



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 54437

(13) C2

(51) 7

C07C251/16, 251/24, 245/08, 235/64, 251/86,  
C07D501/34, 499/00, 501/46, 501/24, A61K31/

545

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ КАТЕХОЛУ І ЛІКАРСЬКИЙ ПРЕПАРАТ

1

2

(21) 99010372

(22) 14 05 1997

(24) 17 03 2003

(86) PCT/EP97/02453, 14 05 1997

(31) 196 25 524 4

(32) 26 06 1996

(33) DE

(46) 17 03 2003, Бюл. № 3, 2003 р

(72) Хайніш Лотар, DE, Мюллманн Юте, AT, Шна-  
бельраух Маттас, DE, Райсбротт Рольф, DE

(73) ГРЮНЕНТАЛЬ ГМБХ, DE

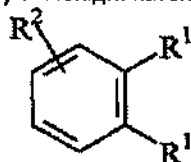
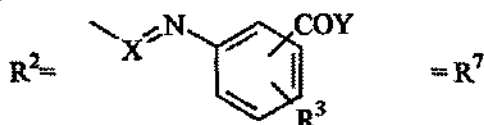
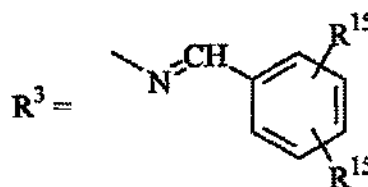
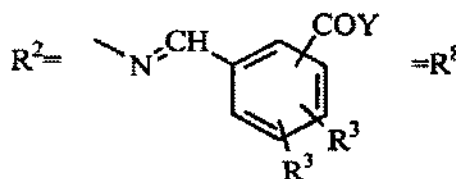
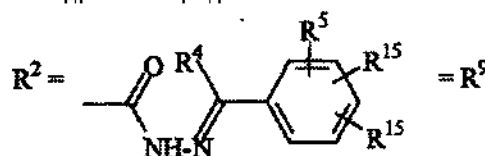
(56) EP 0472062 A, 26 02 1992

EP 0341948 A, 15 11 1989

EP 0267733 A, 18 05 1988

EP 0189287 A, 30 06 1986

(57) 1 Похідні катехолу загальної формули I

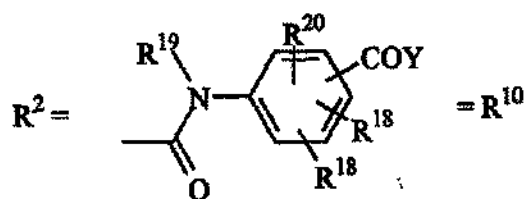
де радикали  $R^1$  ідентичні або незалежні один від  
одного і означають OH і/або Оацил, а  $R^2$  являє  
собой наступні групи в 3-й і/або 4-й позиціїа) залишки ароматичних азометин-карбонових  
кислот і/або залишки азобензол-карбонових ки-  
слот $X=CH, N, CH=CH-CH,$  $Y=OA$ , де  $A=H$ , алкіл, арил, аралкіл, іон лужного  
металу (переважно Na, K), іон амонію або  
заміщений іон амонію, або $Y=$  залишок активного інгредієнта, який містить  
групу OH або NH, $R^3=$  один або два Оацильних радикали, якщо  $R^1=$   
OH і/або Оацил, або $R^3=H$ , якщо  $R^1=$  Оацил, або $R^{15}=$  радикали, які обидва або незалежно один від  
одного являють собою H і/або Оацил,  
або $Y=OA$ , де  $A=H$ , алкіл, арил, аралкіл, іон лужного  
металу (переважно Na, K), іон амонію або  
заміщений іон амонію, або $Y=$  залишок активного інгредієнта, який містить  
групу OH або NH, $R^2=$  радикали, які обидва або незалежно один від  
одного являють собою H, OH, Оацил,  
б) бензпідразонові радикали $R^{15}=$  радикали, які обидва або незалежно один від  
одного являють собою H, OH, Оацил, $R^4$  і/або  $R^5$  являють собою H або COY, де $Y=OA$ , де  $A=H$ , алкіл, арил, аралкіл, іон лужного  
металу (переважно Na, K), іон амонію або  
заміщений іон амонію, або $Y=$  залишок активного інгредієнта, який містить  
групу OH або NH,

с) залишки амінобензойних кислот

(13) C2

(11) 54437

(19) UA

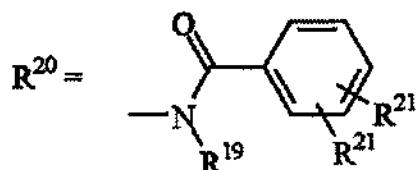


Y = OA, де A = H, алкіл, арил, аралкіл, іон лужного металу (переважно Na, K), іон амонію або заміщений іон амонію, або

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

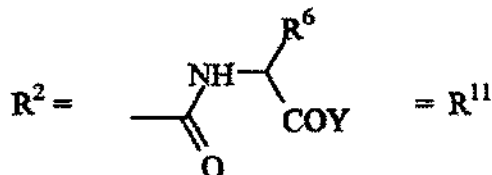
R<sup>18</sup> = H, алкіл,

R<sup>20</sup> = H, алкіл, галоген, OH, Оалкіл, Оацил, або



R<sup>19</sup> і R<sup>21</sup> обидва або незалежно один від одного означають H, OH, Оацил або Оалкіл в позиції 2,3- і/або 3,4-,

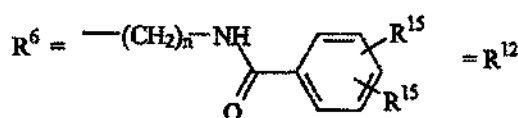
d) амінокислотні залишки



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

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

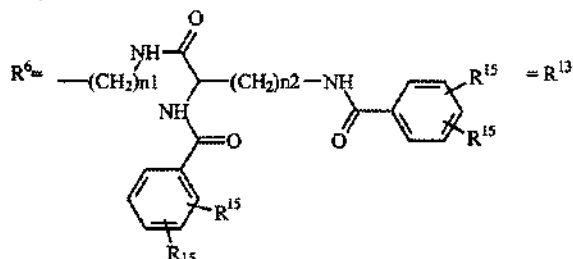
R<sup>6</sup> = алкіл, гідроксialкіл (який містить C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, якщо R<sup>1</sup> = Оацил і C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, якщо R<sup>1</sup> = OH) або алкоксialкіл, ацилоксialкіл, ариалкоксialкіл, або



R<sup>15</sup> = обидва або незалежно один від одного являють собою H, OH, Оацил,

n - ціле число від 1 до 5, якщо R<sup>1</sup> = Оацил і R<sup>15</sup> = H і/або Оацил, або

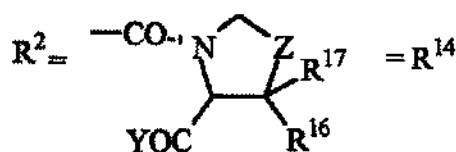
n - ціле число від 1 до 3, якщо R<sup>1</sup> = H і R<sup>15</sup> = H і/або OH, або



R<sup>15</sup> = радикали, які обидва або незалежно один від одного являють собою H, OH, Оацил, а n<sub>1</sub> і n<sub>2</sub> - цілі числа від 1 до 5,

e) залишки піролідин- і/або оксазолідин-

карбонових кислот



Z = O, CH<sub>2</sub>,

R<sup>16</sup> і R<sup>17</sup> обидва або незалежно один від одного означають H, алкіл або арил,

Y = OA, де A = H, алкіл, арил, аралкіл, іон лужного металу (переважно

Na, K), іон амонію або заміщений іон амонію, або

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

f) формил-О-карбоксиметилосими

R<sup>2</sup> = CH=NOCH<sub>2</sub>COY, де

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

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

2 Сполуки формули I по п. 1, де R<sup>2</sup> = R<sup>11</sup>, Y = OH і R<sup>6</sup> = C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл

3 Сполуки формули I по п. 1, де R<sup>2</sup> = R<sup>11</sup>, Y = OH, R<sup>6</sup> = R<sup>12</sup>, R<sup>15</sup> = Оацил і n = 1-5

4 Сполуки формули I по п. 1, де R<sup>2</sup> = R<sup>11</sup>, Y = OH, R<sup>6</sup> = R<sup>13</sup>, R<sup>15</sup> = Оацил, а n<sub>1</sub> і n<sub>2</sub> означають цілі числа від 1 до 4

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

діацетоксибензоіламіно)-бензоіл]-ампіцилін  
 19 Сполука формули I по п 1, яка відрізняється тим, що являє собою N-[4-(2,3-діацетоксибензоіламіно)-бензоіл]-ампіцилін  
 20 Сполука формули I по п 1, яка відрізняється тим, що являє собою (S)-N-[(3-2,3-ди(метоксикарбонілоксибензоіл)-оксазолідин-4-ол)-ампіцилін  
 21 Сполука формули I по п 1, яка відрізняється тим, що являє собою N-[L-3-ацетоксибензоіл-2-

(2,3-діацетоксибензоіламіно)-пропіоніл]-ампіцилін  
 22 Сполуки формули I по п 1 як терапевтичні засоби при бактеріальних інфекціях  
 23 Сполуки формули I по п 1 як терапевтичні засоби при захворюваннях, викликаних порушенням метаболізму заліза  
 24 Лікарський препарат, який містить сполуки формули I по п 1 в ефективній кількості в поєднанні із звичайними речовинами-носіями

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

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

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

Хоч скріплення різних з'єднань катехола з β-лактамами вже здійснювалося і за рахунок цього досягалося збільшення антибактерійної активності цих антибіотиків завдяки їх перенесенню в бактерійну клітину через бактерійні шляхи транспортування заліза (наприклад, Aisawa, M, Sekine, Y, Shimizu, S, Takano, H, Angehrn, P, Then, R L,

Antimicrob Agents Chemother 35 (1991), 653), існує нагальна необхідність в інших нових синтетичних сидерофорах, які володіють поліпшеними фармакокінетичними і фармако-кінетичними властивостями і придатні для утворення кон'югатів з антибіотиками

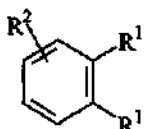
З іншого боку, сидерофори як хелатуючі агенти для заліза володіють потенційною здатністю різними засобами впливати на біологічний метаболізм заліза і пов'язані з ним захворювання. Так, сидерофор десферриоксамін (десферал) з успіхом використовується при захворюваннях, викликаних надміром заліза (наприклад,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

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

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

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

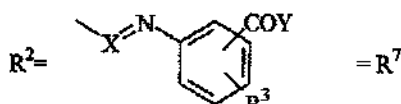
Заявляються нові синтетичні похідні катехола загальної формули I



Формула I

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

а залишки ароматичних азотин-карбонових кислот і/або залишки азобензол-карбонових кислот



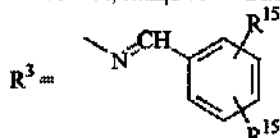
$X = CH, N, CH=CH-CH$

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

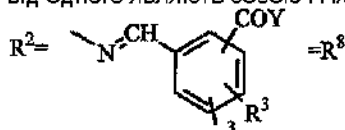
$Y =$  залишок активного інгредієнта, який містить групу OH або NH,

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

$R^3 = H$ , якщо  $R^1 = Оацил$ , або



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

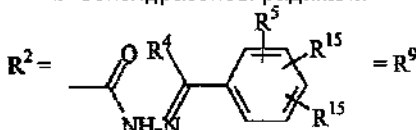


$Y = OA$ , де  $A = H$ , алкил, арил, аралкил, іон лужного металу (переважно Na, K), іон амонію або заміщений іон амонію, або

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

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

b бензгідразонові радикали



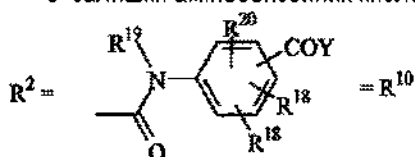
$R^{15} =$  радикали, які обидва або незалежно один від одного являють собою H, OH, Оацил,

$R^4$  і/або  $R^5$  являють собою H або COY, де

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

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

c залишки амінобензойних кислот



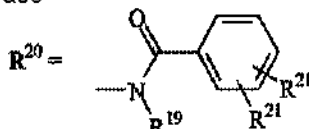
$Y = OA$ , де  $A = H$ , алкил, арил, аралкил, іон лужного металу (переважно Na, K), іон амонію або

заміщений іон амонію, або

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

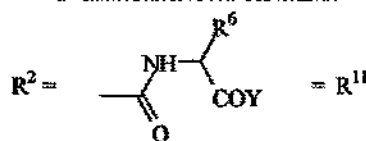
$R^{19} = H$ , алкил,

$R^{20} = H$ , алкил, галоген, OH, Оалкил, Оацил, або



$R^{19}$  і  $R^{21}$  обидва або незалежно один від одного означають H, OH, Оацил або Оалкил в позиції 2,3- і/або 3,4-

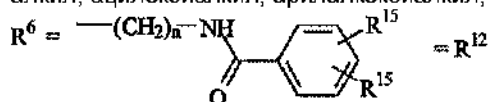
d амінокислотні залишки



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

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

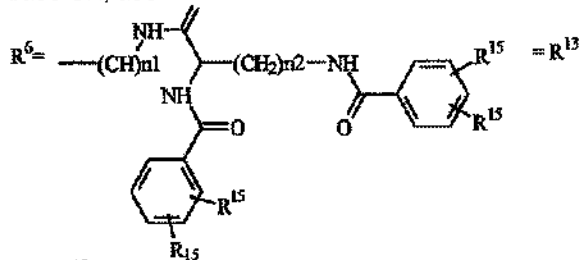
$R^6 =$  алкил, - гідроксиалкил (який містить  $C_1-C_5$ , якщо  $R^1 = Оацил$  і  $C_3-C_5$ , якщо  $R^1 = OH$ ) або алкокси-алкил, ацилоксиалкил, ариалкоксиалкил, або



$R^{15} =$  обидва або незалежно один від одного являють собою H, OH, Оацил,

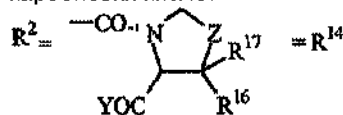
$n =$  ціле число від 1 до 5, якщо  $R^1 = Оацил$  і  $R^{15} = H$  і/або Оацил, або

$n =$  ціле число від 1 до 3, якщо  $R^1 = H$  і  $R^{15} = H$  і/або OH, або



$R^{15} =$  радикали, які обидва або незалежно один від одного являють собою H, OH, Оацил, а  $n_1$  і  $n_2 =$  цілі числа від 1 до 5

e залишки піролідин- і/або оксазолидин-карбонових кислот



$Z = O, CH_2$ ,

$R^{16}$  і  $R^{17}$  незалежно один від одного означають H, алкил або арил,

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

$Y =$  залишок активного інгредієнта, який вмістить групу OH або NH,

f формил-О-карбоксиметилосими

$R^2 = CH=NOCH_2COY$ , де

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

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

У зведених вище формулах і далі по тексту термін "ацил" означає прямоланцюговий або розгалужений  $C_1$ - $C_6$ -алканойл чи прямоланцюговий або розгалужений  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-алканойл. Прямоланцюговий або розгалужений алкил і прямоланцюговий або розгалужений алкокси-радикал, також в складних словах, таких як алкоксиалкил або ацилоксиалкил, означає, зокрема, прямоланцюговий або розгалужений  $C_1$ - $C_8$ -алкил або -алкокси. Арил означає феніл, зокрема, заміщений феніл, такі як феніл, заміщений прямоланцюговим або розгалуженим алкилом, галогеном, зокрема,  $Cl$  або  $F$ , прямоланцюговим або розгалуженим алкокси-, гідрокси- або карбокси-радикалом чи прямоланцюговим або розгалуженим алкоксикарбонілом, галогеном-заміщеним алкилом або заміщеним фенілом, а аралкил означає, зокрема, фенілметил і 1-або 2-фенілетил. Вказані радикали  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{20}$  та  $COY$  можуть розміщуватися у всіх можливих позиціях. Замищений іон амонію являє собою іон амонію, який заміщений, наприклад, алкилом.

Термін "залишок активного інгредієнта" означає залишок будь-якого відповідного антибактерійного активного інгредієнта, що включає вільну групу  $OH$  або  $NH$ , наприклад, якщо активний інгредієнт етерифікований або перетворений в амід радикалом катехола через цю групу  $OH$  або  $NH$ . Зв'язок між похідним катехола і антибіотиком може бути прямою або через звичайні групи-пінкер, наприклад, амінокарбонові кислоти, гідроксикарбонові кислоти, діаміни або діоли. Термін "антибіотик" потрібно розуміти, наприклад, як відповідний  $\beta$ -лактам, який містить групу  $OH$  або  $NH$ , наприклад, цефалоспорин, такі як цефалексин, цефадроксил або клафоран, або пеніцилін, такий як ампіцилін або амоксицилін, або похідне тетрацикліну, наприклад, амінооксициклін, або антибіотик типу аміноглікозида, макроліда, хинолона або карбапенема.

Якщо присутній асиметричний атом  $C$ , винахід також відноситься до відповідним D-і L-формам, енантіомерам і диастереомерам, а також до рацематів і сумішей енантіомерів і диастереомерів.

Сполуки по винаходу можуть бути отримані, наприклад,

a реакцією катехол-заміщених бензальдегідів (формула I, де  $R^2=CHO$ ), у відповідному розчиннику, такому як етанол або толуол, з водовідділителем або з засобами скріплення води, такими як молекулярне сито в пристрій для відсмоктування, при температурі реакції від  $+50^\circ C$  до  $+120^\circ C$ , як правило - при температурі кипіння розчинника, з відповідними амінобензойними кислотами з утворенням ароматичних азометин-карбонових кислот (формула I, де  $R^2=R^7$  або  $R^8$ ),

або

b реакцією катехол-заміщених бензгідразидів (формула I, де  $R^2=CONHNH_2$ ), у відповідному розчиннику, такому як вода, етанол або оцтова кисло-

та, при температурі від  $+10^\circ C$  до  $+120^\circ C$  і переважно - при температурі кипіння розчинника, з відповідними формилбензойними кислотами або з фенілгліоксильними кислотами з утворенням відповідних бензгідразонів (формула I, де  $R^2=R^8$ ), або

c реакцією ди(алкокси)бензоїлхлоридів (формула I, де, наприклад,  $R^1=OCOCH_3$ , а  $R^2=COCl$ ) з амінобензойними кислотами або їх складними ефірами, у відповідному розчиннику, такому як тетрагідрофуран з третинним аміном, наприклад, триетиламіном, при температурі від  $-30^\circ C$  до  $+20^\circ C$ , або у водному розчині бікарбонату натрію при температурі від  $0^\circ C$  до  $+10^\circ C$ , з утворенням N-[ди(алкокси)бензоїл]-амінобензойних кислот або ефірів, можливо, з перетворенням цих ефірів у вільні кислоти (формула I, де  $R^2=R^{10}$ ),

або

d реакцією 2,3-ди(бензипокси)бензоїлхлориду (формула I, де  $R^1=OCH_2C_6H_5$ , а  $R^2=COCl$ ), у відповідному розчиннику, такому як тетрагідрофуран з третинним аміном, наприклад, триетиламіном, при температурі від  $-30^\circ C$  до  $+20^\circ C$ , або у водному розчині бікарбонату натрію при температурі від  $0^\circ C$  до  $+10^\circ C$ , з амінокислотами, діамінокислотами або дипептидами з утворенням відповідних захищених N-[2,3-ди(бензоїлокси)бензоїл]-амінокислот, з перетворенням останніх, з використанням звичайних методик видалення захисних груп, наприклад, каталітичною гідрогенізацією в етанолі, у вільні катехол-заміщені похідні амінокислот або пептидів (формула I, де  $R^2=R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  або  $R^{14}$ , де  $Z=CH_2$ ),

або

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

або

f реакцією катехол-заміщеного бензальдегиду (формула I, де  $R^2=CHO$ ), у відповідному розчиннику, з O-карбоксиметилгідроксилами або їх солями з створенням відповідних формил-O-карбоксиметилосимів (формула I, де  $R^2=CH=NOCH_2COOH$ )

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

рофурані

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

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

Дослідження ефективності сидерофорів виконували з використанням різних бактерійних мутантних індикаторів, які при недоліках сидерофорів показують тільки затримку зростання і які здібні до збільшення зростання після введення досліджуваних речовин, замінюючих сидерофори. У мутантних індикаторах синтез відповідних сидерофорів, наприклад, пиовердина, піохеліна, ентеробактина, аеробактина або ієрсиніабактина, або біосинтез ароматичних сполук блокований, або в них не вистачає рецепторів до ентеробактину, піохеліну або пиовердину і до інших важливих компонентів бактерійного транспортування заліза (наприклад, мембранних протеїнів Cig, Fiu, FerA і TonB). Тому в умовах недостачі заліза ці мутанти не можуть зростати, або їх зростання дуже обмежене. Зокре-

ма, використовувалися наступні мутантні індикатори: *Pseudomonas aeruginosa* PAO 6609, K 407, 690, *E. coli* AB 2847, *Salmonella typhimurium* enb-7, TA 270, *Klebsiella pneumoniae* KN 4401, *Yersinia enterocolitica* W4H, *Proteus mirabilis* 12 (початковий) *Proteus vulgaris* 718 (початковий) і *Morganella morganii* SBK3 (початковий). Початкові штами, позначені "початковий", містять лише недостатні системи поглинання заліза, тому введення сидерофору приводить до зростання. Контрольні досліди включали ферріоксамін Е для штамів *Pseudomonas*, ферріоксамін G і ентеробактин для штамів *Salmonella*, феррихром для штамів *E. coli*, *Klebsiella* і *Y. enterocolitica*, 3,4-дигідроксибензиліден-2,4,6-триметиланілін для *Morganella morganii* (див. приведені вище посилання на Reissbrodt et al).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Сполуки загальної формули I, в яких Y в R<sup>2</sup> залишок активного інгредієнта, володіють антибактерійною ефективністю, наприклад, частково навіть по відношенню до бактерій, стійких до інших β-лактамам. Тому декілька сполук, в яких Y = залишок активного інгредієнта, наприклад, речовини 28 - 37, були перевірені по методиці дифузії в агарі по відношенню до особливих бактерійних штамів, частково стійких до інших β-лактамам (Табл. 4). Використовувалися наступні штами *Pseudomonas aeruginosa* SG 137 (карбеницилін-стійкий), KW 799 WT (початковий тип), KW 799/61 (мутантний за проникненням, пошкоджена стінка клітини, і прони-

кнення полегшується), ATCC 27853 (початковий тип), ATCC 9027 (початковий тип), NCTC 10662 (ATCC 25668, клінічно виділений, карбеницилін-стійкий), NCTC 10701 (карбеницилін-стійкий), NPS1 і Oxa6 (плазмид-кодована β-лактамаза), *E. coli* DCO (початковий тип), DC2 (мутантний за проникненням, пошкоджена стінка клітини, і проникнення полегшується), *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031 (початковий тип), а також SG 117, *Salmonella gallinarum* ATCC 9184, *Stenotrophomonas maltophilia* GN 12873 (ампіцилін-, азлоцилін- і карбеницилін-стійкий) і MET 10402.

Несподівано було виявлено, що досліджувані речовини виявляють надзвичайну ефективність не тільки по відношенню до ампіцилін-стійких і/або до інгібітор-β-лактамази-стійким початковим штамам, але також і до двох штамів *Pseudomonas*, що включають плазмид-кодовану β-лактамазу (NPS1, Oxa6) і мульти-стійкі штами *Stenotrophomonas*, по відношенню до яких, наприклад, азлоцилін, а також частково меропенем і иміпенем були неефективними.

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

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

[ ] при 50 мкг/мл

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

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

штамів *Pseudomonas* і були також частково ефективні по відношенню до *E. coli* і *Serratia*.

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

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

Речовина №	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>						<i>E. coli</i>			<i>Serratia marcesc</i>	<i>Salmon. Gallinar</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> GN 12873
	SG 137	KW 799/WT	KW 799/61	ATCC 27853	NCTC 10562	NCTC 10701	DC2	DCO	ATCC 25922	SG 621	ATCC 9184	ATCC 10031	SG 117
Ампіцилін	>100	>100	0,4	>100	>100	>100	1,56	6,25	6,250	25	0,2	50	12,5
Азлоцилін	6,25	3,12	0,2	6,25	6,25	0,2	0,78	12,5	6,25	50	3,12	6,25	6,25
Амоксицилін /клавуланова кислота	>100			>100	>100				6,25			3,12	>100
Меропенем	0,1			0,2					<0,05			<0,05	>100
27	3,12	0,78	0,2	6,25		0,4	0,4	3,12	6,25	50	1,56	0,4	50
28	1,56	1,56	0,4			0,78	0,4	1,56		6,25	1,56		25
29	0,78	3,12	0,4		12,5		1,56	50	100	25		50	12,5
30	0,4	0,78	0,2		6,25		0,4	6,25	6,25	50		6,25	3,12
31	0,1	0,78	0,2		6,25		0,2	12,5	0,78	25		0,4	0,4
Na-31	0,1			0,78	0,78				0,2				6,25
32	1,56	1,56	0,4				1,56	12,5		25			
Na-35	0,1			1,56	1,56				0,2				6,25
36	0,4			3,12	6,25				25				1,56
Na-37	0,4			3,12	12,5				3,12			3,12	6,25

Результати, отримані для мутантів по проникненню *Pseudomonas* KW799/61 і *E. coli* DC2 і їх початкових типів підтверджують, що більшість нових речовин володіють набагато кращою проникаючою здатністю, ніж ампіцилін і азлоцилін. За допомогою подальших експериментів з використанням спеціальних мутантів *E. coli* з недопомомою поринав *ompC* і *ompF*, через які  $\beta$ -лактами звичайно входять в бактерійну клітину, або з недопомомою мембранного протеїну *tonB*, важливого для активного транспортування заліза, було показано, що описані вище кон'югати сидерофор-антибіотик можуть використати два шляхи проник-

нення (через порини *ompC* і *ompF* і через *tonB*-зумовлені транспортні шляхи заліза), в той час як протимікробна активність ампіциліна і азлоциліна залежала тільки від наявності поринів. Тому ефективність по відношенню до формувачів  $\beta$ -лактамази і по відношенню до мульти-стійких мікробів визначається новим типом механізму подолання стійкості до проникнення, за допомогою якого співвідношення активного інгредієнта і ензима в бактерійній клітині регулюється таким чином, що не всі молекули антибіотика інактивуються до того, як вони досягнуть своєї мети.

Таблиця 6. Залежність антибактеріальної активності нових речовин від поринів і *tonB* для мутантів *E. coli* (діаметр плями інгібування в мм при дифузії в агарі).

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

PLB268: був понадміру виражений *ompF*-.

Крім того, в Табл. 7 приведеш результати тесту CAS, Тест CAS (тест на хромазуrol) по Schwyn and Neilands (Anal Biochem 160, 47 (1987)) заснований на копірній реакції за рахунок вищолоплення Fe з комплексу хромазуrol-S і скріплення його сполукою катехолу, за допомогою чого виявляється здатність сполуки виконувати функцію сидеро-

фору. Результати тестів CAS для нових речовин були позитивними, в той час як для ампіциліна і азлоциліна - повністю негативними. Це також підтверджує несподіване відкриття, що нові антибіотики входять в бактерійну клітину більш активно, а саме - через шляхи транспортування заліза в доповнення до шляху через порини.



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

#### Приклад 7

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

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

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

$^1H$  NMR(диоксан- $d_8$ ,  $\delta$  в млн $^{-1}$ ) 8 79 (s, 1H, CH=N), 7 76 (s, 1H, ArH), 7 56 (s, 1H, ArH), 7 28 (t, 3H, ArH), 2 26 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 2 24 (s, 3H,  $CH_3CO$ )

#### Приклад 8

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

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

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

$^1H$  NMR (диметилсульфоксид- $d_6$ ,  $\delta$  в млн $^{-1}$ , J в Гц) 8 28 (m, ш, ArH), 8 04 (dd, J= 1,8, 7,8, 2H, ArH), 7 69 (t, J= 7,8, ArH), 7 42 (dd, J= 2,3, 8,3, 1H, ArH), 7 36 (d, J= 2,3, 1H, J= ArH), 6 94 (d, J= 8,3, 1H, ArH)

а Бензгідрозони

#### Приклад 9

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

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

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

$^1HNMR$  (диметилсульфоксид- $d_6$ ,  $\delta$  в млн $^{-1}$ ) 12 8 (1H, s, NHCO), 6 86-7 69 (m, 8H, ArH)

#### Приклад 10

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

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

0,6г (5ммоль) терефталальдегідної кислоти і 0,85г (5ммоль) 2,3-дигідроксибензгідрозиду кип'ятили протягом 1 години при дефлегмації в 10мл

етанолу. Отримали безбарвні кристали (етанол/вода), вихід 909мг (61% теоретичного), точка плавлення 301 - 302°C

#### Приклад 11

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

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

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

#### Приклад 12

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

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

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

$^1H$  NMR (диметилсульфоксид- $d_6$ ,  $\delta$  в млн $^{-1}$ ) 7 4-7,9 (m, 8H, ArH), 3 87-3 85 (2 x 3H,  $OCOCH_3$ )

#### Приклад 13

3-форміл-4,5-дигідроксибензойної кислоти (2,3-дигідрокси-бензгідрозон) (13)

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

Суміш 364мг 3-форміл-4,5-

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

$^1H$  NMR (диметилсульфоксид- $d_6$ ,  $\delta$  в млн $^{-1}$ ) 8 72 (1H, s, CH=N), 6 8-7 6 (5H, ArH), 7 74-7 75 (2 x 1H, d, J=1,6, 2-або 6 CH бензойної кислоти), 7 35-7 39 і 6 98-7 02 (2 x 1H, d, J=8,4 і 6 CH бензгідрозону), 6 74-6 82 (1H, t, J=8,5, CH бензгідрозону)

#### Приклад 14

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

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

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

тичного), точка плавлення 184 - 187°C (розклад)

$^1\text{H}$  NMR (диметилсульфоксид- $d_6$ ,  $\delta$  в мпн  $^1$ )  
8 50 (s, 1H, CH=N), 7 62-8 04 (m, 7H, ArH), 3 88 (s, 6H, 2 x  $\text{OCOCH}_3$ )

Приклад 15

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

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

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

$^1\text{H}$  NMR (диметилсульфоксид- $d_6$ ,  $\delta$  в мпн  $^1$ )  
8 53 (s, 1H, CH=N), 6 8-7 3 (m, 5H, ArH)

b Похідні амінобензойної кислоти

Приклад 16

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

Формула I, де  $\text{R}^1=\text{OCOCH}_3$ ,  $\text{R}^2=\text{R}^{10}$  в 3-й позиції, з COY у 2-й позиції, Y=OH,  $\text{R}^{18}-\text{R}^{20}=\text{H}$

Спосіб 1

Із 1,50г (0,011моль) антранилінової кислоти приготували кашку в 100мл 0,5M розчини  $\text{NaHCO}_3$  і обробили при температурі від 0°C до 10°C в ультразвуковій ванні при перемішуванні 2,58г (0,01моль) 2,3-діацетоксибензоилхлориду в 8мл тетрагідрофурану. Каламутний розчин, що утворився через 45 хвилин, профільтрували і обережно підкислили концентрованою соляною кислотою. Отримані безбарвні кристали промили невеликою кількістю етилацетату і висушили під вакуумом. Точка плавлення 203 - 204°C, вихід 2,7г (75% теоретичного)

$^1\text{H}$  NMR (диметилсульфоксид- $d_6$ ,  $\delta$  в мпн  $^1$ )  
11 8 (s, 1H, NHCO), 7 2-8 5 (m, 7H, ArH), 2 15 і 2 25 (s, 2 x 3H,  $\text{OCOCH}_3$ )

Спосіб 2

2 57г 2,3-діацетоксибензоилхлориду в 50мл тетрагідрофурану додали при 0°C до 1 4г (0 01моль) антранилінової кислоти в 100мл розчини бікарбонату натрію. Реакцію проводили протягом 1 години при температурі від 0°C до 10°C і потім 30хв в ультразвуковій ванні при кімнатній температурі. Потім суміш частково концентрували і обережно підкислили 2 N соляною кислотою. Отримали блідо-жовті кристали (етилацетат), вихід 2,3мг (64% теоретичного), точка плавлення 198 - 200°C

Приклад 16a

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

Формула I, де  $\text{R}^1=\text{OCOCH}_3$ ,  $\text{R}^2=\text{R}^{10}$  в 3-й позиції,  $\text{R}^{19}=\text{CH}_3$ ,  $\text{R}^{18}=\text{R}^{20}=\text{H}$ , COY в 4-й позиції, Y=OH

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

Приклад 16b

3,5-біс-(2,3-діацетоксибензоиламіно)-

бензойна кислота

Формула I, де  $\text{R}^1=\text{OCOCH}_3$ ,  $\text{R}^2=\text{R}^{10}$  в 3-й позиції,  $\text{R}^{18}=\text{R}^{19}=\text{H}$ ,  $\text{R}^{20}=(2,3\text{-діацетокси})\text{-бензоиламіно}$  в 5-й позиції, з COY в 3-й позиції, Y=OH

Використовуючи спосіб 1, аналогічним образом отримали названі сполуки з 3,5-діамінобензойної кислоти і 2,3-діацетоксибензоилхлориду, з виходом 55 % від теоретичного

Приклад 17

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

Формула I, де  $\text{R}^1=\text{OCOCH}_3$ ,  $\text{R}^2=\text{R}^{10}$  в 3-й позиції, з COY в 4-й позиції, YOH,  $\text{R}^{18}-\text{R}^{20}=\text{H}$

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

$^1\text{H}$  NMR (диметилсульфоксид- $d_6$ ,  $\delta$  в мпн  $^1$ )  
7 3 7 9 (m, 7H, ArH), 2 1 і 2 3 (s, 2 x 3H,  $\text{OCOCH}_3$ )

c Похідні амінокислот

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

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

2-й етап (дебензилювання)

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

Загальна методика для Прикладів 21, 24 і 26

1-й етап (спилування)

2ммоль гідрохлориду або тозилата бензилового ефіру амінокислоти розчинили в 10мл дихлор-

метана і обробили 4ммоль триетиламіна (8ммоль у випадку похідних діамінокислот) Повільно, по краплинах і при перемішуванні, при  $-30^{\circ}\text{C}$  додали розчин 2ммоль 2,3-діацетоксибензоилхлориду (4ммоль для похідних діамінокислот) в 10мл дихлорметана Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при  $-30^{\circ}\text{C}$  і протягом 1 години при  $20 - 25^{\circ}\text{C}$  Реакційний розчин промили по черзі 1М соляною кислотою, насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію Органічну фазу висушили над сульфатом натрію, розчинник видалили під вакуумом, а залишок очистили шляхом перекристалізації з етанолу або толуолу (у випадку похідних серина) або шляхом колононої хроматографії (похідні лізину) силікагель 60, жвава фаза етилацетат толуол = 2 : 1)

2-й етап (розщеплення бензильового ефіру)

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

Приклад 18

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

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

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

$^1\text{H}$  NMR (диметилсульфоксид- $d_6$ ,  $\delta$  в мпн $^1$ )  
7.41 (dd, 1H, ArH), 7.27 (dd, 1H, ArH), 6.92 (m, 2H, ArH), 6.69 (m, 2H, ArH), 4.46 (m, 1H, CH-N), 3.36 (m, 2H, CH $_2$ ), 1.84 (m, 2H, CH $_2$ ), 1.65 (m, 2H, CH $_2$ )

Приклад 19

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

Формула I, де  $R^1=\text{OH}$ ,  $R^2=R^{11}$  в 3-й позиції, з  $R^6=\text{CH}_3$ ,  $\text{Y}=\text{OH}$ , L-форма

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

$^1\text{H}$  NMR (диметилсульфоксид- $d_6$ ,  $\delta$  в мпн $^1$ )  
7.40 (dd, 1H, ArH), 6.94 (dd, 1H, ArH), 6.72 (dd, 1H, ArH), 4.44 (t, 1H, CH), 1.42 (d, 3H, CH $_3$ )

Приклад 20

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

Формула I, де  $R^1=\text{OH}$ ,  $R^2=R^{11}$  в 3-й позиції, з  $R^6=\text{CH}_3$ ,  $\text{Y}=\text{OH}$ , L-форма

Речовину (20) отримували з L-аланіна бензильового ефіру гідрохлориду, з виходом 75% від теоретичного, у вигляді безбарвних кристалів з точкою плавлення  $109 - 111^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H}$  NMR (диметилсульфоксид- $d_6$ ,  $\delta$  в мпн $^1$ )  
7.50 (dd, 1H, ArH), 7.39 (m, 2H, ArH), 4.33 (t, 1H, CH), 2.29 (s, 3H, CH $_3\text{CO}$ ), 2.23 (s, 3H, CH $_3\text{CO}$ ), 1.34

(d, 3H, CH $_3$ )

Приклад 21

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

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

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

$^1\text{H}$  NMR (диметилсульфоксид- $d_6$ ,  $\delta$  в мпн $^1$ )  
7.42 (dd, 1H, ArH), 7.27 (dd, 1H, ArH), 6.94 (m, 2H, ArH), 6.72 (m, 2H, ArH), 4.48 (m, 1H, CH), 3.42 (m, 2H, CH $_2$ ), 2.21 (m, 1H, CH $_2$ ), 2.05 (m, 1H, CH $_2$ )

Приклад 22

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

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

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

$^1\text{H}$  NMR (диметилсульфоксид- $d_6$ ,  $\delta$  в мпн $^1$ )  
7.42 (dd, 1H, ArH), 7.26 (m, 2H, ArH), 6.91 (m, 3H, ArH), 6.69 (m, 2H, ArH), 6.67 (m, 3H, ArH), 4.55-4.28 (m, 3H, CH-N, CH $_2$ -N), 4.10-3.09 (m, 3H, CH $_2$ -N), 1.72 (m, 2H, CH $_2$ ), 1.51-1.28 (m, 4H, CH $_2$ )

Приклад 23

L-2-[2,3-діацетоксибензоиламіно)-3-гідроксипропіонова кислота (23)

Формула I, де  $R^1=\text{OCOCH}_3$ ,  $R^2=R^{11}$  в 3-й позиції, з  $R^6=\text{CH}_2$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{Y}=\text{OH}$ , L-форма

Речовину (23) отримували з L-серина бензильового ефіру гідрохлориду, з виходом 53% від теоретичного, у вигляді безбарвних голчатих кристалів з точкою плавлення  $165 - 168^{\circ}\text{C}$  (ацетон/гексан)

$^1\text{H}$  NMR (диметилсульфоксид- $d_6$ ,  $\delta$  в мпн $^1$ )  
7.59 (dd, 1H, ArH), 7.42 (m, 2H, ArH), 4.42 (m, 1H, CH), 3.76 (m, 1H, CH $_2\text{O}$ ), 2.29 (s, 3H, CH $_3\text{CO}$ ), 2.28 (s, 3H, CH $_3\text{CO}$ )

Приклад 23а

L-3-бензилокси-2-(2,3-діацетоксибензоиламіно)-пропіонова кислота  
Формула I, де  $R^1=\text{OCOCH}_3$ ,  $R^2=R^{11}$  в 3-й позиції, з  $R^6=\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$ ,  $\text{Y}=\text{OH}$ , L-форма

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

Приклад 24

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

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

Речовину (24) отримували з D-орнітина моногідрохлориду, з виходом 68% від теоретичного, у вигляді білої твердої речовини

$^1\text{H}$  NMR (диметилсульфоксид- $d_6$ ,  $\delta$  в мпн $^1$ )  
7.41 (dd, 1H, ArH), 7.27 (dd, 1H, ArH), 6.93 (m, 2H, ArH), 6.70 (m, 2H, ArH), 4.46 (m, 1H, CH-N), 3.33 (m, 2H, CH $_2$ -N), 1.84 (m, 2H, CH $_2$ ), 1.64 (m, 2H, CH $_2$ )

Приклад 25

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

Формула I, де  $R^1 = \text{OCOCH}_3$ ,  $R^2 = R^{11}$  в 3-й позиції, з  $R^6 = R^{12}$ ,  $n=4$ ,  $R^{15} = 2,3\text{-OCOCH}_3$ ,  $Y = \text{OH}$ , L-форма

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

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  в млі, J в Гц) 7.65 (dd, J=1.9, 7.4, 1H, ArH), 7.47 (dd, J=2.3, 7.2, 1H, ArH), 7.32-7.22 (m, J=1.8, 7.3, 5H, ArH, CONH), 6.59 (t, J=5.7, 1H, CONH), 4.75 (m, J=5.2, 7.2, 1H, CH-N), 3.38 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 2.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.29 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 1.99 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.85 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.60 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.28 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ )

e Записки оксазолидин-карбонових кислот

Приклад 26

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

Формула I, де  $R^1 = \text{OCOCH}_3$ ,  $R^2 = R^{14}$  в 3-й позиції, з  $Z = \text{O}$ ,  $R^{16} = R^{17} = \text{H}$ ,  $Y = \text{OH}$ , S-форма

L-серин (105мг, 1ммоль) розчинили в 0,5мл 2М водного розчину гідроксиду натрію і обробили при 0°C 0,1мл водного розчину формальдегіда (36,5%). Реакційну суміш залишили на 24 години при 0°C, потім додали 84мг (1ммоль) гідрокарбонату натрію і 1мл ацетону і охолодили суміш до -5°C. Після цього порціями, при перемішуванні, додали 257мг (1ммоль) 2,3-ди(ацетокси)бензоилхлориду. Після перемішування протягом 1 години при -5°C - 0°C реакційну суміш розбавили 10мл води і екстрагували діетиловим ефіром. Водну фазу підкислили до pH 2 - 3 1М соляною кислотою і знов екстрагували діетиловим ефіром (3 x 20мл). Органічну фазу висушили над сульфатом натрію, а розчинник видалили під вакуумом. Отриманий продукт висушили під вакуумом. Вихід 263мг (78% від теоретичного). Біла піна

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  в млі) 7.35-7.27 (m, 3H, ArH), 4.90 (s, 2H, O- $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 4.82 (m, 1H, CH), 4.39 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.28 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )

f Кон'югати з антибіотиками

Приклад 27

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

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

Формула I, де  $R^1 = \text{OCOCH}_3$ ,  $R^2 = R^{11}$  в 3-й позиції, з  $R^6 = \text{CH}_3$  (L-форма),  $Y = \text{N-ампіциліно}$

500мг (1,62ммоль) L-2-(2,3-діацетоксибензоиламіно)-пропионової кислоти (речовина 20) розчинили в 15мл тетрагідрофурану і додали при -20°C, по краплинах, при перемішуванні, 0,18мл (1,62ммоль) N-метилморфолина, а потім 0,21мл (1,62ммоль) ізобутила хлорформата. Після перемішування протягом 1 години по краплинах додали розчин 565мг (1,62ммоль) ампіциліна тригідрата в 5мл 80% тетрагідрофурану, охолодженого до 0°C. Суміш перемішували протягом 1 години при -20°C і протягом 1 години при кімнатній температурі, а потім концентрували під вакуумом. Потім додали воду і етилацетат і обережно

підкислили суміш до pH 2 1М соляною кислотою. Суміш ретельно і швидко перемішували шляхом струшування до повного розчинення і потім відділили етилацетатну фазу, промили її до нейтральної реакції водним розчином куховарської солі і висушили над сульфатом натрію. Після концентрації під вакуумом зробили осадження петролейним ефіром. Вихід сирого продукту - 1г, чистота по HPLC (рідка хроматографія високого тиску, Europher 100-7) - 75%. Очищення проводили за допомогою препаративної HPLC ( $\text{RP}_{18}$ , ацетонитрил/вода = 40 : 60 + 0.50% трифтороцетної кислоти, швидкість течії 10мл/хв). Фракції, вмісні продукт, негайно екстрагували етилацетатом, а органічну фазу промили водою, висушили, концентрували, потім осадили продукт петролейним ефіром. Чистота по HPLC - 95%

$^1\text{H NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  в млі, J в Гц) 7.63 (dd, J=1.9, 7.4, ArH), 7.33-7.19 (m, 7H, ArH), 5.61 (m, J=4.1, 2H, CH-N), 5.42 (m, d, J=4.1, 1H, CH-S), 5.00 (m, J=7.3, 1H, CH-Me), 4.29 (s, 1H, CH-COO), 2.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.27 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 1.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.40 (d, J=7.1, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )

Приклад 28

N-[2-(2,3-діацетоксибензоиламіно)-бензоил]-амгіцилін

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

Формула I, де  $R^1 = \text{OCOCH}_3$ ,  $R^2 = R^{10}$  в 3-й позиції,  $R^{18} = R^{20} = \text{H}$ , з COY у 2-й позиції,  $Y = \text{N-ампіциліно}$

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

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

2-я фракція

N-(2-(2,3-діацетоксибензоиламіно)-бензоил)-амгіцилін

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

$^1\text{H NMR}$  (диметилсульфоксид- $d_6$ ,  $\delta$  в млі) 7.63 (dd, J=1.9, 7.4, ArH), 7.33-7.19 (m, 7H, ArH), 5.61 (m, J=4.1, 2H, CH-N), 5.42 (m, d, J=4.1, 1H, CH-S), 5.00 (m, J=7.3, 1H, CH-Me), 4.29 (s, 1H, CH-COO), 2.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.27 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 1.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.40 (d, J=7.1, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )

7 3-8 4 (m, 12H, ArH), 5 9 (d, 1H, J= 7 7 Гц, CH), 5 53 (q, 1H, CH), 5 42 (d, 1H, J= 4 0 Гц, CH), 4 2 (s, 1H, CH), 2 32, 2 24 (s, 2 x 3H, CH<sub>3</sub>), 1 40, 1 50 (s, 2 x 3H, CH<sub>3</sub>)

#### Приклад 29

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

Формула I, де R<sup>1</sup>=OCOCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=R<sup>10</sup> в 3-й позиції, R<sup>18</sup>-R<sup>20</sup>=H, з COY в 4-й позиції, Y=N-ампіциліно

Речовину (29) отримували аналогічно речовині 28 з 4-(2,3-диацетоксибензоиламіно)-бензойної кислоти (речовина 17) і натрієвої солі ампіциліна Сирій продукт відділили за допомогою препаративної HPLC (Nucleosil 7 C 18, Macherey & Nagel, жвава фаза 50/50 ацетонитрил/вода + 0 05% трифтороцетної кислоти)

<sup>1</sup>H NMR (диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>, δ в млн <sup>1</sup>) 7 3-7 9 (m, 12H, ArH), 5 9 (d, 1H, α-CH), 5 53 (q, 1H, δ-CH), 5 41 (d, 1H, 7-CH), 4 2 (s, 1H, 3-CH), 2 20, 2 28 (s, 2 x 3H, CH<sub>3</sub>), 1 40, 1 52 (s, 2 x 3H, CH<sub>3</sub>)

#### Приклад 30

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

(по номенклатурі IUPAC (S)-6-(2-{3-(2,3-ди(метоксикарбонилокси)-бензоил)-оксазолидин-4-карбонил}-аміно)-2-фенилацетиламіно}-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3 2 0]гептан-2-карбонова кислота) (30)

Формула I, де R<sup>1</sup>=OCOCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=R<sup>14</sup> в 3-й позиції, з Z=O, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>=H, (S-форма), Y=N-ампіциліно

Речовину (30) отримували аналогічно речовині 28 з (S)-3-(2,3-ди(метоксикарбонилокси)-бензоил)-оксазолидин-4-карбонової кислоти і ампіциліну тригідрату

#### Приклад 31

N-[L-2,6-біс-(2,3-диацетоксибензоиламіно)-гексаноил]-ампіцилін

(по номенклатурі IUPAC 6-[L-2,6-біс-(2,3-диацетокси-бензоиламіно)-гексаноиламіно]-2-фенилацетиламіно}-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3 2 0]гептан-2-карбонова кислота) (31)

Формула I, де R<sup>1</sup>=OCOCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=R<sup>11</sup> в 3-й позиції, з R<sup>6</sup>=R<sup>12</sup>, n=4, R<sup>15</sup>=2,3, (L-форма), Y= N-ампіциліно

Речовину 31 отримували аналогічно речовині 28 з L-2,6-біс-(2,3-диацетоксибензоиламіно)-гексаної кислоти (речовина 25) і ампіциліну тригідрату

#### Приклад 32

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

(по номенклатурі IUPAC 6-[L-2-{3-ацетокси-2-(2,3-диацетоксибензоиламіно)-пропиониламіно}-2-фенилацетиламіно}-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3 2 0]гептан-2-карбонова кислота) (32)

Формула I, де R<sup>1</sup>=OCOCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=R<sup>11</sup> в 3-й позиції, з R<sup>6</sup>=CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub> (L-форма), Y= N-ампіциліно

Речовину 32 отримували аналогічно речовині 27 з L-3-ацетокси-2-(2,3-диацетоксибензоиламіно)-пропионової кислоти і ампіциліна тригідрата Чистота сирого продукту, визначувана HPLC (Nucleosil 7 C 18, Macherey & Nagel, жвава фаза 40/60 ацетонитрил/вода + 0,05% трифтороцетної кислоти, швидкість течії 1мл/хв), становила 85%

#### Приклад 33

N-[L-2-(2,3-диацетоксибензоиламіно)-пропионил]-цефадроксил

(по номенклатурі IUPAC 7-{L-2-[2-(2,3-диацетоксибензоиламіно)-пропиониламіно]-2-(4-гідроксифеніл)-ацетиламіно}-3-мітив-8-оксо-5-тіа-1-аза-біцикло[4 2 0]окт-2-ен-2-карбонова кислота) (33)

Формула I, де R<sup>1</sup>=OCOCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=R<sup>11</sup> в 3-й позиції, з R<sup>6</sup>-CH<sub>3</sub> (L-форма), Y= N-цефадроксил (33)

Речовину 33 отримували аналогічно речовині 28 з L-2-(2,3-диацетоксибензоиламіно)-пропионової кислоти (речовина 20) і цефадроксила Очищення проводили шляхом препаративної HPLC (RP18, 30 70 ацетонитрил/вода + 0,1% трифтороцетної кислоти)

Отримані сполуки (33) мали чистоту 91%

#### Приклад 34

N-[L-3-бензилокси-2-(2,3-диацетокси-бензоиламіно)-пропионил]-ампіцилін

Формула I, де R<sup>1</sup>=OCOCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=R<sup>11</sup> в 3-й позиції, R<sup>6</sup>-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), L-форма, Y= N-ампіциліно

Речовину отримували аналогічно речовині 28 з L-3-бензилокси-2-(2,3-диацетокси-бензоиламіно)-пропионової кислоти (речовина 23а) і ампіциліну тригідрату

#### Приклад 35

N-[L-2,6-біс-(2,3-диацетокси-бензоиламіно)-гексаноил]-амоксацилін

Формула I, де R<sup>1</sup>=OCOCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=R<sup>11</sup> в 3-й позиції, R<sup>6</sup>=R<sup>12</sup>, n=4, R<sup>15</sup>=2,3-OCOCH<sub>3</sub>, L-форма, Y= N-амоксациліно

Речовину отримували аналогічно речовині 28 з L-2,6-біс-(2,3-диацетоксибензоиламіно)-гексаної кислоти (речовина 25) і амоксициліну тригідрата, з виходом 84 % від теоретичного

#### Приклад 36

N-[3,5-біс-(2,3-диацетокси-бензоиламіно)-бензоил]-ампіцилін

Формула I, де R<sup>1</sup>=OCOCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=R<sup>11</sup> в 3-й позиції, R<sup>18</sup>-R<sup>19</sup>=H, R<sup>20</sup>=(2,3-диацетокси)-бензоиламіно в 5-й позиції, з COY в 3-й позиції, Y= N-амоксациліно

Речовину отримували аналогічно речовині 28 з 3,5-біс-(2,3-диацетокси-бензоиламіно)-бензойної кислоти (речовина 16b) і натрієвої солі ампіциліна

#### Приклад 37

N-{4-[(2,3-ди-метоксикарбонилокси-бензоил)-метил-аміно]-бензоил}-ампіцилін

Формула I, де R<sup>1</sup>=OCOCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=R<sup>10</sup> в 3-й позиції, R<sup>19</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>18</sup>=R<sup>20</sup>=H, COY в 4-й позиції, Y=N-ампіциліно

Розчин 280мг 4-[(2,3-ди-метоксикарбонилокси-бензоил)-метил-аміно]-бензоилхлорида (отриманого з 4-[(2,3-ди-метоксикарбонилокси-бензоил)-метил-аміно]-бензойної кислоти = речовина 16а і пентахлорид фосфору) додали по краплинах при -5°C і при перемішуванні до розчину 245мг натрієвої солі ампіциліна в 5мл водного тетрагідрофурану (80% тетрагідрофурану) Суміш перемішували протягом 1 години при 0°C і протягом 1 години при 20°C, а потім концентрували під вакуумом Залишок довели до pH 3 1N соляною кислотою і екстрагували етилацетатом Екстракти промили водним розчином хлорида натрію і висушили над сульфатом натрію Після сильної концентрації шляхом випарювання обробили цю порцію петро-

**31**

лейним ефіром. Після цього осадили 425мг, (88% від теоретичного виходу) названої сполуки у вигляді білого порошку

Натрієві солі речовин 27, 28, 30, 31, 35 і 37

Натрієві солі вищеназваних речовин можуть бути отримані по наступній загальній методиці

Розчин 1,1г кислоти в 5мл етилацетату обро-

**54437**

**32**

били розчином 0,5г натрію 2-етил-гексаноата в 3мл етилацетату і розбавили суміш 30мл петролейного ефіру (точка кипіння 40 - 65°C). Натрієві солі, осаджені таким чином, відділили, висушили під вакуумом і очистили за допомогою препаративної HPLC в колоні RP18. Вихід 50 - 80 %