

(11) Patent numeris: **4276** (51) Int. Cl.⁶: **C07H 17/08**
A61K 31/70

(21) Paraiškos numeris: **97-116**

(22) Paraiškos padavimo data: **1997 07 07**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1997 10 27**

(45) Patent paskelbimo data: **1998 01 26**

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/EP95/04815**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1995 12 07**

(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1997 07 07**

(31, 32, 33) Prioritetas: **MI94A002496, 1994 12 13, IT**

(72) Išradėjas:

Franco Pellacini, IT
Giovanna Schioppacassi, IT
Enrico Albini, IT
Daniela Botta, IT
Stefano Romagnano, IT
Francesco Santangelo, IT

(73) Patent savininkas:

ZAMBON GROUP S.P.A., Via della Chimica, 9, I-36100 Vicenza, IT

(74) Patentinis patikėtinis:

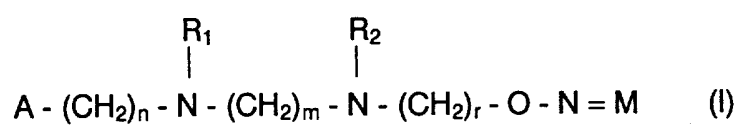
Liudmila Gerasimovič, 9, J. Basanavičiaus g. 16/5-41, 2009 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Eritromicino A 9-O-oksimo dariniai, pasižymintys antibiotiniu aktyvumu

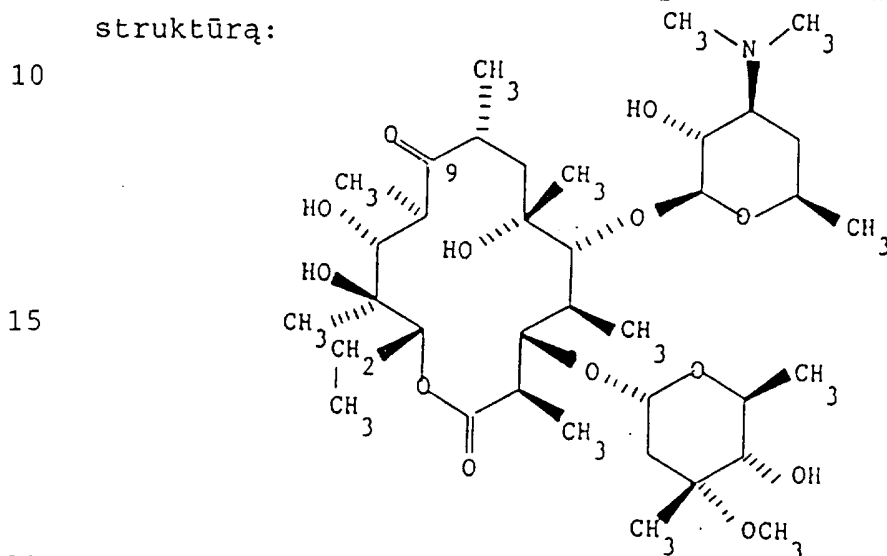
(57) Referatas:

Yra aprašyti (I) formulės junginiai, kur A, R₁, R₂, M, n, m ir r turi reikšmes, nurodytas aprašyme, jų gavimo būdai bei farmacinės kompozicijos, turinčios juos kaip aktyvius ingredientus. (I) formulės junginiai naudojami infekcinių susirgimų gydymui.



Šis išradimas apima antibiotiniu aktyvumu pasižyminčius eritromicino A darinius, naudojamus infekcinių susirgimų gydymui, tiksliau, eritromicino A 9-[O-(aminoalkil)oksimo] junginius, turinčius antibiotinį aktyvumą gramteigiamų ir gramneigiamų mikroorganizmų atžvilgiu.

Eritromicinas A [The Merck Index XI Ed., No.3626] yra gerai žinomas natūraliai paplitęs makrolidas, pasižymintis antibiotiniu aktyvumu ir turintis sekančią struktūrą:



Eritromicinas A, būdamas aktyvus prieš nebakterinius mikroorganizmus, pvz., riketsijas ir mikoplazmas, ypač pasižymi antibakteriniu aktyvumu prieš gramteigiamus mikroorganizmus, pvz., streptokokus, stafilokokus ir pneumokokus, be to jis yra efektyvus ir prieš kai kuriuos gramneigiamus mikroorganizmus, pvz., *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* ir *Bordetella pertussis*.

Be gerai žinomo aktyvumo prieš aukščiau paminėtus prokariotus, neseniai literatūroje buvo aprašyta, jog eritromicinas A ir kiti makrolidiniai antibiotikai yra aktyvūs prieš eukariotinius parazitus [P.A. Lartey et al., *Advances in Pharmacology*, **28**, 307-343 (1994)].

Tačiau kai kurių bakterijų štamai yra atsparūs eritromicinui A, panašiai, kaip ir kai kuriems kitiems antibakteriniams vaistams.

Ypatingai šis reiškinys stebimas gydant stafilokokines infekcijas, skiriant eritromiciną A ilgesnį laiką [A.Kucers and N.McK.Bennett, *The use of antibiotics*, A

Comprehensive Review with Clinical Emphasis, William Heinemann Medical, IV Ed., (1987) 851-882].

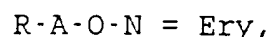
Susidomėjimą makrolidiniais antibiotikais sukelia jų naudojimas klinikinėje ir veterinarinėje terapijoje, gydant įvairius infekcinius, tokius, kaip, pvz., kvėpavimo takų, virškinimo trakto, urogenitalinės sistemos bei išorinių organų, kaip odos, akių bei ausų, susirgimus.

Dėl savo didelio nestabilumo rūgštinėje terpėje, pvz., virškinimo trakte, po peroralinio paskyrimo, eritromicinas A negrižtamai konvertuojasi į neturinčius antibiotinio aktyvumo junginius ir tai rodo prastą aktyviosios medžiagos biopriimtinumą [H.A.Kirst, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 25, 119-128 (1989)].

Tam, kad išvengti aukščiau paminėtų trūkumų, buvo ieškoma junginių, kurie, išsaugodami geras antibiotines eritromicino A savybes, pasižymėtų didesniu stabilumu rūgščių atžvilgiu ir geresnėmis farmakokinetinėmis savybėmis, pvz., geresniu peroraliniu biopriimtumu, susikongravimu kraujyje, prasiskverbimu per audinius ir ilgesniu gyvavimo pusperiodžiu.

Atsižvelgiant į šiuos reikalavimus, mes galime nurodyti eritromicino A bei eritromicino A 9-O-oksimo karbamatų ir karbonatų pavyzdį, aprašytą Europos patentinėse paraiškose No.0216169 ir No.0284203 (abi Beecham Group PLC vardu), ir junginius, pateiktus Europos patentinėje paraiškoje No.0033255 (Roussel-Uclaf).

Europos patentinė paraiška No.0033255 išsamiai aprašo eritromicino A 9-O-oksimo darinius, atvaizduotus formule



čia

Ery žymi eritromicino A liekaną, kur oksimo grupė (-N=Ery) yra 9 padėties karbonilo grupės (O=Ery) vietoje; A žymi nešakotą arba išsišakojusią alkilo grupę su 1-6 anglies atomais; R žymi nebūtinai pakeistą alkoksi grupę

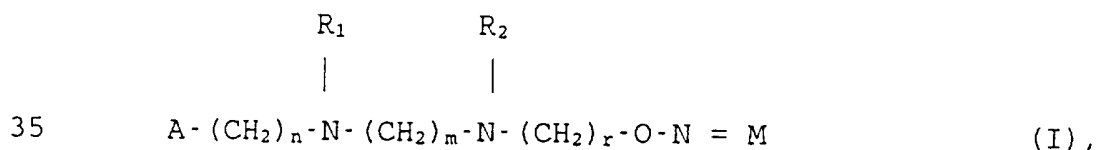
su 1-6 anglies atomais arba grupę $[-N(R_1)R_2]$, kur R_1 ir R_2 , vienodi arba skirtingi, žymi vandenilio atomą arba nebūtinai pakeistą alkilo grupę su 1-6 anglies atomais.

Europos patentinėje paraiškoje No.0033255 aprašyti junginiai, kaip, pvz., eritromicino A 9-[O-[(2-metoksi-etoksi)metil]oksimas], žinomas tarptautiniu bendriniu roksitromicino pavadinimu [The Merck Index, XI Ed., No.8253], eritromicino A 9-[O-[(2-dimetilamino)etil]oksimas] ir eritromicino A 9-[O-[(2-dietilamino)etil]oksimas] *in vitro* pasižymi aktyvumo spektru, panašiu į eritromicino A, bet turi aukštesnį stabilumą rūgštinėje terpėje bei geresnes farmakokinetines savybes.

Minėti junginiai rodo antibiotinį aktyvumą gramteigiamų bakterijų, tokių, kaip stafilokokai, streptokokai ir pneumokokai, atžvilgiu, ir taip pat kai kurių gramneigiamų bakterijų, pvz., Haemophilus influenzae ir Haemophilus pertussis, atžvilgiu.

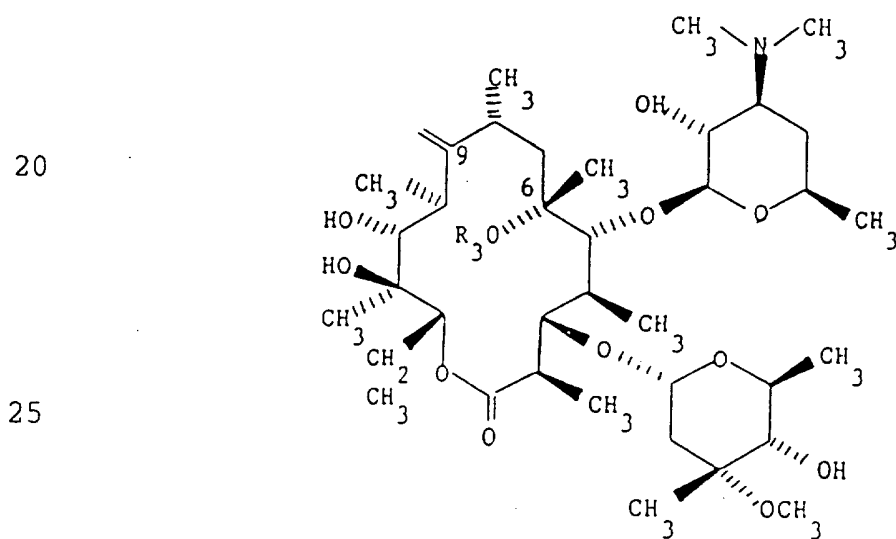
Šiuo metu atrasti nauji eritromicino A 9-O-oksimo darinio junginiai, tiksliau, eritromicino A 9-[O-(amino-alkil)oksimo] dariniai, iš dalies apimti, neminint pavyzdžių, Europos patentinėje paraiškoje No.0033255, kurie turi platesnį antibakterinį aktyvumo spektrą prieš gramteigiamus mikroorganizmus ir, ypatingai, prieš gramneigiamus mikroorganizmus, bei pagerintas tokias farmakokinetines savybes, kaip, pvz., prailgintas veikimo periodas bei prailgintas eliminavimosi iš audinių pusperiodis, palyginus su aukščiau minėtos Europos patentinės paraiškos junginiais.

Todėl šio išradimo objektas yra junginiai, turintys formulę



čia

- A yra fenilo grupė arba heterociklas iš 5 ar 6 narių, turintis 1 ar daugiau heteroatomų, atrinktų iš azoto, deguonies ir sieros, su nebūtinai pakeistomis 1 - 3 grupėmis, vienodomis ar skirtingomis, atrinktomis iš nešakotų ar šakotų C_1-C_4 alkilo arba alkoksigrupių, C_1-C_2 alkilendioksigrupių, C_1-C_4 alkilsulfonilgrupių, fenil-, fenoksi-, hidroksi-, karboksi-, nitro-, halogeno ir trifluormetilgrupių;
- R_1 ir R_2 , vienodi arba skirtingi, žymi vandenilio atomą arba nešakotas ar šakotas C_1-C_4 alkilo grupes;
- n lygus 1 arba 2;
- m lygus sveikam skaičiui nuo 1 iki 8;
- r lygus sveikam skaičiui nuo 2 iki 6;
- M žymi grupę junginių su formule



čia

- R_3 yra vandenilio atomas arba metilo grupė;
- ir farmacijoje priimtinos jos druskos.
- (I) formulės oksimai gali turėti Z arba E konfigūraciją. Taigi, šio išradimo objektas yra (I) formulės junginiai, turintys Z arba E konfigūraciją, pirmenybę atiduodant pastarosios konfigūracijos junginiams.
- (I) formulės junginiai pasižymi antibiotiniu aktyvumu ir charakterizuojami aukštu stabilumu rūgštinėje terpėje bei geromis farmakokinetinėmis savybėmis, todėl naudojami

žmonių bei veterinarinėje terapijoje kai kurių infekcinių susirgimų, pvz., centrinės nervų sistemos, viršutinių ir žemutinių kvėpavimo takų, virškinimo trakto, urogenitalinės sistemos, odontologinio audinio bei išorinių organų, kaip odos, akių bei ausų, gydymui.

Šiame aprašyme, jeigu specialiai nenurodyta kitaip, terminu "C₁-C₄ alkilo grupė" mes žymime nešakotą arba šakotą C₁-C₄ alkilą, tokį, kaip metilą, etilą, n-propilą, izopropilą, n-butilą, izobutilą, antrinį ir tretinį butilą; terminu "C₁-C₄ alkoksigrupė" mes žymime nešakotą arba šakotą C₁-C₄ alkoksi-, tokį, kaip metoksi-, etoksi-, n-propoksi-, izopropoksi-, n-butoksi-, izobutoksi-, antrinio butoksi- bei tretinio butoksigrupę; terminu "C₁-C₂ alkilendioksigrupė" mes žymime metilendioksi- arba etilendioksigrupę.

Terminu "heterociklas iš 5 arba 6 narių, turintis 1 ar daugiau heteroatomų, atrinktų iš azoto, deguonies ir sieros", mes žymime heterociklą, pirmiausiai atrinktą iš piridino, pirololio, pirolidino, furano, tetrahidrofurano ir tiofeno.

Tinkamiausi yra (I) formulės junginiai, kur A yra fenilo grupė arba heterociklas, atrinktas iš piridino ir furano, su fakultatyviai pakeistomis 1-3 grupėmis, atrinktomis iš hidroksi-, metoksi-, metilendioksi-, n-butoksi-, fenoksi-, fenil-, metilsulfonil-, nitro-, halogeno ir trifluormetilgrupių; R₁ ir R₂, būdami vienodi, yra vandenilio atomas arba metilo grupė; R₃ yra vandenilio atomas.

Iki šiol tinkamiausi yra (I) formulės junginiai, kur A yra fenilo grupė su fakultatyviai pakeista grupe, atrinkta iš fenoksi-, nitro- ir trifluormetilo; R₁ ir R₂, būdami vienodi, yra vandenilio atomas arba metilo grupė; n lygus 1; m lygus 6; r lygus 2; R₃ yra vandenilio atomas. Farmacijoje (I) formulės junginių priimtinos druskos yra organinių arba neorganinių rūgščių, pvz., vandenilio chlorido, vandenilio bromido, vandenilio jodido, azoto,

sieros, fosforo, acto, vyno, citrinos, benzoinės, gintaro ir glutaro rūgščių druskos.

Konkretūs (I) formulės optimalių junginių pavyzdžiai:

- Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-(fenilmetilamino)heksilamino]etil]oksimas];
- 5 Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[2-(fenilmetilamino)etilamino]etil]oksimas];
- Eritromicino A (E)-9-[O-[6-[6-(fenilmetilamino)heksilamino]heksil]oksimas];
- 10 Eritromicino A (E)-9-[O-[6-[3-(fenilmetilamino)propilamino]heksil]oksimas];
- Eritromicino A (E)-9-[O-[6-[5-(fenilmetilamino)pentilamino]heksil]oksimas];
- Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[8-(fenilmetilamino)oktilamino]etil]oksimas];
- 15 Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[5-(fenilmetilamino)pentilamino]etil]oksimas];
- Eritromicino A (E)-9-[O-[5-[6-(fenilmetilamino)heksilamino]pentil]oksimas];
- 20 Eritromicino A (E)-9-[O-[3-[6-(fenilmetilamino)heksilamino]propil]oksimas];
- Eritromicino A (E)-9-[O-[3-[4-(fenilmetilamino)butilamino]propil]oksimas];
- Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[N-metil-6-(N'-metil-N'-fenilmetilamino)heksilamino]etil]oksimas];
- 25 Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(bifenil-4-il)metilamino]heksilamino]etil]oksimas];
- Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(3-fenoksifenil)metilamino]heksilamino]etil]oksimas];
- 30 Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(4-fenoksifenil)metilamino]heksilamino]etil]oksimas];
- Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-(2-furilmetilamino)heksilamino]etil]oksimas];
- Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-(3-piridilmetilamino)heksilamino]etil]oksimas];
- 35 Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(4-metoksifenil)metilamino]heksilamino]etil]oksimas];

- Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(4-n-butoksifenil)metilamino]heksilamino]etil]oksimas];
- Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(3,4-metilendioksifenil)-metilamino]heksilamino]etil]oksimas];
- 5 Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[4-metilsulfonilfenil)-metilamino]heksilamino]etil]oksimas];
- Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(4-fluorfenil)metilamino]heksilamino]etil]oksimas];
- Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(2-trifluormetilfenil)-metilamino]heksilamino]etil]oksimas];
- 10 Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(3-trifluormetilfenil)-metilamino]heksilamino]etil]oksimas];
- Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(4-trifluormetilfenil)-metilamino]heksilamino]etil]oksimas];
- 15 Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(2-hidroksifenil)metilamino]heksilamino]etil]oksimas];
- Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(3-hidroksifenil)metilamino]heksilamino]etil]oksimas];
- Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(4-hidroksifenil)metilamino]heksilamino]etil]oksimas];
- 20 Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(3,5-dichloro-2-hidroksifenil)metilamino]heksilamino]etil]oksimas];
- Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(2-nitrofenil)metilamino]heksilamino]etil]oksimas];
- 25 Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(3-nitrofenil)metilamino]heksilamino]etil]oksimas];
- Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(4-nitrofenil)metilamino]heksilamino]etil]oksimas];
- Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(4-hidroksi-3-nitrofenil)metilamino]heksilamino]etil]oksimas];
- 30 Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(3-hidroksi-4-nitrofenil)metilamino]heksilamino]etil]oksimas];
- Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[N-metil-6-[N'-metil-N'-(4-trifluormetilfenil)metilamino]heksilamino]etil]oksimas].

35

(I)formulės junginiai, šio išradimo objektas, gali būti gaunami aprašytu žemiau sintezės būdu.

Būdas, visų pirma, apima kondensacijos reakciją tarp atitinkamos amino rūgšties su formule



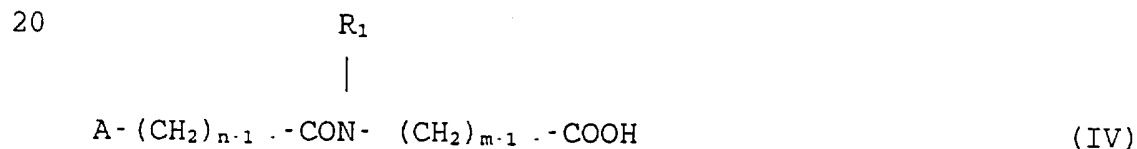
čia

R_1 ir m turi aukščiau nurodytas reikšmes,
 ir acilchlorido, kurio formulė



čia

A ir n turi aukščiau nurodytas reikšmes.
 Kondensacijos reakcija atliekama pagal standartinę technologiją inertiniame tirpiklyje, esant bazei, pvz., šarminio metalo hidroksidui, siekiant gauti formulės



junginius, čia

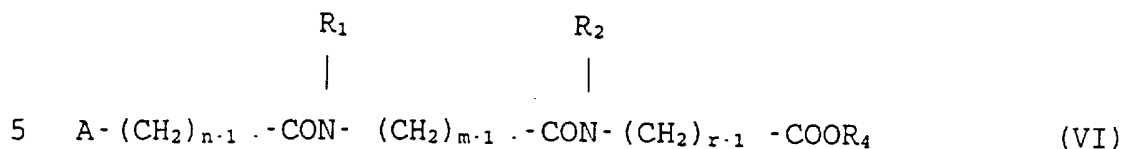
A , R_1 , n ir m turi aukščiau pateiktas reikšmes.
 Tokiu būdu gautos (IV) formulės N-acilamino rūgštys toliau pagal standartinę technologiją yra kondensuojamos su formulės



amino esteriu, čia

R_2 ir r turi aukščiau nurodytas reikšmes;
 R_4 yra metilo arba etilo grupė,

siekiant gauti formulės



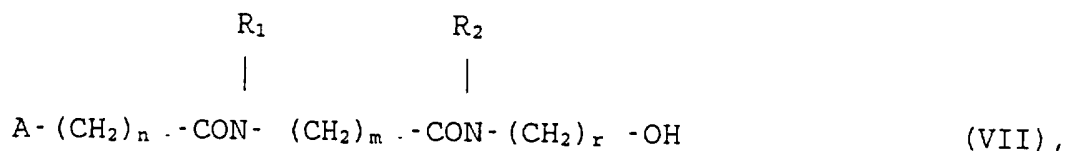
junginius,

čia

A, R₁, R₂, R₄, n, m ir r turi aukščiau nurodytas reikšmes.

10 Naudojantis įprasta technologija, (VI) formulės junginiai palaipsniui redukuojami, pvz., naudojant natrio borohidridą rūgštinėje terpėje, ličio aliuminio hidridą, dimetilsulfidą-boraną, arba katalitiškai hidrinant iki atitinkamų aminoalkoholių, turinčių formulę

15

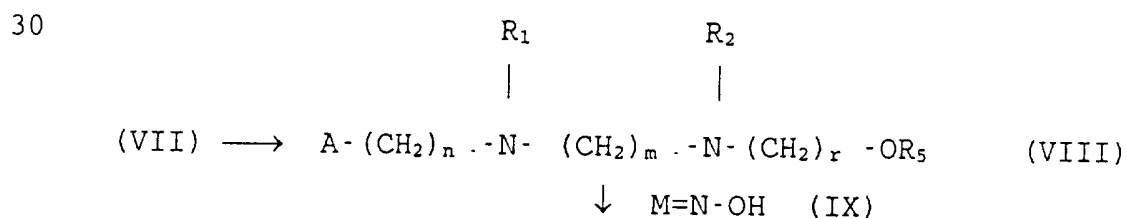


20 čia

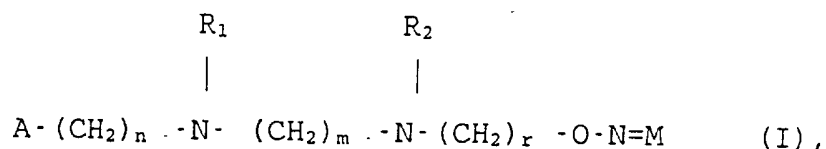
A, R₁, R₂, n, m ir r turi aukščiau nurodytas reikšmes.

Tada (VII) formulės aminoalkoholiai, naudojant, pvz., metansulfonilchloridą arba p-toluensulfonilchloridą, paverčiami į atitinkamus (VIII) formulės sulfonilo

25 darinius, kurie toliau su eritromicino A 9-O-oksimu arba 6-O-metileritromicino A 9-O-oksimu (abu atvaizduoti (IX) formule) palaipsniui kondensuojami, siekiant gauti (I) formulės junginius:



35

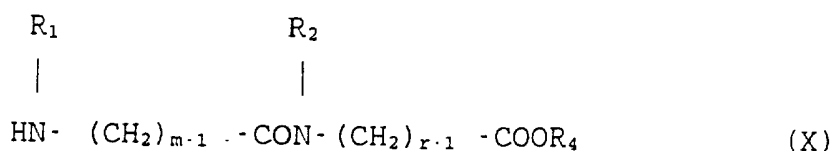


čia

A, R₁, R₂, M, n, m ir r turi aukščiau nurodytas reikšmes; R₅ yra mezilo arba tozilo grupė.

- 5 Reakcija tarp (VIII) formulės junginių ir (IX) formulės oksimų atliekama inertiniame tirpiklyje, pvz., tetrahidrofurane, etileteryje arba 1,2-dimetoksietane, kartu esant kalio tretbutilatui ir 18-krauno-6 eteriui (kaip kompleksinimo agentui).
- 10 Specialistams aišku, jog atliekant sulfoninimo reakciją su (VII) formulės junginiais, kur vienas arba abu R₁ ir R₂ pakaitalai yra vandenilio atomas, prieš sulfoninimo reakciją azoto atomą arba atomus būtina apsaugoti. Šiuo atveju, N-apsaugotų sulfonilo darinių kondensacija
- 15 (analogiška aukščiau pateiktai) su (IX) formulės oksimais su po to atlikta apsaugos pašalinimo standartiniais metodais operacija užtikrina (I) formulės junginių gavimą, kur vienas arba abu R₁ ir R₂ pakaitalai yra vandenilio atomas.
- 20 Bibliografinė nuoroda aminų apsaugai: [T.W.Greene and P.G.M.Wuts, Protective groups in organic synthesis, John Wiley & Sons, Inc., 2nd. Ed., (1991), 309-405]. (II), (III) ir (V) formulių junginiai yra žinomi arba lengvai gaunami standartiniais metodais.
- 25 Taipogi (IX) formulės oksimai yra žinomi junginiai ir gali būti gaunami standartiniais metodais, apimančiais, pvz., eritromicino A arba 6-O-metileritromicino A reakciją su hidroksilamino hidrochloridu.
- (VI) formulės esteriai gali būti gaunami pasirinktinai,
- 30 naudojantis alternatyviniu sintezės metodu, kuris apima, pirma, (II) formulės atitinkamos amino rūgšties kondensaciją su (V) formulės amino esteriu, siekiant gauti formulės

35



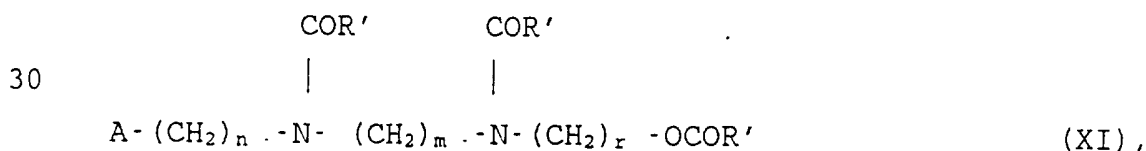
junginius,

čia

R_1 , R_2 , R_4 , m ir r turi aukščiau nurodytas reikšmes.

- 5 Specialistams aišku, kad, prieš atliekant kondensaciją tarp (II) formulės amino rūgšties ir (V) formulės amino esterio, (II) formulės amino rūgšties amino grupei gali prireikti atitinkamos apsaugos, analogiškos sulfoninimo reakcijos atvejui.
- 10 Po to, atliekant tolimesnę (X) formulės junginių kondensaciją su (III) formulės junginiu standartine metodika ir fakultatyviai pašalinant apsaugą, gaunami (VI) formulės junginiai.
- (I) formulės junginiai, kur bent vienas iš R_1 ir R_2
- 15 pakaitalų yra grupė, atrinkta iš etilo, n-propilo, n-butilo ir izobutilo, gali būti gaunami alternatyviniu sintezės būdu, kuris yra aprašytas žemiau.
- Minėtą būdą, pirma, sudaro (VII) formulės aminoalkoholių azoto atomo arba atomų acilinimas, kur vienas arba abu R_1
- 20 ir R_2 pakaitalai yra vandenilio atomas.
- Pvz., standartine metodika, naudojant (VII) formulės junginį, kur abu R_1 ir R_2 pakaitalai yra vandenilio atomai ir dalyvaujant atitinkamam acilchloridui ($R'COCl$), galima gauti junginius, kurių formulė yra:

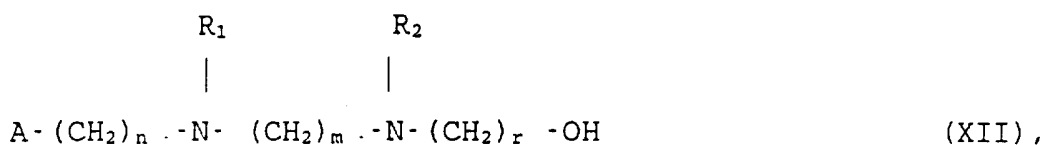
25



čia

A , n , m ir r turi aukščiau nurodytas reikšmes;

- 35 R' yra nešakota arba išsišakojusi $C_1 - C_3$ alkilo grupė.
- (XI) formulės junginių redukavimas standartine metodika leidžia gauti junginius, kurių formulė



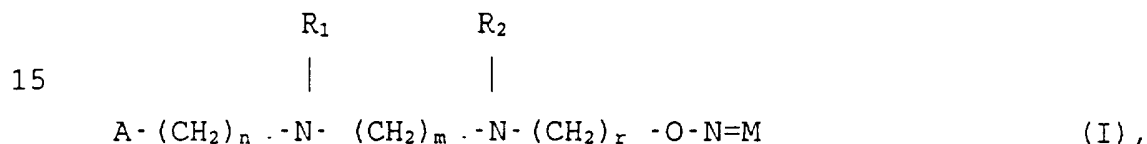
5

čia

A, n, m ir r turi aukščiau nurodytas reikšmes;

R₁ ir R₂ yra etilo, n-propilo, n-butilo ar izobutilo grupės, kurios, jas konvertavus į atitinkamus sulfonilo darinius ir kondensavus su (IX) formulės oksimais (analogišku, aukščiau aprašytu būdu), įgalina gauti junginius, kurių formulė

10



15

čia

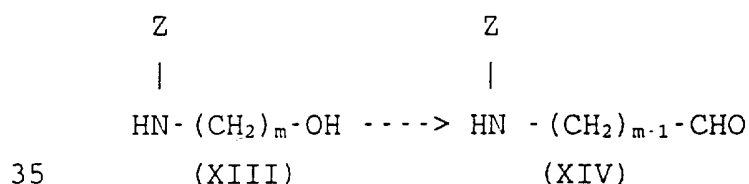
A, M, n, m ir r turi aukščiau nurodytas reikšmes;

20 R₁ ir R₂ yra etilo, n-propilo, n-butilo ar izobutilo grupės.

Žemiau aprašytas alternatyvinis sintezės būdas, lyginant su aukščiau pateiktais būdais, skirtais šio išradimo objektui, (I) formulės junginiams, gauti.

25 Minėtas būdas, pirmiausia, apima N-apsaugoto atitinkamo aminoalkoholio, pvz., (XIII) formulės N-benziloksi-karbonilaminoalkoholio oksidaciją, dalyvaujant natrio hipochloritui ir laisvam 2,2,6,6-tetrametilpiperidinoksi-radikalui (TEMPO) inertiniame organiniame tirpiklyje,

30 gaunant (XIV) formulės



35

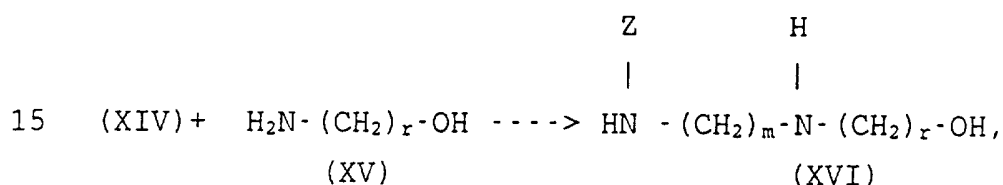
junginius, čia

m turi aukščiau nurodytas reikšmes;

Z yra apsauginė grupė.

Oksidacijos reakcijoje yra naudojami inertiniai
5 organiniai tirpikliai, pvz., dichlormetanas,
chloroformas, anglies tetrachloridas, 1,2-dichlorešanas,
etilacetatas, benzenas ir toluenas.

Tokiu būdu gauto aldehido amininimas su atitinkamu (XV)
formulės aminoalkoholiu bei susidariusio tarpinio
10 produkto redukavimas, dalyvaujant, pvz., natrio
borohidridui, leidžia gauti aminoalkoholius (XVI)

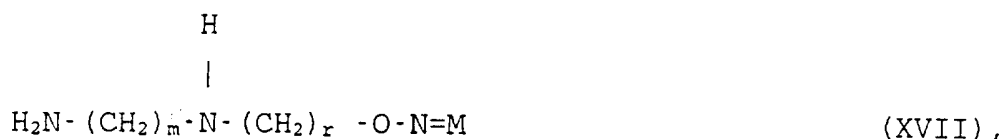


čia

Z, m ir r turi aukščiau nurodytas reikšmes.

20 Vėlesnis (XVI) formulės junginių amino azoto apsaugojimas
ir tuo pačiu konversija į atitinkamus sulfonilo darinius,
kondensacija su (IX) formulės oksimais ir apsaugos
pašalinimas nuo azoto atomų (analogiškai, kaip nurodyta
aukščiau) įgalina gauti junginius, kurių formulė

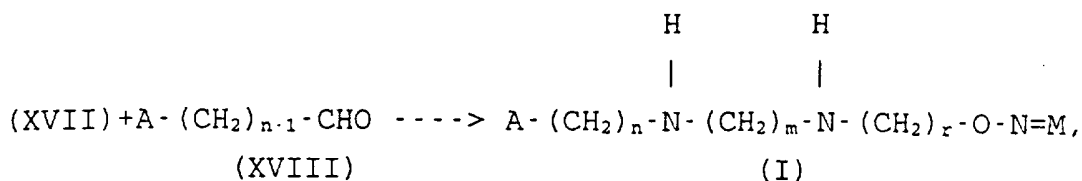
25



30 čia

M, m ir r turi aukščiau nurodytas reikšmes.

Kondensavimas tarpinių (XVII) formulės oksimų su
atitinkamu (XVIII) formulės aldehidu ir jų redukavimas,
pvz., katalitiniu hidrinimo būdu, duoda (I) formulės
35 junginius



5

čia

A, M, n, m ir r turi aukščiau nurodytas reikšmes.

(XIII), (XV) ir (XVIII) formulių junginiai yra žinomi arba lengvai gaunami įprastais metodais.

- 10 (I) formulės junginiai, kurių vienas arba abu R_1 ir R_2 pakaitalai yra azoto atomai, gauti vienu iš aukščiau aprašytų būdų, gali būti fakultatyviai alkilinami prie azoto atomo ar atomų diamino pusėje standartiniu būdu, apimančiu, pvz., kondensaciją su atitinkamu aldehidu bei
- 15 gauto tarpinio produkto redukciją. Tokiu būdu yra gaunami (I) formulės junginiai, kur R_1 ir R_2 , vienodi arba skirtingi, yra neišsišakojusi ar išsišakojusi C_1 - C_4 alkilo grupė.

- (I) formulės junginiai, turintys Z arba E konfigūraciją,
- 20 gaunami vienos iš aukščiau aprašytų sintezės schemų pagalba, naudojant pageidaujamos konfigūracijos (IX) formulės oksimą [J.C.Gasc et al., The Journal of Antibiotics, 44, 313-330, (1991)].

- (I) formulės junginiai pasižymi antibakteriniu aktyvumu
- 25 prieš kai kuriuos gramteigiamus ir gramneigiamus mikroorganizmus ir yra naudojami klinikinėje ir veterinarinėje terapijoje kai kurių infekcinių susirgimų, pvz., centrinės nervų sistemos, viršutinių ir žemutinių kvėpavimo takų, virškinimo trakto,
- 30 urogenitalinės sistemos, odontologinio audinio bei išorinių organų, kaip oda, akys ir ausys, infekcijų gydymui.

- Be to, minėti junginiai buvo aktyvūs prieš kai kuriuos kliniškai svarbius gramteigiamus mikroorganizmus,
- 35 atsparius eritromicinui A arba, bendriau, makrolidiniams antibiotikams, turintiems 14 ar 15 makrolaktono narių.

(I) formulės junginių antibiotinis aktyvumas prieš gramteigiamus mikroorganizmus, pvz., Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Enterococcus faecalis ir Staphylococcus aureus bei prieš gramneigiamus mikroorganizmus, pvz., Escherichia coli ir Klebsiella pneumoniae, buvo vertinamas testais *in vitro*, tinkančiais įvertinti antibiotiko minimalią koncentraciją inhibuoti bakterijų augimą (MIK) (23 pavyzdys). Kontroliniais junginiais buvo naudojami roksitromicinas ir klaritromicinas [The Merck Index, XI Ed., No.8253 ir 2340, atitinkamai].

(I) formulės junginių antibakterinis aktyvumas prieš gramteigiamus mikroorganizmus praktiškai prilygo roksitromicino ir klaritromicino aktyvumui, kuris abiejų makrolidų bandymuose *in vitro* charakterizuojamas kaip aukštas (1 lentelė).

Kalbant apie gramneigiamus mikroorganizmus ir, ypačiai, enterobakterijas, tokias, kaip Escherichia coli ir Klebsiella pneumoniae, (I) formulės junginiai buvo žymiai aktyvesni už abu kontrolinius junginius (2 lentelė).

Šiuo aspektu svarbu pažymėti, kad (I) formulės junginiai, šio išradimo objektas, buvo žymiai aktyvesni negu roksitromicinas, kuris aprašytas aukščiau paminėtoje Europos patentinėje paraiškoje No.0033255 ir paimtas kaip kontrolinis junginys kai kurių kitų darinių, pvz., eritromicino A 9-[O[(2-dimetilamino)etil]oksimo] atžvilgiu [J.C.Gasc et al., The Journal of Antibiotics, 44,313-330, (1991)].

Be to, (I) formulės junginiai buvo aktyvūs *in vivo* (3 lentelė).

(I) formulės junginių antibakterinis aktyvumas *in vivo* buvo išreikštas kaip profilaktinės PD₅₀ (mg/kg) dozės vidurkis, įvertintas iššaukus eksperimentinę plaučių infekciją pelėms su Streptococcus pyogenes (23 pavyzdys).

Analizuojant aktyvumo *in vivo* duomenis, akivaizdu, jog (I) formulės junginiai pasižymi prailgintu veikimo periodu ir dideliu pasišalinimo iš audinių pusperiodžiu.

Iš tikrųjų, suleidus pelėms į pilvo ertmę (I) formulės junginius, jie greitai ir plačiai pasiskirsto visame organizme ir jų lygis audiniuose yra aukštesnis, negu plazmoje.

- 5 Šie rezultatai ypač yra akivaizdūs, analizuojant (I) formulės junginių PD50 reikšmes, suleidus vaistus 24 val. prieš arba 1 val po infekcijos pradžios.

Minėtos reikšmės iš esmės yra nepakitusios, suleidus 24 val. prieš arba 1 val. po infekcijos pradžios.

- 10 Eksperimente su pelių plaučių infekcija, sukelta *Streptococcus pyogenes* patogeno, tradiciškai atsakingo už kvėpavimo susirgimus, (I) formulės junginių, suleistų į pilvo ertmę, efektyvios koncentracijos išsilaiko tinkamame lygyje praėjus 24-48 val. po suleidimo.

- 15 Tuo tarpu kontroliniai roksitromicinas ir klaritromicinas, suleisti 24 val. prieš infekcijos pradžią, pasidaro neaktyvūs.

Taigi, (I) formulės junginiai taip pat pasižymi selektyvumu plaučių atžvilgiu ir turi privalumų, gydant kvėpavimo takų infekcijas.

- 20 (I) formulės junginiai, kaip šio išradimo objektas, be aukščiau minėto aktyvumo prieš bakterinius mikroorganizmus pasižymi aktyvumu ir prieš eukariotinius patogenus. Ypatingai jie yra labai aktyvūs prieš tokius pirmuonis, kaip, pvz., *Plasmodium falciparum*, labai gerai žinomą maliarijos parazitą.

Todėl (I) formulės junginiai taip pat gali būti sėkmingai vartojami, gydant maliarijos susirgimus.

- 30 Pasižymintys plačiu antibiotinio aktyvumo spektru prieš gramteigiamus ir gramneigiamus mikroorganizmus bei pirmuonis, stabilūs rūgštinėje terpėje ir turintys geras farmakokinetines savybes, (I) formulės junginiai eksperimente su pelėmis rodo ūmų toksiškumą, analogišką roksitromicino toksiškumui.

- 35 Taigi, būdami nepavojingi, jie gali būti sėkmingai vartojami klinikinėje ir veterinarinėje terapijoje.

(I) formulės junginiai gali būti vartojami atitinkamoje farmacinėje formoje, skirtoje peroraliniam, parenteraliniam, supozitoriniam ar vietiniam skyrimui.

5 Todėl, šio išradimo objektas yra farmacinės kompozicijos, turinčios terapiškai efektyvų vieno ar keleto (I) formulės junginių kiekį mišinyje su farmacijoje priimtinu užpildu.

Minėtos farmacinės formos apima tabletes, kapsules, sirupus, injekcinius tirpalus, paruoštus vartojimui iš anksto arba ruošiamus, praskiedžiant liofilintą produktą prieš pat vartojimą, o taip pat žvakutes, tirpalus, kremus, tepalus ir akių losjonus.

10 Veterinariniam vartojimui iš aukščiau minėtų kompozicijų galima paruošti kietus arba skystus koncentratų, praskiedžiamus maistu arba geriamu vandeniu.

Sutinkamai su kompozicijos tipu, be terapiškai efektyvaus vieno ar keleto (I) formulės junginių, jos gali turėti kietus ar skystus užpildus arba skiedėjus, skirtus farmaciniam vartojimui, bei kitus įprastus priedus, pvz., 20 tirštiklius, agreguojančius agentus, tepalus, disperguojančias medžiagas, aromatizuojančius ir spalvinančius agentus.

Tam, kad gydyti specifines infekcijas, (I) formulės junginys gali būti asocijuotas su kito aktyvaus ingrediento efektyviu kiekiu.

25 (I) formulės junginio efektyvus kiekis priklauso nuo įvairių faktorių, pvz., infekcijos pavojingumo ir fazės, pakenkto organo ar sistemos, infekuoto asmens ypatybių, bakterijų, iššaukusios infekciją, jautrumo bei pasirinkto skyrimo būdo.

Dažniausiai terapinę dozę sudaro 0,5-100 mg/kg kūno masės dienai ir ji gali būti skiriama vienkartinė doze ar paskirstyta į daugelį.

Iliustruojant šį išradimą, bet jo neribojant, pateikiami sekantys pavyzdžiai.

35 (I) formulės junginių bei sintezės tarpinių produktų struktūra buvo patvirtinta ^1H -BMR arba ^{13}C -BMR

spektroskopijos pagalba. Sudėtingesnių tarpinių junginių ir (I) formulės junginių reikšmingesnių signalų dydžiai pateikiami žemiau.

5

1 pavyzdys

N-benzoil-6-aminoheksano rūgšties gavimas

0-5°C temperatūroje į 6-aminoheksano rūgšties (0,15 mol),
10 ištirpintos etileterio (150 ml) ir vandens (200 ml),
turinčio natrio hidroksido (0,15 mol), mišinį, maišant,
vienu metu supilama benzoilo chloridas (0,18 mol),
ištirpintas etileteryje (160 ml), ir 1 N natrio
hidroksido tirpalas (180 ml). Supylus reagentus,
15 reakcijos mišinio temperatūra pakeliama iki kambario
temperatūros ir maišoma 4 val.

Po fazių atsiskyrimo vandeninė fazė perplaunama
etileteriu (200 ml) ir parūgštinama koncentruotu
vandenilio chloridu, naudojant indikatorių Kongo
20 raudonąjį.

Surinktos po ekstrakcijos etilacetatu (3x200 ml)
organinės fazės plaunamos prisotintu vandeniniu natrio
chlorido tirpalu (200 ml), džiovinamos su dinatrio
sulfatu ir išgarinamos sumažintame slėgyje.

25 Tokiu būdu gaunama N-benzoil-6-aminoheksano rūgštis, kuri
naudojama sekančiose stadijose.

Analogišku būdu gaunami ir kiti junginiai:

N-benzoil-3-aminopropano rūgštis;

N-benzoil-glicinas;

30 N-benzoil-8-aminooktano rūgštis;

N-benzoil-4-aminobutano rūgštis;

N-fenilacetil-6-aminoheksano rūgštis;

N-fenilacetil-glicinas;

N-benzoil-N-izopropil-4-aminobutano rūgštis;

35 N-benzoil-N-izopropil-6-aminoheksano rūgštis.

2 pavyzdys

- N-[6-(benzoilamino)heksanoil]glicinetilo esterio gavimas
0°C temperatūroje į tetrahidrofurano suspensiją (330 ml),
5 turinčią N-benzoil-6-aminoheksano rūgštis (93,5 mmol),
gautos pagal 1 pavyzdį, glicinetilo esterio hidrochlorido
(112 mmol), trietilamino (112 mmol) ir bevandenio 1-
hidroksibenzotriazolio (112 mmol), maišant, palaipsniui
supilamas dicikloheksilkarbodiimid (112 mmol),
10 ištirpintas bevandenyje tetrahidrofurane (44 ml).
Reakcijos mišinio temperatūra pakeliama iki kambario
temperatūros ir maišoma 16 val.
Reakcijai pasibaigus, susidariusios nuosėdos pašalinamos
nufiltruojant, o gautas filtratas išgarinamas sumažintame
15 slėgyje.
Nuosėdos surenkamos su etilacetatu (300 ml) ir paeiliui
plaunamos 5 % vandenilio chlorido tirpalu (2x100 ml),
prisotintu natrio chlorido tirpalu (100 ml), 5 % natrio-
vandenilio karbonato tirpalu (2x100 ml) ir pabaigoje
20 prisotintu natrio chlorido tirpalu (100 ml).
Organinės fazės džiovinamos su dinatrio sulfatu ir sausai
išgarinamos sumažintame slėgyje; taip gautas N-[6-
(benzoilamino)heksanoil]glicinetilo esteris naudojamas
sekančiose reakcijose.
- 25 Analogišku būdu yra gaunami sekantys junginiai:
N-[(benzoilamino)acetil]glicinetilo esteris;
N-[6-(fenilacetilamino)heksanoil]glicinetilo esteris;
N-[(fenilacetilamino)acetil]glicinetilo esteris;
etil 6-[6(benzoilamino)heksanoilamino]heksanoatas;
30 N-[5-(benzoilamino)pentanoil]glicinmetilo esteris;
metil 6-[5-(benzoilamino)pentanoilamino]heksanoatas;
N-[7-(benzoilamino)heptanoil]glicinmetilo esteris;
metil 5-[6-benzoilamino]heksanoilamino]pentanoatas;
metil 6-[(benzoilamino)acetilamino]heksanoatas;
35 metil 3-[6-(benzoilamino)heksanoilamino]propionatas;
etil 6-[N-izopropil-(fenilacetilamino)acetilamino]heksa-
noatas;

metil 6-[4-(benzoilamino)butanoilamino]heksanoatas;
metil 4-[N-izopropil-4-(N'-izopropil-N'-benzoilamino)bu-
tanoilamino]butanoatas.

5 3 pavyzdys

N-(6-aminoheksanoil)glicinetilo esterio gavimas

a) Į natrio hidroksido (33,54 g; 0,831 mol) vandeninį
tirpalą (840 ml) ir metanolį (400 ml) sudedama 100 g
10 (0,762 mol) 6-aminoheksano rūgšties ir palaipsniui 168 g
(0,762 mol) ditretbutildikarbonato, ištirpinto 140 ml
metanolio.

Reakcijos mišinys kambario temperatūroje maišomas 4 val.
Po to dar pridedama 17,5 g (0,08 mol) kieto ditret-
15 butildikarbonato ir maišoma 16 val.

Tada reakcijos mišinys perplaunamas heksanu (2x400 ml),
parūgštinamas kalio-vandenilio sulfato tirpalu iki pH=1,5
ir ekstrahuojamas etilacetatu (3x450 ml).

Surinktos organinės fazės džiovinamos su dinatrio sulfatu
20 ir išgarinamos sausai, gaunant aliejaus pavidalo 6-(tret-
butoksikarbonilamino)heksano rūgštį (163 g).

b) Sintezuojant analogiškai, kaip aprašyta 2 pavyzdyje,
6-(tretbutoksikarbonilamino)heksano rūgštis (163 g)
tiesiogiai kondensuojama su glicinetilo esterio
25 hidrochloridu (118 g; 0,845 mol), tokiu būdu gaunant N-
[6-(tretbutoksikarbonilamino)heksanoil]glicinetilo esterį
(285 g), naudojamą tolimesnėj reakcijoje kaip pradinis
produktas.

Lydimosi temperatūra 76-77°C (izopropilo eteris).

30 c) Kambario temperatūroje į N-[6-tretbutoksi-
karbonilamino]heksanoil]glicinetilo esterio (285 g), iš-
tirpinto etilacetate (500 ml), tirpalą, maišant,
pridedama 6 N vandenilio chlorido (150 ml) etilacetate
(150 ml) tirpalo.

35 Praėjus 24 val., susidarę nuosėdos yra nufiltruojamos,
perplaunamos etilacetatu bei etileteriu ir džiovinamos
50°C temperatūroje vakuuminėje krosnyje.

Tokiu būdu gautas N-(6-aminoheksanoil)glicinetilo esteris (93 g) yra pradinis produktas sekančioms reakcijoms.
Plonasluoksnė chromatograma (dichlormetanas: metanolis: amoniakas = 10:2:1) $R_f = 0,2$.

5

4 pavyzdys

N-[6-[(4-fluorbenzoil)amino]heksanoil]glicinetilo esterio gavimas

10 0°C temperatūroje į N-(6-aminoheksanoil)glicinetilo esterio (39,5 mmol), gauto pagal 3 pavyzdį, ir trietilamino (87 mmol) dichlormetane (150 ml) suspensiją, maišant, palaipsniui supilama 4-fluorbenzoilchlorido (47,4 mmol) dichlormetane (30 ml) tirpalas.

15 Taip gautas mišinys, į kurį palaipsniui supilama 2 ml trietilamino, pašildomas iki kambario temperatūros ir paliekamas maišytis.

Praėjus 1 val., reakcijos mišinys plaunamas 5 % vandenilio chlorido tirpalu (2x100 ml) ir prisotintu
20 natrio chlorido tirpalu (3x100 ml).

Atskirta organinė fazė džiovinama su dinatrio sulfatu ir išgarinama sausai vakuume.

Tokiu būdu gaunamas N-[6-[(4-fluorobenzoil)amino]heksanoil]glicinetilo esteris yra pradinis produktas
25 sekančioms reakcijoms.

Lydymosi temperatūra 121-122°C (etilacetatas);

Plonasluoksnė chromatograma (etilacetatas) $R_f = 0,3$.

Panašiai yra gaunamas sekantis junginys:

N-[6-(2-furoilamino)heksanoil]glicinetilo esteris

30 Lydymosi temperatūra 104-106°C (acetonitrilas/izopropilo eteris);

Plonasluoksnė chromatograma (dichlormetanas: metanolis = 95: 5) $R_f = 0,3$.

35 5 pavyzdys

N-[6-[(4-metoksibenzoil)amino]heksanoil]glicinetilo esterio gavimas

Sintezuojant analogiškai, kaip aprašyta 2 pavyzdyje, naudojant 4-metoksibenzoinę rūgštį (33 mmol) ir N-(6-aminoheksanoil)glicinetilo esterį (39,5 mmol), gautą pagal 3 pavyzdį, gaunamas N-[6-[(4-metoksibenzoil)amino]heksanoil]glicinetilo esteris, pradinis produktas sekančioms reakcijoms.

Lydimosi temperatūra 106-107°C;

Plonasluoksnė chromatograma (dichlormetanas: metanolis = 90:10) Rf = 0,46.

10 Analogiškai gaunami sekantys junginiai:

N-[6-[(3,4-metilendioksibenzoil)amino]heksanoil]glicinetilo esteris

Plonasluoksnė chromatograma (dichlormetanas: metanolis = 90: 10) Rf = 0,39;

15 N-[6-[(4-metilsulfonilbenzoil)amino]heksanoil]glicinetilo esteris

Lydimosi temperatūra 124-126°C;

Plonasluoksnė chromatograma (dichlormetanas: metanolis= 96:4) Rf = 0,31;

20 N-[6-[(3-trifluormetilbenzoil)amino]heksanoil]glicinetilo esteris

Lydimosi temperatūra 102-104°C;

Plonasluoksnė chromatograma (dichlormetanas:metanolis = 95: 5) Rf = 0,38;

25

6 pavyzdys

2-[6-(fenilmetilamino)heksilamino]etanolio gavimas

15-20°C temperatūroje į N-[6-(benzoilamino)heksanoil]glicinetilo esterio (46,8 mmol), gauto pagal 2 pavyzdį, ir natrio borohidrido (700 mmol) bevandeniame tetrahidrofurane (200 ml) suspensiją, maišant, palaipsniui sudedama 6 N sieros rūgštis etilo eteryje (40,9 ml, 700 mmol), gauta sumaišius 33 ml 96 % sieros rūgšties ir 100 ml etileterio.

35

Reakcijos mišinys laikomas virimo temperatūroje 24 val., vėliau atšaldomas iki 0°C.

Po to maišant pridedama 150 ml metanolio.

Tirpiklis išgarinamas sumažintame slėgyje, nuosėdos surenkamos su 6 N natrio hidroksido tirpalu (200 ml), laikant gautą mišinį virimo temperatūroje 24 val.

- 5 Tada reakcijos mišinys, atšaldytas iki kambario temperatūros, ekstrahuojamas tetrahidrofuranu (2x100 ml), organinė fazė išgarinama sausai, surenkama etilacetatu ir džiovinama su dinatrio sulfatu. Rūgštinant vandenilio chlorido eteriniu tirpalu, gaunamos nuosėdos, kurias
- 10 sudaro 2-[6-(fenilmetilamino)heksilamino]etanolio hid-rochlorido druska.

Tokiu būdu gautas produktas naudojamas sekančiose reakcijose.

Analogiškai gaunami sekantys junginiai:

- 15 2-[2-(fenilmetilamino)etilamino]etanolis;
2-[6-(2-feniletilamino)heksilamino]etanolis;
6-[6-(fenilmetilamino)heksilamino]heksanolis;
2-[5-(fenilmetilamino)pentilamino]etanolis;
2-[8-(fenilmetilamino)oktilamino]etanolis;
- 20 5-[6-(fenilmetilamino)heksilamino]pentanolis;
6-[3-(fenilmetilamino)propilamino]heksanolis;
3-[6-(fenilmetilamino)heksilamino]propanolis;
3-[4-(fenilmetilamino)butilamino]propanolis;
6-[2-(fenilmetilamino)etilamino]heksanolis;
- 25 6-[N-izopropil-4-(fenilmetilamino)butilamino]heksanolis;
2-[6-[(4-fluorfenil)metilamino]heksilamino]etanolis;
2-[6-[(4-metoksifenil)metilamino]heksilamino]etanolis;
2-[6-[(3,4-metilendioksifenil)metilamino]heksilamino]eta-
nolis;
- 30 2-[6-[(3-trifluormetilfenil)metilamino]heksilamino]eta-
nolis;
2-[6-[(4-metilsulfonilfenil)metilamino]heksilamino]eta-
nolis;
4-[N-izopropil-4(N'-izopropil-N'-fenilmetilamino)butila-
- 35 mino]butanolis.

7 pavyzdys

6-[N-acetil-6-(N'-acetil-N'-fenilmetilamino)heksilamino]heksilacetato gavimas

- 5 0°C temperatūroje maišant į 6-[6-(fenilmetilamino)heksilamino]heksanolio (1 g; 2,6 mmol), gauto pagal 6 pavyzdį, suspensiją dichlormetane (15 ml) palaipsniui supilama trietilamino (1,95 ml; 14 mmol) ir acetilchlorido (0,62 ml; 8,69 mmol) tirpalas dichlormetane (5 ml).
- 10 Po 1 val. maišymo 0°C temperatūroje reakcijos mišinio temperatūra pakeliama iki kambario temperatūros ir maišoma dar 16 val.
- Po to reakcijos mišinys plaunamas 10 % vandenilio chlorido tirpalu (10 ml) ir prisotintu natrio chlorido
- 15 tirpalu.
- Atskyrus fazes, organinė fazė džiovinama su dinatrio sulfatu ir sausai išgarinama vakuume, gaunant 1,18 g aliejaus pavidalo 6-[N-acetil-6-(N'-acetil-N'-fenilmetilamino)heksilamino]heksilacetato, naudojamo sekančiose
- 20 reakcijose.
- Analogiškai gaunamas sekantis junginys:
- 2-[N-acetil-6-[N'-acetil-N'-(2-feniletil)amino]heksilamino]etilacetatas.

25 8 pavyzdys

6-[N-etil-6-(N'-etil-N'-fenilmetilamino)heksilamino]heksanolio gavimas

- Analogiškai, kaip aprašyta 6 pavyzdyje, ir naudojant 6-
- 30 [N-acetil-6-(N'-acetil-N'-fenilmetilamino)heksilamino]heksilacetatą, gautą pagal 7 pavyzdį, gaunamas 6-[N-etil-6-(N'-etil-N'-fenilmetilamino)heksilamino]heksanolis.
- Analogiškai gaunamas sekantis junginys:
- 2-[N-etil-6-[N'-etil-N'-(2-feniletil)amino]heksilamino]etanolis.
- 35

9 pavyzdys

2-[N-benziloksikarbonil-6-(N'-benziloksikarbonil-N'-fenilmetilamino)heksilamino]etanolio gavimas

- 5 0°C temperatūroje į 2-[6-(fenilmetilamino)heksilamino]etanolio dihidrochloridą (18,5 mmol), gautą pagal 6 pavyzdį, ištirpintą 1 N natrio hidroksido (37,1 ml) ir etilo acetato (40 ml) mišinyje, maišant, palaipsniui ir vienu metu supilama 1 N natrio hidroksido tirpalas (44,5 ml) ir
10 tolueno tirpalas 50 % benzilo chloroformiato (44,5 mmol) etilacetate (33 ml).

Sudėjus visus reagentus, mišinio temperatūra pakeliama iki kambario temperatūros ir maišoma 24 val.

- Atskyrus fazes, vandeninė fazė perplaunama etilacetatu
15 (2x50 ml).

Surinktos organinės fazės plaunamos prisotintu natrio chlorido tirpalu (50 ml), džiovinamos su dinatrio sulfatu ir sausai išgarinamos vakuume.

- Tokiu būdu gaunamas aliejaus pavidalo 2-[N-benziloksikarbonil-6-(N'-benziloksikarbonil-N'-fenilmetilamino)heksilamino]etanolis, naudojamas sekančiose reakcijose.
20

Plonasluoksnė chromatograma (etilacetatas:heksanas = 50:50) Rf = 0,20.

- 25 Analogiškai gaunami sekantys junginiai:

2-[N-benziloksikarbonil-2-(N'-benziloksikarbonil-N'-fenilmetilamino)etilamino]etanolis

Plonasluoksnė chromatograma (etilacetatas:heksanas = 60:40) Rf = 0,25;

- 30 6-[N-benziloksikarbonil-6-(N'-benziloksikarbonil-N'-fenilmetilamino)heksilamino]heksanolis.

Plonasluoksnė chromatograma (etilacetatas:heksanas = 50:50) Rf = 0,27;

- 35 6-[N-benziloksikarbonil-5-(N'-benziloksikarbonil-N'-fenilmetilamino)pentilamino]heksanolis;

2-[N-benziloksikarbonil-5-(N'-benziloksikarbonil-N'-fenilmetilamino)pentilamino]etanolis;

2-[N-benziloksikarbonil-8-(N'-benziloksikarbonil-N'-fenilmetilamino)oktilamino]etanolis;

5-[N-benziloksikarbonil-6-N'-benziloksikarbonil-N'-fenilmetilamino]heksilamino]pentanolis;

5 6-[N-benziloksikarbonil-3-(N'-benziloksikarbonil-N'-fenilmetilamino)propilamino]heksanolis;

3-[N-benziloksikarbonil-6-(N'-benziloksikarbonil-N'-fenilmetilamino)heksilamino]propanolis;

10 3-[N-benziloksikarbonil-4-(N'-benziloksikarbonil-N'-fenilmetilamino)butilamino]propanolis;

6-[N-izopropil-2-[N'-benziloksikarbonil-N'-(2-feniletil)-amino]etilamino]heksanolis;

Plonasluoksnė chromatograma (dichlormetanas: metanolis: amoniakas = 95:5:0,5) $R_f = 0,33$;

15 6-[N-benziloksikarbonil-4(N'-izopropil-N'-fenilmetilamino)butilamino]heksanolis

Plonasluoksnė chromatograma (dichlormetanas: metanolis: amoniakas = 95:5:0,5) $R_f = 0,42$;

20 2-[N-benziloksikarbonil-6-[N'-benziloksikarbonil-N'-[(4-fluorfenil)metil]amino]heksilamino]etanolis

Plonasluoksnė chromatograma (etilacetatas:heksanas = 60:40) $R_f = 0,35$;

2-[N-benziloksikarbonil-6-[N'-benziloksikarbonil-N'-[(4-metoksifenil)metil]amino]heksilamino]etanolis

25 Plonasluoksnė chromatograma (etilacetatas: heksanas = 50:50) $R_f = 0,2$;

2-[N-benziloksikarbonil-6-[N'-benziloksikarbonil-N'-[3,4-metilendioksifenil)metil]amino]heksilamino]etanolis

30 Plonasluoksnė chromatograma (etilacetatas:heksanas = 60:40) $R_f = 0,26$;

2-[N-benziloksikarbonil-6-[N'-benziloksikarbonil-N'-[(3-trifluormetilfenil)metil]amino]heksilamino]etanolis

Plonasluoksnė chromatograma (etilacetatas:heksanas = 50:50) $R_f = 0,25$;

35 2-[N-benziloksikarbonil-6-[N'-benziloksikarbonil-N'-[(4-metilsulfonilfenil)metil]amino]heksilamino]etanolis

Plonasluoksnė chromatograma (etilacetatas:heksanas =

90:10) $R_f = 0,36$.

10 pavyzdys

5 2-[N-benziloksikarbonil-6-(N'-benziloksikarbonil-N'-
fenilmetilamino)heksilamino]etilmetansulfonato gavimas
 0° temperatūroje į 2,6 mmol 2-[N-benziloksikarbonil-6-(N'-
 benziloksikarbonil-N'-fenilmetilamino)heksilamino]eta-
 nolio, gauto pagal 9 pavyzdį, dichlormetane (15 ml)
 10 tirpalą, turintį 0,44 ml (3,16 mmol) trietilamino,
 maišant palaipsniui supilama 3,16 mmol
 metansulfonilchlorido, ištirpinto 5 ml dichlormetane,
 tirpalas.

Pakėlus reakcijos mišinio temperatūrą iki kambario
 15 temperatūros, maišoma 5 val., po to mišinys supilamas į 5
 % vandenilio chlorido tirpalą (20 ml).

Atskyrus fazes, organinė fazė plaunama 5 % vandenilio
 chlorido tirpalu (10 ml) ir prisotintu natrio chlorido
 tirpalu (3x10 ml).

20 Po to organinė fazė džiovinama su dinatrio sulfatu,
 sausai išgarinama ir tokiu būdu gaunamas 2-[N-
 benziloksikarbonil-6-(N'-benziloksikarbonil-N'-fenil-
 metilamino)heksilamino]etil-metansulfonatas, naudojamas
 sekančio pavyzdžio reakcijoje.

25
 11 pavyzdys

Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[N-benziloksikarbonil-6-(N'-
benziloksikarbonil-N'-fenilmetilamino)heksilamino]etil]
 30 oksimas]

Į kalio tretbutilato (103 mg; 0,92 mmol) suspensiją
 bevandeniame tetrahidrofurane (5 ml) kambario
 temperatūroje, maišant, azoto atmosferoje sudedama 627 mg
 (0,84 mmol) eritromicino A (E)-9-O-oksimas, 220 mg (0,84
 35 mmol) 18-krauno-6-eterio ir 0,84 mmol 2-[N-
 benziloksikarbonil-6-(N'-benziloksikarbonil-N'-fenilme-
 tilamino)heksilamino]etilmetansulfonato, paruošto pagal

10 pavyzdį, tirpalas bevandeniame tetrahidrofurane (5 ml).

Reakcijos mišinys kambario temperatūroje maišomas 20 val., po to sumažintame slėgyje išgarinamas.

- 5 Nuosėdos surenkamos su etilacetatu (10 ml), ir taip gautas mišinys plaunamas prisotintu natrio chlorido tirpalu (10 ml).

Vandeninė fazė ekstrahuojama etilacetatu (2x10 ml), o surinktos organinės fazės džiovinamos su dinatrio sulfatu
10 ir išgarinamos sausai.

Taip gautas eritromicino A (E)-9-[O-[2-[N-benziloksi-karbonil-6-(N'-benziloksikarbonil-N'-fenilmetilamino)heksilamino]etil]oksimas] naudojamas sekančiose reakcijose. Plonasluoksne chromatograma (dichlormetanas:metanolis:

- 15 amoniakas = 90:9:1) $R_f = 0,58$;

Masė (tarptautinė klasifikacija) $(M+H)^+ = 1250$;

$^1\text{H-BMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [milijoninės dalys (m.d.)]:
7,38-7,10 (m, 15H, aromatiniai); 5,18-5,10 (m, 4H, 2 CH_2Ph); 3,30 (s, 3H, OCH_3); 2,26 (s, 6H, 2 NCH_3); 0,81 (t,
20 3H, CH_3CH_2).

Analogiškai gaunami junginiai:

Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[N-benziloksikarbonil-2-(N'-benziloksikarbonil-N'-fenilmetilamino)etilamino]etil]oksimas]

- 25 Plonasluoksne chromatograma (dichlormetanas:metanolis: amoniakas = 90:10:1) $R_f = 0,5$;

$^1\text{H-BMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (m.d.): 7,11-6,97 (m, 15H, aromatiniai); 5,18-4,97 (m, 4H, 2 CH_2Ph); 3,30 (s, 3H, OCH_3); 2,25 (s, 6H, 2 NCH_3); 0,82 (t, 3H, CH_3CH_2);

- 30 Eritromicino A (E)-9-[O-[6-[N-benziloksikarbonil-6-(N'-benziloksikarbonil-N'-fenilmetilamino)heksilamino]heksil]oksimas]

Plonasluoksne chromatograma (dichlormetanas:metanolis: amoniakas = 90:10:1) $R_f = 0,6$;

- 35 $^1\text{H-BMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (m. d.): 7,27-6,96 (m, 15H, aromatiniai); 5,05-4,92 (m, 4H, 2 CH_2Ph); 3,17 (s, 3H, OCH_3); 2,13 (s, 6H, 2 NCH_3); 0,70 (t, 3H, CH_3CH_2);

- Eritromicino A (E)-9-[O-[6-[N-benziloksikarbonil-3-(N'-benziloksikarbonil-N'-fenilmetilamino)propilamino]heksil]oksimas]
 plonasluksnė chromatograma (dichlormetanas:metanolis:amoniakas = 90:10:1) Rf = 0,65;
¹H-BMR (200 MHz, CDCl₃): δ (m. d.): 7,39-7,01 (m, 15H, aromatiniai); 5,17-5,02 (m, 4H, 2 CH₂Ph); 3,30 (s, 3H, OCH₃); 2,27 (s, 6H, 2 NCH₃); 0,82 (t, 3H, CH₃CH₂);
- 10 Eritromicino A (E)-9-[O-[6-[N-benziloksikarbonil-5-(N'-benziloksikarbonil-N'-fenilmetilamino)pentilamino]heksil]oksimas];
Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[N-benziloksikarbonil-8-(N'-benziloksikarbonil-N'-fenilmetilamino)oktilamino]etil]oksimas];
- 15 Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[N-benziloksikarbonil-5-(N'-benziloksikarbonil-N'-fenilmetilamino)pentilamino]etil]oksimas];
Eritromicino A (E)-9-[O-[5-[N-benziloksikarbonil-6-(N'-benziloksikarbonil-N'-fenilmetilamino)heksilamino]pentil]oksimas];
- 20 Eritromicino A (E)-9-[O-[3-[N-benziloksikarbonil-6-(N'-benziloksikarbonil-N'-fenilmetilamino)heksilamino]propil]oksimas];
Eritromicino A (E)-9-[O-[3-[N-benziloksikarbonil-4-(N'-benziloksikarbonil-N'-fenilmetilamino)butilamino]propil]oksimas];
- 25 Eritromicino A (E)-9-[O-[6-[N-benziloksikarbonil-2-(N'-benziloksikarbonil-N'-(2-feniletil)amino]etilamino]heksil]oksimas];
- 30 Lydymosi temperatūra 74-76°C;
 Masė (tarptautinė klasifikacija) (M+H)⁺ = 1172;
¹H-BMR (200 MHz, CDCl₃): δ (m. d.): 7,38-7,03 (m, 10H, aromatiniai); 5,13-5,03 (m, 2H, CH₂Ph); 3,29 (s, 3H, OCH₃); 2,25 (s, 6H, 2 NCH₃);
- 35 Eritromicino A (E)-9-[O-[6-[N-etil-6-(N'-etil-N'-fenilmetilamino)heksilamino]heksil]oksimas] (1 junginys)

Lydimosi temperatūra 80-82°C (acetonitrilas);

Masė (tarptautinė klasifikacija) $(M+H)^+ = 1094$;

^{13}C -BMR (50 MHz, CDCl_3): δ (m. d.): 175,20; 171,35; 140,06; 128,86; 128,07; 126,62; 102,96; 96,27; 53,54;

- 5 Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[N-etil-6-[N'-etil-N'-(2-feniletil)amin]heksilamino]etil]oksimas] 2(junginys)

Plonasluoksni chromatograma (chloroformas:heksanas: trietilaminas = 45:45:10) $R_f = 0,2$;

Masė (tarptautinė klasifikacija) $(M+H)^+ = 1052$;

- 10 ^1H -BMR (200 MHz, CDCl_3): δ (m. d.): 7,26-7,04 (m, 5H, aromatiniai); 3,22 (s, 3H, OCH_3); 2,20 (s, 6H, 2 NCH_3); 0,79 (t, 3H, CH_3CH_2);

Eritromicino A (E)-9-[O-[6-[N-benziloksikarbonil-4-(N'-izopropil-N'-fenilmetilamino)butilamino]heksil]oksimas]

- 15 Lydimosi temperatūra 75-77°C;

^1H -BMR (200 MHz, CDCl_3): δ (m. d.): 7,47-7,12 (m, 10H, aromatiniai); 5,18-4,97 (m, 4H, 2 CH_2Ph); 3,30 (s, 3H, OCH_3); 2,25 (s, 6H, 2 NCH_3); 0,82 (t, 3H, CH_3CH_2);

Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[N-benziloksikarbonil-6-[N'-benziloksikarbonil-N'-[(4-fluorfenil)metil]amino]heksilamino]etil]oksimas]

- 20 Plonasluoksni chromatograma (dichlormetanas:metanolis: amoniakas = 90:10:1) $R_f = 0,62$;

^1H -BMR (200 MHz, CDCl_3): δ (m. d.): 7,38-6,88 (m, 15H, aromatiniai); 5,17-5,03 (m, 2H, CH_2Ph); 3,29 (s, 3H, OCH_3); 2,26 (s, 6H, 2 NCH_3); 0,81 (t, 3H, CH_3CH_2);

Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[N-benziloksikarbonil-6-[N'-benziloksikarbonil-N'-[(4-metoksifenil)metil]amino]heksilamino]etil]oksimas]

- 30 Plonasluoksni chromatograma (dichlormetanas:metanolis: amoniakas = 45:45:10) $R_f = 0,3$;

^1H -BMR (200 MHz, CDCl_3): δ (m. d.): 7,40-7,23 (m, 10H, 2 PhCH_2O); 7,20-6,75 (m, 4H, PhOCH_3); 5,52-5,17 (m, 4H, 2 CH_2Ph); 3,77 (s, 3H, PhOCH_3); 3,29 (s, 3H, OCH_3); 2,25 (s, 6H, 2 NCH_3); 0,82 (t, 3H, CH_3CH_2);

- 35 Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[N-benziloksikarbonil-6-[N'-

benziloksikarbonil-N'-[(3,4-metilendioksifenil)metil]amino)heksilaminoetiloksimas]

Plonasluoksne chromatograma (dichlormetanas:metanolis:amoniakas = 95:5:0,5) Rf = 0,31;

- 5 ^1H -BMR (200 MHz, CDCl_3): δ (m.d.): 7,38-7,22 (m, 10H, 2 PhCH_2O); 6,78-6,55 (m, 3H, aromatiniai); 5,90 (s, 2H, OCH_2O); 5,15-5,02 (m, 4H, 2 CH_2Ph); 3,29 (s, 3H, OCH_3); 2,26 (s, 6H, 2 NCH_3); 0,82 (t, 3H, CH_3CH_2);

- 10 Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[N-benziloksikarbonil-6-[N'-benziloksikarbonil-N'-[(3-trifluormetilfenil)metil]amino)heksilaminoetiloksimas]

Plonasluoksne chromatograma (dichlormetanas:metanolis:amoniakas = 90:10:1) Rf = 0,65;

- 15 ^1H -BMR (200 MHz, CDCl_3): δ (m.d.): 7,54-7,15 (m, 14H, aromatiniai); 5,20-5,03 (m, 4H, 2 CH_2Ph); 3,30 (s, 3H, OCH_3); 2,26 (s, 6H, 2 NCH_3); 0,82 (t, 3H, CH_3CH_2);

Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[N-benziloksikarbonil-6-[N'-benziloksikarbonil-N'-[(4-metilsulfonilfenil)metil]amino)heksilaminoetiloksimas]

- 20 Plonasluoksne chromatograma (dichlormetanas:metanolis:amoniakas = 95:5:0,5) Rf = 0,5;

- ^1H -BMR (200 MHz, CDCl_3): δ (m.d.): 7,90-7,79 (m, 4H, PhSO_2CH_3); 7,48-7,15 (m, 10H, 2 PhCH_2O); 5,19-5,03 (m, 4H, 2 CH_2Ph); 3,30 (s, 3H, OCH_3); 3,02 (s, 3H, CH_3SO_2); 2,27 (s, 6H, 2 NCH_3); 0,82 (t, 3H, CH_3CH_2);

Eritromicino A (E)-9-O-[4-[N-izopropil-4-(N'-izopropil)-N'-fenilmetilamino)butilamino]butiloksimas] (3 junginys)

Lydimosi temperatūra 83-85°C (heksanas);

Masė (tarptautinė klasifikacija) $(\text{M}+\text{H})^+ = 1066$;

- 30 ^1H -BMR (200 MHz, CDCl_3): δ (m.d.): 7,37-7,10 (m, 5H, aromatiniai); 3,50 (s, 2H, CH_2Ph); 3,30 (s, 3H, OCH_3); 2,26 (s, 6H, 2 NCH_3); 0,82 (t, 3H, CH_3CH_2);

12 pavyzdys

35

Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-fenilmetilamino)heksilamino)etiloksimas] gavimas (4 junginys)

- I eritromicino A (E)-9-[O-[2-[N-benziloksikarbonil-6-(N'-benziloksikarbonil-N'-fenilmetilamino)heksilamino]etil]oksimo] (5,9 mmol), gauto pagal 11 pavyzdį, 150 ml etanolio tirpalą pridedama paladžio ant aktyvuotos anglies (10 %, 750 mg).
- Taip paruoštas mišinys patalpinamas į Parro hidrogenatorių, užpildytą vandeniliu (1 baras; 0,1 N/m²), ir maišomas kambario temperatūroje.
- Praėjus 7 val., katalizatorius nufiltruojamas ir alkoholinis tirpalas sausai išgarinamas.
- Tokiu būdu gautas eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-(fenilmetilamino)heksilamino]etil]oksimas valomas chromatografiškai ant silikagelio (eliuentas dichlorometanas:metanolis:amoniakas = 90:10:1).
- Masė (tarptautinė klasifikacija) (M+H)⁺ = 982;
¹³C-BMR (50 MHz, CDCl₃): δ (m. d.): 140,48; 128,39; 128,11; 126,88.
- Analogiškai gaunami sekantys junginiai:
- Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[2-(fenilmetilamino)etilamino]etil]oksimas (5 junginys)
- ¹³C-BMR (50 MHz, CDCl₃): δ (m.d.): 176,51; 172,36; 140,96; 129,08; 128,95; 127,67; 103,84; 96,86; 53,35;
- Eritromicino A (E)-9-[O-[6-[6-(fenilmetilamino)heksilamino]heksil]oksimas (6 junginys)
- Masė (tarptautinė klasifikacija) (M+H)⁺ = 1038;
¹³C-BMR (50 MHz, CDCl₃): δ (m.d.): 175,24; 171,31; 140,33; 128,37; 128,13; 126,89; 102,92; 96,27; 54,01;
- Eritromicino A (E)-9-[O-[6-[3-(fenilmetilamino)propilamino]heksil]oksimas (7 junginys)
- Masė (tarptautinė klasifikacija) (M+H)⁺ = 995;
¹³C-BMR (50 MHz, CDCl₃): δ (m.d.): 175,15; 171,37; 140,41; 128,38; 128,09; 126,89; 102,92; 96,27; 54,04;
- Eritromicino A (E)-9-[O-[6-[5-(fenilmetilamino)pentilamino]heksil]oksimas (8 junginys)

^1H -BMR (200 MHz, CDCl_3): δ (m.d): 7,35-7,15 (m, 5H, aromatiniai); 3,75 (s, 2H, CH_2Ph); 2,25 (s, 6H, 2 NCH_3); 0,81 (t, 3H, CH_3CH_2);

5 Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[8-(fenilmetilamino)okti-lamino]etil]oksimas (9 junginys)

^1H -BMR (200 MHz, CDCl_3): δ (m.d): 7,40-7,15 (m, 5H, aromatiniai); 3,75 (s, 2H, CH_2Ph); 3,29 (s, 3H, OCH_3); 2,25 (s, 6H, 2 NCH_3); 0,82 (t, 3H, CH_3CH_2);

10 Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[5-(fenilmetilamino)pentilamino]etil]oksimas (10 junginys)

^{13}C -BMR (50 MHz, CDCl_3): δ (m.d): 174,96; 172,00; 140,31; 128,39; 128,14; 126,93; 103,16; 96,20; 53,98;

Eritromicino A (E)-9-[O-[5-[6-(fenilmetilamino)heksilamino]pentil]oksimas (11 junginys)

15 ^{13}C -BMR (50 MHz, CDCl_3): δ (m.d): 175,24; 171,24; 140,41; 128,39; 128,13; 126,88; 102,97; 96,28; 54,06;

Eritromicino A (E)-9-[O-[3-[6-(fenilmetilamino)heksilamino]propil]oksimas (12 junginys)

20 ^{13}C -BMR (50 MHz, CDCl_3): δ (m.d): 175,23; 171,46; 140,45; 128,39; 128,13; 126,88; 102,99; 96,29; 50,06;

Eritromicino A (E)-9-[O-[3-[4-(fenilmetilamino)butilamino]propil]oksimas (13 junginys)

^{13}C -BMR (50 MHz, CDCl_3): δ (m.d): 175,22; 171,45; 140,35; 128,39; 128,13; 126,90; 102,98; 96,26; 53,94;

25 Eritromicino A (E)-9-[O-[6-[N-izopropil-2-(2-feniletilamino)etilaminolheksil]oksimas (14 junginys)

Lydimosi temperatūra 93-95°C;

Masė (tarptautinė klasifikacija) $(\text{M}+\text{H})^+ = 1038$;

30 ^{13}C -BMR (50 MHz, CDCl_3): δ (m.d): 174,92; 170,96; 139,71; 128,42; 128,10; 125,79; 102,62; 95,94; 50,93;

Eritromicino A (E)-9-[O-[6-[4-(N-izopropil-fenilmetilamino)butilaminolheksil]oksimas (15 junginys)

Lydimosi temperatūra 78-80°C;

Masė (tarptautinė klasifikacija) $(\text{M}+\text{H})^+ = 1052$;

35 ^{13}C -BMR (50 MHz, CDCl_3): δ (m.d): 175,47; 171,30; 140,95; 128,61; 128,02; 126,70; 116,87; 102,94; 53,94;

Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(4-fluorfenil) metil-aminol]heksilamino]etil]oksimas (16 junginys)

Masė (tarptautinė klasifikacija) $(M+H)^+ = 999,5$;

^{13}C -BMR (50 MHz, CDCl_3): δ (m.d): 161,88; 136,06; 129,65;

5 115,14;

Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(4-metoksifenil)metil-aminol]heksilamino]etil]oksimas (17 junginys)

Masė (tarptautinė klasifikacija) $(M+H)^+ = 1011$;

^{13}C -BMR (50 MHz, CDCl_3): δ (m.d): 158,57; 132,58; 129,31;

10 113,76;

Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(3,4-metilendioksifenil)metilamino]heksilamino]etil]oksimas (18 junginys)

Masė (tarptautinė klasifikacija) $(M+H)^+ = 1025$;

^{13}C -BMR (50 MHz, CDCl_3): δ (m.d): 147,65; 146,44; 134,39;

15 121,18; 108,66; 108,06;

Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(3-trifluormetilfenil)metilamino]heksilamino]etil]oksimas (19 junginys)

Masė (tarptautinė klasifikacija) $(M+H)^+ = 1050$;

^{13}C -BMR (50 MHz, CDCl_3): δ (m.d): 141,57; 131,40; 130,63;

20 128,76; 124,22; 124,72; 123,56;

Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(4-metilsulfonilfenil)metilamino]heksilamino]etil]oksimas (20 junginys)

Masė (tarptautinė klasifikacija) $(M+H)^+ = 1059$;

^{13}C -BMR (50 MHz, CDCl_3): δ (m.d): 147,23; 138,97; 128,79;

25 127,49.

13 pavyzdys

N-benziloksikarbonil-6-aminoheksanolio gavimas

30 0°C temperatūroje į mišinį, susidedantį iš 6-aminoheksanolio (25 g; 0,21 mol) etilacetato (250 ml) ir vandens (200 ml), palaipsniui ir vienu metu, maišant supilama benzilchloroformiatas (50 % toluene; 84,8 ml; 0,256 mol) etilacetate (171 ml) ir 1 N (256 ml) natrio
35 hidroksido tirpalas.

Reakcijos mišinio (pH 9) temperatūra pakeliama iki kambario temperatūros ir maišoma 5 val.

Atskyrus fazes, vandeninė fazė plaunama etilacetatu (200 ml).

- 5 Po to surinktos organinės fazės plaunamos prisotintu natrio chlorido tirpalu (150 ml), džiovinamos su dinatrio sulfatu ir sausai išgarinamos.

Nuosėdos surenkamos su etilacetatu (300 ml), o susidaręs precipitatas filtruojamas ir džiovinamas vakuume 50°C
10 temperatūroje, gaunant 44,5 g N-benziloksikarbonil-6-aminoheksanolio.

Išdymosi temperatūra 80-82°C.

14 pavyzdys

15

N-benziloksikarbonil-6-amino-heksanolio gavimas

- I 40 g (0,159 mol) N-benziloksikarbonil-6-aminoheksanolio, gauto pagal 13 pavyzdį, tirpalą dichlormetane (600 ml), turintį 0,248 g (1,6 mmol) laisvo radikalo
20 2,2,6,6-tetrametilpiperidinoksi (TEMPO), supilamas 1,89 g (16 mmol) kalio bromido tirpalas vandenyje (31 ml).

- I reakcijos mišinį 10°C temperatūroje, maišant, palaipsniui supilamas natrio oksochlorido tirpalas (215 ml), gautas sumaišant 7 % (240 ml) natrio oksochlorido
25 tirpalą su natrio-vandenilio karbonatu (4,22 g) ir 5 % vandenilio chloridu (5 ml), kad nusistatytų pH 8,7.

Sudėjus reagentus, atskyrus fazes, organinė fazė plaunama dichlormetanu (2x200 ml), džiovinama su dinatrio sulfatu ir sausai išgarinama.

- 30 Tokiu būdu gaunama 39,45 g aliejaus pavidalo N-benziloksikarbonil-6-amino-heksanolio.

Plonasluoksnė chromatograma (etilacetatas:heksanas = 1:1)
Rf = 0,41.

- 35 15 pavyzdys

2-[6-(benziloksikarbonilamino)heksilamino]etanolio gavimas

Mišinys etanolyje (250 ml), susidedantis iš 35 g (0,14 mol) N-benziloksikarbonil-6-amino-heksanalio ir 51,3 g (0,84 mol) 2-aminoetanolio, esant molekuliniam tinkleliui (3 Å), maišomas 2 val. kambario temperatūroje.

- 5 Po to reakcijos mišinys filtruojamas per celitą ir į gautą tirpalą pridedama 6,33 g (0,168 mol) natrio borohidrido.

Po 4 val. maišymo kambario temperatūroje reakcijos tirpiklis išgarinamas vakuume, o nuosėdos surenkamos
10 vandenyje (500 ml) ir etilacetate (500 ml).

Atskyrus fazes, vandeninė fazė vėliau ekstrahuojama etilacetatu (200 ml).

Surinktos organinės fazės plaunamos prisotintu natrio chlorido tirpalu (250 ml), džiovinamos su dinatrio sulfatu
15 ir išgarinamos sausai, tokiu būdu gaunant 38,36 g 2-[6-(benziloksikarbonilamino)heksilamino]etanolio.

Plonasluoksnė chromatograma (etilacetatas:metanolis: amoniakas = 10:2:1) $R_f = 0,4$.

20 16 pavyzdys

2-[N-benziloksikarbonil-6-(benziloksikarbonilamino)heksilamino]etanolio gavimas

Analogiškai, kaip aprašyta 9 pavyzdyje, naudojant 2-[6-(benziloksikarbonilamino)heksilamino]etanolį (38,3 g; 0,13 mol), gautą pagal 15 pavyzdį, gaunamas aliejaus pavidalo 2-[N-benziloksikarbonil-6-(benziloksikarbonilamino)heksilamino]etanolis.

Plonasluoksnė chromatograma (etilacetatas:heksanas =
30 65:35) $R_f = 0,45$.

17 pavyzdys

2-[N-benziloksikarbonil-6-(benziloksikarbonilamino)heksilamino]etil-metansulfonato gavimas

35 Analogiškai, kaip aprašyta 10 pavyzdyje, naudojant 2-[N-benziloksikarbonil-6-(benziloksikarbonilamino)heksilami-

noletanolį (20 g; 47,8 mmol), gautą pagal 16 pavyzdį, gaunama 24,35 g aliejaus pavidalo 2-[N-benziloksikarbonil-6-(benziloksikarbonilamino)heksilamino]etil-metansulfonato, naudojamo sekančiose reakcijose.

5

18 pavyzdys

Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[N-benziloksikarbonil-6-(benziloksikarbonilamino)heksilamino]etil]oksimo] gavimas

- 10 Analogiškai, kaip aprašyta 11 pavyzdyje, naudojant 2-[N-benziloksikarbonil-6-(benziloksikarbonilamino)heksilamino]etil-metansulfonatą (24,25; 47,8 mmol), gautą pagal 17 pavyzdį, po chromatografijos ant silikagelio (eliuentas dichlormetanas: metanolis: amoniakas = 95:5:0,5) gaunama
- 15 36,1 g eritromicino A (E)-9-[O-[2-[N-benziloksikarbonil-6-(benziloksikarbonilamino)heksilamino]etil]oksimo].

Plonasluoksnė chromatograma (dichlormetanas:metanolis: amoniakas = 85:15:1,5) $R_f = 0,5$.

- ^1H -BMR (200 MHz, CDCl_3): δ (m. d.): 7,39-7,22 (m, 10H, aromatiniai); 5,14-5,05 (m, 4H, 2 CH_2Ph); 3,29 (s, 3H, OCH₃); 2,25 (s, 6H, 2 NCH₃); 0,80 (t, 3H, CH_3CH_2);
- 20

19 pavyzdys

- 25 Eritromicino A (E)-9-[O-[2-(6-amino-heksilamino)etil]oksimo] gavimas

Analogiškai, kaip aprašyta 12 pavyzdyje, naudojant eritromicino A (E)-9-[O-[2-[N-benziloksikarbonil-6-(benziloksikarbonilamino)heksilamino]etil]oksimą], gautą pagal 18 pavyzdį bei valytą chromatografiškai ant silikagelio (eliuentas dichlormetanas: metanolis: amoniakas = 85:15:1,5), gaunamas eritromicino A (E)-9-[O-[2-(6-aminoheksilamino)etil]oksimas].

- Plonasluoksnė chromatograma (dichlormetanas:metanolis: amoniakas = 85:15:1,5) $R_f = 0,2$;
- 35

^{13}C -BMR (50 MHz, CDCl_3): δ (m.d): 175,18; 171,26; 102,96; 96,28.

20 pavyzdys

Eritromicino A (E) -9-[O-[2-[6-[(2-trifluormetilfenil)-
5 metilamino]heksilamino]etil]oksimo] gavimas (21 junginys)
Į eritromicino A (E) -9-[O-[2-(6-aminoheksilamino)etil]-
oksimo] (2 g; 2,24 mmol), gauto pagal 19 pavyzdį, 50 ml
etanolio tirpalą, kambario temperatūroje, maišant
sudedama 0,4 g 2-trifluormetilbenzaldehido ir 4,5 g
10 molekulinio tinklelio (3 Å).
Po 2 val. molekulinis tinklelis nufiltruojamas ir į gautą
tirpalą pridedame paladžio ant aktyvuotos anglies (10 %;
0,2 g).
Reakcijos mišinys patalpinamas į Parro hidrogenatorių,
15 užpildytą vandeniliu (1 baras; 0,1 N/m²).
Po valandos, pasibaigus hidrinimo reakcijai,
katalizatorius nufiltruojamas, o tirpiklis išgarinamas.
Nuosėdos valomos chromatografiškai ant silikagelio
(eliuentas dichlormetanas: metanolis: amoniakas =
20 95:5:0,5), tokiu būdu gaunant eritromicino A (E)-9-[O-
[2-[6-[(2-trifluormetilfenil)metilamino]heksilamino]-
etil]oksimą] (2 g).
Masė (tarptautinė klasifikacija) (M+H)⁺ = 1050;
¹³C-BMR (50 MHz, CDCl₃): δ (m.d): 139,14; 131,88; 130,38;
25 127,58; 128,81; 125,82.

Analogiškai gaunami sekantys junginiai:

Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-(3-piridilmetilamino)hek-
silamino]etil]oksimas] (22 junginys)
30 Masė (tarptautinė klasifikacija) (M+H)⁺ = 982;
¹³C-BMR (50 MHz, CDCl₃): δ (m.d): 149,66; 148,39; 135,81;
123,40;
Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(4-trifluormetilfenil)-
metilamino]heksilamino]etil]oksimas] (23 junginys)
35 Masė (tarptautinė klasifikacija) (M+H)⁺ = 1050;
¹³C-BMR (50 MHz, CDCl₃): δ (m.d): 144,73; 128,23; 125,25;
124,26.

Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(2-hidroksifenil)metil-aminolheksilamino]etil]oksimas] (24 junginys)

Masė (tarptautinė klasifikacija) $(M+H)^+ = 997$;

^{13}C -BMR (50 MHz, CDCl_3): δ (m.d): 158,37; 128,60; 128,19;
5 122,54; 118,88; 116,32;

Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(3-hidroksifenil)metil-aminolheksilamino]etil]oksimas] (25 junginys)

Masė (tarptautinė klasifikacija) $(M+H)^+ = 997$;

^{13}C -BMR (50 MHz, CDCl_3): δ (m.d): 157,28; 140,46; 129,56;
10 119,70; 115,55; 114,89;

Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(4-n-butoksifenil)metil-aminolheksilamino]etil]oksimas] (26 junginys)

Masė (tarptautinė klasifikacija) $(M+H)^+ = 1053$;

^{13}C -BMR (50 MHz, CDCl_3): δ (m.d): 158,27; 131,65; 129,40;
15 114,40;

Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(3-feniloksifenil)metil-aminolheksilamino]etil]oksimas] (27 junginys)

Masė (tarptautinė klasifikacija) $(M+H)^+ = 1073$;

^{13}C -BMR (50 MHz, CDCl_3): δ (m.d): 157,32; 157,28; 142,69;
20 129,72; 129,64; 123,16; 122,91; 118,84; 118,52; 117,29;

Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(4-hidroksifenil)metil-aminolheksilamino]etil]oksimas] (28 junginys)

Masė (tarptautinė klasifikacija) $(M+H)^+ = 997$;

^{13}C -BMR (50 MHz, CDCl_3): δ (m.d): 156,49; 130,00; 128,87;
25 115,88;

Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(4-feniloksifenil)metil-aminolheksilamino]etil]oksimas] (29 junginys)

Masė (tarptautinė klasifikacija) $(M+H)^+ = 1073$;

^{13}C -BMR (50 MHz, CDCl_3): δ (m.d): 157,43; 156,05; 135,43;
30 129,69; 129,49; 123,07; 118,92; 118,72; 118,67;

Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(bifenil-4-il)metilami-
nolheksilamino]etil]oksimas] (30 junginys)

Masė (tarptautinė klasifikacija) $(M+H)^+ = 1057$;

^{13}C -BMR (50 MHz, CDCl_3): δ (m.d): 140,94; 139,86; 139,40;
35 128,74; 128,58; 127,13; 127,03;

Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(2-furilmetilamino)heksilamino]etil]oksimas] (31 junginys)

Masė (tarptautinė klasifikacija) $(M+H)^+ = 971$;

^{13}C -BMR (50 MHz, CDCl_3): δ (m.d): 153,92; 141,73; 110,08;

5 106,81;

21 pavyzdys

10 Eritromicino A (E)-9-[O[2-[6-[(3,5-dichlor-2-hidroksifenil)metilamino]heksilamino]etil]oksimo] gavimas (32 junginys)

Į eritromicino A (E)-9-[O-[2-(6-amino-heksilamino)etil]-oksimo] (2,5 g; 2,8 mmol), gauto pagal 19 pavyzdį, bevandenio etanolio tirpalą (100 ml) pridedama 6 g
15 molekulinio tinklelio (3 Å) ir 0,535 g (2,8 mmol) 3,5-dichlor-2-hidroksibenzaldehido.

Reakcijos mišinys kambario temperatūroje maišomas 2 val., po to molekulinis tinklelis nufiltruojamas ir į gautą tirpalą dalimis pridedama 0,106 g (2,89 mmol) natrio borohidrido.
20

Po 3 val. maišymo tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, o nuosėdos valomos chromatografiškai ant silikagelio (eliuentas dichlormetanas: metanolis: amoniakas = 85:15:1,5), tokiu būdu gaunant eritromicino A
25 (E)-9-[O-[2-[6-[(3,5-dichlor-2-hidroksifenil)metilamino]-heksilamino]etil]oksimą] (2,2 g).

Masė (tarptautinė klasifikacija) $(M+H)^+ = 1066$;

^{13}C -BMR (50 MHz, CDCl_3): δ (m.d): 153,43; 128,43; 126,42; 124,41; 122,91; 121,61.

30 Analogiškai gaunami sekantys junginiai:

Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(2-nitrofenil) metilamino]heksilamino]etil]oksimas] (33 junginys)

Masė (tarptautinė klasifikacija) $(M+H)^+ = 1027$;

35 ^{13}C -BMR (50 MHz, CDCl_3): δ (m.d): 149,14; 135,79; 133,13; 131,26; 127,87; 124,70;

Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(3-nitrofenil)metilamino]heksilamino]etil]oksimas] (34 junginys)

Masė (tarptautinė klasifikacija) $(M+H)^+ = 1027$;

^{13}C -BMR (50 MHz, CDCl_3): δ (m.d): 148,37; 142,87; 134,17;

5 129,22; 122,81; 121,96;

Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(4-nitrofenil)metilamino]heksilamino]etil]oksimas] (35 junginys)

Masė (tarptautinė klasifikacija) $(M+H)^+ = 1027$;

^{13}C -BMR (50 MHz, CDCl_3): δ (m.d): 148,41; 147,00; 128,59;

10 123,60;

Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(4-hidroksi-3-nitrofenil)metilamino]heksilamino]etil]oksimas] (36 junginys)

Masė (tarptautinė klasifikacija) $(M+H)^+ = 1043$;

^{13}C -BMR (50 MHz, CDCl_3): δ (m.d): 157,29; 137,40; 134,05;

15 128,01; 125,23; 121,70;

Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-[(3-hidroksi-4-nitrofenil)metilamino]heksilamino]etil]oksimas] (37 junginys)

Masė (tarptautinė klasifikacija) $(M+H)^+ = 1043$;

^{13}C -BMR (50 MHz, CDCl_3): δ (m.d): 155,50; 151,98; 132,51;

20 125,13; 119,67; 118,59;

22 pavyzdys

Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[N-metil-6-(N'-metil-N'-fenilmetilamino)heksilamino]etil]oksimo] gavimas (38 junginys)

25 Į eritromicino A (E)-9-[O-[2-[6-(fenilmetilamino)heksilamino]etil]oksimo] (2 g; 2 mmol), gauto pagal 12 pavyzdį, tirpalą, paruoštą etanolis:vanduo = 1:1 mišinyje (20 ml), kambario temperatūroje, maišant pridedama vandeninio 37 %
30 formaldehido (2 ml; 26,6 mmol) tirpalo ir paladžio ant aktyvuotos anglies (10 %; 0,82 g).

Reakcijos mišinys patalpinamas į Parro hidrogenatorių, užpildytą vandeniliu (1 baras; 0,1 N/m²).

Praėjus 2 val., reakcijos mišinys filtruojamas, kad
35 pašalinti katalizatorių, o gautas tirpalas sausai išgarinamas. Nuosėdos valomos chromatografiškai ant

silikagelio (eliuentas dichlormetanas: metanolis: amoniakas = 90:10:1), gaunant eritromicino A (E)-9-[O-[2-[N-metil-6-(N'-metil-N'-fenilmetilamino)heksilamino]etil]-oksimą] (1,8 g).

5 Masė (tarptautinė klasifikacija) $(M+H)^+ = 1009$;

^{13}C -BMR (50 MHz, CDCl_3): δ (m.d): 139,20; 129,04; 128,17; 126,86.

Analogiškai gaunamas kitas junginys:

10 Eritromicino A (E)-9-[O-[2-[N-metil-6-[N'-metil-N'-(4-trifluormetilfenil)metilamino]heksilamino]etil]oksimas]
(39 junginys)

Masė (tarptautinė klasifikacija) $(M+H)^+ = 1078$;

^{13}C -BMR (50 MHz, CDCl_3): δ (m.d): 143,65; 129,12; 129,03; 125,10; 124,29.

15

23 pavyzdys

Farmakologinis aktyvumas

a) Antibakterinis aktyvumas *in vitro*

20 Minimalios inhibicijos koncentracijos (MIK)
gramteigiamų ir gramneigiamų bakterijų atžvilgiu
nustatomos mikrometodu, naudojant laipsnišką
buljono praskiedimą dubliuotose serijose [National
Committee for Clinical Laboratory Standards, 1990;
25 Methods for dilution antimicrobial susceptibility
tests for bacteria that grow aerobically; Approved
standards M7-A2-NCCLS, Villanova, Pa.], kultūriniu
terpe naudojant Mueller Hinton Buljoną (MHB).
Reiklių bakterijų atveju į terpę pridedama 5 %
30 arklio serumo (*Streptococcus pneumoniae* ir *Strep-*
tococcus pyrogenes). Kaip palyginamieji makrolidai
naudojami roksitromicinas ir klaritromicinas [The
Merck Index, XI Ed., No.8253 ir 2340, atitinka-
mai]. MIK, išreikšta $\mu\text{g/ml}$, nustatoma inkubuojant
35 mikroplokšteles 18 val. 37°C temperatūroje,

užfiksuojant žemiausią antibiotiko koncentraciją, kuri stabdo bakterijų augimą.

b) Antibakterinis aktyvumas *in vivo*

- 5 Tiriamų (I) formulės junginių terapinis aktyvumas, išreiškiamas profilaktinės dozės (PD_{50}) vidurkiu, nustatomas, sukeliant pelėms eksperimentinę plaučių infekciją, indukuojamą *Streptococcus pyogenes* C 203. Buvo naudojamos Charles River albinosinės pelės (CD 1 linija), 23-25 g svorio, suskirstytos narvuose į grupes po 6 ir normaliai šertos standartiniu maistu ir girdytos vandeniu *ad libitum*. Kiekvienai pelei po 10 anestezijos (etileterio ir chloroformo mišinys) į nosį buvo skiriama *S. pyogenes* C 203 suspensija triptozės buljone (0,05 ml) (atitinka apie 10^8 UFC). 15 Tiriamieji junginiai buvo skiriami į pilvo ertmę vienkartinė 0,2 % Tvino suspensijos doze 24 val. prieš arba 1 val po infekcijos pradžios. Pelių mirtingumas buvo stebimas 10 dienų nuo infekcijos pradžios. 20 PD_{50} , išreikšta mg/kg, išskaičiuojama analizuojant mėginius.

Kai kuriems (I) formulės junginių pavyzdžiams toliau yra pateikiamos antimikrobinio aktyvumo reikšmės: *in vitro* prieš gramteigiamus mikroorganizmus - 1 lentelė, *in vitro* 25 prieš gramneigiamus mikroorganizmus - 2 lentelė ir *in vivo* - 3 lentelė.

1 lentelė

- 2, 4-12, 16-19, 21, 23-38 junginių ir kontrolinių 30 roksitromicino ir klaritromicino junginių antibakterinis aktyvumas prieš gramteigiamus - *Streptococcus pneumoniae* BS 3, *Streptococcus pneumoniae* BS 4, *Streptococcus pyogenes* A 26, *Streptococcus pyogenes* C 203, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 ir *Staphylococcus aureus* PV 14 - *in* 35 *vitro*, išreikštas minimalia inhibicijos koncentracija MIK ($\mu\text{g/ml}$)

	MIK (μ g)					
Jungi- nys	<u>S.pneu- moniae</u> BS 3	<u>S.pneu- moniae</u> BS 4	<u>S.pyo- genes</u> A 26	<u>S.pyo- genes</u> C 203	<u>E. fae- calis</u> ATCC 29212	<u>S. aureus</u> PV 14
a	b	c	d	e	f	g
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

a	b	c	d	e	f	g
37	0,0312	0,0312	0,0312	0,0039	8	0,5
38	0,0078	0,0039	0,0156	0,0078	8	0,5
Roksitro- micinas	0,0312	0,0625	0,0625	0,0625	4	1
Klaritro- micinas	0,0078	0,0156	0,0078	0,0078	1	0,25

Aukščiau pateikti duomenys aiškiai rodo, jog (I) formulės junginiai, šio išradimo objektas, pasižymi antibakteriniu aktyvumu, iš esmės prilyginamu klaritromicino ir roksitromicino aktyvumui prieš gramteigiamus mikroorganizmus.

2 lentelė

2, 4-12, 16-19, 21, 23-38 junginių ir kontrolinių roksitromicino ir klaritromicino junginių antibakterinis aktyvumas prieš gramneigiamus mikroorganizmus - *Escherichia coli* ATCC 25922 ir *Klebsiella pneumoniae* ZC2- *in vitro*, išreikštas minimalia inhibicijos koncentracija MIK ($\mu\text{g/ml}$)

Junginys	MIK ($\mu\text{g/ml}$)	
	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>K. pneumoniae</i> ZC 2
a	b	c
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

a	b	c
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
Roksitromicinas	28	256
Klaritromicinas	64	128

(I) formulės junginių antimikrobinis aktyvumas prieš gramneigiamus mikroorganizmus - Escherichia coli ir Klebsiella pneumoniae - yra žymiai aukštesnis negu abiejų kontrolinių junginių.

3 lentelė

4, 10, 16-19, 21, 23, 26-27, 29-30, 33-35 ir 38 junginių ir kontrolinių roksitromicino ir klaritromicino junginių antibakterinis aktyvumas *in vitro*, išreikštas profilaktinės dozės PD₅₀ (mg/kg) vidurkiu, 24 val. prieš

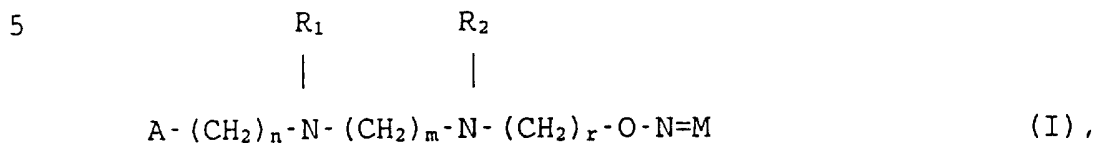
ir 1 val po pelių eksperimentinės plaučių infekcijos, indukuotos *Streptococcus pyogenes* C 203.

Junginys	PD ₅₀ (mg/kg)	
	Plaučių infekcija (<i>S.pyogenes</i> C 203)	
	1 val po infekcijos	24 val. prieš infekciją
a	b	c
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	11,8	11,8
Roksitromicinas	0,9	>25
Klaritromicinas	3,25	>50

- 5 (I) formulės junginiai yra aktyvūs *in vivo*, o jų aktyvumo pobūdis rodo, jog minėti junginiai pasižymi ilgesniu veikimo periodu ir ilgesniu eliminavimosi iš audinių pusperiodžiu, negu abu kontroliniai junginiai.

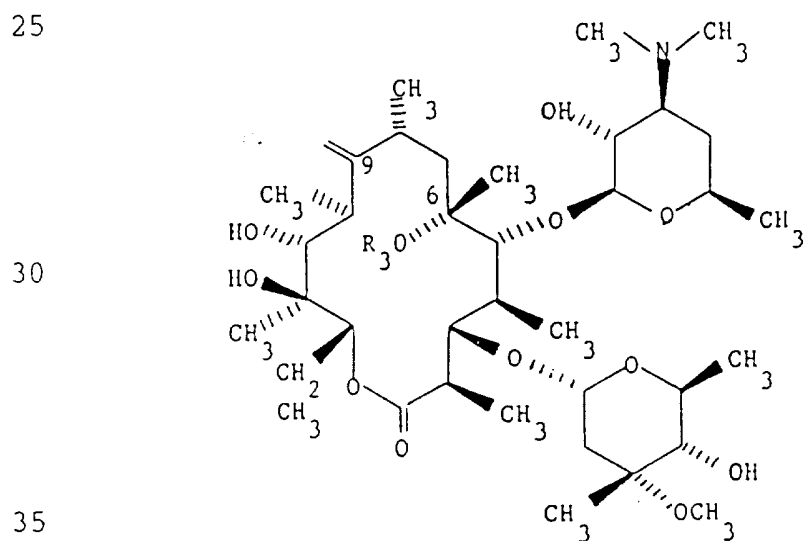
IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, kurio formulė



kurioje

- 10 A yra fenilo grupė ar heterociklas su 5 ar 6 nariais, turinčiais 1 ar daugiau heteroatomų, atrinktų iš azoto, deguonies ir sieros, su nebūtinai pakeistomis 1-3 grupėmis, vienodomis ar skirtingomis, atrinktomis tarp nešakotų arba šakotų C₁-C₄ alkil- arba
- 15 alkoksigrupių, C₁-C₂ alkilendioksigrupių, C₁-C₄ alkilsulfonilgrupių, fenil-, fenoksi-, hidroksi-, karboksi-, nitro-, halogeno ir trifluormetilgrupių;
- R₁ ir R₂, vienodi ar skirtingi, yra vandenilio atomas ar nešakota arba šakota C₁-C₄ alkilo grupė;
- 20 n yra 1 arba 2;
- m yra sveikas skaičius nuo 1 iki 8;
- r yra sveikas skaičius nuo 2 iki 6;
- M žymi grupę, kurios formulė



kurioje

R₃ yra vandenilio atomas ar metilo grupė;
bei farmacijoje priimtinos jos druskos.

5 2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad turi E konfigūraciją.

3. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad A žymi fenilo grupę arba heterociklą, atrinktą
iš piridino ir furano, su fakultatyviai pakeistomis 1-3
grupėmis, atrinktomis iš hidroksi-, metoksi-,
10 metilendioksi-, n-butoksi-, fenoksi-, fenil-,
metilsulfonil-, nitro-, halogeno ir trifluormetil-
grupių;

R₁ ir R₂, abu vienodi, žymi vandenilio atomą arba metilo
grupę; R₃ žymi vandenilio atomą.

15 4. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad A žymi fenilo grupę su fakultatyviai pakeista
grupe, atrinkta iš fenoksi-, nitro- ir
trifluormetilgrupių;

R₁ ir R₂, abu vienodi, žymi vandenilio atomą arba metilo
20 grupę; n lygus 1; m lygus 6; r lygus 2; R₃ žymi
vandenilio atomą.

5. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i s tuo,
kad turi terapiškai efektyvų vieną arba keletą (I)
formulės junginių mišinyje su farmacijoje priimtinu
25 nešikliu.