этиловый эфир N-[6-[(4-метилсульфонилбензоил)амино]гексаноил]глицина, $t_{пл}$ 124-126°C; ТСХ (метиленхлорид:метанол = 96:4) R_f = 0,31;

этиловый эфир N-[6-[(3-трифторметилбензоил)амино]гексаноил]глицина, $t_{пл}$ 102-104°C; ТСХ (метиленхлорид:метанол = 95:5) R_f = 0,38.

Пример 6

Получение 2-[6-(фенилметиламино)гексил-амино]этанола

Серную кислоту (бн.) в этиловом эфире (40,9 мл; 700 ммоль), полученную смешением 96%-ной серной кислоты (33 мл) и этилового эфира (100 мл), постепенно добавляли к суспензии, содержащей этиловый эфир N-[6-(бензоиламино)гексаноил] глицина (46,8 ммоль), полученный согласно примеру 2, и борогидрид натрия (700 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (200 мл), и перемешивали при температуре от 15°C до 20°C. Реакционную смесь доводили до температуры кипения в течение 24 часов и затем охлаждали до 0°C. Затем при перемешивании добавляли метанол (150 мл). Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток объединяли с раствором бн. гидроксида натрия (200 мл), выдерживая полученную смесь при температуре кипения в течение 24 часов. Затем реакционную смесь, охлажденную до комнатной температуры, экстрагировали тетрагидрофураном (2x100 мл) и органическую фазу упаривали досуха, объединяли с этилацетатом и сушили над сульфатом натрия. Путем подкисления эфирным раствором соляной кислоты получали осадок, представляющий собой 2-[6-(фенилметиламино)гексиламино]этанол в виде гидрохлорида. Полученный таким образом неочищенный продукт непосредственно применяли в последующих реакциях.

По аналогичной методике получали следующие соединения:

- 2- [2-(фенилметиламино)этиламино]этанол;
- 2- [6-(2-фенилэтиламино)гексиламино] этанол;
- 6- [6-(фенилметиламино)гексиламино] гексанол;
- 2- [5-(фенилметиламино)пентамино] этанол;
- 2- [8-(фенилметиламино)октиламино] этанол;

21

- нол;
- 5- [6-(фенилметиламино)гексиламино] пентанол;
- 6- [3-(фенилметиламино)пропиламино] гексанол;
- 3- [6-(фенилметиламино)гексиламино] пропанол;
- 3- [4-(фенилметиламино)бутиламино] пропанол;

6- [2-(фенилметиламино)этиламино] гексанол;

6- [N-изопропил-4-(фенилметиламино)бутиламино] гексанол;

2- [6-[(4-фторфенил)метиламино]гексиламино] этанол;

2- [6-[(4-метоксифенил)метиламина]гексиламино] этанол;

2- [6-[(3,4-метилендиоксифенил)метиламино]гексиламино]этанол;

2- [6-[(3-трифторметилфенил)метиламино]гексиламино]этанол;

2- [6-[(4-метилсульфонилфенил)метиламино]гексиламино]этанол;

4- [N-изопропил-4-(N'-изопропил-N'-фенил-метиламино)бутиламино]бутанол.

Пример 7

Получение 6-[N-ацетил-6-(N'-ацетил-N'-фенилметиламино) гексиламино]гексилацетата

Триэтиламин (1,95 мл; 14 ммоль) и раствор ацетилхлорида (0,62 мл; 8,69 ммоль) в метиленхлориде (5 мл) постепенно добавляли к суспензии, содержащей 6-[6-(фенилметиламино)гексил-амино]гексанол (1 г, 2,6 ммоль), полученный согласно примеру 6, в метиленхлориде (15 мл), и перемешивали при 0°C. После перемешивания в течение 1 часа при 0°C температуру реакционной смеси доводили до комнатной и перемешивали еще в течение 16 часов. Затем реакционную смесь промывали раствором 10%-ной соляной кислоты (10 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия. После разделения фаз органическую фазу сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха под вакуумом, получая таким образом 6- [N-ацетил-6-(N'-ацетил-N'-фенилметиламино)гексиламино]гексилацетат (1,18 г) в виде масла, который непосредственно применяли в последующих реакциях. По аналогичной методике получали следующее соединение:

2- [N-ацетил-6-[N'-ацетил-N'-(2-фенилэтил)амино]гексиламино]этилацетат.

Пример 8

Получение 6-[N-этил-6-(N'-этил-N-фенилметиламино)гексиламино] гексанола

Аналогично примеру 6 с использованием 6-[N-ацетил-6-(N'-ацетил-N'-фенилметиламино)гексиламино]гексилацетата, полученного

22

согласно примеру 7, получали 6- [N-этил-6-(N'-этил-N'-фенилметиламино) гексиламино] гексанол.

По аналогичной методике получали следующее соединение:

2-[N-этил-6-[N'-этил-N'-(2-фенилэтил)амино]гексиламино] этанол.

Пример 9

306

Получение 2-[N-бензилоксикарбонил-6-(N'-бензилоксикарбонил-N'-фенилметиламино)гексиламино]этанола

Раствор 1н. гидроксида натрия (44,5 мл) и толуоловый раствор 50%-ного бензилхлорформата (44,5 ммоль) в этилацетате (33 мл) постепенно и одновременно добавляли к раствору дигидрохлорида 2-[6-(фенилметиламино)гексиламино]этанола (18,5 ммоль), полученного согласно примеру 6, в растворе 1н. гидроксида натрия (37,1 мл) и этилацетата (40 мл), и перемешивали при температуре 0°C. По завершении добавлений температуру реакционной смеси доводили до комнатной и перемешивали в течение 24 часов. После разделения фаз водную фазу промывали этилацетатом (2x50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха под вакуумом. Таким путем получали 2-[N-бензилоксикарбонил-6-(N'-бензилоксикарбонил-N'-фенилметиламино)гексиламино]этанол в виде масла, который непосредственно применяли в последующих реакциях. ТСХ (этилацетат:гексан = 50:50) Rf = 0,20.

По аналогичной методике получали следующие соединения:

2-[N-бензилоксикарбонил-2-(N'-бензилокси-карбонил-N'-фенилметиламино)этиламино]этанол, ТСХ (этилацетат:гексан = 60:40) Rf = 0,25;

6-[N-бензилоксикарбонил-6-(N'-бензилокси-карбонил-N'-фенилметиламино)гексиламино] гексанол, ТСХ (этилацетат:гексан = 50:50) Rf = 0,27;

6-[N-бензилоксикарбонил-5-(N'-бензилокси-карбонил-N'-фенилметиламино)пентиламино] гексанол;

2-[N-бензилоксикарбонил-5-(N'-бензилокси-карбонил-N'-фенилметиламино)пентиламино] этанол;

2-[N-бензилоксикарбонил-8-(N'-бензилокси-карбонил-N'-фенилметиламино)октиламино] этанол;

5-[N-бензилоксикарбонил-6-(N'-бензилокси-карбонил-N'-фенилметиламино)гексиламино] пентанол;

6-[N-бензилоксикарбонил-3-(N'-бензилокси-карбонил-N'-фенилметиламино)пропиламино] гексанол;

3-[N-бензилоксикарбонил-6-(N'-бензилокси-карбонил-N'-фенилметиламино)гексиламино] пропанол;

3-[N-бензилоксикарбонил-4-(N'-бензилокси-карбонил-N'-

23

фенилметиламино)бутиламино]пропанол;

6-[N-изопропил-2-[N'-бензилоксикарбонил-N'-(2-фенилэтил)амино]этиламино]гексанол,

ТСХ (метиленхлорид:метанол:аммиак = 95:5:0,5) Rf = 0,33;

6-[N-бензилоксикарбонил-4-(N'-изопропил-N'-фенилметиламино)бутиламино]гексанол, ТСХ (метиленхлорид:метанол:аммиак = 95:5:0,5) Rf = 0,42;

2-[N-бензилоксикарбонил-6-[N'-бензилокси-карбонил-N'-[(4-фторфенил)метил]амино]гексиламино]этанол, ТСХ (этилацетат:гексан = 60:40) Rf = 0,35;

2-[N-бензилоксикарбонил-6-[N'-бензилокси-карбонил-N'-[(4-метоксифенил)метил]амино]гексиламино]этанол, ТСХ (этилацетат:гексан = 50:50) Rf = 0,2;

2-[N-бензилоксикарбонил-6-[N'-бензилокси-карбонил-N'-[(3,4-метилendioксифенил)метил]амино]гексиламино]этанол, ТСХ (этилацетат: гексан = 60:40) Rf = 0,26;

2-[N-бензилоксикарбонил-6-[N'-бензилокси-карбонил-N'-[(3-трифторметилфенил)метил]амино]гексиламино]этанол, ТСХ (этилацетат:гексан = 50:50) Rf = 0,25;

2-[N-бензилоксикарбонил-6-[N'-бензилокси-карбонил-N'-[(4-метилсульфонилфенил)метил]амино]гексиламино]этанол, ТСХ (этилацетат: гексан = 90:10) Rf = 0,36.

Пример 10

Получение 2-[N-бензилоксикарбонил-6-(N'-бензилоксикарбонил-N'-фенилметиламино)гексиламино] этилметансульфоната

Раствор метансульфонилхлорида (3,16 ммоль) в метиленхлориде (5 мл) постепенно добавляли к раствору 2-[N-бензилоксикарбонил-6-(N'-бензилоксикарбонил-N'-фенилметиламино)гексиламино]этанола (2,6 ммоль), полученного согласно примеру 9, в метиленхлориде (15 мл), содержащем триэтиламин (0,44 мл; 3,16 ммоль), и перемешивали при температуре 0°C. Реакционную смесь, температуру которой доводили до комнатной и перемешивали в течение 5 часов, добавляли к раствору 5%-ной соляной кислоты (20 мл). После разделения фаз органическую фазу промывали 5%-ной соляной кислотой (10 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (3x10 мл). Затем органическую фазу сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха, получая таким образом 2-[N-бензилоксикарбонил-6-(N'-бензилоксикарбонил-N'-фенилметиламино)гексиламино]этилметансульфонат, который непосредственно применяли

24

в реакции, приведенной в следующем примере.

Пример 11

306

Получение (Е)-9-[О-[2-[N-бензилокси-карбонил-6-(N'-бензилоксикарбонил-N'-фенил-метиламино)гексиламино]этил]оксима] эритромицина А

(Е)-9-О-оксим эритромицина А (627 мг; 0,84 ммоль), 18-краун-6-эфир (220 мг; 0,84 ммоль) и раствор 2-[N-бензилоксикарбонил-δ-(N'-бензилоксикарбонил-N'-фенилметиламино)гексиламино] этилметансульфоната (0,84 ммоль), полученного согласно примеру 10, в безводном тетрагидрофуране (5 мл) добавляли в указанном порядке к суспензии трет-бутилата калия (103 мг; 0,92 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (5 мл) и выдерживали при комнатной температуре и при перемешивании в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов и затем упаривали при пониженном давлении. Остаток объединяли с этилацетатом (10 мл) и полученную таким образом смесь промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2x10 мл) и объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха. Таким путем получали (Е)-9-[О-[2-[N-бензилоксикарбонил-δ-(N'-бензилоксикарбонил-N'-фенилметиламино)гексиламино]этил]оксим] эритромицина А и применяли его непосредственно в последующих реакциях. ТСХ (метиленхлорид:метанол:аммиак = 90:9:1) R_f = 0,58; МС (С.І.) (М+Н)⁺ = 1250; ¹Н-ЯМР (200 МГц, CDCl₃): δ (част./млн) 7,38-7,10 (m, 15H, ароматические соединения); 5,18-5,10 (m, 4H, 2 CH₂Ph); 3,30 (s, 3H, OCH₃); 2,26 (s, 6H, 2 NCH₃); 0,81 (t, 3H, CH₃CH₂).

По аналогичной методике получали следующие соединения:

(Е)-9-[О-[2-[N-бензилоксикарбонил-2-(N'-бензилоксикарбонил-N'-фенилметиламино)этиламино]этил]оксим] эритромицина А, ТСХ (метиленхлорид:метанол:аммиак = 90:10:1) R_f = 0,5; ¹Н-ЯМР (200 МГц, CDCl₃): δ (част./млн) 7,11-6,97 (m, 15H, ароматические соединения); 5,18-4,97 (m, 4H, 2 CH₂Ph); 3,30 (s, 3H, OCH₃); 2,25 (s, 6H, 2 NCH₃); 0,82 (t, 3H, CH₃CH₂);

(Е)-9-[О-[6-[N-бензилоксикарбонил-6-(N'-бензилоксикарбонил-N'-фенилметиламино)гексиламино]гексил]оксим] эритромицина А, ТСХ (метиленхлорид:метанол:аммиак = 90:10:1) R_f = 0,6; ¹Н-ЯМР (200 МГц, CDCl₃): δ (част./млн) 7,27-6,96 (m, 15H, ароматические соединения); 5,05-4,92 (m, 4H, 2 CH₂Ph); 3,17 (s, 3H, OCH₃); 2,13 (s, 6H, 2 NCH₃); 0,70 (t,

25

3H, CH₃CH₂);

(Е)-9-[О-[6-[N-бензилоксикарбонил-3-(N'-бензилоксикарбонил-N'-фенилметиламино)пропиламино]гексил]оксим] эритромицина А. ТСХ (метиленхлорид:метанол:аммиак = 90:10:1) R_f = 0,65; МС (С.І.) (М+Н)⁺ =

1194; ¹Н-ЯМР (200 МГц, CDCl₃): δ (част./млн) 7,39-7,01 (m, 15H, ароматические соединения); 5,17-5,02 (m, 4H, 2 CH₂Ph); 3,30 (s, 3H, OCH₃); 2,27 (s, 6H, 2 NCH₃); 0,82 (t, 3H, CH₃CH₂);

(Е)-9-[О-[6-[N-бензилоксикарбонил-5-(N'-бензилоксикарбонил-N'-фенилметиламино)пентамино]гексил]оксим] эритромицина А;

(Е)-9-[О-[2-[N-бензилоксикарбонил-8-(N'-бензилоксикарбонил-N'-фенилметиламино)октиламино]этил]оксим] эритромицина А;

(Е)-9-[О-[2-[N-бензилоксикарбонил-5-(N'-бензилоксикарбонил-N'-фенилметиламино)пентамино]этил]оксим] эритромицина А;

(Е)-9-[О-[5-[N-бензилоксикарбонил-6-(N'-бензилоксикарбонил-N'-фенилметиламино)гексиламино]пентил]оксим] эритромицина А;

(Е)-9-[О-[3-[N-бензилоксикарбонил-6-(N'-бензилоксикарбонил-N'-фенилметиламино)гексиламино]пропил]оксим] эритромицина А;

(Е)-9-[О-[3-[N-бензилоксикарбонил-4-(N'-бензилоксикарбонил-N'-фенилметиламино)бутиламино]пропил]оксим] эритромицина А;

(Е)-9-[О-[6-[N-бензилоксикарбонил-2-(N'-бензилоксикарбонил-N'-фенилэтил)амино]этиламино]гексил]оксим] эритромицина А, t_{пл} 74-76°C; МС (С.І.) (М+Н)⁺ = 1172; ¹Н-ЯМР (200 МГц, CDCl₃): δ (част./млн) 7,38-7,03 (m, 10H, ароматические соединения); 5,13-5,03 (m, 2H, CH₂Ph); 3,29 (s, 3H, OCH₃); 2,25 (s, 6H, 2 NCH₃);

(Е)-9-[О-[6-[N-этил-6-(N'-этил-N'-фенилметиламино)гексиламино]гексил]оксим] эритромицина А (соединение 1), t_{пл} 80-82°C (ацетонитрил); МС (С.І.) (М+Н)⁺ = 1094; ¹³С-ЯМР (50 МГц, CDCl₃): δ (част./млн) 175,20; 171,35; 140,06; 128,86; 128,07; 126,62; 102,96; 96,27; 53,54;

(Е)-9-[О-[2-[N-этил-6-(N'-этил-N-(2-фенилэтил)амино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А (соединение 2), ТСХ (хлороформ:гексан:триэтиламин = 45:45:10) R_f = 0,2; МС (С.І.) (М+Н)⁺ = 1052; ¹Н-ЯМР (200 МГц, CDCl₃): δ (част./млн) 7,26-7,04 (m, 5H, ароматические соединения); 3,22 (s, 3H, OCH₃); 2,20 (s, 6H, 2 NCH₃); 0,79 (t, 3H, CH₃CH₂);

(Е)-9-[О-[6-[N-бензилоксикарбонил-4-(N'-изопропил-N'-фенилметиламино)бутиламино]гексил]оксим]

306

26

эритромицина А, t_{пл} 75-77°C; ¹Н-ЯМР (200 МГц, CDCl₃): δ (част./млн) 7,47-7,12 (m, 10H, ароматические соединения); 5,18-4,97 (m, 4H, 2 CH₂Ph); 3,30 (s, 3H, OCH₃); 2,25 (s, 6H, 2 NCH₃); 0,82 (t, 3H, CH₃CH₂);

(Е)-9-[О-[2-[N-бензилоксикарбонил-6-[N'-бензилоксикарбонил-N'-[(4-фторфенил)метил]амино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А, ТСХ (метиленхлорид:метанол:аммиак = 90:10:1) Rf = 0,62; ¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃): δ (част./млн) 7,38-6,88 (m, 15H, ароматические соединения); 5,17-5,03 (m, 2H, CH₂Ph); 3,29 (s, 3H, OCH₃); 2,26 (s, 6H, 2 NCH₃); 0,81 (t, 3H, CH₃CH₂);

(Е)-9-[О-[2-[N-бензилоксикарбонил-6-[N'-бензилоксикарбонил-N'-[(4-метоксифенил)метил]амино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А, ТСХ (метиленхлорид:метанол:аммиак = 45:45:10) Rf = 0,3, ¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃): δ (част./млн) 7,40-7,23 (m, 10H, 2 PhCH₂O); 7,20-6,75 (m, 4H, PhOCH₃); 5,52-5,17 (m, 4H, 2 CH₂Ph); 3,77 (s, 3H, PhOCH₃); 3,29 (s, 3H, OCH₃); 2,25 (s, 6H, 2 NCH₃); 0,82 (t, 3H, CH₃CH₂);

(Е)-9-[О-[2-[N-бензилоксикарбонил-6-[N'-бензилоксикарбонил-N'-[(3,4-метилendioксифе- нил)метил]амино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А, ТСХ (метиленхлорид:метанол:аммиак = 95:5:0,5) Rf = 0,31; ¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃): δ (част./млн) 7,38-7,22 (m, 10H, 2 PhCH₂O); 6,78-6,55 (m, 3H, ароматические соединения); 5,90 (s, 2H, OCH₂O); 5,15-5,02 (m, 4H, 2 CH₂Ph); 3,29 (s, 3H, OCH₃); 2,26 (s, 6H, 2 NCH₃); 0,82 (t, 3H, CH₃CH₂);

(Е)-9-[О-[2-[N-бензилоксикарбонил-6-[N'-бензилоксикарбонил-N'-[(3-трифторметилфенил)метил]амино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А, ТСХ (метиленхлорид:метанол:аммиак = 90:10:1) Rf = 0,65; ¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃): δ (част./млн) 7,54-7,15 (m, 14H, ароматические соединения); 5,20-5,03 (m, 4H, 2 CH₂Ph); 3,30 (s, 3H, OCH₃); 2,26 (s, 6H, 2 NCH₃); 0,82 (t, 3H, CH₃CH₂);

(Е)-9-[О-[2-[N-бензилоксикарбонил-6-[N'-бензилоксикарбонил-N'-[(4-метилсульфонилфе- нил)метил]амино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А, ТСХ (метиленхлорид:метанол:аммиак = 95:5:0,5) Rf = 0,5; ¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃): δ (част./млн) 7,90-7,79 (m, 4H, PhSO₂CH₃); 7,48-7,15 (m, 10H, 2 PhCH₂O); 5,19-5,03 (m, 4H, 2 CH₂Ph); 3,30 (s, 3H, OCH₃); 3,02 (s, 3H, CH₃SO₂); 2,27 (s, 6H, 2 NCH₃); 0,82 (t, 3H, CH₃CH₂);

(Е)-9-[О-[4-[N-изопропил-4-(N'-изопропил-N'-фенилметиламино)бутиламино]бутил]оксим] эритромицина А (соединение 3), t_{пл} 83-85°C (гексан); МС (С.И.) (М+Н)⁺ = 1066; ¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃): δ (част./млн) 7,37-7,10 (m, 5H, ароматические соединения); 3,50 (s, 2H, CH₂Ph); 3,30 (s, 3H, OCH₃); 2,26 (s, 6H, 2 NCH₃); 0,82 (t, 3H, CH₃CH₂).

Пример 12

Получение (Е)-9-[О-[2-[6-(фенилметиламино)гексиламино]этил]оксима] эритромицина А (соединение 4)

К раствору (Е)-9-[О-[2-[N-бензилоксикарбонил-6-(N'-бензилоксикарбонил-N'-фенилметиламино)гексиламино]этил]оксима] эритромицина А (5,9 ммоль), полученного согласно примеру 11, в этаноле (150 мл) добавляли 10%-ный палладий на угле (750 мг). Полученную таким образом смесь помещали в гидрогенизатор Парра, загруженный водородом (1 бар), и перемешивали при комнатной температуре. Через 7 часов катализатор отфильтровывали и спиртовой раствор упаривали досуха. Таким путем после очистки с помощью хроматографии на силикагеле (элюент метиленхлорид:метанол:аммиак = 90:10:1) получали (Е)-9-[О-[2-[6-(фенилметиламино)гексиламино]этил]оксим] эритромицина А. МС (С.И.) (М+Н)⁺ = 982; ¹³С-ЯМР (50 МГц, CDCl₃): δ (част./млн) 140,48; 128,39; 128,11; 126,88.

По аналогичной методике получали следующие соединения:

(Е)-9-[О-[2-[2-(фенилметиламино)этиламино]этил]оксим] эритромицина А (соединение 5), ¹³С-ЯМР (50 МГц, CDCl₃): δ (част./млн) 176,51; 172,36; 140,96; 129,08; 128,95; 127,67; 103,84; 96,86; 53,35;

(Е)-9-[О-[6-[6-(фенилметиламино)гексил-амино]гексил]оксим] эритромицина А (соединение 6), МС (С.И.) (М+Н)⁺ = 1038; ¹³С-ЯМР (50 МГц, CDCl₃): δ (част./млн) 175,24; 171,31; 140,33; 128,37; 128,13; 126,89; 102,92; 96,27; 54,01;

(Е)-9-[О-[6-[3-(фенилметиламино)пропил-амино]гексил]оксим] эритромицина А (соединение 7), МС (С.И.) (М+Н)⁺ = 995; ¹³С-ЯМР (50 МГц, CDCl₃): δ (част./млн) 175,15; 171,37; 140,41; 128,38; 128,09; 126,89; 102,92; 96,27; 54,04;

(Е)-9-[О-[6-[5-(фенилметиламино)пентил-амино]гексил]оксим] эритромицина А (соединение 8), ¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃): δ (част./млн) 7,35-7,15 (m, 5H, ароматические соединения); 3,75 (s, 2H, CH₂Ph); 2,25 (s, 6H, 2 NCH₃); 0,81 (t, 3H, CH₃CH₂);

(Е)-9-[О-[2-[8-(фенилметиламино)октил-амино]этил]оксим] эритромицина А (соединение 9), ¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃): δ (част./млн) 7,40-7,15 (m, 5H, ароматические соединения); 3,75 (s, 2H, CH₂Ph); 3,29 (s, 3H, OCH₃); 2,25 (s, 6H, 2 NCH₃); 0,82 (t, 3H, CH₃CH₂);

(Е)-9-[О-[2-[5-(фенилметиламино)пентил-амино]этил]оксим] эритромицина А (соединение 10), ¹³С-ЯМР (50 МГц, CDCl₃): δ (част./млн) 174,96; 172,00; 140,31; 128,39; 128,14; 126,93; 103,16; 96,20; 53,98;

(Е)-9-[О-[5-[6-(фенилметиламино)гексил-амино]пентил]оксим] эритромицина А (соединение 11), ¹³С-ЯМР (50 МГц, CDCl₃): δ (част./млн)

175,24; 171,24; 140,41; 128,38; 128,13; 126,88; 102,97; 96,28; 54,06;

(Е)-9-[О-[3-[6-(фенилметиламино)гексил-амино]пропил]оксим] эритромицина А (соединение 12), ^{13}C -ЯМР (50 МГц, CDCl_3): δ (част./млн) 175,23; 171,46; 140,45; 128,39; 128,13; 126,88; 102,99; 96,29; 50,06;

(Е)-9-[О-[3-[4-(фенилметиламино)бутиламино]пропил]оксим] эритромицина А (соединение 13), ^{13}C -ЯМР (50 МГц, CDCl_3): δ (част./млн) 175,22; 171,45; 140,35; 128,39; 128,13; 126,90; 102,98; 96,26; 53,94;

(Е)-9-[О-[6-[N-изопропил-2-(2-фенилэтил-амино)этиламино]гексил]оксим] эритромицина А (соединение 14), $t_{\text{пл}}$ 93-95°C; МС (С.И.) (М+Н) $^+$ = 1038; ^{13}C -ЯМР (50 МГц, CDCl_3): δ (част./млн) 174,92; 170,96; 139,71; 128,42; 128,10; 125,79; 102,62; 95,94; 50,93;

(Е)-9-[О-[6-[4-(фенилметиламино)бутиламино]гексил]оксим] эритромицина А (соединение 15), $t_{\text{пл}}$ 78-80°C; МС (С.И.) (М+Н) $^+$ = 1052; ^{13}C -ЯМР (50 МГц, CDCl_3): δ (част./млн) 175,47; 171,30; 140,95; 128,61; 128,02; 126,70; 116,87; 102,94; 53,94;

(Е)-9-[О-[2-[6-[4-фторфенил]метиламино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А (соединение 16), МС (С.И.) (М+Н) $^+$ = 999,5; ^{13}C -ЯМР (50 МГц, CDCl_3): δ (част./млн) 161,88; 136,06; 129,65; 115,14;

(Е)-9-[О-[2-[6-[4-метоксифенил]метиламино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А (соединение 17), МС (С.И.) (М+Н) $^+$ = 1011; ^{13}C -ЯМР (50 МГц, CDCl_3): δ (част./млн) 158,57; 132,58; 129,31; 113,76;

(Е)-9-[О-[2-[6-[3,4-метилendioксифенил]метиламино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А (соединение 18), МС (С.И.) (М+Н) $^+$ = 1025; ^{13}C -ЯМР (50 МГц, CDCl_3): δ (част./млн) 147,65; 146,44; 134,39; 121,18; 108,66; 108,06;

(Е)-9-[О-[2-[6-[3-трифторметилфенил]метиламино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А (соединение 19), МС (С.И.) (М+Н) $^+$ = 1050; ^{13}C -ЯМР (50 МГц, CDCl_3): δ (част./млн) 141,57; 131,40; 130,63; 128,76; 124,22; 124,72; 123,56;

(Е)-9-[О-[2-[6-[4-метилсульфонилфенил]метиламино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А (соединение 20), МС (С.И.) (М+Н) $^+$ = 1059; ^{13}C -ЯМР (50 МГц, CDCl_3): δ (част./млн) 147,23; 138,97; 128,79; 127,49.

Пример 13

Получение N-бензилоксикарбонил-6-аминогексанола

Бензилхлорформат (50%-ный в толуоле; 84,8 мл; 0,256 моля) в этилацетате (171 мл) и раствор 1н. гидроксида натрия (256 мл) постепенно и одновременно добавляли к смеси 6-аминогексанола (25 г; 0,21 моля) в этилацетате (250 мл) и воды (200 мл) и перемешивали при

0°C. Температуру реакционной смеси (рН 9) доводили до комнатной и перемешивали в течение 5 часов. После разделения фаз водную фазу промывали этилацетатом (200 мл). Затем объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (150 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха. Остаток объединяли с этиловым эфиром (300 мл) и образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили под вакуумом при 50°C, получая таким образом N-бензилоксикарбонил-6-аминогексанола (44,5 г). $t_{\text{пл}}$ 80-82°C.

Пример 14

Получение N-бензилоксикарбонил-6-аминогексанола

Раствор бромиды калия (1,89 г; 16 ммоль) в воде (31 мл) добавляли к раствору N-бензилоксикарбонил-6-аминогексанола (40 г; 0,159 моля), полученного согласно примеру 13, в метилхлориде (600 мл), содержащему свободный радикал 2,2,6,6-тетраметилпиперидинокси (ТЕМПО) (0,248 г; 1,6 ммоль). К реакционной смеси для установления значения рН на 8,7 постепенно добавляли раствор гипохлорита натрия (215 мл), полученный путем смешения 7%-ного раствора гипохлорита натрия (240 мл) с бикарбонатом натрия (4,22 г) и 5%-ной соляной кислотой (5 мл), и перемешивали при 10°C. По окончании добавления и после разделения фаз органическую фазу промывали метилхлоридом (2x200 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха. Таким путем получали N-бензилоксикарбонил-6-аминогексанола (39,45 г) в виде масла. ТСХ (этилацетат:гексан = 1:1) R_f = 0,41.

Пример 15

Получение 2-[6-(бензилоксикарбониламино)гексиламино]этанола

Смесь, содержащую N-бензилоксикарбонил-6-аминогексанола (35 г; 0,14 моля) и 2-аминоэтанол (51,3 г; 0,84 моля) в этаноле (250 мл), в присутствии молекулярных сит (3 Е) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем реакционную смесь фильтровали через целит и к образовавшемуся раствору добавляли борогидрид натрия (6,33 г; 0,168 моля). После перемешивания в течение 4 часов при комнатной температуре реакционный растворитель выпаривали под вакуумом и остаток объединяли с водой (500 мл) и этилацетатом (500 мл). После разделения фаз водную фазу дополнительно экстрагировали этилацетатом (200 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (250 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха, получая таким образом 2-[6-(бензилоксикарбониламино)гексиламино]этанол (38,36 г). ТСХ (этилацетат:метанол:аммиак = 10:2:1) R_f = 0,4.

Пример 16

Получение 2-[N-бензилоксикарбонил-6-(бензилоксикарбониламино)гексиламино] этанола

Аналогично примеру 9 с использованием 2-[6-(бензилоксикарбониламино)гексиламино]этанола (38,3 г, 0,13 моля), полученного согласно примеру 15, получали 2-[N-бензилоксикарбонил-6-(бензилоксикарбониламино)гексиламино]этанол в виде масла. ТСХ (этилацетат:гексан = 65:35) Rf = 0,45.

Пример 17

Получение 2-[N-бензилоксикарбонил-6-(бензилоксикарбониламино)гексиламино] этилметансульфоната

Аналогично примеру 10 с использованием 2-[N-бензилоксикарбонил-6-(бензилоксикарбониламино)гексиламино]этанола (20 г; 47,8 ммоль), полученного согласно примеру 16, получали 2-[N-бензилоксикарбонил-6-(бензилоксикарбониламино)гексиламино]этилметансульфонат (24,35 г), который использовали непосредственно в последующих реакциях.

Пример 18

Получение (Е)-9-[О-[2-[N-бензилоксикарбонил-6-(бензилоксикарбонил-амино)гексиламино]этил]оксима] эритромицина А

Аналогично примеру 11 с использованием 2-[N-бензилоксикарбонил-6-(бензилоксикарбониламино)гексиламино]этилметансульфоната (24,25 г; 47,8 ммоль), полученного согласно примеру 17, после хроматографии на силикагеле (элюент метиленхлорид:метанол:ам-миак = 95:5:0,5) получали (Е)-9-[О-[2-[N-бензилокси-карбонил-6-(бензилоксикарбониламино)гексил-амино]этил]оксим] эритромицина А (36,1 г). ТСХ (метиленхлорид:метанол:аммиак = 85:15:1,5) Rf = 0,5; ¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃): δ (част./млн) 7,39-7,22 (m, 10H, ароматические соединения), 5,14-5,05 (m, 4H, 2 CH₂Ph); 3,29 (s, 3H, OCH₃); 2,25 (s, 6H, 2 NCH₃), 0,80 (t, 3H, CH₃CH₂).

Пример 19

Получение (Е)-9-[О-[2-(6-аминогексил-амино)этил]оксима] эритромицина А

Аналогично примеру 12 с использованием (Е)-9-[О-[2-[N-бензилоксикарбонил-6-(бензилоксикарбониламино)гексиламино]этил]оксима] эритромицина А, полученного согласно примеру 18, после хроматографии на силикагеле (элюент метиленхлорид:метанол:аммиак = 85:15:1,5) получали (Е)-9-[О-[2-(6-аминогексиламино)этил]оксим] эритромицина А.ТСХ (метиленхлорид:метанол:аммиак

= 85:15:1,5) Rf = 0,2; ¹³C-ЯМР (50 МГц, CDCl₃): δ (част./млн) 175,18; 171,26; 102,96; 96,28.

Пример 20

Получение (Е)-9-[О-[2-[6-[(2-трифторметил-фенил)метиламино]гексиламино]этил]оксима] эритромицина А (соединение 21)

К раствору (Е)-9-[О-[2-(6-аминогексиламино)этил]оксима] эритромицина А (2 г; 2,24 ммоль), полученного согласно примеру 19, в этаноле (50 мл) добавляли 2-трифторметилбензальдегид (0,4 г) и молекулярные сита (4,5 г; 3 Е) и перемешивали при комнатной температуре. Через 2 часа молекулярные сита отфильтровывали и к образовавшемуся раствору добавляли 10%-ный палладий на угле (0,2 г). Реакционную смесь помещали в гидrogenизатор Парра, загруженный водородом (1 бар). Через 1 час по окончании реакции гидрирования катализатор отфильтровывали и растворитель выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент метиленхлорид:метанол:аммиак = 95:5:0,5), получая таким образом (Е)-9-[О-[2-[6-[(2-трифторметилфенил)метиламино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А (2 г). МС (С.I.) (М+Н)⁺ = 1050, ¹³C-ЯМР (50 МГц, CDCl₃): δ (част./млн) 139,14; 131,88; 130,38; 127,58; 126,81; 125,82.

По аналогичной методике получали следующие соединения: (Е)-9-[О-[2-[6-(3-пиридилметиламино)гексиламино]этил]оксим] эритромицина А (соединение 22), МС (С.I.) (М+Н)⁺ = 982; ¹³C-ЯМР (50 МГц, CDCl₃): δ (част./млн) 149,66; 148,39; 135,81; 123,40;

(Е)-9-[О-[2-[6-[(4-трифторметилфенил)метиламино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А (соединение 23), МС (С.I.) (М+Н)⁺ = 1050; ¹³C-ЯМР (50 МГц, CDCl₃): δ (част./млн) 144,73; 128,23; 125,25; 124,26;

(Е)-9-[О-[2-[6-[(3-гидроксифенил)метиламино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А (соединение 24), МС (С.I.) (М+Н)⁺ = 997; ¹³C-ЯМР (50 МГц, CDCl₃): δ (част./млн) 158,37; 128,60; 128,19; 122,54; 118,88; 116,32;

(Е)-9-[О-[2-[6-[(3-гидроксифенил)метиламино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А (соединение 25), МС (С.I.) (М+Н)⁺ = 997; ¹³C-ЯМР (50 МГц, CDCl₃): δ (част./млн) 157,28; 140,46; 129,56; 119,70; 115,55; 114,89;

(Е)-9-[О-[2-[6-[(4-н-бутоксифенил)метиламино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А (соединение 26), МС (С.I.) (М+Н)⁺ = 1053; ¹³C-ЯМР (50 МГц, CDCl₃): δ (част./млн) 158,27; 131,65; 129,40; 114,40;

(Е)-9-[О-[2-[6-[(3-феноксифе-

нил)метиламино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А (соединение 27), МС (С.І.) (М+Н) ⁺ = 1073; ¹³С-ЯМР (50 МГц, CDCl δ (част./млн) 157,32; 157,28; 142,69; 129,72; 129,64; 123,16; 122,91; 118,84; 118,52; 117,29;

(Е)-9-[О-[2-[6-[4-гидроксифе-нил)метиламино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А (соединение 28), МС (С.І.) (М+Н) ⁺ = 997; ¹³С-ЯМР (50 МГц, CDCl δ (част./млн) 156,49; 130,00; 128,87; 115,88;

(Е)-9-[О-[2-[6-[4-феноксифе-нил)метиламино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А (соединение 29), МС (С.І.) (М+Н) ⁺ = 1073; ¹³С-ЯМР (50 МГц, CDCl δ (част./млн) 157,43; 156,05; 135,43; 129,69; 129,49; 123,07; 118,92; 118,72; 118,67;

(Е)-9-[О-[2-[6-[4-(бифенил-4-ил) метиламина]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А (соединение 30), МС (С.І.) (М+Н) ⁺ = 1057; ¹³С-ЯМР (50 МГц, CDCl δ (част./млн) 140,94; 139,86; 139,40; 128,74; 128,58; 127,13; 127,03;

(Е)-9-[О-[2-[6-(2-фурилметиламино)гексиламино]этил]оксим] эритромицина А (соединение 31), МС (С.І.) (М+Н) ⁺ = 971; ¹³С-ЯМР (50 МГц, CDCl δ (част./млн) 153,92; 141,73; 110,08; 106,81.

Пример 21

Получение (Е)-9-[О-[2-[6-[3,5-дихлор-2-гидроксибензил)метиламино]гексиламино]этил]оксима] эритромицина А (соединение 32)

Молекулярные сита (6 г; 3 Е) и 3,5-дихлор-2-гидроксибензальдегид (0,535 г; 2,8 ммоль) добавляли к раствору (Е)-9-[О-[2-[6-аминогексиламино]этил]оксима] эритромицина А (2,5 г; 2,8 ммоль), полученного согласно примеру 19, в безводном этаноле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и через 2 часа молекулярные сита отфильтровывали и к образовавшемуся раствору порциями добавляли борогидрид натрия (0,106 г; 2,89 ммоль). После перемешивания в течение 3 часов растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент метил-хлорид:метанол:аммиак = 85:15:1,5), получая таким образом (Е)-9-[О-[2-[6-[3,5-дихлор-2-гидроксифе-нил)метиламино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А (2,2 г). МС (С.І.) (М+Н) ⁺ = 1066; ¹³С-ЯМР (50 МГц, CDCl δ (част./млн) 153,43; 128,43; 126,42; 124,41; 122,91; 121,61.

По аналогичной методике получали следующие соединения: (Е)-9-[О-[2-[6-[4-нитрофе-нил)метиламино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А (соединение 33), МС (С.І.) (М+Н) ⁺

= 1027; ¹³С-ЯМР (50 МГц, CDCl δ (част./млн) 149,14; 135,79; 133,13; 131,26; 127,87; 124,70;

(Е)-9-[О-[2-[6-[3-нитрофе-нил)метиламина]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А (соединение 34), МС (С.І.) (М+Н) ⁺ = 1027; ¹³С-ЯМР (50 МГц, CDCl δ (част./млн) 148,37; 142,87; 134,17; 129,22; 122,81; 121,96;

(Е)-9-[О-[2-[6-[4-нитрофе-нил)метиламино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А (соединение 35), МС (С.І.) (М+Н) ⁺ = 1027; ¹³С-ЯМР (50 МГц, CDCl δ (част./млн) 148,41; 147,00; 128,59; 123,60;

(Е)-9-[О-[2-[6-[4-гидрокси-3-нитрофе-нил)метиламино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А (соединение 36), МС (С.І.) (М+Н) ⁺ = 1043; ¹³С-ЯМР (50 МГц, CDCl δ (част./млн) 157,29; 137,40; 134,05; 128,01; 125,23; 121,70;

(Е)-9-[О-[2-[6-[3-гидрокси-4-нитрофе-нил)метиламино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А (соединение 37), МС (С.І.) (М+Н) ⁺ = 1043; ¹³С-ЯМР (50 МГц, CDCl δ (част./млн) 155,50; 151,98; 132,51; 125,13; 119,67; 118,59.

Пример 22

Получение (Е)-9-[О-[2-[N-метил-6-[N'-метил-N'-фенилметиламино]гексиламино]этил]оксима] эритромицина А (соединение 38)

Водный 37%-ный раствор формальдегида (2 мл; 26,6 ммоль) и 10%-ный палладий на угле (0,82 г) добавляли в указанной последовательности к раствору (Е)-9-[О-[2-[6-(фенилметиламино)гексиламино]этил]оксима] эритромицина А (2 г; 2 ммоль), полученного согласно примеру 12, в смеси этанол:вода = 1:1 (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь помещали в гидрогенатор Парра, загруженный водородом (1 бар). Через 2 часа реакционную смесь фильтровали для удаления катализатора и образовавшийся раствор упаривали досуха. Образовавшийся остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент метил-хлорид:метанол:аммиак = 90:10:1), получая (Е)-9-[О-[2-[N-метил-6-(N'-метил-(N'-фенилметиламино)гексиламино]этил]оксим] эритромицина А (1,8 г). МС (С.І.) (М+Н) ⁺ = 1009; ¹³С-ЯМР (50 МГц, CDCl δ (част./млн) 139,20; 129,04; 128,17; 126,86. По аналогичной методике получали следующее соединение:

(Е)-9-[О-[2-[N-метил-6-[N'-метил-N'-(4-трифторметилфе-нил)метиламино]гексиламино]этил]оксим] эритромицина А (соединение 39), МС (С.І.) (М+Н) ⁺ = 1078; ¹³С-ЯМР (50 МГц, CDCl₃) δ (част./млн) 143,65; 129,12; 129,03; 125,10; 124,29.

Пример 23

Фармакологическая активность

33

а) Антибактериальная активность in vitro

Определение минимальных ингибирующих концентраций (МИК) по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям осуществляли микробиологическим методом серийных двукратных постепенных разведений жидкой среды [National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1990, Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standards M7-A2-NCCLS, Villanova, Pa] с использованием в качестве среды для культивирования бульона Мюллера-Хинтона (МНВ). В случае “требовательных” бактерий (*Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*) в среду добавляли 5%-ную лошадиную сыворотку. В качестве эталонных соединений из класса макролидов применяли рокситромицин и кларитромицин [The Merck Index, XI изд., № 8253 и № 2340 соответственно].

МИК, выраженные в (мкг/мл), определяли после инкубации микропланшетов при 37°C в течение 18 часов, оценивая наименьшую концентрацию антибиотика, обладающую способностью ингибировать развитие бактерий.

б) Антибактериальная активность in vivo

Терапевтическую эффективность, выраженную в виде средней защищающей дозы (PD₅₀) исследуемых соединений формулы (I), оценивали на примере индуцированной экспериментальным путем легочной инфекции, вызванной у мыши *Streptococcus pyogenes* C 203. Использовали мышей-альбиносов линии Charles River (штамм CD 1) с весом тела 23-35 г, которых помещали в клетку группами по 6 особей, давая стандартный корм и воду по желанию. Суспензию *S. pyogenes* C 203 (соответствующую приблизительно 10⁸ UFC) в триптозном бульоне (0,05 мл) вводили интраназально каждой мышке, анестезированной смесью этилового эфира и хлороформа. Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно в виде однократной дозы в 0,2%-ной суспензии Твина за 24 часа до или через 1 час после заражения. Наблюдение за гибелью мышей осуществляли в течение периода времени до 10 дней после заражения.

Определение PD₅₀, выраженной в виде (мг/кг), проводили методом пробит-анализа.

Данные об антибактериальной активности в опытах in vitro по отношению к грамположительным микроорганизмам (таблица 1) и грамотрицательным микроорганизмам (таблица 2) и об антибактериальной активности в опытах in vivo (таблица 3) некоторых характерных соединений формулы (I) приведены ниже.

Таблица 1

Антибактериальная активность соединений 2, 4-12, 16-19, 21, 23-28 и соединений-эталонов

рокситромицина и кларитромицина в опытах in vitro по отношению к грамположительным мик-

306

34

роорганизмам, таким, как *Streptococcus pneumoniae* BS 3, *Streptococcus pneumoniae* BS 4, *Streptococcus pyogenes* A 26, *Streptococcus pyogenes* C 203, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 и *Staphylococcus aureus* PV 14, выраженная в виде минимальной ингибирующей концентрации МИК (мкг/мл)

Соединение	МИК (мкг/мл)					
	S. pneumoniae BS 3	S. pneumoniae BS 4	S. pyogenes A 26	S. pyogenes C 203	E. faecalis ATCC 29212	S. aureus PV 14
2	0,0156	0,0312	0,0156	0,0312	8	1
4	0,0156	0,0156	0,0156	0,0039	4	0,25
5	0,0156	0,0312	0,0312	0,0156	4	1
6	0,0156	0,0312	0,0312	0,0156	8	0,25
7	0,0625	0,0625	0,0312	0,0156	4	0,5
8	0,25	0,5	0,0312	0,0078	8	0,5
9	0,0078	0,0078	0,0078	0,0039	4	0,25
10	0,0156	0,0156	0,0078	0,0039	4	0,5
11	0,25	0,5	0,0625	0,0312	16	0,5
12	0,25	0,5	0,0625	0,0312	16	0,25
16	0,0156	0,0156	0,0156	0,0039	4	0,25
17	0,0312	0,0625	0,0625	0,0039	4	0,25
18	0,0156	0,0312	0,0312	0,0078	2	0,25
19	0,0156	0,0078	0,0156	0,0156	2	1
21	0,0078	0,0039	0,0078	0,0156	2	1
23	0,0156	0,0078	0,0156	0,0156	2	1
24	0,0078	0,0156	0,0156	0,0039	4	0,25
25	0,25	0,25	0,125	0,0312	8	0,125
26	0,0156	0,0156	0,0312	0,0078	1	0,25
27	0,0078	0,0078	0,0156	0,0078	1	0,5
28	0,25	0,25	0,25	0,125	16	0,125
29	0,0078	0,0156	0,0312	0,0039	1	0,5
30	0,0156	0,0156	0,0156	0,0078	1	0,5
31	0,0078	0,0078	0,0078	0,0039	4	0,5
32	0,0625	0,0312	0,0625	0,0156	2	0,5
33	0,0039	0,0039	0,0039	0,00097	2	0,5
34	0,0019	0,0039	0,0078	0,0039	1	0,25
35	0,0039	0,0039	0,0078	0,0019	0,5	0,25
36	0,0625	0,0625	0,0625	0,0078	16	0,5
37	0,0312	0,0312	0,0312	0,0039	8	0,5
38	0,0078	0,0039	0,0156	0,0078	8	0,5
Рокситромицин	0,0312	0,0625	0,0625	0,0625	4	1
Кларитромицин	0,0078	0,0156	0,0078	0,0078	1	0,25

Вышеприведенные данные явно свидетельствуют о том, что соединения формулы (I), являющиеся предметом настоящего изобретения, обладают антибактериальной активностью по отношению к грамположительным микроорганизмам, практически сопоставимой с таковой рокситромицина и кларитромицина.

Таблица 2

Антибактериальная активность соединений 2, 4-12, 16-19, 21, 23-38 и соединений-эталонов рокситромицина и кларитромицина в опытах in

35

vitro по отношению к грамотрицательным микроорганизмам, таким, как *Escherichia coli* ATC 25922 и *Klebsiella pneumoniae* ZC 2, выраженная в виде минимальной ингибирующей концентрации МИК (мкг/мл).

Соединение	МИК (мкг/мл)	
	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>K. pneumoniae</i> ZC 2
2	16	64
4	4	16
5	8	32
6	4	16
7	4	16
8	4	16
9	4	16
10	4	16
11	8	16
12	8	32
16	2	8
17	4	16
18	2	16
19	2	8
21	4	16
23	1	4
24	4	8
25	8	16
26	1	2
27	1	2
28	16	32
29	1	2
30	1	2
31	4	16
32	4	16
33	4	16
34	1	8
35	1	4
36	8	32
37	4	16
38	8	32
Рокситромицин	28	256
Кларитромицин	64	128

Антибактериальная активность соединений формулы (I) по отношению к грамотрицательным микроорганизмам, таким, как *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, оказалась суще-

306

36

ственно выше, чем таковая обоих эталонных соединений.

Таблица 3

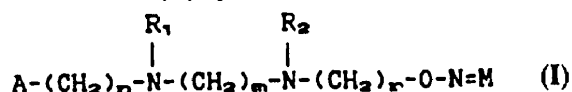
Антибактериальная активность в опытах in vivo соединений 4, 10, 16-19, 21, 23, 26-27, 29-30, 33-35, 38 и соединений-эталонов рокситромицина и кларитромицина при введении за 24 часа до и через 1 час после заражения мыши экспериментальным путем легочной инфекцией, вызванной *Streptococcus pyogenes* C 203, выраженная в виде средней защищающей дозы PD₅₀ (мг/кг).

Соединение	PD ₅₀ (мг/кг)	
	Легочная инфекция (<i>S. pyogenes</i> C 203)	
	Через 1 час после заражения	За 24 часа после заражения
4	0,9	4,78
10	2,36	5,8
16	3,6	10,21
17	1,17	8,16
18	1,32	2,23
19	1,95	4,84
21	0,82	5,95
23	1,46	3,49
26	6,11	6,11
27	15,6	15,6
29	7,65	6,1
30	19,3	19,3
33	1,61	6,11
34	1,88	6,8
35	3,00	6,0
38	1,8	11,8
Рокситромицин	0,9	>25
Кларитромицин	3,25	>50

Соединения формулы (I) оказались активными в опытах in vivo, а профили их активности свидетельствуют о том, что эти соединения обладают существенно более высокими продолжительностью действия и периодом полураспада при элиминации из ткани, чем таковые соединений-эталонов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. 9-О-оксимовые производные эритромицина А общей формулы I



где

А обозначает фенильную группу, необязательно замещенную 1-3 одинаковыми или различными группами, выбранными из прямых или разветвленных (C₁-C₄) алкоксигрупп, (C₁-C₂) алкилендиоксигрупп, (C₁-C₄) алкилсульфонильных групп,

фенильной, фенокси-, гидрокси-, нитрогруппы, галогена и трифторметильной группы, или пиридил или фурил;

R_1 и R_2 имеют одинаковые или различные значения и обозначают атом водорода или пря-

37

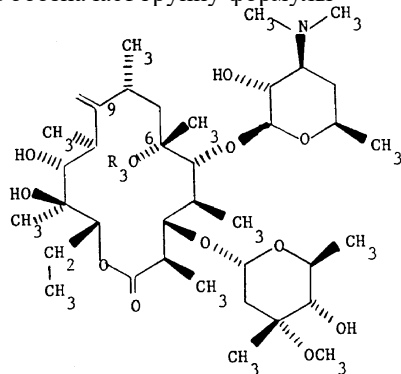
мую или разветвленную (C_1-C_4) алкильную группу;

$\underline{n}$ равно 1 или 2;

$\underline{m}$ равно целому числу от 1 до 8 включительно;

$\underline{l}$ равно целому числу от 2 до 6 включительно;

М обозначает группу формулы



где

R_3 обозначает атом водорода;

и их фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, имеющее Е-конфигурацию.

306

3. Соединение по п.1, где А обозначает пиридил, фурил или фенильную группу, необязательно замещенную 1-3 группами, выбранными из гидрокси-, метокси-, метилendioкси-, н-бутоксид-, фенокси-, фенильной, метилсульфо-

38

нильной, нитрогруппы, галогена и трифторметильной группы;

R_1 и R_2 имеют одинаковые или различные значения и обозначают атом водорода или метильную группу;

4. Соединение по п.1, где А обозначает фенильную группу, необязательно замещенную группой, выбранной из фенокси, нитро и трифторметила;

R_1 и R_2 имеют одинаковые значения и обозначают атом водорода или метильную группу;

$\underline{n}$ равно 1;

$\underline{m}$ равно 6;

$\underline{l}$ равно 2;

5. Фармацевтическая композиция, обладающая антибиотической активностью и содержащая терапевтически эффективное количество производного эритромицина А в смеси с фармацевтически приемлемым носителем, отличающаяся тем, что в качестве производного эритромицина А она содержит 9-О-оксимовое производное эритромицина А общей формулы I по п.1.