

Цей винахід стосується нових сполук з класу макролідних антибіотиків. Зокрема, даний винахід стосується нових 3,6-гемікеталів з класу 9а-азалідів, їх фармацевтично прийнятних адитивних солей з неорганічними або органічними кислотами, способу їх одержання та їх використання в якості антибіотиків чи проміжних сполук для синтезу інших макролідних антибіотиків.

Макролідний антибіотик еритроміцин А вже понад 40 років вважається безпечним і ефективним агентом для лікування респіраторних і генітальних інфекцій, викликаних грам-позитивними і деякими грам-негативними бактеріями, деякими видами *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamidia* та *Helicobacter*. Помітні зміни у біодоступності після перорального введення, шлункова і непереносимість у багатьох пацієнтів та втрата активності в кислотному середовищі, в якому утворюється неактивний метаболіт ангідроеритроміцин, є основними недоліками клінічного; застосування еритроміцину. Однак, спіроанелювання агліконового кільця успішно інгібується хімічним перетворенням С-9 кетону або гідроксильних груп у С-6 та/або С-12 положеннях. Таким чином, наприклад, шляхом оксидування С-9 кетону та подальшого перегрупування Бекмана і відновлення одержують 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А - перший 15-членний макролідний антибіотик з 9а-аміно групою, введеною у агліконове кільце (Kobrehel G. et al., US 4,328,334; 5/1982). Відновлювальне метилювання 9-амінів згідно з процесом Ешвейлера-Кларка веде до синтезу 9-деоксо-9а-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцину (AZITHROMYCIN - азитроміцин) - прототипу нового класу макролідних антибіотиків, а саме, азалідів (Kobrehel G. et al., BE 892357; 7/1982). Окрім широкого спектру протимікробної дії, що включає також грам-негативні бактерії, азитроміцин також відрізняється довгим періодом біологічного напівперетворення, спеціальним механізмом транспортування до місця застосування та коротким строком терапії. Азитроміцин легко проникає і накопичується всередині фагоцитних клітин людини, що веде до покращеної дії на внутрішньоклітинні патогенні мікроорганізми, які належать до класів *Legionella*, *Chlamidia* та *Helicobacter*.

Крім того, відомо, що С-6/С-12 спіроанелювання еритроміцину А успішно інгібується О-метилюванням С-6 гідроксильної групи агліконового кільця (Watanabe Y. et al., US 4,331,803; 5/1982). Реакція еритроміцину з бензилоксикарбонільхлоридом і подальше метилювання одержаної 2'-О,3'-N-біс(бензилоксикарбоніль) похідної, вилучення захисних груп і 3'-N-метилювання дає, окрім 6-О-метилеритроміцину (CLARITHROMYCIN - кларитро-міцин), також значну кількість 11-О-метилеритроміцину та полізаміщених аналогів (Morimoto S., et al., J. Antibiotics, 1984, 37, 187). Порівняно з еритроміцином А кларитроміцин є значно більш стабільним в кислотному середовищі та демонструє кращу *in vitro* дію на штами грам-позитивних бактерій (Kirst H.A. et al., Antimicrobial Agents and Chemoter., 1989, 1419). В аналогічний спосіб було синтезовано ряд О-метил-похідних азитроміцину (Kobrehel G. et al., US 5,250,518; 10/1993). Хоча основні продукти О-метилювання азитроміцину, а саме: 11-О-метил-азитроміцин (Приклад 8) та 6-О-метил-азитроміцин (Приклад 6) демонструють сильну активність проти стандартних штамів бактерій і клінічних ізолятів та фармакокінетичні властивості, подібні до азитроміцину, одержання цих продуктів у великих кількостях являє собою додаткову технічну проблему через невибірність О-метилювання. Визначення структури О-метил-похідних азитроміцину ґрунтувалось на аналізі ^1H - ^1H та ^1H - ^{13}C 2D ЯМР спектрів (300МГц). Після цього, із застосуванням довгої ЯМР-спектроскопії було додатково виявлено, що заміщення в С-6 гідроксильній групі було помилково приписане азитроміцину, а насправді це був 12-О-метил-азитроміцин. Далі було виявлено, що використання підхожих захисних груп для гідроксильних груп в 4"- та 11-положеннях (особливо силільних захисних груп, таких як три-метилсилільні групи) веде до вибірного О-метилювання і робить можливим просте приготування 12-О-метил-азитроміцину (HR 970051A; 10/97). Згодом Later, Waddell S.T. et al., (Biorg. Med Chem Letters 8 (1998), 549-555), незалежно від останньої патентної заявки, відкрили О-метилювання гідроксильної групи в С-12 положенні.

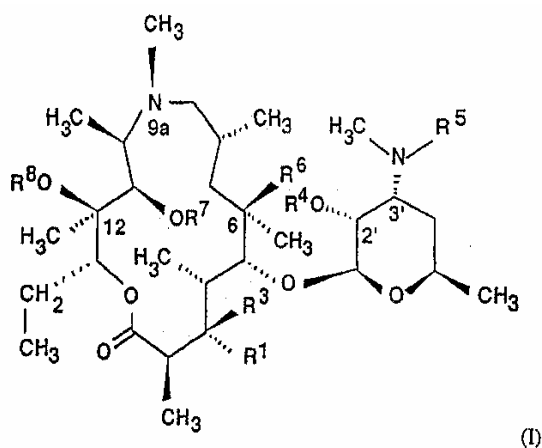
Також відомо, що недавні дослідження 14-членних макролідів привели до відкриття нового типу макролідних антибіотиків, а саме: кетолідів. Замість нейтральної цукрової L-кладинози, нестабільність якої у навіть слабкокислотному середовищі добре відома, ці сполуки мають кетогрупу в С-3 положенні (Agouridas C. et al., EP 596802 A1, 5/1994; Le Martret O, FR 2697524 A1, 5/1994). Кетоліди демонструють значно кращу дію проти MLS (макролід, лінкосамід та стрептограмін В) індукованих-резистентних організмів (Jamjian C, Antimicrob. Agents Chemother., 1997, 41, 485). Це важливе відкриття привело до великої кількості 3-кето похідних кларитроміцину, в основному заміщених у С-11/С12 положеннях, що дало численні циклічні карбонати, карбамати і, нещодавно, карбазати. Перший етап синтезу кетолідів включає гідроліз кларитроміцину з утворенням відповідної 3-декладинозил похідної, (3-де(2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил- α -L-рибогексо-піранозил-окси)-похідної), яка, після вилучення захисної 2'-гідроксильної групи (більш прийнятно, шляхом ацилювання з хлоридами чи англітридами карбонових кислот), піддається реакції окислення та зняття захисту в 2'-положенні. Наскільки нам відомо, С-11/С-12 заміщені кетоліди з класу 9а-азалідних антибіотиків досі не описувались. Перший етап, а саме: синтез 3-декладинозил похідних 9-деоксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину та азитроміцину, описано в US 4,886,792, 12/1989. Маючи на меті окислити С-3 гідроксильну групу 3-декладинозил-азитроміцину та його 11-О-метил- і 12-О-метил-похідних шляхом трансциклічного приєднання 6-гідроксильної групи до новоутвореного С-3 кетону, вдалося одержати досі не описаний ряд біциклічних та трициклічних 3,6-гемікеталів з класу 9а-азалідів.

Синтез 3,6-гемікеталів азитроміцину та їх О-метил похідних включає приготування відповідних 3-декладинозил похідних, захист 2'-гідроксильної групи основного цукру, D-дезозаміну, шляхом вибірного ацилювання, окислення гідроксильної групи в С-3 положенні, зняття захисту у 2'-положенні та циклізацію С-11 та С-12 гідроксильних груп. Об'єктами даного винаходу є також фармацевтично прийнятні адитивні солі 3,6-гемікеталів азитроміцину та їх О-метил похідних з органічними і неорганічними кислотами, способи та проміжні сполуки для їх приготування, а також способи приготування та застосування фармацевтичних препаратів.

Даний винахід стосується:

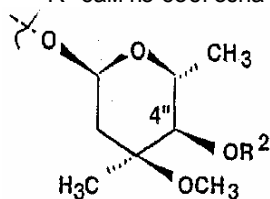
- i) нових 3,6-гемікеталів з класу 9а-азалідів;
- ii) способу одержання нових 3,6-гемікеталів з класу 9а-азалідів;
- iii) використання нових 3,6-гемікеталів з класу 9а-азалідів в якості антибіотиків або проміжних сполук для синтезу інших макролідних антибіотиків.

Нові 3,6-гемікеталі з класу 9а-азалідів загальної формули (I)



які відрізняються тим, що

R^1 сам по собі означає гідроксильну, L-кладинозильну групу формули (II)



де

R^2 сам по собі означає водень або силільну групу,

R^3 сам по собі означає водень або разом з R^6 означає ефірну групу,

R^4 сам по собі означає водень, (C_1-C_4) ацильну групу або $-COO-(CH_2)_n-Ar$ групу, де n дорівнює 1-7, та Ar сам по собі означає незаміщену або заміщену арильну групу, що має аж до 18 атомів вуглецю,

R^5 сам по собі означає водень, метильну групу або $-COO-(CH_2)_n-Ar$ групу, де n дорівнює 1-7, та Ar сам по собі означає незаміщену або заміщену арильну групу, що має аж до 18 атомів вуглецю,

R^6 сам по собі означає гідроксильну групу або разом з R^3 має значення ефірної групи,

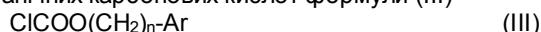
R^7 сам по собі означає водень, (C_1-C_{12}) алкільну групу, силільну групу або разом з R^8 та C-11/C-12 атомами вуглецю означає циклічний карбонат,

R^8 сам по собі означає водень, (C_1-C_{12}) алкільну групу, силільну групу або разом з R^7 і C-11/C-12 атомами вуглецю означає циклічний карбонат,

та їх фармацевтично прийнятні адитивні солі неорганічних або органічних кислот одержують у такі етапи:

Етап 1:

Азитроміцин загальної формули (I), де R^1 означає L-кладинозильну групу формули (II), R^2 , R^3 , R^4 , R^7 і R^8 однакові і означають водень, R^5 є метилом, та R^6 є гідроксильною групою, піддається реакції з хлоридами органічних карбонових кислот формули (III)



де n дорівнює 1-7 та Ar сам по собі означає незаміщену або заміщену арильну групу, що має аж до 18 атомів вуглецю, більш прийнятно, з бензилоксикарбонільхлоридом, у присутності основ, більш прийнятно, водень-карбонату натрію, в інертному до реакції розчиннику, більш прийнятно, в бензолі чи толуолі, з одержанням 2'-O,3'-N-біс (бензилоксикарбоніл)-3'-N-деметил-азитроміцину (Kobrehel G. et al., US 5,250,518; 5/1993) загальної формули (I), де R^1 означає L-кладинозильну групу формули (II), R^2 , R^3 , R^7 та R^8 однакові і означають водень, R^4 та R^5 однакові та означають бензилоксикарбонільну групу, та R^6 є гідроксильною групою, який потім піддається силілуванню гідроксильних груп у

A/ 4"- та 11-положеннях 2-5 еквімолярним надлишком силілувального агенту в органічному інертному розчиннику при температурі 0-5°C протягом 5-8 годин, одержуючи новий 4"-11-O-біс(триметилсиліл)-2'-O,3'-N-біс(бензилоксикарбоніл)-3'-N-деметил-азитроміцин загальної формули (I), де R^1 означає L-кладинозильну групу формули (II), R^2 і R^7 однакові і означають триметилсилільну групу, R^3 та R^8 однакові і означають водень, R^4 та R^5 однакові і означають бензилоксикарбонільну групу, і R^6 є гідроксильною групою, або у

B/ 4"-положенні 1,1-2 еквімолярним надлишком силілувального агенту в органічному інертному розчиннику при температурі 0-5°C протягом 1 години, одержуючи новий 4"-O-триметилсиліл-2'-O,3'-N-біс(бензилоксикарбоніл)-3'-N-деметил-азитроміцин загальної формули (I), де R^1 означає L-кладинозильну групу формули (II), R^2 означає триметилсилільну групу, R^3 , R^7 та R^8 однакові і означають водень, R^4 та R^5 однакові і означають бензилоксикарбонільну групу, і R^6 означає гідроксильну групу.

В якості силілувальних агентів використовуються 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан, триметилсилілхлорид, біс-(триметилсиліл)ацетамід і подібні агенти для введення триметилсилільної групи, більш прийнятно, суміш триметилсилілхлориду та триметилсилілімідазолу. В якості прийнятного розчинника використовуються піридин, етилацетат, N,N-диметилформамід, метилхлорид і т.і., більш прийнятно, піридин.

Етап 2:

Реакція 4",11-O-біс(триметилсиліл)-2'-O,3'-N-біс(бензилоксикарбоніл)-3'-N-деметил-азитроміцину з Етапу 1A/ або 4"-O-триметилсиліл-2'-O,3'-N-біс (бензилоксикарбоніл)-3'-N-деметил-азитроміцину з Етапу 1B, відповідно, з 1,3-10 молями відповідного алкілувального агенту, більш прийнятно, метилу-вального агенту, у присутності 1,1-8,5 молів підходящої основи при температурі від -15°C до кімнатної температури, більш

прийнятно, при -5°C, у підходящому інертному до реакції розчиннику веде до:

А/ вибірного алкілювання, більш прийнятно, метилування С-12 гідроксильної групи з одержанням нового 4"-11-О-біс(триметилсиліл)-2'-О,3'-N-біс(бензилоксикарбоніл)-3'-N-деметил-12-О-метил-азитроміцину загальної формули (I), де R¹ означає L-кладинозильну групу формули (II), R² та R⁷ однакові і означають триметилсилільну групу, R³ означає водень, R⁴ та R⁵ однакові і означають бензилоксикарбонільну групу, R⁶ є гідроксильною групою, та R⁸ є метилом, або

В/ алкілювання, більш прийнятно, метилування С-11 або С-12 гідроксильної групи з одержанням суміші нового 4"-О-триметилсиліл-2'-О,3'-N-біс (бензилоксикарбоніл)-3'-N-деметил-11-О-метил-азитроміцину загальної формули (I), де R¹ означає L-кладинозильну групу формули (II), R² означає триметилсилільну групу, R³ та R⁸ однакові і означають водень, R⁴ та R⁵ однакові і означають бензилоксикарбонільну групу, R⁶ означає гідроксильну групу, та R⁷ є метилом, або 4"-О-триметилсиліл-2'-О, 3'-N-біс(бензилоксикарбоніл)-3'-N-деметил-12-О-метил-азитроміцину загальної формули (I), де R¹ означає L-кладинозильну групу формули (II), R² означає триметилсилільну групу, R³ та R⁷ однакові і означають водень, R⁴ та R⁵ однакові і означають бензилоксикарбонільну групу, R⁶ означає гідроксильну групу, та R⁸ є метилом.

В якості підходящих алкілувальних агентів використовуються (C₁-C₁₂)алкілгалогеніди, більш прийнятно, метилйодид, диметилсульфат, метилметансульфонат або метил п-толуолсульфонат, більш прийнятно метилйодид. Підходящими основами є гідриди лужних металів (гідрид літію, гідрид натрію або гідрид калію), гідроксиди лужних металів (гідроксид калію або гідроксид натрію) або метиламіди лужних металів (літійамід, натрійамід або калійамід), більш прийнятною - гідрид натрію. Підходящими інертними до реакції розчинниками є диметилсульфоксид, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід або гексаметил фосфорний триамід, більш прийнятними - N,N-диметилформамід, диметилсульфоксид або їх суміш з тетрагідрофураном.

Етап 3:

4"-11-О-Біс(триметилсиліл)-2'-О,3'-N-біс(бензилоксикарбоніл)-3'-N-деметил-12-О-метил-азитроміцин з Етапу 2А/ або одержану суміш 4"-О-триметилсиліл-2'-О,3'-N-біс(бензилоксикарбоніл)-3'-N-деметил-11-О-метил-азитроміцину та 4"-О-триметилсиліл-2'-О,3'-N-біс(бензилоксикарбоніл)-3'-N-деметил-12-О-метил-азитроміцину з Етапу 2В/ піддають реакції гідрогенолізу за методом Е.Н. Flynn et al. (Journal of American Chemical Society, 77, 3104, 1950), щоб зняти захист захисних груп у 2'- та 3'-положеннях, а потім десилілуванню у звичайний спосіб у нижчих спиртах, більш прийнятно, ізопропанолі, в присутності мурашиної кислоти в

А/ 4"- та 11-положеннях на Етапі 2А/ з одержанням 3'-N-деметил-12-О-метил-азитроміцину загальної формули (I), де R¹ означає L-кладинозильну групу формули (II), R², R³, R⁴, R⁵ та R⁷ однакові і означають водень, R⁶ є гідроксильною групою, та R⁸ є метилом, або в

В/ 4"-положенні на Етапі 2В/ з одержанням суміші 3'-N-деметил-11-О-метил-азитроміцину загальної формули (I), де R¹ означає L-кладинозильну групу формули (II), R², R³, R⁴, R⁵ та R⁸ однакові і означають водень, R⁶ є гідроксильною групою, та R⁷ є метилом, і 3'-N-деметил-12-О-метил-азитроміцину загальної формули (I), де R¹ означає L-кладинозильну групу формули (II), R², R³, R⁴, R⁵ та R⁷ однакові і означають водень, R⁶ є гідроксильною групою, та R⁸ є метилом.

Гідрогеноліз проводять у розчині з нижчих спиртів, більш прийнятно, в етанолі, у присутності буферу NaOAc/HOAc (pH5) з каталізатором, таким як паладієва чернь або паладій на вугіллі, під тиском водню від 1 до 20бар, при кімнатній температурі.

Етап 4:

3'-N-Деметил-12-О-метил-азитроміцин з Етапу 3А/ або одержану суміш 3'-N-деметил-11-О-метил-азитроміцину та 3'-N-деметил-12-О-метил-азитроміцину з Етапу 3В/ піддають відновлювальному 3'-N-метилуванню з 1-3 еквівалентами формальдегіду (37%) у присутності еквівалентної або подвійної кількості мурашиної кислоти (98-100%) та каталізатора гідрогенізації або якогось іншого джерела водню, в інертному щодо реакції розчиннику, такому як галогеновані вуглеводні, нижчі спирти чи нижчі кетони, більш прийнятно, в хлороформі, при температурі флегми реакційної суміші з одержанням - у випадку сполуки з Етапу 3А/ - 12-О-метил-азитроміцину загальної формули (I), де R¹ означає L-кладинозильну групу формули (II), R², R³, R⁴ та R⁷ однакові і означають водень, R⁵ та R⁸ однакові і означають метил, та R⁶ є гідроксильною групою, або - у випадку продуктів Етапу 3В/ - суміші 11-О-метил-азитроміцину загальної формули (I), де R¹ означає L-кладинозильну групу формули (II), R², R³, R⁴ та R⁸ однакові і означають водень, R⁵ та R⁷ однакові і означають метил, та R⁶ є гідроксильною групою, та 12-О-метил-азитроміцину загальної формули (I), де R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ та R⁸ мають значення, наведені у випадку 3'-N-метилування сполук з Етапу 3А/.

Етап 5:

Азитроміцин загальної формули (I), де R¹ означає L-кладинозильну групу формули (II), R², R³, R⁴, R⁷ та R⁸ однакові і означають водень, R⁵ є метилом та R⁶ є гідроксильною групою, або його 11-О-метил- та 12-О-метил-похідні з Етапу 4 необов'язково піддаються гідролізу з сильними кислотами, більш прийнятно з 0,25-1,5N соляної або дихлороцтової кислоти в суміші води і спирту, більш прийнятно, метанолу, етанолу або ізопропанолу, протягом 10-30 годин при кімнатній температурі з одержанням 3-де(2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-α-L-рибогексопіранозил-окси)-3-окси-азитроміцину загальної формули (I), де R¹ та R⁶ однакові і означають гідроксильну групу, R³, R⁴, R⁷ та R⁸ однакові і означають водень, та R⁵ є метилом, або 3-де(2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-α-L-рибогексопіранозил-окси)-3-окси-11-О-метил-азитроміцину загальної формули (I), де R¹ та R⁶ однакові і означають гідроксильну групу, R³, R⁴ та R⁸ однакові і означають водень, та R⁵ і R⁷ однакові і означають метил, або 3-де(2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-α-L-рибогексопіранозил-окси)-3-окси-12-О-метил-азитроміцину загальної формули (I), де R¹ та R⁶ однакові і означають гідроксильну групу, R³, R⁴ та R⁷ однакові і означають водень, та R⁵ і R⁸ однакові і означають метил.

Етап 6:

3-Де(2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-α-L-рибогексопіранозил-окси)-3-окси-азитроміцин та його 11-О-метил- та 12-О-метил похідні з Етапу 5 піддаються вибірному ацилуванню гідроксильної групи в 2'-положенні. Ацилування проводиться з хлоридами або англітридами карбонових кислот, що мають аж до 4 атомів вуглецю,

більш прийнятно з ангідридом оцтової кислоти, у присутності неорганічних чи органічних основ, у інертному до реакції органічному розчиннику, при температурі від 0-30°C, з одержанням 3-де(2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил- α -L-рибогексопіранозил-окси)-3-окси-азитроміцин 2'-О-ацетату загальної формули (I), де R¹ та R⁶ однакові і означають гідроксильну групу, R³, R⁷ та R⁸ однакові і означають водень, R⁴ є ацетилом, та R⁵ є метилом, або 3-де(2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил- α -L-рибогексопіранозил-окси)-3-окси-11-О-метил-азитроміцин 2'-О-ацетату загальної формули (I), де R¹ та R⁶ однакові і означають гідроксильну групу, R³ та R⁸ однакові і означають водень, R⁴ є ацетилом, та R⁵ і R⁷ однакові і означають метил, або 3-де(2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил- α -L-рибогексопіранозил-окси)-3-окси-12-О-метил-азитроміцин 2'-О-ацетату загальної формули (I), де R¹ та R⁶ однакові і означають гідроксильну групу, R³ та R⁷ однакові і означають водень, R⁴ є ацетилом, та R⁵ і R⁸ однакові та означають метил.

В якості підходящих основ використовуються водень-карбонат натрію, карбонат натрію, карбонат калію, триетиламін, піридин, трибутиламін, більш прийнятно, водень-карбонат натрію. Підходящими інертними розчинниками є метиленхлорид, дихлоретан, ацетон, піридин, етилацетат, тетрагідрофуран, більш прийнятним - метиленхлорид.

Етап 7:

3-Де(2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил- α -L-рибогексопіранозил-окси)-3-окси-азитроміцин 2'-О-ацетат та його 11-О-метил- і 12-О-метил похідні з Етапу 6 піддають окисненню гідроксильної групи у С-3 положенні реагентом Джонса або діімідами відповідно до модифікованого способу Моффата-Пфіцнера [DMSO та 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етил-карбодіімід у присутності піридин трифторацетату] з одержанням 3-де(2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил- α -L-рибогексопіранозил-окси)-азитроміцин 3,6-гемікеталь 2'-О-ацетату загальної формули (I), де R¹ означає гідроксильну групу, R³ разом з R⁶ означає ефірну групу, R⁴ є ацетилом, R⁵ є метилом, та R⁷ і R⁸ однакові та означають водень, або 3-де(2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил- α -L-рибогексопіранозил-окси)-11-О-метил-азитроміцин 3,6-гемікеталь 2'-О-ацетату загальної формули (I), де R¹ означає гідроксильну групу, R³ разом з R⁶ означає ефірну групу, R⁴ є ацетилом, R⁵ та R⁷ однакові і означають метил, та R⁸ є воднем, або 3-де(2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил- α -L-рибогексопіранозил-окси)-12-О-метил-азитроміцин 3,6-гемікеталь 2'-О-ацетату загальної формули (I), де R¹ означає гідроксильну групу, R³ разом з R⁶ означає ефірну групу, R⁴ є ацетилом, R⁵ та R⁸ однакові і означають метил, та R⁷ є воднем.

Етап 8:

3-Де(2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил- α -L-рибогексопіранозил-окси)-азитроміцин 3,6-гемікеталь 2'-О-ацетат та його 11-О-метил- та 12-О-метил-похідні з Етапу 7 піддаються сольволізу в нижчих спиртах, більш прийнятно, в метанолі, при температурі від кімнатної температури до температури флегми розчинника, одержуючи 3-де(2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил- α -L-рибогексопіранозил-окси)-азитроміцин 3,6-гемікеталь загальної формули (I), де R¹ означає гідроксильну групу, R³ разом з R⁶ означає ефірну групу, R⁴, R⁷ та R⁸ однакові і означають водень, та R⁵ є метилом, або 3-де(2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил- α -L-рибогексопіранозил-окси)-11-О-метил-азитроміцин 3,6-гемікеталь загальної формули (I), де R¹ означає гідроксильну групу, R³ разом з R⁶ означає ефірну групу, R⁴ та R⁸ однакові і означають водень, та R⁵ і R⁷ однакові та означають метил, або 3-де(2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил- α -L-рибогексопіранозил-окси)-12-О-метил-азитроміцин 3,6-гемікеталь загальної формули (I), де R¹ означає гідроксильну групу, R³ разом з R⁶ означає ефірну групу, R⁴ та R⁷ однакові і означають водень, та R⁵ і R⁸ однакові і означають метил.

Етап 9:

3-Де(2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил- α -L-рибогексопіранозил-окси)-азитроміцин 3,6-гемікеталь з Етапу 8 далі необов'язково піддають реакції з етиленкарбонатом у присутності неорганічних або органічних основ, більш прийнятно, карбонату калію, в інертному щодо реакції розчиннику, більш прийнятно, етилацетаті, з одержанням 3-де(2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил- α -L-рибогексопіранозил-окси)-азитроміцин 3,6-гемікеталь 11,12 циклічного карбонату загальної формули (I), де R¹ означає гідроксильну групу, R³ разом з R⁶ означає ефірну групу, R⁴ є воднем, R⁵ є метилом, та R⁷ і R⁸ разом з C-11 та C-12 атомами вуглецю означають циклічний карбонат.

Фармацевтично прийнятні адитивні солі, які являють собою інший об'єкт даного винаходу, одержують реакцією нових сполук загальної формули (I) з, принаймні, еквімолярною кількістю відповідної неорганічної чи органічної кислоти, такої як соляна, йодистоводнева, сірчана, фосфорна, оцтова, пропіонова, трифтороцтова, малеїнова, лимонна, стеаринова, бурштинова, етилбурштинова, метансульфонова, бензолсульфонова, політолуолсульфонова, лаурилсульфонова та подібні кислоти, в реакційно-інертному розчиннику. Адитивні солі виділяють фільтруванням, оскільки вони нерозчинні в інертному до реакції розчиннику, осадженням нерозчинником або випарюванням розчинника, найбільш часто - ліофілізацією.

Антибактеріальна *in vitro* дія нових сполук загальної формули (I) та їх фармацевтично прийнятних адитивних солей з неорганічними або органічними кислотами на ряд стандартних тест-мікроорганізмів визначалась у середовищі Мюллера-Хінтона (Difco-Laboratories, Detroit, MI) у звичайний спосіб подвійного розведення згідно з рекомендаціями NCCLS (The National Committee for Clinical Laboratory Standards - Національного комітету з клінічних лабораторних стандартів). Кожен випробовуваний мікроорганізм інокулювали до кінцевого розміру інокуляту 5×10⁵к/ю (колонієутворюючих одиниць)/мл, та інкубування здійснювали в анаеробний спосіб при 37°C протягом 18 годин. MİK (MIC) у рідкому середовищі визначалась як найнижча концентрація антибактеріального агента, що інгібувала видимий ріст в посудинах мікро розведень. Контрольні організми одержували з ATCC (The American Type Culture Collection - Американська колекція типових культур). Усі стандарти ідентифікували у стандартний спосіб та зберігали при -70°C. Результати дії 12-О-метил-азитроміцину на стандартні тестовані мікроорганізми та клінічні ізоляти у порівнянні з азитроміцином подано в Таблиці 1 і Таблиці 2.

Визначаючи концентрацію 12-О-метил-азитроміцину в сироватці після однократної пероральної дози 20мг/кг у групі з 36 самців щурів у часові інтервали від 0,25 до 24 годин, виявили, що новий антибіотик дуже швидко абсорбувався в сироватку. Аналіз піків привів до висновку про існування кишково-печінкової

циркуляції. В період 0,5 та 1 години відбувалось швидке зменшення концентрації, після чого спостерігалось повторне її збільшення. Максимальна концентрація речовини досягалась через 2 години ($C_{\text{макс}}$ 248,8нг/мл). Вторинний максимум досягався через 4 години після застосування. Період напівперетворення становив 5,2 годин, а загальна СКК (AUC) дорівнювала 1993,4год.нг/мл.

Таблиця 1

Антибактеріальна in vitro
дія 12-О-метил-азитроміцину на
стандартні штами у порівнянні з азитроміцином

Організм	МІК (мкг/мл)	
	Азитроміцин	12-О-Метил-азитроміцин
Staphylococcus aureus ATCC 6538 P	1	0,25
S.aureus ATCC 29213	0,25	0,25
S.epidermidis ATCC 12228	0,5	0,03
Micrococcus flavus ATCC 10240	0,5	0,12
M.luteus ATCC 9341	0,06	0,03
Streptococcus faecalis ATCC 8043	0,5	0,25
Bacillus subtilis ATCC 6633	4	1
B.cereus ATCC 11778	1	0,25
Escherichia coli ATCC 10536	1	0,5

Таблиця 2

Антибактеріальна in vitro
дія 12-О-метил-азитроміцину на
ряд клінічних ізолятів у порівнянні з азитроміцином

Організм (кількість штамів)	Сполука	МІК (мкг/мл)		
		Діапазон	50%	90%
Staph. aureus. (77)	Азитроміцин	0,25-8	1	4
	12-О-Метилазитроміцин	0,12-2	0,25	1
S.epidermidis (20)	Азитроміцин	0,25-16	0,25	8
	12-О-Метилазитроміцин	0,12-8	0,25	4
Streptococcus pneumoniae (25)	Азитроміцин	0,03-0,25	0,06	0,12
	12-О-Метилазитроміцин	0,03-0,12	0,03	0,12
Enterococcus sp.(35)	Азитроміцин	0,25-16	1	16
	12-О-Метилазитроміцин	0,12-8	0,5	8
Haemophilus influenzae (40)	Азитроміцин	0,12-0,5	0,25	0,5
	12-О-Метилазитроміцин	0,06-0,5	0,12	0,25

Спосіб одержання нових 3,6-гемікеталів з класу 9а-азалідів ілюструється наведеними далі прикладами, які ніяким чином не обмежують обсягу винаходу.

Приготування 1

2'-О,3'-N-Біс(бензилоксикарбоніл)-3'-N-деметил-азитроміцин А

До розчину азитроміцину (17г, 0,0227моль) в толуолі (170мл), додавали NaHCO_3 (74,8г, 0,890моль), і потім реакційну суміш нагрівали при перемішуванні до температури флегми (80-85°C). До реакційної суспензії краплями додавали 102мл 50% бензилоксикарбонілхлориду (104,04г, 0,305моль) в толуолі при перемішуванні протягом 1 години. Реакційну суміш перемішували при тій самій температурі ще 2 години та залишили стояти ніч при кімнатній температурі. Після фільтрування осад промивали толуолом (85мл), і толуольний розчин екстрагували двічі 0,25N HCl (170мл) та двічі 1,5% водним розчином NaCl (170мл). До толуолу додавали воду (340мл) (рН3,1), рН реакційної суміші відрегулювали 6N HCl до 2,0, шари поділяли, та органічний шар ще три рази екстрагували водою (340мл), підтримуючи рН на рівні 2,0. До об'єднаних водних екстрактів додавали CH_2Cl_2 (125мл), рН відрегулювали водним розчином NaOH (20%) до 10, шари поділяли, і водний шар знову екстрагували CH_2Cl_2 (125мл). Об'єднані органічні екстракти висушували над K_2CO_3 , фільтрували та випарювали за пониженого тиску з одержанням 16,5г густого маслянистого залишку, який необов'язково очищають хроматографією низького тиску на силікагельній 60 колонці (230-400меш ASTM (Американська спілка випробовування матеріалів)). З цієї метою не-очищений продукт розчиняли в CH_2Cl_2 (20мл) та наносили на силікагельну колонку (50г) під тиском азоту 0,5бар. Для вилучення залишкового бензилхлорформіату та продуктів його розпаду CH_2Cl_2 (150мл) проводили через колонку і, використовуючи систему розчинників метиленхлорид-метанол, 9:1 (200мл) та випарюючи фракції, що містять хроматографічно однорідний продукт заголовку, одержували 11,53г ТШХ-чистого 2'-О,3'-N-біс-(бензилоксикарбоніл)-N-деметил-азитроміцину з фізико-хімічними константами, описаними в патенті США 5,250,518 від 10/1993.

Приклад 1

4'',11-О-Біс(триметилсиліл)-2'-О,3'-N-біс(бензилоксикарбоніл)-3'-N-деметил-азитроміцин

До розчину 2'-О,3'-N-біс(бензилоксикарбоніл)-3'-N-деметил-азитроміцину (5,0г, 0,005моль) в піридині (50мл), охолодженого до 0-5°C, додавали триметилсилілімідазол (3,3мл, 0,0226моль) та триметилсилілхлорид (3,0мл, 0,0179моль) під потоком азоту. Реакційну суміш перемішували при тій самій температурі протягом 6 годин, додавали n-гексан (60мл) та воду (100мл), шари поділяли, і органічний шар промивали насиченим розчином NaHCO_3 (60мл) та водою (60мл). Після висушування над MgSO_4 , фільтрування і випарювання розчинника за пониженого тиску одержували 5,48г білого аморфного осаду, який необов'язково очищали хроматографією низького тиску на силікагельній колонці з використанням системи CH_2Cl_2 - CH_3OH , 9:1. Об'єднання та випарювання хроматографічно однорідних фракцій давало продукт заголовку з такими фізико-хімічними константами:

ТШХ, Метиленхлорид-метанол, 90:1 Rf 0,875

Етилацетат-N-гексан-діетиламін, 100:100:20 Rf 0,942
ІЧ (KBr) cm^{-1} : 3524, 2969, 2692, 1754, 1732, 1708, 1498, 1456, 1382, 1335, 1252, 1168, 1116, 1060, 1005, 895, 841, 754, 696.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ : 7,32-7,23 (Ph), 5,12, 4,98 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4,85 (H-1"), 4,70 (H-1), 4,65 (H-2'), 4,46 (H-3'), 4,26 (H-5"), 4,42 (H-3), 3,72 (H-5'), 3,66 (H-11), 3,49, 3,47 (H-5), 3,20 (H-4"), 3,32, 3,18 (3"-OCH₃), 2,83, 2,79 (3'-NCH₃), 2,78 (H-2), 2,64 (H-10), 2,35 (H-9a), 2,33 (H-2"a), 2,11 (9a-NCH₃), 1,94 (H-9b), 1,91 (H-8), 1,64 (H-14a), 1,94 (H-4), 1,50 (H-2"b), 1,50 (H-14b), 1,27, 1,25 (6-CH₃), 1,24 (5"-CH₃), 1,19 (5'-CH₃), 1,12 (3"-CH₃), 1,16 (12-CH₃), 1,26 (2-CH₃), 0,89 (10-CH₃), 0,95 (8-CH₃), 0,85 (14-CH₃), 1,02 (4-CH₃), 1,02 (4-CH₃), 0,16 (11-OSi(CH₃)₃), та 0,13 /4"-OSi(CH₃)₃/.

^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3) δ : 176,2 (C-1), 156,2, 156,4 (OCO), 154,5, 154,4 (NCO), 136,7-127,5 (Ph), 100,2 (C-1'), 97,3 (C-1"), 83,9 (C-5), 80,7 (C-4"), 75,0 (C-3), 75,0 (C-2'), 75,3 (C-6), 73,2 (C-3"), 69,4, 69,2, 67,1, 66,8 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 64,8 (C-5"), 62,3 (C-10), 54,8 (C-3'), 49,4, 49,2 (3"-OCH₃), 46,2 (C-2), 38,5 (C-7), 39,4 (C-4), 34,2 (9a-NCH₃), 35,9, 35,6 (C-2"), 36,2, 36,1 (C-4'), 29,0 (3'-NCH₃), 25,6 (C-8), 27,8 (6-CH₃), 21,9 (3"-CH₃), 21,5 (8-CH₃), 20,7 (5'-CH₃), 23,4 (C-14), 18,4 (5"-CH₃), 16,0 (2-CH₃), 11,6 (14-CH₃), 9,6, 9,5 (4-CH₃), 8,3 (10-CH₃), 1,2 /11-OSi(CH₃)₃ та 0,67 /4"-OSi(CH₃)₃/.

ES-MS 1147

Приклад 2

3'-N-Деметил-12-О-метил-азитроміцин

До розчину продукту Прикладу 1 (1,0г, 0,0009моль) в N,N-диметил-формаміді (20мл) поступово додавали метилйодид (0,43мл, 0,0069моль) та 60% гідрид натрію (0,23г, 0,0058моль) протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували ще 30 хвилин при тій самій температурі, реакцію припиняли, додаючи триетиламін (2мл), її переносили у суміш 10% водного розчину NaHCO_3 (50мл) та води (50мл) і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином NaCl і водою, висушували над MgSO_4 , фільтрували та випарювали за пониженого тиску, з одержанням 0,93г жовтого осаду [Rf 0,832, метиленхлорид-метанол, 90:1; ІЧ (KBr) cm^{-1} : 3516, 1752, 1732, 1705, 1456, 1382, 1336, 1253, 1169, 1116, 1062, 1004, 896, 840, 754, 696]. Продукт розчинили в етанолі (20мл), додали NaOAc/HOAc буфер з pH5 (0,17мл оцтової кислоти, 0,263г ацетату натрію, 0,22мл етанолу та 1мл води) і Pd/C 10% (0,6г), та реакційну суміш гідрували при перемішуванні протягом 5 годин в автоклаві під тиском водню 5бар. Каталізатор відфільтровували, фільтрат випарювали до густого сиропу, додавали CH_2Cl_2 (10мл) та воду (15мл), pH суміші доводили 2N HCl до 4, шари поділяли та водний шар, після доведення pH до 9,5 за допомогою 20% NaOH , екстрагували CH_2Cl_2 (3 \times 10мл). Об'єднані органічні екстракти висушували над K_2CO_3 , фільтрували та випарювали. Осад розчиняли в ізопропанолі (10мл), додавали воду (10мл) та кілька крапель мурашиної кислоти і перемішували 30 хвилин при кімнатній температурі, екстрагували ізопропілацетатом при pH9,5, одержуючи після випарювання за пониженого тиску 0,43г продукту заголовку з такими фізико-хімічними константами:

ІЧ (KBr) cm^{-1} : 3672, 3496, 2962, 1727, 1458, 1375, 1343, 1280, 1263, 1118, 1085, 1048, 1005, 998.

^{13}C ЯМР (75МГц, COCl_2) δ : 177,4 (C-1), 102,7 (C-1'), 95,5 (C-1"), 83,4 (C-5), 79,7 (C-12), 78,0 (C-3), 76,6 (C-11), 74,0 (C-13), 73,9 (C-6), 74,3 (C-2'), 73,0 (C-3"), 68,8 (C-9), 65,7 (C-5"), 60,1 (C-3'), 61,2 (C-10), 52,8 (12-OCH₃), 49,8 (3"-OCH₃), 45,5 (C-2), 41,5 (C-4), 33,1, 3'-NCH₃, 36,8 (9a-NCH₃), 35,1 (C-2"), 28,8 (C-4'), 27,0 (C-8).

ЕІ-MS m/z 248.

Приклад 3

12-О-Метил-азитроміцин

До розчину 3'-N-деметил-12-О-метил-азитроміцину Прикладу 2 (0,43г, 0,0006моль) у CHCl_3 (20мл), додавали формальдегід (37%) (0,047мл, 0,0006моль) та мурашину кислоту (98-100%) (0,042мл, 0,0011моль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин із зворотним холодильником, охолоджували до кімнатної температури, виливали у воду (20мл) та після доведення pH до 4,0, шари поділяли, і водний шар екстрагували ще два рази CHCl_3 . До водного шару додавали CHCl_3 , pH доводили до 9,5 (2N NaOH), шари поділяли, і водний шар екстрагували ще два рази CHCl_3 . Об'єднані органічні екстракти при pH9,5 висушували (K_2CO_3) та випарювали з одержанням 0,38г продукту заголовку, який, у разі необхідності, очищали хроматографією на силікагеліній колонці, використовуючи систему $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CH}_3\text{OH-конц. NH}_4\text{OH}$, 90:9:1.

ТШХ, Метиленхлорид-метанол-конц. аміак, 90:9:0,5 Rf 0,363

Етилацетат-N-гексан-діетиламін, 100:100:20 Rf 0,745 ІЧ(KBr) cm^{-1} : 3499, 2972, 2940, 1736, 1633, 1460, 1381, 1259, 1168, 1110, 1059, 1082, 1054, 1013, 999.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ : 5,39 (H-13), 5,00 (H-1"), 4,43 (H-1'), 4,32 (H-3), 4,06 (H-5"), 3,68 (H-11), 3,65 (H-5), 3,51 (H-5'), 3,38 (12-OCH₃), 3,32 (3"-OCH₃), 3,24 (H-2'), 3,02 (H-4"), 2,73 (H-2), 2,69 (H-10), 2,49 (H-3'), 2,34 (H-2"a), 2,31 (H-9a), 2,29 /3'-N(CH₃)₂/, 2,30 (9a-NCH₃), 2,12 (H-9b), 2,04 (H-4), 2,01 (H-8), 1,73 (H-14a), 1,68 (H-4'a), 1,66 (H-7a), 1,56 (H-2"b), 1,52 (H-14b), 1,36 (H-7b), 1,29 (6-CH₃), 1,21 (2-CH₃), 1,30 (5"-CH₃), 1,24 (H-4'b), 1,23 (3"-CH₃), 1,22 (5'-CH₃), 1,09 (12-CH₃), 1,29 (4-CH₃), 1,09 (10-CH₃), 0,92 (8-CH₃), 0,93 (14-CH₃).

^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3) δ : 177,5 (C-1), 103,1 (C-1'), 95,2 (C-1"), 83,6 (C-5), 79,2 (C-12), 78,1 (C-3), 76,6 (C-11), 74,7 (C-13), 73,8 (C-6), 70,9 (C-2'), 68,8 (C-9), 65,6 (C-5"), 65,7 (C-3'), 61,6 (C-10), 52,8 (12-OCH₃), 49,4 (3"-OCH₃), 45,1 (C-2), 43,0 (C-7), 41,8 (C-4), 40,4 /3'-N(CH₃)₂/, 36,8 (9a-NCH₃), 35,0 (C-2"), 29,0 (C-4'), 26,9 (C-8), 26,9 (6-CH₃), 22,0 (8-CH₃), 22,0 (C-14), 21,6 (3"-CH₃), 21,3 (5'-CH₃), 18,1 (5"-CH₃), 16,9 (12-CH₃), 14,6 (2-CH₃), 11,0 (14-CH₃), 9,6 (4-CH₃), 9,4 (10-CH₃).

Приклад 4

3-Де(2,6-дидеоокси-3-С-метил-3-О-метил- α -L-рибогексопіранозил-окси)-3-окси-12-О-метил-азитроміцин

У 0,25N соляної кислоти (80мл) розчиняли 12-О-метил-азитроміцин (1,7г, 0,0022моль) Прикладу 3 та залишали стояти протягом 24 годин при кімнатній температурі. До реакційної суміші додавали CH_2Cl_2 (pH1,8), шари поділяли, і водний шар екстрагували ще два рази CH_2Cl_2 . До водного шару знову додавали CH_2Cl_2 , pH суміші доводили за допомогою конц. NH_4OH до 9,0, шари поділяли, і водний шар екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні екстракти при pH9,0 промивали 10% водним розчином NaHCO_3 та водою, висушували над

K₂CO₃ та випарювали з одержанням 1,25г продукту заголовку з такими фізико-хімічними константами:

ТШХ, Метиленхлорид-метанол-конц. аміак, 90:9:0,5 Rf 0,315

Етилацетат-Н-гексан-діетиламін, 100:100:20 Rf 0,594 ІЧ (KBr)см⁻¹: 3450, 2971, 2933, 1711, 1648, 1460, 1381, 1272, 1261, 1171, 1113, 1078, 1049.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ: 5,32 (H-13), 4,47 (H-1'), 3,78 (H-3), 3,66 (H-11), 3,58 (H-5), 3,58 (H-5'), 3,41 (12-OCH₃), 3,28 (H-2'), 2,67 (H-2), 2,80 (H-10), 2,53 (H-3'), 2,53 (H-9a), 2,27 /3'N(CH₃)₂/, 2,37 (9a-NCH₃), 2,07 (H-9b), 2,27 (H-4), 1,92 (H-8), 1,74 (H-14a), 1,68 (H-4'a), 1,59 (H-7a), 1,63 (H-14b), 1,51 (H-7b), 1,31 (6-CH₃), 1,31 (2-CH₃), 1,29 (H-4'b), 1,26 (5'-CH₃), 1,08 (12-CH₃), 1,05 (4-CH₃), 1,19 (10-CH₃), 0,93 (8-CH₃), 0,92 (14-CH₃).

¹³C ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ: 177,2 (C-1), 106,4 (C-1'), 94,7 (C-5), 78,0 (O12), 79,0 (C-3), 78,3 (C-11), 75,1 (C-13), 72,9 (C-6), 70,2 (C-2'), 70,3 (C-9), 65,3 (C-3'), 62,1 (C-10), 52,5 (12-OCH₃), 44,3 (C-2), 41,8 (C-7), 35,7 (C-4), 39,9 /3'N(CH₃)₂/, 36,5 (9a-NCH₃), 27,9 (C-4'), 26,4 (C-8), 25,5 (6-CH₃), 20,8 (8-CH₃), 20,7 (C-14), 20,8 (5'-CH₃), 16,1 (12-CH₃), 15,7 (2-CH₃), 10,3 (14-CH₃), 7,6 (4-CH₃), 7,2 (10-CH₃).

Приклад 5

3-Де(2,6-дидеоокси-3-С-метил-3-О-метил-α-Л-рибогексопіранозил-окси)-3-окси-12-О-метил-азитроміцин-2'-О-ацетат

До розчину 3-де(2,6-дидеоокси-3-С-метил-3-О-метил-α-Л-рибогексопіранозил-окси)-3-окси-12-О-метил-азитроміцин (1,3г, 0,0022моль) Прикладу 4 у CH₂Cl₂ (20мл), додавали NaHCO₃ (0,754г, 0,009моль) та ангідрид оцтової кислоти (0,221мл, 0,0023моль) і потім перемішували протягом 10 годин при кімнатній температурі. Після стояння впродовж ночі в реакційну суміш додавали насичений розчин NaHCO₃, шари поділяли, і водний шар екстрагували CH₂Cl₂. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином NaHCO₃ і водою, висушували над K₂CO₃, фільтрували та випарювали, одержуючи 1,29г білого аморфного осаду.

ТШХ, Метиленхлорид-метанол-конц. аміак, 90:9:0,5 Rf 0,489

Етилацетат-Н-гексан-діетиламін, 100:100:20 Rf 0,661 ІЧ (KBr)см⁻¹: 3448, 2974, 1749, 1718, 1637, 1458, 1377, 1242, 1169, 1115, 1045.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ: 5,23 (H-13), 4,72 (H-2'), 4,70 (H-1'), 3,59 (H-11), 3,56 (H-5), 3,52 (H-3), 3,43 (H-5'), 3,33 (12-OCH₃), 2,72 (H-10), 2,71 (H-3'), 2,61 (H-2), 2,42 (H-9a), 2,30 (9a-NCH₃), 2,20 /3'N(CH₃)₂/, 2,12 (H-4), 1,99 (2'-COCH₃), 1,96 (H-9b), 1,80 (H-8), 1,67 (H-14a), 1,67 (H-4'a), 1,58 (H-14b), 1,47 (H-7a), 1,31 (H-4'b), 1,21 (2-CH₃), 1,18 (H-7b), 1,16 (5'-CH₃), 1,15 (6-CH₃), 1,10 (10-CH₃), 0,97 (12-CH₃), 0,86 (14-CH₃), 0,84 (8-CH₃), 0,81 (4-CH₃).

¹³C ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ: 176,5 (C-1), 169,4 (2'-COCH₃), 98,6 (C-1'), 84,3 (C-5), 77,3 (C-12), 78,3 (C-3), 76,7 (C-11), 74,6 (C-13), 72,4 (C-6), 70,7 (C-2'), 69,9 (C-9), 62,2 (C-3'), 62,3 (C-10), 51,9 (12-OCH₃), 43,0 (C-2), 40,1 (C-7), 35,2 (C-4), 39,6 /3'N(CH₃)₂/, 35,9 (9a-NCH₃), 30,0 (C-4'), 25,4 (C-8), 25,2 (6-CH₃), 20,6 (2'-COCH₃), 20,4 (8-CH₃), 20,0 (C-14), 20,2 (5'-CH₃), 15,9 (12-CH₃), 15,2 (2-CH₃), 9,7 (14-CH₃), 7,0 (4-CH₃), 6,4 (10-CH₃).

Приклад 6

3-Де(2,6-дидеоокси-3-С-метил-3-О-метил-α-Л-рибогексопіранозил-окси)-12-О-метил-азитроміцин 3,6-гемікеталь-2'-О-ацетат

До розчину 3-де (2,6-дидеоокси-3-С-метил-3-О-метил-α-Л-рибогексопіранозил-окси)-3-окси-12-О-метил-азитроміцин 2'-О-ацетат (1,3г, 0,0020моль) Прикладу 5 у CH₂Cl₂ (15мл), додавали диметилсульфоксид (4,35мл) та N,N-диметил-аміно-пропіл-етил-карбодімід (4,55г). Реакційну суміш охолоджували до 15°C, і потім при перемішуванні та підтриманні температури на рівні 15°C додавали краплями протягом 30 хвилин розчин піридину трифторацетату (4,61г, 0,0234моль) в CH₂Cl₂ (10мл). Температуру реакційної суміші поступово підвищували до кімнатної температури та перемішували протягом ще 2 годин, після чого реакцію припиняли, додаючи насичений розчин NaCl (25мл). Після підлогування 2N NaOH до 9,5, реакційну суміш екстрагували CH₂Cl₂, органічні екстракти промивали насиченим розчином NaCl, NaHCO₃ та водою і висушували над K₂CO₃. Випарювання CH₂Cl₂ за пониженого тиску давало 1,78г маслянистого залишку.

ТШХ, Метиленхлорид-метанол-конц. аміак, 90:9:0,5 Rf 0,176

Етилацетат-Н-гексан-діетиламін, 100:100:20 Rf 0,861

Приклад 7

3-Де(2,6-дидеоокси-3-С-метил-3-О-метил-α-Л-рибогексопіранозил-окси)-12-О-метил-азитроміцин 3,6-гемікеталь

Розчин 3-де(2,6-дидеоокси-3-С-метил-3-О-метил-α-Л-рибогексопіранозил-окси)-12-О-метил-азитроміцин 2'-О-ацетат (1,78г) Прикладу 6 у метанолі (50мл) залишали стояти впродовж 24 годин при кімнатній температурі. Метанол випарювали за пониженого тиску, одержаний залишок (1,65г) очищали хроматографією низького тиску на силікагелійній колонці, використовуючи систему метиленхлорид-метанол-конц. аміак, 90:9:0,5. Випарювання об'єднаних екстрактів з Rf 0,082 давало хроматографічно однорідний 3-де(2,6-дидеоокси-3-С-метил-3-О-метил-α-Л-рибогексопіранозил-окси)-12-О-метил-азитроміцин-3,6-гемікеталь з такими фізико-хімічними константами:

ТШХ, Метиленхлорид-метанол-конц. аміак, 90:9:0,5 Rf 0,082

Етилацетат-Н-гексан-діетиламін, 100:100:20 Rf 0,624 ІЧ (CDCl₃)см⁻¹: 3450, 2956, 2940, 1718, 1678, 1631, 1459, 1383, 1278, 1198, 1117, 1068, 1048, 1014, 963.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ: 5,49 (H-13), 4,21 (H-1'), 3,83 (H-11), 3,75 (H-5), 3,52 (H-5'), 3,43 (12-OCH₃), 3,25 (H-2'b), 2,59 (H-2), 2,93 (H-10), 2,50 (H-3'), 2,61 (H-9a), 2,29 /3'N(CH₃)₂/, 2,40 (9a-NCH₃), 2,10 (H-9b), 2,06 (H-4), 1,88 (H-8), 1,77 (H-14a), 1,67 (H-4'a), 1,61 (H-7a), 1,64 (H-14b), 1,33 (H-7b), 1,31 (6-CH₃), 1,05 (2-CH₃), 1,27 (H-4'b), 1,26 (5'-CH₃), 1,08 (12-CH₃), 1,05 (4-CH₃), 1,19 (10-CH₃), 0,92 (8-CH₃), 0,93 (14-CH₃).

¹³C ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ: 176,2 (C-1), 105,8 (C-1'), 94,6 (C-5), 78,3 (C-12), 102,7 (C-3), 71,2 (C-11), 74,8 (C-13), 82,9 (C-6), 69,6 (C-2'), 64,5 (C-9), 65,1 (C-3'), 60,7 (C-10), 52,2 (12-OCH₃), 49,2 (C-2), 41,4 (C-7), 48,6 (C-4), 40,0 /3'N(CH₃)₂/, 40,5 (9a-NCH₃), 28,2 (C-4'), 29,1 (C-8), 26,5 (6-CH₃), 21,5 (8-CH₃), 21,6 (C-14), 20,8 (5'-CH₃), 16,3 (12-CH₃), 13,6 (2-CH₃), 10,7 (14-CH₃), 12,8 (4-CH₃), 10,7 (10-CH₃).

Приклад 8

4"-О-Триметилсиліл-2'-О-3'-N-біс(бензилоксикарбоніл)-3'-N-деметил-азитроміцин

До розчину 2'-О,3'-N-біс(бензилоксикарбоніл)-3'-N-деметил-азитроміцину (5г, 0,005моль) в піридині (30мл), охолодженого до 0-5°C, додавали триметилсилілімідазол (1,46мл, 0,01моль) та триметилсилілхлорид (1,64мл, 0,01моль) під потоком азоту. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при тій самій температурі, додавали н-гексан (50мл) та воду (25мл), шари поділяли, і органічний шар промивали насиченим розчином NaHCO_3 (25мл) та водою (25мл). Після висушування над MgSO_4 , фільтрування та випарювання розчинника за пониженого тиску давало аморфний осад (3,65г), який необов'язково очищали хроматографією низького тиску на силікагельній колонці, використовуючи систему метиленхлорид-метанол-конц.аміак, 90:9:0,5. Об'єднуючи і випарюючи хроматографічно однорідні фракції з R_f 0,670, одержували продукт заголовку з такими фізико-хімічними константами:

ТШХ, Метиленхлорид-метанол, 90:1 R_f 0,525

Етилацетат-Н-гексан-діетиламін, 100:100:20 R_f 0,862 ІЧ (CDCl_3) cm^{-1} : 3502, 2969, 2938, 1753, 1732, 1708, 1454, 1383, 1365, 1254, 1169, 1118, 1063, 1001, 897, 839, 754, 696.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ : 7,34-7,26 (Ph), 5,13, 5,09, ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 5,07 (H-1"), 4,78 (H-1'), 4,68 (H-13), 4,66 (H-2'), 4,55 (H-3'), 4,22 (H-5"), 4,13 (H-3), 3,96 (H-5'), 3,65 (H-11), 3,58, 3,54 (H-5), 3,15 (H-4"), 3,37, 2,99 (3"- OCH_3), 2,85, 2,81 (3'- NCH_3), 2,70 (H-2), 2,68 (H-10), 2,54 (H-9a), 2,35 (H-2"a), 2,31 (9a- NCH_3), 2,04 (H-9b), 1,97 (H-8), 1,90 (H-14a), 1,85 (H-4), 1,62 (H-7a), 1,50 (H-2"b), 1,44 (H-14b), 1,28, 1,27 (6- CH_3), 1,23 (5"- CH_3), 1,16 (5'- CH_3), 1,15 (H-7b), 1,04 (3"- CH_3), 1,15 (12- CH_3), 1,10 (2- CH_3), 1,10 (10- CH_3), 0,92 (8- CH_3), 0,89 (14- CH_3), 1,10 (4- CH_3).

^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3) δ : 178,8 (C-1), 156,6, 156,3 (OCO), 154,7, 154,6 (NCO), 136,8-127-5 (Ph), 99,2 (C-1"), 94,8 (C-1"), 83,2, 83,1 (C-5), 80,5, 80,4 (C-4"), 77,3 (C-3), 75,1, 75,0 (C-2'), 74,1 (C-12), 73,8 (C-11), 73,2 (C-6), 73,2 (C-3"), 69,2, 69,0, 67,2, 66,8 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 64,8 (C-5"), 62,2 (C-10), 54,6 (C-3'), 49,3, 48,8 (3"- OCH_3), 44,7 (C-2), 41,5 (C-7), 41,1 (C-4), 36,1 (9a- NCH_3), 35,1, 35,0 (C-2"), 36,3, 35,7 (C-4'), 28,4 (3'- NCH_3), 26,3 (C-8), 26,8 (6- CH_3), 22,1 (3"- CH_3), 21,6 (8- CH_3), 21,4 (5'- CH_3), 21,0 (C-14), 18,7 (5"- CH_3), 15,9 (2- CH_3), 14,5 (12- CH_3), 11,0 (14- CH_3), 8,5 (4- CH_3), 7,1 (10- CH_3), 0,63/4"- $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$./

ES-MS 1075.

Приклад 9

11-О-метил-азитроміцин та 12-О-метил азитроміцин

До розчину продукту Прикладу 8 (3,0г, 0,0028моль) у N,N-диметилформаміді (50мл), поступово протягом 3 годин при кімнатній температурі додавали метилйодид (1,29мл, 0,0207моль) та 60% гідрид натрію (0,69г, 0,0174моль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при тій самій температурі, реакцію припиняли, додаючи триетиламін (5мл), переносили в суміш 10% водного розчину NaHCO_3 (100мл) та води (100мл) і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином NaCl та водою і висушували над MgSO_4 , фільтрували та випарювали за пониженого тиску з одержанням 2,9г суміші продуктів, яку необов'язково очищали хроматографією низького тиску на силікагельній колонці, використовуючи систему метиленхлорид-метанол, 90:1, з одержанням а хроматографічно однорідних 4"-О-триметилсиліл-2'-О-3'-N-біс(бензилоксикарбоніл)-3'-N-деметил-11-О-метил-азитроміцину з R_f 0,745 [ІЧ (KBr): 3452, 2969, 1752, 1736, 1706, 1455, 1382, 1332, 1254, 1169, 1117, 1063, 1002, 914, 897, 840, 754, 697] та 4"-О-триметилсиліл-2'-О-3'-N-біс(бензилоксикарбоніл)-3'-N-деметил-12-О-метил-азитроміцину з R_f 0,485 [ІЧ (KBr): 3450, 2958, 1754, 1718, 1708, 1458, 1383, 1252, 1168, 1068, 1010, 896, 842, 753, 695].

Одержану суміш розчиняли в етанолі (50мл), додавали NaOAc/HOAc буфер з pH5 (0,51мл HOAc , 0,789г NaOAc , 0,66мл етанолу та 3мл води) та 10% Pd/C (1,5г), і суміш гідрували при перемішуванні протягом 8 годин в автоклаві під тиском водню 5бар. Каталізатор відфільтровували, фільтрат випарювали до густого сиропу, додавали воду (50мл) та CHCl_3 (50мл), і продукт ізолювали рН градієнтною екстракцією при рН 4,0 та 9,5. Об'єднані органічні екстракти при рН 9,5 висушували над K_2CO_3 та випарювали до аморфного осаду. Цей осад розчиняли в ізопропанолі (20мл), додавали воду (20мл) та кілька крапель мурашиної кислоти і перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, екстрагували ізопропілацетатом при рН9,5, висушували над сульфатом натрію та випарювали за пониженого тиску. Одержаний продукт розчиняли в CHCl_3 (50мл), додавали формальдегід (37%) (0,24мл) та мурашину кислоту (98-100%) (0,22мл). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин із зворотним холодильником, охолоджували до кімнатної температури, виливали в воду (20мл) та після доведення рН до 4,0 шари поділяли, і водний шар екстрагували ще два рази CHCl_3 . До водного шару додавали CHCl_3 , рН доводили до 9,5 (2N NaOH), шари поділяли, і водний шар екстрагували ще два рази CHCl_3 . Об'єднані органічні екстракти при рН9,5 висушували (K_2CO_3) та випарювали з одержанням 1,25г осаду, який хроматографували на силікагельній колонці, використовуючи систему метиленхлорид-метанол-конц. аміак, 90:9:1, з одержанням 0,40г хроматографічно однорідних 11-О-метил-азитроміцину з фізико-хімічними константами, як наведено в патенті США 5,250,518 від 10/1993 та 0,52г 12-О-метил-азитроміцину з фізико-хімічними константами, як наведено в Прикладі 3.

Приклад 10

3-Де(2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил- α -L-рибогексопіранозил-окси)-3-окси-11-О-метил-азитроміцин

В метанолі (30мл) розчиняли 11-О-метил-азитроміцин (1,5г), додавали 0,25N соляної кислоти (50мл) і залишали стояти впродовж 24 годин при кімнатній температурі. Метанол випарювали, до реакційної суміші додавали CDCl_3 (рН1,9), шари поділяли, і водний шар екстрагували ще два рази COCl_2 . Водний розчин підлюговували до рН9,5 та екстрагували CDCl_3 . Об'єднані органічні екстракти при рН9,5 висушували над K_2CO_3 і випарювали з одержанням 0,95г продукту заголовку, який необов'язково очищали хроматографією низького тиску на силікагельній колонці, використовуючи систему розчинників метиленхлорид-метанол-конц. аміак, 90:9:0,5, з одержанням хроматографічно однорідного продукту заголовку з такими фізико-хімічними константами:

ТШХ, Метиленхлорид-метанол-конц. аміак, 90:9:0,5 R_f 0,382

Етилацетат-Н-гексан-діетиламін, 100:100:20 R_f 0,594 ІЧ (KBr) cm^{-1} : 3448, 2972, 2937, 1730, 1638, 1458, 1377, 1165, 1113, 1078, 1050.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ : 4,97 (H-13), 4,52 (H-1'), 3,76 (H-3), 3,70 (11- OCH_3), 3,59 (H-5), 3,54 (H-5'), 3,42 (H-11), 3,29 (H-2'), 2,68 (H-2), 2,70 (H-10), 2,58 (H-3'), 2,46 (H-9a), 2,35 (H-4), 2,29 /3'N(CH_3) $_2$, 2,30 (9a- NCH_3),

2,11 (H-9b), 1,94 (H-14a), 1,89 (H-8), 1,70 (H-4'a), 1,66 (H-7a), 1,54 (H-7b), 1,52 (H-14b), 1,33 (6-CH₃), 1,30 (2-CH₃), 1,27 (H-4'b), 1,25 (5'-CH₃), 1,12 (12-CH₃), 1,10 (4-CH₃), 1,06 (10-CH₃), 0,92 (8-CH₃), 0,86 (14-CH₃).
¹³C ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ 175,7 (C-1), 106,1 (C-1'), 94,7 (C-5), 74,2 (C-12), 78,1 (C-3), 86,0 (C-11), 77,1 (C-13), 72,8 (C-6), 70,2 (C-2'), 70,9 (C-9), 65,4 (C-3'), 62,9 (C-10), 62,0 (11-OCH₃), 44,1 (C-2), 42,5 (C-7), 35,3 (C-4), 39,9 /3'N(CH₃)₂/, 36,2 (9a-NCH₃), 28,0 (C-4'), 26,7 (C-8), 25,8 (6-CH₃), 20,9 (8-CH₃), 21,2 (C-14), 20,8 (5'-CH₃), 16,8 (12-CH₃), 15,6 (2-CH₃), 10,3 (14-CH₃), 7,7 (4-CH₃), 6,8 (10-CH₃).

Приклад 11

3-Де(2,6-дидеоокси-3-С-метил-3-О-метил-α-L-рибогексопіранозил-окси)-3-окси-11-О-метил-азитроміцин 2'-О-ацетат

До розчину 3-де(2,6-дидеоокси-3-С-метил-3-О-метил-α-L-рибогексопіранозил-окси)-3-окси-11-О-метил-азитроміцину (0,89г) Прикладу 10 в CH₂Cl₂ (25мл), додавали NaHCO₃ (0,52г) та ангідрид оцтової кислоти (0,15мл), реакційну суміш перемішували протягом 10 годин при кімнатній температурі, залишали стояти ніч і потім виділяли екстрагуванням CH₂Cl₂, як описано в Прикладі 5, одержуючи 0,65г білого аморфного осаду.

ТШХ, Метиленхлорид-метанол-конц. аміак, 90:9:0,5 Rf 0,426

Етилацетат-N-гексан-діетиламін, 100:100:20 Rf 0,670

ІЧ (KBr)см⁻¹ 3525, 3475, 2968, 2937, 1724, 1647, 1458, 1376, 1265, 1168, 1113, 1081, 1050.

Приклад 12

3-Де(2,6-дидеоокси-3-С-метил-3-О-метил-α-L-рибогексопіранозил-окси)-11-О-метил-азитроміцин 3,6-гемікеталь 2'-О-ацетат

До розчину 3-де(2,6-дидеоокси-3-С-метил-3-О-метил-α-L-рибогексопіранозил-окси)-3-окси-11-О-метил-азитроміцин 2'-О-ацетату (0,65г) Прикладу 11 в CH₂Cl₂ (20мл) додавали диметилсульфоксид (0,94мл) та N,N-диметил-амінопропіл-етил-карбодіімід (1,16г), Реакційну суміш охолоджували до 15°C і потім, перемішуючи та підтримуючи температуру на рівні 15°C, поступово краплями протягом 30 хвилин додавали розчин піридиній трифторацетату (1,15г) в CH₂Cl₂ (5мл). Температуру реакційної суміші піднімали до кімнатної температури, перемішували її протягом ще 4 годин, та після цього виділяли продукт згідно з способом, описаним в Прикладі 6, з одержанням 0,6г продукту заголовку.

ТШХ, Метиленхлорид-метанол-конц. аміак, 90:9:0,5 Rf 0,606

Етилацетат-N-гексан-діетиламін, 100:100:20 Rf 0,861

Приклад 13

3-Де(2,6-дидеоокси-3-С-метил-3-О-метил-α-L-рибогексопіранозил-окси)-11-О-метил-азитроміцин 3,6-гемікеталь

Розчин 3-де(2,6-дидеоокси-3-С-метил-3-О-метил-α-L-рибогексопіранозил-окси)-11-О-метил-азитроміцин 3,6-гемікеталь 2'-О-ацетату (0,6г) Прикладу 12 в метанолі (40мл) залишали стояти впродовж 24 годин при кімнатній температурі. Метанол випарювали за пониженого тиску, одержаний залишок (0,53г) очищали хроматографією низького тиску на силікагельній колонці, використовуючи систему метиленхлорид-метанол-конц. аміак, 90:9:1,5. Випарюючи об'єднані екстракти з Rf 0,670, одержували 0,22г хроматографічно однорідного 3-де(2,6-дидеоокси-3-Ометил-3-О-метил-α-L-рибогексопіранозил-окси)-11-О-метил-азитроміцин 3,6-гемікеталу з такими фізико-хімічними константами:

ІЧ (CDCl₃)см⁻¹: 3471, 2975, 1715, 1638, 1458, 1382, 1196, 1117, 1049, 1013, 963.

¹H ЯМР (300МГц, SOCl₂) δ: 5,01 (H-13), 4,22 (H-1'), 3,80 (H-5), 3,50 (H-5'), 3,45 (11-OCH₃), 3,25 (H-2'), 2,63 (H-2), 2,49 (H-3'), 2,77 (H-9a), 2,29 /3'N(CH₃)₂/, 2,20 (9a-NCH₃), 2,24 (H-9b), 2,09 (H-4), 1,85 (H-8), 1,83 (H-14a), 1,66 (H-4'a), 1,73 (H-14b), 1,36 (6-CH₃), 1,31 (2-CH₃), 1,26 (H-4'b), 1,21 (5'-CH₃), 1,25, (4-CH₃), 1,01 (10-CH₃), 1,03 (8-CH₃), 0,81 (H-CH₃).

¹³C ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ: 177,0 (C-1), 106,2 (C-1'), 102,1 (C-3), 93,9 (C-5), 86,1 (C-11), 81,9 (C-6), 69,7 (C-2'), 64,9 (C-9), 65,8 (C-3'), 62,1 (C-10), 61,9 (11-OCH₃), 49,6 (C-2), 43,3 (C-7), 40,1 /3'N(CH₃)₂/, 28,1 (C-4'), 28,7 (C-8), 25,5 (6-CH₃), 20,9 (5'-CH₃), 14,0 (2-CH₃), 11,7 (14-CH₃), 12,3 (4-CH₃), 8,5 (10-CH₃).

Приклад 14

3-Де(2,6-дидеоокси-3-С-метил-3-О-метил-α-L-рибогексопіранозил-окси)-3-окси-азитроміцин

3-Де(2,6-дидеоокси-3-С-метил-3-О-метил-α-L-рибогексопіранозил-окси)-3-окси-азитроміцин одержали з азитроміцину відповідно до способу Djokic et al. з US 4,886,792 від 12/1989, Приклад 3. Поділ на силікагельній колонці з використанням системи розчинників метиленхлорид-метанол-конц. аміак, 90:9:0,5, давав хроматографічно однорідний продукт з такими фізико-хімічними константами:

ТШХ, Етилацетат-триетиламін, 95:5 Rf 0,371

ІЧ (KBr)см⁻¹: 3438, 2973, 2938, 1713, 1655, 1459, 1378, 1350, 1260, 1172, 1113, 1078, 1044, 957.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ: 4,72 (H-13), 4,47 (H-1'), 3,78 (H-3), 3,58 (H-5), 3,56 (H-5'), 3,65 (H-11), 3,27 (H-2'), 2,66 (H-2), 2,74 (H-10), 2,52 (H-3'), 2,49 (H-9a), 2,28 (H-4), 2,26 /3'N(CH₃)₂/, 2,37 (9a-NCH₃), 2,06 (H-9b), 1,90 (H-14a), 1,90 (H-8), 1,67 (H-4'a), 1,62 (H-7a), 1,47 (H-7b), 1,53 (H-14b), 1,32 (6-CH₃), 1,30 (2-CH₃), 1,28 (H-4'b), 1,26 (5'-CH₃), 1,07 (12-CH₃), 1,06 (4-CH₃), 1,12 (10-CH₃), 0,92 (8-CH₃), 0,88 (14-CH₃).

¹³C ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ: 178,8 (C-1), 106,6 (C-1'), 94,7 (C-5), 72,9 (C-12), 79,2 (C-3), 75,5 (C-11), 77,1 (C-13), 74,0 (C-6), 70,3 (C-2'), 70,6 (C-9), 65,4 (C-3'), 62,2 (C-10), 44,2 (C-2), 41,7 (C-7), 35,6 (C-4), 39,9 /3'N(CH₃)₂/, 36,8 (9a-NCH₃), 27,7 (C-4'), 26,3 (C-8), 25,5 (6-CH₃), 20,8 (8-CH₃), 20,5 (C-14), 20,9 (5'-CH₃), 15,7 (12-CH₃), 15,8 (2-CH₃), 10,5 (14-CH₃), 7,5 (4-CH₃), 7,3 (10-CH₃).

Приклад 15

3-Де(2,6-дидеоокси-3-С-метил-3-О-метил-α-L-рибогексопіранозил-окси)-3-окси-азитроміцин 2'-О-ацетат

До розчину 3-де(2,6-дидеоокси-3-С-метил-3-О-метил-α-L-рибогексопіранозил-окси)-3-окси-азитроміцину (10г) Прикладу ІЧ в CH₂Cl₂ (150мл), додавали NaHCO₃ (5,84г) та ангідрид оцтової кислоти (1,68мл). Реакційну суміш перемішували протягом 12 годин при кімнатній температурі, залишали стояти протягом ночі і потім виділяли згідно з способом, описаним в Прикладі 5, з одержанням 11,21г аморфного осаду з такими фізико-хімічними константами:

ТШХ Етилацетат-триетиламін, 95:5 Rf 0,547

ІЧ (KBr)см⁻¹: 3485, 2973, 2937, 1748, 1716, 1648, 1459, 1376, 1240, 1170, 1114, 1081, 1045, 956.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ: 4,71 (H-13), 4,79 (H-2'), 4,71 (H-1'), 3,84 (H-3), 3,61 (H-5), 3,50 (H-5'), 3,68 (H-11), 2,73 (H-10), 2,70 (H-2), 2,70 (H-3'), 2,48 (H-9a), 2,27 (H-4), 2,26 /3'N(CH₃)₂/, 2,36 (9a-NCH₃), 2,07 (COCH₃), 2,05 (H-9b), 1,90 (H-14a), 1,90 (H-8), 1,78 (H-4'a), 1,56 (H-7a), 1,24 (H-7b), 1,54 (H-14b), 1,23 (6-CH₃), 1,29 (2-CH₃), 1,32 (H-4'b), 1,24 (5'-CH₃), 1,11 (10-CH₃), 1,06 (12-CH₃), 0,90 (4-CH₃), 0,89 (8-CH₃), 0,88 (14-CH₃).

Приклад 16

3-Де(2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-α-L-рибогексопіранозил-окси)-азитроміцин-3,6-гемікеталь 2'-О-ацетат

До розчину 3-де(2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-α-L-рибогексопіранозил-окси)-3-окси-азитроміцин 2'-О-ацетату (5,6г) Прикладу 15 в CH₂Cl₂ (100мл), додавали диметилсульфоксид (12,34мл) та N,N-диметил-амінопропіл-етил-карбодіімід (15,05г). Реакційну суміш охолоджували до 15°C і потім, перемішуючи та підтримуючи температуру на рівні 15°C, поступово краплями протягом 30 хвилин додавали розчин піридиній трифторацетату (15,04г) в CH₂Cl₂ (30мл). Температуру реакційної суміші піднімали до кімнатної температури, продовжували перемішувати її ще 4 години і після цього продукт виділяли згідно з способом, описаним в Прикладі 6, з одержанням 5,26г продукту заголовку.

ТШХ Етилацетат-триетиламін, 95:5 Rf 0,675

Приклад 17

3-Де(2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-α-L-рибогексопіранозил-окси)-азитроміцин 3,6-гемікеталь

Розчин 3-де(2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-α-L-рибогексопіранозил-окси)-азитроміцин-3,6-гемікеталь 2'-О-ацетату (5,2г) Прикладу 16 в метанолі (100мл) залишали стояти 16 годин при кімнатній температурі, Метанол випарювали за пониженого тиску, і одержаний продукт очищали хроматографією низького тиску на силікагельній колонці, використовуючи систему метиленхлорид-метанол-конц. аміак, 90:9:1,5, Випарюючи об'єднані фракції з Rf 0,480, одержували хроматографічно однорідний 3-де(2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-α-L-рибогексопіранозил-окси)-азитроміцин 3,6-гемікеталь з такими фізико-хімічними константами:

ТШХ Етилацетат - триетиламін, 95:5 Rf 0 4 47

ІЧ (CDCl₃)см⁻¹: 3468, 2976, 1713, 1638, 1459, 1382, 1197, 1116, 1068, 1049, 1014, 963.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ: 4,94 (H-13), 4,21 (H-1'), 3,74 (H-5), 3,51 (H-5')/ 3,23 (H-2'), 2,57 (H-2), 2,49 (H-3'), 2,23 /3'N(CH₃)₂/, 2,06 (H-4), 1,74 (H-8), 1,67 (H-4'a), 1,39 (6-CH₃), 1,28 (2-CH₃), 1,25 (H-4'b), 1,22 (5'-CH₃), 1,23, (4-CH₃), 1,10 (10-CH₃), 1,04 (8-CH₃), 0,92 (14-CH₃).

¹³C ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ: 176,9 (C-1), 106,1 (C-1'), 102,3 (C-3), 94,8 (C-5), 82,4 (C-6), 69,7 (C-2'), 68,5 (C-11), 66,4 (C-9), 65,3 (C-3'), 61,6 (C-10), 49,3 (C-2), 41,6 (C-7), 40,1 /3'N(CH₃)₂/, 31,0 (C-8), 28,2 (C-4'), 26,4 (6-CH₃), 20,8 (5'-CH₃), 13,6 (2-CH₃), 12,6 (4-CH₃), 11,4 (14-CH₃).

FAB-MS m/z 589

Приклад 18

3-Де(2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-α-L-рибогексопхранозил-окси)-азитроміцин 3,6-гемікефаль 11,12-циклічний карбонат

До розчину 3-де(2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-α-L-рибогексопіранозил-окси)-азитроміцин 3,6-гемікеталю (1г) Прикладу 17 в етилацетаті (30мл), додавали етиленкарбонат (0,5г) та карбонат калію (0,5г), Реакційну суспензію перемішували із зворотним холодильником впродовж 10 годин, залишали стояти 16 годин при кімнатній температурі та потім фільтрували. Етилацетат промивали насиченим розчином NaCl та водою, висушували над CaCl₂, фільтрували і випарювали з одержанням 1,05г маслянистого залишку. Після поділу на силікагельній колонці, використовуючи систему метиленхлорид-метанол-конц. аміак, 90:9:0,5, одержали хроматографічно однорідний продукт заголовку з такими фізико-хімічними константами:

ТШХ Етилацетат-триетиламін, 95:5 Rf 0,514

ІЧ (CDCl₃) см⁻¹: 3498, 2975, 2941, 1812, 1724, 1638, 1459, 1381, 1359, 1333, 1292, 1234, 1173, 1115, 1082, 1045, 1015, 966.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 5,03 (H-13), 4,61 (H-11), 4,23 (H-1'), 3,73 (H-5), 3,52 (H-5'), 3,25 (H-2'), 3,18 (H-9a), 2,90 (H-10), 2,54 (H-2), 2,50 (H-3'), 2,28 /3'N(CH₃)₂/, 2,10 (H-4), 2,07 (9a-NCH₃), 1,76 (H-7a), 1,95 (H-8), 1,86 (H-14a), 1,67 (H-4'a), 1,57 (H-9b), 1,55 (H-14b), 1,45 (12-CH₃), 1,37 (6-CH₃), 1,30 (2-CH₃), 1,28 (H-4'b), 1,23 (5'-CH₃), 1,24 (4-CH₃), 1,13 (H-7b), 1,18 (10-CH₃), 0,90 (8-CH₃), 0,92 (14-CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 176,1 (C-1), 153,5 C=O карбонат, 106,1 (C-1'), 101,6 (C-3), 93,6 (C-5), 83,7 (C-12), 82,7 (C-6), 78,9 (C-11), 77,9 (C-13), 69,6 (C-2'), 69,4 (C-5'), 63,6 (C-9), 65,3 (C-3'), 60,1 (C-10), 49,9 (C-2), 46,6 (C-4), 41,8 (C-7), 40,0/3'N(CH₃)₂/, 33,4 (9a-CH₃), 28,0 (C-4'), 26,8 (C-8), 25,1 (6-CH₃), 22,3 (C-14), 20,8 (5'-CH₃), 19,4 (8-CH₃), 14,1 (12-CH₃), 13,9 (2-CH₃), 12,1 (4-CH₃), 12,9 (10-CH₃), 10,1 (14-CH₃).