



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 123629

(13) C2

(51) МПК

C07H 15/12 (2006.01)

A61K 31/7036 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

C07H 15/234 (2006.01)

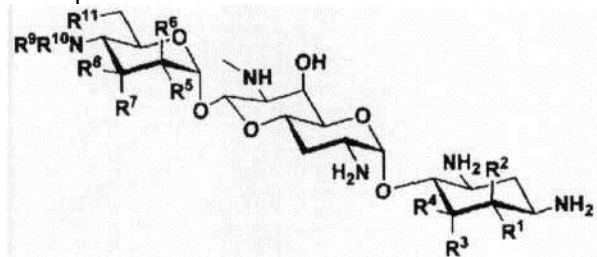
НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ"

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2018 02040</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Такахасі Йосіакі (JP), Умемура Еідзіро (JP), Іда Такасі (JP), Ігарасі Масаюкі (JP)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>29.07.2016</b>	<b>(73)</b> Володілець (володільці):	<b>МАЙКРОБІАЛ КЕМІСТРІ РІСЕРЧ ФАУНДЕЙШН, 3-14-23, Kamiosaki, Shinagawa-ku, Tokyo 1410021, Japan (JP), МЕЙДЗІ СЕЙКА ФАРМА КО., ЛТД., 4-16, Kyobashi 2-chome, Chuo-Ku, Tokyo 1048002, Japan (JP)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	<b>06.05.2021</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Бреус Наталія Володимирівна, реєстр. №167</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>2015-151250</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>US 4360665 A, 23.11.1982 US 4379917 A, 12.04.1983 WO 2012/034955 A1, 22.03.2012</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>30.07.2015</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>JP</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>10.07.2018, Бюл.№ 13</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про державну реєстрацію:	<b>05.05.2021, Бюл.№ 18</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/JP2016/072400, 29.07.2016</b>		

**(54) НОВИЙ ЕФЕКТИВНИЙ АМІНОГЛІКОЗИДНИЙ АНТИБІОТИК ПРОТИ БАКТЕРІЙ ІЗ МНОЖИННОЮ ЛІКАРСЬКОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ****(57) Реферат:**

Винахід стосується сполук, представлених наступною загальною формулою (I), що мають антибактеріальну активність як проти грампозитивних, так і проти грамнегативних бактерій, і корисні при профілактиці або лікуванні інфекційних захворювань, викликаних такими бактеріями.



(I).

UA 123629 C2



Перехресне посилання на споріднену заявку  
[0001]

Дана заявка просить пріоритет згідно з патентною заявкою Японії № 2015-151250 (дата подачі: 30 липня 2015), яка є первинною заявкою, заявленою в Японії. Увесь зміст даної

5 первинної заявки включений в даний опис за допомогою посилання.

Рівень техніки винаходу

Галузь техніки, до якої належить винахід

[0002]

Даний винахід стосується нових аміноглікозидних антибіотиків і фармацевтичної композиції,

10 яка їх містить.

Рівень техніки

[0003]

Аміноглікозидні антибіотики мають, аналогічно бета-лактаму й хінолонам, антибактеріальну активність як проти грампозитивних, так і проти грамнегативних бактерій. Однак, на даний час не існує лікарських засобів, включаючи антибактеріальні засоби, наведені вище, які володіють активністю широкого спектра дії, що протидіє резистентним до антибіотиків бактеріям. Як описано нижче, розробка таких медичних препаратів також стикається із труднощами.

15

[0004]

Останнім часом наявний швидкий ріст випадків інфекційних захворювань, викликаних резистентною до метициліну бактерією *Staphylococcus aureus* (називаною "MRSA", як зазначено далі), як у Японії, так і за кордоном. MRSA створює клінічні проблеми, як причинна бактерія, що викликає в результаті серйозні інфекційні захворювання, і були проведені дослідження з використання терапевтичних засобів проти таких інфекційних захворювань.

20

[0005]

Як повідомлялося, (S)-1-N-(4-аміно-2-гідроксибутирил)-дибекацин (арбекацин), який одержують ацилюванням аміногрупи в положенні 1 дибекацину (тип аміноглікозидів) з аміногідроксимасляною кислотою (HABA), ефективний проти резистентної до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA) (Непатентний документ 1). Насправді, арбекацин використовувався як чудодійний засіб проти MRSA-інфекції в Японії, починаючи з кінця 1990.

25

[0006]

У той же час, арбекацин використовувався як терапевтичний засіб для впливу на MRSA протягом більше ніж 20 років і поява резистентної до арбекацину MRSA викликає низку питань у клінічній практиці.

30

[0007]

Крім того, останнім часом збільшилося число бактерій із множинною лікарською резистентністю, включаючи не тільки грампозитивні бактерії, такі MRSA, але й грамнегативні бактерії, такі як *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia*, акінетобактерія, *Pseudomonas aeruginosa*. Серед таких бактерій багато які мають резистентність відносно загальноприйнятих аміноглікозидних антибіотиків, бета-лактамних антибіотиків і нових хінолонових антибіотиків і часто викликають інфекційні захворювання, що не купіруються.

35

[0008]

Що стосується грамнегативних бактерій із множинною лікарською резистентністю, таких як *Escherichia coli* із множинною лікарською резистентністю й акінетобактер (*Acinetobacter*) із множинною лікарською резистентністю, повідомлялося, що ефективним є ((S)-1-N-(4-аміно-2-гідроксибутирил)-6'-N-гідроксietилсизоміцин (плазоміцин), який продукується із сизоміцину (тип аміноглікозидних антибіотиків) шляхом ацилювання аміногрупи в положенні 1 сизоміцину з аміногідроксимасляною кислотою (HABA) і алкілювання аміногрупи в положенні 6' сизоміцину (Патентний документ 1).

45

[0009]

Однак плазоміцин не є ефективним відносно резистентних продукуючих метилазу грамнегативних бактерій, показуючи при цьому ефективність відносно деяких грамнегативних бактерій із множинною лікарською резистентністю. Крім того, їх основна протимікробна активність і безпека є недостатніми.

50

[0010]

Крім того, описано, що апраміцин помірно ефективний відносно резистентних до карбапенему грамнегативних бактерій, відносно яких, як було виявлено, більшість аміноглікозидних антибіотиків є неефективними (Непатентний документ 2). Розкрита сполука, одержана хімічною модифікацією гідроксильної групи в положеннях 5, 6 або 6" апраміцину (Патентні документи 2, 3 і 4). Розкрита сполука, одержана хімічною модифікацією аміногрупи в

55

положенні 1 або 4" апраміцину (Патентні документи 5 і 6). Однак жодна із зазначених сполук чітко не виявлена відносно ефективності проти резистентних бактерій.

Документи відомого рівня

Патентні документи

5 [0011]

Патентний документ 1: WO 2009/067692.

Патентний документ 2: публікація патентної заявки, що не пройшла експертизу, № 57-72998.

Патентний документ 3: публікація патентної заявки, що не пройшла експертизу, № 57-72999.

Патентний документ 4: Патент США 4379917.

10 Патентний документ 5: Патент США 4424345.

Патентний документ 6: Патент США 4360665.

Непатентні документи

[0012]

Непатентний документ 1: Kondo S. et al., Journal of Antibiotics, Vol. 26, pp. 412-415, 1973.

15 Непатентний документ 2: J Antimicrob Chemother, Vol. 66, pp. 48-53, 2011.

Суть винаходу

[0013]

Даний винахід призначений для забезпечення нового аміноглікозидного антибіотика, який ефективний як проти грампозитивних, так і проти грамнегативних бактерій, особливо проти

20 грамнегативних і грампозитивних бактерій із множинною лікарською резистентністю.

[0014]

Автори даного винаходу, у результаті ретельного дослідження похідних апраміцину, типу аміноглікозидних антибіотиків, виявили сполуки, які мають антибактеріальну активність як проти

25 проти резистентних бактерій, таких як MRSA, і грамнегативних бактерій із множинною лікарською резистентністю. Даний винахід оснований на цих висновках.

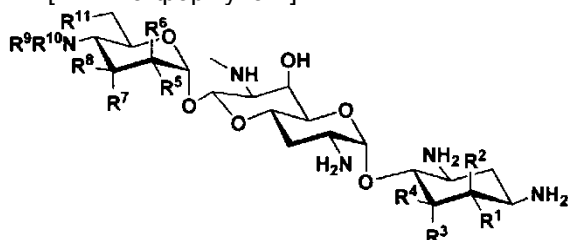
[0015]

Таким чином, даний винахід включає наступні об'єкти.

(1) Сполука, представлена загальною формулою (I), або її фармацевтично прийнятна сіль

30 або сольват:

[Хімічна формула 1]



( I ),

де

R<sup>1</sup> являє собою атом водню або гідроксильну групу,

35 R<sup>2</sup> являє собою атом водню або аміногрупу,

R<sup>3</sup> являє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну групу або аміногрупу,

R<sup>4</sup> являє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну групу або аміногрупу,

де R<sup>1</sup> і R<sup>4</sup> можуть разом утворювати подвійний зв'язок,

R<sup>5</sup> являє собою атом водню, гідроксильну групу або аміногрупу,

40 R<sup>6</sup> являє собою атом водню, гідроксильну групу або аміногрупу,

R<sup>7</sup> являє собою атом водню, гідроксильну групу або аміногрупу,

R<sup>8</sup> являє собою атом водню, гідроксильну групу або аміногрупу,

R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup>, кожний незалежно, являють собою атом водню, C<sub>1</sub>-алкільну групу, аміно-C<sub>1</sub>-алкільну групу, гуанідино-C<sub>1</sub>-алкільну групу, аміно-C<sub>3-7</sub>-циклоалкільну групу, аміно-C<sub>3-7</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-алкільну групу, амідиногрупу, азетидиногрупу, необов'язково заміщену C<sub>1</sub>-алкільною групою, гліцильну групу, саркозильну групу, L-аланільну групу, D-аланільну групу, L-серильну групу, D-серильну групу, β-аланільну групу, L-іzosерильну групу або D-іzosерильну групу; і

45

R<sup>11</sup> являє собою атом водню, гідроксильну групу або атом фтору,

50 за винятком випадків, коли

(i) R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup> і R<sup>11</sup> являють собою гідроксильні групи, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup> являють собою атоми водню (апраміцин),

(ii)  $R^5$ ,  $R^8$  і  $R^{11}$  являють собою гідроксильні групи,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$  і  $R^{10}$  являють собою атоми водню (5,6-дидезоксіапраміцин),

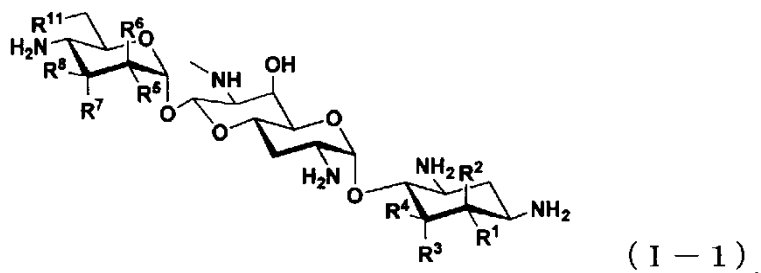
(iii)  $R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^8$  і  $R^{11}$  являють собою гідроксильні групи,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$  і  $R^{10}$  являють собою атоми водню (5-дезоксіапраміцин),

5 (iv)  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^8$  являють собою гідроксильні групи,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являють собою атоми водню (6"-дезоксіапраміцин),

(v)  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^8$  і  $R^{11}$  являють собою гідроксильні групи,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$  і  $R^7$  являють собою атоми водню, один з  $R^9$  або  $R^{10}$  являє собою атом водню, інший являє собою етильну групу або 2-аміноетильну групу.

10 (2) Сполука за пунктом (1), представлена загальною формулою (I-1), або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват:

[Хімічна формула 2]



де

15  $R^1$  являє собою атом водню або гідроксильну групу,

$R^2$  являє собою атом водню або аміногрупу,

$R^3$  являє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну групу або аміногрупу,

$R^4$  являє собою атом водню, атом галогену або аміногрупу,

де  $R^1$  і  $R^4$  можуть разом утворювати подвійний зв'язок,

20  $R^5$  являє собою атом водню, гідроксильну групу або аміногрупу,

$R^6$  являє собою атом водню, гідроксильну групу або аміногрупу,

$R^7$  являє собою атом водню, гідроксильну групу або аміногрупу,

$R^8$  являє собою атом водню, гідроксильну групу або аміногрупу; і

$R^{11}$  являє собою атом водню, гідроксильну групу або атом фтору,

25 за винятком випадків, коли

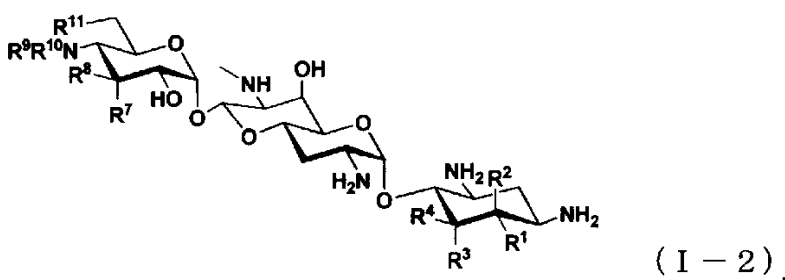
(i)  $R^5$ ,  $R^8$  і  $R^{11}$  являють собою гідроксильні групи,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  і  $R^7$  являють собою атоми водню (5,6-дидезоксіапраміцин),

(ii)  $R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^8$  і  $R^{11}$  являють собою гідроксильні групи,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  і  $R^7$  являють собою атоми водню (5-дезоксіапраміцин),

30 (iii)  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^8$  являють собою гідроксильні групи,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  і  $R^{11}$  являють собою атоми водню (6"-дезоксіапраміцин).

(3) Сполука за пунктом (1), представлена загальною формулою (I-2), або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват:

[Хімічна формула 3]



де

$R^1$  являє собою атом водню або гідроксильну групу,

$R^2$  являє собою атом водню або аміногрупу,

$R^3$  являє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну групу або аміногрупу,

40  $R^4$  являє собою атом водню, атом галогену або аміногрупу,

де  $R^1$  і  $R^4$  можуть разом утворювати подвійний зв'язок,

$R^7$  являє собою атом водню, гідроксильну групу або аміногрупу,

$R^8$  являє собою атом водню, гідроксильну групу або аміногрупу,

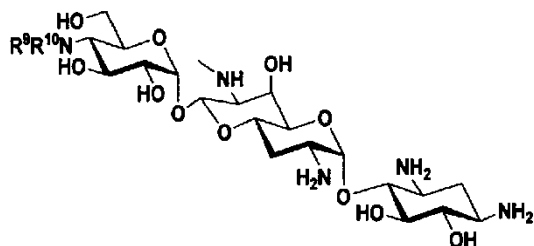
$R^9$  являє собою атом водню,  $C_{1-6}$ алкільну групу або аміно- $C_{1-6}$ алкільну групу,

$R^{10}$  являє собою  $C_{1-6}$ алкільну групу, аміно- $C_{1-6}$ алкільну групу, гуанідино- $C_{1-6}$ алкільну групу, аміно- $C_{3-7}$ циклоалкільну групу, аміно- $C_{3-7}$ циклоалкіл- $C_{1-6}$ алкільну групу, амідиногрупу, азетидиногрупу, необов'язково заміщену  $C_{1-6}$ алкільною групою, гліцильну групу, саркозильну групу, L-аланільну групу, D-аланільну групу, L-серильну групу, D-серильну групу,  $\beta$ -аланільну групу, L-іzosерильну групу або D-іzosерильну групу; і

$R^{11}$  являє собою атом водню або гідроксильну групу.

(4) Сполука за пунктом (1), представлена загальною формулою (I-3), або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват:

[Хімічна формула 4]



( I — 3 ),

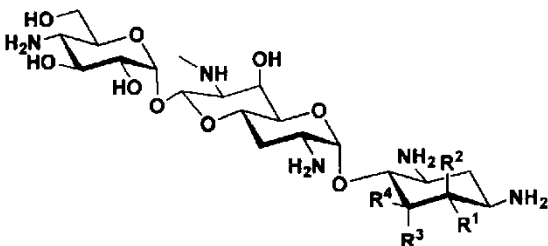
де

$R^9$  являє собою атом водню,  $C_{1-6}$ алкільну групу або аміно- $C_{1-6}$ алкільну групу,

$R^{10}$  являє собою метильну групу,  $C_{3-6}$ алкільну групу, аміно- $C_{3-6}$ алкільну групу, гуанідино- $C_{1-6}$ алкільну групу, аміно- $C_{3-7}$ циклоалкільну групу, аміно- $C_{3-7}$ циклоалкіл- $C_{1-6}$ алкільну групу, амідиногрупу, азетидиногрупу, необов'язково заміщену  $C_{1-6}$ алкільною групою, гліцильну групу, саркозильну групу, L-аланільну групу, D-аланільну групу, L-серильну групу, D-серильну групу,  $\beta$ -аланільну групу, L-іzosерильну групу або D-іzosерильну групу.

(5) Сполука за пунктом (1), представлена загальною формулою (I-4), або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват:

[Хімічна формула 5]



( I — 4 ),

де

$R^1$  являє собою атом водню або гідроксильну групу,

$R^2$  являє собою атом водню або аміногрупу,

$R^3$  являє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну групу або аміногрупу,

$R^4$  являє собою атом водню, атом галогену або аміногрупу; і

де  $R^1$  і  $R^4$  можуть разом утворювати подвійний зв'язок,

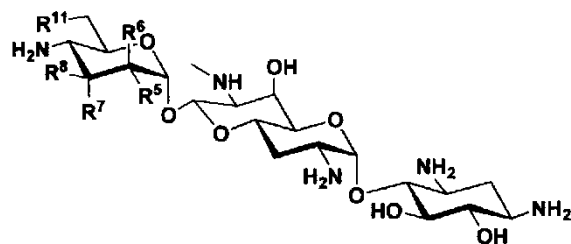
за винятком випадків, коли

(i)  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  являють собою атоми водню (5,6-дидезоксіапраміцин),

(ii)  $R^1$  являє собою гідроксильну групу, і  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  являють собою атоми водню (5-дезоксіапраміцин).

(6) Сполука за пунктом (1), представлена загальною формулою (I-5), або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват:

[Хімічна формула 6]



( I — 5 ),

де

$R^5$  являє собою атом водню, гідроксильну групу або аміногрупу,

- R<sup>6</sup> являє собою атом водню, гідроксильну групу або аміногрупу,  
 R<sup>7</sup> являє собою атом водню, гідроксильну групу або аміногрупу,  
 R<sup>8</sup> являє собою атом водню, гідроксильну групу або аміногрупу; і  
 R<sup>11</sup> являє собою атом водню, гідроксильну групу або атом фтору,  
 за винятком випадків, коли  
 (i) R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup> і R<sup>11</sup> являють собою гідроксильні групи, R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup> являють собою атоми водню (апраміцин),  
 (ii) R<sup>5</sup> і R<sup>8</sup> являють собою гідроксильні групи, і R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> і R<sup>11</sup> являють собою атоми водню (6"-дезоксіапраміцин).  
 (7) Сполука за пунктом (1) або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де дана сполука являє собою:  
 4"-N-метилапраміцин,  
 4"-N-(3-амінопропіл)апраміцин,  
 4"-N-((1-аміноциклопентил)метил)апраміцин,  
 4"-N-(1,3-діамінопропан-2-іл)апраміцин,  
 4"-N,N-біс(2-аміноетил)апраміцин,  
 4"-N-(цис-1,4-4-аміноциклогексил)апраміцин,  
 4"-N-(транс-1,4-4-аміноциклогексил)апраміцин,  
 4"-N-(азетидин-3-іл)апраміцин,  
 4"-N-(1-метилазетидин-3-іл)апраміцин,  
 4"-дезаміно-4"-гуанідиноапраміцин,  
 4"-N-гуанідиноетилапраміцин,  
 5-епіапраміцин,  
 5-дезоксі-5-епі-5-фторапраміцин,  
 6-дезоксі-5-епіапраміцин,  
 5,6-дидезокси-5-фторапраміцин,  
 5-аміно-5-дезоксі-5-епіапраміцин,  
 5-аміно-5-дезоксіапраміцин,  
 6-аміно-5,6-дидезокси-5,6-діепі-5-фторапраміцин,  
 5-аміно-5,6-дидезоксіапраміцин,  
 2"-аміно-2"-дезоксі-2",3"-діепіапраміцин,  
 3"-аміно-3"-дезоксіапраміцин,  
 3"-епіапраміцин,  
 2",3"-діепіапраміцин,  
 6"-дезоксі-6"-фторапраміцин,  
 3",6"-дидезоксіапраміцин,  
 5,6"-дидезоксіапраміцин,  
 5,3"-дидезоксіапраміцин,  
 3"-дезоксі-5-епіапраміцин,  
 5,3"-дидезоксі-5-епі-5-фторапраміцин,  
 6,3"-дидезоксі-5-епіапраміцин,  
 5,6,3"-тридезоксіапраміцин,  
 5-аміно-5,3"-дидезоксі-5-епіапраміцин,  
 5,2"-дидезокси-5,3"-діепі-5-фторапраміцин,  
 5,3"-діепіапраміцин,  
 6,6"-дидезоксі-5-епіапраміцин,  
 5-ено-5,6,6"-тридезоксіапраміцин,  
 5,6,6"-тридезоксіапраміцин,  
 5-дезоксі-4"-N-метилапраміцин,  
 4"-N-(2-аміноетил)-5-дезоксіапраміцин,  
 4"-N-(3-амінопропіл)-5-дезоксіапраміцин,  
 5-дезоксі-4"-N-(1,3-діамінопропан-2-іл)апраміцин,  
 4"-дезаміно-5-дезоксі-4"-гуанідиноапраміцин,  
 5-епі-4"-N-метилапраміцин,  
 4"-N-(2-аміноетил)-5-епіапраміцин,  
 4"-N-(3-амінопропіл)-5-епіапраміцин,  
 4"-N-(1,3-діамінопропан-2-іл)-5-епіапраміцин,  
 4"-дезаміно-5-епі-4"-гуанідиноапраміцин,  
 4"-дезаміно-5-дезоксі-5-епі-5-фтор-4"-гуанідиноапраміцин,  
 5,6-дидезокси-4"-N-метилапраміцин,

- 4"-N-(2-аміноетил)-5,6-дидезоксіапраміцин,  
4"-N-(3-амінопропіл)-5,6-дидезоксіапраміцин,  
4"-N-(1,3-діамінопропан-2-іл)-5,6-дидезоксіапраміцин,  
4"-дезаміно-5,6-дидезокси-4"-гуанідинапраміцин,  
5 6-дезоксі-5-епі-4"-N-метилапраміцин,  
4"-N-(2-аміноетил)-6-дезоксі-5-епіапраміцин,  
4"-N-(3-амінопропіл)-6-дезоксі-5-епіапраміцин,  
4"-дезаміно-6-дезоксі-5-епі-4"-гуанідинапраміцин,  
4"-N-(1,3-діамінопропан-2-іл)-5,6"-дидезоксіапраміцин,  
10 4"-дезаміно-5,6"-дидезокси-4"-гуанідинапраміцин,  
4"-дезаміно-5,3"-дидезокси-4"-гуанідинапраміцин,  
4"-N-гліцилапраміцин,  
4"-N-саркозилапраміцин,  
4"-N-(L-аланіл)апраміцин,  
15 4"-N-(D-аланіл)апраміцин,  
4"-N-(L-серил)апраміцин,  
4"-N-(D-серил)апраміцин,  
4"-N-(β-аланіл)апраміцин,  
4"-N-(L-іzosерил)апраміцин,  
20 5-епі-4"-N-гліцилапраміцин,  
5-епі-4"-N-саркозилапраміцин,  
4"-N-(L-аланіл)-5-епіапраміцин,  
5-епі-4"-N-(L-серил)апраміцин,  
4"-N-(β-аланіл)-5-епіапраміцин,  
25 5-епі-4"-N-(L-іzosерил)апраміцин,  
5-епі-4"-N-(D-іzosерил)апраміцин,  
6-дезоксі-5-епі-4"-N-гліцилапраміцин,  
6-дезоксі-5-епі-4"-N-саркозилапраміцин,  
4"-N-(β-аланіл)-6-дезоксі-5-епіапраміцин,  
30 6-дезоксі-5-епі-4"-N-(L-іzosерил)апраміцин,  
5-аміно-4"-дезаміно-5-дезоксі-5-епі-4"-гуанідинапраміцин,  
5-аміно-5-дезоксі-5-епі-4"-N-гліцилапраміцин,  
5-аміно-5-дезоксі-5-епі-4"-N-(L-іzosерил)апраміцин,  
4"-дезаміно-3"-дезоксі-5-епі-4"-гуанідинапраміцин,  
35 4"-дезаміно-5,3"-дидезокси-5-епі-5-фтор-4"-гуанідинапраміцин або  
2"-дезоксі-5,3"-діепіапраміцин.

(8) Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пунктів (1)-(7) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват.

40 (9) Фармацевтична композиція за пунктом (8) для застосування при профілактиці або лікуванні інфекційного захворювання.

(10) Фармацевтична композиція за пунктом (8) або (9), де інфекційним захворюванням є сепсис, інфекційний ендокардит, дерматологічні інфекції, інфекції областей хірургічного втручання, ортопедичні інфекції областей хірургічного втручання, респіраторні інфекції, інфекції сечовивідних шляхів, ентеральні інфекції, перитоніт, менінгіт, офтальмологічні інфекції або отоларингологічні інфекції.

45 (11) Фармацевтична композиція за будь-яким з пунктів (8)-(10), де інфекційне захворювання викликане резистентною до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* або *Pseudomonas aeruginosa*.

50 (12) Сполука за будь-яким з пунктів (1)-(7) або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват для застосування в терапії.

(13) Сполука за будь-яким з пунктів (1)-(7) або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват для застосування при профілактиці або лікуванні інфекційного захворювання.

55 (14) Застосування сполуки за будь-яким з пунктів (1)-(7) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату при виготовленні лікарського засобу для профілактики або лікування інфекційного захворювання.

(15) Застосування сполуки за будь-яким з пунктів (1)-(7) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату для профілактики або лікування інфекційного захворювання.

(16) Застосування за пунктом (15), де сполуку застосовують у комбінації разом з іншими медичними засобами (наприклад, антибіотиками).



(17) Спосіб профілактики або лікування інфекційного захворювання, який включає введення терапевтично ефективної дози сполуки за будь-яким з пунктів (1)-(7) або її фармацевтично прийнятної солі або сольову тварині, включаючи людину.

5 (18) Протимікробний засіб, який містить сполуку за будь-яким з пунктів (1)-(7) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват.

[0016]

10 Сполука даного винаходу або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват корисні в широкому антибактеріальному спектрі проти грампозитивних бактерій і грамнегативних бактерій. Також, вони корисні з точки зору антибактеріальної активності відносно грампозитивних і грамнегативних бактерій із множинною лікарською резистентністю, які не піддаються лікуванню наявними на даний час антибіотиками. Особливо, вони корисні при профілактиці або лікуванні ряду інфекційних захворювань, викликаних MRSA або грамнегативними бактеріями із множинною лікарською резистентністю.

15 Докладний опис даного винаходу

[0017]

Даний винахід буде конкретно роз'яснений наступним чином.

[0018]

Визначення

20 У сполуці даного винаходу атом галогену означає атом фтору, атом хлору, атом бромю або атом йоду.

[0019]

25 У сполуці даного винаходу C<sub>1-6</sub>алкільна група означає алкільну групу із прямим або розгалуженим ланцюгом, що має 1-6 атомів вуглецю. Наприклад, алкільні групи включають метильну групу, етильну групу, н-пропільну групу, ізопропільну групу, н-бутильну групу, ізобутильну групу, трет-бутильну групу, втор-бутильну групу, н-пентильну групу, ізопентильну групу, 2-метилбутильну групу, неопентильну групу, 1-етилпропільну групу, н-гексильну групу, 4-метилпентильну групу, 3-метилпентильну групу, 2-метилпентильну групу, 1-метилпентильну групу, 3,3-диметилбутильну групу, 2,2-диметилбутильну групу, 1,1-диметилбутильну групу, 1,2-диметилбутильну групу, 1,3-диметилбутильну групу, 2,3-диметилбутильну групу, 2-етилбутильну групу й таке інше.

[0020]

35 У сполуці даного винаходу аміно-C<sub>1-6</sub>алкільна група означає наведену вище C<sub>1-6</sub>алкільну групу, 1-3 атоми водню якої заміщені аміногрупою(ами) і положення заміщення особливо не обмежене. Наприклад, аміно-C<sub>1-6</sub>алкільні групи включають амінометильну групу, аміноетильну групу, амінопропільну групу, амінобутильну групу, амінопентильну групу, аміногексильну групу, 1,3-діамінопропанільну групу й таке інше.

[0021]

40 У сполуці даного винаходу гуанідино-C<sub>1-6</sub>алкільна група означає наведену вище C<sub>1-6</sub>алкільну групу, у якій 1-2 атоми водню заміщені гуанідиногрупою(ами) і положення заміщення особливо не обмежене. Наприклад, гуанідино-C<sub>1-6</sub>алкільні групи включають гуанідинометильну групу, гуанідиноетильну групу, гуанідинопропільну групу й таке інше.

[0022]

45 У сполуці даного винаходу аміно-C<sub>3-7</sub>циклоалкільна група означає циклічну алкільну групу, що має 3-7 атомів вуглецю, у якій 1-2 атоми водню заміщені аміногрупою(ами) і положення заміщення особливо не обмежене. Аміно-C<sub>3-7</sub>циклоалкільні групи включають аміноциклопропільну групу, аміноциклобутильну групу, аміноциклопентильну групу, аміноциклогексильну групу, аміноциклогептильну групу й таке інше.

[0023]

50 У сполуці даного винаходу аміно-C<sub>3-7</sub>циклоалкіл-C<sub>1-6</sub>алкільна група означає наведену вище C<sub>1-6</sub>алкільну групу, заміщену наведеними вище аміно-C<sub>3-7</sub>циклоалкільними групами. Аміно-C<sub>3-7</sub>циклоалкіл-C<sub>1-6</sub>алкільні групи включають аміноциклопропілметильну групу, аміноциклобутилметильну групу, аміноциклопентилметильну групу, аміноциклогексилметильну групу й таке інше.

[0024]

55 У сполуці даного винаходу азетидиногрупа, необов'язково заміщена C<sub>1-6</sub>алкілом, означає азетидиногрупу, не заміщену або заміщену C<sub>1-6</sub>алкільною групою, наведеною вище. Азетидиногрупи, заміщені C<sub>1-6</sub>алкілом, включають N-метилазетидиногрупу, N-етилазетидиногрупу, N-пропілазетидиногрупу, N-ізопропілазетидиногрупу й таке інше.

[0025]

У сполуці даного винаходу "необов'язково заміщений" означає, що може бути заміщений 1 або більше замісниками або може бути незаміщеним.

[0026]

5 Аміноглікозидний антибіотик

Сполука даного винаходу являє собою сполуку, представлену наведеними вище загальними формулами (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4) або (I-5), або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват.

[0027]

10 В одному з варіантів здійснення  $R^9$  і  $R^{10}$  у наведеній вище загальній формулі (I), кожний незалежно, являють собою атом водню,  $C_{1-6}$ алкільну групу, аміно- $C_{1-6}$ алкільну групу, гуанідино- $C_{1-6}$ алкільну групу, аміно- $C_{3-7}$ циклоалкільну групу, аміно- $C_{3-7}$ циклоалкіл- $C_{1-6}$ алкільну групу, амідиногрупу, азетидиногрупу, необов'язково заміщену  $C_{1-6}$ алкільною групою.

[0028]

15 В одному з варіантів здійснення  $R^{10}$  у наведеній вище загальній формулі (I-2) являє собою  $C_{1-6}$ алкільну групу, аміно- $C_{1-6}$ алкільну групу, гуанідино- $C_{1-6}$ алкільну групу, аміно- $C_{3-7}$ циклоалкільну групу, аміно- $C_{3-7}$ циклоалкіл- $C_{1-6}$ алкільну групу, амідиногрупу або азетидиногрупу, необов'язково заміщену  $C_{1-6}$ алкільною групою.

[0029]

20 В одному з варіантів здійснення  $R^{10}$  у наведеній вище загальній формулі (I-3) являє собою метильну групу,  $C_{3-6}$ алкільну групу, аміно- $C_{3-6}$ алкільну групу, гуанідино- $C_{1-6}$ алкільну групу, аміно- $C_{3-7}$ циклоалкільну групу, аміно- $C_{3-7}$ циклоалкіл- $C_{1-6}$ алкільну групу, амідиногрупу або азетидиногрупу, необов'язково заміщену  $C_{1-6}$ алкільною групою.

[0030]

25 Сполука даного винаходу може бути представлена у вигляді солі. Сіль включає, наприклад, фармацевтично прийнятну нетоксичну сіль. Конкретні приклади солі включають галоїдоводневі солі, такі як фтористоводнева сіль, хлористоводнева сіль, бромистоводнева сіль і йодистоводнева сіль; солі неорганічних кислот, такі як сульфат, нітрат, фосфат, перхлорат і карбонат; карбоксилати, такі як ацетат, трихлорацетат, трифторацетат, гідроксіяцетат, лактат, цитрат, тартрат, оксалат, бензоат, манделат, бутират, малеат, пропіонат, форміат і малат; солі амінокислот, такі як аргінінат, аспартат і глутамат; сульфонати, такі як метансульфонат, паратолуолсульфонат, і переважні приклади включають солі неорганічних кислот, такі як сульфат і таке інше.

[0031]

35 Сполуки даного винаходу можуть бути представлені у вигляді сольвату. Переважні сольвати включають гідрат і етанолсольват.

[0032]

Спосіб одержання аміноглікозидного антибіотика

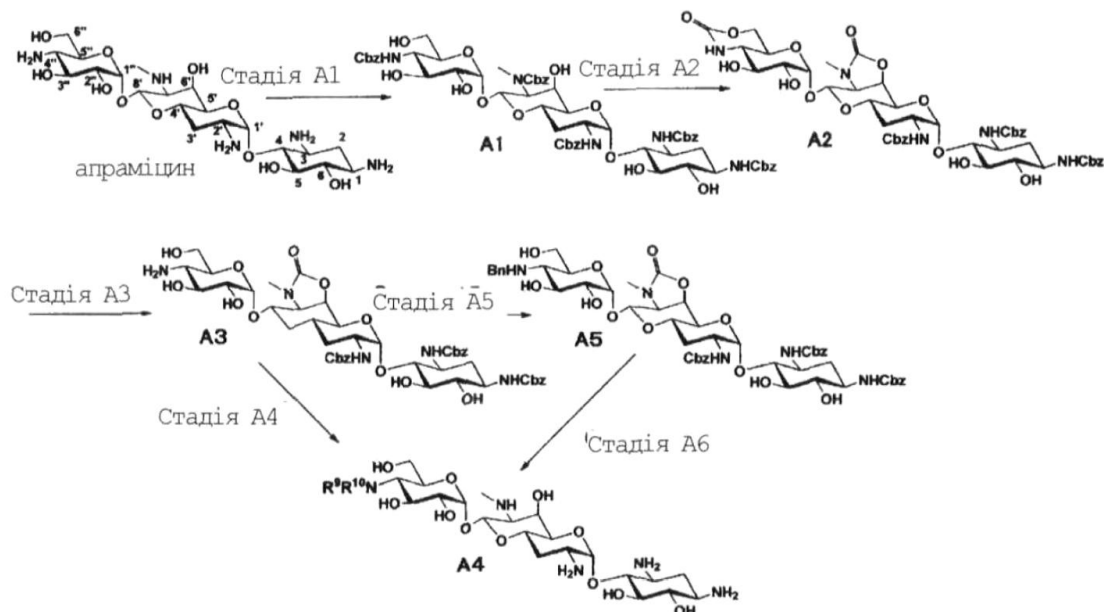
Сполуки даного винаходу можуть бути одержані згідно з наступними способами A-U, але не обмежуючись зазначеними способами.

40 [0033]

Спосіб A

45 Спосіб A являє собою шлях одержання сполуки, представленої загальною формулою (A4), який включає введення замісника в положення 4" апраміцину й наступне видалення захисту. Стадії представлені наступним чином. На доповнення, стадії A1-A3 здійснюють згідно зі способом, описаним в US2013/0165395 A1.

[Хімічна формула 7]



[0034]

Стадія A4

- 5 Стадія A4 являє собою шлях одержання сполуки, представлені загальною формулою (A4), алкілюванням або амідуванням аміногрупи в положенні 4" сполуки, представлені формулою (A3), з наступним видаленням захисту. Дану стадію проводять шляхом взаємодії різних кетонів зі сполукою формули (A3) і відновлювальним агентом у присутності кислоти для моноалкілювання, шляхом взаємодії різних альдегідів зі сполукою формули (A3) і відновлювальним агентом у присутності кислоти для діалкілювання, і шляхом взаємодії з амідиновим реакційноздатним реагентом у присутності основи для амідування.

[0035]

- Відновлювальні агенти, використовувані на даній стадії, включають борогідрид натрію, ціаноборогідрид натрію й боран-2-метилпіридиновий комплекс, переважно ціаноборогідрид натрію. Використовувані розчинники включають метанол, етанол, ізопропіловий спирт, діоксан, воду або їх змішаний розчинник, переважно змішаний розчинник з метанолу й діоксану. Реагенти, використовувані при амідуванні, включають 1,3-біс(трет-бутоксикарбоніл)-2-(трифторметансульфоніл)гуанідин (реагент Гудмана), N,N'-ди-(трет-бутоксикарбоніл)тіосечовину, трет-бутил-(Z)-(((трет-бутоксикарбоніл)іміно)(1H-піразол-1-іл)метил)-карбамат і таке інше, переважно реагент Гудмана, і основою переважно є триетиламін. Усі реакції проводять при реакційній температурі від 10 °C до 90 °C за час реакції від 1 до 24 годин.

[0036]

- Бензилоксикарбонільна група може бути видалена шляхом взаємодії водню й каталізатора каталітичного відновлення. Використовувані каталізатори каталітичного відновлення включають паладій на вуглеці, паладієву чернь, гідроксид паладію, оксид паладію й таке інше, переважно паладій на вуглеці. Використовувані розчинники особливо не обмежуються, якщо не залучені в дану реакцію, і переважно являють собою метанол, етанол, тетрагідрофуран, діоксан або змішаний розчинник з такого органічного розчинника й води. Температура реакції становить від 10 °C до 30 °C, і час реакції звичайно становить 1-24 години. Циклічний карбамат може бути видалений основним гідролізом. Основи включають гідроксид натрію й гідроксид калію. Температура реакції становить від 20 °C до 110 °C, і час реакції становить від 0,5-48 годин.

[0037]

Стадія A5

- 35 Стадія A5 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (A5), введенням бензильної групи для моноалкілювання аміногрупи в положенні 4" сполуки формули (A3). Дану стадію проводять шляхом взаємодії сполуки, представлені формулою (A3), з бензальдегідом і борогідридом натрію в присутності основи. Використовувані розчинники на стадії A5 включають метанол, тетрагідрофуран, діоксан і їх змішаний розчинник, переважно метанол. Температура реакції становить від 10 °C до 20 °C, і час реакції становить 1-2 години.

[0038]

Стадія А6

Стадія А6 являє собою шлях одержання сполуки, представлені загальною формулою (А4), алкілюванням бензилованої аміногрупи в положенні 4" сполуки формули (А5) з наступним видаленням захисту. Дану стадію проводять шляхом взаємодії різного типу альдегідів зі сполукою формули (А5) і відновлювальним агентом у присутності кислоти.

[0039]

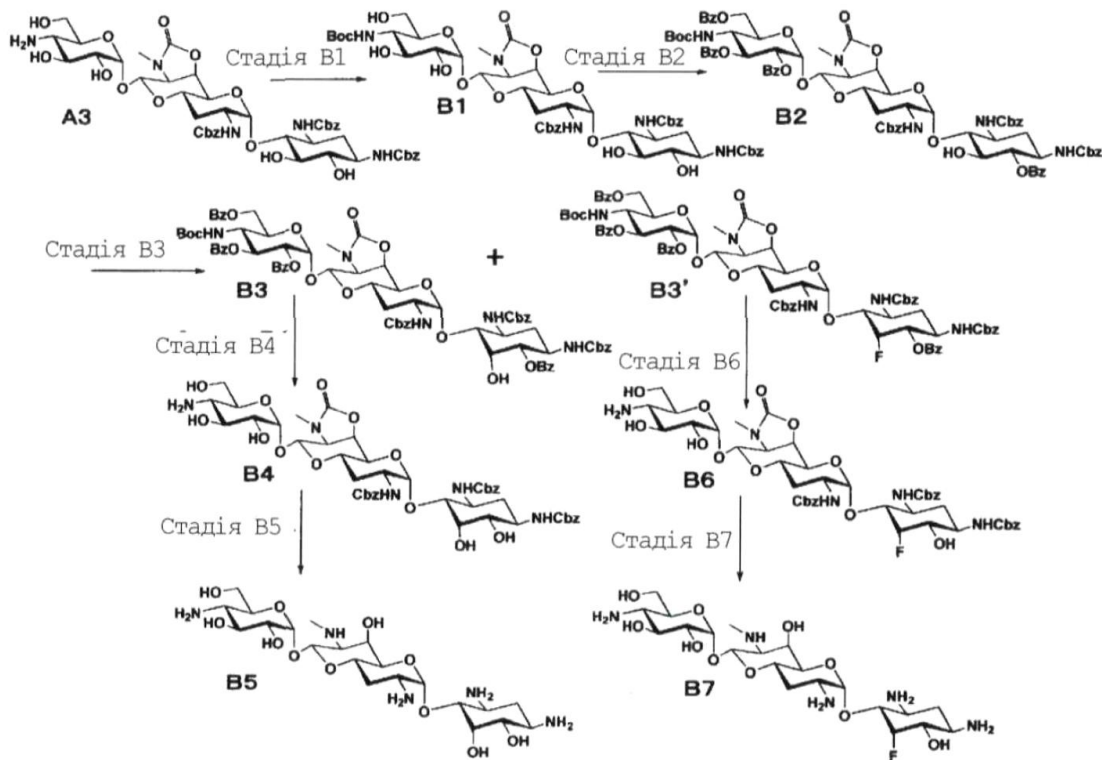
Використовувані розчинники на даній стадії включають тетрагідрофуран, діоксан, метанол і їх змішаний розчинник. Відновлювальні агенти включають ціаноборогідрид натрію й боран-2-метилпіридиновий комплекс. Видалення захисної бензильної групи, бензилоксикарбонільної групи й циклічного карбамату здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії А4.

[0040]

Спосіб В

Спосіб В являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулами (В5) і (В7), хімічною модифікацією положення 5 сполуки, одержаної звільненням гідроксильної групи тільки в положенні 5 апраміцину й наступним видаленням захисту. Стадії представлені наступним чином.

[Хімічна формула 8]



[0041]

Стадія В1

Стадія В1 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (В1), введенням трет-бутоксикарбонільної групи в аміногрупу в положенні 4" сполуки, представлені формулою (А3). Дану стадію проводять шляхом взаємодії сполуки формули (А3) з ди-трет-бутилдикарбонатом у присутності основи.

[0042]

Використовувані розчинники на даній стадії включають воду, N,N-диметилформамід, тетрагідрофуран, діоксан і їх змішаний розчинник, переважно змішаний розчинник з води й N,N-диметилформаміду. Використовувані основи можуть включати гідроксид натрію, карбонат калію, карбонат натрію, бікарбонат калію, бікарбонат натрію, триетиламін і таке інше, переважно триетиламін. Температура реакції становить від 0 °С до 40 °С, і час реакції становить 1-3 години.

[0043]

Стадія В2

Стадія В2 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (В2), селективним введенням бензоїльної захисної групи в гідроксильну групу в положеннях 6, 2", 3" і

6" сполуки, представленої формулою (B1). Дану стадію проводять шляхом взаємодії сполуки формули (B1) з бензоїлхлоридом у присутності основи.

[0044]

Використовувані розчинники на даній стадії включають піридин, N,N-диметилформамід, метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлоретан і таке інше, переважно піридин. Використовувані основи включають триетиламін, піридин, 4-диметиламінопіридин і таке інше, переважно піридин. Температура реакції становить від 0 °C до 30 °C, і час реакції становить 1-5 годин.

[0045]

Стадія B3

10 Стадія B3 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулами (B3) і (B3'), епімеризацією або епіфторуванням гідроксильної групи в положенні 5 сполуки, представленої формулою (B2). Дану стадію проводять шляхом взаємодії сполуки, представленої формулою (B2), із трифторидом діетиламіносірки (DAST).

[0046]

15 Використовувані розчинники на даній стадії включають толуол, метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлоретан і таке інше, переважно метиленхлорид. Температура реакції становить від -5 °C до 5 °C, і час реакції становить 1-5 годин.

[0047]

Стадія B4

20 Стадія B4 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (B4), шляхом видалення бензоїльної групи й трет-бутоксикарбонільної групи сполуки, представленої формулою (B3). Дану стадію проводять шляхом взаємодії сполуки формули (B3) з основою для видалення гідроксилзахисної групи і взаємодії одержаної в результаті сполуки з кислотою для видалення амінозахисної групи в положенні 4".

25 [0048]

Використовувані розчинники на стадії видалення гідроксилзахисної групи включають метанол, етанол, ізопропіловий спирт, трет-бутиловий спирт, метиленхлорид, хлороформ і їх змішаний розчинник, переважно змішаний розчинник з метанолу й хлороформу. Використовувані основи включають карбонат калію, карбонат натрію, гідроксид калію, гідроксид натрію, метоксид натрію, етоксид натрію, трет-бутоксид калію й таке інше, переважно метоксид натрію. Температура реакції становить від 0 °C до 30 °C, і час реакції становить 1-5 годин.

[0049]

Використовувані розчинники на стадії видалення амінозахисної групи в положенні 4" включають етилацетат, метиленхлорид, ацетонітрил, ацетон, метанол і подібні, переважно метанол. Використовувані кислоти включають п-толуолсульфонову кислоту, метансульфонову кислоту, оцтову кислоту, трифтороцтову кислоту й таке інше, переважно трифтороцтову кислоту. Температура реакції становить звичайно від 0 °C до 50 °C, і час реакції становить 1-5 годин.

[0050]

40 Стадія B5

Стадія B5 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (B5), шляхом видалення бензилоксикарбонільної групи й циклічного карбамату сполуки, представленої формулою (B4). Бензилоксикарбонільна група може бути видалена шляхом взаємодії водню й каталізатора, що каталітично відновлює водень. Використовувані каталізатори, що каталітично відновлюють водень, включають паладій на вуглеці, паладієву чернь, гідроксид паладію, оксид паладію й таке інше, переважно паладій на вуглеці. Використовувані розчинники особливо не обмежуються, якщо не залучені в дану реакцію, і переважно являють собою метанол, етанол, тетрагідрофуран, діоксан або змішаний розчинник із цих органічних розчинників і води. Температура реакції становить від 10 °C до 30 °C, і час реакції звичайно становить 1-24 години. Циклічний карбамат може бути видалений основним гідролізом. Основи включають гідроксид натрію й гідроксид калію. Температура реакції становить від 90 °C до 110 °C, і час реакції становить від 0,5 до 1 години.

[0051]

Стадія B6

55 Стадія B6 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (B6), шляхом видалення бензоїльної групи й трет-бутоксикарбонільної групи сполуки, представленої формулою (B3'). Видалення захисної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії B4.

[0052]

Стадія В7

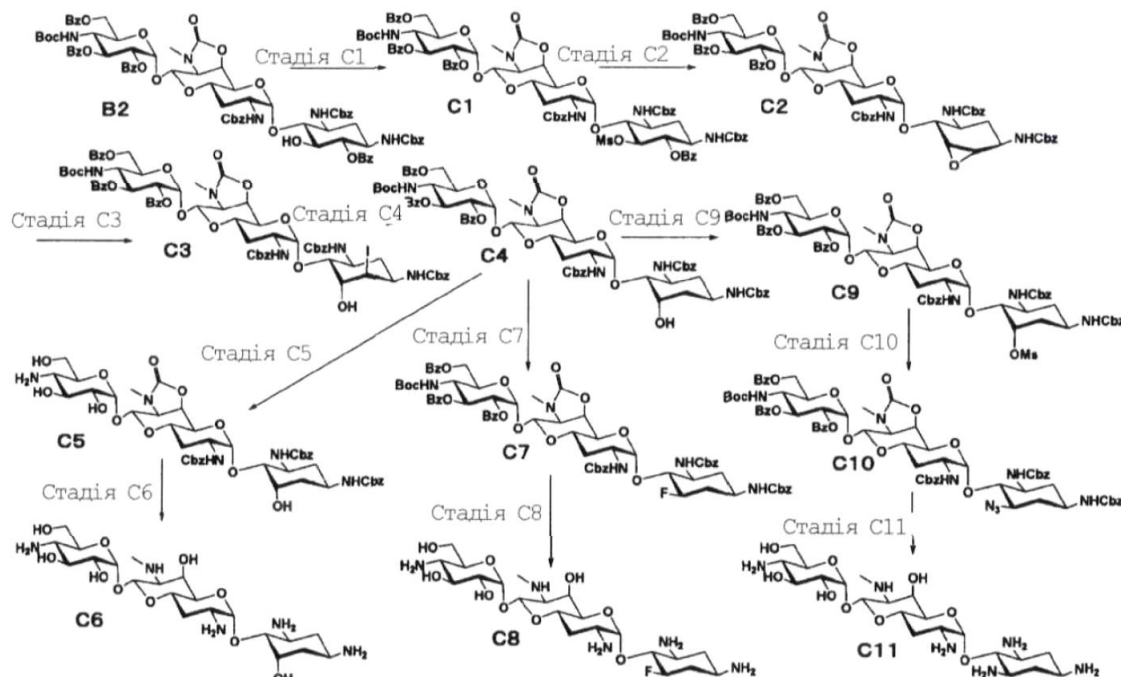
Стадія В7 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (В7), шляхом видалення бензилоксикарбонільної групи й циклічного карбамату сполуки, представлені формулою (В6). Видалення захисної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії В5.

[0053]

Спосіб С

Спосіб С являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулами (С6), (С8) і (С11), спочатку шляхом введення відхідної групи у положення 5 апраміцину і потім одержуючи 6-дезоксі-5-епі-, 6-дезоксі-5-фтор- і 5-азидо-6-дезоксипохідні, з наступним видаленням захисту. Стадії представлені наступним чином.

[Хімічна формула 9]



[0054]

Стадія С1

Стадія С1 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (С1), введенням метансульфонільної групи в гідроксильну групу в положенні 5 сполуки, представлені формулою (В2). Дану стадію проводять шляхом взаємодії сполуки формули (В2) з метансульфонілхлоридом у присутності основи.

[0055]

Використовувані розчинники на даній стадії включають піридин, метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлоретан і таке інше, переважно метиленхлорид. Використовувані основи включають триетиламін, піридин, 4-диметиламінопіридин і таке інше, переважно 4-диметиламінопіридин. Температура реакції становить від 0 °С до 30 °С, і час реакції становить 1-2 години.

[0056]

Стадія С2

Стадія С2 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (С2), спочатку шляхом видалення бензоїльної групи сполуки, представлені формулою (С1), і одночасного виконання ангідридикації (епоксидування) положень 5 і 6 з наступним введенням бензоїльної захисної групи в гідроксильні групи в положеннях 2", 3" і 6". Дану стадію проводять шляхом взаємодії сполуки, представлені формулою (С1), з основою й подальшої взаємодії з бензоїлхлоридом у присутності основи.

[0057]

Використовувані розчинники на стадії дебензоїлування й ангідридикації включають метанол, етанол, метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлоретан і таке інше, переважно хлороформ. Використовувані основи включають карбонат калію, карбонат натрію, гідроксид калію, гідроксид

натрію, метоксид натрію, етоксид натрію, трет-бутоксид калію й таке інше, переважно метоксид натрію. Температура реакції становить від 0 °C до 30 °C, і час реакції становить 1-5 годин.

[0058]

Бензоїлування здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії B2.

5 [0059]

Стадія C3

10 Стадія C3 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (C3), шляхом розкриття епоксиду сполуки, представленої формулою (C2). Дану стадію проводять шляхом взаємодії сполуки, представленої формулою (C2), з йодидом натрію в присутності забуференого кислотою розчину. Використовувані розчинники на даній стадії включають ацетон, N,N-диметилформамід, тетрагідрофуран, діоксан і таке інше, переважно ацетон. Використовувані забуферені кислотою розчини включають 5 % розчин ацетату натрію-оцтової кислоти й таке інше. Температура реакції становить від 60 °C до 100 °C, і час реакції становить 1-6 годин.

15 [0060]

Стадія C4

20 Стадія C4 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (C4), шляхом відновлення йодної сполуки, представленої формулою (C3). Дану стадію проводять шляхом взаємодії сполуки, представленої формулою (C3), з гідридом трибутилолова в присутності 2,2'-азобіс(ізобутиронітрилу).

[0061]

Використовувані розчинники на даній стадії включають толуол, тетрагідрофуран, діоксан і таке інше, переважно діоксан. Температура реакції становить від 60 °C до 100 °C, і час реакції становить 3-8 годин.

25 [0062]

Стадія C5

30 Стадія C5 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (C5), шляхом видалення бензоїльної групи й трет-бутоксикарбонільної групи сполуки, представленої формулою (C4). Видалення захисної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії B4.

[0063]

Стадія C6

35 Стадія C6 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (C6), шляхом видалення бензилоксикарбонільної групи й циклічного карбамату сполуки, представленої формулою (C5). Видалення захисної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії B5.

[0064]

Стадія C7

40 Стадія C7 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (C7), епіфторуванням положення 5 сполуки, представленої формулою (C4). Епіфторування здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії B3.

[0065]

Стадія C8

45 Стадія C8 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (C8), шляхом видалення захисної групи сполуки, представленої формулою (C7). Видалення захисної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадій B4 і B5.

[0066]

Стадія C9

50 Стадія C9 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (C9), метансульфонілуванням гідроксильної групи в положенні 5 сполуки, представленої формулою (C4). Метансульфонілування здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії C1.

[0067]

Стадія C10

55 Стадія C10 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (C10), азидуванням у положенні 5 сполуки, представленої формулою (C9). Дану стадію проводять шляхом взаємодії сполуки, представленої формулою (C9), з азидом натрію. Використовувані розчинники на даній стадії включають ацетон, N,N-диметилформамід, тетрагідрофуран, діоксан і таке інше, переважно N,N-диметилформамід. Температура реакції становить від 60 °C до 100 °C, і час реакції становить 1-6 годин.

60

[0068]

Стадія С11

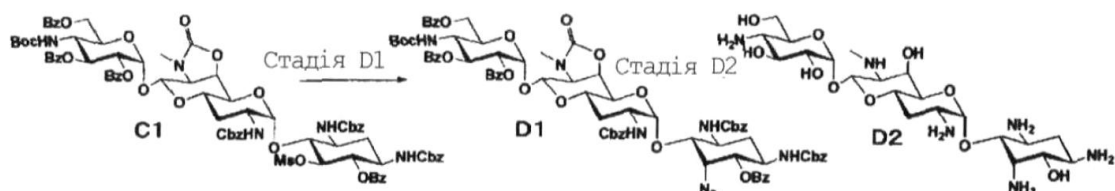
Стадія С11 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (С11), шляхом видалення захисної групи сполуки, представленої формулою (С10). Видалення захисної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадій В4 і В5.

[0069]

Спосіб D

Спосіб D являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (D2), азидуванням сполуки, представленої формулою (С1), у положенні 5 з наступним відновленням і видаленням захисту. Стадії представлені наступним чином.

[Хімічна формула 10]



[0070]

Стадія D1

Стадія D1 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (D1), азидуванням положення 5 сполуки, представленої формулою (С1). Азидування здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії С10.

[0071]

Стадія D2

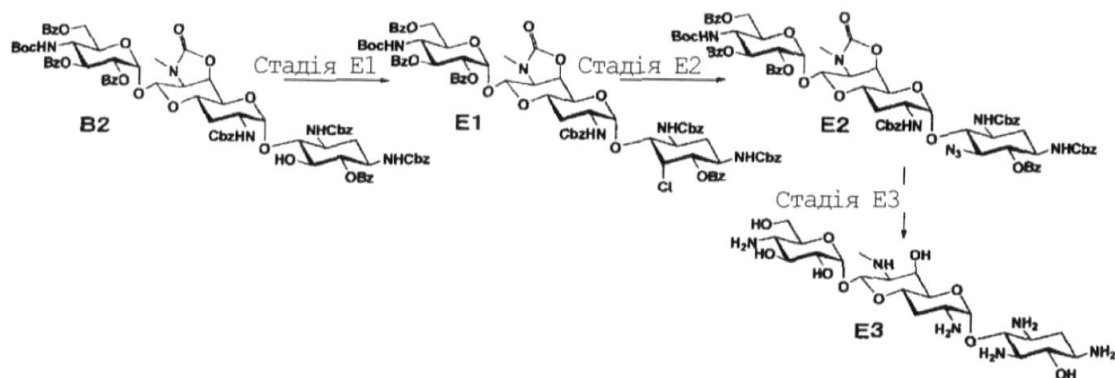
Стадія D2 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (D2), шляхом видалення захисної групи сполуки, представленої формулою (D1). Видалення захисної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадій В4 і В5.

[0072]

Спосіб E

Спосіб E являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (E3), шляхом хлорування положення 5 сполуки, представленої формулою (В2), за способом В, з наступним азидуванням і видаленням захисту. Стадії представлені наступним чином.

[Хімічна формула 11]



[0073]

Стадія E1

Стадія E1 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (E1), шляхом хлорування положення 5 сполуки, представленої формулою (В2). Дану стадію проводять шляхом взаємодії сполуки формули (В2) із сульфурилхлоридом у присутності основи.

[0074]

Використовувані розчинники на даній стадії включають піридин, метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлоретан і таке інше, переважно метиленхлорид. Використовувані основи включають триетиламін, піридин, 4-диметиламінопіридин і таке інше, переважно 4-диметиламінопіридин. Температура реакції становить від 0 °C до 30 °C, і час реакції становить 1-2 години.



[0075]

Стадія E2

Стадія E2 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (E2), азидуванням положення 5 сполуки, представленої формулою (E1). Азидування здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії C10.

[0076]

Стадія E3

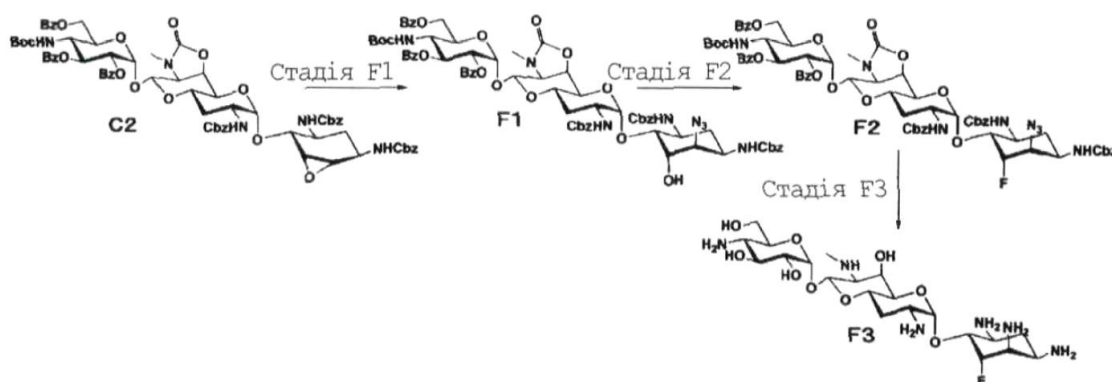
Стадія E3 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (E3), шляхом видалення захисної групи сполуки, представленої формулою (E2). Видалення захисної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадій B4 і B5.

[0077]

Спосіб F

Спосіб F являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (F3), азидуванням у положенні 6 сполуки, представленої формулою (C2), яка являє собою загальну проміжну сполуку в способі C, з наступним фторуванням у положенні 5 і видаленням захисту. Стадії представлені наступним чином.

[Хімічна формула 12]



[0078]

Стадія F1

Стадія F1 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (F1), шляхом розкриття епоксиду сполуки, представленої формулою (C2), для перетворення епоксиду в арид і гідроксильну групу. Дану стадію проводять шляхом взаємодії сполуки, представленої формулою (C2), з азидом натрію в присутності хлориду амонію.

[0079]

Використовувані розчинники на даній стадії включають ацетон, N,N-диметилформамід, тетрагідрофуран, діоксан і таке інше, переважно N,N-диметилформамід. Температура реакції становить від 60 °C до 100 °C, і час реакції становить 1-6 годин.

[0080]

Стадія F2

Стадія F2 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (F2), шляхом фторування положення 5 сполуки, представленої формулою (F1). Фторування здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії B3.

[0081]

Стадія F3

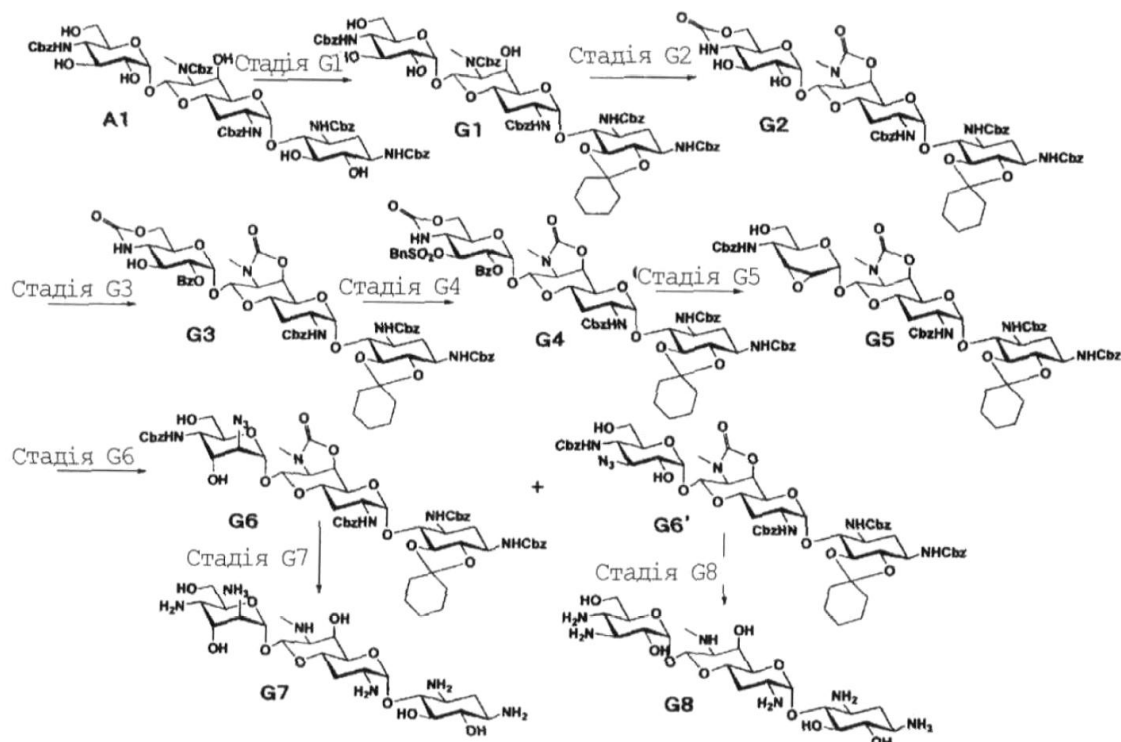
Стадія F3 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (F3), шляхом видалення захисної групи сполуки, представленої формулою (F2). Видалення захисної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадій B4 і B5.

[0082]

Спосіб G

Спосіб G являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулами (G7) і (G8), спочатку шляхом введення відхідної групи у положенні 3" сполуки, представленої формулою (G3) (у якій тільки наявна в положенні 3" гідроксильна група присутня у вільному стані), одержаної з апраміцину на 4 стадії, потім шляхом одержання 3"-азид-3"-дезоксид- і 2"-азид-2"-, 3"-діепі-2"-дезоксипохідних через 2",3"-ангідро проміжну сполуку, з наступним проведенням видалення захисту. Стадії представлені наступним чином.

[Хімічна формула 13]



[0083]

Стадія G1

- 5 Стадія G1 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (G1), введенням захисних груп у гідроксильні групи в положеннях 5 і 6 сполуки, представлені формулою (A1). Дану стадію проводять шляхом взаємодії сполуки, представлені формулою (A1), з 1,1-диметоксикіклогексаном у присутності кислоти. Використовувані розчинники на даній стадії включають N,N-диметилформамід, метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлоретан, етилацетат і таке інше, переважно N,N-диметилформамід. Використовувані кислоти включають
- 10 п-толуолсульфонову кислоту, п-толуолсульфонат піридинію, камфорсульфонову кислоту, хлористоводневу кислоту й таке інше, переважно п-толуолсульфонову кислоту. Температура реакції становить від 20 °C до 60 °C, і час реакції становить 1-8 годин.

[0084]

Стадія G2

- 15 Стадія G2 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (G2), шляхом включення положень 6' і 7' і положень 4" і 6" сполуки, представлені формулою (G1), у циклічні карбамати. Перетворення в циклічний карбамат здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії A2.

[0085]

Стадія G3

- 20 Стадія G3 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (G3), селективним введенням бензоїльної захисної групи в гідроксильну групу в положенні 2" сполуки, представлені формулою (G2). Введення бензоїльної захисної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії B2.

[0086]

Стадія G4

- 30 Стадія G4 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (G4), введенням бензилсульфонільної групи в гідроксильну групу в положенні 3" сполуки, представлені формулою (G3). Дану стадію проводять шляхом взаємодії сполуки формули (G3) з бензилсульфонілхлоридом у присутності основи. Використовувані розчинники на даній стадії включають піридин, метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлоретан і таке інше, переважно піридин. Використовувані основи включають триетиламін, піридин, 4-диметиламінопіридин і таке інше, переважно піридин. Температура реакції становить від -20 °C до кімнатної
- 35 температури, і час реакції становить від 0,5 до 1 години.

[0087]

Стадія G5

Стадія G5 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (G5), шляхом видалення бензоїльної групи сполуки, представленої формулою (G4), і одночасного проведення ангідризації (епоксидування) у положеннях 2" і 3". Дану стадію проводять шляхом взаємодії сполуки, представленої формулою (G4), з основою.

[0088]

Використовувані розчинники при проведенні ангідризації включають метанол, етанол, метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлоретан і таке інше, переважно хлороформ. Використовувані основи включають карбонат калію, карбонат натрію, гідроксид калію, гідроксид натрію, метоксид натрію, етоксид натрію, трет-бутоксид калію й таке інше, переважно метоксид натрію. Температура реакції становить від 0 °C до 30 °C, і час реакції становить 1-5 годин.

[0089]

Стадія G6

Стадія G6 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулами (G6) і (G6'), шляхом розкриття епоксиду сполуки, представленої формулою (G5), для перетворення епоксиду в азид і гідроксильну групу. Азидування здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії F1.

[0090]

Стадія G7

Стадія G7 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (G7), шляхом видалення захисної групи сполуки, представленої формулою (G6). Дану стадію проводять шляхом видалення гідроксилзахисної групи через кислотний гідроліз сполуки, представленої формулою (G6), і потім шляхом видалення амінозахисної групи через каталітичне відновлення й лужний гідроліз одержаної сполуки. Використовувані кислоти в кислотному гідролізі включають 1N хлористоводневу кислоту, 1N сірчану кислоту, 80 % водний розчин оцтової кислоти, 80 % водний розчин мурашиної кислоти й таке інше, переважно 80 % водний розчин оцтової кислоти. Температура реакції становить від 30 °C до 80 °C, і час реакції становить 1-3 години. Видалення амінозахисної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії B5.

[0091]

Стадія G8

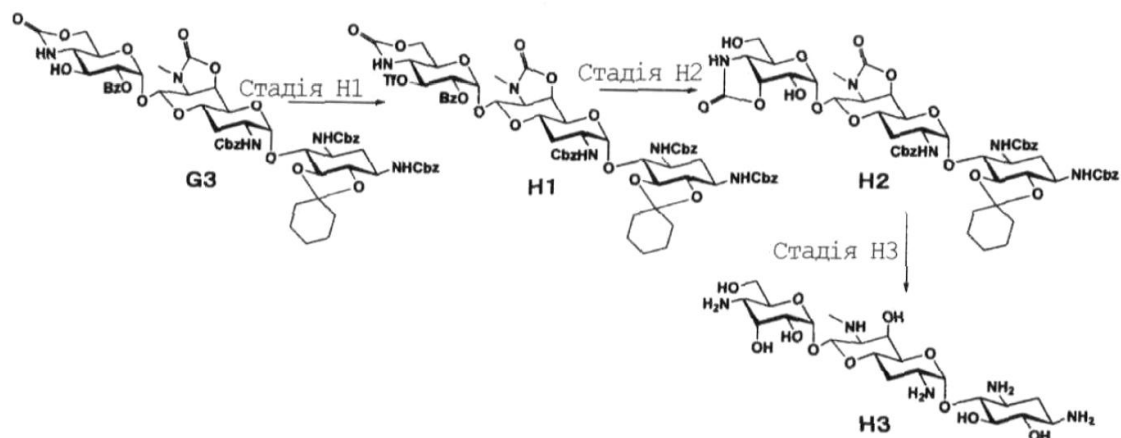
Стадія G8 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (G8), шляхом видалення захисної групи сполуки, представленої формулою (G6'). Видалення захисної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії G7.

[0092]

Спосіб H

Спосіб H являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (H3), спочатку шляхом введення відхідної групи у положення 3" сполуки, представленої формулою (G3) (у якій тільки наявна в положенні 3" гідроксильна група присутня у вільному стані), одержаної з апраміцину на 4 стадії, потім шляхом інверсії гідроксильної групи в положенні 3", з наступним проведенням видалення захисту. Стадії представлені наступним чином.

[Хімічна формула 14]



[0093]

Стадія Н1

Стадія Н1 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (Н1), введенням трифторметансульфонільної групи в гідроксильну групу в положенні 3" сполуки, представленої формулою (G3). Дану стадію проводять шляхом взаємодії сполуки формули (G3) із

Використовувані розчинники на даній стадії включають піридин, метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлоретан і таке інше, переважно метиленхлорид. Використовувані основи включають триетиламін, піридин, 4-диметиламінопіридин і таке інше, переважно піридин. Температура реакції становить від -10 °С до 5 °С, і час реакції становить від 0,5 до 1 години.

[0094]

Стадія Н2

Стадія Н2 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (Н2), епімеризацією гідроксильної групи в положенні 3" і перетворенням положення 4" разом з положенням 3" у циклічний карбамат у сполучі, представлений формулою (Н1). Епімеризацію на даній стадії проводять шляхом взаємодії сполуки, представленої формулою (Н1), з ацетатом цезію з наступною обробкою основою. Використовувані розчинники на даній стадії включають діоксан, N,N-диметилформамід, 1,2-диметоксietан і таке інше, переважно N,N-диметилформамід. Температура реакції становить від 50 °С до 80 °С. Час реакції становить 1-3 години.

Використовувані основи для перетворення в циклічний карбамат включають карбонат калію, карбонат натрію, гідроксид калію, гідроксид натрію, метоксид натрію, етоксид натрію, трет-бутоксид калію й таке інше, переважно метоксид натрію. Температура реакції становить від 0 °С до 30 °С, і час реакції становить 1-3 години.

[0095]

Стадія Н3

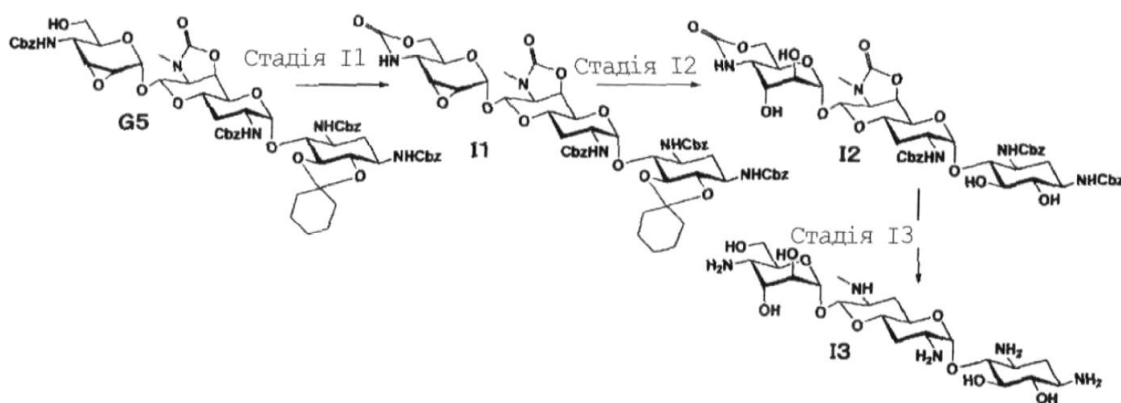
Стадія Н3 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (Н3), шляхом видалення захисної групи сполуки, представленої формулою (Н2). Видалення захисної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії G7.

[0096]

Спосіб I

Спосіб I являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (I3), шляхом діаксіального розщеплення епоксиду сполуки, представленої формулою (G5), для одержання 2",3"-діепіпохідного і наступного видалення захисту, де сполука (G5) одержана з апраміцину на 6 стадії. Стадії представлені наступним чином.

[Хімічна формула 15]



[0097]

Стадія I1

Стадія I1 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (I1), шляхом перетворення положень 4" і 6" сполуки, представленої формулою (G5), у циклічний карбамат. Перетворення в циклічний карбамат здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії A2.

[0098]

Стадія I2

Стадія I2 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (I2), шляхом діепімеризації в положеннях 2" і 3" через кислотний гідроліз сполуки, представленої формулою (I1). Використовувані кислоти для кислотного гідролізу включають 1N хлористоводневу кислоту,

1N сірчану кислоту, 80 % водний розчин оцтової кислоти, 80 % водний розчин мурашиної кислоти й таке інше, переважно 80 % водний розчин оцтової кислоти. Температура реакції становить від 30 °C до 80 °C, і час реакції становить 1-3 години.

[0099]

5 Стадія I3

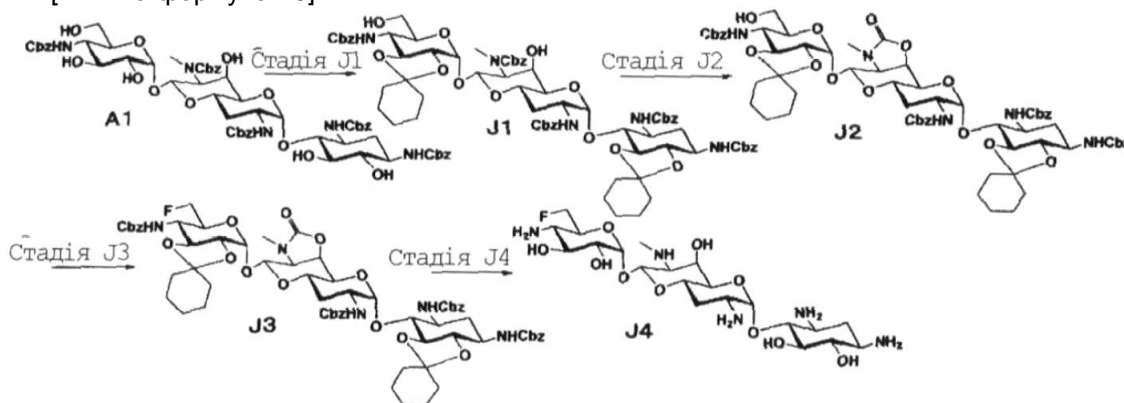
Стадія I3 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (I3), шляхом видалення бензилоксикарбонільної групи й циклічного карбамату сполуки, представлені формулою (I2). Видалення захисної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії B5.

10 [0100]

Спосіб J

Спосіб J являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (J4), шляхом фторування положення 6" сполуки, представлені формулою (A1), одержаної з апраміцину на 3 стадії, з наступним видаленням захисту. Стадії представлені наступним чином.

15 [Хімічна формула 16]



[0101]

Стадія J1

20 Стадія J1 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (J1), введенням захисних груп у гідроксильні групи в положеннях 5, 6 і положеннях 2", 3" сполуки, представлені формулою (A1). Дану стадію проводять шляхом взаємодії сполуки, представлені формулою (A1), з 1,1-диметоксициклогексаном у присутності кислоти.

[0102]

25 Використовувані розчинники на даній стадії включають N,N-диметилформамід, метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлоретан, етилацетат і таке інше, переважно N,N-диметилформамід. Використовувані кислоти включають п-толуолсульфонову кислоту, п-толуолсульфонат піридинію, камфорсульфонову кислоту, хлористоводневу кислоту й таке інше, переважно п-толуолсульфонову кислоту. Дану реакцію проводять при температурі від 40 °C до 60 °C, при зниженому тиску від 20 до 40 торр (мм рт. ст.), і час реакції становить 1-8 годин.

30 [0103]

Стадія J2

Стадія J2 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (J2), шляхом перетворення положень 6' і 7' сполуки, представлені формулою (J1), у циклічний карбамат. Перетворення в циклічний карбамат здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії A2.

35 [0104]

Стадія J3

Стадія J3 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (J3), шляхом фторування положення 6" сполуки, представлені формулою (J2). Фторування здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії B3.

40 [0105]

Стадія J4

Стадія J4 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (J4), шляхом видалення захисної групи сполуки, представлені формулою (J3). Видалення захисної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії G7.

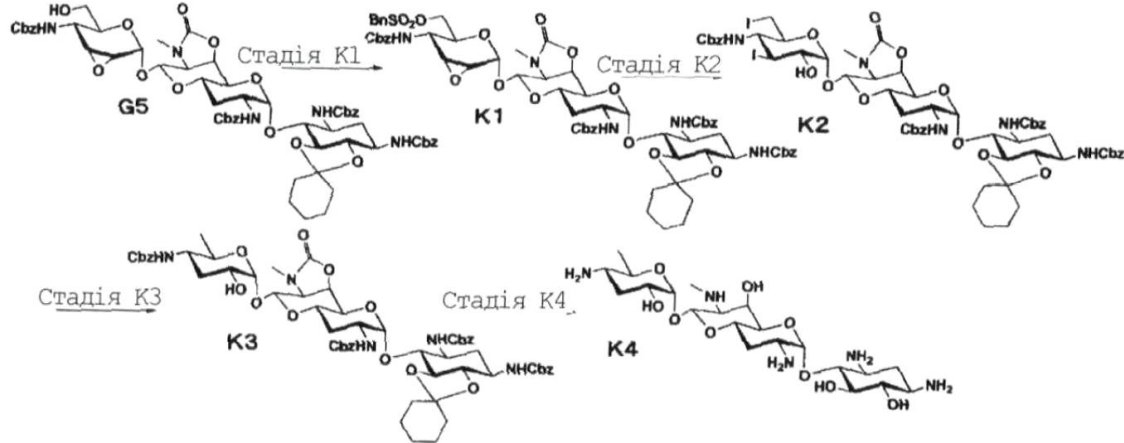
45

[0106]

Спосіб К

Спосіб К являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (K4), введенням бензилсульфонільної групи в гідроксильну групу в положенні 6" і йодуванням положень 3" і 6" сполуки, представленої формулою (G5), одержаної з апраміцину на 6 стадії, з наступним відновленням і видаленням захисту. Стадії представлені наступним чином.

[Хімічна формула 17]



[0107]

Стадія K1

Стадія K1 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (K1), введенням бензилсульфонільної групи в гідроксильну групу в положенні 6" сполуки, представленої формулою (G5). Введення бензилсульфонільної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії G4.

[0108]

Стадія K2

Стадія K2 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (K2), шляхом розкриття епоксиду сполуки, представленої формулою (K1), для перетворення епоксиду в йодид і гідроксильну групу і наступного перетворення бензилсульфонілоксигрупи в положенні 6" у йодид. Йодування здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії C3.

[0109]

Стадія K3

Стадія K3 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (K3), шляхом відновлення йодидів сполуки, представленої формулою (K2). Відновлення здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії C4.

[0110]

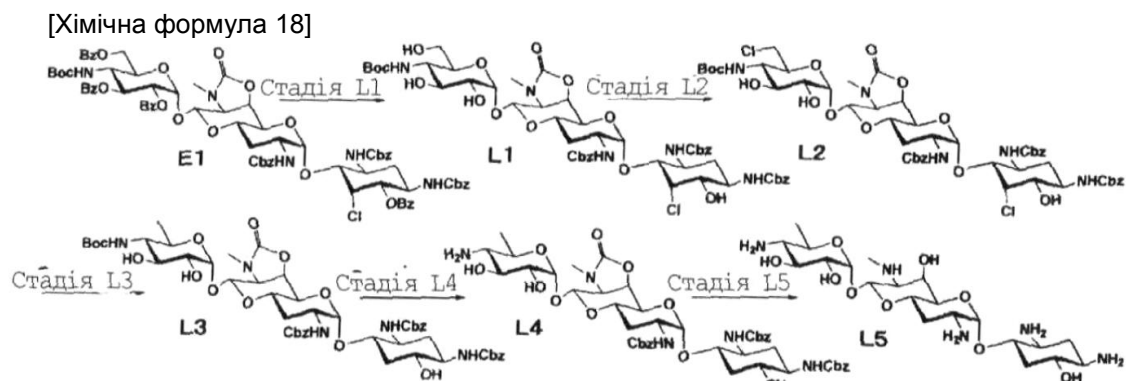
Стадія K4

Стадія K4 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (K4), шляхом видалення захисної групи сполуки, представленої формулою (K3). Видалення захисної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії G7.

[0111]

Спосіб L

Спосіб L являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (L5), шляхом селективного заміщення гідроксильної групи хлором у положенні 6 сполуки, представленої формулою (E1), одержаної з апраміцину на 6 стадії, з наступним видаленням захисту після відновлення. Стадії представлені наступним чином.



[0112]

Стадія L1

- 5 Стадія L1 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (L1), шляхом видалення бензоїльної групи сполуки, представлені формулою (E1). Видалення бензоїльної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії G5.

[0113]

Стадія L2

- 10 Стадія L2 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (L2), шляхом селективного заміщення гідроксигруп хлором у положенні 6" сполуки, представлені формулою (L1). Дану стадію проводять шляхом взаємодії сполуки, представлені формулою (L1), із трифенілфосфіном і тетрахлоридом вуглецю. Використовувані розчинники на даній стадії включають діоксан, N,N-диметилформамід, піридин, тетрагідрофуран і таке інше, переважно N,N-диметилформамід. Температура реакції становить від 40 °C до 90 °C, і час реакції становить 1-6 годин.

[0114]

Стадія L3

- 20 Стадія L3 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (L3), шляхом відновлення хлорних груп у положеннях 5 і 6" сполуки, представлені формулою (L2). Відновлення здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії C4.

[0115]

Стадія L4

- 25 Стадія L4 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (L4), шляхом видалення трет-бутоксикарбонільної групи в положенні 4" сполуки, представлені формулою (L3). Використовувані розчинники на даній стадії включають етилацетат, метиленхлорид, ацетонітрил, ацетон, метанол і таке інше, переважно метанол. Використовувані кислоти включають п-толуолсульфонову кислоту, метансульфонову кислоту, оцтову кислоту, трифтороцтову кислоту й таке інше, переважно трифтороцтову кислоту. Температура реакції становить від 0 °C до 50 °C, і час реакції становить 1-2 години.

[0116]

Стадія L5

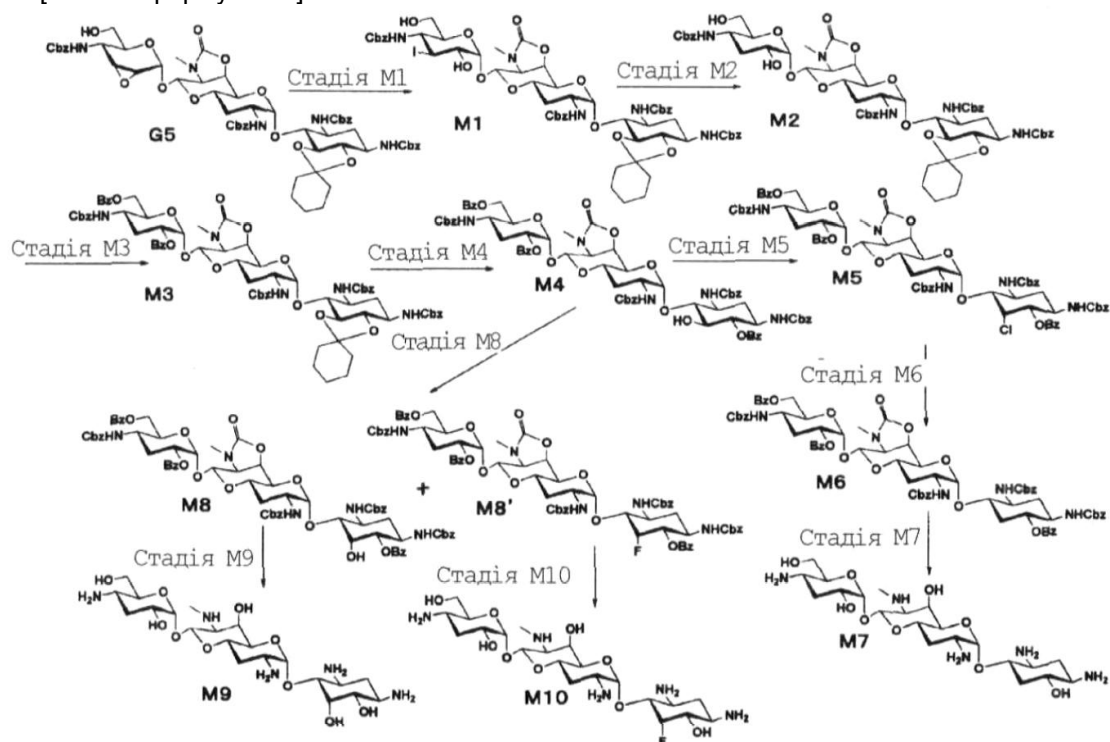
- 35 Стадія L5 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (L5), шляхом видалення захисної групи сполуки, представлені формулою (L4). Видалення захисної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії G7.

[0117]

Спосіб M

- 40 Спосіб M являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулами (M7), (M9) і (M10), спочатку шляхом одержання 3"-дезоксипохідного через сполуку, представлену формулою (G5), яка одержано на 6 стадії з апраміцину, і перетворення його в 5-OH-похідне і потім перетворення 5-OH-похідного в 5-деокси-, 5-епі- й 5-епіфторитпхидні, з наступним проведенням видалення захисту. Стадії представлені наступним чином.

[Хімічна формула 19]



[0118]

Стадія M1

- 5 Стадія M1 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (M1), шляхом розкриття епоксиду сполуки, представлені формулою (G5), і його перетворення в йодид і гідроксильну групу. Йодування здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії C3.

[0119]

Стадія M2

- 10 Стадія M2 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (M2), шляхом відновлення йодної сполуки, представлені формулою (M1). Відновлення здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії C4.

[0120]

Стадія M3

- 15 Стадія M3 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (M3), шляхом бензоїлування гідроксигруп у положеннях 2" і 6" сполуки, представлені формулою (M2). Бензоїлування здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії B2.

[0121]

Стадія M4

- 20 Стадія M4 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (M4), шляхом проведення селективного бензоїлування в положенні 6 сполуки, представлені формулою (M3), після видалення циклогексиліденової групи в положеннях 5, 6. Використовувані кислоти для видалення циклогексиліденової групи включають 1N хлористоводневу кислоту, 1N сірчану кислоту, 80 % водний розчин оцтової кислоти, 80 % водний розчин мурашиної кислоти й таке інше, переважно 80 % водний розчин оцтової кислоти. Температура реакції становить від 30 °C до 80 °C, і час реакції становить 1-3 години. Бензоїлування здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії B2.

[0122]

Стадія M5

- 30 Стадія M5 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (M5), шляхом хлорування положення 5 сполуки, представлені формулою (M4). Хлорування здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії E1.

[0123]

Стадія M6

- 35 Стадія M6 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (M6), шляхом відновлення хлорної групи в положенні 5 сполуки, представлені формулою (M5). Відновлення здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії C4.



[0124]

Стадія М7

Стадія М7 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (М7), шляхом видалення захисної групи сполуки, представленої формулою (М6). Дану стадію проводять шляхом видалення гідроксилзахисної групи сполуки, представленої формулою (М6), через обробку основою з наступним видаленням амінозахисної групи через каталітичне відновлення й лужний гідроліз одержаної сполуки. Видалення гідроксилзахисної групи можна проводити в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії В4, і видалення амінозахисної групи можна проводити в умовах аналогічно наведеним на стадії В5.

[0125]

Стадія М8

Стадія М8 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулами (М8) і (М8'), епімеризацією або епіфторуванням гідроксильної групи в положенні 5 сполуки, представленої формулою (М4). Дану стадію здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії В3.

[0126]

Стадія М9

Стадія М9 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (М9), шляхом видалення захисної групи сполуки, представленої формулою (М8). Видалення захисної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії М7.

[0127]

Стадія М10

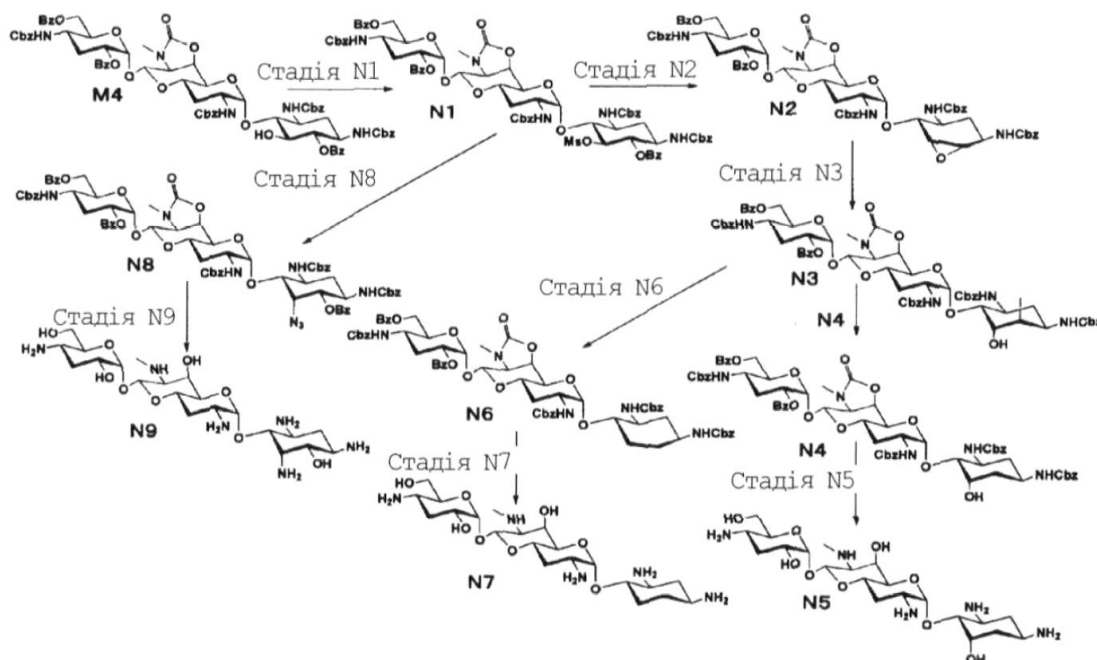
Стадія М10 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (М10), шляхом видалення захисної групи сполуки, представленої формулою (М8'). Видалення захисної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії М7.

[0128]

Спосіб N

Спосіб N являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулами (N5), (N7) і (N9), шляхом одержання 5-епі-6-дезоксиде-, 5,6-дидезоксиде- і 5-епіамінопохідних зі сполуки, представленої формулою (М4), яку одержують із апраміцину на 10 стадії, з наступним проведенням видалення захисту. Стадії представлені наступним чином.

[Хімічна формула 20]



[0129]

Стадія N1

Стадія N1 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (N1), введенням метансульфонільної групи в гідроксильну групу в положенні 5 сполуки, представленої формулою (М4). Введення метансульфонільної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії С1.

[0130]

Стадія N2

Стадія N2 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (N2), спочатку шляхом видалення бензоїльної групи сполуки, представленої формулою (N1), і одночасного проведення ангідридикації (епоксидування) у положеннях 5 і 6, і потім введення бензоїльної захисної групи в гідроксильну групу в положеннях 2" і 6". Епоксидування й бензоїлування здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії C2.

[0131]

Стадія N3

Стадія N3 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (N3), шляхом розкриття епоксиду сполуки, представленої формулою (N2), для перетворення епоксиду в йодид і гідроксильну групу. Дану стадію здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії C3.

[0132]

15 Стадія N4

Стадія N4 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (N4), шляхом відновлення йодиду в положенні 6 сполуки, представленої формулою (N3). Відновлення здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії C4.

[0133]

20 Стадія N5

Стадія N5 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (N5), шляхом видалення захисної групи сполуки, представленої формулою (N4). Видалення захисної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії M7.

[0134]

25 Стадія N6

Стадія N6 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (N6), введенням бензилсульфонільної групи в гідроксильну групу в положенні 5 сполуки, представленої формулою (N3), і потім додаванням води, з наступною реакцією елімінування. Введення бензилсульфонільної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії G4. Реакційна температура після додавання води становить від 40 °C до 90 °C, і час реакції становить 1-5 годин.

[0135]

Стадія N7

Стадія N7 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (N7), шляхом видалення захисної групи сполуки, представленої формулою (N6), і відновлення подвійного зв'язку. Дану стадію здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії M7.

[0136]

Стадія N8

Стадія N8 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (N8), азидуванням положення 5 сполуки, представленої формулою (N1). Азидування здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії C10.

[0137]

Стадія N9

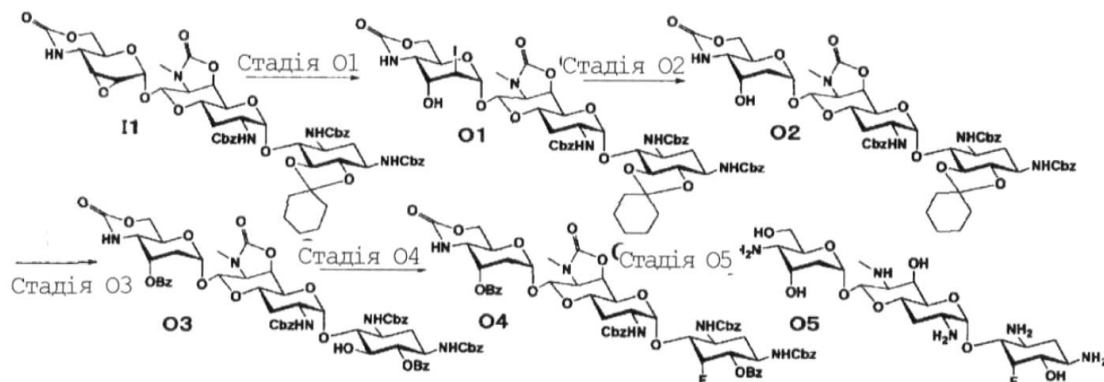
Стадія N9 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (N9), шляхом видалення захисної групи сполуки, представленої формулою (N8). Видалення захисної групи й перетворення азидної групи в аміногрупу здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії M7.

[0138]

Спосіб O

50 Спосіб O являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (O5), зі сполуки, представленої формулою (I1). Стадії представлені наступним чином.

[Хімічна формула 21]



[0139]

Стадія O1

- 5 Стадія O1 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (O1), шляхом розкриття епоксиду сполуки, представлені формулою (I1), для перетворення епоксиду в йодид і гідроксильну групу. Дану стадію здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії C3.

[0140]

Стадія O2

- 10 Стадія O2 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (O2), шляхом відновлення йодиду в положенні 2" сполуки, представлені формулою (O1). Відновлення здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії C4.

[0141]

Стадія O3

- 15 Стадія O3 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (O3), шляхом проведення селективного О-бензоїлування в положеннях 6 і 3" сполуки, представлені формулою (O2), після видалення циклогексиліденової групи в положеннях 5 і 6. Видалення циклогексиліденової групи й бензоїлування здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії M4.

[0142]

Стадія O4

- 20 Стадія O4 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (O4), шляхом епіфторування гідроксильної групи в положенні 5 сполуки, представлені формулою (O3). Дану стадію здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії B3.

[0143]

Стадія O5

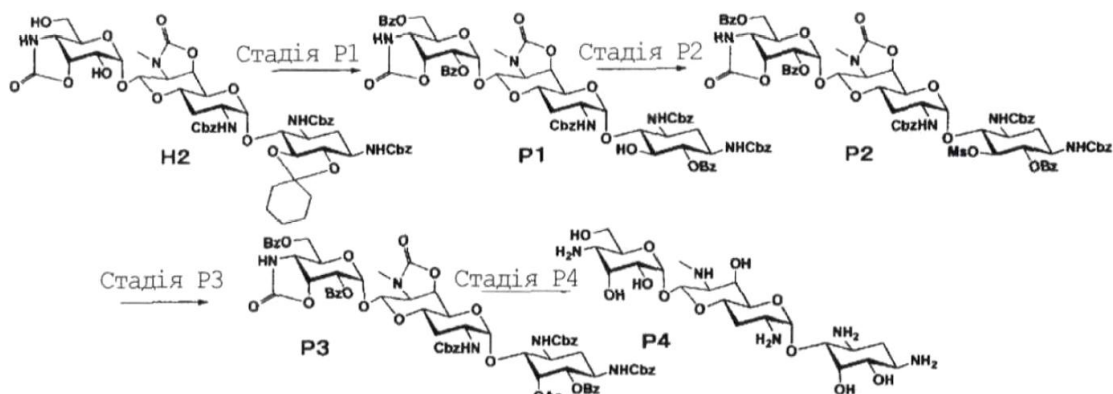
- 30 Стадія O5 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (O5), шляхом видалення захисної групи сполуки, представлені формулою (O4). Видалення захисної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії M7.

[0144]

Спосіб Р

- 35 Спосіб Р являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (P4), шляхом інверсії положення 5 сполуки, представлені формулою (H2), одержаної з апраміцину на 5 стадії. Стадії представлені наступним чином.

[Хімічна формула 22]



[0145]

Стадія P1

5 Стадія P1 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (P1), шляхом видалення циклогексиліденової групи в положеннях 5 і 6 сполуки, представлені формулою (H2), і послідовного селективного захисту гідроксильних груп у положеннях 6, 2'' і 6'' бензоїльними групами. Видалення циклогексиліденової групи й бензоїлування здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії M4.

[0146]

Стадія P2

10 Стадія P2 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (P2), введенням метансульфонільної групи у вільну гідроксильну групу в положенні 5 сполуки, представлені формулою (P1). Метансульфонілування здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії C1.

[0147]

Стадія P3

15 Стадія P3 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (P3), шляхом інверсії положення 5 сполуки, представлені формулою (P2). Реакція досягається шляхом взаємодії сполуки, представлені формулою (P2), з ацетатом цезію. Використовувані розчинники на даній стадії включають діоксан, N,N-диметилформамід, 1,2-диметоксітан і таке інше, переважно N,N-диметилформамід. Температура реакції становить від 80 °C до 100 °C. Час реакції становить 3-6 годин.

[0148]

Стадія P4

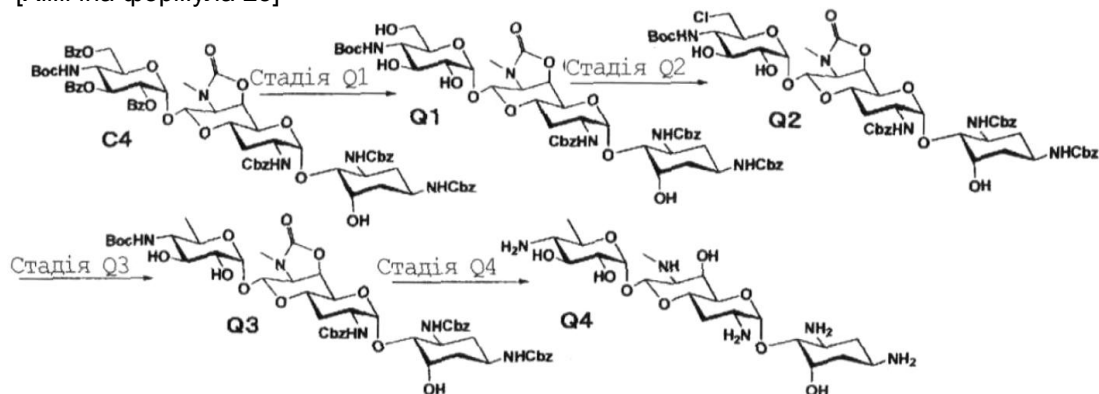
25 Стадія P4 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (P4), шляхом видалення захисної групи сполуки, представлені формулою (P3). Видалення захисної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії M7.

[0149]

Спосіб Q

30 Спосіб Q являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (Q4), шляхом селективного хлорування гідроксильної групи в положенні 6'' сполуки, представлені формулою (C4), одержаної з апраміцину на 9 стадії, з наступним відновленням і видаленням захисту. Стадії представлені наступним чином.

[Хімічна формула 23]



[0150]

Стадія Q1

Стадія Q1 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (Q1), шляхом видалення бензоїльної групи сполуки, представленої формулою (C4). Видалення бензоїльної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії L1.

[0151]

Стадія Q2

Стадія Q2 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (Q2), шляхом селективного хлорування гідроксигрупи в положенні 6" сполуки, представленої формулою (Q1). Хлорування здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії L2.

[0152]

Стадія Q3

Стадія Q3 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (Q3), шляхом відновлення хлорної групи в положенні 6" сполуки, представленої формулою (Q2). Відновлення здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії L3.

[0153]

Стадія Q4

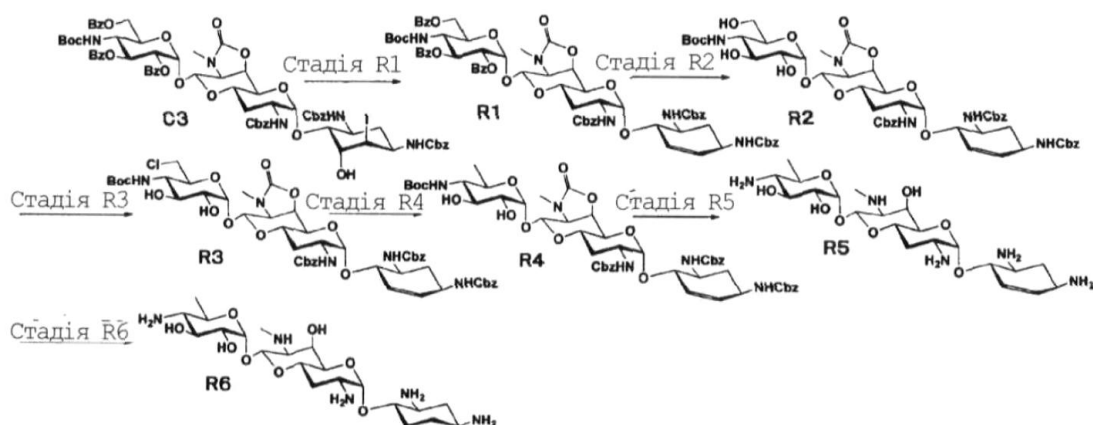
Стадія Q4 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (Q4), шляхом видалення захисної групи сполуки, представленої формулою (Q3). Видалення захисної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадій L4 і B5.

[0154]

Спосіб R

Спосіб R являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (R5), шляхом селективного хлорування гідроксильної групи в положенні 6" сполуки, представленої формулою (C3), одержаної з апраміцину на 8 стадії через 5,6-дидезоксі-5-єнове похідне, з наступним відновленням і видаленням захисту, і одержанням сполуки, представленої формулою (R6), шляхом гідрування положень 5 і 6 даної сполуки. Стадії представлені наступним чином.

[Хімічна формула 24]



[0155]

Стадія R1

Стадія R1 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (R1), шляхом бензилсульфонілування гідроксильної групи в положенні 5 сполуки, представленої формулою (C3), і потім додавання води з наступною реакцією елімінування. Дану стадію здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії N6.

[0156]

Стадія R2

Стадія R2 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (R2), шляхом видалення бензоїльної групи сполуки, представленої формулою (R1). Дану стадію проводять шляхом взаємодії сполуки, представленої формулою (R1), з основою. Видалення бензоїльної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії G5.

[0157]

Стадія R3

Стадія R3 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (R3), шляхом селективного хлорування гідроксильної групи в положенні 6" сполуки, представленої формулою (R2). Хлорування здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії L2.

[0158]

Стадія R4

Стадія R4 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (R4), шляхом відновлення хлорної групи в положенні 6" сполуки, представлені формулою (R3). Відновлення здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії L3.

[0159]

Стадія R5

Стадія R5 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (R5), шляхом видалення трет-бутоксикарбонільної групи, бензилоксикарбонільної групи й циклічного карбамату сполуки, представлені формулою (R4). Видалення трет-бутоксикарбонільної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії L4. Видалення бензилоксикарбонільної групи досягається шляхом взаємодії з металевим натрієм у рідкому аміаку. Температура реакції становить від -70 °C до -30 °C, і час реакції звичайно становить 1-2 години. Циклічний карбамат може бути видалений основним гідролізом. Використовувані основи включають гідроксид натрію й гідроксид калію. Дану реакцію здійснюють при температурі від 90 °C до 110 °C, і час реакції звичайно становить від 0,5 до 1 години.

[0160]

Стадія R6

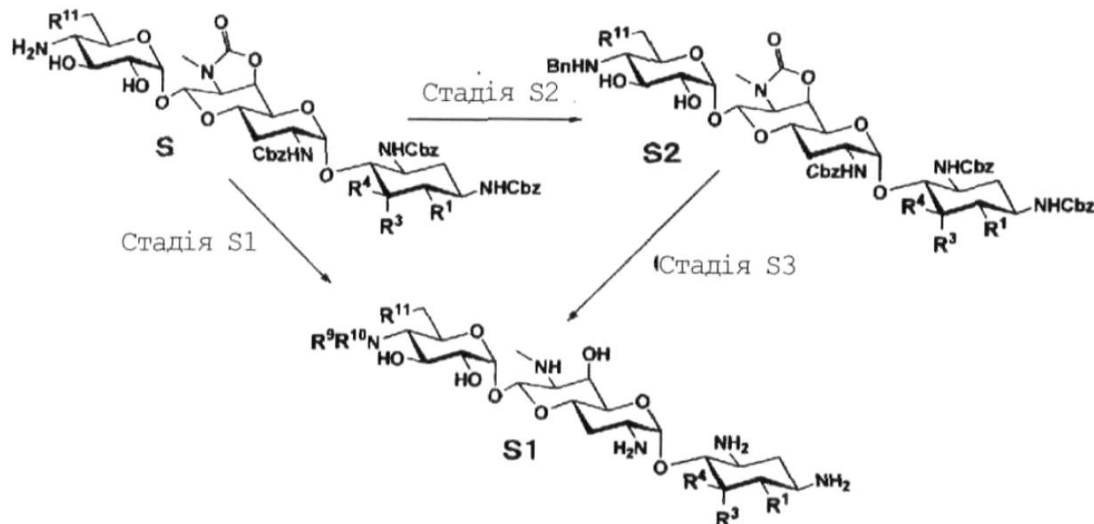
Стадія R6 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (R6), шляхом гідрування положень 5 і 6 сполуки, представлені формулою (R5). Гідрування досягається шляхом взаємодії водню й каталізатора, що каталітично відновлює водень. Використовувані каталізatori каталітичного відновлення для гідрування включають паладій на вуглі, паладієву чернь, гідроксид паладію, оксид паладію й таке інше, переважно оксид паладію. Використовуваним розчинником переважно є вода. Температура реакції становить від 10 °C до 30 °C, і час реакції звичайно становить 1-2 години.

[0161]

Спосіб S

Спосіб S являє собою шлях одержання сполуки, представлені загальною формулою (S1), введенням замісника в аміногрупу в положенні 4" сполуки, представлені загальною формулою (S), і наступним видаленням захисту. Стадії представлені наступним чином.

[Хімічна формула 25]



[0162]

Стадія S1

Стадія S1 являє собою шлях одержання сполуки, представлені загальною формулою (S1), алкілюванням або амідуванням аміногрупи в положенні 4" сполуки, представлені загальною формулою (S), з наступним видаленням захисту. Дану стадію здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії A4.

[0163]

Стадія S2

Стадія S2 являє собою шлях одержання сполуки, представлені загальною формулою (S2), шляхом попереднього введення бензильної групи в аміногрупу сполуки, представлені загальною формулою (S), для моноалкілювання аміногрупи в положенні 4". Введення бензильної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії A5.

[0164]

Стадія S3

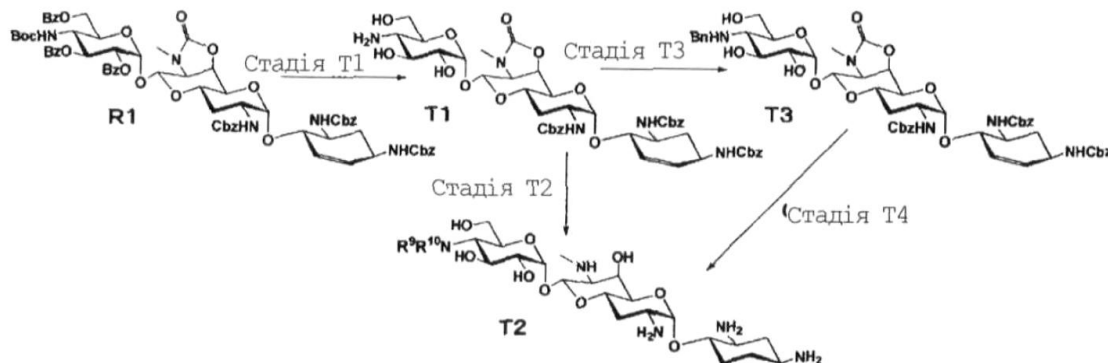
Стадія S3 являє собою шлях одержання сполуки, представлені загальною формулою (S1), шляхом алкілювання аміногрупи в положенні 4" сполуки, представлені загальною формулою (S2), з наступним видаленням захисту. Дану стадію здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії A6.

[0165]

Спосіб T

Спосіб T являє собою шлях одержання сполуки, представлені загальною формулою (T2), введенням замісника в аміногрупу в положенні 4" сполуки, представлені формулою (R1), одержаної з апраміцину на 9 стадії, і наступним видаленням захисту. Стадії представлені наступним чином.

[Хімічна формула 26]



[0166]

Стадія T1

Стадія T1 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (T1), шляхом видалення бензоїльної групи й трет-бутоксикарбонільної групи сполуки, представлені формулою (R1). Видалення захисної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії B4.

[0167]

Стадія T2

Стадія T2 являє собою шлях одержання сполуки, представлені загальною формулою (T2), алкілюванням або амідуванням вільної аміногрупи в положенні 4" сполуки, представлені формулою (T1), з наступним видаленням захисту. Дану стадію здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії A4.

[0168]

Стадія T3

Стадія T3 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (T3), шляхом попереднього введення бензильної групи в аміногрупу сполуки, представлені формулою (T1), для моноалкілювання аміногрупи в положенні 4". Введення бензильної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії A5.

[0169]

Стадія T4

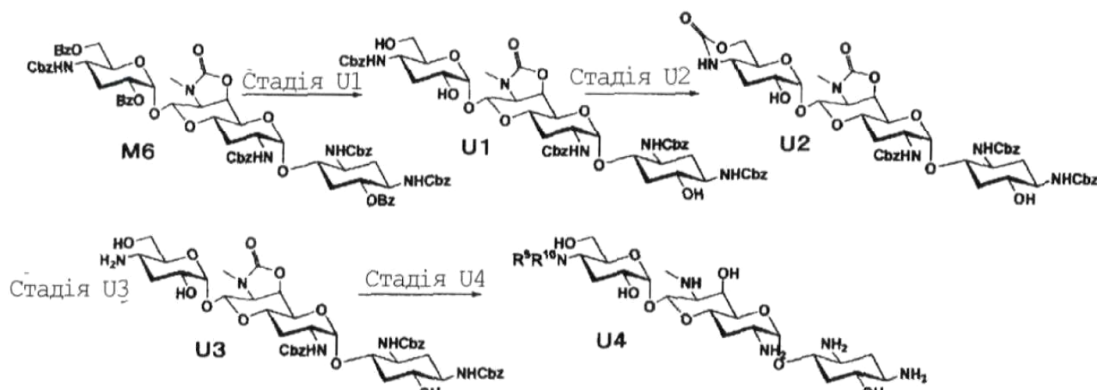
Стадія T4 являє собою шлях одержання сполуки, представлені загальною формулою (T2), шляхом алкілювання бензилованої аміногрупи в положенні 4" сполуки, представлені формулою (T3), з наступним видаленням захисних бензильних груп. Дану стадію здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії A6.

[0170]

Спосіб U

Спосіб U являє собою шлях одержання сполуки, представлені загальною формулою (U4), спочатку шляхом одержання вільного амінопохідного в положенні 4" на 3 стадії, з використанням сполуки, представлені формулою (M6), одержаної з апраміцину на 12 стадії, і введення замісника в аміногрупу, з наступним видаленням захисту. Стадії представлені наступним чином.

[Хімічна формула 27]



[0171]

Стадія U1

- 5 Стадія U1 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (U1), шляхом видалення бензоїльної групи сполуки, представлені формулою (M6). Видалення бензоїльної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії L1.

[0172]

Стадія U2

- 10 Стадія U2 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (U2), шляхом перетворення положень 4" і 6" сполуки, представлені формулою (U1), у циклічний карбамат. Перетворення в циклічний карбамат здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії A2.

[0173]

Стадія U3

- 15 Стадія U3 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (U3), шляхом гідролізу циклічного карбамату в положеннях 4" і 6" сполуки, представлені формулою (U2), і звільнення аміногрупи в положенні 4" і гідроксильної групи в положенні 6". Видалення карбамату здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії A3.

[0174]

Стадія U4

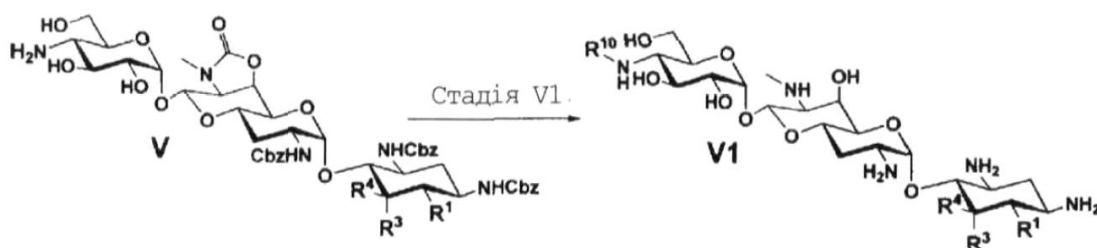
- 20 Стадія U4 являє собою шлях одержання сполуки, представлені загальною формулою (U4), алкілуванням або амідуванням аміногрупи в положенні 4" сполуки, представлені формулою (U3), з наступним видаленням захисту. Дану стадію здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії A4.

[0175]

Спосіб V

- 30 Спосіб V являє собою шлях одержання сполуки, представлені загальною формулою (V1), шляхом амідування аміногрупи в положенні 4" сполуки, представлені загальною формулою (V), і наступного видалення захисту. Стадії представлені наступним чином.

[Хімічна формула 28]



[0176]

Стадія V1

- 35 Стадія V1 являє собою шлях одержання сполуки, представлені загальною формулою (V1), шляхом ацилювання аміногрупи в положенні 4" сполуки, представлені загальною формулою (V), з наступним видаленням захисту. Дану стадію проводять шляхом взаємодії сполуки загальної формули (V) з різними активними складними ефірами захисних амінокислот у присутності основи, з наступним видаленням захисту.

40



[0177]

Використовувані активні складні ефіри на даній стадії включають N-гідроксіаміни, S-алкіли, S-феніли й таке інше, і з N-гідроксіамінів переважний N-гідроксисукцинімідний ефір. Основою переважно є триетиламін. Усі реакційні температури знаходяться у діапазоні від 10 °C до 30 °C, і час реакції становить 1-24 години.

[0178]

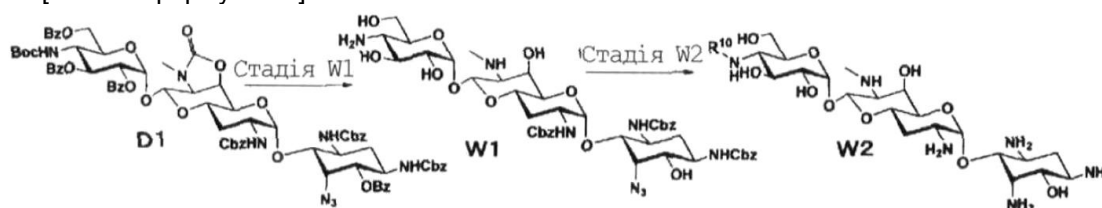
Видалення трет-бутоксикарбонільної і п-метоксибензилоксикарбонільної груп можна проводити в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії L4. Видалення бензилоксикарбонільної групи й циклічного карбамату здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії A4.

[0179]

Спосіб W

Спосіб W являє собою шлях одержання сполуки, представлені загальною формулою (W2), введенням замісника в аміногрупу в положенні 4" сполуки, представлені формулою (D1), після видалення захисних груп, за винятком бензилоксикарбонільної групи сполуки, з наступним видаленням захисту. Стадії представлені наступним чином.

[Хімічна формула 29]



[0180]

Стадія W1

Стадія W1 являє собою шлях одержання сполуки, представлені формулою (W1), шляхом видалення бензоїльної групи, трет-бутоксикарбонільної групи й циклічного карбамату сполуки, представлені формулою (D1). Бензоїльна група й циклічний карбамат можуть бути видалені основним гідролізом. Використовувані основи включають гідроксид натрію й гідроксид калію. Дану реакцію здійснюють при температурі від 10 °C до 100 °C, і час реакції звичайно становить від 0,5 до 16 годин. Видалення трет-бутоксикарбонільної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії L4.

[0181]

Стадія W2

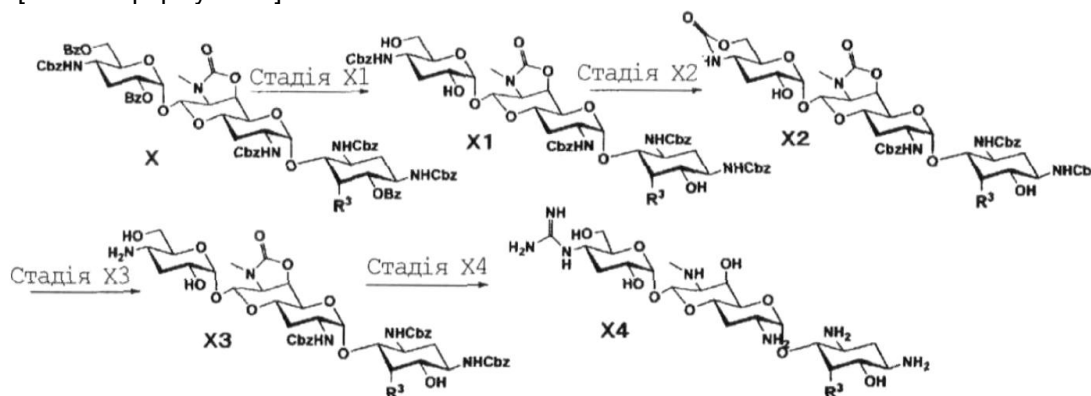
Стадія W2 являє собою шлях одержання сполуки, представлені загальною формулою (W2), шляхом ацилювання або амідуювання аміногрупи в положенні 4" сполуки, представлені загальною формулою (W1), з наступним видаленням захисту. Амідуювання й видалення захисту на даній стадії можна проводити в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії A4, і ацилювання здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії V1.

[0182]

Спосіб X

Спосіб X являє собою шлях одержання сполуки, представлені загальною формулою (X4), шляхом використання сполуки, представлені загальною формулою (X), в умовах, аналогічно наведеним у способі U. Стадії представлені наступним чином.

[Хімічна формула 30]



[0183]

Стадія X1

Стадія X1 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (X1), шляхом видалення бензоїльної групи сполуки, представленої загальною формулою (X). Видалення бензоїльної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії L1.

[0184]

Стадія X2

Стадія X2 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (X2), шляхом перетворення положень 4" і 6" сполуки, представленої формулою (X1), у циклічний карбамат. Перетворення в циклічний карбамат здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії A2.

[0185]

Стадія X3

Стадія X3 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (X3), шляхом гідролізу циклічного карбамату в положеннях 4" і 6" сполуки, представленої формулою (X2), і звільнення аміногрупи в положенні 4" і гідроксильної групи в положенні 6". Видалення карбамату здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії A3.

[0186]

Стадія X4

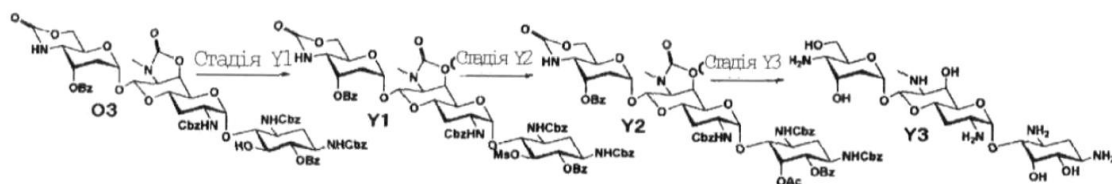
Стадія X4 являє собою шлях одержання сполуки, представленої загальною формулою (X4), алкілуванням або амідуванням аміногрупи в положенні 4" сполуки, представленої формулою (X3), з наступним видаленням захисту. Дану стадію здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії A4.

[0187]

Спосіб Y

Спосіб Y являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (Y3), шляхом використання сполуки, представленої формулою (O3), в умовах, аналогічно наведеним у способі P. Стадії представлені наступним чином.

[Хімічна формула 31]



[0188]

Стадія Y1

Стадія Y1 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (Y1), введенням метансульфонільної групи у вільну гідроксильну групу в положенні 5 сполуки, представленої формулою (O3). Метансульфонілування здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії C1.

[189]

Стадія Y2

Стадія Y2 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (Y2), шляхом інверсії положення 5 сполуки, представленої формулою (Y1). Дану реакцію здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії P3.

[0190]

Стадія Y3

Стадія Y3 являє собою шлях одержання сполуки, представленої формулою (Y3), шляхом видалення захисної групи сполуки, представленої формулою (Y2). Видалення захисної групи здійснюють в умовах, аналогічно наведеним вище для стадії M7.

[0191]

Сполуки даного винаходу й наведені вище сполуки, одержані на стадіях їх одержання, можуть бути очищені й виділені загальноприйнятими способами очищення. Для очищення й виділення можуть бути використані способи, такі як, наприклад, спосіб рідинного розділення, спосіб дистиляції, техніка сублімації, спосіб осадження, спосіб кристалізації, колонкова хроматографія з нормальною й оберненою фазою з використанням силікагелю як пакувального матеріалу, колонкова хроматографія з використанням іонообмінної смоли, такої як Amberlite CG-50, Dowex 50W×2 або CM-sephadex C-25 і таке інше, колонкова хроматографія з використанням целюлози й таке інше, спосіб препаративної тонкошарової хроматографії або

високоєфективної рідинної хроматографії й таке інше. Крім того, сполуки, одержані на наведених вище стадіях одержання, також можуть бути одержані відповідним чином для використання на наступній стадії без подальшого виділення або очищення.

[0192]

5 Застосування аміноглікозидного антибіотика

Сполука даного винаходу або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват має широкий антибактеріальний спектр проти різних грампозитивних бактерій і грамнегативних бактерій серед патогенності бактерій. Крім того, сполука даного винаходу або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват має чудову антибактеріальну активність проти бактерій, що викликають інфекційні захворювання (MRSA, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* і таке інше), тому може використовуватися як антибактеріальний засіб.

[0193]

15 Таким чином, відповідно до інших варіантів здійснення даного винаходу, наданий антибактеріальний засіб, який містить сполуку за даним винаходом. Крім того, відповідно до іншого варіанта здійснення даного винаходу, надане застосування сполуки даного винаходу або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату для одержання антибактеріального засобу.

[0194]

20 Як зазначено вище, сполука даного винаходу або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват може із користю застосовуватися як протимікробний засіб або лікарський засіб для профілактики або лікування інфекційних захворювань. Тому, відповідно до іншого варіанта здійснення даного винаходу, наданий спосіб профілактики або лікування інфекційних захворювань, який включає введення терапевтично ефективною кількості сполуки даного винаходу або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату тваринам, включаючи людей.

25 Цільовими інфекційними захворюваннями переважно є бактеріальні інфекційні захворювання, що включають, наприклад, сепсис, інфекційний ендокардит, дерматологічні інфекції, інфекції областей хірургічного втручання, ортопедичні інфекції областей хірургічного втручання, респіраторні інфекції, інфекції сечовивідних шляхів, ентеральні інфекції, перитоніт, менінгіт, офтальмологічні інфекції або отоларингологічні інфекції, переважно гнійні шкірні захворювання, вторинні інфекції, викликані опіком/хірургічними розрізами, пневмонією, ендобронхіальними інфекціями, туберкульозом, пієлонефритом, ентеритом (включаючи харчові отруєння), кон'юнктивітом, середнім отитом або подібними. Цільовими тваринами для профілактики або лікування переважно є ссавці, більш переважно люди. Також, доза сполуки даного винаходу або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату відповідним чином визначається фахівцем

35 у даній галузі залежно від шляху введення, видів патогенів, віку, статі й маси тіла пацієнта й тяжкості захворювання. У випадку перорального введення людині, наприклад, сполука даного винаходу може бути введена для дорослого в дозі від 0,1 до 1000 мг/кг/день, і у випадку внутрішньовенного введення вона може бути введена в дозі від 0,01 до 100 мг/кг/день на дорослого.

40 [0195]

Відповідно до додаткового варіанта здійснення даного винаходу надане наступне.

(1) Сполука даного винаходу або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват для застосування в терапії.

45 (2) Сполука даного винаходу або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват для застосування при профілактиці або лікуванні інфекційного захворювання.

(3) Застосування сполуки даного винаходу або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату при виготовленні лікарського засобу для профілактики або лікування інфекційного захворювання.

50 (4) Застосування сполуки даного винаходу або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату для профілактики або лікування інфекційного захворювання.

[0196]

Сполука даного винаходу або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват має антибактеріальну активність проти грампозитивних і грамнегативних бактерій із множинною лікарською резистентністю, які не піддаються лікуванню наявними на даний час антибіотиками.

55 Сполука даного винаходу або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват особливо корисні для профілактики або лікування серйозних інфекційних захворювань, викликаних MRSA або грамнегативними бактеріями із множинною лікарською резистентністю, і таке інше.

[0197]

60 Сполука даного винаходу або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват можуть бути введені тварині у вигляді фармацевтичної композиції, яка містить фармацевтично прийнятні

добавки, при бажанні. Тому, відповідно до іншого варіанта здійснення даного винаходу, надана композиція, зокрема фармацевтична композиція, яка містить сполуку даного винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват.

[0198]

5 Фармацевтична композиція даного винаходу може бути введена за допомогою перорального або парентерального шляху введення (наприклад, внутрішньовенною ін'єкцією, внутрішньом'язовою ін'єкцією, підшкірним введенням, ректальним введенням, черезшкірним введенням, місцевим очним введенням, легеним введенням) всім тваринам, включаючи людей, залежно від типів патогенів, захворювань і природи пацієнта. Тому, для  
10 фармацевтичного компонента даного винаходу можна підібрати придатне формулювання залежно від шляхів введення. Такі формульовані склади, наприклад, можуть бути скоректовані для парентеральних ін'єкцій, головним чином використовуваних для внутрішньовенного введення, внутрішньом'язових ін'єкцій і таке інше; для перорального засобу, такого як пероральні капсули, таблетки, гранули, порошки, пігулки, тонкі гранули, сиропи, пастилки й таке  
15 інше; для зовнішніх препаратів для парентерального введення, таких як мазі, краплі для очей, вушні краплі, назальні краплі, очні мазі, шкірно-слизові абсорбенти, дерматологічні засоби, вдихувані леткі речовини, супозиторії й таке інше; для інших сухих порошкових або розпилюваних аерозольних складів, і таке інше.

[0199]

20 Наведений вище сформульований склад може бути одержаний з використанням добавок, таких як ексципієнти, наповнювачі, зв'язувальні агенти, змочувальні агенти, дезінтегруючі агенти, поверхнево-активні речовини, лубриканти, диспергуючі агенти, буферуючі агенти, консерванти, солюбілізатори, антисептики, ароматизатори, анальгетики, стабілізатори й таке інше, у рамках звичайної процедури. Конкретні приклади доступних нетоксичних добавок  
25 включають солюбілізатори й солюбілізуючі агенти (дистильована вода для ін'єкцій, сольовий розчин, етанол, гліцерин, пропіленгліколь, кукурудзяна олія, кунжутна олія й таке інше), які можуть являти собою водні розчини або склади для розведення перед застосуванням для парентеральних ін'єкцій, очні краплі, вушні краплі й краплі в ніс; регулятори рН (адитивні солі неорганічних кислот: тринатрійортофосфат, бікарбонат натрію й таке інше; солі органічних кислот: цитрат натрію й таке інше, солі органічних основ: L-лізин, L-аргінін і таке інше); агенти, що надають ізотонічність (хлорид натрію, глюкоза, гліцерин і таке інше); буферуючі агенти (хлорид натрію, бензалконійхлорид, цитрат натрію й таке інше); поверхнево-активні речовини (моноолеат сорбітану, полісорбат 80 і таке інше); диспергуючі агенти (D-манітол і таке інше); стабілізатори (антиоксиданти: аскорбінова кислота, сульфат натрію, піросульфат натрію й таке  
35 інше, хелатуючі агенти: лимонна кислота, винна кислота й таке інше). Крім того, відповідне формулювання компонентів у вигляді мазей, кремів і пластирів для очних мазей, шкірно-слизових абсорбентів і дерматологічних засобів включають білий вазелін, макрогол, гліцерин, рідкий парафін, бавовняну тканину й таке інше. Крім того, рідкі вдихувані леткі речовини включають регулятори рН (цитрат натрію, гідроксид натрію й таке інше), агенти, що надають ізотонічність (хлорид натрію, бензалконійхлорид, цитрат натрію й таке інше), і буферуючі агенти (хлорид натрію, бензалконійхлорид, цитрат натрію й таке інше), і порошкові інгалятори включають лактозу й таке інше як носій. Також, засоби, що вводяться перорально, й супозиторії включають ексципієнти (лактоза, D-манітол, кукурудзяний крохмаль, кристалічна целюлоза й таке інше), дезінтегруючі агенти (карбоксиметилцелюлоза, кальційкарбоксиметилцелюлоза й таке  
45 інше), зв'язувальні агенти (гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, полівінілпіролідон і таке інше), лубриканти (стеарат магнію, тальк і таке інше), покривні агенти (шелак очищений, гідроксипропілметилцелюлоза, сахароза, оксид титану й таке інше), пластифікатори (гліцерин, поліетиленгліколь і таке інше), субстрати (масло какао, поліетиленгліколь, твердий жир і таке інше), і таке інше.

[0200]

50 Також, при розгляді питання підвищення ефективності сполуки даного винаходу для профілактики або лікування інфекційних захворювань, до фармацевтичної композиції даного винаходу можуть бути додані відмінні від сполуки даного винаходу один або більше придатних із клінічної точки зору існуючих антибіотиків (наприклад,  $\beta$ -лактамі антибіотики (карбапенеми,  
55 цефалоспорини, цефаміцини, пеніциліни), глікопептидні антибіотики, ансаміцинові антибіотики, аміноглікозидні антибіотики, хінолонові антибіотики, монобактамні антибіотики, макролідні антибіотики, тетрациклінові антибіотики, хлорамфеніколові антибіотики, лінкоміцинові антибіотики, стрептограмінові антибіотики, оксазолідинонові антибіотики, фосфоміцини, новобіоцини, циклосерини, моеноміцини й таке інше). Альтернативно, сполука даного винаходу  
60 може бути введена разом з наведеними вище антибіотиками в живі організми. Крім того, при

розгляді питання розширення або підвищення ефективності фармацевтичної композиції даного винаходу проти грамнегативних бактерій і бактерій із множинною лікарською резистентністю відносно доступних на даний час антибіотиків, фармацевтична композиція даного винаходу може також включати насос, що подає ліки (ефлюксийний насос), для інгібування або інгібітор існуючого антибактеріально розкладаючого ферменту ( $\beta$ -лактамаза й таке інше) і може вводитися в живий організм разом із цими інгібіторами. Крім того, при розгляді поліпшення профілактичного або терапевтичного ефекту відносно інфекційних захворювань, фармацевтична композиція даного винаходу може бути використана в комбінації зі сполуками, що мають антибактеріальну активність (наприклад, лікарськими засобами для лікування ускладнень), і даний винахід також включає такий варіант здійснення.

Приклади

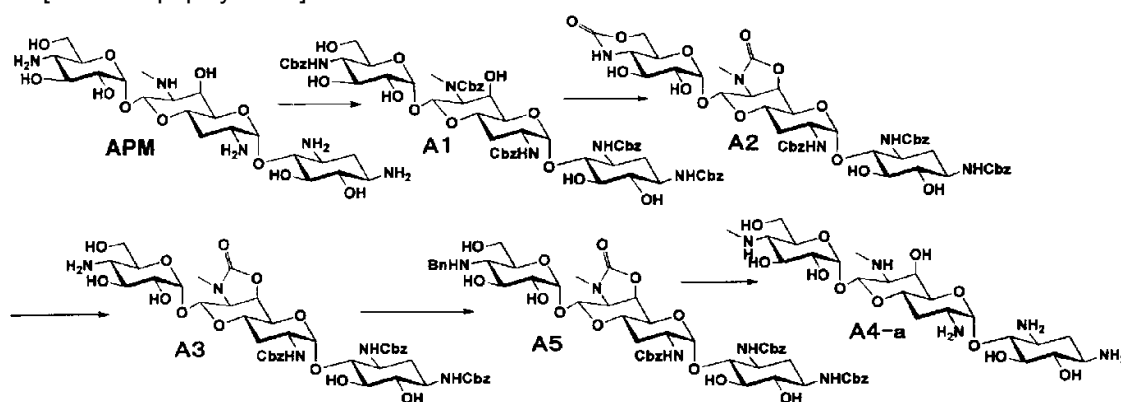
[0201]

Даний винахід пояснюється в деталях за допомогою прикладів, але не обмежується зазначеними прикладами.

[0202]

Приклад 1. Синтез 4''-N-бензил-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбонілапраміцину (A5) і 4''-N-метилапраміцину (A4-a)

[Хімічна формула 32]



[0203]

Приклад 1-(i). Синтез 4''-N-бензил-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбонілапраміцину (A5)

Розчин, одержаний додаванням 15 мл триетиламіну й 6 мл бензальдегіду до розчину 20,4 г (21 ммоль) сполуки, представлені формулою (A3), описаної в патенті США 2013/0165395A1, розчиненої в 200 мл метанолу, перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім, після додавання 1,6 г  $\text{NaBH}_4$ , одержану в результаті суміш піддавали взаємодії при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Одержаний реакційний розчин концентрували при зниженому тиску й промивали водою. Після сушіння, одержаний у результаті залишок промивали ізопропіловим ефіром, що давало 21,2 г (95 %) зазначеної в заголовку сполуки (A5) у вигляді білої твердої речовини.

[0204]

МС (ESI)  $m/z$ : 1081 ( $M+\text{Na}$ )<sup>+</sup>.

[0205]

Приклад 1-(ii). Синтез 4''-N-метилапраміцину (A4-a)

Суміш, одержану додаванням 0,1 мл 37 % розчину формаліну й 10 мг  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  до розчину 550 мг (0,51 ммоль) сполуки (A5) прикладу 1-(i), розчиненої в 10 мл суміші 10 % оцтова кислота-метанол, піддавали взаємодії при кімнатній температурі протягом 13 годин. Після завершення реакції, суміш концентрували при зниженому тиску й промивали водою. Після сушіння, залишок розчиняли в 5,2 мл 50 % водного 1,4-діоксану, і до одержаного розчину додавали 0,5 мл оцтової кислоти й паладієву чернь, і каталітичне відновлення проводили в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 10 годин. Після завершення реакції, реакційну суміш нейтралізували додаванням  $\text{NH}_4\text{OH}$  і, після фільтрування, концентрували при зниженому тиску. Після сушіння, залишок розчиняли в 2,5 мл води, і одержану в результаті суміш нагрівали до  $110^\circ\text{C}$ , і до неї додавали 2,5 мл 1N водного гідроксиду калію. Одержану суміш піддавали взаємодії протягом 2 годин. Після завершення реакції, реакційну суміш нейтралізували додаванням 1N водн.  $\text{HCl}$  при охолодженні льодом і очищали іонообмінною хроматографією (CG50), що давало 152 мг (54 %) зазначеної в заголовку сполуки (A4-a).

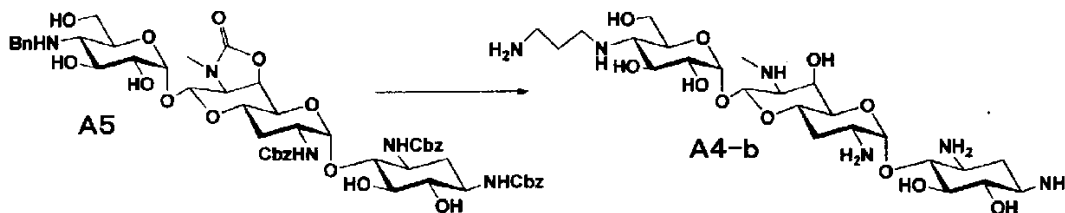
[0206]

МС (ESI)  $m/z$ : 554 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 2,77 (6H, с, 4"-NMe і 7'-NMe), 5,36 (1H, д, H-1') і 5,68 (1H, д, H-1").

[0207]

5 Приклад 2. Синтез 4"-N-(3-амінопропіл)апраміцину (A4-b)

[Хімічна формула 33]



[0208]

10 Зазначену в заголовку сполуку (A4-b) [87,1 мг (46 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 1-(ii), з використанням 333 мг (0,32 ммоль) сполуки (A5) прикладу 1-(i) і 80 мг 3-[(бензилоксикарбоніл)аміно]пропіональдегіду.

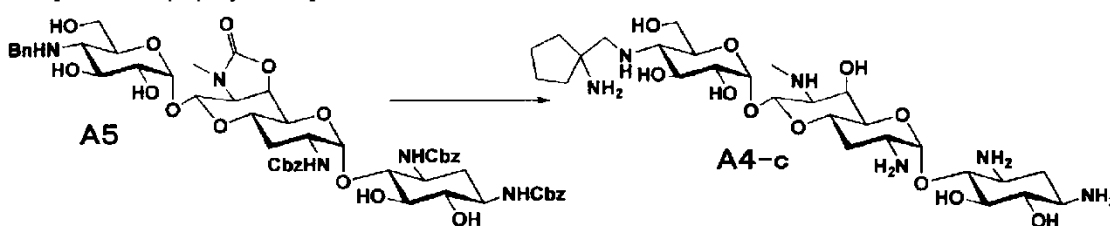
[0209]

15 МС (ESI)  $m/z$ : 597 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25% ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,91-2,05 (3H, м, 4"-NH<sub>2</sub>Pr(β) і H-3' акс), 2,94-3,09 [6H, м, H-1 і 7' і 4"-NH<sub>2</sub>Pr(α, γ)], 5,28 (1H, д, H-1") і 5,67 (1H, д, H-1').

[0210]

15 Приклад 3. Синтез 4"-N-((1-аміноциклопентил)метил)апраміцину (A4-c)

[Хімічна формула 34]



[0211]

20 Суміш, одержану додаванням 80 мг N-Вос-2-аміноацетальдегіду й 10 мг NaBH<sub>3</sub>CN до розчину 300 мг (0,30 ммоль) сполуки (A5) прикладу 1-(i), розчиненої в 6 мл суміші 10 % оцтова кислота-метанол, піддавали взаємодії при кімнатній температурі протягом 16 годин. Після завершення реакції, суміш концентрували при зниженому тиску, і залишок розчиняли в 10 мл розчину 90 % ТФОК-МеОН. Одержану в результаті суміш піддавали взаємодії при кімнатній температурі протягом 2 годин. Одержаний реакційний розчин концентрували при зниженому тиску й промивали водою. Залишок розчиняли в 10 мл 50 % водного 1,4-діоксану, і до одержаного розчину додавали 0,5 мл оцтової кислоти й паладієву чернь, і каталітичне відновлення проводили в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 10 годин. Після завершення реакції, суміш нейтралізували додаванням NH<sub>4</sub>OH і, після фільтрування, концентрували при зниженому тиску. Після сушіння, залишок розчиняли в 2,5 мл води, і одержану в результаті суміш нагрівали до 110 °С, і до неї додавали 2,5 мл 1N водного гідроксиду калію. Одержану суміш піддавали взаємодії протягом 2 годин. Після завершення реакції, реакційну суміш нейтралізували додаванням 1N водн. HCl при охолодженні льодом і очищали іонообмінною хроматографією (CG50), що давало 87,5 мг (46 %) зазначеної в заголовку сполуки (A4-c).

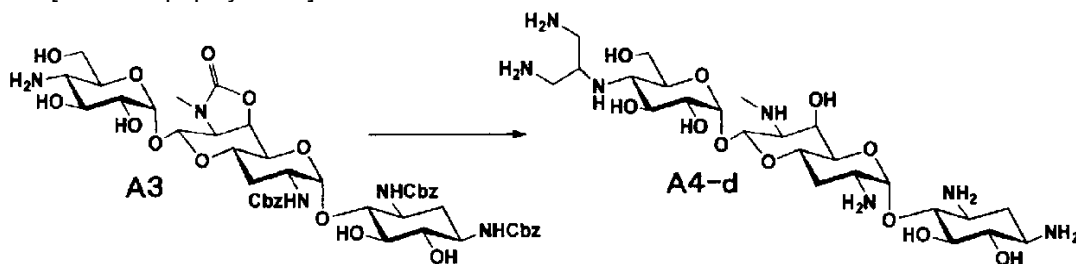
[0212]

40 МС (ESI)  $m/z$ : 637 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (ТФОК-сіль, 500 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 1,98 (1H, кв, J=12 Гц, H-3' акс), 2,33 (1H, дт, J=4,5, 4,5 і 12 Гц, H-3' екв), 2,45 (1H, дт, J=4, 4 і 12,5 Гц, H-2 екв), 2,74 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 2,90 (1H, злегка ушир. т, J=10 Гц, H-4"), 3,16 (1H, д, J=14 Гц), 3,22 (1H, д, J=14 Гц), 3,32 (1H, дд, J=3 і 8,5 Гц, H-7'), 3,71 (1H, дд, J=2,5 і 10 Гц, H-5'), 4,51 (1H, т, J=2,5 Гц, H-6'), 5,16 (1H, д, J=8,5 Гц, H-8'), 5,39 (1H, д, J=4 Гц, H-1") і 5,68 (1H, д, J=3,8 Гц, H-1').

[0213]

Приклад 4. Синтез 4"-N-(1,3-діамінопропан-2-іл)апраміцину (A4-d)

[Хімічна формула 35]



[0214]

Зазначену в заголовку сполуку (A4-d) [80,6 мг (53 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 1-(ii), з використанням 250 мг (0,26 ммоль) сполуки, представленої формулою (A3), описаної в патенті США 2013/0165395A1, і 115 мг 1,3-добензилоксикарбоніламіноацетону.

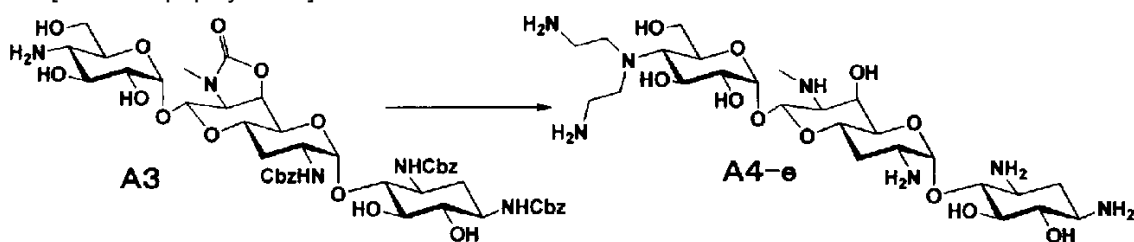
[0215]

МС (ESI)  $m/z$ : 612 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (ТФОК-сіль, 500 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 1,81 (1H, кв, J=12,5 Гц, H-2 акс), 1,98 (1H, кв, J=12 Гц, H-3' акс), 2,33 (1H, дт, J=4, 4 і 12 Гц, H-3' екв), 2,45 (1H, дт, J=4, 4 і 12,5 Гц, H-2 екв), 2,66 (1H, т, J=10,5 Гц, H-4"), 2,73 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 3,31 (1H, дд, J=3 і 8,5 Гц, H-7'), 4,51 (1H, т, J=~3 Гц, H-6'), 5,15 (1H, д, J=8,5 Гц, H-8'), 5,37 (1H, д, J=4 Гц, H-1") і 5,67 (1H, д, J=3,8 Гц, H-1').

[0216]

Приклад 5. Синтез 4"-N,N-біс(2-аміноетил)апраміцину (A4-e)

[Хімічна формула 36]



[0217]

Зазначену в заголовку сполуку (A4-e) [74,3 мг (44 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 3, з використанням 260 мг (0,27 ммоль) сполуки, представленої формулою (A3), описаної в патенті США 2013/0165395A1, і 127 мг N-Вос-2-аміноацетальдегіду.

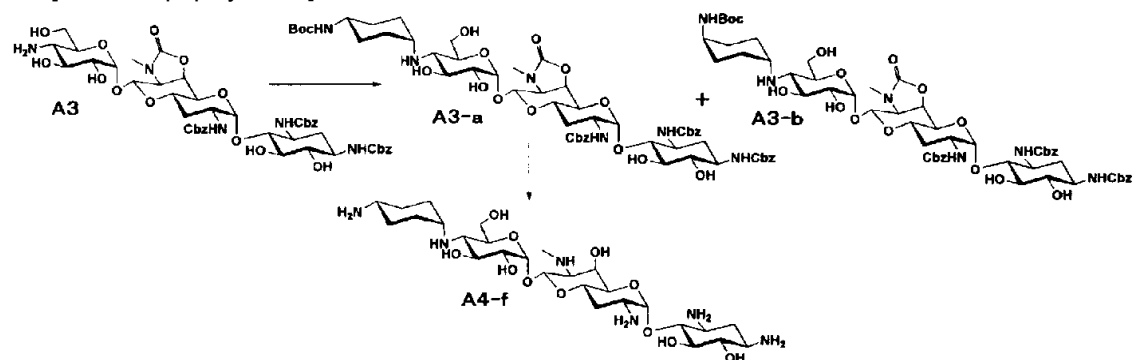
[0218]

МС (ESI)  $m/z$ : 626 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (ТФОК-сіль, 500 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 1,81 (1H, кв, J=12,5 Гц, H-2 акс), 1,98 (1H, кв, J=12 Гц, H-3' акс), 2,33 (1H, дт, J=4,5, 4,5 і 12 Гц, H-3' екв), 2,45 (1H, дт, J=4,5, 4,5 і 12,5 Гц, H-2 екв), 2,73 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 2,75 (1H, т, J=10,5 Гц, H-4"), 3,27 (1H, ддд, J=4,5, 10 і 12,5 Гц, H-1), 3,30 (1H, дд, J=3 і 8,5 Гц, H-7'), 4,51 (1H, т, J=2,5 Гц, H-6'), 5,15 (1H, д, J=8,5 Гц, H-8'), 5,36 (1H, д, J=4 Гц, H-1") і 5,67 (1H, д, J=3,8 Гц, H-1').

[0219]

Приклад 6. Синтез 4"-N-[(1S,4S)-4-(трет-бутоксикарбоніл)аміноциклогексил]-4"-N-бензил-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбонілапраміцину (A3-a), 4"-N-[(1R,4R)-4-(трет-бутоксикарбоніл)аміноциклогексил]-4"-N-бензил-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбонілапраміцину (A3-b) і 4"-N-(цис-1,4-4-аміноциклогексил)апраміцину (A4-f)

[Хімічна формула 37]



[0220]

Приклад 6-(i). Синтез 4"-N-[(1S,4S)-4-(трет-бутоксикарбоніл)аміноциклогексил]-4"-N-бензил-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбонілапраміцину (A3-a) і 4"-N-[(1R,4R)-4-(трет-бутоксикарбоніл)аміноциклогексил]-4"-N-бензил-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-

карбонілапраміцину (A3-b)  
Розчин, одержаний додаванням 85,2 мг 4-(трет-бутоксикарбоніл)аміноциклогексанону й 10 мг  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  до розчину 260 мг (0,27 ммоль) сполуки, представленої формулою (A3), розчиненої в 5 мл суміші 10 % оцтова кислота-метанол, піддавали взаємодії при кімнатній температурі протягом 16 годин. Одержаний реакційний розчин концентрували при зниженому тиску, і осад, утворений додаванням насиченого розчину бікарбонату натрію, відфільтровували. Одержану в результаті тверду речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ: метанол=10:1), що давало 122 мг (36 %) зазначеної в заголовку сполуки (A3-a) і 97,1 мг (31 %) зазначеної в заголовку сполуки (A3-b).

[0221]

МС (ESI)  $m/z$ : (A3-a), 1187 ( $M+\text{Na}$ )<sup>+</sup>; (A3-b), 1187 ( $M+\text{Na}$ )<sup>+</sup>.

[0222]

Приклад 6-(ii). Синтез 4"-N-(цис-1,4-4-аміноциклогексил)-апраміцину (A4-f)

Розчин, одержаний розчиненням 110 мг (0,095 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (A3-a) прикладу 6-(i), розчиненої в 1 мл 90 % ТФОК-МеОН, піддавали взаємодії при кімнатній температурі протягом 2 годин. Одержаний реакційний розчин концентрували при зниженому тиску й розчиняли в 1 мл 50 % суміші 1,4-діоксан-вода, і до даної суміші додавали 0,1 мл оцтової кислоти й паладієву чернь. Потім, одержану в результаті суміш піддавали каталітичному відновленню в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 10 годин. Після завершення реакції, суміш нейтралізували додаванням  $\text{NH}_4\text{OH}$  і, після фільтрування, концентрували при зниженому тиску. Після сушіння, залишок розчиняли у воді (1 мл) і нагрівали до 110 °C, і додавали 1N водний гідроксид калію (0,5 мл). Одержану в результаті суміш піддавали взаємодії протягом 2 годин при тій же самій температурі, як наведено вище. Після завершення реакції, реакційну суміш нейтралізували додаванням 1N водн.  $\text{HCl}$  при охолодженні льодом і очищали іонообмінною хроматографією (CG50), що давало 34,5 мг (52 %) зазначеної в заголовку сполуки (A4-f).

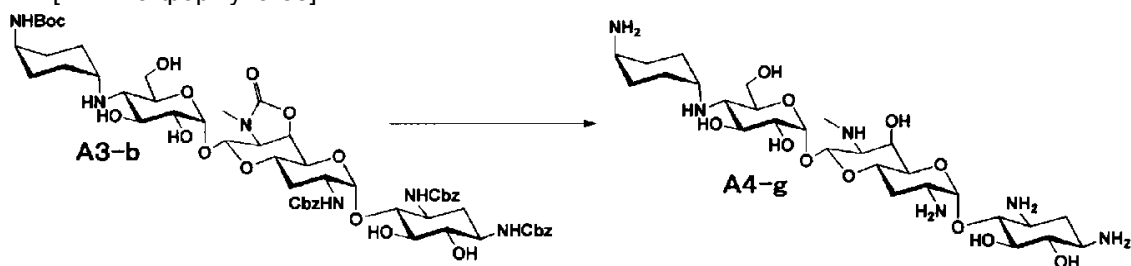
[0223]

МС (ESI)  $m/z$ : 737 ( $M+1$ )<sup>+</sup>;  $^1\text{H}$ -ЯМР (ТФОК-сіть, 500 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  2,34 (1H, дт,  $J=4,5$ , 4,5 і 11,5 Гц, H-3' екв), 2,46 (1H, дт,  $J=4$ , 4 і 12,5 Гц, H-2 екв), 2,76 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 3,34 (1H, дд,  $J=3$  і 8,5 Гц, H-7'), 3,40 (1H, т,  $J=10$  Гц, H-4"), 3,95 (1H, т,  $J=10$  Гц, H-3"), 4,53 (1H, злегка ушир. т,  $J=\sim 3$  Гц, H-6'), 5,18 (1H, д,  $J=8,5$  Гц, H-8'), 5,46 (1H, д,  $J=4$  Гц, H-1") і 5,68 (1H, д,  $J=3,8$  Гц, H-1').

[0224]

Приклад 7. Синтез 4"-N-(транс-1,4-4-аміноциклогексил)-апраміцину (A4-g)

[Хімічна формула 38]



[0225]

Зазначену в заголовку сполуку (A4-g) [26,8 мг (50 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 6-(ii), з використанням 90,1 мг (0,077 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (A3-b) прикладу 6-(i).

[0226]

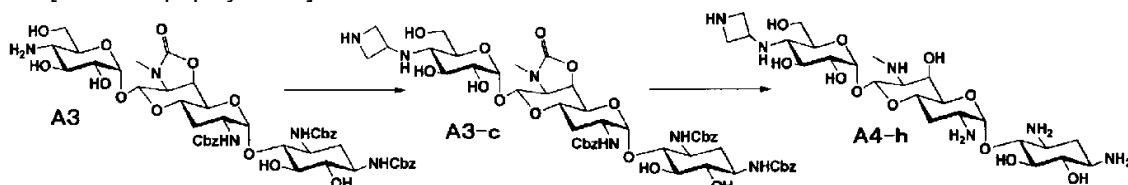
МС (ESI)  $m/z$ : 737 ( $M+1$ )<sup>+</sup>;  $^1\text{H}$ -ЯМР (ТФОК-сіть, 500 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  1,83 (1H, кв,  $J=12,5$  Гц, H-2 акс), 1,99 (1H, кв,  $J=12$  Гц, H-3' акс), 2,46 (1H, дт,  $J=4$ , 4 і 12,5 Гц, H-2 екв), 2,75 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 3,33 (1H, дд,  $J=3$  і 8,5 Гц, H-7'), 3,38 (1H, т,  $J=10$  Гц, H-4"), 4,52 (1H, злегка ушир. т,  $J=\sim 2,5$  Гц, H-6'), 5,18 (1H, д,  $J=8,5$  Гц, H-8'), 5,45 (1H, д,  $J=4$  Гц, H-1") і 5,69 (1H, д,  $J=3,8$  Гц, H-1').

[0227]

Приклад 8. Синтез 4"-N-(азетидин-3-іл)-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбонілапраміцину (A3-c) і 4"-N-(азетидин-3-іл)апраміцину (A4-h)



[Хімічна формула 39]



[0228]

Приклад 8-(i). Синтез 4"-N-(азетидин-3-іл)-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбонілапраміцину (A3-c)

Розчин, одержаний додаванням 74,5 мг 1-Вос-3-азетидинону й 10 мг  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  до розчину 300 мг (0,29 ммоль) сполуки, представленої формулою (A3), розчиненої в 6 мл суміші 10 % оцтова кислота-метанол, піддавали взаємодії при кімнатній температурі протягом 16 годин. Після завершення реакції, суміш концентрували при зниженому тиску, і залишок розчиняли в 5 мл розчину 90 % ТФОК-МеОН, і одержану в результаті суміш піддавали взаємодії при кімнатній температурі протягом 2 годин. Одержаний реакційний розчин концентрували при зниженому тиску, і осад, утворений при додаванні до залишку насиченого водного розчину бікарбонату натрію, відфільтровували, і осад після фільтрування сушили при зниженому тиску, що давало 284 мг (90 %) зазначеної в заголовку сполуки (A3-c) у вигляді білої твердої речовини.

[0229]

МС (ESI)  $m/z$ : 1045 ( $M+\text{Na}$ )<sup>+</sup>.

[0230]

Приклад 8-(ii). Синтез 4"-N-(азетидин-3-іл)апраміцину (A4-h)

Суміш, одержану додаванням 0,2 мл оцтової кислоти й паладієвої черні до розчину 105 мг (0,1 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (A3-c) прикладу 8-(i), розчиненої в 2 мл 50 % суміші 1,4-діоксан-вода, піддавали каталітичному відновленню в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 10 годин. Після завершення реакції, суміш нейтралізували додаванням  $\text{NH}_4\text{OH}$  і, після фільтрування, концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у воді (1 мл) і нагрівали до 110 °C, і додавали 1N розчин водного гідроксиду калію (1 мл). Одержану в результаті суміш піддавали взаємодії протягом 2 годин при цій же температурі. Після завершення реакції, реакційну суміш нейтралізували додаванням 1N водн.  $\text{HCl}$  при охолодженні льодом і очищали іонообмінною хроматографією (CG50), що давало 36,2 мг (61 %) зазначеної в заголовку сполуки (A4-h).

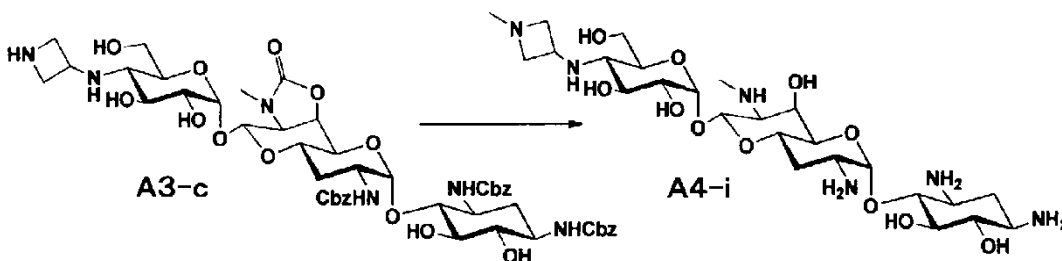
[0231]

МС (ESI)  $m/z$ : 595 ( $M+1$ )<sup>+</sup>;  $^1\text{H}$ -ЯМР (25 %  $\text{ND}_3\text{-D}_2\text{O}$ , 500 МГц):  $\delta$  2,75 (3H, с, NMe), 3,5-3,75 (5H, м, азетидин), 5,51 (1H, д,  $J=3,5$  Гц, H-1'') і 5,73 (1H, д,  $J=3$  Гц, H-1').

[0232]

Приклад 9. Синтез 4"-N-(1-метилазетидин-3-іл)апраміцину (A4-i)

[Хімічна формула 40]



[0233]

Зазначену в заголовку сполуку (A4-i) [33,2 мг (42 %)] одержували шляхом процесу видалення захисту, аналогічно прикладу 1-(ii), з використанням 130 мг (0,13 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (A3-c) прикладу 8-(i).

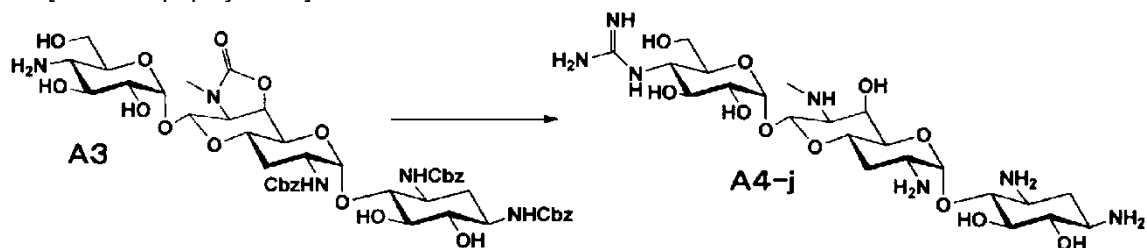
[0234]

МС (ESI)  $m/z$ : 609 ( $M+1$ )<sup>+</sup>;  $^1\text{H}$ -ЯМР (25 %  $\text{ND}_3\text{-D}_2\text{O}$ , 500 МГц):  $\delta$  2,25 (3H, с, NMe), 2,75 (3H, с, NMe), 5,53 (1H, д,  $J=3,5$  Гц, H-1'') і 5,77 (1H, д,  $J=3$  Гц, H-1').

[0235]

Приклад 10. Синтез 4"-дезаміно-4"-гуанідиноапраміцину (A4-j)

[Хімічна формула 41]



[0236]

Розчин, одержаний додаванням 0,16 мл триетиламіну й 420 мг 1,3-біс(трет-  
 5 бутоксикарбоніл)-2-(трифторметансульфоніл)гуанідину (реагент Гудмана) до розчину 303 мг  
 (0,31 ммоль) сполуки, представленої формулою (A3), розчиненої в 6,7 мл змішаного розчину  
 метиленхлорид:метанол (10:1), піддавали взаємодії при 40 °С протягом 48 годин. Після  
 завершення реакції, реакційний розчин концентрували при зниженому тиску й промивали  
 10 водою. Після сушіння, суміш розчиняли в 6 мл 90 % ТФОК-МеОН, і одержану в результаті суміш  
 піддавали взаємодії при кімнатній температурі протягом 1 години. Після завершення реакції,  
 суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в 5,4 мл 50 % водного 1,4-  
 діоксану й 0,5 мл оцтової кислоти, і додавали паладієву чернь, і одержану в результаті суміш  
 15 піддавали каталітичному відновленню в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом  
 10 годин. Після завершення реакції, суміш нейтралізували додаванням  $\text{NH}_4\text{OH}$  і, після  
 фільтрування, концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в 1 мл води, і додавали  
 1 мл 1М водн.  $\text{KOH}$ , нагрітого до 105 °С, і одержану суміш піддавали взаємодії протягом 15  
 хвилин. Після завершення реакції, суміш нейтралізували додаванням 1N  $\text{HCl}$  при охолодженні  
 льодом і, після фільтрування, концентрували при зниженому тиску. Одержаний у результаті  
 20 залишок очищали іонообмінною хроматографією (CG50), що давало 85 мг (47 %) зазначеної в  
 заголовку сполуки (A4-j).

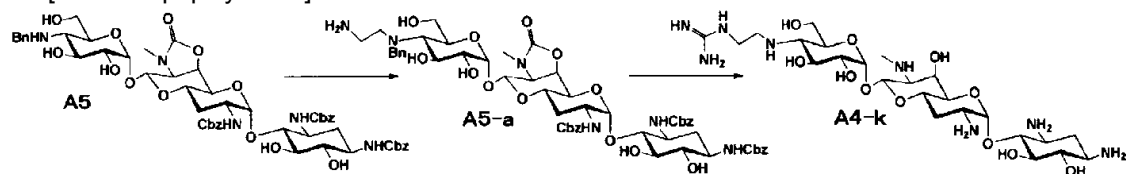
[0237]

МС (ESI)  $m/z$ : 582 ( $M+1$ )<sup>+</sup>;  $^1\text{H}$ -ЯМР (ТФОК-сіль, 500 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  1,81 (1H, кв,  $J=13$  Гц, H-2  
 акс), 1,99 (1H, кв,  $J=12$  Гц, H-3' акс), 2,33 (1H, дт,  $J=4,5$ , 4,5 і 12 Гц, H-3' екв), 2,45 (1H, дт,  $J=4$ , 4 і  
 13 Гц, H-2 екв), 2,74 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 3,32 (1H, дд,  $J=3$  і 8,5 Гц, H-7'), 3,51 (1H, т,  $J=10$  Гц, H-4"), 4,52  
 25 (1H, т,  $J=3$  Гц, H-6'), 5,17 (1H, д,  $J=8,5$  Гц, H-8'), 5,44 (1H, д,  $J=4$  Гц, H-1") і 5,68 (1H, д,  $J=3,8$  Гц,  
 H-1'),  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{DCI-D}_2\text{O}$ , 125 МГц):  $\delta$  157,52 (C=NH).

[0238]

Приклад 11. Синтез 4"-N-(2-аміноетил)-4"-N-бензил-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-  
 N,6'-О-карбонілапраміцину (A5-a) і 4"-N-гуанідиноетилапраміцину (A4-k)

[Хімічна формула 42]



[0239]

Приклад 11-(i). Синтез 4"-N-(2-аміноетил)-4"-N-бензил-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-  
 N,6'-О-карбонілапраміцину (A5-a)

Зазначену в заголовку сполуку (A5-a) [644 мг (89 %)] одержували способом, аналогічно  
 35 прикладу 8-(i), з використанням 684 мг (0,66 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (A5)  
 прикладу 1-(i) і 100 мг N-Вос-2-аміноацетальдегіду.

[0240]

МС (ESI)  $m/z$ : 1123 ( $M+\text{Na}$ )<sup>+</sup>.

[0241]

Приклад 11-(ii). Синтез 4"-N-гуанідиноетилапраміцину (A4-k)

Зазначену в заголовку сполуку (A4-k) [96,8 мг (55 %)] одержували способом, аналогічно  
 прикладу 10, з використанням 300 мг (0,27 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (A5-a)  
 прикладу 11-(i) і 120 мг N,N'-ди-Вос-N"-трифлілгуанідину (реагент Гудмана).

[0242]

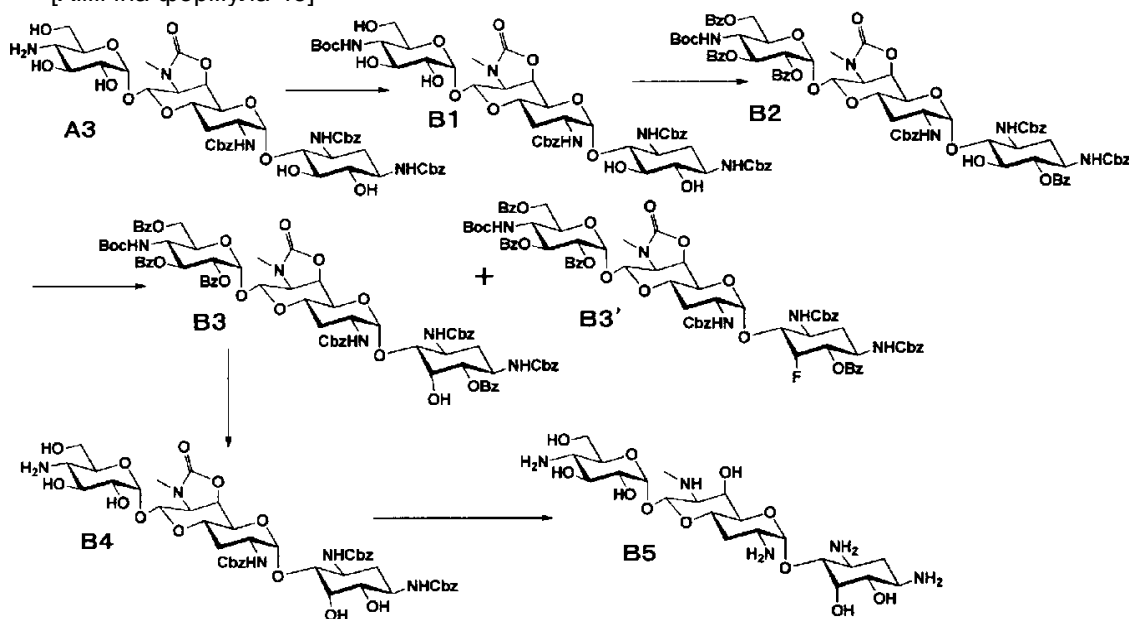
МС (ESI)  $m/z$ : 625 ( $M+1$ )<sup>+</sup>;  $^1\text{H}$ -ЯМР (ТФОК-сіль, 500 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  1,81 (1H, кв,  $J=12,5$  Гц, H-2  
 акс), 1,98 (1H, кв,  $J=12$  Гц, H-3' акс), 2,32 (1H, дт,  $J=4$ , 4 і 12 Гц, H-3' екв), 2,45 (1H, дт,  $J=4$ , 4 і  
 12,5 Гц, H-2 екв), 2,74 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 3,27 (1H, ддд,  $J=4$ , 10,5 і 12,5 Гц, H-1), 3,32 (1H, дд,  $J=3$  і 8,5

Гц, H-7'), 3,37 (1H, т, J=10 Гц, H-4"), 4,52 (1H, т, J=3 Гц, H-6'), 5,16 (1H, д, J=8,5 Гц, H-8'), 5,43 (1H, д, J=4 Гц, H-1") і 5,67 (1H, д, J=3,8 Гц, H-1'), <sup>13</sup>C-ЯМР (ТФОК-сіть, 125 МГц): δ 157,52 (C=NH).

[0243]

- Приклад 12. Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-  
 5 О-карбонілапраміцину (B1), 6,2",3",6"-тетра-О-бензоїл-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-4"-N-  
 (трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбонілапраміцину (B2), 6,2",3",6"-тетра-О-бензоїл-1,3,2'-трис-  
 N-(бензилоксикарбоніл)-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5-епіапраміцину (B3),  
 6,2",3",6"-тетра-О-бензоїл-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-  
 10 N,6'-О-карбоніл-5-дезоксі-5-епі-5-фторапраміцину (B3'), 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-  
 N,6'-О-карбоніл-5-епіапраміцину (B4) і 5-епіапраміцину (B5)

[Хімічна формула 43]



[0244]

- Приклад 12-(i). Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-  
 15 N,6'-О-карбонілапраміцину (B1)

Розчин, одержаний додаванням 13 мл триетиламіну й 8,5 г  $\text{Woc}_2\text{O}$  до розчину 29,0 г (30 ммоль) сполуки, представленої формулою (A3), розчиненої в 200 мл розчину ТГФ, піддавали взаємодії при 60 °С протягом 5 годин. Після завершення реакції, суміш концентрували при зниженому тиску при додаванні конц. водного аміаку, і одержаний у результаті залишок промивали водою. Після сушіння одержували 31,3 г (98 %) зазначеної в заголовку сполуки (B1) у вигляді ясно-коричневої твердої речовини.

[0245]

МС (ESI) m/z: 1090 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0246]

- Приклад 12-(ii). Синтез 6,2",3",6"-тетра-О-бензоїл-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-4"-N-  
 25 (трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбонілапраміцину (B2)

Розчин, одержаний додаванням 24,9 мл (5,5 екв.) бензоїлхлориду при охолодженні льодом до розчину 41,9 г (39 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (B1) прикладу 12-(i), розчиненої в 220 мл піридину, піддавали взаємодії при охолодженні льодом протягом 35 хвилин. Після завершення реакції, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску при додаванні води, і одержаний у результаті залишок розбавляли етилацетатом. Органічний шар послідовно промивали 5 % водн.  $\text{KHSO}_4$ , 5 % водн.  $\text{NaHCO}_3$  і насиченим розчином солі, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску, що давало 55,4 г (96 %) зазначеної в заголовку сполуки (B2) у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

[0247]

МС (ESI) m/z: 1507 (M+Na)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): δ 1,15 (9H, м, трет-Bu), 3,66 (1H, т, H-5), 4,53 (2H, м, H-6"), 5,21 (1H, дд, H-2"), 5,63 (1H, д, H-1") і 5,84 (1H, т, H-3").

[0248]

- Приклад 12-(iii). Синтез 6,2",3",6"-тетра-О-бензоїл-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-4"-N-  
 40 (трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5-епіапраміцину (B3) і 6,2",3",6"-тетра-О-бензоїл-1,3,2'-

трис-N-(бензилоксикарбоніл)-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5-дезоксі-5-епі-5-фторапраміцину (B3')

Розчин, одержаний додаванням 2,4 мл DAST при охолодженні льодом до розчину 16,5 г (11 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (B2) прикладу 12-(ii), розчиненої в 90 мл метиленхлориду, піддавали взаємодії при кімнатній температурі протягом 1 години. Після завершення реакції, реакційний розчин послідовно промивали насиченим розчином бікарбонату натрію й водою, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ:метанол=25:1), що давало 9,59 г (58 %) зазначеної в заголовку сполуки (B3) і 5,29 г (31,9 %) зазначеної в заголовку сполуки (B3').

[0249]

МС (ESI) m/z: (B3), 1507 (M+Na)<sup>+</sup>; (B3'), 1509 (M+Na)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц): (B3), δ 5,40 (1H, ушир. с, Н-5) і 5,63 (1H, д, Н-1"); (B3'), δ 5,61 (1H, д, Н-1") і 5,99 (1H, ушир. д, Н-5).

[0250]

Приклад 12-(iv). Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5-епіапраміцину (B4)

Розчин, одержаний додаванням 0,35 мл розчину 5N NaOMe-метанол до розчину 2,47 г (1,7 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (B3) прикладу 12-(iii), розчиненої в 24 мл MeOH, піддавали взаємодії при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після завершення реакції, реакційний розчин нейтралізували додаванням 1N HCl при охолодженні льодом, концентрували при зниженому тиску й промивали водою. Одержану тверду речовину промивали ізопропіловим ефіром, і залишок розчиняли в 18 мл розчину 90 % ТФОК-MeOH, і одержану суміш піддавали взаємодії при кімнатній температурі протягом 2 годин. Одержаний реакційний розчин концентрували при зниженому тиску, і залишок промивали ізопропіловим ефіром, що давало 1,72 г (93 % у вигляді солі ТФОК) зазначеної в заголовку сполуки (B4) у вигляді безбарвної твердої речовини.

[0251]

МС (ESI) m/z: 990 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0252]

Приклад 12-(v). Синтез 5-епіапраміцину (B5)

Зазначену в заголовку сполуку (B5) [203 мг (74 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 8-(ii), з використанням 550 мг (0,51 ммоль у вигляді солі ТФОК) зазначеної в заголовку сполуки (B4) прикладу 12-(iv).

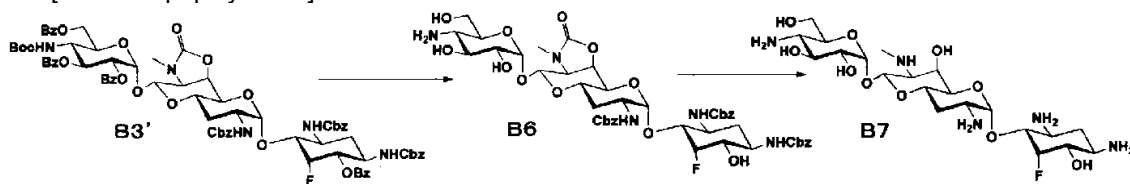
[0253]

МС (ESI) m/z: 540 (M+Na)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 4,53 (1H, т, Н-5), 5,33 (1H, д, Н-1') і 5,67 (1H, д, Н-1").

[0254]

Приклад 13. Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5-дезоксі-5-епі-5-фторапраміцину (B6) і 5-дезоксі-5-епі-5-фторапраміцину (B7)

[Хімічна формула 44]



[0255]

Приклад 13-(i). Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5-дезоксі-5-епі-5-фторапраміцину (B6)

Зазначену в заголовку сполуку (B6) [1,49 г (94 % у вигляді солі ТФОК)] одержували способом, аналогічно прикладу 12-(iv), з використанням 12 мл метанольного розчину зазначеної в заголовку сполуки (B3') [2,18 г (1,5 ммоль)] прикладу 12-(iii).

[0256]

МС (ESI) m/z: 992 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0257]

Приклад 13-(ii). Синтез 5-дезоксі-5-епі-5-фторапраміцину (B7)

Зазначену в заголовку сполуку (B7) [188 мг (49 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 12-(v), з використанням 766 мг (0,71 ммоль у вигляді солі ТФОК) зазначеної в заголовку сполуки (B6) прикладу 13-(i).

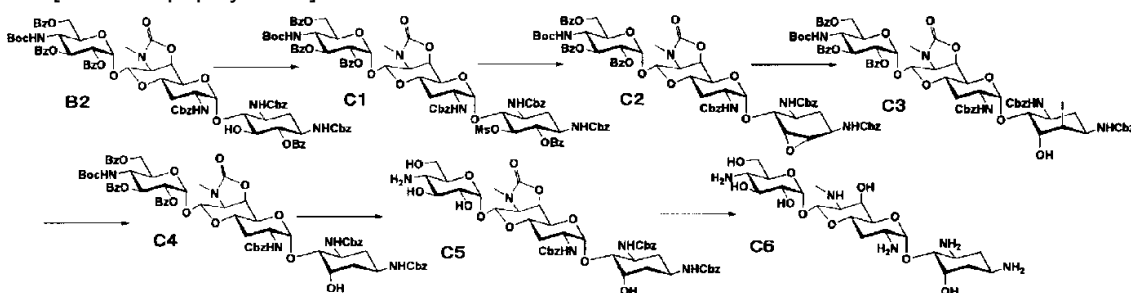
[0258]

МС (ESI)  $m/z$ : 542 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 5,33 (1H, д, Н-1'), 5,39 (1H, дт, Н-5) і 5,67 (1H, д, Н-1").

[0259]

- Приклад 14. Синтез 6,2",3",6"-тетра-О-бензоїл-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5-О-мезилапраміцину (C1), 5,6-ангідро-2",3",6"-три-О-бензоїл-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5-епіапраміцину (C2), 2",3",6"-три-О-бензоїл-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-6-дезоксі-5,6-діепі-6-йодапраміцину (C3), 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-2",3",6"-три-О-бензоїл-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-6-дезоксі-5-епіапраміцину (C4), 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-6-дезоксі-5-епіапраміцину (C5) і 6-дезоксі-5-епіапраміцину (C6)

[Хімічна формула 45]



[0260]

- Приклад 14-(i). Синтез 6,2",3",6"-тетра-О-бензоїл-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5-О-мезилапраміцину (C1)

Розчин, одержаний додаванням 1,25 г 4-диметиламінопіридину й 0,33 мл мезилхлориду при охолодженні льодом до розчину 4,16 г (2,8 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (B2) прикладу 12-(ii), розчиненої в 21 мл метиленхлориду, піддавали взаємодії при кімнатній температурі протягом 2 годин. Одержаний реакційний розчин послідовно промивали водою, 10 % водним розчином бісульфату калію, насиченим розчином бікарбонату натрію й водою. Потім одержану суміш концентрували при зниженому тиску, що давало 4,31 г (98 %) зазначеної в заголовку сполуки (C1) у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

[0261]

- МС (ESI)  $m/z$ : 1584 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

[0262]

- Приклад 14-(ii). Синтез 5,6-ангідро-2",3",6"-три-О-бензоїл-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5-епіапраміцину (C2)

Розчин, одержаний додаванням 2,7 мл розчину 5N NaOMe-метанол до розчину 4,28 г (2,7 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (C1) прикладу 14-(i), розчиненої в 20 мл метанолу, піддавали взаємодії при кімнатній температурі протягом 1 години. Після завершення реакції, реакційний розчин нейтралізували додаванням 1N HCl при охолодженні льодом, концентрували при зниженому тиску й промивали водою. Одержану тверду речовину промивали ізопропіловим ефіром і розчиняли в 20 мл піридину. До одержаної суміші додавали 1,58 мл бензоїлхлориду при охолодженні льодом, і одержану в результаті суміш піддавали взаємодії при охолодженні льодом протягом 35 хвилин. До одержаного реакційного розчину додавали воду, і залишок, одержаний після концентрування при зниженому тиску, розбавляли етилацетатом. Органічний шар послідовно промивали водою, 10 % водним розчином бісульфату калію, насиченим розчином бікарбонату натрію й водою. Потім суміш концентрували при зниженому тиску, що давало 3,60 г (98 %) зазначеної в заголовку сполуки (C2) у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

[0263]

МС (ESI)  $m/z$ : 1384 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

[0264]

- Приклад 14-(iii). Синтез 2",3",6"-три-О-бензоїл-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-6-дезоксі-5,6-діепі-6-йодапраміцину (C3)

Розчин, одержаний додаванням 1,2 г йодиду натрію й 87 мг ацетату натрію, розчиненого в 1,7 мл оцтової кислоти, до розчину 3,68 г (2,7 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (C2) прикладу 14-(ii), розчиненої в 14 мл ацетону, кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 6 годин. До залишку, одержаного концентруванням реакційного розчину, додавали етилацетат, і, після промивання водою, органічний шар концентрували, що давало 3,70 г (92 %) зазначеної в заголовку сполуки (C3) у вигляді безбарвної твердої речовини.

[0265]

МС (ESI)  $m/z$ : 1512 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0266]

Приклад 14-(iv). Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-2'',3'',6''-три-O-бензоіл-4''-N-  
5 (трет-бутоксикарбоніл) -7'-N,6'-O-карбоніл-6-дезоксі-5-епіапраміцину (C4)

Розчин, одержаний додаванням 64 мг AIBN і 1,5 мл гідриду трибутилолова до розчину 3,50 г (2,4 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (C3) прикладу 14-(iii), розчиненої в 15 мл діоксану, піддавали взаємодії в атмосфері N<sub>2</sub> при 80 °С протягом 1,5 години. Одержаний реакційний розчин концентрували при зниженому тиску, і, після промивання ізопропіловим ефіром, одержаний у результаті залишок сушили при зниженому тиску, що давало 2,19 г (67 %) зазначеної в заголовку сполуки (C4) у вигляді безбарвної твердої речовини.

[0267]

МС (ESI)  $m/z$ : 1386 (M+Na)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 1,28-1,51 (11H, м, Н-6 акс, Н-2 акс, трет-Bu), 1,83-1,98 (3H, м, Н-6 екв, Н-2 екв, Н-3' екв), 4,82 (1H, д, Н-1') і 5,14 (1H, д, Н-1'').

[0268]

Приклад 14-(v). Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-6-дезоксі-5-епіапраміцину (C5)

Розчин, одержаний додаванням 0,3 мл розчину 5N NaOMe-метанол до розчину 2,01 г (1,5 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (C4) прикладу 14-(iv), розчиненої в 20 мл метанолу, піддавали взаємодії при кімнатній температурі протягом 2 годин. Одержаний реакційний розчин нейтралізували додаванням 1N HCl при охолодженні льодом і концентрували при зниженому тиску, і залишок промивали водою й потім промивали ізопропіловим ефіром. Одержану тверду речовину розчиняли в 10 мл розчину 90 % ТФОК-МеОН, і одержану суміш піддавали взаємодії при кімнатній температурі протягом 2 годин. Одержаний реакційний розчин концентрували при зниженому тиску, і залишок промивали ізопропіловим ефіром, що давало 1,43 г (90 % у вигляді солі ТФОК) зазначеної в заголовку сполуки (C5) у вигляді безбарвної твердої речовини.

[0269]

МС (ESI)  $m/z$ : 974 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0270]

Приклад 14-(vi). Синтез 6-дезоксі-5-епіапраміцину (C6)

Зазначену в заголовку сполуку (C6) [115 мг (47 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 8-(ii), з використанням 500 мг (0,47 ммоль у вигляді солі ТФОК) зазначеної в заголовку сполуки (C5) прикладу 14-(vi).

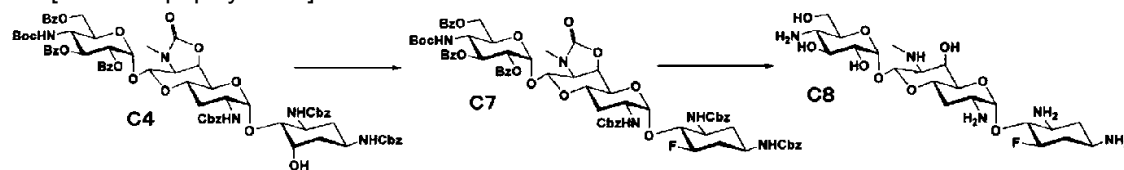
[0271]

МС (ESI)  $m/z$ : 546 (M+Na)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,70 (1H, ддд, Н-6 акс), 2,31-2,41 (2H, м, Н-2 екв і Н-6 екв), 4,64 (2H, м, Н-6' і Н-5), 5,32 (1H, д, Н-1') і 5,68 (1H, д, Н-1'').

[0272]

Приклад 15. Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-5,6-дидезокси-5-фторапраміцину (C7) і 5,6-дидезокси-5-фторапраміцину (C8)

[Хімічна формула 46]



[0273]

Приклад 15-(i). Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-5,6-дидезокси-5-фторапраміцину (C7)

Зазначену в заголовку сполуку (C7) [995 мг (92 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 12-(iii) і -(iv), з використанням 1,07 г (0,08 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (C4) прикладу 14-(iv).

[0274]

МС (ESI)  $m/z$ : 1388 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0275]

Приклад 15-(ii). Синтез 5,6-дидезокси-5-фторапраміцину (C8)

Розчин, одержаний додаванням 0,13 мл 5N суміші NaOMe-метанол до розчину 844 мг (0,62 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (C7) прикладу 15-(i), розчиненої в 8,4 мл метанолу, піддавали взаємодії при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після завершення реакції, реакційний розчин нейтралізували додаванням 1N HCl при охолодженні льодом і концентрували при зниженому тиску, і залишок промивали водою й потім промивали ізопропіловим ефіром.

Залишок розчиняли в 5 мл розчину 90 % ТФОК-МеОН, і одержану суміш піддавали взаємодії при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після концентрування реакційного розчину при зниженому тиску залишок, що утворився в результаті, промивали ізопропіловим ефіром і розчиняли в 10 мл суміші 50 % діоксан-вода, і суміш, одержану додаванням 0,5 мл оцтової

кислоти й паладієвої черні до одержаного розчину, піддавали каталітичному відновленню в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 10 годин. Після завершення реакції, суміш нейтралізували додаванням  $\text{NH}_4\text{OH}$ , і, після фільтрування, фільтрат концентрували. Залишок розчиняли у воді (3 мл) і нагрівали до  $110^\circ\text{C}$ , і додавали 1N водний розчин гідроксиду калію (1 мл). Одержану суміш піддавали взаємодії протягом 2 годин при цій же температурі. Після завершення реакції, реакційну суміш нейтралізували додаванням 1N водн.  $\text{HCl}$  при охолодженні льодом і очищали іонообмінною хроматографією (CG50), що давало 244 мг (63 %) зазначеної в заголовку сполуки (C8).

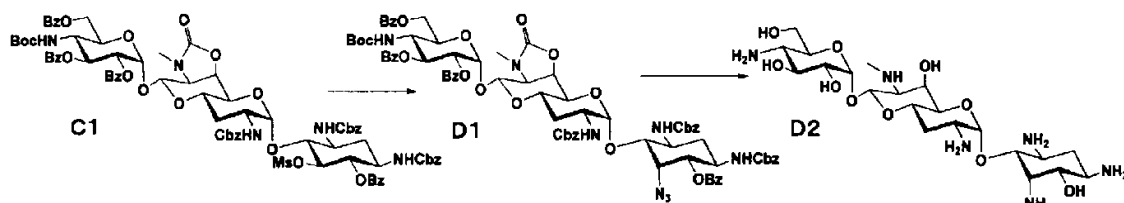
[0276]

МС (ESI)  $m/z$ : 526 ( $M+1$ )<sup>+</sup>;  $^1\text{H}$ -ЯМР (25 %  $\text{ND}_3\text{-D}_2\text{O}$ , 500 МГц):  $\delta$  1,85 (1H, дддд, H-6 акс), 2,64 (1H, м, H-6 екв), 5,04 (1H, дддд, H-5), 5,48 (1H, д, H-1') і 5,70 (1H, д, H-1").

[0277]

Приклад 16. Синтез 5-азид-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-6,2",3",6"-тетра-O-бензоїл-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-5-дезоксі-5-епіапраміцину (D1) і 5-аміно-5-дезоксі-5-епіапраміцину (D2)

[Хімічна формула 47]



[0278]

Приклад 16-(i). Синтез 5-азид-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-6,2",3",6"-тетра-O-бензоїл-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-5-дезоксі-5-епіапраміцину (D1)

Розчин, одержаний додаванням 30,1 мг  $\text{NaN}_3$  до розчину 330 мг (0,21 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (C1) прикладу 14-(i), розчиненої в 4 мл ДМФА, піддавали взаємодії при  $100^\circ\text{C}$  протягом 6 годин. Після чого, одержаний реакційний розчин концентрували при зниженому тиску, і залишок промивали водою, одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (система розчинників,  $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}=30\text{:}1$ ), що давало 264 мг (83 %) зазначеної в заголовку сполуки (D1) у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

[0279]

МС (ESI)  $m/z$ : 1531 ( $M+\text{Na}$ )<sup>+</sup>.

[0280]

Приклад 16-(ii). Синтез 5-аміно-5-дезоксі-5-епіапраміцину (D2)

Зазначену в заголовку сполуку (D2) [47,6 мг (52 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 15-(ii), з використанням 260 мг (0,17 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (D1) прикладу 16-(i).

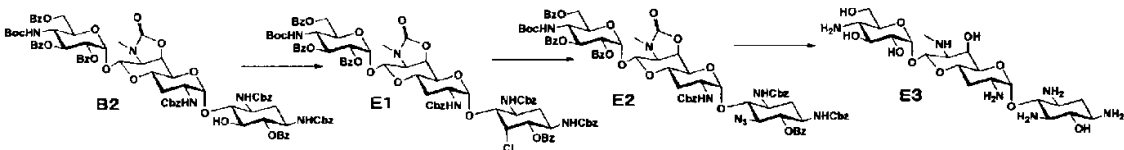
[0281]

МС (ESI)  $m/z$ : 539 ( $M+1$ )<sup>+</sup>;  $^1\text{H}$ -ЯМР (25 %  $\text{ND}_3\text{-D}_2\text{O}$ , 500 МГц):  $\delta$  3,93-4,05 (5H, м, H-2", -5', -3", -5 і -5"), 5,36 (1H, д, H-1') і 5,74 (1H, д, H-1").

[0282]

Приклад 17. Синтез 6,2",3",6"-тетра-O-бензоїл-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-5-хлор-5-дезоксі-5-епіапраміцину (E1), 5-азид-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-6,2",3",6"-тетра-O-бензоїл-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-5-дезоксіапраміцину (E2) і 5-аміно-5-дезоксіапраміцину (E3)

[Хімічна формула 48]



[0283]

Приклад 17-(i). Синтез 6,2",3",6"-тетра-O-бензоїл-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-5-хлор-5-дезоксі-5-епіапраміцину (E1)

Розчин одержували додаванням 400 мл піридину й потім 0,17 мл (2,1 екв.) сульфурилхлориду при охолодженні льодом до розчину 1,49 г (1,0 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (B2) прикладу 12-(ii) в 15 мл метиленхлориду. Через 5 хвилин, одержаний у результаті розчин повертали назад до кімнатної температури, і одержану суміш піддавали взаємодії протягом 1,5 години. Після додавання MeOH до одержаного реакційного розчину при охолодженні льодом, суміш концентрували при зниженому тиску, і одержаний залишок розбавляли етилацетатом. Органічний шар послідовно промивали водн. Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, водн. NaCO<sub>3</sub> і насиченим розчином солі, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску, що давало 1,1 г (98 %) зазначеної в заголовку сполуки (E1) у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

[0284]

MC (ESI) m/z: 1523 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0285]

Приклад 17-(ii). Синтез 5-азид-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-6,2",3",6"-тетра-O-бензоїл-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-5-дезоксіапраміцину (E2)

Зазначену в заголовку сполуку (E2) [264 мг (83 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 16-(i), з використанням 330 мг (0,21 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (E1) прикладу 17-(i).

[0286]

MC (ESI) m/z: 1531 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0287]

Приклад 17-(iii). Синтез 5-аміно-5-дезоксіапраміцину (E3)

Зазначену в заголовку сполуку (E3) [47,6 мг (52 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 15-(ii), з використанням 260 мг (0,17 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (E2) прикладу 17-(ii).

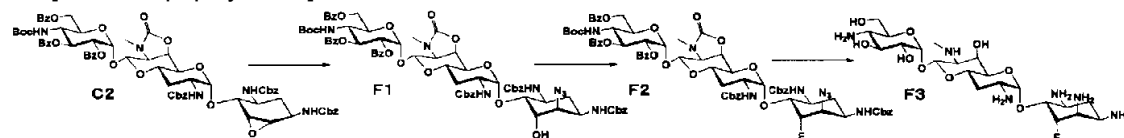
[0288]

MC (ESI) m/z: 539 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 3,93-4,05 (5H, м, H-2", -5', -3", -5 i -5"), 5,36 (1H, д, H-1') і 5,74 (1H, д, H-1").

[0289]

Приклад 18. Синтез 6-азид-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-6,2",3",6"-тетра-O-бензоїл-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-5-дезоксі-5,6-діепі-5-епіапраміцину (F1), 6-азид-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-6,2",3",6"-тетра-O-бензоїл-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-5,6-дидезокси-5,6-діепі-5-фторапраміцину (F2) і 6-аміно-5,6-дидезокси-5,6-діепі-5-фторапраміцину (F3)

[Хімічна формула 49]



[0290]

Приклад 18-(i). Синтез 6-азид-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-6,2",3",6"-тетра-O-бензоїл-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-5-дезоксі-5,6-діепі-5-епіапраміцину (F1)

Розчин, одержаний додаванням 43 мг NH<sub>4</sub>Cl і 72 мг NaN<sub>3</sub> до розчину 980 мг (0,72 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (C2) прикладу 14-(ii), розчиненої в 4 мл ДМФА, піддавали взаємодії при 100 °C протягом 2 годин. Одержаний реакційний розчин концентрували при зниженому тиску, і залишок промивали водою. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (система розчинників, CHCl<sub>3</sub>:MeOH=30:1), що давало 778 мг (77 %) зазначеної в заголовку сполуки (F1) у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

[0291]

MC (ESI) m/z: 1427 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0292]

Приклад 18-(ii). Синтез 6-азид-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-6,2",3",6"-тетра-O-бензоїл-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-5,6-дидезокси-5,6-діепі-5-фторапраміцину (F2)

Зазначену в заголовку сполуку (F2) [442 мг (60 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 12-(iii) і -(iv), з використанням 730 мг (0,52 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (F1) прикладу 18-(i).

[0293]

MC (ESI) m/z: 1429 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0294]

Приклад 18-(iii). Синтез 6-аміно-5,6-дидезокси-5,6-діепі-5-фторапраміцину (F3)



Зазначену в заголовку сполуку (F3) [96,5 мг (63 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 15-(ii), з використанням 400 мг (0,28 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (F2) прикладу 18-(ii).

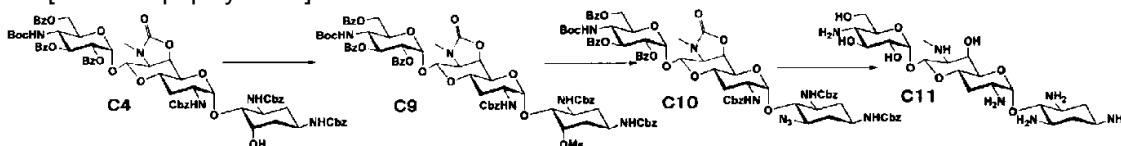
[0295]

- 5      MC (ESI)  $m/z$ : 541 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 3,90-4,01 (5H, м, H-2'', -5', -3'', -6 і -5'), 5,37 (1H, д, H-1'), 5,51 (1H, м, H-5) і 5,71 (1H, д, H-1').

[0296]

- 10      Приклад 19. Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-6,2'',3'',6''-тетра-О-бензоїл-4''-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-6-дезоксі-5-епі-5-О-мезилапраміцину (C9), 5-азид-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-6,2'',3'',6''-тетра-О-бензоїл-4''-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,6-дидезоксіпраміцину (C10) і 5-аміно-5,6-дидезоксіпраміцину (C11)

[Хімічна формула 50]



[0297]

- 15      Приклад 19-(i). Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-6,2'',3'',6''-тетра-О-бензоїл-4''-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-6-дезоксі-5-епі-5-О-мезилапраміцину (C9)

Зазначену в заголовку сполуку (C9) [403 мг (85 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 14-(i), з використанням 450 мг (0,33 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (C4) прикладу 14-(iv).

- 20      MC (ESI)  $m/z$ : 1464 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

[0298]

Приклад 19-(ii). Синтез 5-азид-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-6,2'',3'',6''-тетра-О-бензоїл-4''-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,6-дидезоксіпраміцину (C10)

- 25      Зазначену в заголовку сполуку (C10) [342 мг (88 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 16-(i), з використанням 401 мг (0,28 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (C9) прикладу 19-(i).

[0299]

MC (ESI)  $m/z$ : 1411 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

[0300]

- 30      Приклад 19-(iii). Синтез 5-аміно-5,6-дидезоксіпраміцину (C11)

Зазначену в заголовку сполуку (C11) [54,2 мг (88 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 15-(ii), з використанням 342 мг (0,25 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (C10) прикладу 19-(ii).

[0301]

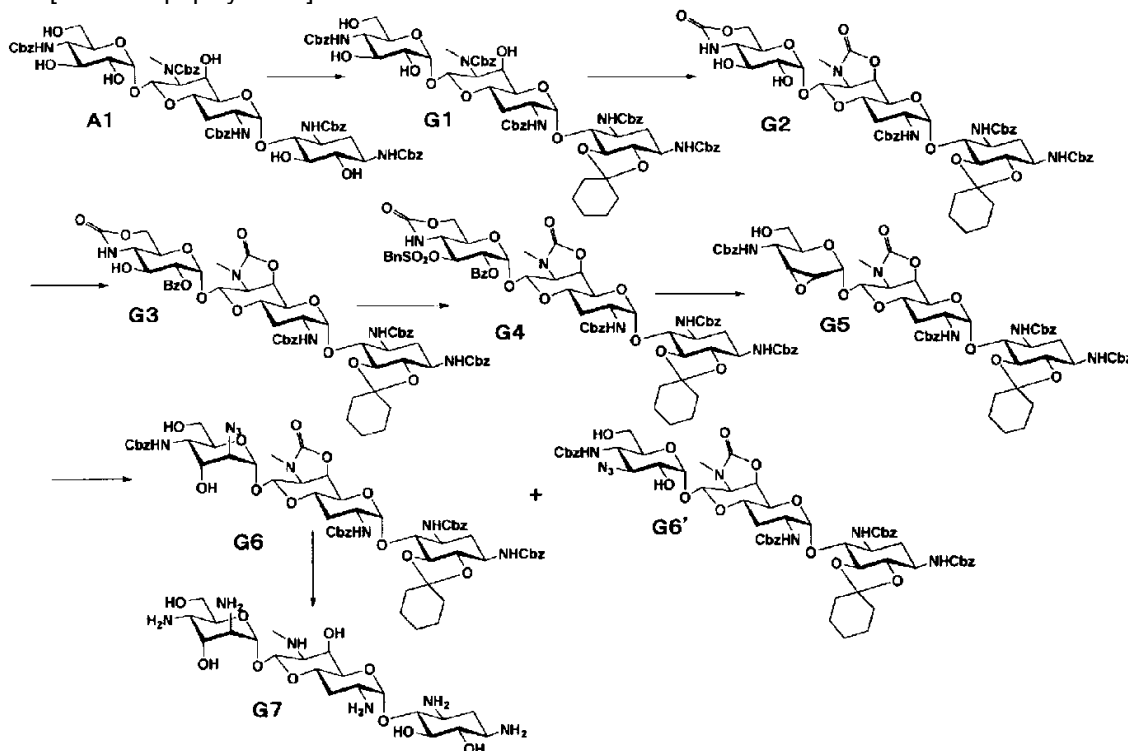
- 35      MC (ESI)  $m/z$ : 523 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,47-1,64 (2H, м, H-2 акс і H-6 акс), 2,32-2,46 (2H, м, H-2 екв і H-6 екв), 3,22-3,33 (2H, м, H-1 і H-5), 3,43 (1H, дт, H-2'), 3,52 (1H, т, H-4), 5,42 (1H, д, H-1') і 5,76 (1H, д, H-1').

[0302]

- 40      Приклад 20. Синтез 1,3,2',7',4''-пентакис-N-(бензилоксикарбоніл)-5,6-О-циклогексиліденапраміцину (G1), 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-4''-N,6''-О-карбоніл-5,6-О-циклогексиліденапраміцину (G2), 2''-О-бензоїл-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-4''-N,6''-О-карбоніл-5,6-О-циклогексиліденапраміцину (G3), 2''-О-бензоїл-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-3''-О-бензилсульфоніл-7'-N,6'-О-карбоніл-4''-N,6''-О-карбоніл-5,6-О-циклогексиліденапраміцину (G4), 2'',3''-ангідро-1,3,2',4''-тетракис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,6-О-циклогексиліден-3''-епіпраміцину (G5), 2''-азид-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-4''-N,6''-О-карбоніл-5,6-О-циклогексиліден-2''-дезоксі-2'',3''-діепіпраміцину (G6), 3''-азид-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-4''-N,6''-О-карбоніл-5,6-О-циклогексиліден-3''-дезоксіпраміцину (G6') і 2''-аміно-2''-дезоксі-2'',3''-діепіпраміцину (G7)

50

[Хімічна формула 51]



[0303]

Приклад 20-(i). Синтез 1,3,2',7',4"-пентакис-N-(бензилоксикарбоніл)-5,6-O-циклогексиліденапраміцину (G1)

Розчин, одержаний додаванням 1,0 г моногідрату п-толуолсульфонової кислоти й 20 мл 1,1-диметоксициклогексану до розчину 20,0 г (16,5 ммоль) сполуки, представленої формулою (A1), розчиненої в 100 мл ДМФА, піддавали взаємодії при 60 °C протягом 4 годин. Одержаний реакційний розчин нейтралізували додаванням триетиламіну, і залишок, одержаний концентруванням при зниженому тиску, розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою й концентрували, і залишок розчиняли в 200 мл діоксану. Розчин, одержаний додаванням 100 мл 20 % водної оцтової кислоти до одержаного розчину, піддавали взаємодії при кімнатній температурі протягом 18 годин. Одержаний реакційний розчин концентрували при зниженому тиску, і залишок кристалізували з метанолу, що давало 17,7 г (83 %) зазначеної в заголовку сполуки (G1).

[0304]

МС (ESI)  $m/z$ : 1312 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0305]

Приклад 20-(ii). Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-4"-N,6"-O-карбоніл-5,6-O-циклогексиліденапраміцину (G2)

Зазначену в заголовку сполуку (G2) [12,2 г (92 %)] у вигляді безбарвної твердої речовини одержували способом, аналогічно прикладу 1-(ii), з використанням 16,0 г (12,4 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (G1) прикладу 20-(i).

[0306]

МС (ESI)  $m/z$ : 1096 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0307]

Приклад 20-(iii). Синтез 2"-O-бензоїл-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-4"-N,6"-O-карбоніл-5,6-O-циклогексиліденапраміцину (G3)

Розчин, одержаний додаванням 2 мл (1,5 екв.) бензоїлхлориду до розчину 12,0 г (11,3 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (G2) прикладу 20-(ii), розчиненої в 60 мл піридину, обробляли способом, аналогічно прикладу 12-(ii), що давало 12,7 г (96 %) зазначеної в заголовку сполуки (G3) у вигляді безбарвної твердої речовини.

[0308]

МС (ESI)  $m/z$ : 1200 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0309]

Приклад 20-(iv). Синтез 2"-O-бензоїл-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-3"-O-бензилсульфоніл-7'-N,6'-O-карбоніл-4"-N,6"-O-карбоніл-5,6-O-циклогексиліденапраміцину (G4)

Розчин, одержаний додаванням 2,85 г бензилсульфонілхлориду при  $-10 - 0^{\circ}\text{C}$  до розчину 12,0 г (10,2 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (G3) прикладу 20-(iii), розчиненої в 60 мл піридину, піддавали взаємодії при тій же самій температурі, як наведено вище, протягом 1 години. Після додавання води до реакційного розчину, одержаний концентруванням при

5

[0310]

10

МС (ESI)  $m/z$ : 1377 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

[0311]

Приклад 20-(v). Синтез 2",3"-ангідро-1,3,2',4"-тетракіс-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-5,6-O-циклогексиліден-3"-епіапраміцину (G5)

15

Розчин, одержаний додаванням 27 мл (3 екв.) розчину 1N NaOBn-бензиловий спирт до розчину 12,5 г (9,2 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (G4) прикладу 20-(iv), розчиненої в 100 мл хлороформу, піддавали взаємодії при кімнатній температурі протягом 1 години. Одержаний реакційний розчин, після додавання до нього води, нейтралізували додаванням 1N хлористоводневої кислоти, і органічний шар промивали водою й концентрували при зниженому тиску. Одержаний у результаті осад, після додавання до нього ізопропілового ефіру,

20

[0312]

МС (ESI)  $m/z$ : 1186 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

[0313]

Приклад 20-(vi). Синтез 2"-азид-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-4"-N,6"-O-карбоніл-5,6-O-циклогексиліден-2"-дезоксид-2",3"-діепіапраміцину (G6) і 3"-азид-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-4"-N,6"-O-карбоніл-5,6-O-циклогексиліден-3"-дезоксіапраміцину (G6')

25

Зазначені в заголовку сполуки (G6) [452 мг (21 %)] і (G6') [1,16 г (53 %)] у вигляді безбарвних твердих речовин одержували способом, аналогічно прикладу 18-(i), з використанням 2,05 г (1,8 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (G5) прикладу 20-(v).

30

[0314]

МС (ESI)  $m/z$ : (G6), 1229 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>, (G6'), 1229 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

[0315]

Приклад 20-(vii). Синтез 2"-аміно-2"-дезоксид-2",3"-діепіапраміцину (G7)

35

Розчин, одержаний розчиненням 402 мг (0,33 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (G6) прикладу 20-(vi) в 80 % водній оцтової кислоті, піддавали взаємодії при  $80^{\circ}\text{C}$  протягом 0,5 години. Після завершення реакції, суміш концентрували при зниженому тиску, і залишок розчиняли в 10 мл суміші 50 % діоксан-вода. Суміш, одержану додаванням 0,5 мл оцтової кислоти й паладієвої черні до одержаного розчину, піддавали каталітичному відновленню в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 10 годин. Після завершення реакції, суміш нейтралізували додаванням  $\text{NH}_4\text{OH}$ , і, після фільтрування, фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у воді (3 мл) і нагрівали до  $110^{\circ}\text{C}$ , і додавали 1N розчин водного гідроксиду калію (3 мл). Одержану в результаті суміш піддавали взаємодії протягом 2 годин при цій же температурі. Після завершення реакції, реакційну суміш нейтралізували додаванням 1N водн.  $\text{HCl}$  при охолодженні льодом і очищали іонообмінною хроматографією (CG50), що давало 66,5 мг (37 %) зазначеної в заголовку сполуки (G7).

40

45

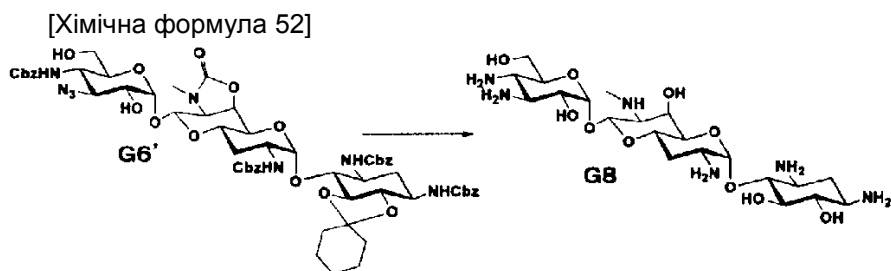
[0316]

МС (ESI)  $m/z$ : 539 ( $M+1$ )<sup>+</sup>;  $^1\text{H}$ -ЯМР (25 %  $\text{ND}_3\text{-D}_2\text{O}$ , 500 МГц):  $\delta$  3,28 (1H, дд,  $J=3,5$  і  $9,5$  Гц, H-4"), 4,18 (1H, дд,  $J=3,5$  і  $4$  Гц, H-3"), 3,34 (1H, дд,  $J=2$  і  $4$  Гц, H-2"), 5,31 (1H, д,  $J=2$  Гц, H-1") і 5,38 (1H, д,  $J=3,5$  Гц, H-1').

50

[0317]

Приклад 21. Синтез 3"-аміно-3"-дезоксіапраміцину (G8)



[0318]

Зазначену в заголовку сполуку (G8) [125 мг (51 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 20-(viii), з використанням 551 мг (0,46 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (G6') прикладу 20-(vi).

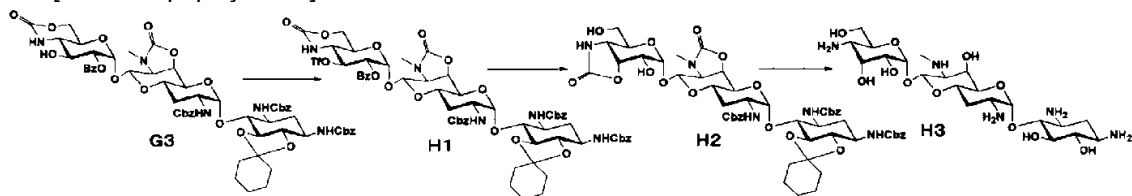
[0319]

МС (ESI)  $m/z$ : 539 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 3,18 (1H, т, 10 Гц, Н-3"), 3,76 (1H, дд, J=4 і 10 Гц, Н-2"), 5,42 (1H, д, J=3,5 Гц, Н-1') і 5,60 (1H, д, J=4 Гц, Н-1").

[0320]

Приклад 22. Синтез 2"-О-бензоїл-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-4"-N,6"-О-карбоніл-5,6-О-циклогексиліден-3"-трифторметансульфонілапраміцину (H1), 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-4"-N,3"-О-карбоніл-5,6-О-циклогексиліден-3"-епіапраміцину (H2) і 3"-епіапраміцину (H3)

[Хімічна формула 53]



[0321]

Приклад 22-(i). Синтез 2"-О-бензоїл-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-4"-N,6"-О-карбоніл-5,6-О-циклогексиліден-3"-трифторметансульфонілапраміцину (H1)

Розчин, одержаний додаванням 2 мл піридину й 0,95 мл трифторметансульфонового ангідриду при охолодженні льодом до розчину 4,55 г (3,87 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (G3) прикладу 20-(iii) в 50 мл метиленхлориду, піддавали взаємодії при охолодженні льодом протягом 1 години. Одержаний реакційний розчин послідовно промивали 10 % водн. KHSO<sub>4</sub>, 5 % водн. NaHCO<sub>3</sub> і водою, з наступним концентруванням при зниженому тиску, що давало 4,99 г (98 %) зазначеної в заголовку сполуки (H1) у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

[0322]

МС (ESI)  $m/z$ : 1332 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0323]

Приклад 22-(ii). Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-4"-N,3"-О-карбоніл-5,6-О-циклогексиліден-3"-епіапраміцину (H2)

Розчин, одержаний додаванням 2,33 г ацетату цезію до розчину 4,67 г (3,57 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (H1) прикладу 22-(i), розчиненої в 25 мл ДМФА, піддавали взаємодії при 80 °C протягом 3 годин. До реакційної суміші додавали етилацетат, і одержану в результаті суміш промивали водою й концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в 30 мл хлороформу, і додавали 1 мл 5N розчину NaOMe-метанол, і одержану в результаті суміш піддавали взаємодії при кімнатній температурі протягом 1 години. Одержаний реакційний розчин, після нейтралізації 1N хлористоводневою кислотою, концентрували при зниженому тиску й очищали колонковою хроматографією на силікагелі (система розчинників, CHCl<sub>3</sub>:MeOH=30:1), що давало 2,75 г (72 %) зазначеної в заголовку сполуки (H2).

[0324]

МС (ESI)  $m/z$ : 1096 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0325]

Приклад 22-(iii). Синтез 3"-епіапраміцину (H3)

Зазначену в заголовку сполуку (H3) [115 мг (52 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 20-(viii), з використанням 440 мг (0,41 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (H2) прикладу 22-(ii).

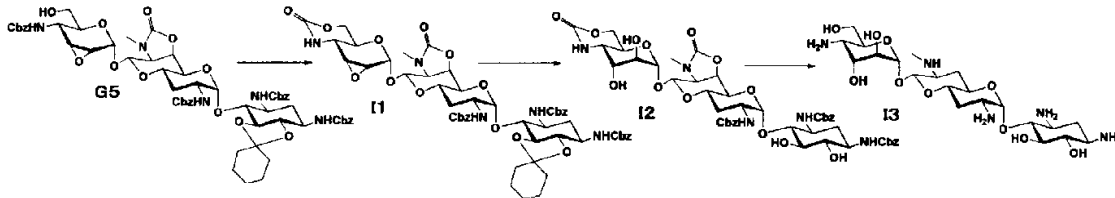
[0326]

МС (ESI)  $m/z$ : 540 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 4,18 (1H, т, J=3 Гц, H-3"), 5,32 (1H, д, J=3,5 Гц, H-1') і 5,46 (1H, д, J=4,5 Гц, H-1").

[0327]

- Приклад 23. Синтез 2",3"-ангідро-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-4"-N,6"-О-карбоніл-5,6-О-циклогексиліденапраміцину (I1), 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-4"-N,6"-О-карбоніл-2",3"-діепіапраміцину (I2) і 2",3"-діепіапраміцину (I3)

[Хімічна формула 54]



[0328]

- Приклад 23-(i). Синтез 2",3"-ангідро-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-4"-N,6"-О-карбоніл-5,6-О-циклогексиліденапраміцину (I1)

Зазначену в заголовку сполуку (I1) [1,38 г (93 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 1-(ii), з використанням 1,63 г (1,40 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (G5) прикладу 20-(v).

[0329]

МС (ESI)  $m/z$ : 1078 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

[0330]

Приклад 23-(ii). Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-4"-N,6"-О-карбоніл-2",3"-діепіапраміцину (I2)

- Розчин, одержаний розчиненням 622 мг (0,58 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (I1) прикладу 23-(i) в 80 % водній оцтовій кислоті, піддавали взаємодії при 80 °С протягом 0,5 години. Після чого, одержаний реакційний розчин концентрували при зниженому тиску, залишок, що утворився в результаті, промивали ізопропіловим ефіром і сушили, що давало 548 мг (95 %) зазначеної в заголовку сполуки (I2).

[0331]

МС (ESI)  $m/z$ : 1016 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

[0332]

Приклад 23-(iii). Синтез 2",3"-діепіапраміцину (I3)

- Зазначену в заголовку сполуку (I3) [226 мг (68 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 8-(ii), з використанням 600 мг (0,60 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (I2) прикладу 23-(ii).

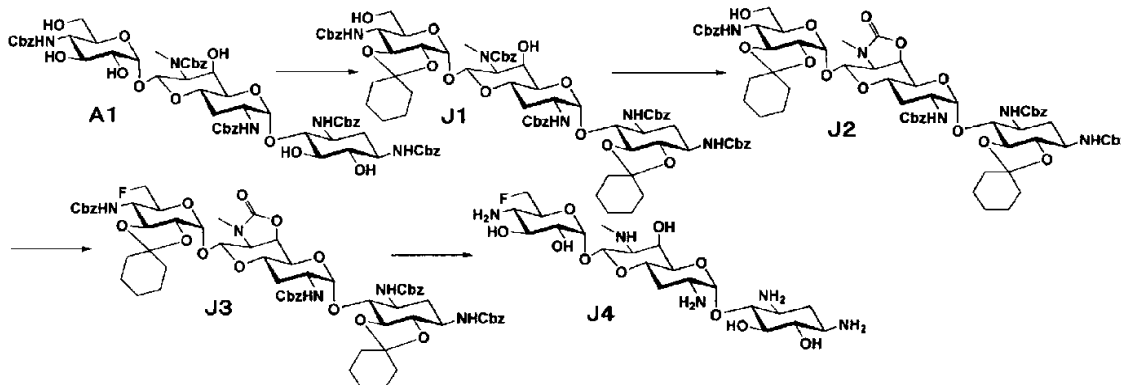
[0333]

МС (ESI)  $m/z$ : 540 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 3,27 (1H, дд, J=3 і 10 Гц, H-4"), 4,05~4,18 (3H, м, H-4', -2", -3"), 5,38 (1H, д, J=3,5 Гц, H-1') і 5,40 (1H, д, J=4,5 Гц, H-1").

[0334]

- Приклад 24. Синтез 1,3,2',4"-пентакис-N-(бензилоксикарбоніл)-5,6:2",3"-ди-О-циклогексиліденапраміцину (J1), 1,3,2',4"-тетракис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,6:2",3"-ди-О-циклогексиліденапраміцину (J2), 1,3,2',4"-тетракис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,6:2",3"-ди-О-циклогексиліден-6"-дезоксид-6"-фторапраміцину (J3) і 6"-дезоксид-6"-фторапраміцину (J4)

[Хімічна формула 55]



[0335]

Приклад 24-(i). Синтез 1,3,2',7',4"-пентакис-N-(бензилоксикарбоніл)-5,6:2",3"-ди-О-циклогексиліденапраміцину (J1)

Розчин, одержаний додаванням 250 мг моногідрату п-толуолсульфонової кислоти й 5 мл 1,1-диметоксициклогексану до розчину 5,0 г (4,13 ммоль) сполуки, представленої формулою (A1), розчиненої в 25 мл ДМФА, піддавали взаємодії при зниженому тиску при 60 °С протягом 4 годин. Одержаний реакційний розчин нейтралізували додаванням триетиламіну, і залишок, одержаний концентруванням при зниженому тиску, розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою, і одержаний концентруванням залишок розчиняли в 50 мл діоксану. Суміш, одержану додаванням до одержаного розчину 25 мл 20 % водної оцтової кислоти, піддавали взаємодії при кімнатній температурі протягом 18 годин. Одержаний реакційний розчин концентрували, і залишок промивали ізопропіловим ефіром і сушили, що давало 5,55 г (98 %) зазначеної в заголовку сполуки (J1).

[0336]

МС (ESI) m/z: 1392 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0337]

Приклад 24-(ii). Синтез 1,3,2',4"-тетракис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,6:2",3"-ди-О-циклогексиліденапраміцину (J2)

Зазначену в заголовку сполуку (J2) [4,61 г (93 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 1-(ii), з використанням 5,40 г (3,94 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (J1) прикладу 24-(i).

[0338]

МС (ESI) m/z: 1284 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0339]

Приклад 24-(iii). Синтез 1,3,2',4"-тетракис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,6:2",3"-ди-О-циклогексиліден-6"-дезоксид-6"-фторапраміцину (J3)

Зазначену в заголовку сполуку (J3) [896 мг (92 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 12-(iii) і -(iv), з використанням 977 мг (0,77 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (J2) прикладу 24-(ii).

[0340]

МС (ESI) m/z: 1286 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0341]

Приклад 24-(iv). Синтез 6"-дезоксид-6"-фторапраміцину (J4)

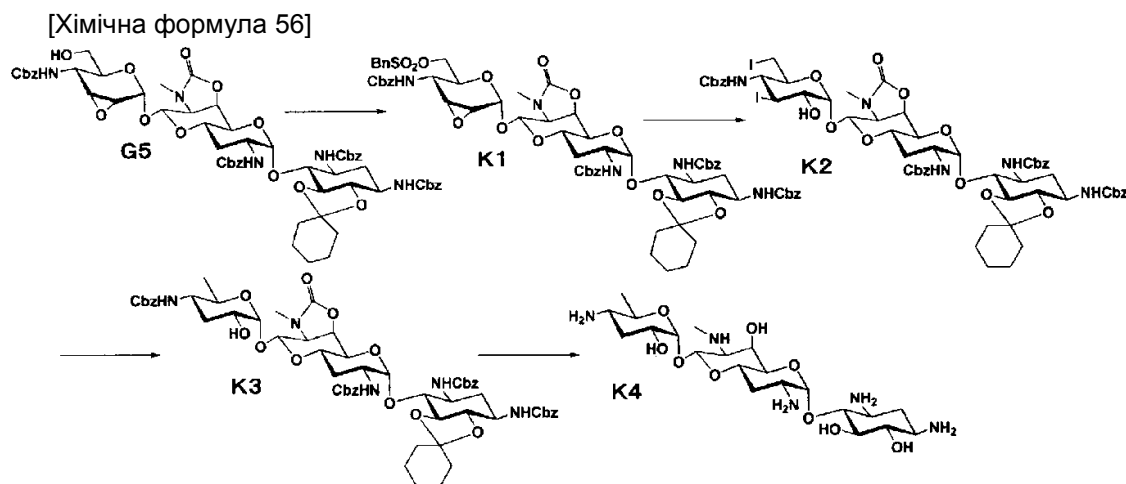
Зазначену в заголовку сполуку (J4) [133 мг (55 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 20-(viii), з використанням 565 мг (0,45 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (J3) прикладу 24-(iii).

[0342]

МС (ESI) m/z: 542 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 3,85-4,05 (2H, м, H-6"), 5,32 (1H, д, J=4,5 Гц, H-1') і 5,46 (1H, д, J=4 Гц, H-1").

[0343]

Приклад 25. Синтез 2",3"-ангідро-1,3,2',4"-тетракис-N-(бензилоксикарбоніл)-6"-О-бензилсульфоніл-7'-N,6'-О-карбоніл-5,6-О-циклогексиліден-3"-епіапраміцину (K1), 1,3,2',4"-тетракис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,6-О-циклогексиліден-3",6"-дидезокси-3",6"-дийодапраміцину (K2), 1,3,2',4"-тетракис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,6-О-циклогексиліден-3",6"-дидезоксіапраміцину (K3) і 3",6"-дидезоксіапраміцину (K4)



[0344]

Приклад 25-(i). Синтез 2'',3''-ангідро-1,3,2',4''-тетракис-N-(бензилоксикарбоніл)-6''-О-бензилсульфоніл-7'-N,6'-О-карбоніл-5,6-О-циклогексиліден-3''-епіапраміцину (K1)

Зазначену в заголовку сполуку (K1) [926 мг (96 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 20-(iv), з використанням 850 мг (0,73 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (G5) прикладу 20-(v).

[0345]

МС (ESI) m/z: 1340 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0346]

Приклад 25-(ii). Синтез 1,3,2',4''-тетракис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,6-О-циклогексиліден-3'',6''-дидезокси-3'',6''-дидоапраміцину (K2)

Зазначену в заголовку сполуку (K2) [889 мг (93 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 14-(iii), з використанням 900 мг (0,68 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (K1) прикладу 25-(i).

[0347]

МС (ESI) m/z: 1424 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0348]

Приклад 25-(iii). Синтез 1,3,2',4''-тетракис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,6-О-циклогексиліден-3'',6''-дидезоксіапраміцину (K3)

Зазначену в заголовку сполуку (K3) [645 мг (92 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 14-(iv), з використанням 850 мг (0,61 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (K2) прикладу 25-(ii).

[0349]

МС (ESI) m/z: 1172 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0350]

Приклад 25-(iv). Синтез 3'',6''-дидезоксіапраміцину (K4)

Зазначену в заголовку сполуку (K4) [155 мг (59 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 20-(viii), з використанням 600 мг (0,52 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (K3) прикладу 25-(iii).

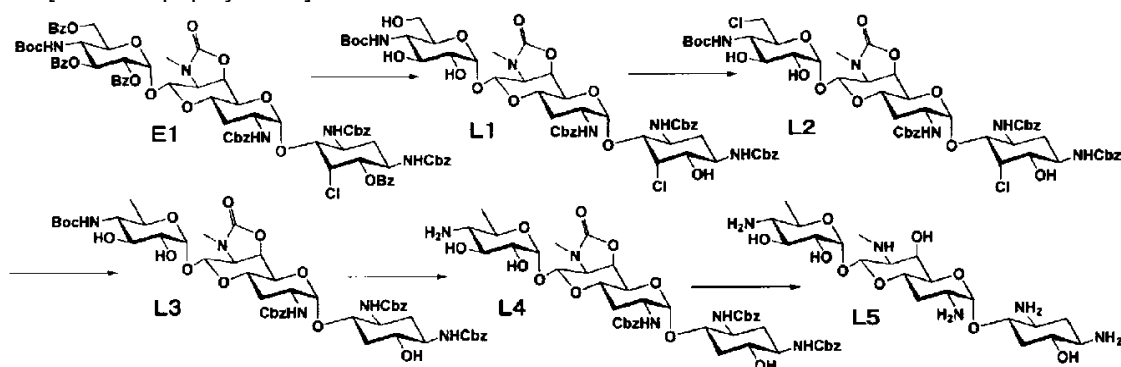
[0351]

МС (ESI) m/z: 508 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,47 (3H, д, CH<sub>3</sub>-6''), 1,99 (1H, кв, H-3'' акс), 2,27 (1H, дт, H-3'' екв), 5,31 (1H, д, H-1'') і 5,72 (1H, д, H-1').

[0352]

Приклад 26. Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-4''-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5-хлор-5-дезоксі-5-епіапраміцину (L1), 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-4''-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,6''-дихлор-5,6''-дидезоксі-5-епіапраміцину (L2), 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-4''-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,6''-дидезоксіапраміцину (L3), 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,6''-дидезоксіапраміцину (L4) і 5,6''-дидезоксіапраміцину (L5)

[Хімічна формула 57]



[0353]

Приклад 26-(i). Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5-хлор-5-дезоксі-5-епіапраміцину (L1)

Розчин, одержаний додаванням 3 мл суміші 5N NaOMe-метанол до розчину 100 мг (0,067 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (E1) прикладу 17-(i), розчиненої в 2 мл метанолу, піддавали взаємодії при кімнатній температурі протягом 1 години. Одержаний реакційний розчин нейтралізували додаванням 1N HCl і концентрували при зниженому тиску, і залишок промивали водою. Залишок потім промивали ізопропіловим ефіром і сушили, що давало 65,9 мг (91 %) зазначеної в заголовку сполуки (L1) у вигляді безбарвної твердої речовини.

[0354]

MC (ESI) m/z: 1108 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0355]

Приклад 26-(ii). Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,6"-дихлор-5,6"-дидезоксі-5-епіапраміцину (L2)

Розчин, одержаний додаванням 1,1 мл піридину, 6,7 мл тетрахлориду вуглецю й 1,81 г трифенілфосфіну до розчину 1,50 г (1,38 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (L1) прикладу 26-(i), розчиненої в 30 мл ТГФ, піддавали взаємодії при 50 °C протягом 2 годин. Одержаний реакційний розчин концентрували при зниженому тиску, і залишок розчиняли в хлороформі. Органічний шар послідовно промивали 5 % водн. KHSO<sub>4</sub>, 5 % водн. NaHCO<sub>3</sub> і насиченим розчином солі, і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> з наступним концентруванням. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (система розчинників, CHCl<sub>3</sub>:ацетон=1:1), що давало 1,10 г (72 %) зазначеної в заголовку сполуки (L2) у вигляді безбарвної твердої речовини.

[0356]

MC (ESI) m/z: 1126 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0357]

Приклад 26-(iii). Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,6"-дидезоксіапраміцину (L3)

Зазначену в заголовку сполуку (L3) [184 мг (98 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 14-(iv), з використанням 200 мг (0,18 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (L2) прикладу 26-(ii).

[0358]

MC (ESI) m/z: 1058 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0359]

Приклад 26-(iv). Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,6"-дидезоксіапраміцину (L4)

Зазначену в заголовку сполуку (L4) [147 мг (79 % у вигляді солі ТФОК)] одержували способом, аналогічно прикладу 14-(vi), з використанням 184 мг (0,17 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (L3) прикладу 26-(iii).

[0360]

MC (ESI) m/z: 936 (M+1)<sup>+</sup>.

[0361]

Приклад 26-(v). Синтез 5,6"-дидезоксіапраміцину (L5)

Зазначену в заголовку сполуку (L5) [19,0 мг (67 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 8-(ii), з використанням 91,1 мг (0,087 ммоль у вигляді солі ТФОК) зазначеної в заголовку сполуки (L4) прикладу 26-(iv).



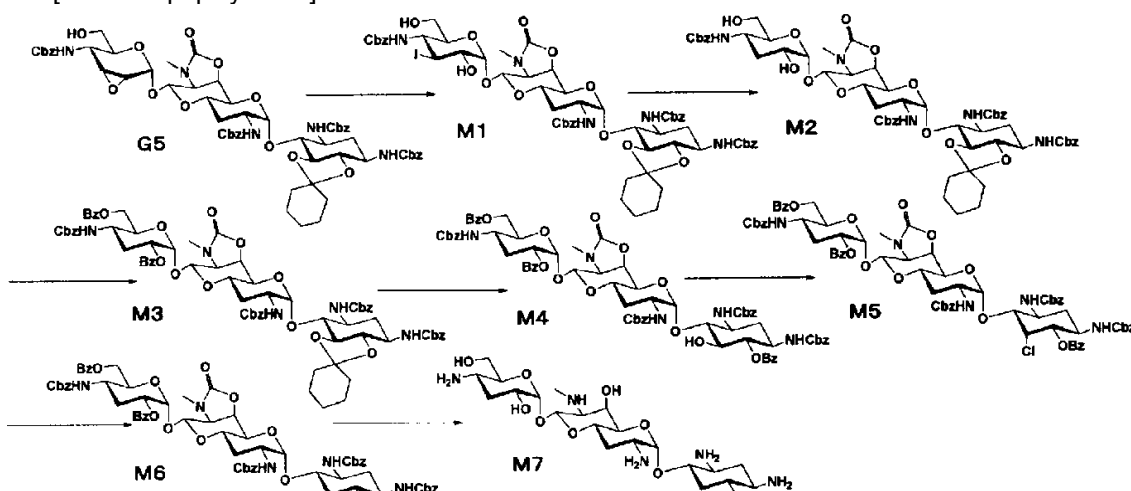
[0362]

МС (ESI)  $m/z$ : 508 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (DCI-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,27 (3H, д, CH<sub>3</sub>-6"), 1,42 (1H, кв, H-5 акс), 2,61 (1H, ддд, H-5 екв), 5,29 (1H, д, H-1') і 5,37 (1H, д, H-1").

[0363]

- 5 Приклад 27. Синтез 1,3,2',4"-тетракис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,6-О-циклогексиліден-3"-дезоксидеокси-3"-йодапраміцину (M1), 1,3,2',4"-тетракис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,6-О-циклогексиліден-3"-дезоксидеокси-3"-йодапраміцину (M2), 2",6"-ди-О-бензоїл-1,3,2',4"-тетракис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,6-О-циклогексиліден-3"-дезоксидеокси-3"-йодапраміцину (M3), 5,2",6"-три-О-бензоїл-1,3,2',4"-тетракис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-3"-дезоксидеокси-3"-йодапраміцину (M4), 5,2",6"-три-О-бензоїл-1,3,2',4"-тетракис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5-хлор-5,3"-дидезокси-5-епіапраміцину (M5), 5,2",6"-три-О-бензоїл-1,3,2',4"-тетракис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,3"-дидезокси-5-епіапраміцину (M6) і 5,3"-дидезокси-5-епіапраміцину (M7)

[Хімічна формула 58]



[0364]

Приклад 27-(i). Синтез 1,3,2',4"-тетракис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,6-О-циклогексиліден-3"-дезоксидеокси-3"-йодапраміцину (M1)

Зазначену в заголовку сполуку (M1) [10,2 г (93 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 14-(iii), з використанням 9,92 г (8,53 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (G5) прикладу 20-(v).

[0365]

МС (ESI)  $m/z$ : 1314 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

[0366]

25 Приклад 27-(ii). Синтез 1,3,2',4"-тетракис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,6-О-циклогексиліден-3"-дезоксидеокси-3"-йодапраміцину (M2)

Зазначену в заголовку сполуку (M2) [8,08 г (90 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 14-(iv), з використанням 10,0 г (7,74 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (M1) прикладу 27-(i).

[0367]

МС (ESI)  $m/z$ : 1188 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

[0368]

35 Приклад 27-(iii). Синтез 2",6"-ди-О-бензоїл-1,3,2',4"-тетракис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,6-О-циклогексиліден-3"-дезоксидеокси-3"-йодапраміцину (M3)

Зазначену в заголовку сполуку (M3) [11,2 г (97 %)] у вигляді безбарвної твердої речовини одержували способом, аналогічно прикладу 12-(ii), з використанням 50 мл піридинового розчину зазначеної в заголовку сполуки (M2) [9,80 г (8,4 ммоль)] прикладу 27-(ii) і 4 мл (3 екв.) бензоїлхлориду.

[0369]

40 МС (ESI)  $m/z$ : 1396 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

[0370]

Приклад 27-(iv). Синтез 5,2",6"-три-О-бензоїл-1,3,2',4"-тетракис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-3"-дезоксидеокси-3"-йодапраміцину (M4)

45 Розчин, одержаний розчиненням 11,0 г (8 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (M3) прикладу 27-(iii) в 50 мл 80 % водної оцтової кислоти, піддавали взаємодії при 80 °С протягом

30 хвилин. Одержаний реакційний розчин концентрували, і, після розведення залишку етилацетатом, органічний шар нейтралізували додаванням  $\text{NaHCO}_3$ , і потім промивали водою й концентрували. Потім розчин, одержаний розчиненням залишку в 50 мл піридину і додаванням до одержаної суміші 3,7 мл (4 екв.) бензоїлхлориду при охолодженні льодом, піддавали

5

взаємодії при охолодженні льодом протягом 35 хвилин. Одержаний реакційний розчин, після

додавання води, концентрували, і залишок розбавляли етилацетатом. Органічний шар

послідовно промивали 5 % водн.  $\text{KHSO}_4$ , 5 % водн.  $\text{NaHCO}_3$  і водою, і концентрували, що

давало 11,1 г (99 %) зазначеної в заголовку сполуки (M4) у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

10

[0371]

MC (ESI) m/z: 1420 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0372]

Приклад 27-(v). Синтез 5,2",6"-три-О-бензоїл-1,3,2',4"-тетраakis-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5-хлор-5,3"-дидезоксі-5-епіапраміцину (M5)

15

Зазначену в заголовку сполуку (M5) [904 мг (90 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 17-(i), з використанням 1,00 г (0,71 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (M4) прикладу 27-(iv).

[0373]

MC (ESI) m/z: 1438 (M+Na)<sup>+</sup>.

20

[0374]

Приклад 27-(vi). Синтез 5,2",6"-три-О-бензоїл-1,3,2',4"-тетраakis-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,3"-дидезоксіапраміцину (M6)

Зазначену в заголовку сполуку (M6) [762 мг (89 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 14-(iv), з використанням 880 мг (0,62 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (M5) прикладу 27-(v).

25

[0375]

MC (ESI) m/z: 1404 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0376]

Приклад 27-(vii). Синтез 5,3"-дидезоксіапраміцину (M7)

30

Розчин, одержаний додаванням 0,2 мл суміші 5N NaOMe-метанол до розчину 750 мг (0,54 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (M6) прикладу 27-(vi), розчиненої в 10 мл метанолу, піддавали взаємодії при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після завершення реакції, реакційний розчин нейтралізували додаванням 1N хлористоводневої кислоти й концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в 10 мл 50 % водного 1,4-діоксану. Суміш, одержану додаванням 0,5 мл оцтової кислоти й паладієвої черні, піддавали каталітичному відновленню в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 10 годин. Одержаний реакційний розчин нейтралізували додаванням  $\text{NH}_4\text{OH}$  і фільтрували, і фільтрат концентрували. Залишок розчиняли в 5 мл води й нагрівали до 110 °C, і додавали 5 мл розчину 1N водного гідроксиду калію. Одержану в результаті суміш нагрівали протягом 0,5 години. Одержану реакційну суміш нейтралізували додаванням 1N водн.  $\text{HCl}$  при охолодженні льодом і очищали іонообмінною хроматографією (CG50), що давало 121 мг (44 %) зазначеної в заголовку сполуки (M7).

35

[0377]

MC (ESI) m/z: 508 (M+1)<sup>+</sup>;  $^1\text{H}$ -ЯМР (25 %  $\text{ND}_3\text{-D}_2\text{O}$ , 500 МГц):  $\delta$  1,66 (1H, кв, H-5 акс), 1,98 (1H, кв, H-3" акс), 2,30 (1H, дт, H-3" екв), 2,68-2,75 (4H, м, H-5 екв і 7'-NMe), 5,30 (1H, д, H-1') і 5,69 (1H, д, H-1").

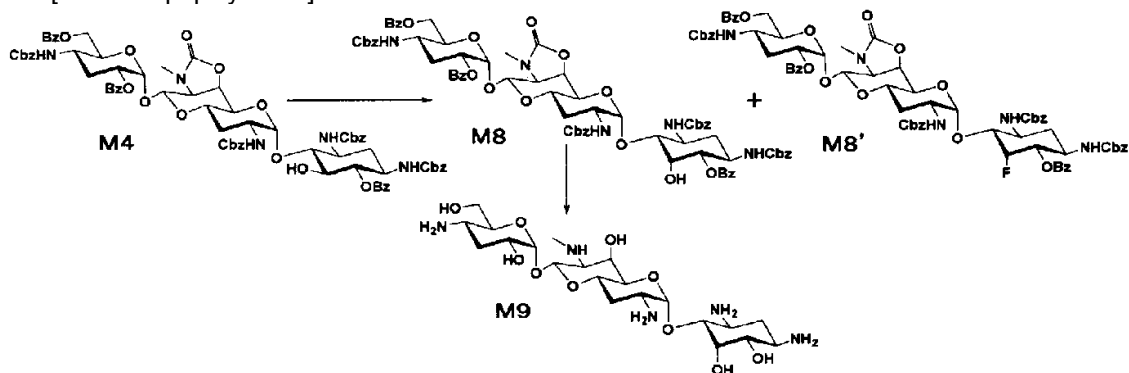
45

[0378]

Приклад 28. Синтез 5,2",6"-три-О-бензоїл-1,3,2',4"-тетраakis-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-3"-дезоксі-5-епіапраміцину (M8), 5,2",6"-три-О-бензоїл-1,3,2',4"-тетраakis-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,3"-дидезоксі-5-епі-5-фторапраміцину (M8') і 3"-дезоксі-5-епіапраміцину (M9)

50

[Хімічна формула 59]



[0379]

Приклад 28-(i). Синтез 5,2",6"-три-О-бензоїл-1,3,2',4"-тетракіс-N-(бензілоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-3"-дезоксі-5-епіапраміцину (M8) і 5,2",6"-три-О-бензоїл-1,3,2',4"-тетракіс-N-(бензілоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,3"-дидезоксі-5-епі-5-фторапраміцину (M8')

Зазначені в заголовку сполуки (M8) [1,12 г (56 %)] і (M8') [445 мг (22 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 12-(iii), з використанням 2,01 г (1,43 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (M4) прикладу 27-(iv).

[0380]

МС (ESI) m/z: (M8), 1420 (M+Na)<sup>+</sup>; (M8'), 1422 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0381]

Приклад 28-(ii). Синтез 3"-дезоксі-5-епіапраміцину (M9)

Зазначену в заголовку сполуку (M9) [78,6 мг (52 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 27-(vii), з використанням 410 мг (0,29 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (M8) прикладу 28-(i).

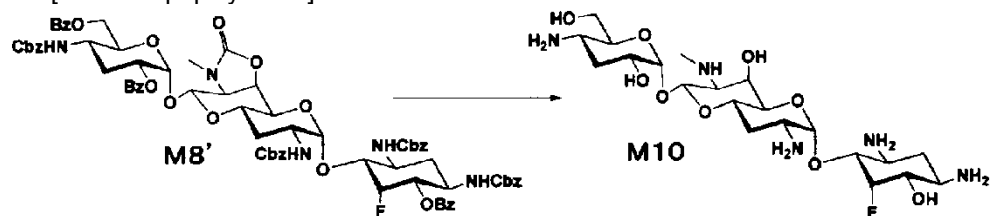
[0382]

МС (ESI) m/z: 524 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,95 (1H, кв, J=12,5 Гц, H-3" акс), 2,27 (1H, дт, J=4 і 12,5 Гц, H-3" екв), 4,51 (1H, т, J=2,5 Гц, H-5), 5,21 (1H, д, J=3,5 Гц, H-1') і 5,51 (1H, J=4 Гц, д, H-1").

[0383]

Приклад 29. Синтез 5,3"-дидезоксі-5-епі-5-фторапраміцину (M10)

[Хімічна формула 60]



[0384]

Зазначену в заголовку сполуку (M10) [70,5 мг (50 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 27-(vii), з використанням 380 мг (0,27 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (M8') прикладу 28-(i).

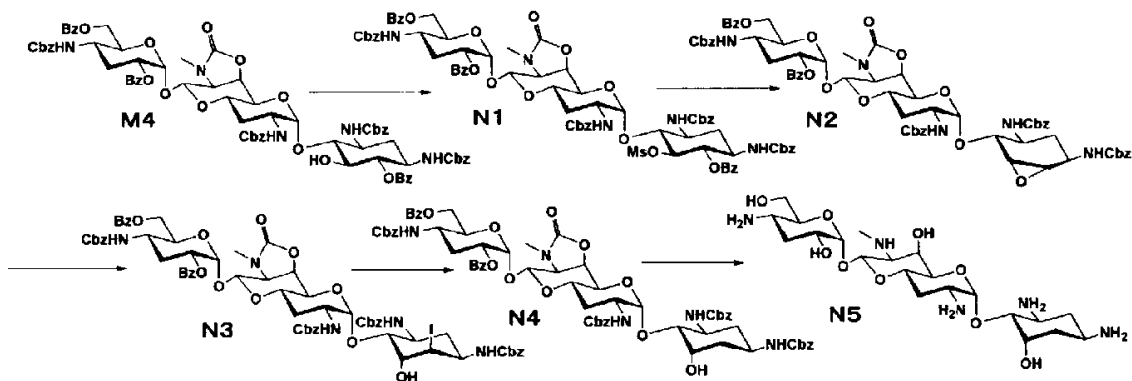
[0385]

МС (ESI) m/z: 526 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,95 (1H, кв, J=12,5 Гц, H-3" акс), 2,30 (1H, дт, J=4 і 12,5 Гц, H-3" екв), 5,28 (1H, д, J=3,5 Гц, H-1'), 5,35 (1H, ушир. д, J=55 Гц, H-5) і 5,51 (1H, д, J=4 Гц, H-1").

[0386]

Приклад 30. Синтез 5,2",6"-три-О-бензоїл-1,3,2',4"-тетракіс-N-(бензілоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-3"-дезоксі-5-О-мезілапраміцину (N1), 5,6-ангідро-2",6"-ди-О-бензоїл-1,3,2',4"-тетракіс-N-(бензілоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-3"-дезоксі-5-епіапраміцину (N2), 2",6"-ди-О-бензоїл-1,3,2',4"-тетракіс-N-(бензілоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-6,3"-дидезоксі-5,6-діепі-6-йодапраміцину (N3), 2",6"-ди-О-бензоїл-1,3,2',4"-тетракіс-N-(бензілоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-6,3"-дидезоксі-5-епіапраміцину (N4) і 6,3"-дидезоксі-5-епіапраміцину (N5)

[Хімічна формула 61]



[0387]

Приклад 30-(i). Синтез 5,2",6"-три-О-бензоїл-1,3,2',4"-тетракіс-N-(бензілоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-3"-дезоксі-5-О-мезилапраміцину (N1)

Зазначену в заголовку сполуку (N1) [2,31 г (97 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 14-(i), з використанням 2,25 г (1,61 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (M4) прикладу 27-(v).

[0388]

МС (ESI)  $m/z$ : 1498 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0389]

Приклад 30-(ii). Синтез 5,6-ангідро-2",6"-ди-О-бензоїл-1,3,2',4"-тетракіс-N-(бензілоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-3"-дезоксі-5-епіапраміцину (N2)

Зазначену в заголовку сполуку (N2) [1,46 г (82 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 14-(ii), з використанням 2,02 г (1,40 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (N1) прикладу 30-(i).

[0390]

МС (ESI)  $m/z$ : 1298 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0391]

Приклад 30-(iii). Синтез 2",6"-ди-О-бензоїл-1,3,2',4"-тетракіс-N-(бензілоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-6,3"-дидезоксі-5,6-діепі-6-йодапраміцину (N3)

Зазначену в заголовку сполуку (N3) [1,37 г (92 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 14-(iii), з використанням 1,35 г (1,06 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (N2) прикладу 30-(ii).

[0392]

МС (ESI)  $m/z$ : 1426 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0393]

Приклад 30-(iv). Синтез 2",6"-ди-О-бензоїл-1,3,2',4"-тетракіс-N-(бензілоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-6,3"-дидезоксі-5-епіапраміцину (N4)

Зазначену в заголовку сполуку (N4) [331 мг (88 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 14-(iv), з використанням 417 мг (0,29 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (N3) прикладу 30-(iii).

[0394]

МС (ESI)  $m/z$ : 1300 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0395]

Приклад 30-(v). Синтез 6,3"-дидезоксі-5-епіапраміцину (N5)

Зазначену в заголовку сполуку (N5) [66,8 мг (55 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 27-(vii), з використанням 310 мг (0,24 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (N4) прикладу 30-(iv).

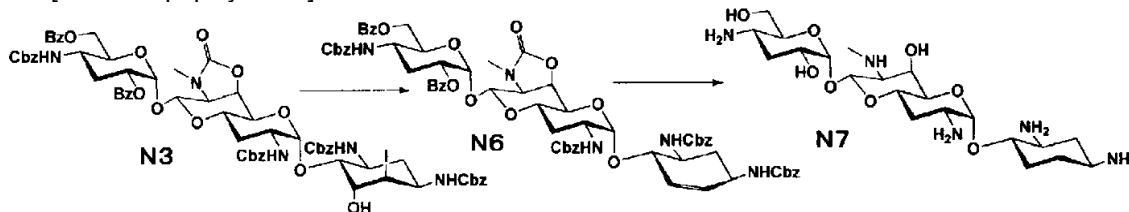
[0396]

МС (ESI)  $m/z$ : 508 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,37 (1H, кв, J=12,5 Гц, H-6 акс), 1,62 (1H, т, J=12,5 Гц, H-6 екв), 1,93 (1H, кв, J=12,5 Гц, H-3" акс), 2,33 (1H, дт, J=4 і 12,5 Гц, H-3" екв), 4,57 (2H, ушир. с, H-5 і H-6'), 5,24 (1H, д, J=3 Гц, H-1') і 5,50 (1H, д, J=3,5 Гц, H-1").

[0397]

Приклад 31. Синтез 2",6"-ди-О-бензоїл-1,3,2',4"-тетракіс-N-(бензілоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,6,3"-тридизоксі-5-єноапраміцину (N6) і 5,6,3"-тридизоксіапраміцину (N7)

[Хімічна формула 62]



[0398]

Приклад 31-(i). Синтез 2'',6''-ди-О-бензоїл-1,3,2',4''-тетракіс-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,6,3''-тридезоксі-5-єноапраміцину (N6)

Розчин, одержаний додаванням 200 мг бензилсульфонілхлориду при -10 - 0°C до розчину 952 мг (0,67 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (N3) прикладу 30-(iii), розчиненої в 5 мл піридину, піддавали взаємодії при тій же самій температурі, як наведено вище, протягом 1 години. Потім до одержаного реакційного розчину додавали 0,5 мл води, і одержану суміш нагрівали при 80 °C протягом 2 годин. Одержаний реакційний розчин концентрували, і осад, що утворився в результаті додавання води, відфільтровували. Потім осад очищали колонковою хроматографією на силікагелі (система розчинників, CHCl<sub>3</sub>:MeOH=30:1), що давало 578 мг (67 %) зазначеної в заголовку сполуки (N6).

[0399]

MC (ESI) m/z: 1282 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0400]

Приклад 31-(ii). Синтез 5,6,3''-тридезоксіапраміцину (N7)

Зазначену в заголовку сполуку (N7) [81,3 мг (61 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 27-(vii), з використанням 480 мг (0,27 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (N6) прикладу 31-(i).

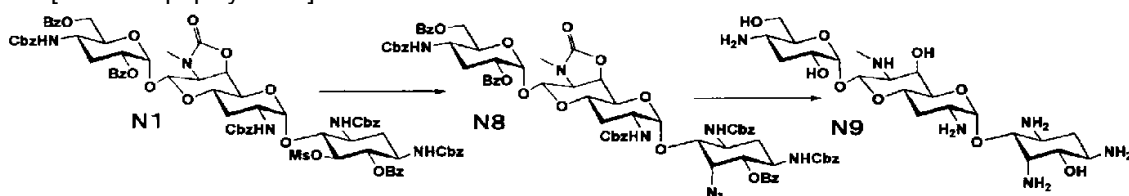
[0401]

MC (ESI) m/z: 492 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,60 (1H, кв, J=12,5 Гц, Н-6 акс), 1,65 (1H, кв, J=12 Гц, Н-5 акс), 1,95 (1H, кв, J=12,5 Гц, Н-3'' акс), 2,20-2,32 (2H, м, Н-6eq і Н-3'' екв), 2,29 (1H, м, Н-6 екв), 5,37 (1H, д, J=3,6 Гц, Н-1') і 5,69 (1H, д, J=3,9 Гц, Н-1'').

[0402]

Приклад 32. Синтез 5-азид-2'',6''-ди-О-бензоїл-1,3,2',4''-тетракіс-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,3''-дидезоксі-5-епіапраміцину (N8) і 5-аміно-5,3''-дидезоксі-5-епіапраміцину (N9)

[Хімічна формула 63]



[0403]

Приклад 32-(i). Синтез 5-азид-2'',6''-ди-О-бензоїл-1,3,2',4''-тетракіс-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,3''-дидезоксі-5-епіапраміцину (N8)

Зазначену в заголовку сполуку (N8) [375 мг (70 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 16-(i), з використанням 552 мг (0,37 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (N1) прикладу 30-(i).

[0404]

MC (ESI) m/z: 1445 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0405]

Приклад 32-(ii). Синтез 5-аміно-5,3''-дидезоксі-5-епіапраміцину (N9)

Зазначену в заголовку сполуку (N9) [66,8 мг (55 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 27-(vii), з використанням 322 мг (0,23 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (N8) прикладу 32-(i).

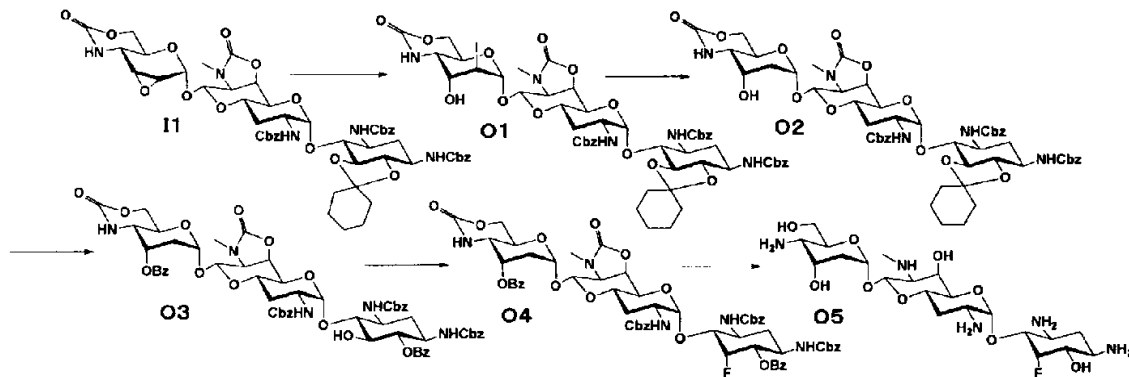
[0406]

MC (ESI) m/z: 523 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,95 (1H, кв, J=12,5 Гц, Н-3'' акс), 2,30 (1H, дт, J=4 і 12,5 Гц, Н-3'' екв), 3,93-4,05 (5H, м, Н-2'', -5', -3'', -5 і -5'), 5,36 (1H, д, J=3,6 Гц, Н-1') і 5,73 (1H, д, J=3,9 Гц, Н-1'').

[0407]

Приклад 33. Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-4"-N,6"-О-карбоніл-2"-дезоксид-2",3"-діепі-5,6-О-циклогексиліден-3"-йодапраміцину (O1), 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-4"-N,6"-О-карбоніл-2"-дезоксид-5,6-О-циклогексиліден-3"-епіапраміцину (O2), 6,3"-ди-О-бензоїл-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-4"-N,6"-О-карбоніл-2"-дезоксид-3"-епіапраміцину (O3), 6,3"-ди-О-бензоїл-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-4"-N,6"-О-карбоніл-5,2"-дидезокси-5,3"-діепі-5-фторапраміцину (O4) і 5,2"-дидезокси-5,3"-діепі-5-фторапраміцину (O5)

[Хімічна формула 64]



[0408]

Приклад 33-(i). Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-4"-N,6"-О-карбоніл-2"-дезоксид-2",3"-діепі-5,6-О-циклогексиліден-3"-йодапраміцину (O1)

Зазначену в заголовку сполуку (O1) [5,70 г (91 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 14-(iii), з використанням 5,60 г (5,30 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (I1) прикладу 23-(i).

[0409]

MC (ESI) m/z: 1206 (M+Na)<sup>+</sup>.

[410]

Приклад 33-(ii). Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-4"-N,6"-О-карбоніл-2"-дезоксид-5,6-О-циклогексиліден-3"-епіапраміцину (O2)

Зазначену в заголовку сполуку (O2) [4,94 г (99 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 14-(iv), з використанням 5,55 г (4,70 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (O1) прикладу 33-(i).

[0411]

MC (ESI) m/z: 1080 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0412]

Приклад 33-(iii). Синтез 6,3"-ди-О-бензоїл-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-4"-N,6"-О-карбоніл-2"-дезоксид-3"-епіапраміцину (O3)

Зазначену в заголовку сполуку (O3) [5,09 г (94 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 27-(iv), з використанням 4,85 г (4,59 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (O2) прикладу 33-(ii).

[0413]

MC (ESI) m/z: 1208 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0414]

Приклад 33-(iv). Синтез 6,3"-ди-О-бензоїл-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-4"-N,6"-О-карбоніл-5,2"-дидезокси-5,3"-діепі-5-фторапраміцину (O4)

Зазначену в заголовку сполуку (O4) [332 мг (33 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 12-(iii) і -(iv), з використанням 1,00 г (0,84 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (O3) прикладу 33-(iii).

[0415]

MC (ESI) m/z: 1210 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0416]

Приклад 33-(v). Синтез 5,2"-дидезокси-5,3"-діепі-5-фторапраміцину (O5)

Зазначену в заголовку сполуку (O5) [48,5 мг (37 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 27-(vii), з використанням 300 мг (0,25 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (O4) прикладу 33-(iv).

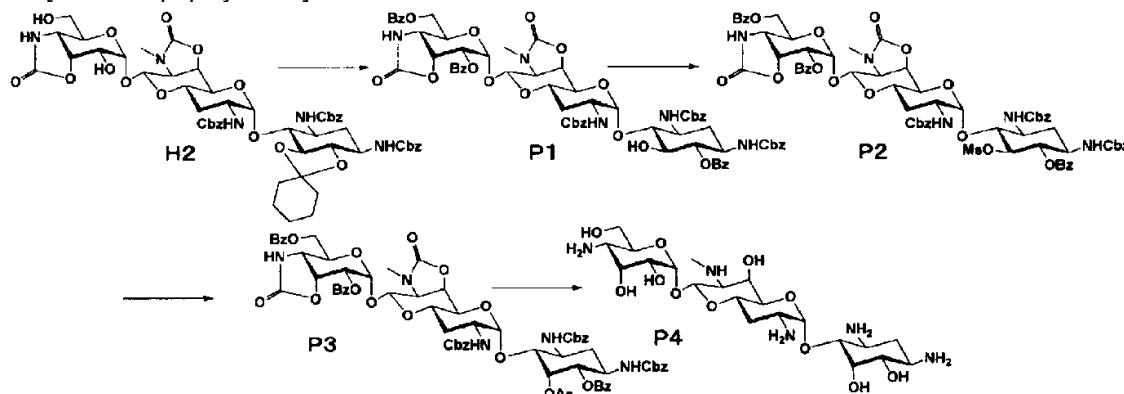
[0417]

МС (ESI)  $m/z$ : 526 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 2,30-2,40 (1H, м, Н-2" акс), 2,37 (1H, дт, Н-2" экв), 4,30 (1H, дд, Н-3"), 5,31 (1H, д, Н-1'), 5,35 (1H, д, Н-5) і 5,60 (1H, д, Н-1").

[0418]

5 Приклад 34. Синтез 6,2",6"-три-О-бензоїл-1,3,2'-трис-*N*-(бензилоксикарбоніл)-7'-*N*,6'-О-карбоніл-4"-*N*,3"-О-карбоніл-3"-епіапраміцину (P1), 6,2",6"-три-О-бензоїл-1,3,2'-трис-*N*-(бензилоксикарбоніл)-7'-*N*,6'-О-карбоніл-4"-*N*,3"-О-карбоніл-3"-епі-5-О-мезилапраміцину (P2), 5-О-ацетил-6,2",6"-три-О-бензоїл-1,3,2'-трис-*N*-(бензилоксикарбоніл)-7'-*N*,6'-О-карбоніл-4"-*N*,3"-О-карбоніл-5,3"-діепіапраміцину (P3) і 5,3"-діепіапраміцину (P4)

[Хімічна формула 65]



[0419]

Приклад 34-(i). Синтез 6,2",6"-три-О-бензоїл-1,3,2'-трис-*N*-(бензилоксикарбоніл)-7'-*N*,6'-О-карбоніл-4"-*N*,3"-О-карбоніл-3"-епіапраміцину (P1)

15 Зазначену в заголовку сполуку (P1) [3,02 г (54 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 27-(iv), з використанням 2,60 г (2,41 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (H2) прикладу 22-(ii).

[0420]

МС (ESI)  $m/z$ : 1328 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

[0421]

20 Приклад 34-(ii). Синтез 6,2",6"-три-О-бензоїл-1,3,2'-трис-*N*-(бензилоксикарбоніл)-7'-*N*,6'-О-карбоніл-4"-*N*,3"-О-карбоніл-3"-епі-5-О-мезилапраміцину (P2)

Зазначену в заголовку сполуку (P2) [3,05 г (95 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 14-(i), з використанням 2,92 г (2,24 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (P1) прикладу 34-(i).

[0422]

МС (ESI)  $m/z$ : 1406 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

[0423]

30 Приклад 34-(iii). Синтез 5-О-ацетил-6,2",6"-три-О-бензоїл-1,3,2'-трис-*N*-(бензилоксикарбоніл)-7'-*N*,6'-О-карбоніл-4"-*N*,3"-О-карбоніл-5,3"-діепіапраміцину (P3)

Розчин, одержаний додаванням 745 мг ацетату цезію до розчину 1,47 г (1,06 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (P2) прикладу 34-(ii), розчиненої в 15 мл ДМФА, піддавали взаємодії при 90 °С протягом 5 годин. До реакційного розчину додавали етилацетат, і одержану суміш двічі промивали водою й концентрували при зниженому тиску. Одержаний у результаті залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (система розчинників, CHCl<sub>3</sub>:MeOH=40:1), що давало 1,07 г (75 %) зазначеної в заголовку сполуки (P3).

[0424]

МС (ESI)  $m/z$ : 1370 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

[0425]

40 Приклад 34-(iv). Синтез 5,3"-діепіапраміцину (P4)

Зазначену в заголовку сполуку (P4) [168 мг (48 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 27-(vii), з використанням 886 мг (0,66 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (P3) прикладу 34-(iii).

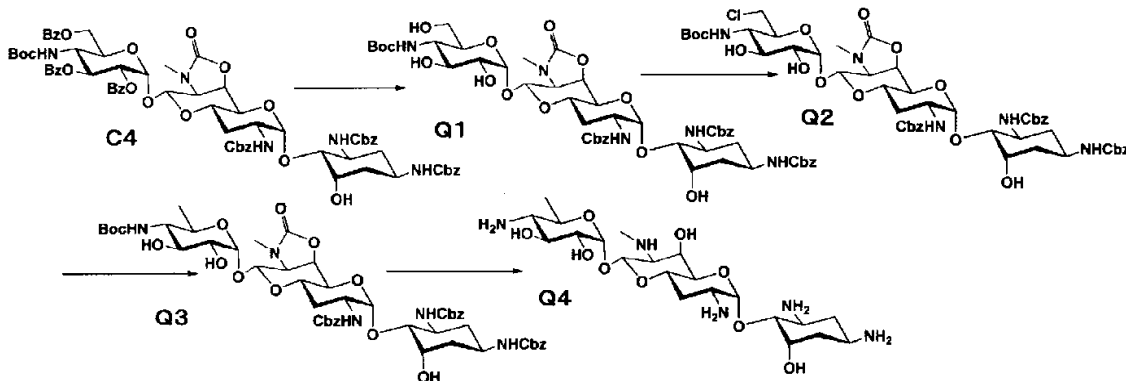
[0426]

45 МС (ESI)  $m/z$ : 540 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,92 (1H, кв, Н-2" акс), 4,18 (1H, т, Н-3"), 4,48 (1H, т, Н-5), 5,32 (1H, д, Н-1') і 5,46 (1H, д, Н-1").

[0427]

Приклад 35. Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-6-дезоксі-5-епіапраміцину (Q1), 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-6"-хлор-6,6"-дидезоксі-5-епіапраміцину (Q2), 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-6,6"-дидезоксі-5-епіапраміцину (Q3) і 6,6"-дидезоксі-5-епіапраміцину (Q4)

[Хімічна формула 66]



[0428]

10 Приклад 35-(i). Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-6-дезоксі-5-епіапраміцину (Q1)

Розчин, одержаний додаванням 0,3 мл суміші 5N NaOMe-метанол до розчину 2,01 г (1,5 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (C4) прикладу 14-(iv), розчиненої в 20 мл MeOH, піддавали взаємодії при кімнатній температурі протягом 2 годин. Одержаний реакційний розчин, після нейтралізації 1N HCl при охолодженні льодом, концентрували при зниженому тиску, і залишок промивали водою. Залишок потім промивали ізопропіловим ефіром і сушили при зниженому тиску, що давало 1,45 г (92 %) зазначеної в заголовку сполуки (Q1) у вигляді безбарвної твердої речовини.

[0429]

20 MC (ESI) m/z: 1074 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0430]

Приклад 35-(ii). Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-6"-хлор-6,6"-дидезоксі-5-епіапраміцину (Q2)

Зазначену в заголовку сполуку (Q2) [804 мг (87 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 26-(ii), з використанням 965 мг (0,86 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (Q1) прикладу 35-(i).

[0431]

MC (ESI) m/z: 1092 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0432]

30 Приклад 35-(iii). Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-6,6"-дидезоксі-5-епіапраміцину (Q3)

Зазначену в заголовку сполуку (Q3) (706 мг (93 %)) одержували способом, аналогічно прикладу 14-(iv), з використанням 785 мг (0,73 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (Q2) прикладу 35-(ii).

[0433]

35 MC (ESI) m/z: 1058 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0434]

Приклад 35-(iv). Синтез 6,6"-дидезоксі-5-епіапраміцину (Q4)

Зазначену в заголовку сполуку (Q4) (143 мг (41 %)) одержували способом, аналогічно прикладу 6-(iii), з використанням 702 мг (0,68 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (Q3) прикладу 35-(iii).

[0435]

45 MC (ESI) m/z: 508 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,32 (1H, кв, J=12,5 Гц, H-6 акс), 1,43 (3H, д, H-6"), 1,52 (1H, т, J=12,5 Гц, H-6 екв), 4,49 (2H, ушир. с, H-5 і H-6'), 5,16 (1H, д, J=3,5 Гц, H-1') і 5,47 (1H, д, J=3,5 Гц, H-1").

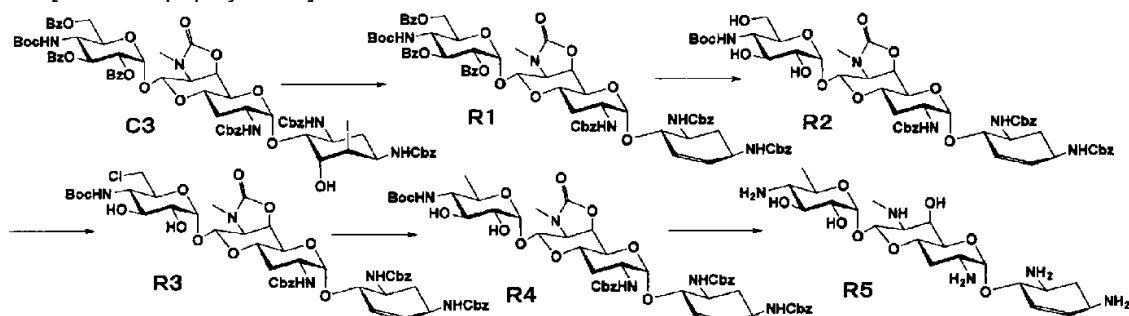
[0436]

Приклад 36. Синтез 2",3",6"-три-О-бензоїл-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,6-дидезоксі-5-епіапраміцину (R1), 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,6-дидезоксі-5-



еноапраміцину (R2), 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-6"-хлор-5-ено-5,6,6"-тридезоксіапраміцину (R3), 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-5-ено-5,6,6"-тридезоксіапраміцину (R4) і 5-ено-5,6,6"-тридезоксіапраміцину (R5)

5 [Хімічна формула 67]



[0437]

Приклад 36-(i). Синтез 2",3",6"-три-O-бензоїл-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-5,6-дидезоксі-5-еноапраміцину (R1)

10 Зазначену в заголовку сполуку (R1) (2,24 г (82 %)) одержували способом, аналогічно прикладу 31-(i), з використанням 3,01 г (2,02 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (C3) прикладу 14-(iii).

[0438]

MC (ESI) m/z: 1368 (M+Na)<sup>+</sup>.

15 [0439]

Приклад 36-(ii). Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-5,6-дидезоксі-5-еноапраміцину (R2)

Зазначену в заголовку сполуку (R2) (1,51 г (98 %)) одержували способом, аналогічно прикладу 26-(i), з використанням 2,02 г (1,50 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (R1) прикладу 36-(i).

20 прикладу 36-(i).

[0440]

MC (ESI) m/z: 1056 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0441]

25 Приклад 36-(iii). Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-6"-хлор-5-ено-5,6,6"-тридезоксіапраміцину (R3)

Зазначену в заголовку сполуку (R3) (1,22 г (85 %)) одержували способом, аналогічно прикладу 26-(ii), з використанням 1,40 г (1,36 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (R2) прикладу 36-(ii).

[0442]

30 MC (ESI) m/z: 1074 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0443]

Приклад 36-(iv). Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-4"-N-(трет-бутоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-5-ено-5,6,6"-тридезоксіапраміцину (R4)

35 Зазначену в заголовку сполуку (R4) [976 мг (91 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 14-(iv), з використанням 1,10 г (1,05 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (R3) прикладу 36-(iii).

[0444]

MC (ESI) m/z: 1040 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0445]

40 Приклад 36-(v). Синтез 5-ено-5,6,6"-тридезоксіапраміцину (R5)

Суміш, одержану додаванням 500 мг металевого натрію й розчину 1,00 г (0,98 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (R4) прикладу 36-(iv), розчиненої в 5 мл ТГФ, до 50 мл рідкого аміаку при -50 °C, піддавали взаємодії при тій же самій температурі, як наведено вище, протягом 0,5 години. MeOH додавали до одержаного реакційного розчину доти, поки колір розчину не зник, і концентрували. Суміш, одержану додаванням 10 мл води до залишку, нагрівали при 110 °C протягом 0,5 години. Після завершення реакції, реакційну суміш нейтралізували додаванням 1N водн. HCl при охолодженні льодом, і очищали іонообмінною хроматографією (CG50), що давало 186 мг (39 %) зазначеної в заголовку сполуки (R5).

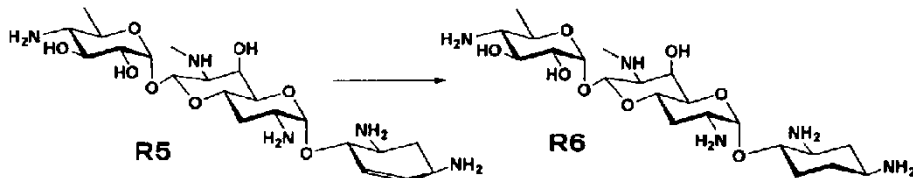
[0446]

МС (ESI)  $m/z$ : 490 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,44 (3H, д, H-6"), 5,25 (1H, д, H-1'), 5,51 (1H, д, H-1") і 6,03 (2H, с, H-5 і H-6).

[0447]

5 Приклад 37. Синтез 5,6,6"-тридезоксіапраміцину (R6)

[Хімічна формула 68]



[0448]

10 Суміш, одержану додаванням оксиду паладію до 10 мл водного розчину 100 мг (0,20 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (R5) прикладу 36-(v), піддавали каталітичному відновленню в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після фільтрування, реакційний розчин очищали іонообмінною хроматографією (CG50), що давало 92,1 мг (92 %) зазначеної в заголовку сполуки (R6).

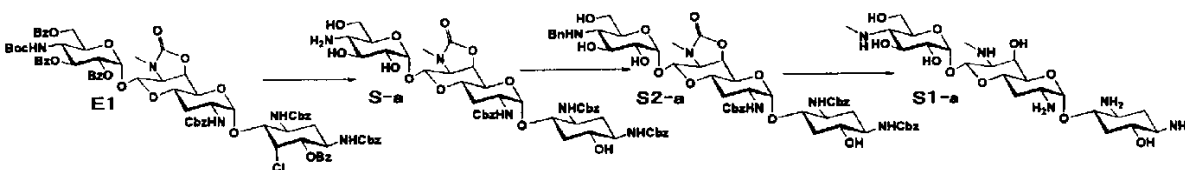
[0449]

15 МС (ESI)  $m/z$ : 492 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,46 (3H, д, H-6"), 1,42-1,67 (3H, м, H-2 акс, -6 акс і -5 акс), 2,25 (1H, м, H-6 екв), 2,41-2,52 (2H, м, H-3' екв і -5 екв), 5,34 (1H, д, H-1') і 5,70 (1H, д, H-1").

[0450]

20 Приклад 38. Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5-дезоксіапраміцину (S-a), 4"-N-бензил-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5-дезоксіапраміцину (S2-a) і 5-дезоксі-4"-N-метилапраміцину (S1-a)

[Хімічна формула 69]



[0451]

25 Приклад 38-(i). Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5-дезоксіапраміцину (S-a)

Зазначену в заголовку сполуку (S-a) [939 мг (93 % у вигляді солі ТФОК)] одержували способом, аналогічно прикладу 14-(iv) і прикладу 12-(v), з використанням 1,46 г (0,97 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (E1) прикладу 17-(i).

[0452]

30 МС (ESI)  $m/z$ : 974 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

[0453]

35 Приклад 38-(ii). Синтез 4"-N-бензил-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5-дезоксіапраміцину (S2-a)

Зазначену в заголовку сполуку (S2-a) [209 мг (95 %)] у вигляді безбарвної твердої речовини одержували способом, аналогічно прикладу 1-(iv), з використанням 221 мг (0,21 ммоль у вигляді солі ТФОК) зазначеної в заголовку сполуки (S-a) прикладу 38-(i).

[0454]

40 МС (ESI)  $m/z$ : 1064 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

[0455]

45 Приклад 38-(iii). Синтез 5-дезоксі-4"-N-метилапраміцину (S1-a)

Зазначену в заголовку сполуку (S1-a) [38 мг (47 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 1-(v), з використанням 150 мг (0,15 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (S2-a) прикладу 38-(ii).

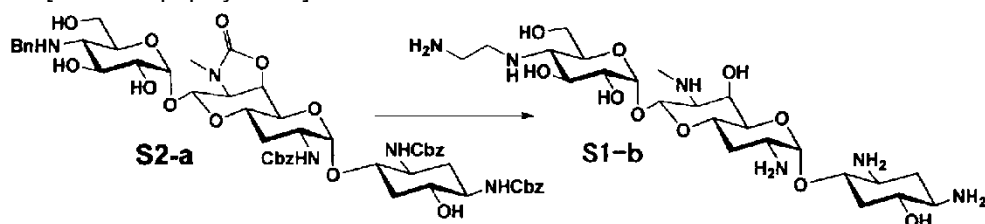
[0456]

МС (ESI)  $m/z$ : 538 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,65 (1H, кв, H-5 акс), 2,64-2,79 (7H, м, H-5 екв, 7'-NMe і 4"-NMe), 5,29 (1H, д, H-1') і 5,67 (1H, д, H-1").

[0457]

50 Приклад 39. Синтез 4"-N-(2-аміноетил)-5-дезоксіапраміцину (S1-b)

[Хімічна формула 70]



[0458]

Зазначену в заголовку сполуку (S1-b) [34 мг (72 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 3, з використанням 96 мг (0,09 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (S2-a) прикладу 38-(ii) і 18 мг N-Вос-2-аміноацетальдегіду.

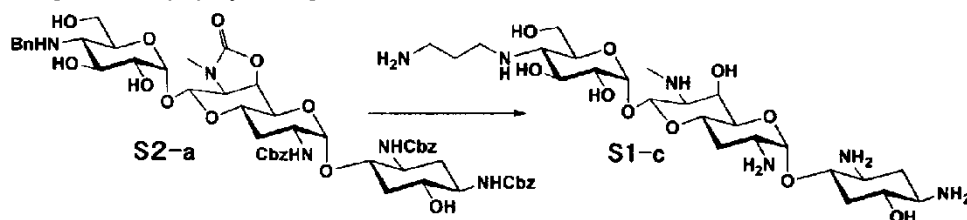
[0459]

МС (ESI)  $m/z$ : 567 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,66 (1H, кв, H-5 акс), 2,68-2,78 (4H, м, H-5 екв і 7'-NMe), 2,92 (1H, т, H-4''), 3,01-3,13 [5H, м, H-1 і 4''-NH<sub>2</sub>Et(β, α)], 5,30 (1H, д, H-1') і 5,69 (1H, д, H-1'').

[0460]

Приклад 40. Синтез 4''-N-(3-амінопропіл)-5-дезоксіапраміцину (S1-c)

[Хімічна формула 71]



[0461]

Зазначену в заголовку сполуку (S1-c) [62,5 мг (53 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 1-(v), з використанням 200 мг (0,2 ммоль у вигляді солі ТФОК) зазначеної в заголовку сполуки (S2-a) прикладу 38-(i) і 48 мг 3-[(бензилоксикарбоніл)аміно]пропіональдегіду.

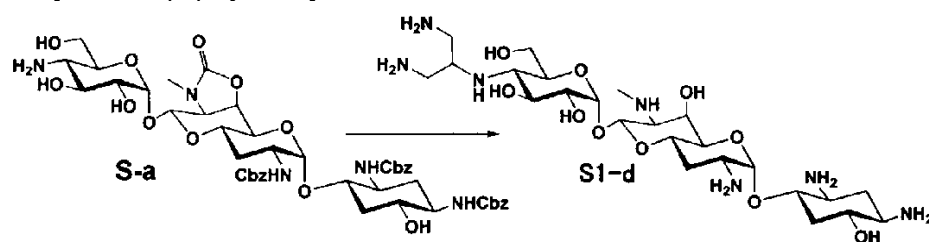
[0462]

МС (ESI)  $m/z$ : 581 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,91-2,05 [2H, м, 4''-NH<sub>2</sub>Pr(β) і H-3' акс], 2,65-2,78 (4H, м, H-5 екв і 7'-NMe), 2,88 (1H, т, H-4''), 2,94-3,09 [6H, м, H-1, -7' і 4''-NH<sub>2</sub>Pr(α, γ)], 3,63 (1H, дд, H-6), 5,28 (1H, д, H-1') і 5,67 (1H, д, H-1'').

[0463]

Приклад 41. Синтез 4''-N-(1,3-діамінопропан-2-іл)-5-дезоксіапраміцину (S1-d)

[Хімічна формула 72]



[0464]

Зазначену в заголовку сполуку (S1-d) [70,5 мг (59 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 1-(v), з використанням 190 мг (0,2 ммоль у вигляді солі ТФОК) зазначеної в заголовку сполуки (S-a) прикладу 38-(i) і 90 мг 1,3-біс[(бензилоксикарбоніл)аміно]пропан-2-ону.

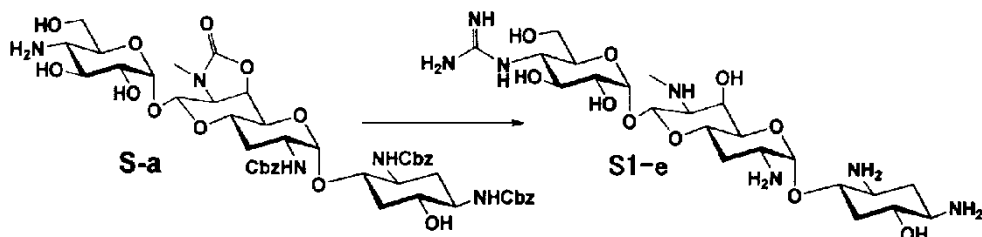
[0465]

МС (ESI)  $m/z$ : 596 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (DCI-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,45 (1H, кв, J=12 Гц, H-5 акс), 1,75 (1H, кв, J=12,5 Гц, H-2 акс), 2,01 (1H, кв, J=12 Гц, H-3' акс), 2,35 (1H, дт, J=4,5, 4,5 і 12 Гц, H-3' екв), 2,45 (1H, дт, J=4, 4 і 12,5 Гц, H-2 екв), 2,67 (1H, т, J=10 Гц, H-4''), 2,75 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 3,34 (1H, дд, J=3 і 8,5 Гц, H-7'), 4,55 (1H, т, J=3 Гц, H-6'), 5,13 (1H, д, J=8,5 Гц, H-8'), 5,35 (1H, д, J=3,8 Гц, H-1') і 5,38 (1H, д, J=4 Гц, H-1'').

[0466]

Приклад 42. Синтез 4''-дезаміно-5-дезоксі-4''-гуанідиноапраміцину (S1-e)

[Хімічна формула 73]



[0467]

Зазначену в заголовку сполуку (S1-e) [76,2 мг (45 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 10, з використанням 290 мг (0,3 ммоль у вигляді солі ТФОК) зазначеної в заголовку сполуки (S-a) прикладу 38-(i) і 310 мг реагенту Гудмана.

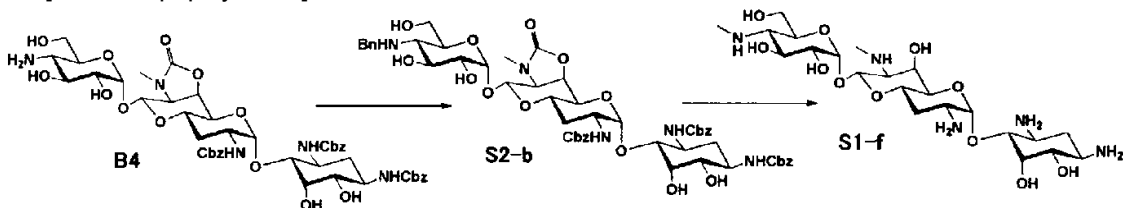
[0468]

МС (ESI)  $m/z$ : 566 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (DCI-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,76 (1H, кв, H-5 акс), 2,46 (1H, ддд, H-5 екв), 5,36 (1H, д, H-1') і 5,45 (1H, д, H-1''), <sup>13</sup>C-ЯМР (DCI-D<sub>2</sub>O, 125 МГц): δ 157,52 (C=NH).

[0469]

Приклад 43. Синтез 4''-N-бензил-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5-епіапраміцину (S2-b) і 5-епі-4''-N-метилапраміцину (S1-f)

[Хімічна формула 74]



[0470]

Приклад 43-(i). Синтез 4''-N-бензил-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5-епіапраміцину (S2-b)

Зазначену в заголовку сполуку (S2-b) [2,34 г (96 %)] у вигляді безбарвної твердої речовини одержували способом, аналогічно прикладу 1-(iv), з використанням 2,52 г (2,3 ммоль у вигляді солі ТФОК) зазначеної в заголовку сполуки (B4) прикладу 12-(v).

[0471]

МС (ESI)  $m/z$ : 1080 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

[0472]

Приклад 43-(ii). Синтез 5-епі-4''-N-метилапраміцину (S1-f)

Зазначену в заголовку сполуку (S1-f) [113 мг (72 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 1-(v), з використанням 320 мг (0,30 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (S2-b) прикладу 43-(i) і 0,1 мл 37 % формаліну.

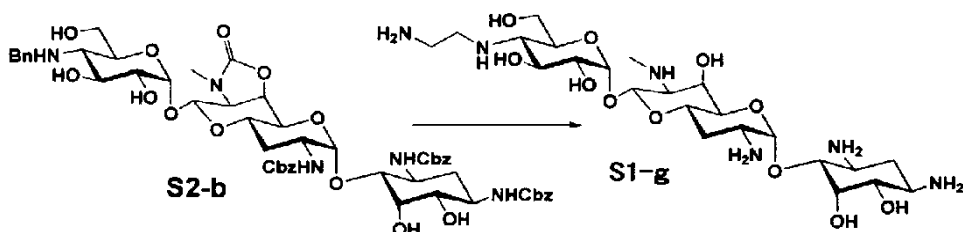
[0473]

МС (ESI)  $m/z$ : 554 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 2,77 (6H, с, 4''-NMe і 7'-NMe), 4,55 (1H, т, H-5), 5,35 (1H, д, H-1') і 5,68 (1H, д, H-1'').

[0474]

Приклад 44. Синтез 4''-N-(2-аміноетил)-5-епіапраміцину (S1-g)

[Хімічна формула 75]



[0475]

Зазначену в заголовку сполуку (S1-g) [94,5 мг (51 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 3, з використанням 342 мг (0,32 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (S2-b) прикладу 43-(i) і 52 мг N-Вос-2-аміноацетальдегіду.

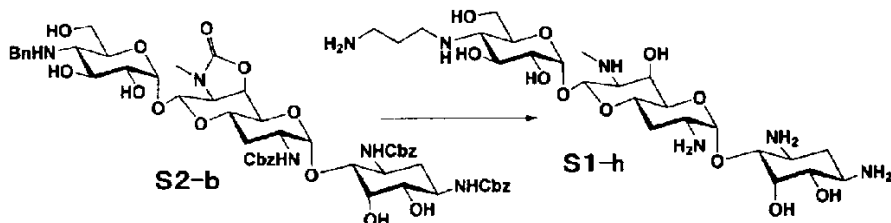
[0476]

МС (ESI)  $m/z$ : 583 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 3,02-3,14 (4H, м, 4''-NH<sub>2</sub>Et(β, α)), 4,57 (1H, м, H-5), 5,34 (1H, д, H-1') і 5,70 (1H, д, H-1'').

[0477]

5 Приклад 45. Синтез 4''-N-(3-амінопропіл)-5-епіапраміцину (S1-h)

[Хімічна формула 76]



[0478]

10 Зазначену в заголовку сполуку (S1-h) [87,1 мг (48 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 1-(v), з використанням 333 мг (0,31 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (S2-b) прикладу 43-(i) і 80 мг 3-[(бензилоксикарбоніл)аміно]-пропіональдегіду.

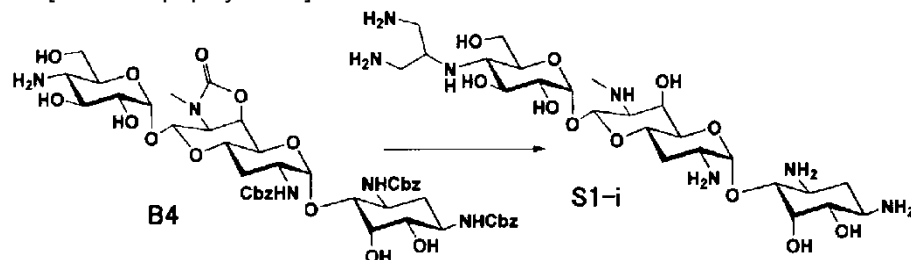
[0479]

15 МС (ESI)  $m/z$ : 597 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,98 [2H, м, 4''-NH<sub>2</sub>Pr(β)], 2,92-3,08 (5H, м, H-7' і 4''-NH<sub>2</sub>Pr(α, γ)), 4,65 (1H, м, H-5), 5,33 (1H, д, H-1') і 5,66 (1H, д, H-1'').

[0480]

15 Приклад 46. Синтез 4''-N-(1,3-діамінопропан-2-іл)-5-епіапраміцину (S1-i)

[Хімічна формула 77]



[0481]

20 Зазначену в заголовку сполуку (S1-i) [73,4 мг (54 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 1-(v), з використанням 250 мг (0,23 ммоль у вигляді солі ТФОК) зазначеної в заголовку сполуки (B4) прикладу 12-(v) і 90 мг 1,3-біс[(бензилоксикарбоніл)аміно]пропан-2-ону.

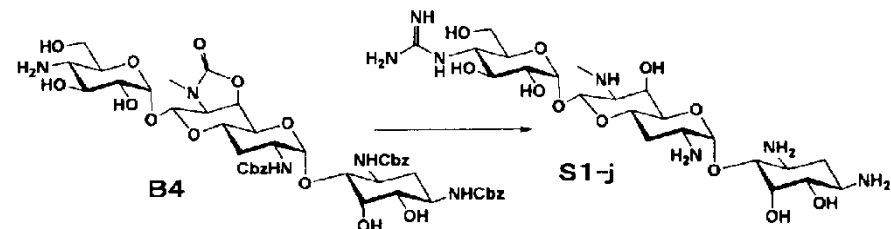
[0482]

25 МС (ESI)  $m/z$ : 596 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (ТФОК-сіль, 500 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 1,70 (1H, кв, J=12,5 Гц, H-2 акс), 2,03 (1H, кв, J=12 Гц, H-3'' акс), 2,36 (1H, дт, J=4,5, 4,5 і 12 Гц, H-3' екв), 2,43 (1H, дт, J=4,5, 4,5 і 12,5 Гц, H-2 екв), 2,65 (1H, т, J=10 Гц, H-4''), 2,73 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 3,29 (1H, дд, J=3 і 8,5 Гц, H-7''), 3,95 (1H, дд, J=2,5 і 11 Гц, H-4), 4,46 (1H, т, J=2,5 Гц, H-5 екв), 4,50 (1H, т, J=3 Гц, H-6'), 5,16 (1H, д, J=8,5 Гц, H-8') і 5,37 (2H, д, J=4 Гц, H-1' і H-1'').

[0483]

30 Приклад 47. Синтез 4''-дезаміно-5-епі-4''-гуанідиноапраміцину (S1-j)

[Хімічна формула 78]



[0484]

35 Зазначену в заголовку сполуку (S1-j) [65,8 мг (43 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 10, з використанням 285 мг (0,26 ммоль у вигляді солі ТФОК) зазначеної в заголовку сполуки (B4) прикладу 12-(v) і 273 мг реагенту Гудмана.

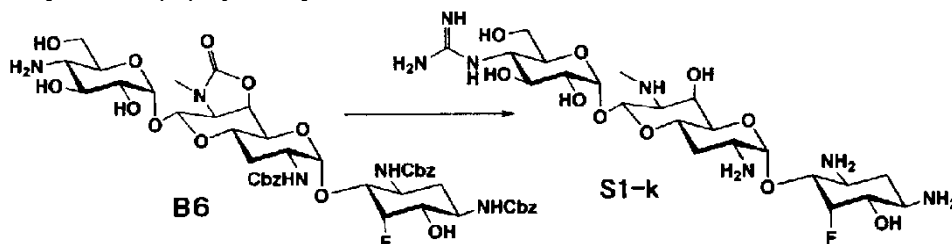
[0485]

МС (ESI)  $m/z$ : 550 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (ТФОК-сіль, 500 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 1,71 (1H, кв, J=12,5 Гц, H-2 акс), 2,05 (1H, кв, J=12 Гц, H-3'' акс), 2,38 (1H, дт, J=4,5, 4,5 і 12 Гц, H-3' екв), 2,46 (1H, дт, J=4,5,

4,5 і 12,5 Гц, Н-2 екв), 2,75 (3Н, с, NCH<sub>3</sub>), 3,31 (1Н, дд, J=3 і 8,5 Гц, Н-7'), 3,52 (1Н, т, J=10 Гц, Н-4''), 4,47 (1Н, злегка ушир. т, J=~2,5 Гц, Н-5), 4,51 (1Н, злегка ушир. т, J=~3 Гц, Н-6'), 5,19 (1Н, д, J=8,5 Гц, Н-8'), 5,39 (1Н, д, J=3,8 Гц, Н-1') і 5,45 (1Н, д, J=4 Гц, Н-1'').

[0486]

- 5 Приклад 48. Синтез 4''-дезаміно-5-дезоксі-5-епі-5-фтор-4''-гуанідиноапраміцину (S1-k)  
[Хімічна формула 79]



[0487]

- 10 Зазначену в заголовку сполуку (S1-k) [77,1 мг (45 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 10, з використанням 305 мг (0,32 ммоль у вигляді солі ТФОК) зазначеної в заголовку сполуки (B6) прикладу 13-(i) і 280 мг реагенту Гудмана.

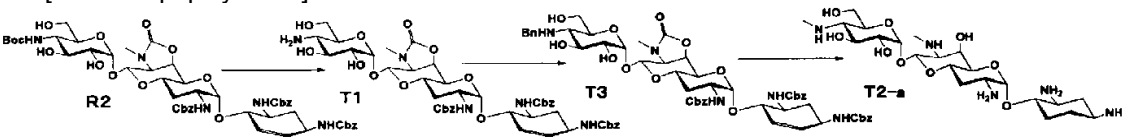
[0488]

- 15 МС (ESI) m/z: 552 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (ТФОК-сіль, 500 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 1,80 (1Н, кв, J=12,5 Гц, Н-2 акс), 2,05 (1Н, кв, J=12 Гц, Н-3' акс), 2,38 (1Н, дт, J=4,5, 4,5 і 12 Гц, Н-3' екв), 2,51 (1Н, дт, J=4,5, 4,5 і 12,5 Гц, Н-2 екв), 2,74 (3Н, с, NCH<sub>3</sub>), 3,32 (1Н, дд, J=2,5 і 8,5 Гц, Н-7'), 3,52 (1Н, т, J=10 Гц, Н-4''), 4,14 (1Н, ддд, J=~1,5, 11 і 26 Гц, Н-4), 4,52 (1Н, злегка ушир. т, J=~3 Гц, Н-6'), 5,35 (1Н, злегка ушир. дт, J=~2, ~2 і 52 Гц, Н-5), 5,19 (1Н, д, J=8,5 Гц, Н-8') і 5,43-5,57 (2Н, Н-1' і Н-1'').

[0489]

- 20 Приклад 49. Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,6-дидезоксі-5-еноапраміцину (T1), 4''-N-бензил-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,6-дидезоксі-5-еноапраміцину (T3) і 5,6-дидезокси-4''-N-метилапраміцину (T2-a)

[Хімічна формула 80]



[0490]

- 25 Приклад 49-(i). Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,6-дидезоксі-5-еноапраміцину (T1)

Зазначену в заголовку сполуку (T1) [2,58 г (94 % у вигляді солі ТФОК)] одержували способом, аналогічно прикладу 14-(vi), з використанням 3,50 г (2,6 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (R2) прикладу 36-(ii).

[0491]

МС (ESI) m/z: 956 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0492]

Приклад 49-(ii). Синтез 4''-N-бензил-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,6-дидезоксі-5-еноапраміцину (T3)

- 35 Зазначену в заголовку сполуку (T3) [1,38 г (92 %)] у вигляді безбарвної твердої речовини одержували способом, аналогічно прикладу 1-(iv), з використанням 1,46 г (1,3 ммоль у вигляді солі ТФОК) зазначеної в заголовку сполуки прикладу 49-(i).

[0493]

МС (ESI) m/z: 1046 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0494]

Приклад 49-(iii). Синтез 5,6-дидезокси-4''-N-метилапраміцину (T2-a)

Зазначену в заголовку сполуку (T2-a) [97,3 мг (62 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 1-(v), з використанням 310 мг (0,30 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (T3) прикладу 49-(ii) і 0,1 мл 37 % формаліну.

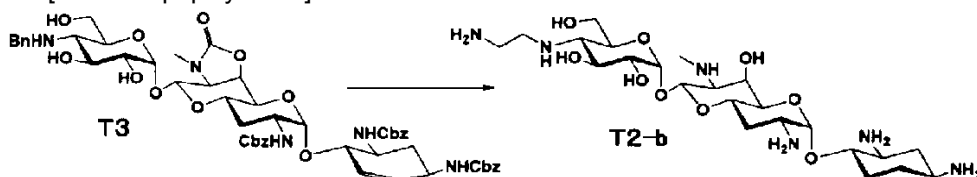
[0495]

45 МС (ESI) m/z: 522 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,42-1,67 (3Н, м, Н-2 акс, -6 акс і -5 акс), 2,25 (1Н, м, Н-6 екв), 2,41-2,52 (2Н, м, Н-3' екв і -5 екв), 2,75 (6Н, с, 4''-NMe і 7'-NMe), 5,32 (1Н, д, Н-1') і 5,71 (1Н, д, Н-1'').

[0496]

Приклад 50. Синтез 4"-N-(2-аміноетил)-5,6-дидезоксіапраміцину (T2-b)

[Хімічна формула 81]



5

[0497]

Зазначену в заголовку сполуку (T2-b) [96,5 мг (61 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 3, з використанням 300 мг (0,29 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (T3) прикладу 49-(ii) і 50 мг N-Вос-2-аміноацетальдегіду.

[0498]

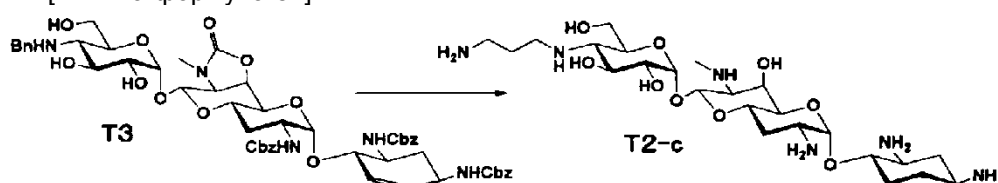
10 MC (ESI) m/z: 551 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,43-1,67 (3H, м, H-2 акс, -6 акс і -5 акс), 2,25 (1H, м, H-6 екв), 2,39-2,51 (2H, м, H-3' екв і -5 екв), 3,02-3,14 [4H, м, 4''-NH<sub>2</sub>Et(α, β)], 5,32 (1H, д, H-1') і 5,70 (1H, д, H-1'').

[0499]

Приклад 51. Синтез 4"-N-(3-амінопропіл)-5,6-дидезоксіапраміцину (T2-c)

[Хімічна формула 82]

15



[0500]

20 Зазначену в заголовку сполуку (T2-c) [88,2 мг (54 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 1-(v), з використанням 303 мг (0,29 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (T3) прикладу 49-(ii) і 80 мг 3-[(бензилоксикарбоніл)аміно]пропіональдегіду.

[0501]

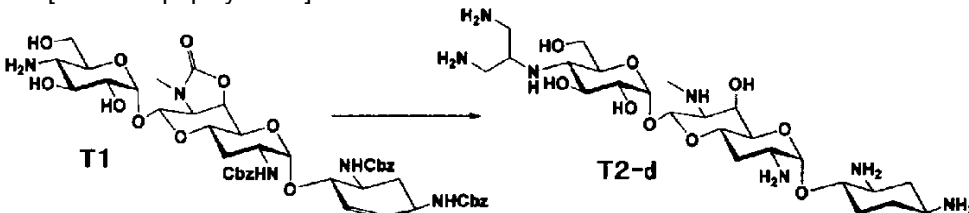
25 MC (ESI) m/z: 565 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,43-1,67 (3H, м, H-2 акс, -6 акс і -5 акс), 2,25 (1H, м, H-6 екв), 2,39-2,50 (2H, м, H-3' екв і H-5 екв), 2,92-3,08 [5H, м, H-7' і 4''-NH<sub>2</sub>Pr(α, γ)], 5,31 (1H, д, H-1') і 5,70 (1H, д, H-1'').

[0502]

Приклад 52. Синтез 4"-N-(1,3-діамінопропан-2-іл)-5,6-дидезоксіапраміцину (T2-d)

[Хімічна формула 83]

25



[0503]

30 Зазначену в заголовку сполуку (T2-d) [76,4 мг (47 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 1-(v), з використанням 301 мг (0,29 ммоль у вигляді солі ТФОК) зазначеної в заголовку сполуки (T3) прикладу 49-(i) і 100 мг 1,3-біс[(бензилоксикарбоніл)аміно]пропан-2-ону.

[0504]

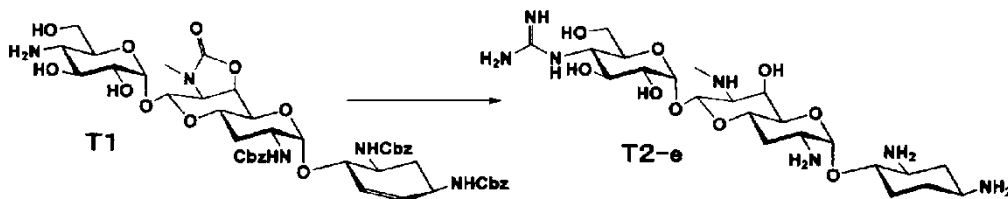
35 MC (ESI) m/z: 580 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (ТФОК-сіль, 500 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 1,33 (1H, злегка ушир. дкв, J=~3,5, ~12, ~12 і ~12 Гц, H-5 акс), 1,52 (1H, дкв, J=3, 13, 13 і 13 Гц, H-6 акс), 1,72 (1H, кв, J=12 Гц, H-2 акс), 2,00 (1H, кв, J=12 Гц, H-3' акс), 2,15 (1H, м, H-6 екв), 2,34 (1H, дт, J=4, 4 і 12 Гц, H-3' екв), 2,42 (2H, м, H-2 екв і H-5 екв), 2,67 (1H, т, J=10 Гц, H-4''), 2,75 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 3,34 (1H, дд, J=3 і 8,5 Гц, H-7'), 4,54 (1H, т, J=3 Гц, H-6'), 5,16 (1H, д, J=8,5 Гц, H-8'), 5,34 (1H, д, J=4 Гц, H-1') і 5,38 (1H, д, J=4 Гц, H-1'').

[0505]

Приклад 53. Синтез 4"-дезаміно-5,6-дидезокси-4"-гуанідиноапраміцину (T2-e)

40

[Хімічна формула 84]



[0506]

Зазначену в заголовку сполуку (T2-e) [61,3 мг (43 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 10, з використанням 275 мг (0,26 ммоль у вигляді солі ТФОК) зазначеної в заголовку сполуки (T3) прикладу 49-(i) і 270 мг реагенту Гудмана.

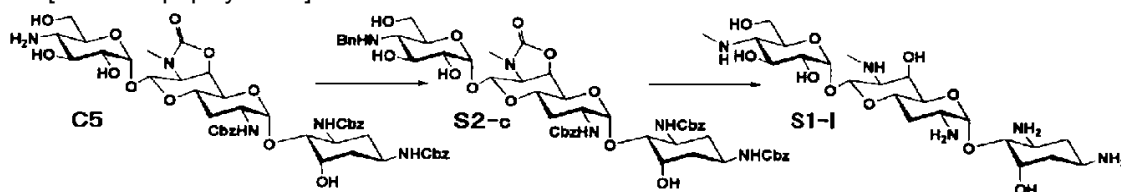
[0507]

МС (ESI)  $m/z$ : 550 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0508]

Приклад 54. Синтез 4''-N-бензил-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-6-дезоксі-5-епіапраміцину (S2-c) і 6-дезоксі-5-епі-4''-N-метилапраміцину (S1-l)

[Хімічна формула 85]



[0509]

Приклад 54-(i). Синтез 4''-N-бензил-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-6-дезоксі-5-епіапраміцину (S2-c)

Зазначену в заголовку сполуку (S2-c) [1,63 г (92 %)] у вигляді безбарвної твердої речовини одержували способом, аналогічно прикладу 1-(iv), з використанням 1,78 г (1,7 ммоль у вигляді солі ТФОК) зазначеної в заголовку сполуки (C5) прикладу 14-(iv).

[0510]

МС (ESI)  $m/z$ : 1064 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

[0511]

Приклад 54-(ii). Синтез 6-дезоксі-5-епі-4''-N-метилапраміцину (S1-l)

Зазначену в заголовку сполуку (S1-l) [105 мг (67 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 1-(v), з використанням 300 мг (0,29 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (S2-c) прикладу 54-(i) і 0,1 мл 37 % формаліну.

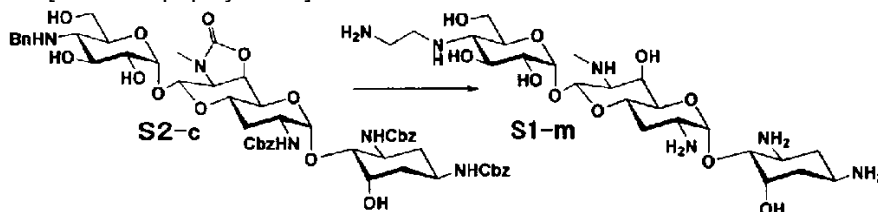
[0512]

МС (ESI)  $m/z$ : 538 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,72 (1H, ддд, H-6 акс), 2,35-2,43 (2H, м, H-2 екв і H-6 екв), 2,75 (6H, с, 4''-NMe і 7'-NMe), 4,67 (1H, м, H-5), 5,34 (1H, д, H-1') і 5,70 (1H, д, H-1'').

[0513]

Приклад 55. Синтез 6-дезоксі-4''-N-(2-аміноетил)-5-епіапраміцину (S1-m)

[Хімічна формула 86]



[0514]

Зазначену в заголовку сполуку (S1-m) [87,0 мг (53 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 3, з використанням 302 мг (0,29 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (S2-c) прикладу 54-(i) і 52 мг N-Вос-2-аміноацетальдегіду.

[0515]

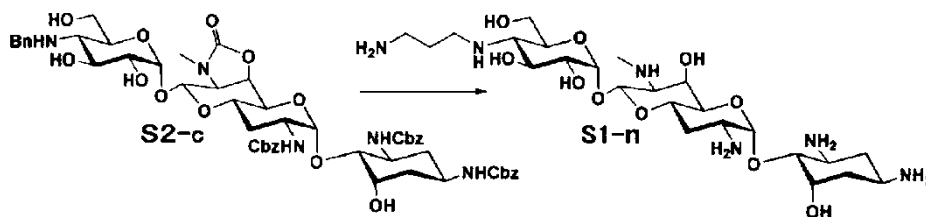
МС (ESI)  $m/z$ : 566 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,70 (1H, ддд, H-6 акс), 2,32-2,41 (2H, м, H-2 екв і H-6 екв), 3,02-3,14 [4H, м, 4''-NH<sub>2</sub>Et(α, β)], 4,62-4,68 (2H, м, H-6' і H-5), 5,24 (1H, д, H-8'), 5,32 (1H, д, H-1'), 5,68 (1H, д, H-1'').



[0516]

Приклад 56. Синтез 6-дезоксі-4''-N-(3-амінопропіл)-5-епіапраміцину (S1-n)

[Хімічна формула 87]



5 [0517]

Зазначену в заголовку сполуку (S1-n) [79,1 мг (47 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 1-(v), з використанням 303 мг (0,29 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (S2-c) прикладу 54-(i) і 83 мг 3-[(бензилоксикарбоніл)аміно]-пропіональдегіду.

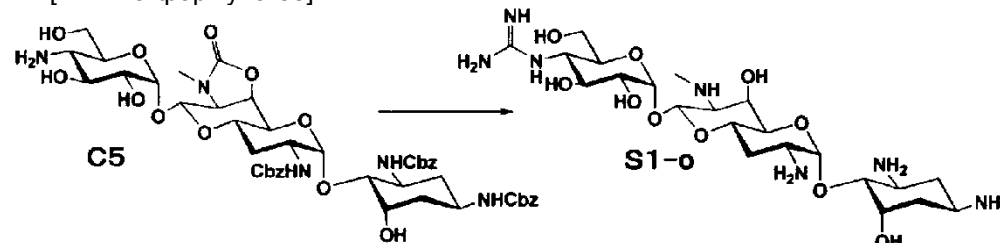
[0518]

10 МС (ESI)  $m/z$ : 581 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,68 (1H, ддд, H-6 акс), 1,92-1,98 (2H, м, 4''-NH<sub>2</sub>Pr(β)), 2,31-2,40 (2H, м, H-2 екв і -6 екв), 2,92-3,08 (5H, м, H-7' і 4''-NH<sub>2</sub>Pr(α, γ)), 4,65 (1H, м, H-5), 5,30 (1H, д, H-1') і 5,66 (1H, д, H-1'').

[0519]

Приклад 57. Синтез 4''-дезаміно-6-дезоксі-5-епі-4''-гуанідиноапраміцину (S1-o)

15 [Хімічна формула 88]



[0520]

20 Зазначену в заголовку сполуку (S1-o) [67,5 мг (46 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 10, з використанням 285 мг (0,26 ммоль у вигляді солі ТФОК) зазначеної в заголовку сполуки (C5) прикладу 14-(vi) і 273 мг реагенту Гудмана.

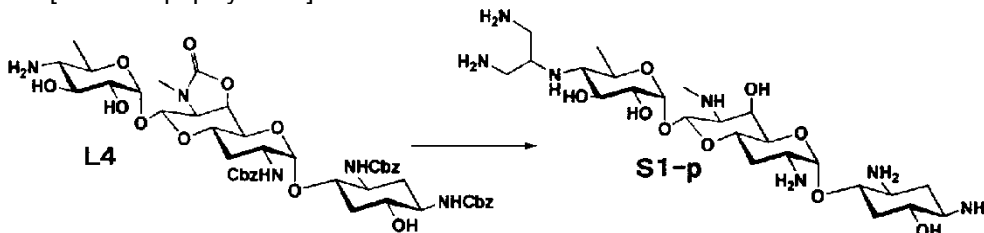
[0521]

25 МС (ESI)  $m/z$ : 566 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,74 (1H, ддд, H-6 акс), 2,36-2,42 (2H, м, H-2 екв і -6 екв), 4,68 (1H, м, H-5), 5,35 (1H, д, H-1') і 5,75 (1H, д, H-1''), <sup>13</sup>C-ЯМР (25% ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 125 МГц): δ 158,3 (C=NH).

[0522]

Приклад 58. Синтез 4''-N-(1,3-діамінопропан-2-іл)-5,6''-дидезоксіяпраміцину (S1-p)

[Хімічна формула 89]



[0523]

30 Зазначену в заголовку сполуку (S1-p) [18,1 мг (39 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 1-(v), з використанням 83,9 мг (0,081 ммоль у вигляді солі ТФОК) зазначеної в заголовку сполуки (L4) прикладу 26-(iv) і 57 мг 1,3-біс[(бензилоксикарбоніл)аміно]пропан-2-ону.

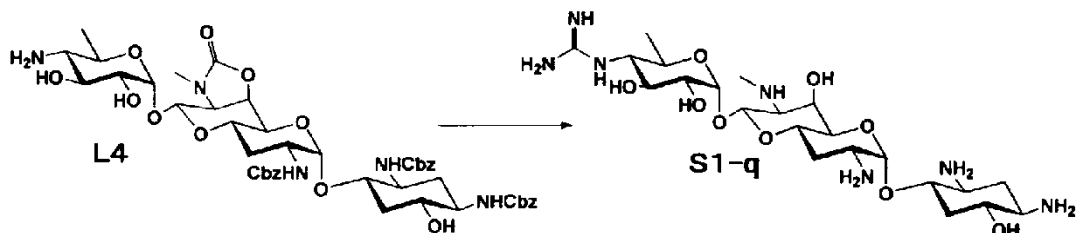
[0524]

35 МС (ESI)  $m/z$ : 580 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (DCI-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,22 (3H, д, J=6 Гц, CH<sub>3</sub>-6''), 1,45 (1H, кв, J=12 Гц, H-5 акс), 1,75 (1H, кв, J=12,5 Гц, H-2 акс), 2,00 (1H, кв, J=12 Гц, H-3' акс), 2,38 (1H, т, J=10 Гц, H-4''), 2,45 (1H, дт, J=4, 4 і 12,5 Гц, H-2 екв), 2,67 (1H, дт, J=4,5, 4,5 і 12 Гц, H-5 екв), 2,75 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 3,34 (1H, дд, J=2,5 і 8,5 Гц, H-7'), 4,55 (1H, т, J=2,5 Гц, H-6'), 5,13 (1H, д, J=8,5 Гц, H-8'), 5,32 (1H, д, J=4 Гц, H-1'') і 5,35 (1H, д, J=3,8 Гц, H-1').

[0525]

40 Приклад 59. Синтез 4''-дезаміно-5,6''-дидезокси-4''-гуанідиноапраміцину (S1-q)

[Хімічна формула 90]



[0526]

Зазначену в заголовку сполуку (S1-q) [12,2 мг (23 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 10, з використанням 100 мг (0,095 ммоль у вигляді солі ТФОК) зазначеної в заголовку сполуки (L4) прикладу 26-(iv) і 81,8 мг реагенту Гудмана.

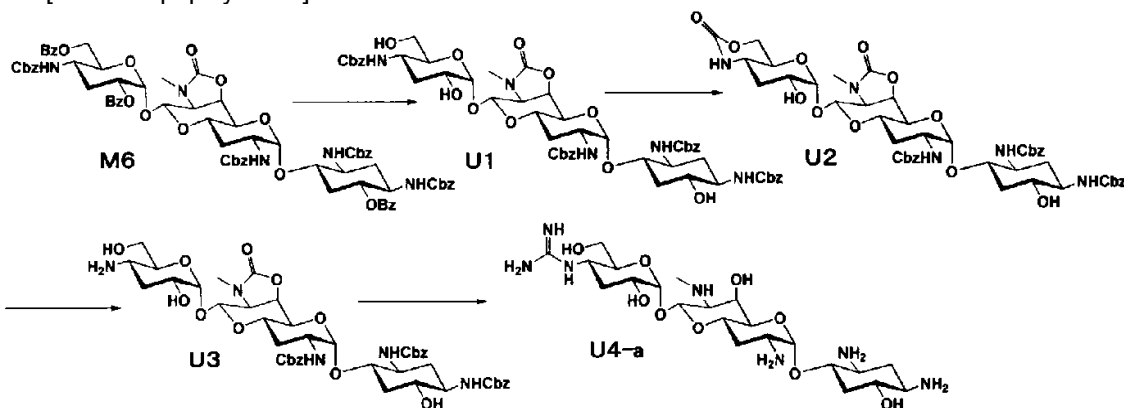
[0527]

МС (ESI)  $m/z$ : 550 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (DCI-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,21 (3H, д, H-6"), 1,78 (1H, кв, H-5 акс), 2,45 (1H, ддд, H-5 екв), 5,35 (1H, д, H-1') і 5,38 (1H, д, H-1"), <sup>13</sup>C-ЯМР (DCI-D<sub>2</sub>O, 125 МГц): δ 157,41 (C=NH).

[0528]

Приклад 60. Синтез 1,3,2',4"-тетракіс-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,3"-дидезоксіапраміцину (U1), 1,3,2'-три-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-4"-N,6"-О-карбоніл-5,3"-дидезоксіапраміцину (U2), 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,3"-дидезоксіапраміцину (U3) і 4"-дезаміно-5,3"-дидезокси-4"-гуанідиноапраміцину (U4-a)

[Хімічна формула 91]



[0529]

Приклад 60-(i). Синтез 1,3,2',4"-тетракіс-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,3"-дидезоксіапраміцину (U1)

Зазначену в заголовку сполуку (U1) [1,09 г (97 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 14-(v), з використанням 1,45 г (1,05 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (M6) прикладу 27-(vii).

[0530]

МС (ESI)  $m/z$ : 1092 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

[0531]

Приклад 60-(ii). Синтез 1,3,2'-три-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-4"-N,6"-О-карбоніл-5,3"-дидезоксіапраміцину (U2)

Зазначену в заголовку сполуку (U2) [866 мг (96 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 1-(ii), з використанням 1,00 г (0,94 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (U1) прикладу 60-(i) і 45 мг NaH.

[0532]

МС (ESI)  $m/z$ : 984 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

[0533]

Приклад 60-(iii). Синтез 1,3,2'-три-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-5,3"-дидезоксіапраміцину (U3)

Зазначену в заголовку сполуку (U3) [713 мг (92 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 1-(iii), з використанням 801 мг (0,83 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (U2) прикладу 60-(ii).

[0534]

МС (ESI)  $m/z$ : 958 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0535]

Приклад 60-(iv). Синтез 4''-дезаміно-5,3''-дидезокси-4''-гуанідиноапраміцину (U4-a)

5 Зазначену в заголовку сполуку (U4-a) [174 мг (45 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 10, з використанням 735 мг (0,70 ммоль у вигляді солі ТФОК) зазначеної в заголовку сполуки (U3) прикладу 60-(iii) і 550 мг реагенту Гудмана.

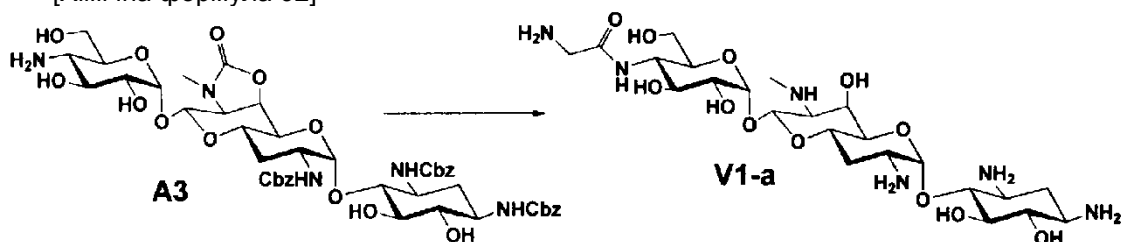
[0536]

10 МС (ESI)  $m/z$ : 550 (M+Na)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (ТФОК-сіль, 500 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 1,46 (1H, кв, J=12 Гц, H-5 акс), 1,73 (1H, кв, J=12,5 Гц, H-2 акс), 1,84 (1H, кв, J=12 Гц, H-3'' акс), 2,00 (1H, кв, J=12 Гц, H-3' акс), 2,15 (1H, дт, J=4, 4 і 12 Гц, H-3'' екв), 2,36 (1H, дт, J=4,5, 4,5 і 12 Гц, H-3' екв), 2,46 (1H, дт, J=4, 4 і 12,5 Гц, H-2 екв), 2,67 (1H, дт, J=4,5, 4,5 і 12 Гц, H-5 екв), 2,77 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 3,32 (1H, дд, J=3 і 8,5 Гц, H-7'), 4,52 (1H, злегка ушир. т, J=~2,5 Гц, H-6'), 5,22 (1H, д, J=8,5 Гц, H-8'), 5,33 (1H, д, J=4 Гц, H-1'') і 5,35 (1H, д, J=3,8 Гц, H-1').

[0537]

Приклад 61. Синтез 4''-N-гліцилапраміцину (V1-a)

[Хімічна формула 92]



[0538]

20 Розчин, одержаний додаванням 0,16 мл триетиламіну й 122 мг N-гідроксисукцинімідного ефіру N-(трет-бутоксикарбоніл)гліцину до розчину 300 мг (0,31 ммоль) сполуки, представленої формулою (A3), розчиненої в 2 мл ДМФА, піддавали взаємодії при кімнатній температурі протягом 8 годин. Після завершення реакції, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску й розчиняли в 1-бутанолі з наступним промиванням водою. Після чого, органічний шар концентрували при зниженому тиску, концентрований органічний шар обробляли способом, аналогічно прикладу 10, що давало 131 мг (71 %) зазначеної в заголовку сполуки (V1-a).

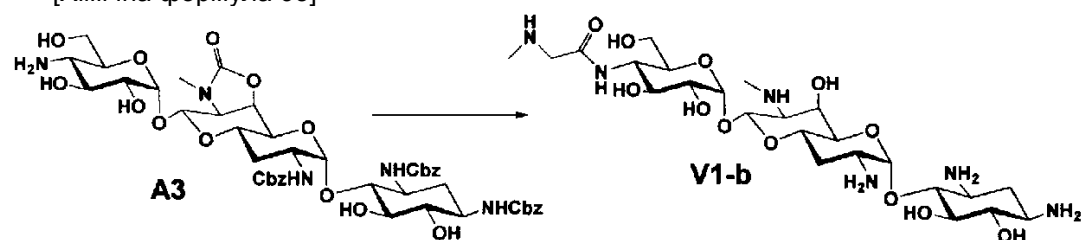
[0539]

30 МС (ESI)  $m/z$ : 597 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,58 (1H, кв, H-2 акс), 2,03 (1H, кв, J=12 Гц, H-3' акс), 2,34 (1H, дт, H-3' екв), 2,50 (1H, дт, H-2 екв), 2,75 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 3,62 (2H, с, CH<sub>2</sub> (гліцил)), 5,28 (1H, д, H-8'), 5,50 (1H, д, H-1') і 5,75 (1H, д, H-1'').

[0540]

Приклад 62. Синтез 4''-N-саркозилапраміцину (V1-b)

[Хімічна формула 93]



35

[0541]

Зазначену в заголовку сполуку (V1-b) [125 мг (66 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 61, з використанням 300 мг (0,31 ммоль) сполуки, представленої формулою (A3), і 122 мг N-гідроксисукцинімідного ефіру N-(трет-бутоксикарбоніл)-саркозину.

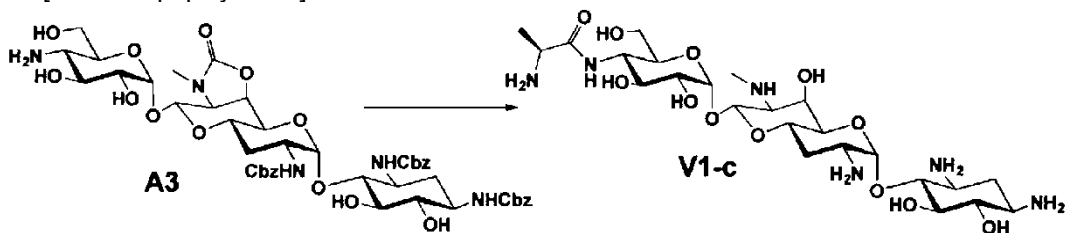
[0542]

40 МС (ESI)  $m/z$ : 611 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,58 (1H, кв, H-2 акс), 2,05 (1H, кв, H-3' акс), 2,33 (1H, дт, H-3' екв), 2,51 (1H, дт, J=4, 4 і 12,5 Гц, H-2 екв), 2,75 (3H, с, 7'-NCH<sub>3</sub>), 2,65 (3H, с, NCH<sub>3</sub>(саркозил)), 3,60 і 3,64 (кожний 1H, кожний д, CH<sub>2</sub>(саркозил)), 5,29 (1H, д, H-8'), 5,52 (1H, д, H-1') і 5,76 (1H, д, H-1'').

[0543]

45 Приклад 63. Синтез 4''-N-(L-аланіл)апраміцину (V1-c)

[Хімічна формула 94]



[0544]

Зазначену в заголовку сполуку (V1-c) [121 мг (64 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 61, з використанням 300 мг (0,31 ммоль) сполуки, представленої формулою (A3), і 125 мг N-гідроксисукцинімідного ефіру N-(трет-бутоксикарбоніл)-L-аланіну.

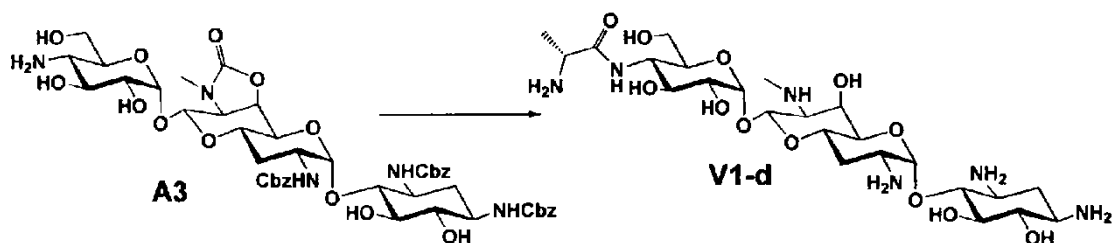
[0545]

MC (ESI) m/z: 611 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,58 (1H, кв, H-2 акс), 1,65 (3H, д, C-CH<sub>3</sub>(аланіл)), 2,04 (1H, кв, H-3' акс), 2,35 (1H, дт, H-3' екв), 2,50 (1H, дт, H-2 екв), 2,76 (3H, с, 7'-NCH<sub>3</sub>), 3,83-3,89 (1H, м, CH(аланіл)), 5,27 (1H, д, H-8'), 5,50 (1H, д, H-1') і 5,75 (1H, д, H-1'').

[0546]

Приклад 64. Синтез 4''-N-(D-аланіл)апраміцину (V1-d)

[Хімічна формула 95]



[0547]

Зазначену в заголовку сполуку (V1-d) [115 мг (61 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 61, з використанням 300 мг (0,31 ммоль) сполуки, представленої формулою (A3), і 125 мг N-гідроксисукцинімідного ефіру N-(трет-бутоксикарбоніл)-D-аланіну.

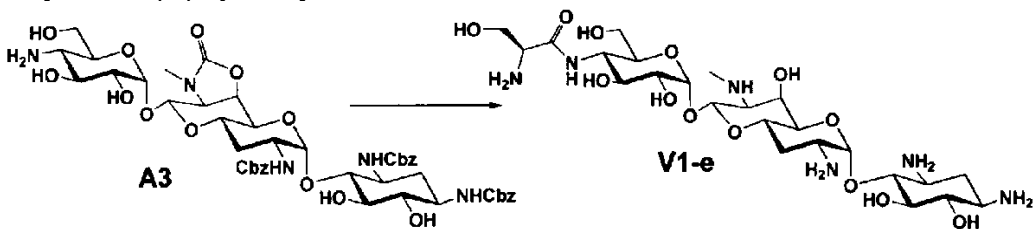
[0548]

MC (ESI) m/z: 611 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,58 (1H, кв, H-2 акс), 1,65 (3H, д, Me(аланіл)), 2,04 (1H, кв, H-3' акс), 2,35 (1H, дт, H-3' екв), 2,50 (1H, дт, H-2 екв), 2,76 (3H, с, 7'-NCH<sub>3</sub>), 3,83-3,89 (1H, м, CH(аланіл)), 5,27 (1H, д, H-8'), 5,50 (1H, д, H-1') і 5,75 (1H, д, H-1'').

[0549]

Приклад 65. Синтез 4''-N-(L-серил)апраміцину (V1-e)

[Хімічна формула 96]



[0550]

Зазначену в заголовку сполуку (V1-e) [128 мг (66 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 61, з використанням 300 мг (0,31 ммоль) сполуки, представленої формулою (A3), і 138 мг N-гідроксисукцинімідного ефіру N-(трет-бутоксикарбоніл)-L-серину.

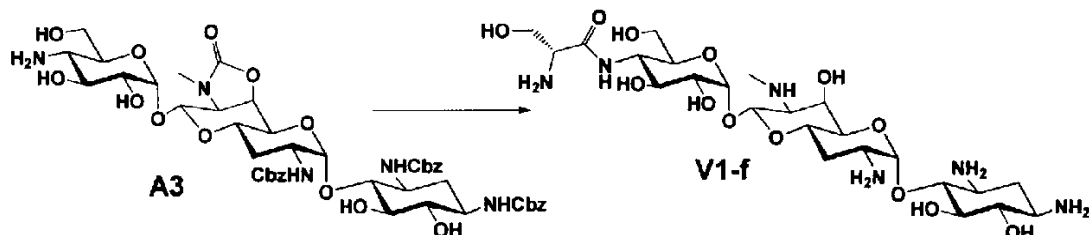
[0551]

MC (ESI) m/z: 627 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,58 (1H, кв, H-2 акс), 2,03 (1H, кв, H-3' акс), 2,35 (1H, дт, H-3' екв), 2,50 (1H, дт, H-2 екв), 2,75 (3H, с, 7'-NCH<sub>3</sub>), 4,13-4,20 (2H, м, CH<sub>2</sub>(серил)), 4,30 (1H, т, CH(серил)), 5,28 (1H, д, H-8'), 5,50 (1H, д, H-1') і 5,76 (1H, д, H-1'').

[0552]

Приклад 66. Синтез 4''-N-(D-серил)апраміцину (V1-f)

[Хімічна формула 97]



[0553]

Зазначену в заголовку сполуку (V1-f) [122 мг (63 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 61, з використанням 300 мг (0,31 ммоль) сполуки, представленої формулою (A3), і 138 мг N-гідроксисукцинімідного ефіру N-(трет-бутоксикарбоніл)-D-серину.

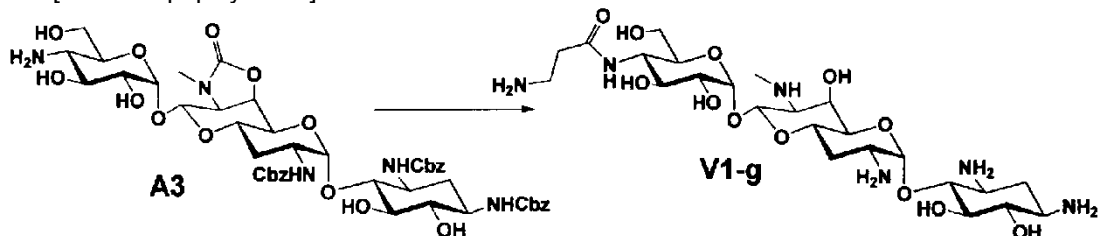
[0554]

МС (ESI)  $m/z$ : 627 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,57 (1H, кв, H-2 акс), 2,03 (1H, кв, H-3' акс), 2,34 (1H, дт, H-3' екв), 2,50 (1H, дт, H-2 екв), 2,76 (3H, с, 7'-NCH<sub>3</sub>), 4,13-4,20 (2H, м, CH<sub>2</sub>(серил)), 4,30 (1H, т, CH(серил)), 5,28 (1H, д, H-8'), 5,50 (1H, д, H-1') і 5,76 (1H, д, H-1'').

[0555]

Приклад 67. Синтез 4''-N-(β-аланіл)апраміцину (V1-g)

[Хімічна формула 98]



[0556]

Зазначену в заголовку сполуку (V1-g) [120 мг (63 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 61, з використанням 300 мг (0,31 ммоль) сполуки, представленої формулою (A3), і 125 мг N-гідроксисукцинімідного ефіру N-(трет-бутоксикарбоніл)-β-аланіну.

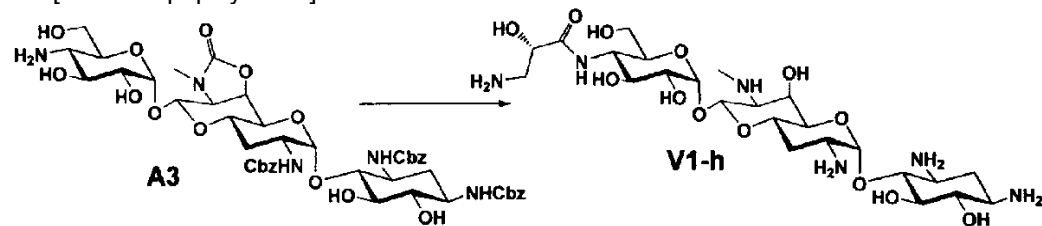
[0557]

МС (ESI)  $m/z$ : 611 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,58 (1H, кв, H-2 акс), 2,03 (1H, кв, H-3' акс), 2,35 (1H, дт, H-3' екв), 2,50 (1H, дт, H-2 екв), 2,65 (2H, т, CH<sub>2</sub>(β-аланіл)), 2,75 (3H, с, 7'-NCH<sub>3</sub>), 3,17 (2H, т, CH<sub>2</sub>(β-аланіл)), 5,28 (1H, д, H-8'), 5,50 (1H, д, H-1') і 5,75 (1H, д, H-1'').

[0558]

Приклад 68. Синтез 4''-N-(L-іzosерил)апраміцину (V1-h)

[Хімічна формула 99]



[0559]

Зазначену в заголовку сполуку (V1-h) [105 мг (54 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 61, з використанням 300 мг (0,31 ммоль) сполуки, представленої формулою (A3), і 158 мг N-гідроксисукцинімідного ефіру N-(п-метоксикарбоніл)-L-іzosерину.

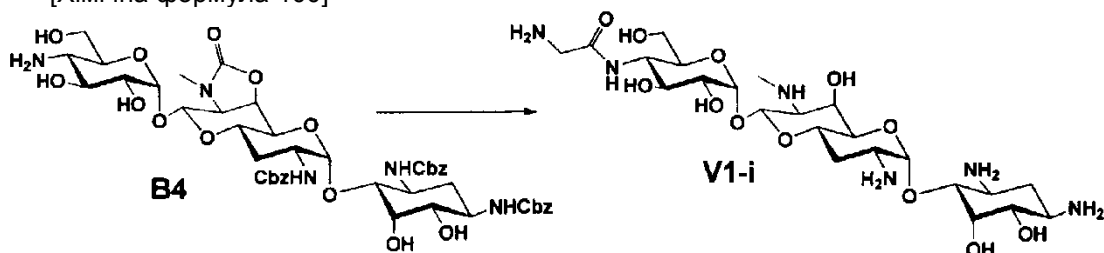
[0560]

МС (ESI)  $m/z$ : 627 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,57 (1H, кв, H-2 акс), 2,03 (1H, кв, H-3' акс), 2,35 (1H, дт, H-3' екв), 2,50 (1H, дт, H-2 екв), 2,75 (3H, с, 7'-NCH<sub>3</sub>), 3,20 (1H, дд, CH<sub>2</sub>(іzosерил)), 3,33 (1H, дд, CH<sub>2</sub>(іzosерил)), 4,55 (1H, т, CH(іzosерил)), 5,27 (1H, д, H-8'), 5,52 (1H, д, H-1') і 5,76 (1H, д, H-1'').

[0561]

Приклад 69. Синтез 5-епі-4''-N-гліцилапраміцину (V1-i)

[Хімічна формула 100]



[0562]

Зазначену в заголовку сполуку (**V1-i**) [76,1 мг (64 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 61, з використанням 200 мг (0,20 ммоль) сполуки, представленої формулою (**B4**), і 88,2 мг N-гідроксисукцинімідного ефіру N-(трет-бутоксикарбоніл)гліцину.

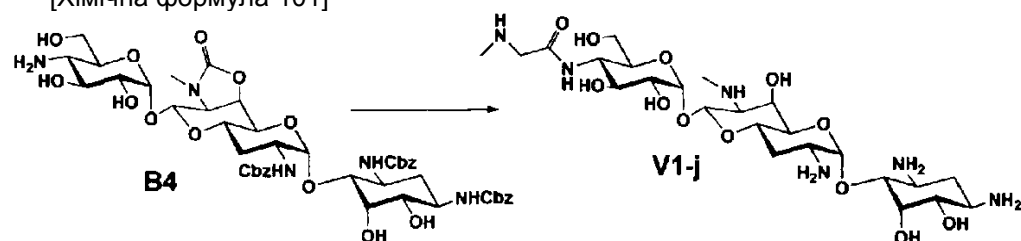
[0563]

МС (ESI)  $m/z$ : 597 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,35 (1H, кв, H-2 акс), 1,99 (1H, кв, H-3' акс), 2,25 (1H, дт, H-3' екв), 2,34 (1H, дт, H-2 екв), 2,64 (3H, с, 7'-NCH<sub>3</sub>), 3,63 (2H, с, CH<sub>2</sub>(гліцил)), 4,53 (1H, т, H-5), 5,18 (1H, H-8'), 5,25 (1H, д, H-1') і 5,67 (1H, д, H-1'').

[0564]

Приклад 70. Синтез 5-епі-4"-N-саркозилапраміцину (**V1-j**)

[Хімічна формула 101]



[0565]

Зазначену в заголовку сполуку (**V1-j**) [81,5 мг (65 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 61, з використанням 200 мг (0,20 ммоль) сполуки, представленої формулою (**B4**), і 95,2 мг N-гідроксисукцинімідного ефіру N-(трет-бутоксикарбоніл)-саркозину.

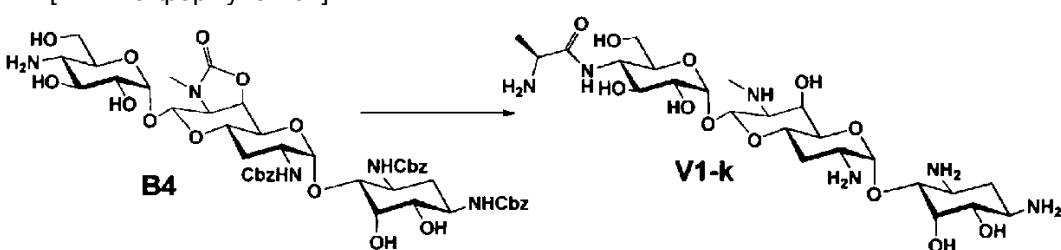
[0566]

МС (ESI)  $m/z$ : 611 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,40 (1H, кв, H-2 акс), 2,04 (1H, кв, H-3' акс), 2,30 (1H, дт, H-3' екв), 2,43 (1H, дт, H-2 екв), 2,64 (3H, с, 7'-NCH<sub>3</sub>), 2,70 (3H, с, NCH<sub>3</sub>(саркозил)), 3,57 і 3,62 (кожний 1H, кожний д, CH<sub>2</sub>(саркозил)), 4,56 (1H, т, H-5), 5,22 (1H, д, J=8,5 Гц, H-8'), 5,32 (1H, д, H-1') і 5,69 (1H, д, H-1'').

[0567]

Приклад 71. Синтез 4"-N-(L-аланіл)-5-епіапраміцину (**V1-k**)

[Хімічна формула 102]



[0568]

Зазначену в заголовку сполуку (**V1-k**) [121 мг (64 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 61, з використанням 200 мг (0,20 ммоль) сполуки, представленої формулою (**B4**), і 96,3 мг N-гідроксисукцинімідного ефіру N-(трет-бутоксикарбоніл)-L-аланіну.

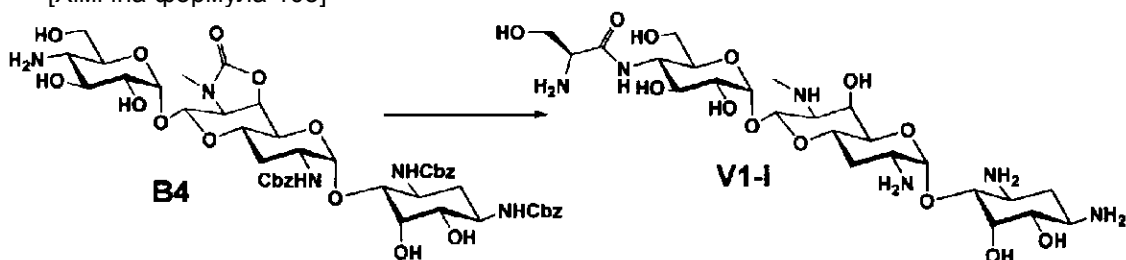
[0569]

МС (ESI)  $m/z$ : 611 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,39 (1H, кв, H-2 акс), 1,65 (3H, д, CH<sub>3</sub>(аланіл)), 2,03 (1H, кв, H-3' акс), 2,31 (1H, дт, H-3' екв), 2,43 (1H, дт, H-2 екв), 2,65 (3H, с, 7'-NCH<sub>3</sub>), 3,85-3,90 (1H, м, CH(аланіл)), 4,53 (1H, т, H-5), 5,21 (1H, д, H-8'), 5,31 (1H, д, H-1') і 5,67 (1H, д, H-1'').

[0570]

Приклад 72. Синтез 5-епі-4"-N-(L-серил)апраміцину (**V1-l**)

[Хімічна формула 103]



[0571]

Зазначену в заголовку сполуку (V1-l) [83,4 мг (65 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 61, з використанням 200 мг (0,31 ммоль) сполуки, представленої формулою (B4), і 92,0 мг N-гідроксисукцинімідного ефіру N-(трет-бутоксикарбоніл)-L-серину.

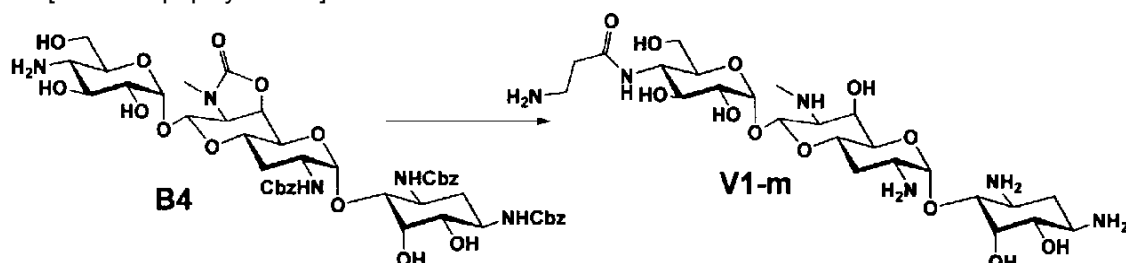
[0572]

МС (ESI)  $m/z$ : 627 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,39 (1H, кв, H-2 акс), 2,03 (1H, кв, H-3' акс), 2,31 (1H, дт, H-3' екв), 2,43 (1H, дт, H-2 екв), 2,65 (3H, с, 7'-NCH<sub>3</sub>), 4,13-4,20 (2H, м, CH<sub>2</sub>(серил)), 4,30 (1H, т, CH(серил)), 4,55 (1H, т, H-5), 5,21 (1H, д, H-8'), 5,30 (1H, д, H-1') і 5,68 (1H, д, H-1'').

[0573]

Приклад 73. Синтез 4"-N-(β-аланіл)-5-епіапраміцину (V1-m)

[Хімічна формула 104]



[0574]

Зазначену в заголовку сполуку (V1-m) [79,6 мг (65 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 61, з використанням 200 мг (0,20 ммоль) сполуки, представленої формулою (B4), і 95,5 мг N-гідроксисукцинімідного ефіру N-(трет-бутоксикарбоніл)-β-аланіну.

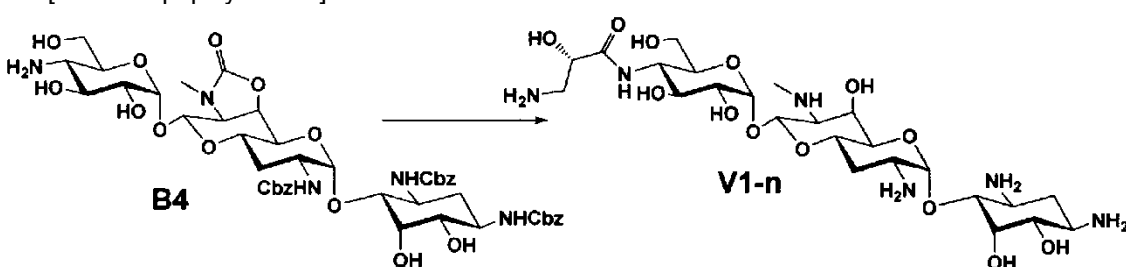
[0575]

МС (ESI)  $m/z$ : 611 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,35 (1H, кв, H-2 акс), 1,99 (1H, кв, H-3' акс), 2,25 (1H, дт, H-3' екв), 2,38 (1H, дт, H-2 екв), 2,64 (3H, с, 7'-NCH<sub>3</sub>), 2,67 (2H, т, CH<sub>2</sub>(β-аланіл)), 3,15 (2H, т, CH<sub>2</sub>(β-аланіл)), 5,16 (1H, д, H-8'), 4,50 (1H, т, H-5), 5,25 (1H, д, H-1') і 5,63 (1H, д, H-1'').

[0576]

Приклад 74. Синтез 5-епі-4"-N-(L-іzosерил)апраміцину (V1-n)

[Хімічна формула 105]



[0577]

Зазначену в заголовку сполуку (V1-n) [77,5 мг (62 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 61, з використанням 200 мг (0,20 ммоль) сполуки, представленої формулою (B4), і 105 мг N-гідроксисукцинімідного ефіру N-(п-метоксибензилоксикарбоніл)-L-іzosерину.

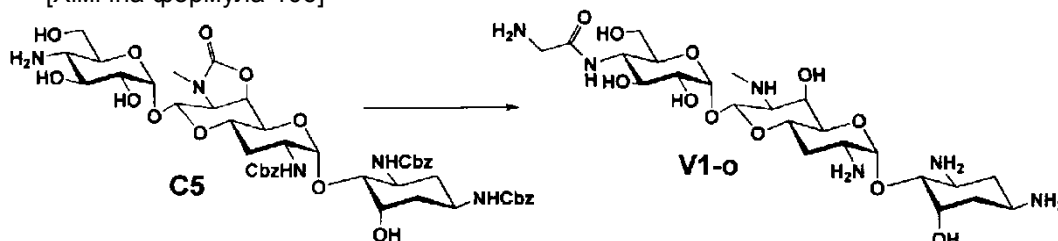
[0578]

МС (ESI)  $m/z$ : 627 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,34 (1H, кв, H-2 акс), 1,98 (1H, кв, H-3' акс), 2,24 (1H, дт, H-3' екв), 2,37 (1H, дт, H-2 екв), 2,61 (3H, с, 7'-NCH<sub>3</sub>), 3,08 (1H, дд, CH<sub>2</sub>(іzosерил)), 3,33 (1H, дд, CH<sub>2</sub>(іzosерил)), 4,43 (1H, т, CH(іzosерил)), 4,51 (1H, т, H-5), 5,15 (1H, д, H-8'), 5,24 (1H, д, H-1') і 5,65 (1H, д, H-1'').

[0579]

Приклад 75. Синтез 6-дезоксі-5-епі-4"-N-гліцилапраміцину (V1-o)

[Хімічна формула 106]



5 [0580]

Зазначену в заголовку сполуку (V1-o) [77,5 мг (74 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 61, з використанням 170 мг (0,18 ммоль) сполуки, представленої формулою (C5), і 79,4 мг N-гідроксисукцинімідного ефіру N-(трет-бутоксикарбоніл)гліцину.

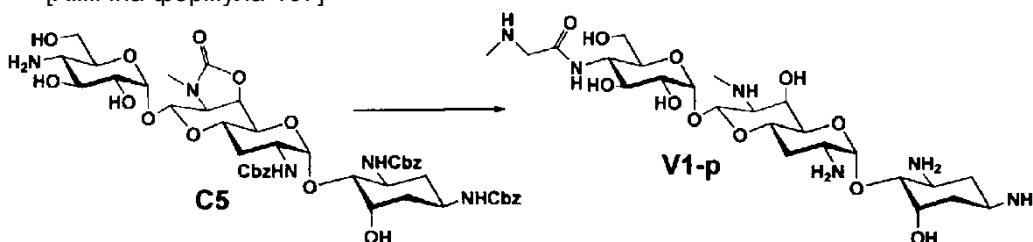
[0581]

10 MC (ESI) m/z: 581 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,48 (1H, кв, H-2 акс), 1,72 (1H, кв, H-6 акс), 2,07 (1H, кв, H-3' акс), 2,37 (1H, дт, H-3' екв), 2,40 (1H, дт, H-6 екв), 2,48 (1H, дт, H-2 екв), 2,63 (3H, с, 7'-NCH<sub>3</sub>), 3,72 (2H, с, CH<sub>2</sub>(гліцил)), 4,69 (1H, дд, H-5), 5,26 (1H, д, H-8'), 5,35 (1H, д, H-1') і 5,74 (1H, д, H-1'').

[0582]

15 Приклад 76. Синтез 6-дезоксі-5-епі-4"-N-саркозилапраміцину (V1-p)

[Хімічна формула 107]



[0583]

20 Зазначену в заголовку сполуку (V1-p) [70,6 мг (66 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 61, з використанням 170 мг (0,18 ммоль) сполуки, представленої формулою (C5), і 85,5 мг N-гідроксисукцинімідного ефіру N-(трет-бутоксикарбоніл)-саркозину.

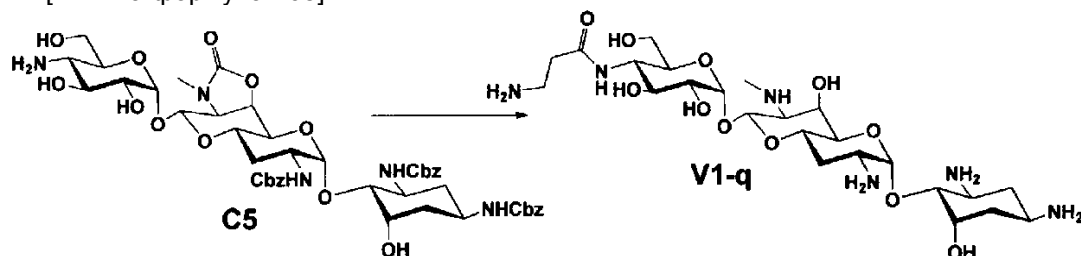
[0584]

25 MC (ESI) m/z: 611 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,48 (1H, кв, H-2 акс), 1,72 (1H, кв, H-6 акс), 2,08 (1H, кв, H-3' акс), 2,37 (1H, дт, H-3' екв), 2,40 (1H, дт, H-6 екв), 2,48 (1H, дт, H-2 екв), 2,68 (3H, с, 7'-NCH<sub>3</sub>), 2,73 (3H, с, NMe(саркозил)), 3,63 і 3,67 (кожний 1H, кожний д, CH<sub>2</sub>(саркозил)), 4,65 (1H, дд, H-5), 5,26 (1H, д, H-8'), 5,35 (1H, д, H-1') і 5,75 (1H, д, H-1'').

[0585]

Приклад 77. Синтез 4"-N-(β-аланіл)-6-дезоксі-5-епіапраміцину (V1-q)

[Хімічна формула 108]



30 [0586]

Зазначену в заголовку сполуку (V1-q) [72,1 мг (67 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 61, з використанням 170 мг (0,18 ммоль) сполуки, представленої формулою (C5), і 86,0 мг N-гідроксисукцинімідного ефіру N-(трет-бутоксикарбоніл)-β-аланіну.

35 [0587]

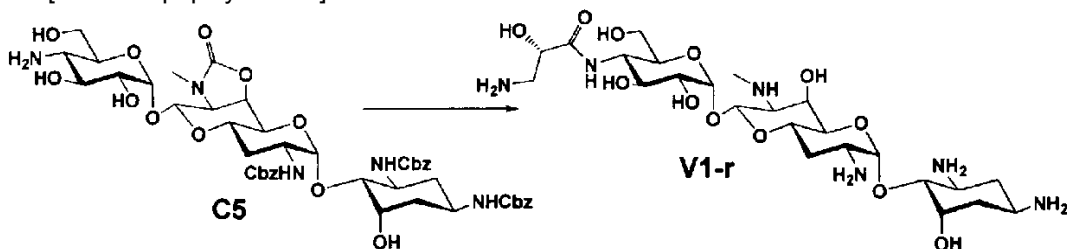
MC (ESI) m/z: 595 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,48 (1H, кв, H-2 акс), 1,73 (1H, кв, H-6 акс), 2,08 (1H, кв, H-3' акс), 2,37 (1H, дт, H-3' екв), 2,42 (1H, дт, H-6 екв), 2,48 (1H, дт, H-2 екв), 2,70 (3H, с, 7'-NCH<sub>3</sub>), 2,73 (2H, т, CH<sub>2</sub>(β-аланіл)), 3,18 (2H, т, CH<sub>2</sub>(β-аланіл)), 4,69 (1H, дд, H-5), 5,26 (1H, д, H-8'), 5,37 (1H, д, H-1') і 5,77 (1H, д, H-1'').



[0588]

Приклад 78. Синтез 6-дезоксі-5-епі-4"-N-(L-іzosерил)-апраміцину (V1-r)

[Хімічна формула 109]



5 [0589]

Зазначену в заголовку сполуку (V1-r) [70,5 мг (64 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 61, з використанням 170 мг (0,18 ммоль) сполуки, представленої формулою (C5), і 94,5 мг N-гідроксисукцинімідного ефіру N-(п-метоксибензилоксикарбоніл)-L-іzosерину.

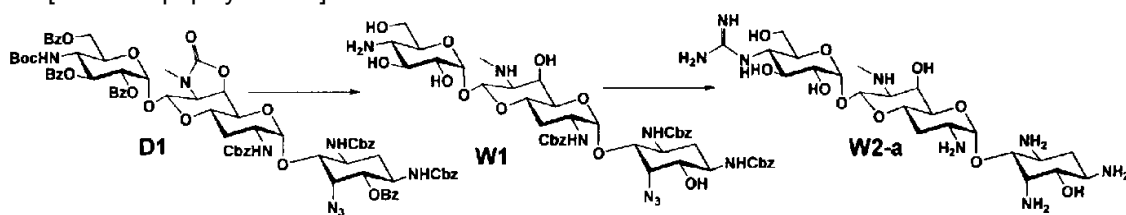
[0590]

10 МС (ESI) m/z: 611 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,48 (1H, кв, H-2 акс), 1,73 (1H, кв, H-6 акс), 2,08 (1H, кв, H-3' акс), 2,37 (1H, дт, H-3' екв), 2,42 (1H, дт, H-6 екв), 2,48 (1H, дт, H-2 екв), 2,74 (3H, с, 7'-NCH<sub>3</sub>), 3,20 (1H, дд, CH<sub>2</sub>(іzosерил)), 3,45 (1H, дт, CH<sub>2</sub>(іzosерил)), 4,54 (1H, кв, CH(іzosерил)), 4,69 (1H, дд, H-5), 5,26 (1H, д, H-8'), 5,37 (1H, д, H-1') і 5,77 (1H, д, H-1'').

[0591]

15 Приклад 79. Синтез 5-азид-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-5-дезоксі-5-епіапраміцину (W1) і 5-аміно-4"-дезаміно-5-дезоксі-5-епі-4"-гуанідиноапраміцину (W2-a)

[Хімічна формула 110]



[0592]

20 Приклад 79-(i). Синтез 5-азид-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-5-дезоксі-5-епіапраміцину (W1)

Розчин, одержаний додаванням 3,4 мл 4N водного розчину NaOH до розчину 1,31 г (0,87 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (D1) прикладу 16-(i), розчиненої в 20 мл 1,4-діоксану, піддавали взаємодії при кімнатній температурі протягом 2 годин. Одержаний реакційний розчин нейтралізували додаванням 2N HCl, концентрували при зниженому тиску, і залишок промивали водою й потім промивали ізопропіловим ефіром. Одержану тверду речовину розчиняли в 10 мл розчину 90 % ТФОК-МеОН, і одержану суміш піддавали взаємодії при кімнатній температурі протягом 2 годин. Одержаний реакційний розчин концентрували при зниженому тиску, і залишок промивали ізопропіловим ефіром і сушили, що давало 937 мг (90 % у вигляді солі ТФОК) зазначеної в заголовку сполуки (W1) у вигляді безбарвної твердої речовини.

[0593]

МС (ESI) m/z: 967 (M+1)<sup>+</sup>.

[0594]

Приклад 79-(ii). Синтез 5-аміно-4"-дезаміно-5-дезоксі-5-епі-4"-гуанідиноапраміцину (W2-a)

35 Зазначену в заголовку сполуку (W2-a) [45,5 мг (37 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 10, з використанням 254 мг (0,21 ммоль у вигляді солі 2ТФУК) зазначеної в заголовку сполуки (W1) прикладу 79-(i) і 253 мг реагенту Гудмана.

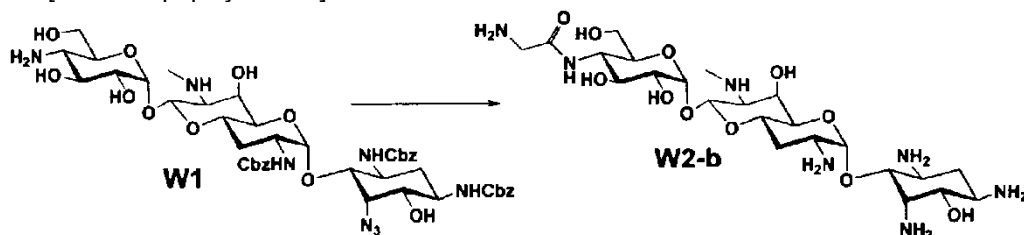
[0595]

40 МС (ESI) m/z: 581 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (ТФОК-сіль, 500 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 1,82 (1H, кв, J=12,5 Гц, H-2 акс), 2,03 (1H, кв, J=12 Гц, H-3' акс), 2,40 (1H, дт, J=4,5, 4,5 і 12 Гц, H-3' екв), 2,53 (1H, дт, J=4,5, 4,5 і 12,5 Гц, H-2 екв), 2,74 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 3,30 (1H, дд, J=3 і 8,5 Гц, H-7'), 3,52 (1H, т, J=10 Гц, H-4''), 3,58 (1H, дд, J=2,5 і 10 Гц, H-5'), 3,80 (1H, т, J=10 Гц, H-3''), 4,04 (1H, дд, J=4 і 11 Гц, H-6), 4,18 (1H, т, J=4 Гц, H-5), 4,23 (1H, дд, J=4 і 11 Гц, H-4), 4,54 (1H, злегка ушир. т, J=2,5 Гц, H-6'), 5,19 (1H, д, J=8,5 Гц, H-8'), 5,41 (1H, д, J=3,8 Гц, H-1') і 5,44 (1H, д, J=4 Гц, H-1'').

[0596]

Приклад 80. Синтез 5-аміно-5-дезоксі-5-епі-4"-N-гліцилапраміцину (W2-b)

[Хімічна формула 111]



[0597]

Зазначену в заголовку сполуку (**W2-b**) [40,1 мг (34 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 61, з використанням 254 мг (0,21 ммоль у вигляді солі 2ТФУК) зазначеної в заголовку сполуки (**W1**) прикладу 79-(i) і 90,0 мг N-гідроксисукцинімідного ефіру N-(трет-бутоксикарбоніл)гліцину.

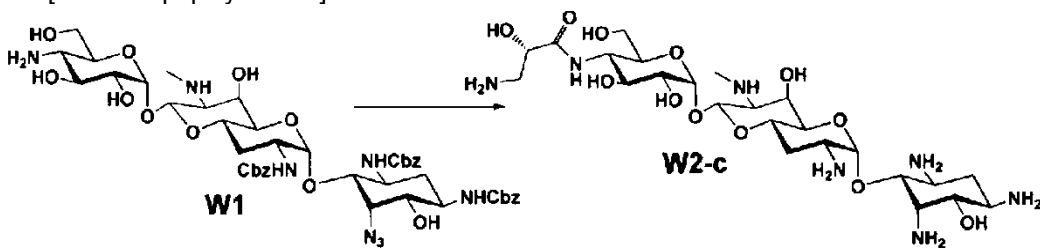
[0598]

МС (ESI)  $m/z$ : 596 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (ТФОК-сіль, 500 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 1,81 (1H, кв, J=12,5 Гц, H-2 акс), 2,03 (1H, кв, J=12 Гц, H-3' акс), 2,40 (1H, дт, J=4,5, 4,5 і 12 Гц, H-3' екв), 2,54 (1H, дт, J=4,5, 4,5 і 12,5 Гц, H-2 екв), 2,75 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 3,31 (1H, дд, J=3 і 8,5 Гц, H-7'), 3,95 (1H, дт, J=4,5, 4,5 і 11 Гц, H-4'), 4,04 (1H, дд, J=4 і 11 Гц, H-6), 4,14 (1H, дд, J=4 і 11 Гц, H-4), 4,18 (1H, т, J=4 Гц, H-5), 4,54 (1H, злегка ушир. т, J=~2,5 Гц, H-6'), 5,20 (1H, д, J=8,5 Гц, H-8'), 5,41 (1H, д, J=3,8 Гц, H-1') і 5,44 (1H, д, J=4 Гц, H-1'').

[0599]

Приклад 81. Синтез 5-аміно-5-дезоксі-5-епі-4"-N-(L-іzosерил)апраміцину (**W2-c**)

[Хімічна формула 112]



[0600]

Зазначену в заголовку сполуку (**W2-c**) [46,6 мг (49 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 61, з використанням 254 мг (0,21 ммоль у вигляді солі 2ТФУК) зазначеної в заголовку сполуки (**D2**) прикладу 79-(i) і 105 мг N-гідроксисукцинімідного ефіру N-(п-метоксикарбоніл)-L-іzosерину.

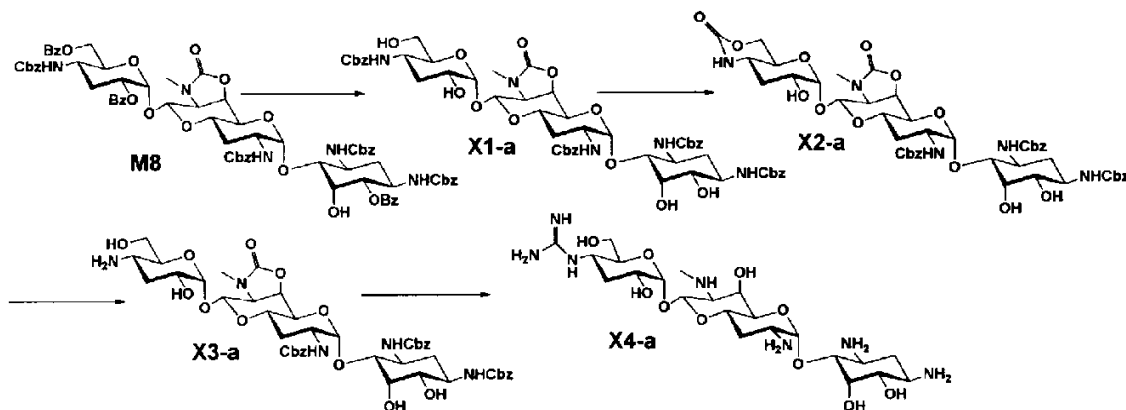
[0601]

МС (ESI)  $m/z$ : 626 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (ТФОК-сіль, 500 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 1,87 (1H, кв, J=12,5 Гц, H-2 акс), 2,03 (1H, кв, J=12 Гц, H-3' акс), 2,42 (1H, дт, J=4,5, 4,5 і 12 Гц, H-3' екв), 2,57 (1H, дт, J=4,5, 4,5 і 12,5 Гц, H-2 екв), 2,75 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 4,42 (1H, дд, J=4 і 8 Гц, COCH(OH)), 4,56 (1H, злегка ушир. т, J=~3 Гц, H-6'), 5,20 (1H, д, J=8,5 Гц, H-8'), 5,42 (1H, д, J=4 Гц, H-1') і 5,44 (1H, д, J=4 Гц, H-1'').

[0602]

Приклад 82. Синтез 1,3,2',4"-тетракис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-3"-дезоксі-5-епіапраміцину (**X1-a**), 1,3,2'-три-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-4"-N,6'-O-карбоніл-3"-дезоксі-5-епіапраміцину (**X2-a**), 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-3"-дезоксі-5-епіапраміцину (**X3-a**) і 4"-дезаміно-3"-дезоксі-5-епі-4"-гуанідиноапраміцину (**X4-a**)

[Хімічна формула 113]



[0603]

Приклад 82-(i). Синтез 1,3,2',4''-тетракис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-3''-дезоксі-5-епіапраміцину (X1-a)

Зазначену в заголовку сполуку (X1-a) [1,08 г (95 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 14-(v), з використанням 1,47 г (1,05 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (M8) прикладу 28-(i).

[0604]

МС (ESI)  $m/z$ : 1108 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

[0605]

Приклад 82-(ii). Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-4''-N,6''-O-карбоніл-3''-дезоксі-5-епіапраміцину (X2-a)

Зазначену в заголовку сполуку (X2-a) [891 мг (96 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 1-(ii), з використанням 1,03 г (0,95 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (X1-a) прикладу 82-(i) і 45 мг NaH.

[0606]

МС (ESI)  $m/z$ : 1000 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

[0607]

Приклад 82-(iii). Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-3''-дезоксі-5-епіапраміцину (X3-a)

Зазначену в заголовку сполуку (X3-a) [881 мг (93 % у вигляді солі ТФОК)] одержували способом, аналогічно прикладу 1-(iii), з використанням 870 мг (0,89 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (X2-a) прикладу 82-(ii).

[0608]

МС (ESI)  $m/z$ : 974 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

[0609]

Приклад 82-(iv). Синтез 4''-дезаміно-3''-дезоксі-5-епі-4''-гуанідиноапраміцину (X4-a)

Зазначену в заголовку сполуку (X4-a) [201 мг (47 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 10, з використанням 800 мг (0,75 ммоль у вигляді солі ТФОК) зазначеної в заголовку сполуки (X3-a) прикладу 82-(iii) і 600 мг реагенту Гудмана.

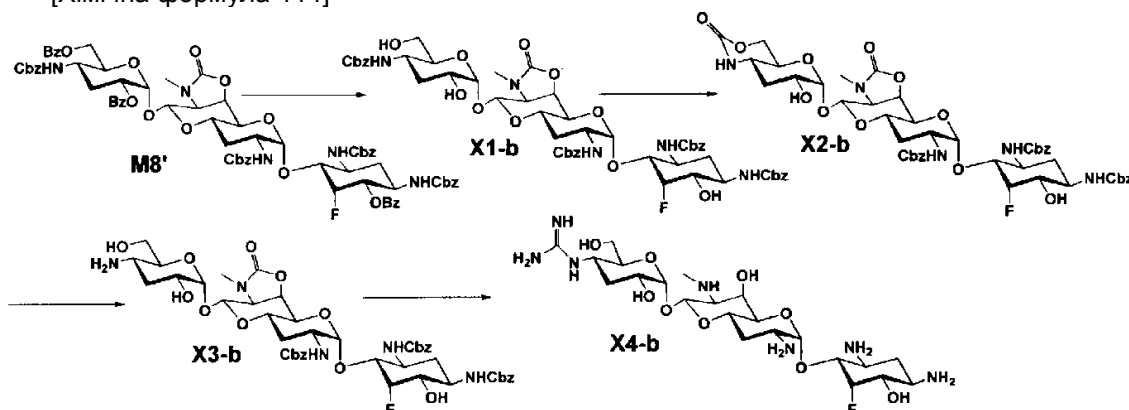
[0610]

МС (ESI)  $m/z$ : 566 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (ТФОК-сіль, 500 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 1,69 (1H, кв, J=12,5 Гц, H-2 акс), 1,82 (1H, кв, J=12 Гц, H-3'' акс), 2,10 (1H, кв, J=12 Гц, H-3' акс), 2,12 (1H, дт, J=4, 4 і 12 Гц, H-3'' екв), 2,35 (1H, дт, J=4, 4 і 12 Гц, H-3' екв), 2,42 (1H, дт, J=4, 4 і 12,5 Гц, H-2 екв), 2,74 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 3,29 (1H, дд, J=2,5 і 8,5 Гц, H-7''), 4,44 (1H, злегка ушир. т, J=~2 Гц, H-5), 4,49 (1H, злегка ушир. т, J=~2,5 Гц, H-6''), 5,19 (1H, д, J=8,5 Гц, H-8''), 5,30 (1H, д, J=3,5 Гц, H-1'') і 5,36 (1H, д, J=4 Гц, H-1').

[0611]

Приклад 83. Синтез 1,3,2',4''-тетракис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-5,3''-дидезоксі-5-епі-5-фторапраміцину (X1-b), 1,3,2'-три-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-4''-N,6''-O-карбоніл-5,3''-дидезоксі-5-епі-5-фторапраміцину (X2-b), 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-5,3''-дидезоксі-5-епі-5-фторапраміцину (X3-b) і 4''-дезаміно-5,3''-дидезоксі-5-епі-5-фтор-4''-гуанідиноапраміцину (X4-b)

[Хімічна формула 114]



[0612]

Приклад 83-(i). Синтез 1,3,2',4"-тетракіс-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-5,3"-дидезоксі-5-епі-5-фторапраміцину (X1-b)

Зазначену в заголовку сполуку (X1-b) [544 мг (96 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 14-(v), з використанням 722 мг (0,52 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (M8') прикладу 28-(i).

[0613]

10 MC (ESI) m/z: 1110 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0614]

Приклад 83-(ii). Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-4"-N,6"-O-карбоніл-5,3"-дидезоксі-5-епі-5-фторапраміцину

15 Зазначену в заголовку сполуку (X2-b) [451 мг (92 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 1-(ii), з використанням 500 мг (0,46 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (X1-b) прикладу 83-(i) і 22 мг NaH.

[0615]

MC (ESI) m/z: 1002 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0616]

20 Приклад 83-(iii). Синтез 1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-5,3"-дидезоксі-5-епі-5-фторапраміцину (X3-b)

Зазначену в заголовку сполуку (X3-b) [438 мг (91 % у вигляді солі ТФОК)] одержували способом, аналогічно прикладу 1-(iii), з використанням 440 мг (0,45 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (X2-b) прикладу 83-(ii).

[0617]

25 MC (ESI) m/z: 976 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0618]

Приклад 83-(iv). Синтез 4"-дезаміно-5,3"-дидезоксі-5-епі-5-фтор-4"-гуанідинопраміцину (X4-b)

30 Зазначену в заголовку сполуку (X4-b) [105 мг (50 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 10, з використанням 400 мг (0,37 ммоль у вигляді солі ТФОК) зазначеної в заголовку сполуки (X3-b) прикладу 83-(iii) і 600 мг реагенту Гудмана.

[0619]

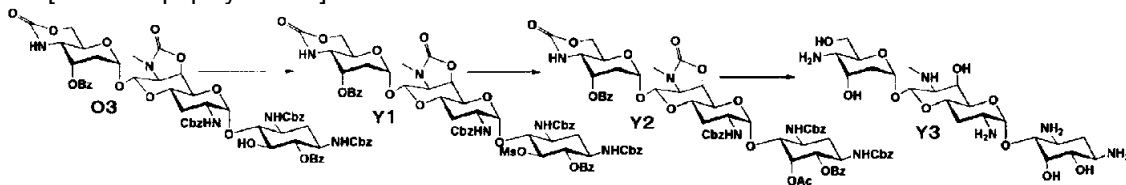
35 MC (ESI) m/z: 568 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (ТФОК-сіль, 500 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 1,76 (1H, кв, J=12,5 Гц, H-2 акс), 1,81 (1H, кв, J=12 Гц, H-3" акс), 2,02 (1H, кв, J=12 Гц, H-3' акс), 2,12 (1H, дт, J=4, 4 і 12 Гц, H-3" екв), 2,35 (1H, дт, J=4,5, 4,5 і 12 Гц, H-3' екв), 2,47 (1H, дт, J=4, 4 і 12,5 Гц, H-2 екв), 2,74 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 3,30 (1H, дд, J=3 і 8,5 Гц, H-7'), 4,10 (1H, уявний дд, J=11 і 26 Гц, H-4), 4,49 (1H, злегка ушир. т, J=~2,5 Гц, H-6'), 5,19 (1H, д, J=8,5 Гц, H-8'), 5,30 (1H, д, J=3,5 Гц, H-1"), 5,32 (1H, уявний д, J=52 Гц, H-5) і 5,43 (1H, д, J=4 Гц, H-1').

[0620]

40 Приклад 84. Синтез 6,3"-ди-O-бензоїл-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-4"-N,6"-O-карбоніл-2"-дезоксі-3"-епі-5-O-мезілапраміцину (Y1), 5-O-ацетил-6,3"-ди-O-бензоїл-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-O-карбоніл-4"-N,6"-O-карбоніл-2"-дезоксі-5,3"-діепіпраміцину (Y2) і 2"-дезоксі-5,3"-діепіпраміцину (Y3)

45

[Хімічна формула 115]



[0621]

Приклад 84-(i). Синтез 6,3"-ди-О-бензоїл-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-4"-N,6"-О-карбоніл-2"-дезоксі-3"-епі-5-О-мезилапраміцину (Y1)

Зазначену в заголовку сполуку (Y1) [1,05 г (99 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 14-(i), з використанням 1,00 г (0,84 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (O3) прикладу 33-(iii).

[0622]

MC (ESI) m/z: 1286 (M+Na)<sup>+</sup>.

[623]

Приклад 84-(ii). Синтез 5-О-ацетил-6,3"-ди-О-бензоїл-1,3,2'-трис-N-(бензилоксикарбоніл)-7'-N,6'-О-карбоніл-4"-N,6"-О-карбоніл-2"-дезоксі-5,3"-діепіапраміцину (Y2)

Зазначену в заголовку сполуку (Y2) [732 мг (79 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 34-(iii), з використанням 955 мг (0,76 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (Y1) прикладу 84-(i).

[0624]

MC (ESI) m/z: 1250 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0625]

Приклад 84-(iii). Синтез 2"-дезоксі-5,3"-діепіапраміцину (Y3)

Зазначену в заголовку сполуку (Y3) [77,5 мг (45 %)] одержували способом, аналогічно прикладу 27-(vii), з використанням 400 мг (0,33 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки (Y2) прикладу 84-(ii).

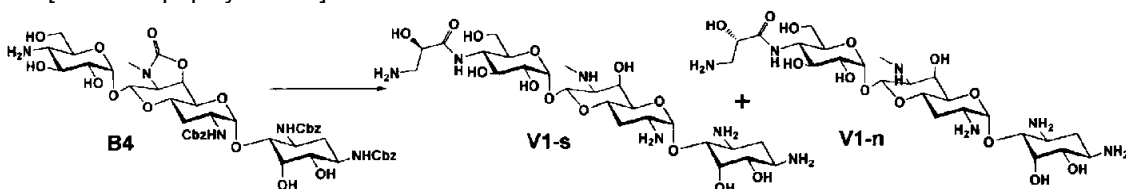
[0626]

MC (ESI) m/z: 524 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,38 (1H, кв, H-2 акс), 1,83 (1H, кв, J=12 Гц, H-3' акс), 2,15 (1H, дт, H-2 екв), 2,21-2,27 (1H, м, H-2" акс), 2,28 (1H, дт, H-3' екв), 3,08 (1H, дд, H-2" екв), 4,18 (1H, т, H-3"), 4,31 (1H, кв, H-3"), 4,53 (1H, т, H-5), 5,19 (1H, д, J=8,5 Гц, H-8'), 5,07 (1H, д, H-1"), 5,28 (1H, д, H-1') і 5,63 (1H, д, H-1").

[0627]

Приклад 85. Синтез 5-епі-4"-N-(D-іzosерил)апраміцину (V1-s)

[Хімічна формула 116]



[0628]

Зазначену в заголовку сполуку (V1-s) [22,5 мг (18 %)] і зазначену в заголовку сполуку (V1-n) [20,8 мг (17 %)] прикладу 74 одержували способом, аналогічно прикладу 61, з використанням 200 мг (0,20 ммоль) сполуки, представленої формулою (B4), і 105 мг N-гідроксисукцинімідного ефіру N-(трет-бутоксикарбоніл)-DL-іzosерину.

[0629]

MC (ESI) m/z: 627 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (25 % ND<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O, 500 МГц): δ 1,33 (1H, кв, H-2 акс), 1,97 (1H, кв, H-3' акс), 2,23 (1H, дт, H-3' екв), 2,36 (1H, дт, H-2 екв), 2,61 (3H, с, 7'-NCH<sub>3</sub>), 3,03 (1H, дд, CH<sub>2</sub>(іzosерил)), 3,23 (1H, дд, CH<sub>2</sub>(іzosерил)), 4,20 (1H, т, H-4"), 4,44 (1H, дд, CH(іzosерил)), 4,49 (1H, т, H-5), 5,13 (1H, д, H-8'), 5,23 (1H, д, H-1') і 5,63 (1H, д, H-1").

[0630]

Приклад тестування 1

Антибактеріальна активність

Використовуючи як ілюстрацію сполуки нового аміноглікозидного антибіотика за даним винаходом, описаного в прикладах, вимірювали мінімальну інгібувальну концентрацію (MIC, мкг/мл) для аналізу різних штамів бактерій, застосовуючи чашковий метод визначення мікроорганізмів на агарі, згідно зі способом, описаним в the Japan Society of Chemotherapy.

Результати представлено в таблицях 1-6.

[0631]

Таблиця 1

Скорочена назва тестованих бактерій <sup>1)</sup> Абревіатура сполук <sup>2)</sup>		A4-a	A4-b	A4-c	A4-d	A4-e	A4-f	A4-g	A4-h	A4-i	A4-j	A4-k	B5	B7	C6	C8	D2
S. aureus RN4220	Чутлива бактерія	4	4	4	2	2	4	4	4	4	2	2	4	4	4	2	4
S. aureus RN4220/pMS520	MRSA	4	4	4	2	2	4	4	4	4	2	2	4	4	4	2	4
S. aureus MF490	MRSA	16	8	16	4	4	8	16	16	16	8	16	8	16	8	8	8
E. faecium ATCC19434		32	16	16	8	16	32	32	32	32	16	16	16	32	16	16	32
E. coli JM109/pMW218	Чутлива бактерія	2	2	1	1	1	1	2	2	1	1	0,5	1	1	1	1	2
K. pneumoniae ATCC BAA-1705	KPC-продукуючий штам	2	2	1	2	2	2	2	4	2	2	1	1	2	2	1	2
K. pneumoniae ATCC BAA-2146	NDM-продукуючий штам	2	2	1	1	2	1	2	2	2	1	1	1	2	1	1	2
A. baumannii ATCC BAA-1710	MDRA	16	8	32	4	4	32	32	16	16	8	8	8	8	8	8	8
S. marcescens TH-0447	AMK-резистентна	8	8	8	8	8	16	16	16	16	8	8	8	16	8	8	8
S. marcescens GN6944	GM-резистентна	8	8	8	4	8	8	16	8	8	4	4	8	8	4	4	4
P. aeruginosa PAO1	Чутлива бактерія	8	4	16	4	4	16	16	8	8	4	8	4	4	4	4	4
P. aeruginosa PAO1/GN315	AMK-резистентна	8	8	16	4	4	16	16	16	16	8	8	4	8	4	4	4
P. aeruginosa MSC17707	AMK-резистентна	8	8	32	4	8	16	32	16	16	8	16	4	8	8	4	8
P. aeruginosa MSC01035	ABK-резистентна	8	8	16	8	8	16	32	16	16	8	16	4	8	8	8	4

1) Назва кожної з тестованих бактерій наступна: S. aureus: Staphylococcus aureus, E. faecium: Enterococcus faecium, E. coli: Escherichia coli, K. pneumonia: Klebsiella pneumonia, A. baumannii: акінетобактерія baumannii, S. marcescens: Serratia marcescens, P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa.

1) Характеристики кожної з тестованих бактерій наступні: Чутлива бактерія: штами, що проявляють чутливість до антибіотиків, MRSA: резистентна до метициліну Staphylococcus aureus, KPC-продукуючий штам: Klebsiella pneumoniae карбапенемаза-продукуючий штам, NDM-продукуючий штам: New DdhI metallo- $\beta$ -лактамаза-продукуючий штам, MDRA: резистентна до множини лікарських засобів акінетобактерія, AMK-резистентна: резистентна до амікацину, GM-резистентна: резистентна до гентаміцину, ABK-резистентна: резистентна до арбекацину.

2) Абревіатура сполук у даній таблиці відповідає абревіатурі сполук, зазначених у заголовку кожного із прикладів даного опису, наведених в дужках.

[0632]

Таблиця 2

Скорочена назва тестованих бактерій <sup>1)</sup> Абревіатура сполук <sup>2)</sup>		E3	F3	C11	G7	G8	H3	I3	J4	K4	L5	M7	M9	M10	N5	N7	N9
S. aureus RN4220	Чутлива бактерія	8	8	8	4	8	4	8	8	2	2	2	1	2	2	2	2
S. aureus RN4220/pMS520	MRSA	8	8	8	8	8	4	8	4	2	1	1	2	2	2	2	2
S. aureus MF490	MRSA	16	32	16	16	32	8	32	16	8	4	4	4	8	4	8	8
E. faecium ATCC19434		64	64	32	16	32	16	32	32	8	8	16	8	8	8	16	16
E. coli JM109/pMW218	Чутлива бактерія	4	8	2	1	2	2	4	2	1	1	0,5	1	0,5	1	1	1
K. pneumoniae ATCC BAA-1705	KPC-продукуючий штам	4	4	4	2	4	2	4	2	2	1	1	1	1	2	1	2
K. pneumoniae ATCC BAA-2146	NDM-продукуючий штам	4	4	4	4	4	2	4	2	1	1	1	1	1	2	1	1
A. baumannii ATCC BAA-1710	MDRA	16	16	16	8	16	8	16	32	16	8	8	4	8	8	8	8
S. marcescens TH-0447	АМК-резистентна	16	16	16	8	16	8	32	16	8	4	8	4	8	8	8	8
S. marcescens GN6944	GM-резистентна	16	16	16	8	16	8	16	16	4	4	4	4	4	4	4	8
P. aeruginosa PAO1	Чутлива бактерія	16	16	16	8	8	8	16	8	8	4	4	2	4	4	4	4
P. aeruginosa PAO1/GN315	АМК-резистентна	16	16	16	8	16	8	32	8	8	4	4	4	4	4	4	4
P. aeruginosa MSC17707	АМК-резистентна	16	16	16	8	16	8	32	16	16	8	4	4	4	8	8	8
P. aeruginosa MSC01035	АВК-резистентна	16	32	32	16	16	8	64	16	16	8	4	4	4	8	8	8

1) Назва кожної з тестованих бактерій наступна: S. aureus: Staphylococcus aureus, E. faecium: Enterococcus faecium, E. coli: Escherichia coli, K. pneumonia: Klebsiella pneumonia, A. baumannii: акінетобактерія baumannii, S. marcescens: Serratia marcescens, P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa.

1) Характеристики кожної з тестованих бактерій наступні: Чутлива бактерія: штами, що проявляють чутливість до антибіотиків, MRSA: резистентна до метициліну Staphylococcus aureus, KPC-продукуючий штам: Klebsiella pneumoniae карбапенемаза-продукуючий штам, NDM-продукуючий штам: New DdhI metallo- $\beta$ -лактамаза-продукуючий штам, MDRA: резистентна до множини лікарських засобів акінетобактерія, АМК-резистентна: резистентна до амікацину, GM-резистентна: резистентна до гентаміцину, АВК-резистентна: резистентна до арбекацину.

2) Абревіатура сполук у даній таблиці відповідає абревіатурі сполук, зазначених у заголовку кожного із прикладів даного опису, наведених в дужках.

[0633]

Таблиця 3

Скорочена назва тестованих бактерій <sup>1)</sup> Абревіатура сполук <sup>2)</sup>	O5	P4	Q4	R6	S1-a	S1-b	S1-c	S1-d	S1-e	S1-f	S1-g	S1-h	S1-i	S1-j	S1-k
S. aureus RN4220 Чутлива бактерія	1	2	2	2	2	2	2	1	1	2	4	2	2	2	1
S. aureus RN4220/pMS520 MRSA	1	2	1	2	2	1	2	1	1	2	2	2	2	1	1
S. aureus MF490 MRSA	4	4	4	8	8	4	4	4	4	8	8	8	4	4	4
E. faecium ATCC19434	8	16	8	16	32	8	8	16	4	16	16	16	4	8	16
E. coli JM109/pMW218 Чутлива бактерія	0,5	2	0,5	1	1	0,5	1	1	0,5	1	1	1	1	0,5	0,5
K. pneumoniae ATCC BAA-1705 KPC-продукуючий штам	1	2	1	2	1	1	1	1	2	2	2	2	1	1	1
K. pneumoniae ATCC BAA-2146 NDM-продукуючий штам	0,5	2	1	1	1	1	1	1	0,5	1	2	1	2	1	1
A. baumannii ATCC BAA-1710 MDRA	4	8	8	8	8	4	8	8	4	8	4	8	4	4	8
S. marcescens TH-0447 AMK-резистентна	4	8	4	8	8	8	8	8	4	8	8	8	8	4	8
S. marcescens GN6944 GM-резистентна	2	8	4	4	4	4	8	4	4	4	8	8	4	4	4
P. aeruginosa PAO1 Чутлива бактерія	2	4	4	8	4	4	4	2	4	4	4	4	2	2	8
P. aeruginosa PAO1/GN315 AMK-резистентна	2	4	4	8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	8
P. aeruginosa MSC17707 AMK-резистентна	4	4	8	16	4	4	8	4	8	8	4	4	2	4	8
P. aeruginosa MSC01035 ABK-резистентна	4	8	8	16	4	4	8	4	8	8	8	8	4	4	8

1) Назва кожної з тестованих бактерій наступна: S. aureus: Staphylococcus aureus, E. faecium: Enterococcus faecium, E. coli: Escherichia coli, K. pneumonia: Klebsiella pneumonia, A. baumannii: акінетобактерія baumannii, S. marcescens: Serratia marcescens, P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa.

1) Характеристики кожної з тестованих бактерій наступні: Чутлива бактерія: штам, що проявляє чутливість до антибіотиків, MRSA: резистентна до метициліну Staphylococcus aureus, KPC-продукуючий штам: Klebsiella pneumoniae карбапенемаза-продукуючий штам, NDM-продукуючий штам: New DdhI metallo- $\beta$ -лактамаза-продукуючий штам, MDRA: резистентна до множини лікарських засобів акінетобактерія, AMK-резистентна: резистентна до амікацину, GM-резистентна: резистентна до гентаміцину, ABK-резистентна: резистентна до арбекацину.

2) Абревіатура сполук у даній таблиці відповідає абревіатурі сполук, зазначених у заголовку кожного із прикладів даного опису, наведених в дужках.



[0634]

Таблиця 4

Скорочена назва тестованих бактерій <sup>1)</sup> Абревіатура сполук <sup>2)</sup>	T2-a	T2-b	T2-c	T2-d	T2-e	S1-l	S1-m	S1-n	S1-o	S1-p	S1-q	U4-a	ABK <sup>3)</sup>	AMK <sup>3)</sup>	GM <sup>3)</sup>
S. aureus RN4220 Чутлива бактерія	2	4	2	2	1	2	2	2	1	1	1	1	1	2	0,5
S. aureus RN4220/pMS 520 MRSA	1	4	2	1	0,5	1	2	2	1	1	1	1	1	64	0,5
S. aureus MF490 MRSA	8	8	8	4	2	8	8	8	2	2	4	4	64	>64	>64
E. faecium ATCC19434	8	16	8	4	4	16	16	8	8	4	4	4	8	32	8
E. coli JM109/pMW2 18 Чутлива бактерія	0,5	1	1	1	0,5	0,5	1	1	0,5	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,25
K. pneumoniae ATCC BAA-1705 KPC-продукуючий штам	1	2	1	2	1	1	2	1	1	1	1	1	16	32	2
K. pneumoniae ATCC BAA-2146 NDM-продукуючий штам	1	2	1	2	0,5	0,5	1	1	0,5	1	0,5	0,5	>64	>64	>64
A. baumannii ATCC BAA-1710 MDRA	4	8	4	8	4	4	4	4	4	8	16	8	32	64	>64
S. marcescens TH-0447 AMK-резистентна	4	8	8	8	4	4	4	4	4	8	4	4	64	>64	32
S. marcescens GN6944 GM-резистентна	4	8	4	8	2	2	8	4	2	4	4	2	8	8	64
P. aeruginosa PAO1 Чутлива бактерія	4	8	4	4	4	4	4	4	2	2	4	4	2	2	2
P. aeruginosa PAO1/GN315 AMK-резистентна	4	8	4	4	4	4	8	4	4	4	8	4	8	64	8
P. aeruginosa MSC17707 AMK-резистентна	4	8	4	8	4	4	8	8	4	4	8	8	4	32	8
P. aeruginosa MSC01035 ABK-резистентна	4	16	8	8	8	4	8	4	4	4	8	8	>64	>64	>64

1) Назва кожної з тестованих бактерій наступна: S. aureus: Staphylococcus aureus, E. faecium: Enterococcus faecium, E. coli: Escherichia coli, K. pneumonia: Klebsiella pneumonia, A. baumannii: акінетобактерія baumannii, S. marcescens: Serratia marcescens, P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa.

1) Характеристики кожної з тестованих бактерій наступні: Чутлива бактерія: штам, що проявляє чутливість до антибіотиків, MRSA: резистентна до метициліну Staphylococcus aureus, KPC-продукуючий штам: Klebsiella pneumoniae карбапенемаза-продукуючий штам, NDM-продукуючий штам: New DdhI metallo- $\beta$ -лактамаза-продукуючий штам, MDRA: резистентна до множини лікарських засобів акінетобактерія, AMK-резистентна: резистентна до амікацину, GM-резистентна: резистентна до гентаміцину, ABK-резистентна: резистентна до арбекацину.

2) Абревіатура сполук у даній таблиці відповідає абревіатурі сполук, зазначених у заголовку кожного із прикладів даного опису, наведених в дужках.

3) Сполуки в трьох стовпцях із правого стовпця являють собою існуючі антибіотики. Нижче наводиться назва кожного з антибіотиків ABK: арбекацин, AMK: амікацин, GM: гентаміцин.

[0635]

Таблиця 5

Скорочена назва тестованих бактерій <sup>1)</sup> Абревіатура сполук <sup>2)</sup>	V1-a	V1-b	V1-c	V1-d	V1-e	V1-f	V1-g	V1-h	V1-i	V1-j	V1-k	V1-l	V1-m	V1-n	V1-o
S. aureus RN4220 Чутлива бактерія	4	2	4	4	8	8	4	4	2	2	4	4	2	2	1
S. aureus RN4220/pMS520 MRSA	4	2	4	4	8	8	2	4	2	2	4	4	2	2	1
S. aureus MF490 MRSA	16	8	16	16	32	32	8	8	8	4	8	8	8	8	4
E. faecium ATCC19434	32	16	32	64	64	64	32	32	16	8	16	32	16	16	8
E. coli JM109/pMW218 Чутлива бактерія	2	1	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	0,5	0,5
K. pneumoniae ATCC BAA-1705 KPC-продукуючий штам	2	2	4	2	4	4	2	2	2	1	1	1	1	1	1
K. pneumoniae ATCC BAA-2146 NDM-продукуючий штам	2	1	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1
A. baumannii ATCC BAA-1710 MDRA	8	8	8	8	16	8	8	8	4	8	8	8	8	8	4
S. marcescens TH-0447 AMK-резистентна	8	16	16	16	16	16	16	16	8	8	16	8	8	8	8
S. marcescens GN6944 GM-резистентна	8	8	8	8	8	16	8	8	8	8	8	8	8	8	4
P. aeruginosa PAO1 Чутлива бактерія	4	4	16	4	8	4	4	16	2	2	4	4	2	2	2
P. aeruginosa PAO1/GN315 AMK-резистентна	4	4	8	8	8	8	4	8	4	4	4	4	4	4	2
P. aeruginosa MSC17707 AMK-резистентна	8	4	8	8	8	8	4	4	2	2	4	4	2	2	2
P. aeruginosa MSC01035 ABK-резистентна	4	4	8	8	8	8	4	4	4	4	8	8	4	4	4

1) Назва кожної з тестованих бактерій наступна: S. aureus: Staphylococcus aureus, E. faecium: Enterococcus faecium, E. coli: Escherichia coli, K. pneumonia: Klebsiella pneumonia, A. baumannii: акінетобактерія baumannii, S. marcescens: Serratia marcescens, P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa.

1) Характеристики кожної з тестованих бактерій наступні: Чутлива бактерія: штамми, що проявляють чутливість до антибіотиків, MRSA: резистентна до метициліну Staphylococcus aureus, KPC-продукуючий штам: Klebsiella pneumoniae карбапенемаза-продукуючий штам, NDM-продукуючий штам: New DdhI metallo- $\beta$ -лактамаза-продукуючий штам, MDRA: резистентна до множини лікарських засобів акінетобактерія, AMK-резистентна: резистентна до амікацину, GM-резистентна: резистентна до гентаміцину, ABK-резистентна: резистентна до арбекацину.

2) Абревіатура сполук у даній таблиці відповідає абревіатурі сполук, зазначених у заголовку кожного із прикладів даного опису, наведених в дужках.

[0636]

Таблиця 6

Скорочена назва тестованих бактерій <sup>1)</sup> Абревіатура сполук <sup>2)</sup>		V1- p	V1- q	V1- r	V1- s	W2- a	W2- b	X4- a	X4- b	Y3	ABK <sup>3)</sup>	AMK <sup>3)</sup>	GM <sup>3)</sup>
S. aureus RN4220	Чутлива бактерія	1	1	1	1	1	4	1	1	2	1	2	0,5
S. aureus RN4220/pMS520	MRSA	1	1	1	1	1	2	1	1	2	1	64	0,5
S. aureus MF490	MRSA	4	4	4	4	4	16	4	4	4	64	>64	>64
E. faecium ATCC19434		8	8	8	16	8	32	8	8	8	8	32	8
E. coli JM109/pMW218	Чутлива бактерія	1	1	0,5	0,5	1	1	0,5	1	1	0,5	0,5	0,25
K. pneumoniae ATCC BAA-1705	KPC-продукуючий штам	1	1	1	0,5	1	2	1	1	2	16	32	2
K. pneumoniae ATCC BAA-2146	NDM-продукуючий штам	1	1	1	1	1	2	1	1	2	>64	>64	>64
A. baumannii ATCC BAA-1710	MDRA	4	4	4	4	8	8	4	16	8	32	64	>64
S. marcescens TH-0447	AMK-резистентна	8	8	8	8	4	16	4	4	8	64	>64	32
S. marcescens GN6944	GM-резистентна	4	4	8	4	4	8	4	4	4	8	8	64
P. aeruginosa PAO1	Чутлива бактерія	2	2	2	1	4	2	4	4	4	2	2	2
P. aeruginosa PAO1/GN315	AMK-резистентна	4	4	2	2	4	4	4	8	8	8	64	8
P. aeruginosa MSC17707	AMK-резистентна	2	2	2	2	8	4	8	8	8	4	32	8
P. aeruginosa MSC01035	ABK-резистентна	4	4	4	4	4	4	8	16	16	>64	>64	>64

1) Назва кожної з тестованих бактерій наступна: S. aureus: Staphylococcus aureus, E. faecium: Enterococcus faecium, E. coli: Escherichia coli, K. pneumonia: Klebsiella pneumonia, A. baumannii: акінетобактерія baumannii, S. marcescens: Serratia marcescens, P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa.

1) Характеристики кожної з тестованих бактерій наступні: Чутлива бактерія: штами, що проявляють чутливість до антибіотиків, MRSA: резистентна до метициліну Staphylococcus aureus, KPC-продукуючий штам: Klebsiella pneumoniae карбапенемаза-продукуючий штам, NDM-продукуючий штам: New DdhI metallo-β-лактамаза-продукуючий штам, MDRA: резистентна до множини лікарських засобів акінетобактерія, AMK-резистентна: резистентна до амікацину, GM-резистентна: резистентна до гентаміцину, ABK-резистентна: резистентна до арбекацину.

2) Абревіатура сполук у даній таблиці відповідає абревіатурі сполук, зазначених у заголовку кожного із прикладів даного опису, наведених в дужках.

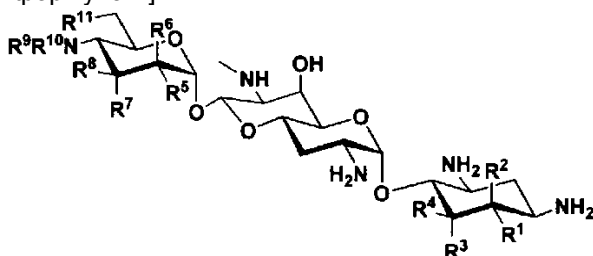
3) Сполуки в трьох стовпцях із правого стовпця являють собою існуючі антибіотики. Нижче наводиться назва кожного з антибіотиків ABK: арбекацин, AMK: амікацин, GM: гентаміцин.

[0637]

- 5 Наведені в таблицях 1-6 результати показали, що сполуки даного винаходу мають антибактеріальну активність як проти грампозитивних, так і проти грамнегативних бактерій. Також було продемонстровано, що сполуки даного винаходу мають сильну протимікробну активність проти резистентних штамів або малочутливих штамів Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, акінетобактерій, Serratia і Pseudomonas aeruginosa, які є резистентними або малочутливими до існуючих антибіотиків, таких як арбекацин (ABK), амікацин (AMK) і гентаміцин (GM).
- 10

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, представлена загальною формулою (I), або її фармацевтично прийнятна сіль:  
[Хімічна формула 1]



, (I)

де

R<sup>1</sup> являє собою атом водню або гідроксильну групу,

R<sup>2</sup> являє собою атом водню або аміногрупу,

R<sup>3</sup> являє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну групу або аміногрупу,

R<sup>4</sup> являє собою атом водню, атом галогену або аміногрупу,

де R<sup>1</sup> і R<sup>4</sup> можуть разом утворювати подвійний зв'язок,

R<sup>5</sup> являє собою атом водню, гідроксильну групу або аміногрупу,

R<sup>6</sup> являє собою атом водню, гідроксильну групу або аміногрупу,

R<sup>7</sup> являє собою атом водню, гідроксильну групу або аміногрупу,

R<sup>8</sup> являє собою атом водню, гідроксильну групу або аміногрупу,

R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup>, кожний незалежно, являють собою атом водню, C<sub>1-6</sub>алкільну групу, аміно-C<sub>1-6</sub>алкільну групу, гуанідино-C<sub>1-6</sub>алкільну групу, аміно-C<sub>3-7</sub>циклоалкільну групу, аміно-C<sub>3-7</sub>циклоалкіл-C<sub>1-6</sub>алкільну групу, амідиногрупу, азетидиногрупу, необов'язково заміщену C<sub>1-6</sub>алкільною групою, гліцильну групу, саркозилу групу, L-аланільну групу, D-аланільну групу, L-серильну групу, D-серильну групу, β-аланільну групу, L-іzosерильну групу або D-іzosерильну групу; і

R<sup>11</sup> являє собою атом водню, гідроксильну групу або атом фтору,

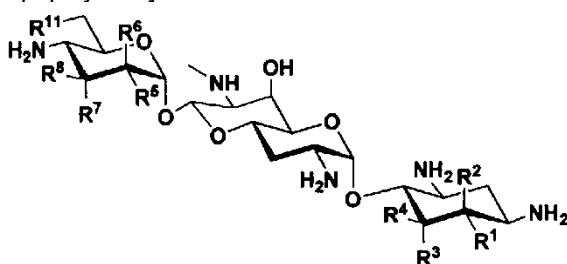
за винятком випадків, коли

(ii) R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup> і R<sup>11</sup> являють собою гідроксильні групи, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup> являють собою атоми водню,

(iii) R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup> і R<sup>11</sup> являють собою гідроксильні групи, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup> являють собою атоми водню.

2. Сполука за п. 1, представлена формулою (I-1), або її фармацевтично прийнятна сіль:

[Хімічна формула 2]



, (I-1)

де

R<sup>1</sup> являє собою атом водню або гідроксильну групу,

R<sup>2</sup> являє собою атом водню або аміногрупу,

R<sup>3</sup> являє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну групу або аміногрупу,

R<sup>4</sup> являє собою атом водню, атом галогену або аміногрупу,

де R<sup>1</sup> і R<sup>4</sup> можуть разом утворювати подвійний зв'язок,

R<sup>5</sup> являє собою атом водню, гідроксильну групу або аміногрупу,

R<sup>6</sup> являє собою атом водню, гідроксильну групу або аміногрупу,

R<sup>7</sup> являє собою атом водню, гідроксильну групу або аміногрупу,

R<sup>8</sup> являє собою атом водню, гідроксильну групу або аміногрупу; і

R<sup>11</sup> являє собою атом водню, гідроксильну групу або атом фтору,

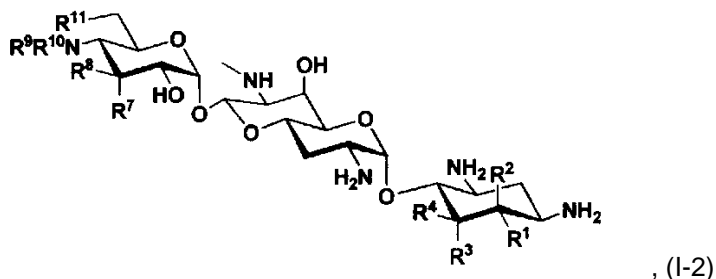
за винятком випадків, коли

(i) R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup> і R<sup>11</sup> являють собою гідроксильні групи, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup> являють собою атоми водню,

(ii)  $R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^8$  і  $R^{11}$  являють собою гідроксильні групи,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  і  $R^7$  являють собою атоми водню.

3. Сполука за п. 1, представлена загальною формулою (I-2), або її фармацевтично прийнятна сіль:

5 [Хімічна формула 3]



де

$R^1$  являє собою атом водню або гідроксильну групу,

$R^2$  являє собою атом водню або аміногрупу,

10  $R^3$  являє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну групу або аміногрупу,

$R^4$  являє собою атом водню, атом галогену або аміногрупу,

де  $R^1$  і  $R^4$  можуть разом утворювати подвійний зв'язок,

$R^7$  являє собою атом водню, гідроксильну групу або аміногрупу,

$R^8$  являє собою атом водню, гідроксильну групу або аміногрупу,

15  $R^9$  являє собою атом водню,  $C_{1-6}$ алкільну групу або аміно- $C_{1-6}$ алкільну групу,

$R^{10}$  являє собою  $C_{1-6}$ алкільну групу, аміно- $C_{1-6}$ алкільну групу, гуанідино- $C_{1-6}$ алкільну групу,

аміно- $C_{3-7}$ циклоалкільну групу, аміно- $C_{3-7}$ циклоалкіл- $C_{1-6}$ алкільну групу, амідиногрупу,

азетидиногрупу, необов'язково заміщену  $C_{1-6}$ алкільною групою, гліцильну групу, саркозильну

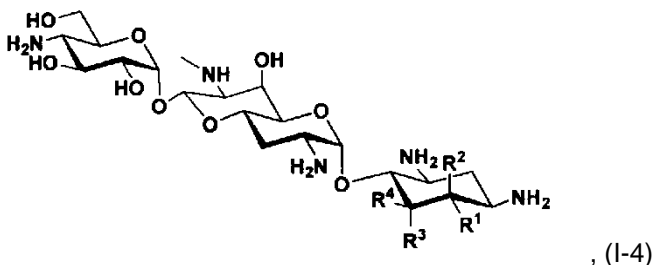
групу, L-аланільну групу, D-аланільну групу, L-серильну групу, D-серильну групу,  $\beta$ -аланільну

20 групу, L-іzosерильну групу або D-іzosерильну групу; і

$R^{11}$  являє собою атом водню або гідроксильну групу.

4. Сполука за п. 1, представлена загальною формулою (I-4), або її фармацевтично прийнятна сіль:

[Хімічна формула 5]



25

де

$R^1$  являє собою атом водню або гідроксильну групу,

$R^2$  являє собою атом водню або аміногрупу,

30  $R^3$  являє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну групу або аміногрупу,

$R^4$  являє собою атом водню, атом галогену або аміногрупу; і

де  $R^1$  і  $R^4$  можуть разом утворювати подвійний зв'язок,

за винятком випадків, коли

(i)  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  являють собою атоми водню,

(ii)  $R^1$  являє собою гідроксильну групу, і  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  являють собою атоми водню.

35 5. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де дана сполука являє собою:

5-епіапраміцин,

5-дезоксі-5-епі-5-фторапраміцин,

6-дезоксі-5-епіапраміцин,

5,6-дидезокси-5-фторапраміцин,

40 5-аміно-5-дезоксі-5-епіапраміцин,

5-аміно-5-дезоксіапраміцин,

6-аміно-5,6-дидезокси-5,6-діепі-5-фторапраміцин,

5-аміно-5,6-дидезоксіапраміцин,

5,6"-дидезоксіапраміцин,

- 5,3"-дидезоксіапраміцин,  
3"-дезоксі-5-епіапраміцин,  
5,3"-дидезоксі-5-епі-5-фторапраміцин,  
6,3"-дидезоксі-5-епіапраміцин,  
5 5,6,3"-тридезоксіапраміцин,  
5-аміно-5,3"-дидезоксі-5-епіапраміцин,  
5,2"-дидезокси-5,3"-діепі-5-фторапраміцин,  
5,3"-діепіапраміцин,  
6,6"-дидезоксі-5-епіапраміцин,  
10 5-ено-5,6,6"-тридезоксіапраміцин,  
5,6,6"-тридезоксіапраміцин,  
5-дезоксі-4"-N-метилапраміцин,  
4"-N-(2-аміноетил)-5-дезоксіапраміцин,  
4"-N-(3-амінопропіл)-5-дезоксіапраміцин,  
15 5-дезоксі-4"-N-(1,3-діамінопропан-2-іл)апраміцин,  
4"-дезаміно-5-дезоксі-4"-гуанідиноапраміцин,  
5-епі-4"-N-метилапраміцин,  
4"-N-(2-аміноетил)-5-епіапраміцин,  
4"-N-(3-амінопропіл)-5-епіапраміцин,  
20 4"-N-(1,3-діамінопропан-2-іл)-5-епіапраміцин,  
4"-дезаміно-5-епі-4"-гуанідиноапраміцин,  
4"-дезаміно-5-дезоксі-5-епі-5-фтор-4"-гуанідиноапраміцин,  
5,6-дидезокси-4"-N-метилапраміцин,  
4"-N-(2-аміноетил)-5,6-дидезоксіапраміцин,  
25 4"-N-(3-амінопропіл)-5,6-дидезоксіапраміцин,  
4"-N-(1,3-діамінопропан-2-іл)-5,6-дидезоксіапраміцин,  
4"-дезаміно-5,6-дидезокси-4"-гуанідиноапраміцин,  
6-дезоксі-5-епі-4"-N-метилапраміцин,  
4"-N-(2-аміноетил)-6-дезоксі-5-епіапраміцин,  
30 4"-N-(3-амінопропіл)-6-дезоксі-5-епіапраміцин,  
4"-дезаміно-6-дезоксі-5-епі-4"-гуанідиноапраміцин,  
4"-N-(1,3-діамінопропан-2-іл)-5,6"-дидезоксіапраміцин,  
4"-дезаміно-5,6"-дидезокси-4"-гуанідиноапраміцин,  
4"-дезаміно-5,3"-дидезокси-4"-гуанідиноапраміцин,  
35 5-епі-4"-N-гліцилапраміцин,  
5-епі-4"-N-саркозилапраміцин,  
4"-N-(L-аланіл)-5-епіапраміцин,  
5-епі-4"-N-(L-серил)апраміцин,  
4"-N-(β-аланіл)-5-епіапраміцин,  
40 5-епі-4"-N-(L-іzosерил)апраміцин,  
5-епі-4"-N-(D-іzosерил)апраміцин,  
6-дезоксі-5-епі-4"-N-гліцилапраміцин,  
6-дезоксі-5-епі-4"-N-саркозилапраміцин,  
4"-N-(β-аланіл)-6-дезоксі-5-епіапраміцин,  
45 6-дезоксі-5-епі-4"-N-(L-іzosерил)апраміцин,  
5-аміно-4"-дезаміно-5-дезоксі-5-епі-4"-гуанідиноапраміцин,  
5-аміно-5-дезоксі-5-епі-4"-N-гліцилапраміцин,  
5-аміно-5-дезоксі-5-епі-4"-N-(L-іzosерил)апраміцин,  
4"-дезаміно-3"-дезоксі-5-епі-4"-гуанідиноапраміцин,  
50 4"-дезаміно-5,3"-дидезоксі-5-епі-5-фтор-4"-гуанідиноапраміцин або  
2"-дезоксі-5,3"-діепіапраміцин.  
6. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятну сіль.  
7. Фармацевтична композиція за п. 6 для застосування при профілактиці або лікуванні  
55 інфекційного захворювання.  
8. Фармацевтична композиція за п. 6 або 7, де інфекційним захворюванням є сепсис, інфекційний ендокардит, дерматологічні інфекції, інфекції областей хірургічного втручання, ортопедичні інфекції областей хірургічного втручання, респіраторні інфекції, інфекції сечовивідних шляхів, ентеральні інфекції, перитоніт, менінгіт, офтальмологічні інфекції або  
60 отоларингологічні інфекції.

9. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 6-8, де інфекційне захворювання викликане резистентними до метициліну бактеріями *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* або *Pseudomonas aeruginosa*.
10. Сполука за будь-яким з пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в терапії.
- 5 11. Сполука за будь-яким з пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування при профілактиці або лікуванні інфекційного захворювання.
12. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятної солі при виготовленні лікарського засобу для профілактики або лікування інфекційного захворювання.
- 10 13. Спосіб профілактики або лікування інфекційного захворювання, який включає введення терапевтично ефективної дози сполуки за будь-яким з пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятної солі тварині, включаючи людину.
14. Протимікробний засіб, який містить сполуку за будь-яким з пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятну сіль.
- 15