

(19) **KG** (11) **352** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО ПО НАУКЕ И
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

(51)⁷ **C07H 17/08; C07D 215/02, 401/04,
417/04; 471/04; A61K 31/70**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики

(21) 960569.1

(22) 31.10.1996

(31) 94/05 368

(32) 03.05.1994

(33) FR

(86) /FR95/00565 (02.05.1995)

(46) 30.09.2002, Бюл. №9

(71) РУССЕЛЬ ЮКЛАФ (FR)

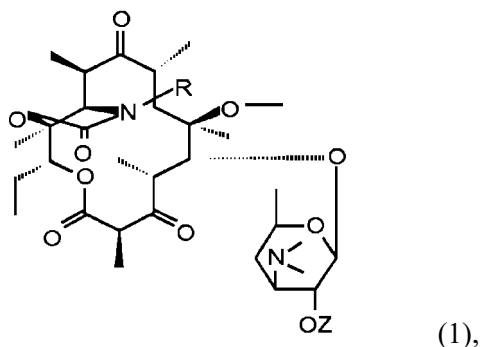
(72) Константин АГУРИДАС, Жан-Франсуа ШАНТО, Алексис ДЕНИ, Солянж ГУЭН
Д'АМБРИЕР, Одиль ЛЕ МАРТРЕ (FR)

(73) ХЕХСТ МАРИОН РУССЕЛЬ (FR)

(56) FR, A 2692579, 1993; EP A 0487411, 1992; SU 682134, 1979

(54) Производные эритромицина, способ их получения, фармацевтическая композиция на их основе и промежуточные соединения

(57) Изобретение относится к новым производным эритромицина, к способу их получения, к содержащим их фармацевтическим композициям и промежуточным соединениям. Задачей изобретения является разработка новых производных эритромицина, расширяющих арсенал антибиотических средств борьбы с инфекционными заболеваниями. Изобретение разработано на основе формулы:

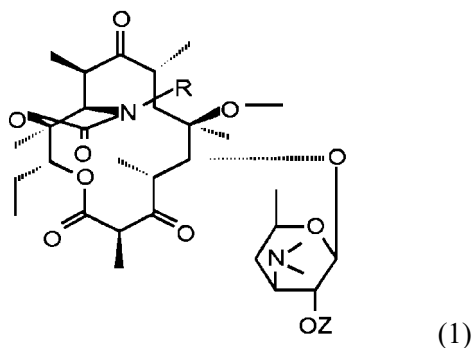


в которых R представляет радикал – $(\text{CH}_2)_n \text{Ar}$, где n представляет число 3, 4 или 5, Ar представляет гетероциклический радикал, в случае необходимости замещенный, Z представляет атом водорода или остаток кислоты. Соединения указанной формулы обладают антибиотическими

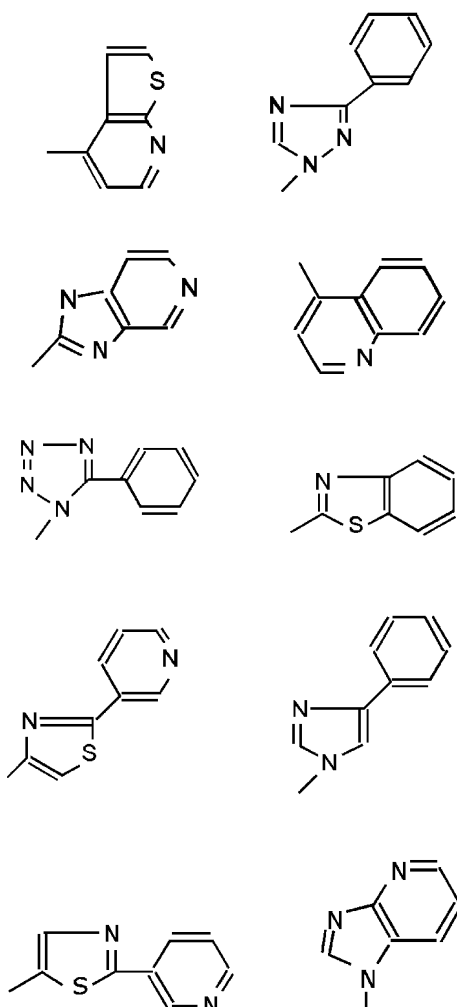
свойствами. Техническое решение содержит также способ получения соединения формулы (1) и фарм-композиции на их основе. 4 н.п. и 8 з.п. ф-лы, 44 пр.

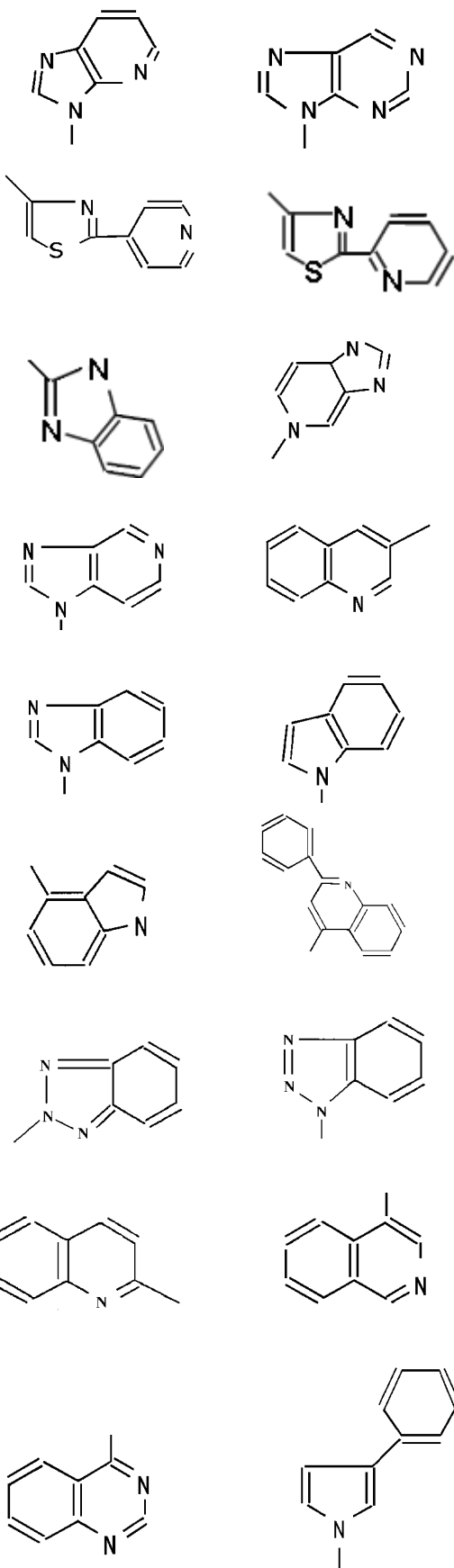
Настоящее изобретение относится к новым производным эритромицина, к способу их получения и к их применению в качестве медикаментов.

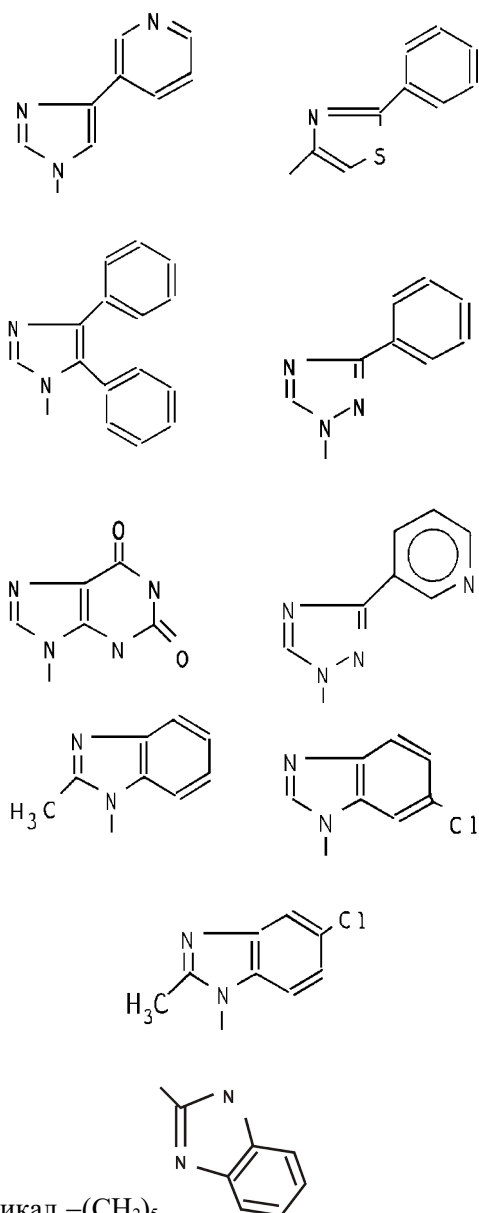
Изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (1):



в которой R представляет радикал $-(CH_2)_n Ar$, в котором n представляет число 3, 4 или 5 и Ar представляет гетероциклический радикал, несущий в случае необходимости один или несколько заместителей, выбираемый в группе радикалов:







или R представляет собой радикал $-(CH_2)_5$

и Z представляет атом водорода или остаток кислоты, а также их соли, полученные в результате присоединения с кислотами.

В качестве примера солей присоединения производных формулы 1 с минеральными или органическими кислотами можно назвать соли, образованные с кислотами уксусной, пропионовой, трифторуксусной, малеиновой, винной, метансульфокислотой, бензолсульфокислотой, пара-толуолсульфокислотой, соляной, бромисто-водородной, йодистоводородной, серной, фосфорной и особенно с кислотами стеариновой, этилантарной или лаурилсерной.

Гетероциклический радикал может быть замещен одним или несколькими радикалами, выбираемыми из группы, образованной карбоксилем свободным, превращенным в соль, этерифицированным или амидированным, гидроксильным, атомами галогена, радикалами NO_2 , $C\equiv N$, радикалами алкилом, линейным, разветвленным или циклическим, алкенилом и алкинилом, с прямой или разветвленной цепью, O-алкилом, O-алкенилом и O-алкинилом, S-алкилом, S-алкенилом или S-алкинилом и N-алкилом, N-алкенилом и N-алкинилом, содержащими до 12 атомов углерода, замещенных в случае необходимости одним или несколькими атома-

ми галогена; радикалом $N \begin{matrix} \nearrow R_1 \\ \searrow R_2 \end{matrix}$ в котором R_1 и R_2 , идентичные или различные, представляют

атом водорода или радикал алкил, содержащий до 12 атомов углерода, карбоциклические радикалы, арил, O-арил или S-арил или гетероциклические радикалы, арил, O-арил или S-арил, вклю-

чающие один или несколько гетероатомов, замещенных в случае необходимости одним или несколькими упомянутыми выше замести-

телями; и радикалом $\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ -\text{C}-\text{R}_3 \end{array}$, где R_3 означает радикал алкил, содержащий до 12 атомов углерода, или радикал арил, карбоциклический или гетероциклический, в случае необходимости замещенный.

Когда гетероциклический радикал содержит несколько циклов (связанных между собой, или конденсированных), один или несколько заместителей могут находиться на одном и/или на другом из циклов, гетероциклических или карбоциклических; так, например, если гетероциклическое кольцо соединено или конденсировано с радикалом арила, то гетероциклическое кольцо и кольцо арила оба могут нести один или несколько заместителей.

Радикал арил предпочтительно представляет собой радикал фенила или нафтила:

– радикал алкил, алкенил или алкинил представляет предпочтительно радикал метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет.-бутил, децил или додецил, винил, аллил, этинил, пропинил, пропаргил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил;

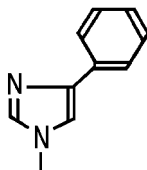
– галоген представляет предпочтительно фтор, хлор, или бром;

– радикал алкил, замещенный атомом галогена, предпочтительно означает радикал CHCl_2 , CHBr_2 , CHF_2 , CCl_3 , CBr_3 , CF_3 , CH_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$;

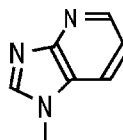
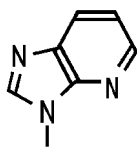
– остаток карбоновой кислоты представляет предпочтительно остаток ацетила, пропионила, бутирила, изобутирила, н-валерила, изовалерила, трет.-валерила и пивалила.

Изобретение касается особенно соединений формулы (I), в которой Z представляет собой атом водорода, и соединений формулы (I), в которой n равно числу 4.

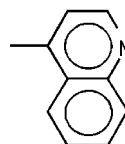
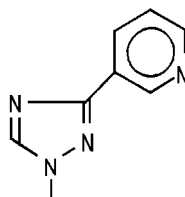
Более конкретно изобретение касается соединений формулы (I), в которой Ag представляет радикал:



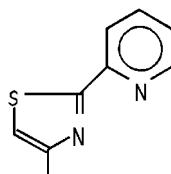
в случае необходимости замещенный, а также соединений формулы (I), в которых R представляет радикал:



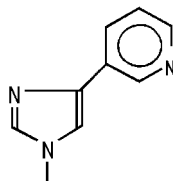
в случае необходимости замещенный, а также соединений формулы (I), в которых Ag представляет радикал:



или



или



в случае необходимости замещенный, и особенно соединений формулы (I), в которых Ag представляет радикал:

в случае необходимости замещенный.

Изобретение относится особенно к соединениям формулы (I), получение которых описано ниже в экспериментальной части. Среди полученных соединений изобретения можно назвать следующие соединения:

–11, 12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(4-фенил-1Н-имидазол-1-ил) бутил) имино)) эритромицин;

–11, 12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибо-гексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-оксикарбонил ((4-(3Н-имидазо(4,5-в)пиридин-3-ил) бутил)имино))эритромицин;

–11, 12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибо-гексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(1Н-имидазо (4,5-в)пиридин-1-ил) бутил) имино)) эритромицин;

–11, 12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(4-(4-хлорфенил) 1Н-имидазол-1-ил) бутил) имино)) эритромицин;

–11, 12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(4-(2-метоксифенил) 1Н-имидазол-1-ил) бутил)имино)) эритромицин;

–11, 12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил((4-(4-(4-фтор-фенил) 1Н-имидазол-1-ил) бутил) имино)) эритромицин;

–11, 12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(7-метокси-4-хинолинил) бутил) имино)) эритромицин;

–11, 12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(2-(2-пиридинил) 4-тиазолил) бутил) имино)) эритромицин;

–11, 12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибо-гексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(3-(3-пиридинил) 1Н-1,2,4-триазол-1-ил) бутил) имино)) эритромицин;

особенно

–11, 12-дидеокси-3-де ((2, 6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(4-(3-пиридинил) 1Н-имидазол-1-ил) бутил) имино)) эритромицин.

Соединения общей формулы (I) имеют очень высокую антибиотическую активность в отношении таких грамположительных бактерий, как стафилококки, стрептококки, пневмококки.

Соединения, согласно изобретению, можно использовать в качестве медикаментов при лечении инфекций, вызванных чувствительными к медикаментам микробами, в частности,

стафилококковых инфекций, таких как стафилококковый сепсис, злокачественные стафилококки лица или кожи, пиодермита, септические или гнойные раны, фурункулы, карбункулы, флегмоны, рожистые воспаления и угри, таких стафилококковых заболеваний, как первичные острые или полегриппозные ангины, бронхо-пневмония, гнойные легочные, и стрептококковых инфекций, таких как острые ангины, отиты, синуситы, скарлатина, пневмококковых инфекций, таких как пневмония, бронхит; бруцеллёз, дифтерия, и гонококковых инфекций.

Соединения настоящего изобретения являются также активными против инфекций, вызванных микробами *Haemophilus influenzae*, *Rickettsias*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Ureaplasma*, *Toxoplasma* или микробами типа *Mycobacterium*, *Listeria*, *Meningococcus* и *Campylobacter*.

Настоящее изобретение касается также использования в качестве лекарственных средств, в частности, в качестве антибиотиков, соединений формулы (I), определенных выше, а также их солей присоединения с фармацевтически приемлемыми минеральными или органическими кислотами. В частности, изобретение касается использования в качестве лекарственных средств, в частности, антибиотиков, предпочтительных соединений формулы (I), определенной выше, а именно соединений примеров 1, 2, 3 и 29-35, а также их фармацевтически приемлемых солей.

Изобретение касается также фармацевтических композиций, содержащих в качестве действующего начала, по меньшей мере, одно из определенных выше соединений.

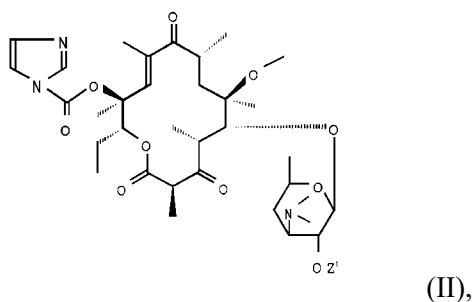
Эти композиции можно вводить оральным, ректальным, парентеральным путями или наносить локально на кожу и на слизистые оболочки, но предпочтительным методом введения является оральный путь.

Они могут быть твердыми или жидкими и иметь фармацевтические формы, используемые обычно в медицине, например, простые таблетки или драже, желатиновые капсулы, гранулы, свечи, препараты для инъекций, мази, кремы, гели; их готовят обычными методами. Действующее начало можно вводить в композиции вместе с эксципиентами, применяемыми обычно в этих фармацевтических составах, такими как тальк, гуммиарабик, лактоза, крахмал, стеарат магния, масло какао, водные или не водные носители, жирные вещества животного или растительного происхождения, парафиновые производные, гликоли, различные смачивающие агенты, диспергаторы или эмульгаторы и консерванты.

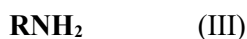
Эти композиции могут также выпускаться в форме порошка, пригодного для растворения при необходимости, в соответствующем растворителе, например, в апиrogenной стерильной воде.

Вводимая доза изменяется в зависимости от вида заболевания, от пациента, от метода введения и от используемого соединения. Она может составлять, например, от 50 до 300 мг в день при оральном введении взрослому пациенту соединения примеров 1 или 2.

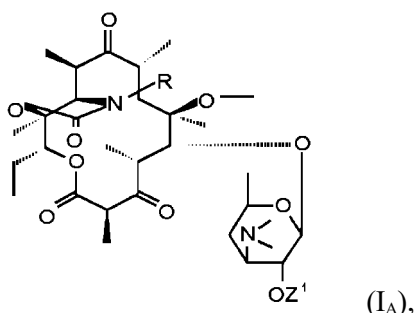
Изобретение касается также способа получения соединений формулы (I), заключающегося в том, что соединение формулы (II):



в котором Z' представляет остаток кислоты, подвергают взаимодействию с соединением формулы (III):



в которой R определен выше, с получением соединения формулы (I_A):



в которых R и Z' имеют указанное выше значение, затем полученное соединение формулы (I_A), в случае необходимости, подвергают действию агента высвобождения функции гидроксила в положении 2' и/или, в случае необходимости, действию кислоты для образования соли;

– причем реакцию соединения формулы (II) с соединением формулы (III) проводят в таком растворителе, как например, ацетонитрил, диметилформамид или тетрагидрофуран/ диметоксиэтан или диметилсульфоксид;

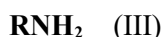
– гидролиз функции сложного эфира в положении 2' осуществляют при помощи метанола или водной соляной кислоты;

– солеобразование осуществляют с помощью кислот по классическим методам.

Соединения формулы (II), используемые как исходные продукты, описаны и заявлены в европейской заявке на патент 0596802.

Соединения формулы RNH₂ представляют собой, в общем, известные продукты, однако конкретные соединения, используемые для получения соединений в примерах заявки, являются новыми и сами составляют объект изобретения, и их получение описано ниже.

Соединения формулы (III):



можно получать, например, способами, описанными в J. Med. Chem. (1982). – Т 25. – С. 947 и следующие, Tetrahedron Zettera. – Т 32. – №14. – С. 1699-1702 (1991); J. Org. Chem. 54 (18) 4298, 301 (1989); J. Org. Chem. 28 (101) 2589 91 (1963) или патент DE 3 406 416; J. Org. Chem. 6-895-901 (1941) или Synth. Commun. 17 (14) 1741-8 (1987).

Более конкретно изобретение касается аминов формулы (III), определенной выше, получение которых подробно изложено ниже.

В частности, изобретение относится к следующим аминам:

- 4-(4-фенил-1Н-имидазол-1-ил) бутанамин;
- 3Н-имидазо(4,5-Ь)-пиридин-3-бутанамин;
- 1Н-имидазо(4,5-Ь)пиридин-1-бутанамин;
- 2-фенил-4-хинолинбутанамин;
- 1Н-бензотриазол-1-бутанамин;
- 2Н-бензотриазол-2-бутанамин;
- 1-метил-1Н-имидазо(4,5-с)-пиридин-2-бутанамин;
- 3-метил-3Н-имидазо(4,5-с)пиридин-2-бутанамин;
- 5-хлор-1Н-бензимидазол-1-бутанамин;
- 7-метокси-4-хинолин-бутанамин;
- 1Н-имидазо(4,5-с) пиридин-1-бутанамин;
- 9Н-пурин-9-бутанамина;
- 1-метил-1Н-индол-4-бутанамин;
- 3-фенил-1Н-1,2,4-триазол-1-бутанамин (хлоргидрат);
- 5-фенил-1Н-тетразол-1-бутанамин (хлоргидрат);
- 2-бензотиазолбутанамин;
- 4-(тиено(2,3-Ь) пиридин-4-ил бутанамин;
- 5,6-диметил-1Н-бензимидазол-1-бутанамин;
- 3-хинолинбутанамин;
- 2-хинолинбутанамин;
- 5Н-имидазо [4,5-с] пиридин-5-бутанамин;
- 1-метил -1Н-бензимидазол-2-бутанамин;
- 6-хлор-1Н-бензимидазол-2-бутанамин;

- 2-метил-1Н-бензимидазол-2-бу-танами́н;
- 4-(4-хлорфенил) 1Н-имидазол-1-бутанами́н;
- 2-(3-пириди́нил) тиазол-5-бу-танами́н;
- 7-метоксихинолин-4-бутанами́н;
- 4-(4-фторфенил) 1Н-имидазол-1-бутанами́н;
- 4-(2-метоксифенил) 1Н-имидазол-1-бутанами́н;
- 3-(3-пириди́нил) 1Н-1,2,4-три-азол-1-бутанами́н;
- 4-(3-пириди́нил) 1Н-имидазол-1-бутанами́н;
- 2-(2-пириди́нил) тиазол-4-бу-танами́н;
- 2-фенилтиазол-4-бутанами́н;
- 4-(4-метоксифенил) 1Н-имидазол-1-бутанами́н;
- изохинолин-4-бутанами́н;
- хи́назолин-4-бутанами́н;
- 4,5-дифенил-1Н-имидазол-1-бу-танами́н;
- 4-(3-метоксифенил) 1Н-имидазол-1-бутанами́н;
- 4-(4-(трифторметокси) фенил) 1Н-имидазол-1-бутанами́н;
- 1,2,3, 6-тетрагидро-1,3-диметил-2,6-диоксо-7Н-пу́рин-7-бутанами́н;
- 2-(4-пириди́нил) тиазол-4-бу-танами́н;
- 1Н-индол-1-бутанами́н;
- 2-(3-пириди́нил) тиазол-4-бу-танами́н;

а также их соли присоединения с кислотами.

Следующие примеры иллюстрируют изобретение.

Пример 1: 11,12-дидеокси-3-де ((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(4-фенил-1Н-имидазол-1-ил) бутил) ими́но)) эритроми́цин.

Нагревают при 63°C смесь 0.705 г продукта 2'-ацетат-11-деокси 10,11-дидегидро-3-де((2,6-дидеокси-3-С-ме-тил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопира-нозил) окси)-12-О-((1Н-имидазол-1-ил) карбонил) 6-О-метил-3-оксоэритро-мицина (полученного как указано в примере 1С европейской заявки на патент EP O 596 802) в 3 мл ацетонитрила, содержащего 10 % воды, и 1.08 г 4-(4-фенил-1Н-имидазол-1-ил) бутанамина. Поддерживают реакцию при этой температуре в течение 5 часов. Охлаждают до комнатной температуры, выливают реакцию смесь в раствор кислого фосфата натрия, экстрагируют этилацетатом. Промывают органические фазы водой, сушат их, фильтруют и концентрируют. Получают 1.5 г продукта, к которому добавляют 210 мл метанола. Поддерживают при перемешивании в течение 16 часов в атмосфере азота при комнатной температуре. Концентрируют и получают 1.4 г продукта, который очищают хроматографией на двуокиси кремния, элюант CH₂Cl₂ - MeOH - NH₄OH (93-7-0.4). Концентрируют и получают 0.305 г искомого сырого продукта, который перекристаллизовывают из простого изопропилового эфира, промывают, сушат при 50°C при пониженном давлении. Таким образом, получают 0.267 г искомого продукта с точкой плавления 222-231°C.

ЯМР СДCl₃ ppm.

$\alpha_D = +18^\circ$ (c = 0.9 CHCl₃).

0.84 (t): CH₃-CH₂; 1.01 (d)-1.17 (d)-1.24 (d): CH₃-CH; 1.30 (d)-1.38 (d), 1.34-1.47; 6 и 12-Me; 2.27 (S); N(Me)₂; 2.45 (-): H'₃; 2.61 (m): H₈; 2.63 (S): 6-OMe; 3.04 (-): H₄; 3.13 (q): H₁₀; 3.18 (dd) : H'₂;

3.53 (-): H'₅; 3.56 (S): H₁₁; 3.67 (-), 3.75 (-): $\begin{array}{c} \text{—C—NCH}_2\text{—} \\ || \\ \text{O} \end{array}$; 3.87 (q): H₂; 3.99 (t): CH₂NC; 4.23 (d):

H₅; 4.27 (d): H'₁; 4.94 (dd): H₁₃; 7.26 (S): H''₅; 7.5 (S): H''₂; 7.20: H в пароположении; 7.35: H в метоположении; 7.76 : H в ортоположении.

Приготовление 1: 4-(4-фенил-1Н-имидазол-1-ил) бутанами́н.

Стадия А: 2-(4-(4-фенил-1Н-имидазол-1-ил) бутил)-1Н-изоиндол-1,3(2Н)дион.

В течение 1 часа 30 минут добавляют по каплям раствор, содержащий 5.05 г 4-фенил-1Н-имидазола в 25 см³ диметилформамида в смесь 7 см³ диметилформамида и 2.02 г гидрида натрия. Затем вводят 10.86 г N-4-бромбутилфталимида, растворенного в 25 см³ диметилформамида.

Нагревают раствор до 70°C в течение приблизительно 1 часа 30 минут. Охлаждают до комнатной температуры, концентрируют полученный раствор, обрабатывают водой, экстрагируют этилацетатом. Промывают органические фазы водой, сушат, фильтруют и

концентрируют. Получают 15 г продукта, который перекристаллизовывают из этилацетата. Осушают полученный продукт, промывают его этилацетатом и сушат при пониженном давлении при 50°C. Получают 5.5 г искомого продукта с точкой плавления 130-132°C.

ЯМР CDCl_3 ппм.

1.75 (m) (2H)-1.86 (m) (2H) : CH_2 центральные; 3.74 (t): 2H; 4.03: 2H; 7.22 (t): 2H H_4 ; 7.26 (m): 1H H'_3 ; 7.36 (t): 2H H_3 и H_5 ; 7.56 (d): H'_5 ; около 7.73 (m): 4H; около 7.86 (m) : H_2 и H_6 .

Стадия В: 4-(4-фенил-1H-имидазол-1-ил) бутанамин.

Поддерживают при флегме в течение 8 часов смесь 3.45 г полученного на стадии А продукта, 100 мл этанола и 0.97 мл гидразингидрата. Концентрируют реакционную смесь, добавляют приблизительно 50 мл 2н гидроксида натрия, экстрагируют этилацетатом. Промывают органические фазы при помощи 2н гидроксида натрия, затем хлорида натрия. Сушат, фильтруют и концентрируют. Получают 2.21 г искомого продукта.

ЯМР CDCl_3 ппм.

1.47 (m) – 1.87 (m): CH_2 центральные; 2.73 (t), 3.97: $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$; 7.20 (d): H_3 ; 7.50 (d): H'_5 ; 7.37 (t шир.) 2H: H_3 и H_5 ; 7.24 (it) 1H: H_4 ; 7.77 (m) 2H: H_2 и H_6 .

Пример 2: 11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(3H-имидазо(4,5-b)пиридин-3-ил)бутил) имино)) эритромицин.

Растворяют 708.2 мг 2'-ацетат-11-деокси-10,11-дидегидро-3-де((2,6-диде-окси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси)-12-О-((1H-имидазол-1-ил) карбонил) 6-О-метил-3-оксо-эритромицина (полученного как указано в примере 1С европейской заявки на патент EP O 596 802) и 958 мг 3H-имидазо-(4,5-b)пиридин-3-бутанамина в 2.82 cm^3 ацетонитрила и 0.28 cm^3 воды. Нагревают реакционную смесь до 80°C. Охлаждают до комнатной температуры и выливают в раствор кислого фосфата натрия. Экстрагируют хлористым метиленом и промывают водой. Собирают водные фазы и снова экстрагируют. Сушат, фильтруют, споласкивают и получают 826 мг продукта.

Растворяют полученный продукт в 16.5 cm^3 метанола. Поддерживают реакционный раствор при перемешивании при комнатной температуре в течение 20 часов. Получают 789 мг искомого сырого продукта, который очищают хроматографией, элюант: смесь хлористого метилена, метанола, раствора аммиака (94-16-0.4). Получают 327 мг искомого продукта с точкой плавления 200°C.

$\alpha_D = +13^\circ\text{C} = 1\% \text{CHCl}_3$.

ЯМР CDCl_3 400 мгц ппм.

0.85 (t): CH_3-CH_2 ; 1.01 (d)-1.16 (d)-1.25 (d) CH_3-CH ; 1.30 (d)-1.26 (d), 1.35 и 1.47: 6 и 12 Me; около 1.63 и около 1.98 : центральные CH_2 цепи; 2.27 (S) $\text{N}(\text{CH}_3)_2$; 2.46 (m): H'_3 ; около 2.59 (m): H_8 2.61 (S)

6-ОМе; 3.07 (m): H_4 ; 3.12 (q шир.: H_{10} ; 3.18 (dd): H'_2 ; 3.54 (m): H'_5 ; 3.57 (S): H_{11} ; 3.6-3.8: CH_2NC || ; 3.85 (q): H_2 ; 4.24 (d): H_5 ; 4.29 (d) : H'_1 ; около 4.35 (m); CH_2NC || ; 4.93 (dd): H_{13} ; 7.21 (dd):

H_6 ; 8.04 (dd): H_7 ароматические; 8.11 (S): H_2 ; 8.38 (dd): H_5 .

Пример 3: 11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(1H-имидазо (4,5-b)пиридин-1-ил)бутил) имино)) эритромицин. Добавляют 708 мг 2'-ацетат-11-деокси-10,11-дидегидро-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексо-пиранозил) окси) 12-О-((1H-имидазол-1ил) карбонил) 6-О-метил-3-оксо-эритромицина (полученного как указано в примере 1С европейской заявки на патент EP O 596 802) в раствор, содержащий 953 мг 1H-имидазо (4,5-b) пиридин-1-бутанамина, 2.82 cm^3 ацетонитрила и 0.28 cm^3 воды. Нагревают реакционную смесь до 55°C. Поддерживают при этой температуре в течение 44 часов и добавляют 0.5 cm^3 ацетонитрила. Продолжают нагревание при 55°C в течение 20 часов. Охлаждают до комнатной температуры и выливают в насыщенный раствор кислого фосфата натрия. Экстрагируют водную фазу хлористым метиленом и промывают водой хлорметиленовую фазу. Сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Получают 806 мг продукта, к которому добавляют 16.1 cm^3 метанола.

Поддерживают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 24 часов и выпаривают досуха. Получают 656 мг продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния; элюант: смесь CH_2Cl_2 -MeOH- NH_3 (94-6-0.4).

Получают сырой целевой продукт, который очищают хроматографией на силикагеле, элюируя смесью CHCl_3 -MeOH- NH_4OH (94-6-0.4). После растворения остатка в смеси этилацетат с простым изопропиловым эфиром, фильтрация и выпаривания досуха получают целевой продукт.

Т. пл. = 203°C.

$\alpha_D = 17.6^\circ \text{ c} = 1\% \text{ CHCl}_3$.

0.81 (t): $\text{CH}_3\text{-CH}_2$; 1.00 (d)-1.17 (d)-1.25 (d)-1.31 (d)-1.38 (d): $\text{CH}_3\text{-CH}$; 1.35 (S)-1.47 (S): 6 и 12- CH_3 ; 1.68 (m) и 1.93 (m): центральные CH_2 цепи; 2.27 (S): $\text{N}(\text{CH}_3)_2$; 2.61 (S): 6- OCH_3 ; 2.45 (m): H'_3 ; около 2.60 (m в замаскированной части): H_8 ; 3.07 (m): H_4 ; около 3.15 (q шир): H_{10} ; 3.18 (dd): H'_2 ; 3.56 (S): H_{11} ; 3.53 (m): H'_5 ; 3.60-3.80 (m): CO-N-CH_2 ; 3.87 (q): H_2 ; около 4.25 (m): $\text{CH}_2\text{-N-C=}$; 4.24 (d): H_5 ; 4.28 (d): H'_1 ; 4.91 (dd): H_{13} ; 7.21 (dd, J = 5 и 8): H_6 ; 7.80 (dd, J = 8 и 1.5): H_7 ароматические; 8.56 (dd, J = 5 и 1.5): H_5 ; 8.15 (S): $\text{H}_2 + \text{CH}_2\text{Cl}_2$.

Приготовление 2: Получение аминов, используемых в качестве исходных продуктов в примерах 2 и 3:

3Н-имидазо(4,5-b)пиридин-3-бутанамина и 1Н-имидазо(4,5-b)пиридин-1-бутанамина.

Стадия а:

В раствор 5.95 г 4-азабензимидазола и 15.5 г N-4 бромбутилфталимида в 30 см³ диметилформамида добавляют 10.3 г карбоната калия. Смесью перемешивают 20 часов при комнатной температуре. Нерастворенный продукт фильтруют, споласкивают хлористым метиленом. Органическую фазу промывают водой, затем сушат над сульфатом магния и выпаривают; полученный маслянистый остаток промывают петролевым эфиром, затем изопропиловым эфиром. Получают 16.3 г сырого продукта, который очищают хроматографией на двуокиси кремния, элюируя смесью хлористого метилена с ацетоном, и получают 4.9 г продукта (А), т. пл. = 143°C и 3.9 г продукта (В); т. пл. = 172°C.

Стадия b1: 3Н-имидазо(4,5-b)пиридин-3-бутанамина (исходный продукт в примере 2).

Нагревают с обратным холодильником в течение 19 часов смесь 32.86 г продукта (А), полученного выше, 697 см³ этанола и 20 см³ гидразина. Охлаждают до комнатной температуры. Фильтруют, споласкивают и выпаривают досуха. Поглощают хлористым метиленом, фильтруют, споласкивают и выпаривают досуха. Получают 18.87 г целевого продукта.

ЯМР CDCl_3 – 250 мгц. 1.52 (m) –2.00 (m): 2 CH_2 центральные; 1.63 (S шир): подвижные

$$\begin{array}{c} = \text{C} - \text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2; \\ | \\ \text{C} = \text{O} \end{array}$$
 2H; 2.76 (t); ; 4.33 (t): $=\text{C-N-CH}_2\text{-CH}_2$; 7.24 (dd, J = 8 и 5): H_6 ; 8.08 (dd, J = 8 и 1.5): H_7 ; 8.40 (dd, J = 5 и 1.5): H_5 ; 8.08 (S): H_2 .

Стадия b2: 1Н-имидазо(4,5-b)пиридин-1-бутанамина (исходный продукт в примере 3).

Нагревают с обратным холодильником в течение 21 часа смесь 32 г продукта (В), полученного выше, 640 см³ этанола и 24.8 см³ гидразина. Охлаждают до комнатной температуры. Фильтруют, споласкивают этанолом и выпаривают при пониженном давлении. Поглощают хлористым метиленом, фильтруют, споласкивают и выпаривают досуха. Получают 19.5 г целевого продукта.

ЯМР CDCl_3 .

1.45 (m)-1.96 (m): 2 центральные CH_2 ; 2.74 (t): $\text{CH}_2\text{-NH}_2$; около 1.45 (m): подвижный; 4.23

$$\begin{array}{c} = \text{C} - \text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2; \\ | \\ \text{C} \end{array}$$
 (t): 7.24 (dd, J = 8 и 5): H_6 ; 7.75 (dd, J = 8 и 1.5): H_7 ; 8.58 (dd, J = 5 и 1.5): H_5 ; 8.13 (S): $\text{H}_2 + \text{EtOH}$.

Работая, как указано выше, и используя соответствующие амины, получают следующие продукты:

Пример 4: 11, 12-дидеокси-3-де ((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексепиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(тиено(2,3-b) пиридин-4-ил)бутил)имино)) эритромицин.

Т. пл. = 176-178°C.

$\alpha_D = +17^\circ \text{ c} = 0.9\% \text{ в } \text{CHCl}_3$.

Пример 5: 11, 12-дидеокси-3-де ((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(3-фенил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)бутил)имино)) эритромицин.

Т. пл. = 208-210°C.

$\alpha_D = +17^\circ$ с = 1 % в CHCl_3 .

Пример 6: 11, 12-дидеокси-3-де ((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(1-метил-1Н-имидазо(4,5-с)пиридин-2-ил)бутил)имино)) эритромицин.

$\alpha_D = +19^\circ$ с = 1 % в CHCl_3 .

Пример 7: 11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(3-метил-3Н-имидазо(4,5-с)пиридин-2-ил)бутил)имино)) эритромицин.

$\alpha_D = +16^\circ$ CHCl_3 = 1 %.

Пример 8: 11, 12-дидеокси-3-де ((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил((4-(7-метокси-4-хинолинил)бутил)имино))эритромицин.

$\alpha_D = +15.8^\circ$ с = 1 % CHCl_3 .

Пример 9: 11, 12-дидеокси-3-де ((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(5-фенил-1Н-тетразол-1-ил)бутил)имино)) эритромицин.

Т. пл. = 132-134°C.

$\alpha_D = +25^\circ$ с = 1 % CHCl_3 .

Пример 10: 11, 12-дидеокси-3- ((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(2-бензотиазолил)бутил)имино)) эритромицин.

Т. пл. = 179-181°C.

$\alpha_D = +18^\circ$ с = 1 % CHCl_3 .

Пример 11: 11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(2-(3-пиридинил) 4-тиазолил)бутил)имино)) эритромицин.

Т. пл. = 150-152°C.

$\alpha_D = +17^\circ$ с = 0.9 % CHCl_3 .

Пример 12: 11, 12-дидеокси-3-де ((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(2-(3-пиридинил) 5-тиазолил)бутил)имино)) эритромицин.

Т. пл. = 155-159°C.

$\alpha_D = 12^\circ$ с = 1 % CHCl_3 .

Пример 13: 11, 12-дидеокси-3-де ((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12, 11-(оксикарбонил ((4-(9Н-пурин-9-ил)бутил)имино))эритромицин.

Пример 14: 11, 12-дидеокси-3-де ((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(1Н-имидазо(4,5-с)пиридин-1-ил)бутил)имино)) эритромицин.

гf = 0.42 CHCl_3 + 8 % MeOH с 8 % NH_4OH .

Пример 15: 11, 12-дидеокси-3-де ((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((5-(1Н-бензимидазол-1-ил)фенил)имино))эритромицин.

Получен из 2-(4-бромпентил) 1Н-изоиндол 1,3-(2Н)-диона.

Пример 16: 11, 12-дидеокси-3-де ((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-0-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((5-хлор-1Н-бензимидазол-1-ил)бутил)ими-но) эритромицин.

Т. пл.=145-148°C.

Пример 17: 11, 12-дидеокси-3-де ((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-12,11-(оксикарбонил ((4-(1Н-индол-1-ил)бутил)имино)) эритро-мицин.

Пример 18: 11, 12-дидеокси-3-де (2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(1-метил-1Н-индол-4-ил)бутил)имино))эритромицин.

$\alpha_D = 20\%$, $c = 1\%$ CHCl_3 .

Пример 19: 11, 12-дидеокси-3-де ((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо 12, 11- (оксикарбонил ((4-(2-фенил-4-хинолинил) бутил)имино))эритромицин.

Т. пл. = 195-197°C.

Пример 20: 11, 12-дидеокси-3-де ((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(1Н-бензотриазол-1-ил) бутил)имино))эритромицин.

Т. пл. = 200-202°C.

Пример 21: 11, 12-дидеокси-3-де ((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(2Н-бензотриазол-2-ил) бутил)имино))эритромицин.

Т. пл. = 164-165°C.

Пример 22: 11, 12-дидеокси-3-де ((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(5,6-диметил-1Н-бензимидазол-1-ил)бутил)имино)) эритромицин.

Т. пл. = 174-176°C.

Пример 23: 11, 12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо 12,11-(оксикарбонил ((4-(3-хинолинил) бутил)имино)) эритромицин.

Т. пл. = 195-197°C.

Пример 24: 11, 12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(2-хинолинил) бутил)имино)) эритромицин.

Т. пл. = 179-181°C.

Пример 25: 11, 12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)бутил)имино)) эритромицин.

Т. пл. = 128-132°C.

Пример 26: 11, 12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12, 11-(оксикарбонил ((4-(6-хлор-1Н-бензимидазол-1-ил) бутил)имино)) эритромицин.

Т. пл. = 192-194°C.

Пример 27: 11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12, 11-(оксикарбонил ((4-(1-метил-1Н-бензимидазол-2-ил)бутил)имино)) эритромицин.

Пример 28: 11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12, 11-(оксикарбонил ((4-(5Н-имидазо)4,5-с)пиридин-5-ил)бутил)имино)) эритромицин.

$\alpha_D = 12.2$ $c = 1\%$ CHCl_3 .

Пример 29: 11, 12-дидеокси-3-де ((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12, 11-(оксикарбонил ((4-(4-(4-хлорфенил) 1Н-имидазол-1-ил)бутил)имино)) эритромицин.

Нагревают 7 часов до 75°C 1 г 2'-ацетат-11-деокси-10,11-дидегидро-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 12-О-((1Н-имидазол-ил) карбонил) 6-О-метил-3-оксо-эритромицина (полученного как указано в примере 1С европейской заявки на патент EP O 596 802) в 4 см³ ацетонитрила, содержащего 10 % воды с 1.4 г 4-(4-хлорфенил)-1Н-имидазол-1-бутанамина.

Охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой, экстрагируют этилацетатом, сушат, выпаривают растворитель и получают 2.3 г продукта, ацетилованного в положении 2'. Добавляют 60 мл метанола и поддерживают 16 часов при перемешивании, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH-NH}_4\text{OH}$ 95-5-0.4),

концентрируют и кристаллизуют остаток из простого эфира. Сушат кристаллизованный продукт при пониженном давлении при 80°C и получают 381 мг целевого продукта. Т. пл. 192-194°C.

ЯМР CDCl₃ ppm.

0.83 (t): $\underline{\text{CH}_3} - \text{CH}_2$; 1.00 (d) – 1.16 (d) – 1.24 (d) – 1.30 (d) – 1.38 (d): $\underline{\text{CH}_3} - \text{CH}$; 1.33 (S) – 1.47 (S): 6 и 12 Me; 2.26 (S): N(Me)₂; 2.44 (m): H'₃; 2.61 (S): 6-OMe; 2.60 (m): H₈; 3.00 – 3.21: H₄, H₁₀ и H'₂; 3.55 (m): H'₅; 3.56 (S): H₁₁; 3.60 – 3.80 2H-3.99 (t) 2H: $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{NC} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$; 3.87 (q): H₂; 4.23 (d): H₅; 4.28 (d): H'₁; 4.93 (dd): H₁₃; 7.26 (d): H₅ имидазола; 7.50 (d): H₂ имидазола; 7.32-7.70: ароматические; 3.51: OH.

Приготовление 4-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-1-бутанамина, используемого в качестве исходного в примере 29.

Стадия А: 4-(4-хлорфенил) 1H-имидазол.

Нагревают при рефлюксе в течение 1 часа 23.34 г ω-бром-4-хлорацетофенона в 150 мл формамида; оставляют охлаждаться, подщелачивают раствором гидроксида натрия, экстрагируют дихлорметаном, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант: CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 8-2-0.04) и получают 13.4 г целевого продукта.

Т. пл. 146-148°C.

Стадия В: 2-(4-(4-(4-хлорфенил) 1H-имидазол-1-ил)бутил)-1H-изоиндол-1,3-(2H)-дион.

Работают как в стадии А приготовления 1 примера 1, используя 12.2 г продукта, полученного на предыдущей стадии, 4.96 г гидрида натрия и 23.83 г N-4-бромбутил-фталимида. Получают 9.7 г целевого продукта.

Стадия С: 4-(4-хлорфенил) 1H-имидазол-1-бутанамин.

Работают как в стадии В приготовления 1 примера 1, но используя 14.2 г продукта, получаемого на стадии В, и 3.6 мл гидразингидрата в 200 мл этанола.

Получают 12 г сырого продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния (элюант: CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 8-2-0.04) и получают продукт, используемый как таковой для синтеза.

ЯМР (CDCl₃) ppm.

1.22 (S шир.): 2H подвижные; 1.47 (m) – 1.88 (m): центральные 2 CH₂; 2.74 (m): CH₂- $\underline{\text{CH}_2}$ -N; 3.98 (m): $\begin{array}{c} = \text{C} - \text{N} - \underline{\text{CH}_2} - \text{CH}_2; \\ | \quad | \\ - \text{C} = \end{array}$

7.19 (d, J = 1.5) – 7.50 (d, J = 1.5): H₂ и H₅; 7.33 и 7.70: ароматические.

Пример 30: 11,12-дидеоокси-3-де((2,6-дидеоокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(4-(2-метоксифенил) 1H-имидазол-1-ил) бутил) имино)) эритромицин.

Нагревают при 80°C в течение 8 часов 706 мг исходного соединения примера 29 в 3 мл ацетонитрила и 908 мг 4-(2-метоксифенил) 1H-имидазол-1-бутанамина. Охлаждают до комнатной температуры, выливают в раствор гидрофосфата натрия (0.5 M), экстрагируют этилацетатом, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, получают 1.6 г продукта, ацетилированного в положении 2'. Добавляют 50 мл метанола, перемешивают в течение 16 часов, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант AcOEt- TEA с 4 %) и кристаллизуют из простого эфира. Получают 194 мг целевого продукта.

Т. пл. = 143-145°C.

ЯМР CDCl₃ ppm.

0.85 (t): $\underline{\text{CH}_3} - \text{CH}_2$; 1.01 (d) – 1.16 (d) – 1.24 (d) – 1.30 (d) – 1.37 (d): $\underline{\text{CH}_3} - \text{CH}$; 1.34 (S) – 1.47 (S): 6 и 12 Me; 2.26 (S): N(Me)₂; 2.44 (m): H'₃; 2.60 (m): H₈; 2.64 (S): 6-OMe; 3.08 (m): H₄; 3.12 (q шир.): H₁₀; 3.17 (dd):

H'₂; 3.54 (m): H'₅; 3.57 (S): H₁₁; 3.66 (m) – 3.74 (m): $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{NC} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$; 3.85 (q): H₂; 3.95

(S): φ-OMe; 3.99 (q шир): CH₂-N-C=; 4.24 (d): H₅; 4.27 (d): H'₁; 4.93 (dd): H₁₃; 6.97 (d шир.): H₆; 7.51 (S): все H имидазола; 7.02: H₆ фенил; 7.19 (ddd) H₄ и H₅ фенила; 8.19 (dd): H₂.

Приготовление 4-(2-метоксифенил) 1H-имидазол-1-бутанамина, используемого в качестве исходного в примере 30.

Стадия А: 4-(2-метоксифенил) 1H-имидазол.

Нагревают при рефлюксе 9.36 г 2-бром-2'-метокси-ацетофенона в 50 мл формамида, охлаждают до комнатной температуры, промывают 2н раствором соляной кислоты, фильтруют, подщелачивают до pH 8-9 при помощи 2н гидроксида натрия, экстрагируют дихлорметаном, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант: CH_2Cl_2 - MeOH - NH_4OH 95-5-0.4) и получают 6.15 г целевого продукта.

Стадия В: 2-(4-(4-(2-метоксифенил) 1Н-имидазол-1-ил) бутил)-1Н-изоиндол-1,3 (2Н)-дион.

Работают как в стадии А приготовления 1 примера 1, но используя 6 г продукта, полученного на стадии А, 1.99 г гидрида натрия и 9.93 г N-4-бромбутилфталимида. Получают 6.15 г целевого продукта.

Стадия С: 4-(2-метоксифенил) 1Н-имидазол-1-бутанамин (фумарат).

Работают как в стадии В приготовления 1 примера 1, но используя 5.65 г продукта, полученного на стадии В, и 1.45 мл гидразингидрата в 75 мл этанола. Получают 3.8 г сырого продукта, который растворяют в 4 мл тетрагидрофурана, затем добавляют 1.87 г фумаровой кислоты, растворенной в 20 мл метанола. Прибавляют 10 мл простого эфира, осушают образованные кристаллы, сушат их при 80°C при пониженном давлении и рекуперировывают 3.77 г фумарата целевого продукта.

Т. пл. = 160-162°C.

ЯМР (CDCl_3) ppm.

1.48 (m) 2H-1.87 (m) 2H: центральные CH_2 ; 3.46: NH_2 ; 2.73 (t): CH_3N ; 3.94 (S): O-Me ; 3.97 (t): $\text{CH}_2-\text{N}-\text{C}$ ||; 6.94 (dd): H_6 ; 7.04 (dt)-7.21 (ddd): H_5 и H_4 ; 7.51: H'_2 и H'_5 ; 8.19 (dd): H_2 .

Пример 31: 11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексепиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(4-(4-фторфенил) 1Н-имидазол-1-ил)бутил) имино)) эритромицин.

Нагревают при 60°C в течение 4 часов 30 минут 2.11 г исходного соединения примера 29 в 9 мл ацетонитрила и 2.8 г 4-(4-фторфенил) 1Н-имидазол-1-бутанамина. Охлаждают до комнатной температуры, выливают в воду, экстрагируют этилацетатом, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, получают 5.2 г продукта, ацелированного в положении 2'. Добавляют 20 мл метанола, перемешивают в течение 3 часов 30 минут, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант: CH_2Cl_2 - MeOH - NH_4OH 95-5-0.3) и кристаллизуют из простого эфира. Получают 1.34 г целевого продукта.

Т. пл. = 190-192°C.

ЯМР CDCl_3 ppm.

1.33 (S)-1.47 (S): 6 и 12 Me; 2.27 (S): N(Me)_2 ; 2.61 (S): 6-OMe; 3.0-3.18: H_4 и H_{10} ; 3.56 (S): H_{11} ; 3.59-3.81: $\text{CH}_2-\text{N}-\text{C}$ ||; 3.98 (t): $\text{CH}_2-\text{N}-\text{C}$ ||; около 7.05 - около 7.73: фторфенил; 7.21 (d) : H_5 имидазола; 7.49 (d): H_2 имидазола.

Приготовление 4-(4-фторфенил) 1Н-имидазол-1-бутанамина, используемого в качестве исходного в примере 31.

Стадия А: 4-(4-фторфенил) 1Н-имидазол.

Нагревают 2 часа при рефлюксе 10.85 г бромистого 4-фторфенацетила в 60 мл формамида, охлаждают до комнатной температуры, подкисляют до pH 2 при помощи 1 н соляной кислоты, фильтруют, нейтрализуют добавлением раствора аммиака, экстрагируют дихлорметаном, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант: CH_2Cl_2 - MeOH - NH_4OH 95-5-0.4) и получают 5.8 г целевого продукта. Т. пл. = 130-132°C.

Стадия В: 2-(4-(4-(4-фторфенил) 1Н-имидазол-1-ил) бутил)-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион.

Работают как в стадии А приготовления 1 примера 1, но используют 10 г продукта, полученного на стадии А, 1.95 г гидрида натрия и 11.80 г N-4-бромбутилфталимида. Получают 7.53 г целевого продукта. Т. пл. = 138-140°C.

Стадия С: 4-(4-(фторфенил) 1Н-имидазол-1-бутанамин.

Работают как в стадии В приготовления 1 примера 1, но используют 3.64 г продукта, полученного выше на стадии В, и 1 мл гидразингидрата в 80 мл этанола. Получают 2.4 г сырого продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния (элюант: CH_2Cl_2 - MeOH - NH_4OH 8-2-0.03) и получают продукт, используемый как таковой для синтеза.

ЯМР (CDCl_3) ppm.

1.48 (m)-1.81 (m): все центральные CH_2 ; 2.74 (t): N-CH_3 ; 3.98 (t): $>\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$; 7.06 (t): $>\text{CH-F}$; 7.22 (m): >CH-C= ; 7.49 (s): H_2 имидазола; 7.15 (s): H_5 имидазола.

Пример 32: 11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексипиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(7-метокси-4-хиолинил)-бутил)имино))эритромицин.

Нагревают при 50°C в течение 53 часов 706 мг исходного соединения примера 29 в 4 мл ацетонитрила и 1.43 г 7-метокси-хиолин-4-бутанамина.

Охлаждают до комнатной температуры, выливают в раствор гидрофосфата натрия (0.5 М), экстрагируют дихлорметаном, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, получают 1.09 г продукта, ацетилованного в положении 2'. Добавляют 10 мл метанола, перемешивают в течение 16 часов, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант: $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ 95-5) и кристаллизуют из простого эфира. Получают 295 мг ожидаемого продукта. Т. пл. $\approx 110^\circ\text{C}$.

ЯМР CDCl_3 ppm.

3.06 (m): $-(\text{CH}_2)_2\text{-CH}$; 3.70 (m): -N-CH_2 ; 3.95 (s): $-\text{OCH}_3$; 7.12 (d)-7.19 (dd)-7.42 (d)-7.94 (d)-8.70 (d): пиридин.

Приготовление 7-метокси-хиолин-4-бутанамина, используемого в качестве исходного в примере 32.

Стадия А: соль трифенилфосфония N-(3-бромпропил)фталимида.

Нагревают при рефлюксе в течение 44 часов 13.4 г N-бромпропилфталимида и 13.15 г трифенилфосфина, суспензированного в 75 мл ксилола. Охлаждают до комнатной температуры, осушают осадок, промывают его простым этиловым эфиром и сушат при пониженном давлении при 60°C . Рекупируют 24.88 г целевого продукта; Т. пл. = $220\text{-}222^\circ\text{C}$.

Стадия В: (Z) 2-(4-(7-метокси-4-хиолинил) 3-бутенил)-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион.

Добавляют 4 г 7-метокси-4-хиолинилкарбоксальдегида в суспензию 12.47 г соли трифенилфосфония 3-бромпропилфталимида в 200 мл тетрагидрофурана. Охлаждают до -50°C , добавляют 2.72 г трет.бутилата калия, оставляют до медленного повышения температуры до -6°C , фильтруют, концентрируют фильтрат, поглощают остаток в этилацетате, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель и рекупируют 9.26 г сырого продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния (элюант: $\text{CHCl}_3\text{-AcOEt}$ 80-20, затем 70-30). Рекупируют 3.575 г целевого продукта.

Стадия С: 2-(4-(7-метокси-4-хиолинил) бутил) 1H-изоиндол 1,3(2H)-дион.

Растворяют 3.50 г продукта, полученного на стадии В, в 50 мл метанола, добавляют 0.36 г палладия на активированном угле и гидрируют 3 часа при 600 мбар. Фильтруют, выпаривают растворитель и получают 3.48 г ожидаемого продукта.

Стадия Д: 7-метокси-хиолин-4-бутанамин.

Растворяют в горячем виде 3.46 г продукта, полученного в стадии С, в 70 мл этанола, добавляют 1.86 мл гидразингидрата, поддерживают при рефлюксе в течение 17 часов, удаляют фильтрованием осадок, выпаривают растворитель, поглощают остаток в 70 мл дихлорметана, фильтруют, выпаривают растворитель и отбирают 2.19 г целевого продукта. ЯМР (COCl_3) ppm.

1.6 (m)-1.79 (m): центральные CH_2 ; 2.75 (t): $>\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_3$; 3.05 (t): $\text{CH}_2\text{-NH}_2$; 3.95 (s): O-CH_3 ; 7.10 (d, $J = 4.5$)-7.21 (dd)-7.92 (d)-8.71 (d, $J = 4.5$): хиолин.

Пример 33: 11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексипиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(2-(2-пиридинил) 4-тиазолил) бутил) имино)) эритромицин.

Нагревают при 60°C в течение 5 часов 705 мг исходного соединения примера 29 (полученного как указано в примере 1С европейской заявки на патент EP 0596 802) в 3 мл ацетонитрила и 0.705 г 2-(2-пиридинил)-тиазол-4-бутанамина. Охлаждают до комнатной температуры, выливают в воду, экстрагируют этилацетатом, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, получают 1.8 г продукта, ацетилованного в положении 2'. Добавляют 15 мл метанола, нагревают при температуре кипения в течение 2 часов, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант: $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH-NH}_4\text{OH}$ 95-5-0.3, затем AcOEt-TEA 9-1) и кристаллизуют из простого эфира. Получают 194 мг целевого продукта.

Т. пл. = 157-159°C.

ЯМР (CDCl₃) ppm.

1.33 и 1.47: 6 и 12 Me; 2.26 (s): N(CH₃)₂; 2.86 (t): CH₂-C; 3.12 (q шир.):

H10; 3.60 (s): H₁₁; 3.66 (m): $\text{CH}_2\text{NC} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$ 7.03 (s): H5 тиазола; 7.27 (ddd): H5 пиридина; 7.77 (dt): H₄ пиридина; 8.18 (dd) H₃ пиридина; 8.53 (ddd): H6 пиридина.

Приготовление 2-(2-пиридинил) тиазол-4-бутанамина, используемого в качестве исходного в примере 33.

Стадия А: 2-аминокарбонилпиридин.

Добавляют по каплям 50 мл раствора диазометана (0.4 М/л) в раствор, содержащий 2 г пикколиновой кислоты, 20 мл дихлорметана и 5 мл метанола. После 30 минут перемешивания при комнатной температуре выпаривают растворитель при пониженном давлении, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (петролейный эфир (60-80)-AcOEt 5-5) и рекуперировывают 1.48 г метилового эфира. Нагревают при 50 °С в течение 4 часов 1.42 г сложного эфира в 5 мл гидрата окиси аммония, охлаждают до комнатной температуры, экстрагируют простым эфиром, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель и рекуперировывают 1.05 г ожидаемого продукта. Т. пл. = 105°C.

Стадия В: 2-пиридинкарботио-амид.

Медленно добавляют 43 г петнасульфида фосфора к 46.8 г амида, полученного на стадии А, в 700 мл тетрагидрофурана. Перемешивают 4 часа при комнатной температуре, выливают в воду, экстрагируют простым эфиром, сушат и выпаривают растворитель при пониженном давлении. После хроматографии на двуокиси кремния (элюант: CH₂Cl₂-AcOEt 8-2) извлекают 10 г ожидаемого продукта. Т. пл. = 137°C.

Стадия С: 2-(2-пиридинил) 4-тиазолэтилкарбоксилат.

Добавляют по каплям 16.3 мл этил-бромпирувата к 15.9 г продукта, полученного на стадии В, в 250 мл этанола и нагревают 5 часов при рефлюксе. Выпаривают растворитель при пониженном давлении, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант: гексан-AcOEt 1-1) и получают 10.2 г целевого продукта. Т. пл. = 69.1°C.

Стадия D: 2-(2-пиридинил) 4-тиазолметанол.

Медленно добавляют 40 мл метанола в смесь, содержащую 9.3 г сложного эфира, полученного в стадии С, и 4.1 г боргидрида натрия в 100 мл тетрагидрофурана и нагревают 2 часа при рефлюксе. Охлаждают до комнатной температуры, выливают в воду, нейтрализуют при помощи 1 н соляной кислоты, экстрагируют дихлорметаном, сушат органическую фазу и выпаривают растворитель при пониженном давлении, хроматографируют остаток на двуокиси кремния 1 (элюант: AcOEt -CH₂Cl₂ 1-1) и получают 5.8 г ожидаемого продукта. Т. пл. = 100°C.

Стадия Е: 2-(2-пиридинил) 4-тиазолкарбоксальдегид .

Поддерживают 2 часа при рефлюксе 5.8 г продукта, полученного в стадии D, в 60 мл толуола в присутствии 13 г окиси марганца, фильтруют и выпаривают растворитель при пониженном давлении. Получают 5 г ожидаемого продукта. Т. пл. = 131°C.

Стадия F: (Z) 2-(4-(2-(2-пиридинил) тиазол)3-бутенил)1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион.

Работают как в стадии В приготовления примера 32, используя 5.70 г альдегида, полученного на стадии Е, и 15.9 г соли трифенилфосфония 3-бромпропилфталимида и 3.70 г трет.бутилата калия. Получают 8.73 г целевого продукта. Т. пл. = 139-141°C.

Стадия G: 2-(4-(2-(2-пиридинил) тиазол) бутил) 1Н-изоиндол 1,3 (2Н)-дион.

Работают как в стадии С приготовления примера 32, используя в качестве исходного 7.22 г продукта, полученного на стадии F, и 1.5 г палладия на активированном угле, гидрогенируя 2 часа при 1800 мбар. Получают 6.33 г целевого продукта. Т. пл. = 119-121°C.

Стадия H: 2-(2-пиридинил) тиазол-4-бутанамин.

Работают как в стадии D приготовления примера 32, используя 5.45 г продукта, полученного выше на предыдущей стадии и 1.6 мл гидразингидрата, и нагревают 6 часов при флегме. Выпаривают растворитель, поглощают этилацетатом, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант: CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 9-1-0.03) и получают 1.65 г ожидаемого продукта.

ЯМР (CDCl₃) ppm.

1.50 (m)-1.82 (m): центральные CH₂; 2.76 (t)-2.85 (t): CH₂-C = и CH₂-NH₂; 7.85 (s): H₅ тиазола; 7.31 (m): N'₅; 7.78 (dt): H'₄; 8.18 (dt): H'₃; 8.61 (ddd): H'₆; 1.40 (s); NH₂.

Пример 34: 11, 12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-1-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо 12,11-(оксикарбонил ((4-(3-пиридирил) 1Н-имидазол-1-ил)бутил) имино)) эритромицин.

Нагревают при 70°C в течение 20 часов 1 г исходного соединения примера 29 в 4 мл ацетонитрила и 936 мг 4-(3-пиридирил)-1Н-имидазол-1-бутанамина.

Охлаждают до комнатной температуры, выливают в воду, экстрагируют этилацетатом, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, получают 1.34 г продукта, ацетилованного в положении 2'. Добавляют туда 40 мл метанола, перемешивают в течение 2 часов, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант: CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 95-5-0.4) и кристаллизуют из простого эфира. Получают 310 мг целевого продукта. Т. пл. 187-188°C.

ЯМР (CDCl₃) ppm.

0.83 (t): CH₃-CH₂; 1.01 (d)-1.17 (d)-1.25 (d)-1.31 (d)-1.38 (d): CH₃-CH; 1.34 (S)-1.47 (S): 6 и 12 Me; 2.27 (S): N(Me)₂; 2.45 (m): H₃; 2.62 (S): 6-OMe; 2.60 (m): H₈; 2.85-3.25: H₄ и H₁₀, H₂; 3.52 (m): H₅ 3.56 (S): H₁₁; 3.60-3.85 (m): $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{NC} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$; 4.23 (d): H₅; 4.27 (d): H₁; 4.93 (dd): H₁₃; 7.29 (ddd): H₃ пиридина; 8.08 (dt): H₄ пиридинила; 8.45 (dd): H₆ пиридина; 8.97 (dd): H₂ пиридина; 7.35 (d) и 7.53 (d): H₂ и H₅ имидазола. Приготовление 4-(3-пиридирил) 1Н-имидазол-1-бутанамина, используемого в качестве исходного в примере 34.

Стадия А: 2-(4-(3-пиридирил) 1Н-имидазол-1-ил) бутил-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион.

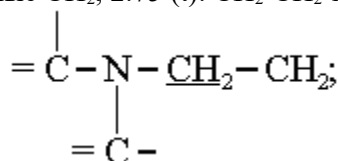
Работают как в стадии А приготовления примера 1, используя 290 мг 3-пиридирил-3-имидазола, полученного как указано в J. Chem. Soc. 753-5 (1938), 115 мг гидрида натрия и 633 мг N-4-бромбутилфталимида. Получают 277 мг ожидаемого продукта. Т. пл. = 150-152°C.

Стадия В: 4-(3-пиридирил) 1Н-имидазол-1-бутанамин.

Работают как в стадии В приготовления примера 1, используя 1.66 г продукта, полученного на стадии А, и 0.46 мл гидразингидрата в 30 мл этанола. Получают 936 мг продукта, используемого как таковой для синтеза.

ЯМР(CDCl₃) ppm.

1.49 (m)-1.89 (m): центральные CH₂; 2.75 (t): CH₂-CH₂-N; 4.01 (t):



7.29 (d, J = 1)-7.55 (d, J = 1): H₂ и H₅; 7.30 (в замаскированной части): H₅; 8.09 (dt, J = 8 и 2): H₄; 8.47 (dd, J = 5 и 2): H₆; 8.96 (d, J = 2): H₂; 1.49 (S шир): ≈ 2Н подвижные.

Пример 35: 11, 12-дидеокси-3-де ((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12, 11 - (оксикарбонил ((4-(3-пиридирил) 1Н-1,2,4-триазол-1-ил) бутил) имино)) эритромицин.

Нагревают при 75°C в течение 8 часов 1 г исходного соединения примера 29 в 4 мл ацетонитрила и 1.21 г 3-(3-пиридирил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-бутанамина.

Охлаждают до комнатной температуры, выливают в воду, экстрагируют этилацетатом, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, получают 2 г продукта, ацетилованного в положении 2'. Добавляют 40 мл метанола, перемешивают в течение 16 часов, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант: CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 90-10-0.04) и кристаллизуют из простого эфира. Получают 292 мг ожидаемого продукта. Т. пл. = 190-192°C.

ЯМР (CDDl₃) ppm.

0.84 (t): CH₃-CH₂; 1.01 (d): OMe; 1.16 (d) : 8 Me; 1.25 (d): 5 Me; 1.30 (d): 4 Me; 1.34 (d): 2 Me; 1.33 (S) и 1.47(S): 6 и 12 Me; 1.67 (m)-1.99 (m): центральные CH₂; 2.26 (S): N(Me)₂; 2.44 (m): H₃; 2.58 (m): H₈; 2.61 (S): 6-OMe; 3.06 (m): H₄; 3.12 (q): H₁₀; 3.17 (dd): H₂; 3.52 (m): H₅; 3.56 (S): H₁₁; 3.64÷3.75 (-) : $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{NC} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$;

3.85 (q): H₂; около 4.25: H₁, H₅, и $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{NC} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$; 4.91 (dd): H₁₃; 8.15 (S): Н триазола; 7.35 (dd): H₅ пиридина; 8.34 (dt): H₄ пиридина; 8.62 (dd): H₆ пиридина; 9.31 (d шир.): H₂ пиридина.

Приготовление (3-(3-пиридинил)-1Н-1, 2, 4-триазол-1-ил)-бутанамина, используемого в качестве исходного в примере 35.

Стадия А: 2-(4-(3-(3-пиридинил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил) бутил)1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион.

Работают как в стадии А приготовления 1 примера 1, используя 2.1 г 3-пиридинил-1Н-1,2,4-триазола, полученного как указано в J. Org. Chem. (44) № 33, 4160-4164 (1979), 1.02 г гидрида натрия и 4.13 г N-4-бромбутилфталимида.

Получают 2.4 г целевого продукта. Т. пл. = 150-152°C.

Стадия В: 3-(3-пиридинил) 1Н-1, 2, 4-триазол-1-бутанамин (фумарат).

Работают как в стадии В Приготовления примера 1, используя 3.46 г продукта, полученного на стадии А, и 1 мл гидразингидрата в 50 мл этанола. Получают 2.1 г сырого продукта, который превращают в фумарат, как указано в приготовлении примера 30, и получают 1.13 г фумарата ожидаемого продукта. Т. пл. \approx 190-192°C.

ЯМР (CDCl₃) ppm.

1.50 (m)-2.01 (m): центральные CH₂; 2.76 (t): NH₂-CH₂-; 4.24: = N-N-CH₂; 7.37 (ddd): H₅; 8.35 (dt): H₄; 8.63 (dd): H₆; 9.32 (dd): H₂; 8.12 (S): =CH триазол.

Работают как указано выше, но используя соответствующие амины, получают следующие продукты:

Пример 36: 11, 12-дидеокси-3-де (2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(3-хиолинил) бутил) имино)) эритромицин. Т. пл. = 190-192°C.

Пример 37: 11, 12-дидеокси 3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо 12,11-(оксикарбонил ((4-(4-(4-метоксифенил) 1Н-имидазол-1-ил) бутил) имино)) эритромицин.

F = 152-154°C.

Пример 38: 11, 12-дидеокси 3-де ((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил 3-оксо 12,11-(оксикарбонил ((4-(2-фенил 4-тиазолил) бутил) имино)) эритромицин.

F = 141-143°C.

Пример 39: 11, 12-дидеокси 3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил 3-оксо 12,11-(оксикарбонил ((4-(4-(3-метоксифенил) 1Н-имидазол-1-ил)бутил) амина)) эритромицин.

F = 144-146°C.

Пример 40: 11, 12-дидеокси 3-де ((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил 3-оксо 12, 11-(оксикарбонил ((4-(4,5-дифенил) 1Н-имидазол-1-ил) бутил) имино)) эритромицин.

F = 180-182°C.

Пример 41: 11, 12-дидеокси 3-де ((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил 3-оксо 12,11-(оксикарбонил ((4-(4-хиназолинил) бутил) имино)) эритромицин.

F = 212-214°C.

Пример 42: 11, 12-дидеокси 3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил 3-оксо 12,11-(оксикарбонил ((4-(2-(4-пиридинил) 4-тиазолил) бу-тил) имино)) эритромицин. F = 192 - 194°C.

Пример 43: 11, 12-дидеокси 3-де ((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил 3-оксо 12,11-(оксикарбонил ((4-(1,2,3,6-тетрагидро-1,3-диметил 2,6-диоксо 7Н-пурин-7-ил) бутил) имино)) эритромицин.

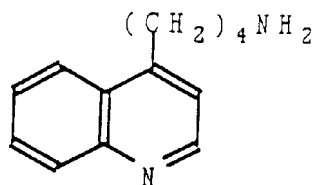
F = 251-253°C.

Пример 44: 11, 12-дидеокси 3-де ((2,6-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил 3-оксо 12,11-(оксикарбонил ((4-(4-(4-трифторметокси) фенил) 1Н-имидазол-4-ил) бутил) имино)) эритромицин.

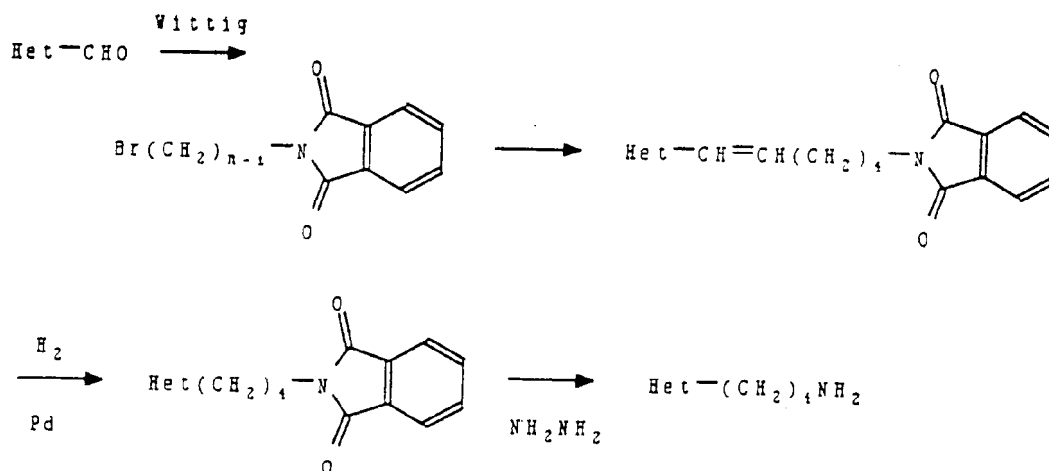
F = 168-170°C.

Амины, используемые как исходные продукты, получают следующими методами:

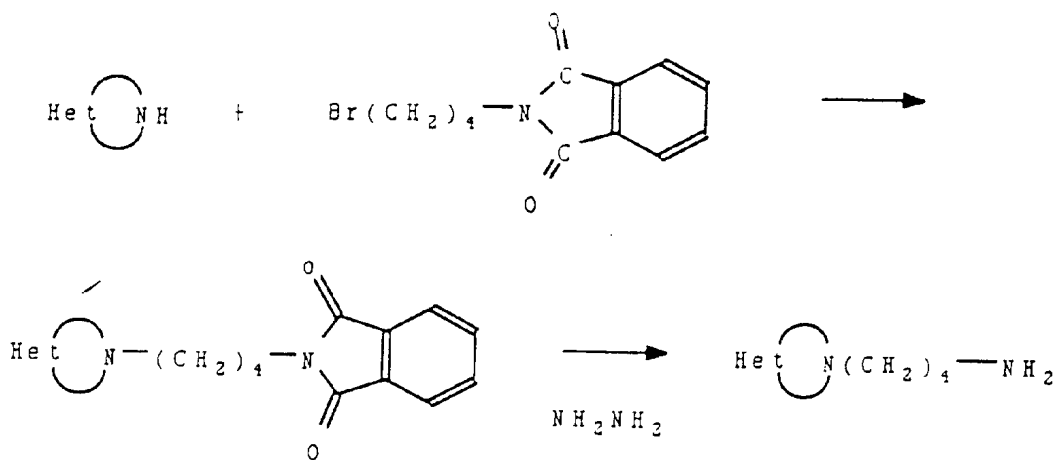
А – когда цепь связана с углеродом, например,



можно исходить из соответствующих альдегидов:



Амины, используемые для получения продуктов примеров 4, 8, 11, 12, 18, 19, 23 и 24, получали этим способом. В – когда цепь связана с азотом, можно получать амины следующим способом:



Амины, используемые для получения продуктов примеров 1, 2, 3, 5, 9, 13, 14, 15, 16, 17, 20, 21, 22, 25, 26 и 28 получали этим способом.

С – некоторые амины получают особым способом: образуют гетероцикл и одновременно вводят цепь (примеры 6, 7, 10 и 27).

Примеры фармацевтических составов

Получали соединения, содержащие:

Продукт примера 1 150 мг

Экципиент, в достаточном/количестве 1 г

Части экципиента: крахмал, тальк, стеарат магния.

Продукт примера 2 150 мг

Экципиент, в достаточном количестве 1 г

Части эксципиента: крахмал, тальк, стеарат магния.

Продукт примера 3	150 мг
Экципиент, в достаточном количестве	1 г

Части эксципиента: крахмал, тальк, стеарат магния.

Фармакологическое исследование продуктов по изобретению

Метод растворения в жидкой среде.

Приготавливают серию пробирок, в которые помещают одинаковое количество стерильной питательной среды.

Распределяют в каждую пробирку возрастающие количества исследуемого продукта, затем каждую пробирку засевают бактериальным штаммом. После инкубации в течение 24 часов в сушильном шкафу при 37°C оценивают торможение роста просвечиванием, которое позволяет определять минимальные концентрации торможения (С.М.Т.) , выраженные в микрограмм/см³.

Были получены следующие результаты:

Кроме того, продукты примеров 1, 2 и 3 показали интересную активность на бактериальных источниках относительно следующих Gram-: *Haemophilus Influenzae* 351HT3, 351CB12, 351CA1 и 351GR6.

Штаммы грамположительных бактерий

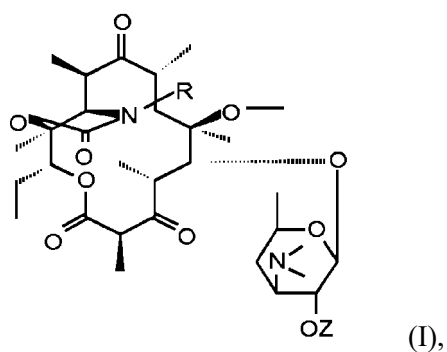
Produits	Пр.1	Пр.2	Пр.3	Пр. 29	Пр. 31	Пр. 32	Пр.34	Пр. 35
Staphylococcus aureus 011UC4	0.04	0.04	0.08	0.04	0.04	0.08	0.04	0.08
Staphylococcus aureus 011G025I	0.08	0.15	0.15	0.15	0.08	0.15	0.08	0.6
Staphylococcus epidermidis 012G0111	0.08	0.04	0.15	0.04	0.4	0.08	0.04	–
Streptococcus pyogenes groupe A 02A1UC1	0.04	≤0.02	0.04	≤0.02	≤0.02	≤0.02	≤0.02	≤0.02
Streptococcus agalactiae groupe B 02B1HT1	≤0.02	≤0.02	≤0.02	≤0.02	≤0.02	≤0.02	≤0.02	≤0.02
Streptococcus faecalis groupe D 02D2UC1	0.04	≤0.02	0.04	≤0.02	≤0.02	≤0.02	≤0.02	≤0.02

Штаммы грамположительных бактерий

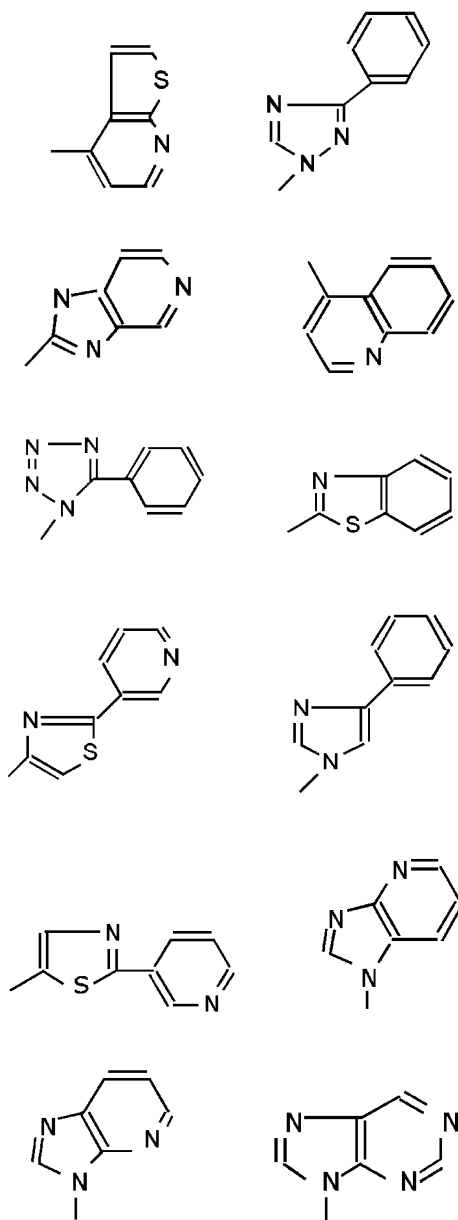
Соединение	Пр.1	Пр.2	Пр.3	Пр. 29	Пр. 31	Пр. 32	Пр.34	Пр. 35
<i>Streptococcus faecium</i> groupe D 02D3HT1	≤0.02	≤0.02	0.04	≤0.02	≤0.02	≤0.02	0.3	≤0.02
<i>Streptococcus</i> sp groupe G 02GOGR5	0.04	≤0.02	0.04	≤0.02	≤0.02	≤0.02	≤0.02	≤0.02
<i>Streptococcus mitis</i> 02mit- CB1	≤0.02	≤0.02	≤0.02	≤0.02	≤0.02	≤0.02	≤0.02	≤0.02
<i>Streptococcus mitis</i> 02mitGR16I	≤0.02	0.15	0.04	≤0.02	≤0.02	≤0.02	≤0.02	≤0.02
<i>Streptococcus agalactiae</i> groupe B 02B1SJ1	0.08	0.08	0.04	—	0.08	0.04	0.04	0.08
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 030SJE	0.04	0.04	0.15	0.04	0.15	0.15	≤0.02	≤0.02

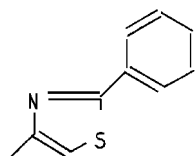
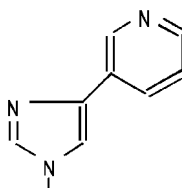
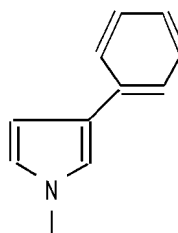
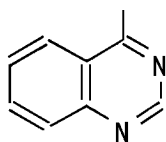
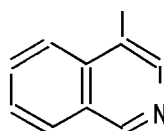
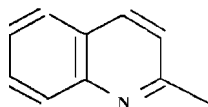
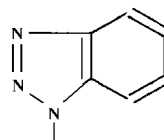
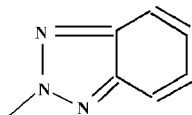
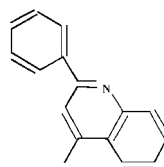
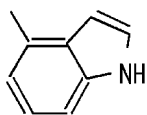
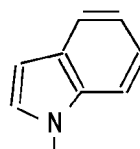
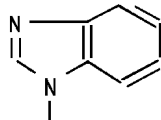
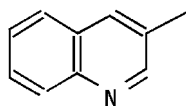
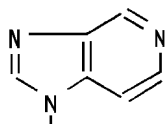
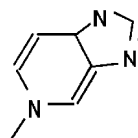
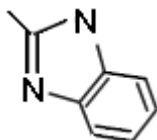
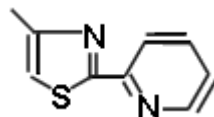
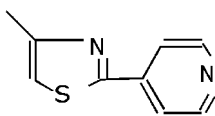
Формула изобретения

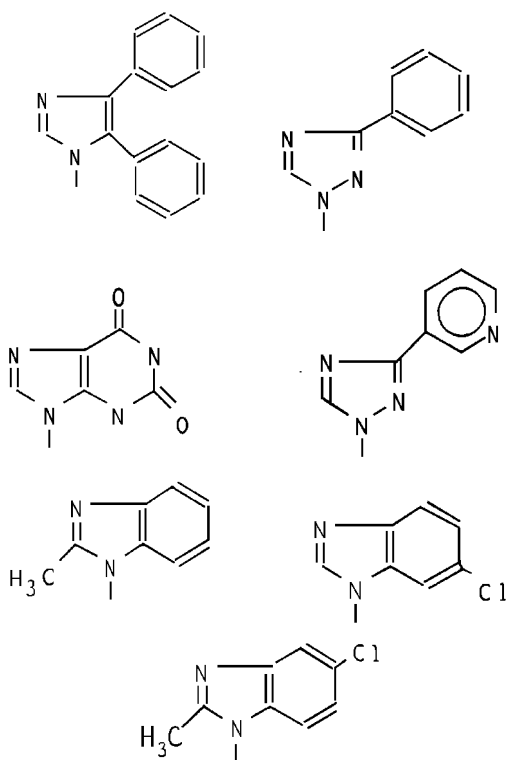
1. Производные эритромицина формулы (I):



в которой R представляет радикал – $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, в котором n представляет число 3, 4 или 5, и Ar представляет гетероциклический радикал, несущий в случае необходимости один или несколько заместителей, представляющих собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси трифторметокси и галоид, и выбираемый из группы радикалов:

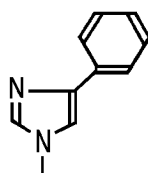






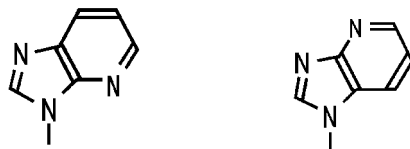
и Z представляет атом водорода или остаток кислоты, а также их соли присоединения с кислотами.

2. Соединения формулы (I) по п.1, в которых Z представляет атом водорода.
3. Соединения формулы (I) по пп. 1, 2, в которых n представляет число 4.
4. Соединения формулы (I) по пп. 1, 2, 3, в которых Ar представляет радикал:



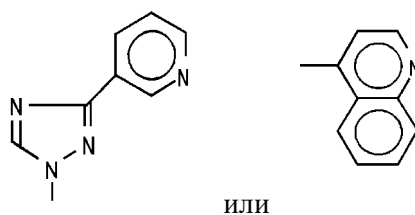
в случае необходимости замещенный.

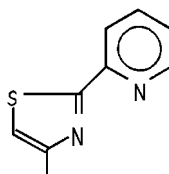
5. Соединения формулы (I) по пп. 1, 2, 3, в которых Ar представляет радикал:



в случае необходимости замещенный.

6. Соединения формулы (I) по пп. 1, 2, 3, в которых Ar представляет радикал:

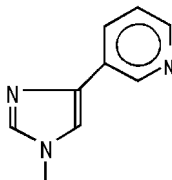




или

в случае необходимости замещенный.

7. Соединения формулы (I) по пп. 1, 2, 3, в которых Ag представляет радикал:



в случае необходимости замещенный

8. Соединение общей формулы (I) по п. 1, представляющее собой следующие соединения:

- 11, 12-дидеокси-3-де ((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(4-фенил-1Н-имидазол-1-ил)бутил)имино)) эритромицин,
- 11, 12-дидеокси-3-де ((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(3Н-имидазо(4,5-b) пиридин-3-ил)бутил)имино)) эритромицин,
- 11, 12-дидеокси-3-де ((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(1Н-имидазо(4,5-b) пиридин-1-ил)бутил)имино)) эритромицин,
- 11, 12-дидеокси-3-де ((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(4-(4-хлорфенил)-1Н-имидазол-1-ил)бутил)имино)) эритромицин,
- 11, 12-дидеокси-3-де ((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(4-(2-метоксифенил)-1Н-имидазол-1-ил)бутил)имино)) эритромицин,
- 11, 12-дидеокси-3-де ((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(4-(4-фторфенил)-1Н-имидазол-1-ил)бутил)имино)) эритромицин,
- 11, 12-дидеокси-3-де ((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил((4-(7-метокси-4-хинолеинил)бутил)имино)) эритромицин,
- 11, 12-дидеокси-3-де ((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(2-(2-пиридинил) 4-тиазолил)бутил)имино)) эритромицин,
- 11, 12-дидеокси-3-де ((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(3-(3-пиридинил)1Н-1,2,4-триазол-1-ил)бутил)имино)) эритромицин.

9. Соединение общей формулы (I) по п. 1, представляющее собой:

- 11,12-дидеокси-3-де ((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил)((4-(4-(3-пиридинил) 1Н-имидазол-1-ил)бутил)имино)) эритромицин.

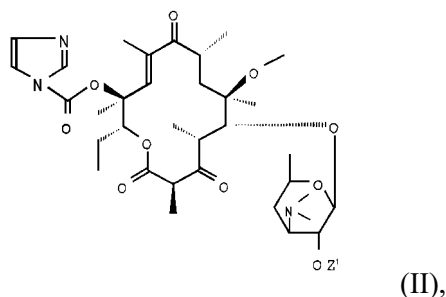
10. Соединение общей формулы (I) или их соли присоединения фармацевтически приемлемых кислот по любому из пп. 1-7, обладающие антибактериальной активностью.

11. Соединение общей формулы (I) или их соли присоединения фармацевтически приемлемых кислот по п. 8, обладающие антибактериальной активностью.

12. Соединение общей формулы (I) или его соли присоединения фармацевтически приемлемых кислот по п. 9, обладающие антибактериальной активностью.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая действующее начало и фармацевтически приемлемый эксципиент, отличающийся тем, что в качестве действующего начала она содержит соединение общей формулы (1).

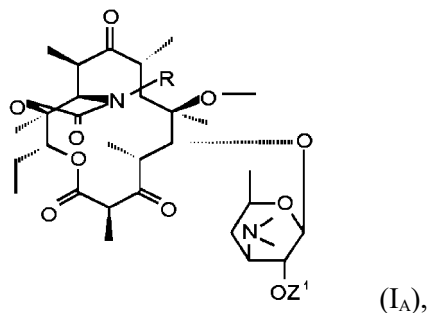
14. Способ получения соединений формулы (I), определенных в п. 1, отличающийся тем, что соединение формулы (II):



в котором Z^1 представляет остаток кислоты, подвергают взаимодействию с соединением формулы (III):



в которой R определен как в п. 1, с получением соединения формулы (I_A):



в которых R и Z^1 имеют указанные выше значения, которое, в случае необходимости, подвергают действию агента для высвобождения функции гидроксила в положении 2' и/или, в случае необходимости, действию кислоты с получением соли.

15. Амин формулы (III) по п. 14 в качестве промежуточных соединений синтеза.

16. Амины формулы (III) по п. 15, которые представляют собой:

- 4-(4-фенил-1H-имидазол-1-ил)-бутанамин,
- 3H-имидазо(4,5-b)-пиридин-3-бутанамин,
- 1H-имидазо(4,5-b)-пиридин-1-бутанамин,
- 4-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-1-бутанамин,
- 4-(2-метоксифенил)-1H-имидазол-1-бутанамин,
- 7-метоксихинолин-4-бутанамин,
- 2-(2-пиридинил)тиазол-4-бутанамин,
- 4-(4-фторфенил)-1H-имидазол-1-бутанамин,
- 2-(4-пиридинил)тиазол-4-бутанамин,
- 4-(3-пиридинил)-1H-имидазол-1-бутанамин,
- 3-(3-пиридинил)-1H-1,2,4-триазол-1-бутанамин.

Составитель описания
Ответственный за выпуск

Усубакунова З.К.
Арипов С.К.