



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

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО ПО НАУКЕ И
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ (51)⁷ C07H 17/08; C07D 215/02, 401/04,
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗСКАЯ РЕСПУБЛИКА) 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)

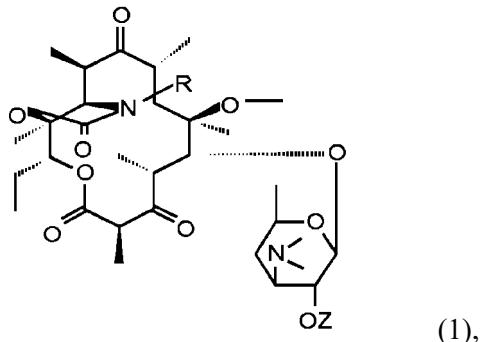
(72) Константин АГУРИДАС, Жан-Франсуа ШАНТО, Алексис ДЕНИ, Солянж ГУЭН Д'АМБРИЕР, Одиль ЛЕ МАРТРЕ (FR)

(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:

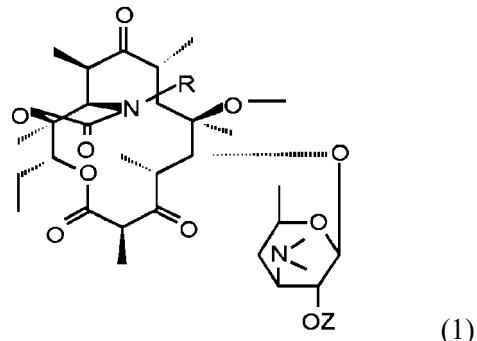


в которых R представляет радикал $-(CH_2)_n Ar$, где n представляет число 3, 4 или 5, Ar представляет гетероциклический радикал, в случае необходимости замещенный, Z представляет атом водорода или остаток кислоты. Соединения указанной формулы обладают антибиотическими

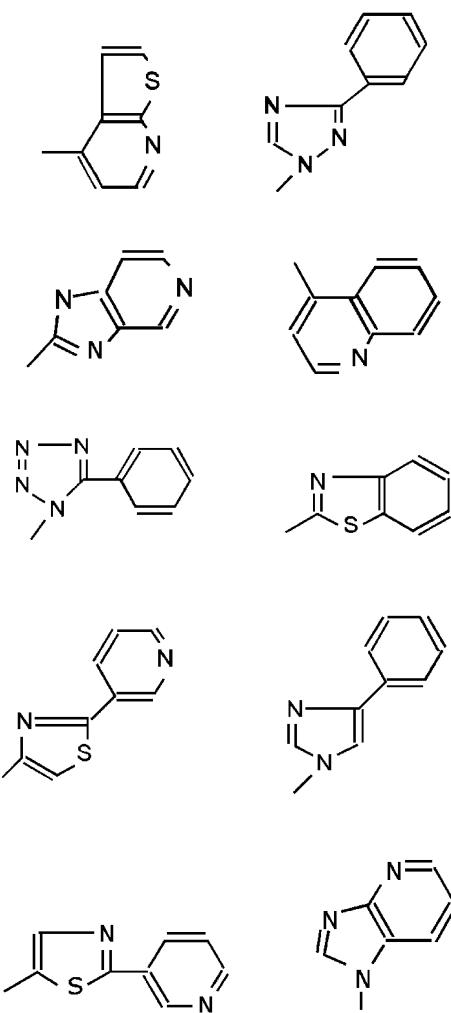
свойствами. Техническое решение содержит также способ получения соединения формулы (1) и фарм-композиции на их основе. 4 н.п. и 8 з.п. ф-лы, 44 пр.

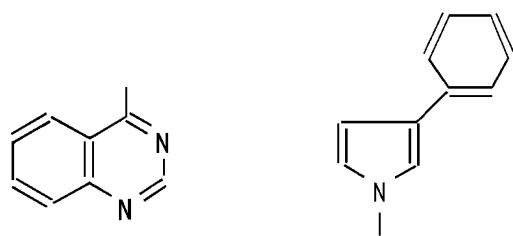
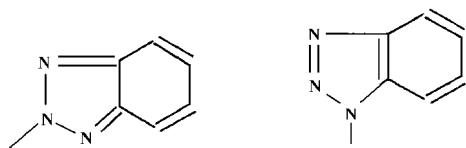
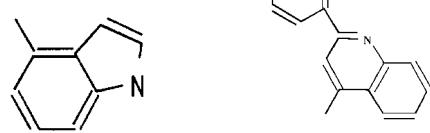
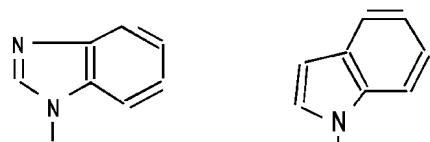
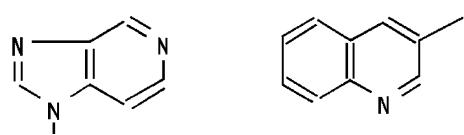
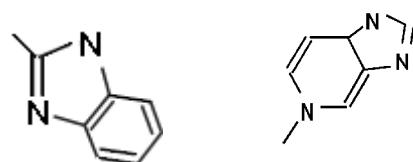
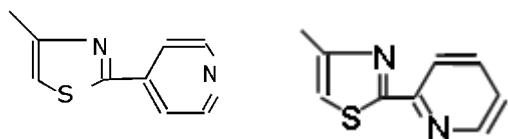
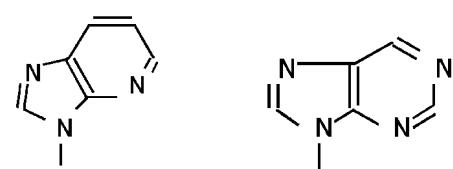
Настоящее изобретение относится к новым производным эритромицина, к способу их получения и к их применению в качестве медикаментов.

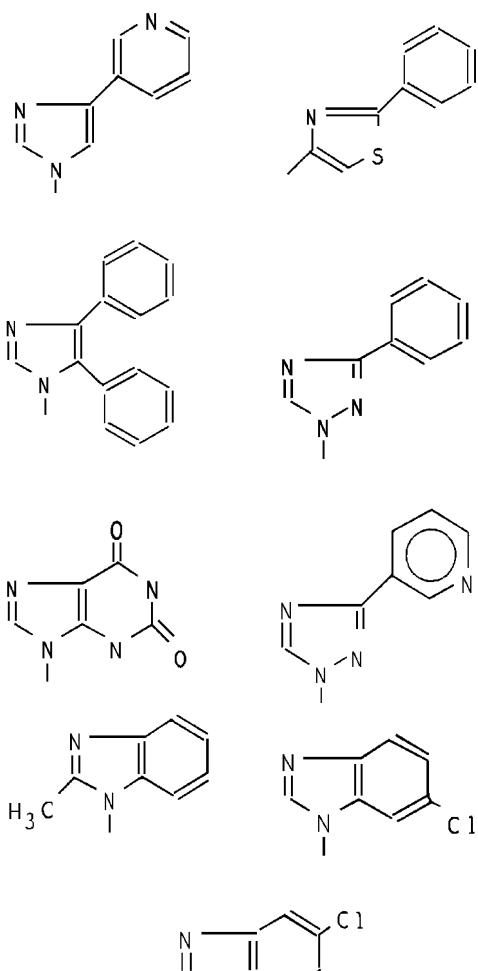
Изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (1):



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, трифтруксусной, малеиновой, винной, метансульфокислотой, бензосульфокислотой, пара-толуолсульфокислотой, соляной, бромисто-водородной, йодистоводородной, серной, фосфорной и особенно с кислотами стеариновой, этилянтарной или лаурилсерной.

Гетероциклический радикал может быть замещен одним или несколькими радикалами, выбираемыми из группы, образованной карбоксилом свободным, превращенным в соль, этерифицированным или амидированным, гидроксилом, 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 $\begin{array}{c} R_1 \\ | \\ N \\ \backslash \\ R_2 \end{array}$ 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 $\text{C}(\text{O})\text{R}_3$, 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;

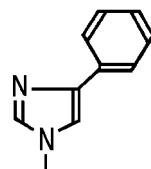
– галоген представляет предпочтительно фтор, хлор, или бром;

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

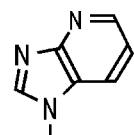
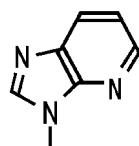
– остаток карбоновой кислоты представляет предпочтительно остаток ацетила, пропионила, бутирила, изобутирила, н-валерила, изовалерила, трет.-валерила и пивалила.

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

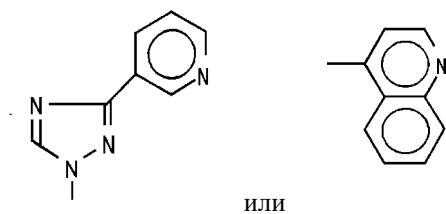
Более конкретно изобретение касается соединений формулы (I), в которой Ar представляет радикал:

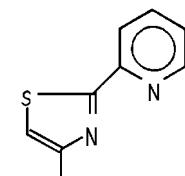


в случае необходимости замещенный, а также соединений формулы (I), в которых R представляет радикал:



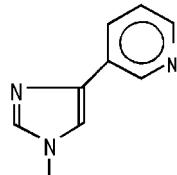
в случае необходимости замещенный, а также соединений формулы (I), в которых Ar представляет радикал:





или

в случае необходимости замещенный, и особенно соединений формулы (I), в которых Ar 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-C-метил-3-O-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-O-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(4-фенил-1Н-имиазол-1-ил) бутил) имино)) эритромицин;

–11, 12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-C-метил-3-O-метил-альфа-L-рибо-гексопиранозил) окси) 6-O-метил-3-оксо-12,11-оксикарбонил ((4-(3Н-ими-дазо(4,5-b)пиридин-3-ил) бутил)имино))эритромицин;

–11, 12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-C-метил-3-O-метил-альфа-L-рибо-гексопиранозил) окси) 6-O-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(1Н-имиадзо (4,5-b)пиридин-1-ил) бутил) имино)) эритромицин;

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

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

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

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

–11, 12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-C-метил-3-O-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-O-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(2-(2-пири-динил) 4-тиазолил) бутил) имино)) эритромицин;

–11, 12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-C-метил-3-O-метил-альфа-L-рибо-гексопиранозил) окси) 6-O-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-C-метил-3-O-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-O-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(4-(3-пиридинил) 1Н-имиадзол-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 изобрете-нию, можно использовать в качестве медикаментов при лечении инфекций, вызванных чувствительными к медикаментам микробами, в частности,

стафилокковых инфекций, таких как стафилококковый сепсис, злокачественные стафилококки лица или кожи, пиодермита, септические или гнойные раны, фурункулы, карбункулы, флегмоны, рожистые воспаления и угри, таких стафилокковых 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; бруцеллез, дифтерия, и гонококковых инфекций.

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

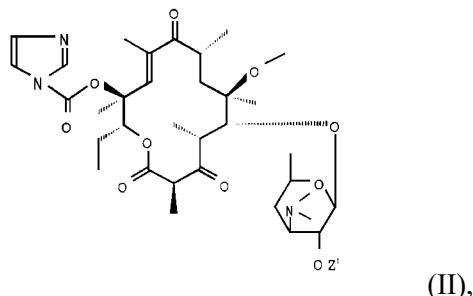
Эти композиции можно вводить оральным, ректальным, парентеральным путями или наносить локально на кожу и на слизистые оболочки, но предпочтительным методом введения является оральный путь.

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 апирогенной 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.

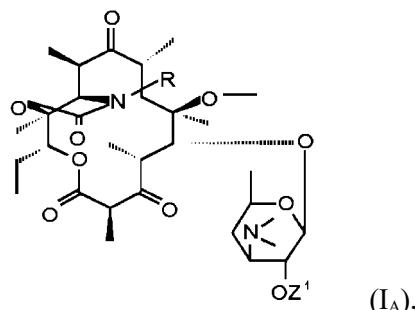
Изобретение касается также способа получения соединений формулы (I), заключающегося в том, что соединение формулы (II):



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



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



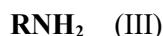
в которых R и Z' имеют указанное выше значение, затем полученное соединение формулы (I_A), в случае необходимости, подвергают действию агента высвобождения функции гидроксила в положении 2' и/или, в случае необходимости, действию кислоты для образования соли;

- причем реакцию соединения формулы (II) с соединением формулы (III) проводят в таком растворителе, как например, ацетонитрил, диметилформамид или тетрагидрофuran/ 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-имида́зол-1-ил) бутанамин;
- 3Н-имида́зо(4,5-*b*)-пиридин-3-бутанамин;
- 1Н-имида́зо(4,5-*b*)-пиридин-1-бутанамин;
- 2-фенил-4-хинолинбутанамин;
- 1Н-бензотриа́зол-1-бутанамин;
- 2Н-бензотриа́зол-2-бутанамин;
- 1-метил-1Н-имида́зо(4,5-*c*)-пи-риди́н-2-бутанамин;
- 3-метил-3Н-имида́зо(4,5-*c*)пири-ди́н-2-бутанамин;
- 5-хлор-1Н-бензимида́зол-1-бути-на-мин;
- 7-метокси-4-хинолин-бутина-мин;
- 1Н-имида́зо(4,5-*c*) пириди́н-1-бутанамин;
- 9Н-пури́н-9-бутанамина;
- 1-метил-1Н-индо́л-4-бутанамин;
- 3-фенил-1Н-1,2,4-триа́зол-1-бутина-мин (хлоргидрат);
- 5-фенил-1Н-тетра́зол-1-бутина-мин (хлоргидрат);
- 2-бензотиа́золбутанамин;
- 4-(тиено(2,3-*b*) пириди́н-4-ил) бутанамин;
- 5,6-диметил-1Н-бензимида́зол-1-бутанамин;
- 3-хинолинбутанамин;
- 2-хинолинбутанамин;
- 5Н-имида́зо [4,5-*c*] пириди́н-5-бутанамин;
- 1-метил-1Н-бензимида́зол-2-бутанамин;
- 6-хлор-1Н-бензимида́зол-2-бутина-мин;

- 2-метил-1Н-бензимидазол-2-бу-танамин;
 - 4-(4-хлорфенил) 1Н-имида́зол-1-бутина́мин;
 - 2-(3-пиридини́л) тиа́зол-5-бу-танамин;
 - 7-метокси́хино́лин-4-бутина́мин;
 - 4-(4-фторфенил) 1Н-имида́зол-1-бутина́мин;
 - 4-(2-метокси́фенил) 1Н-имида́зол-1-бутина́мин;
 - 3-(3-пиридини́л) 1Н-1,2,4-три-а́зол-1-бутина́мин;
 - 4-(3-пиридини́л) 1Н-имида́зол-1-бутина́мин;
 - 2-(2-пиридини́л) тиа́зол-4-бутина́мин;
 - 2-фенилтиа́зол-4-бутина́мин;
 - 4-(4-метокси́фенил) 1Н-имида́зол-1-бутина́мин;
 - изохино́лин-4-бутина́мин;
 - хина́золин-4-бутина́мин;
 - 4,5-дифенил-1Н-имида́зол-1-бутина́мин;
 - 4-(3-метокси́фенил) 1Н-имида́зол-1-бутина́мин;
 - 4-(4-(трифторметокси) фенил) 1Н-имида́зол-1-бутина́мин;
 - 1,2,3, 6-тетрагидро-1,3-диметил-2,6-диоксо-7Н-пури́н-7-бутина́мин;
 - 2-(4-пиридини́л) тиа́зол-4-бутина́мин;
 - 1Н-индол-1-бутина́мин;
 - 2-(3-пиридини́л) тиа́зол-4-бутина́мин;
- а также их соли присоединения с кислотами.

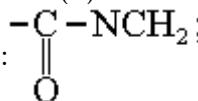
Следующие примеры иллюстрируют изобретение.

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

Нагревают при 63°C смесь 0.705 г продукта 2'-ацетат-11-деокси 10,11-дидегидро-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси)-12-О-((1Н-имида́зол-1-ил) карбонил) 6-О-метил-3-оксоэритро-мицина (полученного как указано в примере 1С европейской заявки на патент ЕР О 596 802) в 3 мл ацетонитрила, содержащего 10 % воды, и 1.08 г 4-(4-фенил-1Н-имида́зол-1-ил) бутина. Поддерживают реакционную смесь при этой температуре в течение 5 часов. Охлаждают до комнатной температуры, выливают реакционную 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 ппм.

$\alpha_D = +18^\circ$ (с = 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 (-):  ; 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: Н в параположении; 7.35: Н в метаположении; 7.76 : Н в ортоположении.

Приготовление 1: 4-(4-фенил-1Н-имида́зол-1-ил) бутина.

Стадия А: 2-(4-(4-фенил-1Н-имида́зол-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-имида́зола 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-1Н-имиазол-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-(3Н-имиазо(4,5-b)пиридин-3-ил)бутил) имино)) эритромицин.

Растворяют 708.2 мг 2'-ацетат-11-деокси-10,11-дидегидро-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси)-12-O-((1Н-имиазол-1-ил) карбонил) 6-О-метил-3-оксо-эритромицина (полученного как указано в примере 1С европейской заявки на патент ЕР О 596 802) и 958 мг 3Н-имиазо(4,5-b)пиридин-3-бутанамина в 2.82 см³ ацетонитрила и 0.28 см³ 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, сполоскивают и получают 826 мг продукта.

Растворяют полученный продукт в 16.5 см³ 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 метиlena, 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): $\text{CH}_3\text{-CH}_2$; 1.01 (d)-1.16 (d) $\text{CH}_3\text{-CH}$; 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-OMe; 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): O

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-(1Н-имиазо(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-рибогексопиранозил) окси)-12-O-((1Н-имиазол-1-ил) карбонил) 6-О-метил-3-оксо-эритромицина (полученного как указано в примере 1С европейской заявки на патент ЕР О 596 802) в раствор, содержащий 953 мг 1Н-имиазо(4,5-b)пиридин-1-бутанамина, 2.82 см³ ацетонитрила и 0.28 см³ воды. Нагревают реакционную смесь до 55°C. Поддерживают при этой температуре в течение 44 часов и добавляют 0.5 см³ 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 см³ 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 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH-NH}_3$ (94-6-0.4).

Получают сырой целевой продукт, который очищают хроматографией на силикагеле, элюируя смесью CHCl₃-MeOH-NH₄OH (94-6-0.4). После растворения остатка в смеси этилацетат с простым изопропиловым эфиром, фильтрования и выпаривания досуха получают целевой продукт.

Т. пл. = 203°C.

$\alpha_D = 17.6^\circ$ c = 1 % CHCl₃.

0.81 (t): CH₃-CH₂; 1.00 (d)-l.17 (d)-l.25 (d)-l.31 (d)-l.38 (d): CH₃-CH; 1.35 (S)-1.47 (S): 6 и 12-CH₃; 1.68 (m) и 1.93 (m): центральные CH₂ цепи; 2.27 (S): N(CH₃)₂; 2.61 (S) : 6-OCH₃; 2.45 (m): H'₃; около 2.60 (m в замаскированной части): H₃; 3.07 (m): H₄; около 3.15 (q шир): H₁₀; 3.18 (dd): H'₂; 3.56 (S): H₁₁; 3.53 (m): H'₅; 3.60-3.80 (m): CO-N-CH₂; 3.87 (q): H₂; около 4.25 (m): CH₂-N-C=; 4.24 (d): H₅; 4.28 (d): H'₁; 4.91 (dd) : H₁₃; 7.21 (dd, J = 5 и 8): H₆; 7.80 (dd, J = 8 и 1.5): H₇ ароматические; 8.56 (dd, J = 5 и 1.5): H₅; 8.15 (S): H₂ + CH₂Cl₂.

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

3Н-имиазо(4,5-b)пиридин-3-бутанамина и 1Н-имиазо(4,5-b)пи-ридин-1-бутанамин.

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. Смесь 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 петролейным эфиром, затем изопропиловым эфиром. Получают 16.3 г сырого продукта, который очищают хроматографией на двукиси кремния, элюируя смесью хлористого метилена с ацетоном, и получают 4.9 г продукта (A), т. пл. = 143°C и 3.9 г продукта (B); т. пл. = 172°C.

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

Нагревают с обратным холодильником в течение 19 часов смесь 32.86 г продукта (A), 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 CDCl₃ – 250 мгц. 1.52 (m) –2.00 (m): 2 CH₂ центральные; 1.63 (S шир): подвижные = C - N - CH₂- CH₂;

2H; 2.76 (t): | ; 4.33 (t): =C-N-CH₂-CH₂; 7.24 (dd, J = 8 и 5): H₆; 8.08 (dd, J = 8 и 1.5): H₇; 8.40 (dd, J = 5 и 1.5): H₅; 8.08 (S): H₂.

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

Нагревают с обратным холодильником в течение 21 часа смесь 32 г продукта (B), 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 CDCl₃.

1.45 (m)-l.96 (m): 2 центральные CH₂; 2.74 (t): CH₂-NH₂; около 1.45 (m): подвижный; 4.23

= C - N - CH₂- CH₂;

(t): |
C

7.24 (dd, J = 8 и 5): H₆; 7.75 (dd, J = 8 и 1.5): H₇; 8.58 (dd, J = 5 и 1.5): H₅; 8.13 (S): H₂ + 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-рибогексопиранозил) 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.

$\alpha_D = +17^\circ$ c = 0.9 % в CHCl₃.

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 CHCl₃.

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-имидаzo(4,5-с)пиридин-2-ил)бутил) имино)) эритромицин.

$\alpha_D = +19^\circ$ с = 1 % в CHCl₃.

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-имидаzo(4,5-с)пиридин-2-ил)бутил) имино)) эритромицин.

$\alpha_D = +16^\circ$ CHCl₃ = 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 % CHCl₃.

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 % CHCl₃.

Пример 10: 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-бензотиазолил)бутил) имино)) эритромицин.

Т. пл. = 179-181°C.

$\alpha_D = +18^\circ$ с = 1 % CHCl₃.

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 % CHCl₃.

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 % CHCl₃.

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-имидаzo(4,5-с)пиридин-1-ил)бутил) имино)) эритромицин.

rf = 0.42 CHCl₃ + 8 % MeOH с 8 % NH₄OH.

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)имино) 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.

$\alpha_D = 20\%$, с = 1 % CHCl₃.

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-имидаzo)4,5-с)пиридин-5-ил)бутил)имино)) эритромицин.

$\alpha_D = 12.2$ с = 1 % CHCl₃.

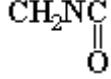
Пример 29: 11, 12-дидеокси-3-де ((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12, 11-(оксикарбонил ((4-(4-(4-хлорфенил) 1Н-имидаzo)-1-ил)бутил) имино)) эритромицин.

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-O-(1Н-имидаzo-ил) карбонил) 6-О-метил-3-оксо-эритромицина (полученного как указано в примере 1С европейской заявки на патент ЕР О 596 802) в 4 см³ ацетонитрила, содержащего 10 % воды с 1.4 г 4-(4-хлорфенил)-1Н-имидаzo-1-бутанамина.

Охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой, экстрагируют этилацетатом, сушат, выпаривают растворитель и получают 2.3 г продукта, ацетилированного в положении 2'. Добавляют 60 мл метанола и поддерживают 16 часов при перемешивании, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант: CH₂Cl₂ – MeOH-NH₄OH 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 ппм.

0.83 (t): CH₃ – CH₂; 1.00 (d) – 1.16 (d) – 1.24 (d) – 1.30 (d) – 1.38 (d): CH₃-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'; 3.55 (m): H'₅; 3.56 (S): H₁₁; 3.60 – 3.80 2H-3.99 (t) 2H: 

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)-1Н-имидазол-1-бутанамина, используемого в качестве исходного в примере 29.

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

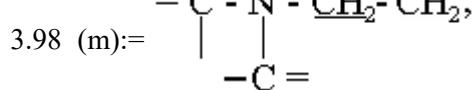
Работают как в стадии А приготовления 1 примера 1, используя 12.2 г продукта, полученного на предыдущей стадии, 4.96 г гидрида натрия и 23.83 г N-4-бромбутил-фталимида. Получают 9.7 г целевого продукта.

Стадия С: 4-(4-хлорфенил) 1Н-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) ппм.

1.22 (S шир.): 2H подвижные; 1.47 (m)-1.88 (m): центральные 2 CH₂; 2.74 (m): CH₂-CH₂-N;


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

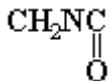
Пример 30: 11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-C-метил-3-O-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-O-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(4-(2-метоксифенил) 1Н-имидазол-1-ил) бутил) имино)) эритромицин.

Нагревают при 80°C в течение 8 часов 706 мг исходного соединения примера 29 в 3 мл ацетонитрила и 908 мг 4-(2-метоксифенил) 1Н-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 ппм.

0.85 (t): CH₃-CH₂; 1.01 (d)-1.16 (d)-1.24 (d)-1.30 (d)-1.37 (d): CH₃-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): 

(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 Н имидазола; 7.02: H₆ фенил; 7.19 (ddd) H₄ и H₅ фенила; 8.19 (dd): H₂.

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

Стадия А: 4-(2-метоксифенил) 1Н-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: CH₂Cl₂ - MeOH - NH₄OH 95-5-0.4) и получают 6.15 г целевого продукта.

Стадия В: 2-(4-(4-(2-метоксифенил) 1Н-имидацол-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-имидацол-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 рекуперируют 3.77 г фумарата целевого продукта.

Т. пл. = 160-162°C.

ЯМР (CDCl₃) ppm.

1.48 (m) 2H-1.87 (m) 2H: центральные CH₂; 3.46: NH₂; 2.73 (t): CH₃N; 3.94 (S): φ-OMe; 3.97 (t): CH₂-N-C₆H₄-C(=O)-CH₂-N-CH₂; 6.94 (dd): H₆; 7.04 (dt)-7.21 (ddd): H₅ и H₄; 7.51: H'₂ и H'₅; 8.19 (dd): H₂.

Пример 31: 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-имидацол-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-имидацол-1-бутанамина. Охлаждают до комнатной температуры, выливают в воду, экстрагируют этилацетатом, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, получают 5.2 г продукта, ацетилированного в положении 2'. Добавляют 20 мл метанола, перемешивают в течение 3 часов 30 минут, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант: CH₂Cl₂ - MeOH-NH₄OH 95-5-0.3) и кристаллизуют из простого эфира. Получают 1.34 г целевого продукта.

Т. пл. = 190-192°C.

ЯМР CDCl₃ 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: H₄ и H₁₀; 3.56 (S):

CH₂-N-C₆H₄-C(=O)-CH₂-N-CH₂; 3.59-3.81: H₁₁; 3.98 (t): CH₂-N-C₆H₄-C(=O)-CH₂-N-CH₂; около 7.05 - около 7.73: фторфенил; 7.21 (d) : H₅ имидазола; 7.49 (d): H₂ имидазола.

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

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

Нагревают 2 часа при рефлюксе 10.85 г бромистого 4-фторфенцила 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: CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 95-5-0.4) и получают 5.8 г целевого продукта. Т. пл. = 130-132°C.

Стадия В: 2-(4-(4-фторфенил) 1Н-имидацол-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-имидацол-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: CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 8-2-0.03) и получают продукт, используемый как таковой для синтеза.

ЯМР (CDCl_3) ппм.

1.48 (m)-1.81 (m): все центральные CH_2 ; 2.74 (t): $\text{N}-\text{CH}_3$; 3.98 (t): $>\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$; 7.06 (t): $>\text{CH}-\text{F}$; 7.22 (m): $\begin{array}{c} >\text{CH}-\text{C}- \\ \parallel \end{array}$; 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-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(7-метокси-4-хинолинил)-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-хинолин-4-бутанамина.

Охлаждают до комнатной температуры, выливают в раствор гидрофосфата натрия (0.5 M), экстрагируют дихлорметаном, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, получают 1.09 г продукта, ацетилированного 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°C.

ЯМР CDCl_3 ппм.

3.06 (m): $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}<$; 3.70 (m): $-\text{N}-\text{CH}_2-$; 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-хинолин-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 ксиола. Охлаждают до комнатной температуры, осушают осадок, промывают его простым этиловым эфиром и сушат при пониженном давлении при 60°C. Рекуперируют 24.88 г целевого продукта; Т. пл. = 220-222°C.

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

Добавляют 4 г 7-метокси-4-хинолинилкарбоксальдегида 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 рекуперируют 9.26 г сырого продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния (элюант: $\text{CHCl}_3\text{-AcOEt}$ 80-20, затем 70-30). Рекуперируют 3.575 г целевого продукта.

Стадия С: 2-(4-(7-метокси-4-хинолинил) бутил) 1Н-изоиндол 1,3(2Н)-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-хинолин-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) ппм.

1.6 (m)-1.79 (m): центральные CH_2 ; 2.75 (t): $>\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_3$; 3.05 (t): CH_2-NH_2 ; 3.95 (S): $\text{O}-\text{CH}_3$; 7.10 (d, $J = 4.5$)-7.21 (dd)-7.92 (d)-8.71 (d, $J = 4.5$): хинолин.

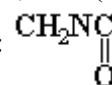
Пример 33: 11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(2-(2-пиридинил) 4-тиазолил) бутил) имино)) эритромицин.

Нагревают при 60°C в течение 5 часов 705 мг исходного соединения примера 29 (полученного как указано в примере 1С европейской заявки на патент ЕР 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, ацетилированного в положении 2'. Добавляют 15 мл метанола, нагревают при температуре кипения в течение 2 часов, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH-NH}_4\text{OH}$ 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 (CDCl_3) ппм.

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):  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 николиновой 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 рекуперируют 1.48 г метилового эфира. Нагревают при 50 °C 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 рекуперируют 1.05 г ожидаемого продукта. Т. пл. = 105°C.

Стадия В: 2-пиридинкарботио-амид.

Медленно добавляют 43 г петнансульфида 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-бромуцирувата 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 fazу 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(2H)-дион.

Работают как в стадии В приготовления примера 32, используя 5.70 г альдегида, полученного на стадии Е, и 15.9 г соли трифенилfosфония 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 (2H)-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 (CDCl_3) ппм.

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-альфа-1-L-рибогексопиранозил) окси) 6-O-метил-3-оксо 12,11-(оксикарбонил ((4-(4-(3-пиридинил) 1H-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-пиридинил)-1H-имидазол-1-бутанамина.

Охлаждают до комнатной температуры, выливают в воду, экстрагируют этилацетатом, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, получают 1.34 г продукта, ацетилированного 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) ппм.

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): H'₃; 2.62 (S): 6-OMe; 2.60 (m): H₈; 2.85-3.25: H₄ и H₁₀, H'₂; 3.52 (m): H'₅ 3.56 (S): H₁₁; 3.60-3.85 (m): $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{NC} \\ || \\ \text{O} \end{array}$; 4.23 (d): H₅; 4.27 (d): H'₁; 4.93 (dd): H₁₃; 7.29 (ddd): H₃ пиридина; 8.08 (dt): H₄ пиридина; 8.45 (dd): H₆ пиридина; 8.97 (dd): H₂ пиридина; 7.35 (d) и 7.53 (d): H₂ и H₅ имидазола. Приготовление 4-(3-пиридинил) 1H-имидазол-1-бутанамина, используемого в качестве исходного в примере 34.

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

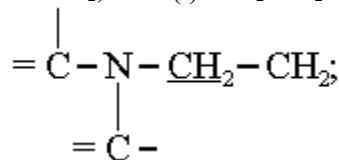
Работают как в стадии А приготовления примера 1, используя 290 мг 3-пиридинил-3-имидазола, полученного как указано в J. Chem. Soc. 753-5 (1938), 115 мг гидрида натрия и 633 мг N-4-бромбутилфталимида. Получают 277 мг ожидаемого продукта. Т. пл. = 150-152°C.

Стадия В: 4-(3-пиридинил) 1H-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) ппм.

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): H'₅; 8.09 (dt, J = 8 и 2): H'₄; 8.47 (dd, J = 5 и 2): H'₆; 8.96 (d, J = 2): H'₂; 1.49 (S шир): ≈ 2H подвижные.

Пример 35: 11, 12-дидеокси-3-де ((2,6-дидеокси-3-С-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-O-метил-3-оксо-12, 11 - (оксикарбонил ((4-(3-(3-пиридинил) 1H-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-пиридинил)-1H-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, ацетилированного 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 (CDCl₃) ппм.

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): H'₃: 2.58 (m): H₈; 2.61 (S): 6-OMe; 3.06 (m): H₄; 3.12 (q): H₁₀; 3.17 (dd): H'₂; 3.52 (m): H₅'; 3.56 (S): H₁₁; 3.64÷3.75 (-): $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{NC} \\ || \\ \text{O} \end{array}$;

3.85 (q): H₂; около 4.25: H'₁, H₅, и $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{NC} \\ || \\ \text{O} \end{array}$; 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. ≈ 190-192°C.

ЯМР (CDCl_3) ppm.

1.50 (m)-2.01 (m): центральные CH_2 ; 2.76 (t): $\text{NH}_2\text{-CH}_2$; 4.24: = N-N- CH_2 ; 7.37 (ddd): H_5 ; 8.35 (dt): H_4 ; 8.63 (dd): H_6 ; 9.32 (dd): H_2 ; 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-хинолинил) 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-рибогек-сопиранозил) 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-рибогек-сопиранозил) 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-рибогек-сопиранозил) окси) 6-О-метил 3-оксо 12,11-(оксикарбонил ((4-(4-(3-метоксифенил) 1Н-имидазол-1-ил)бутил) амино)) эритромицин.

F = 144-146°C.

Пример 40: 11, 12-дидеокси 3-де ((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогек-сопиранозил) 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-рибогек-сопиранозил) 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-рибогек-сопиранозил) окси) 6-О-метил 3-оксо 12,11-(оксикарбонил ((4-(2-(4-пиридинил) 4-тиазолил) бутил) 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.

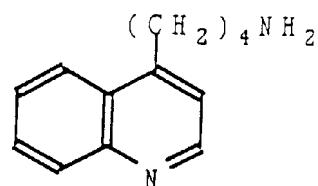
F = 251-253°C.

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.

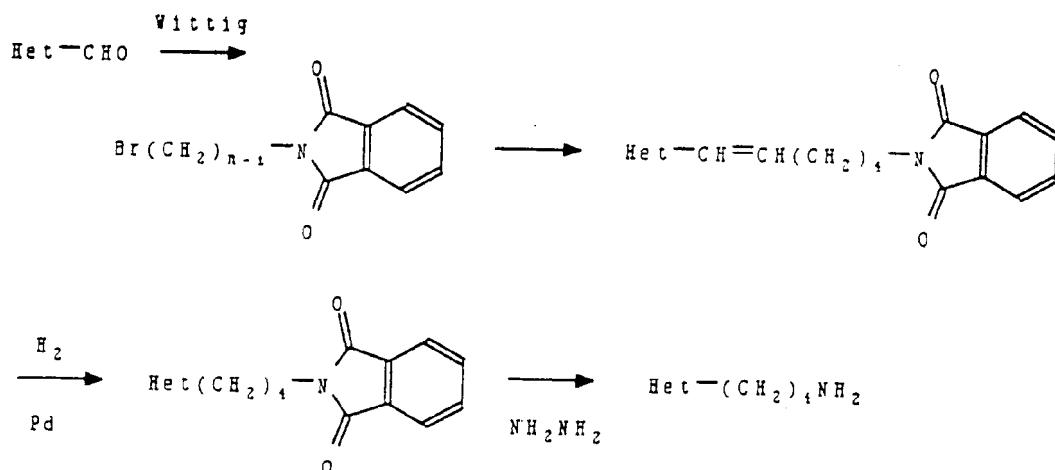
F = 168-170°C.

Амины, используемые как исходные продукты, получают следующими методами:

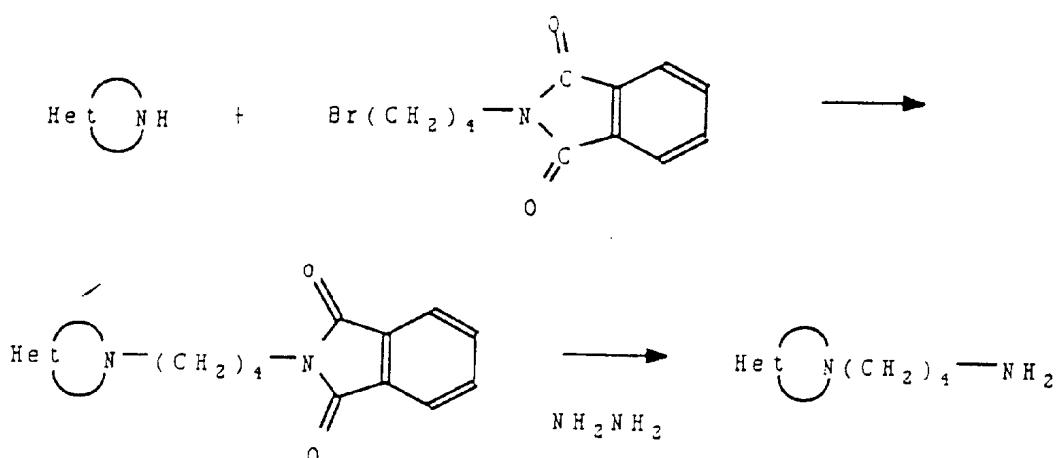
A – когда цепь связана с углеродом, например,



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 коли-
честве 1 г

Части эксципиента: крахмал, тальк, стеарат магния.

Продукт примера 2 150 мг

Экципиент, в достаточном коли-
честве 1 г

Части эксципиента: крахмал, тальк, стеарат магния.

Продукт примера 3	150 мг
Экципиент, в достаточном коли-	
честве	1 г

Части эксципиента: крахмал, тальк, стеарат магния.

Фармакологическое исследование продуктов по изобретению

Метод растворения в жидкой среде.

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

Распределяют в каждую пробирку возрастающие количества исследуемого продукта, затем каждую пробирку засевают бактерийным 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.И.) , выраженные в микрограмм/см³.

Были получены следующие результаты:

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

Штаммы грамположительных бактерий

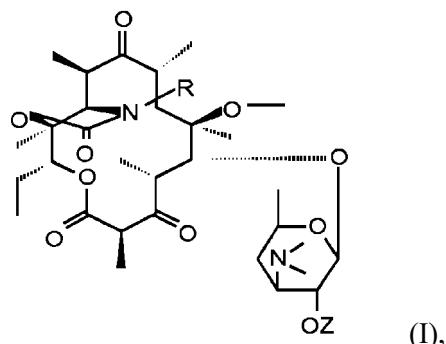
Produits	Пр.I	Пр.2	Пр.3	Пр. 29	Пр. 31	Пр. 32	Пр.34	Пр. 35
Staphylococcus aureus 011UC4	0.04	0.04	0.08	0.04	0.04	0.08	0.04	0.08
Staphylococcus aureus 011G025I	0.08	0.15	0.15	0.15	0.08	0.15	0.08	0.6
Staphylococcus epidermidis 012G0111	0.08	0.04	0.15	0.04	0.4	0.08	0.04	–
Streptococcus pyogenes groupe A 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

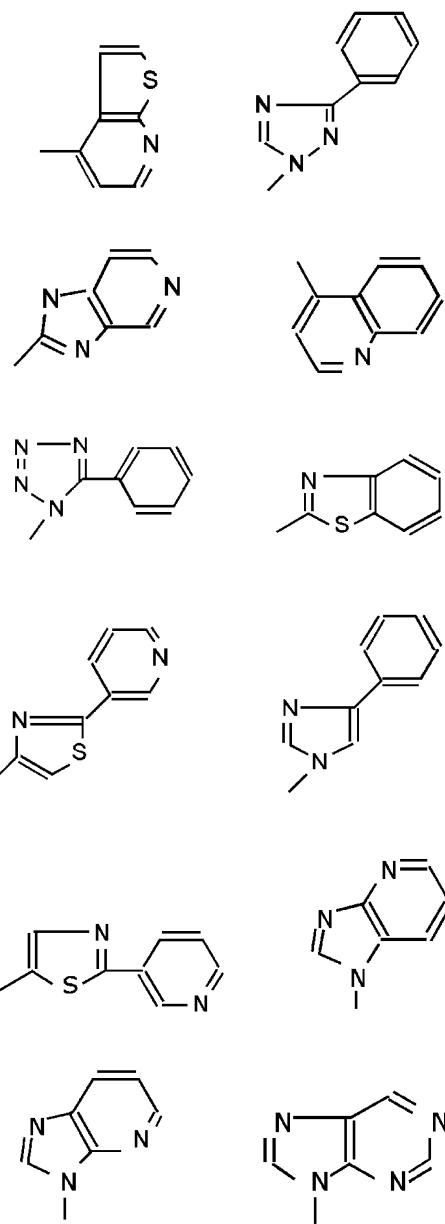
Соединение	Пр.1	Пр.2	Пр.3	Пр. 29	Пр. 31	Пр. 32	Пр.34	Пр. 35
Streptococcus faecium groupe D 02D3HT1	≤0.02	≤0.02	0.04	≤0.02	≤0.02	≤0.02	0.3	≤0.02
Streptococcus sp groupe G 02GOGR5	0.04	≤0.02	0.04	≤0.02	≤0.02	≤0.02	≤0.02	≤0.02
Streptococcus mitis 02mit- CB1	≤0.02	≤0.02	≤0.02	≤0.02	≤0.02	≤0.02	≤0.02	≤0.02
Streptococcus mitis 02mitGRl6I	≤0.02	0.15	0.04	≤0.02	≤0.02	≤0.02	≤0.02	≤0.02
Streptococcus agalactiae groupe B 02B1SJ1	0.08	0.08	0.04	—	0.08	0.04	0.04	0.08
Streptococcus pneumoniae 030SJE	0.04	0.04	0.15	0.04	0.15	0.15	≤0.02	≤0.02

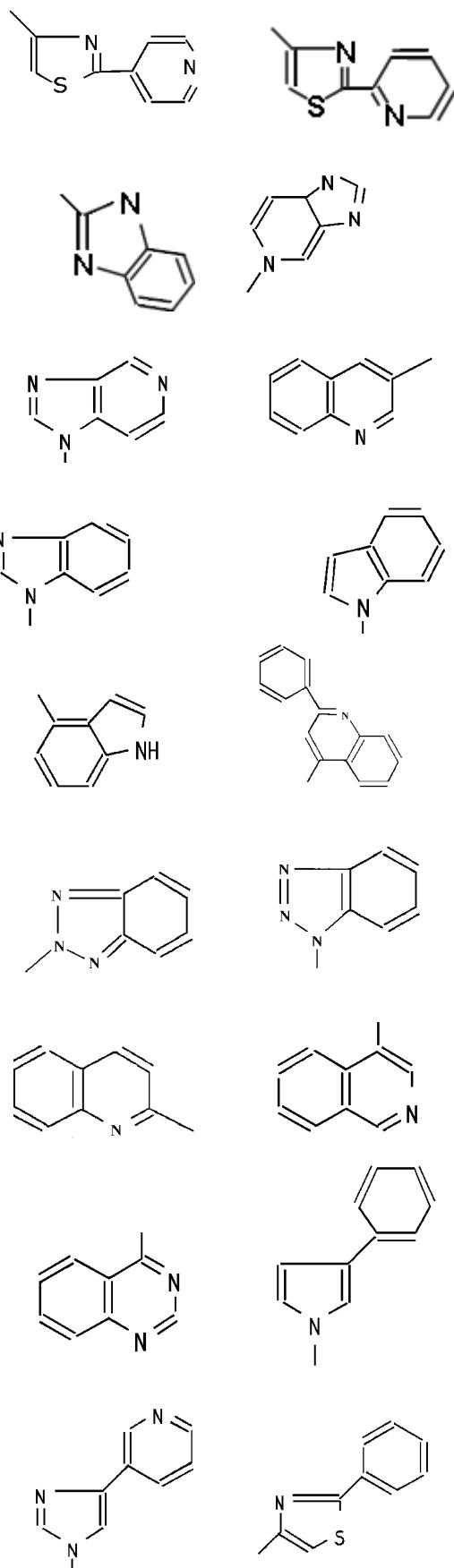
Формула изобретения

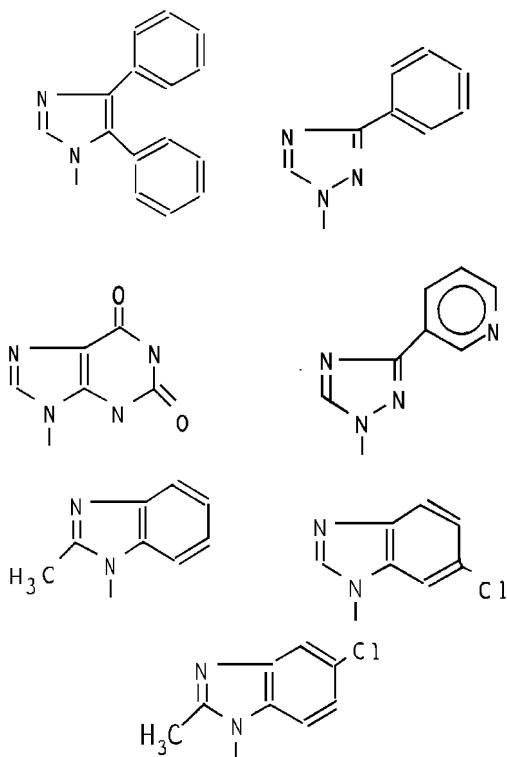
1. Производные эритромицина формулы (I):



в которой R представляет радикал $-\left(\text{CH}_2\right)_n\text{Ar}$, в котором n представляет число 3, 4 или 5, и Ar представляет гетероциклический радикал, несущий в случае необходимости один или несколько заместителей, представляющих собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкоокси трифторметокси и галоид, и выбираемый из группы радикалов:

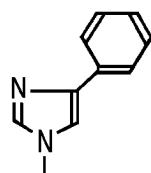






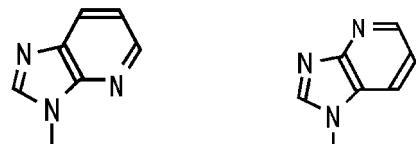
и Z представляет атом водорода или остаток кислоты, а также их соли присоединения с кислотами.

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:



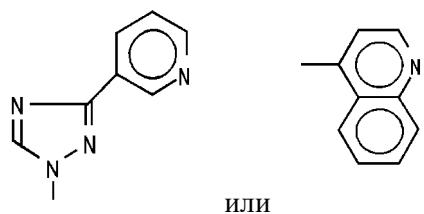
в случае необходимости замещенный.

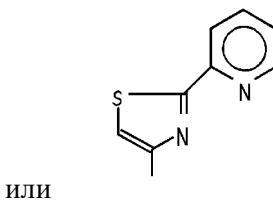
5. Соединения формулы (I) по пп. 1, 2, 3, в которых Ar представляет радикал:



в случае необходимости замещенный.

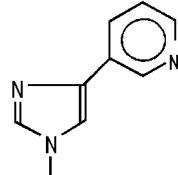
6. Соединения формулы (I) по пп. 1, 2, 3, в которых Ar представляет радикал:





в случае необходимости замещенный.

7. Соединения формулы (I) по пп. 1, 2, 3, в которых Ar 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-C-метил-3-O-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)окси) 6-O-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-C-метил-3-O-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)окси) 6-O-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-C-метил-3-O-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)окси) 6-O-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-C-метил-3-O-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)окси) 6-O-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-C-метил-3-O-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)окси) 6-O-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-C-метил-3-O-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)окси) 6-O-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-C-метил-3-O-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)окси) 6-O-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил((4-(7-метокси-4-хинолениил)бутил)имино)) эритромицин,
- 11, 12-дидеокси-3-де ((2,6-дидеокси-3-C-метил-3-O-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)окси) 6-O-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4- (2-(2-пиридинил) 4- тиазолил) бутил)имино)) эритромицин,
- 11, 12-дидеокси-3-де ((2,6-дидеокси-3-C-метил-3-O-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)окси) 6-O-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(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-C-метил-3-O-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)окси) 6-O-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил)((4-(3-пиридинил) 1Н-имидазол-1-ил)бутил)имино))эритромицин.

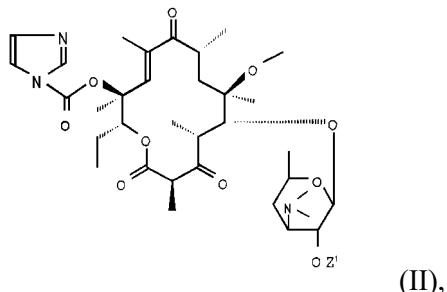
10. Соединение общей формулы (I) или их соли присоединения фармацевтически приемлемых кислот по любому из пп. 1-7, обладающие антибактериальной активностью.

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 экципиент, отличающаяся тем, что в качестве действующего начала она содержит соединение общей формулы (I).

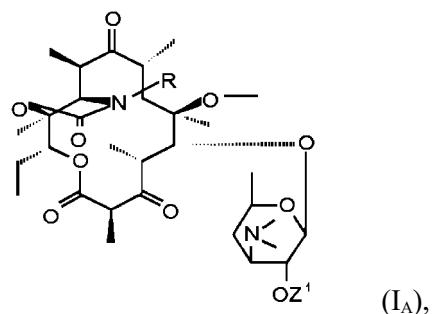
14. Способ получения соединений формулы (I), определенных в п. 1, отличающейся тем, что соединение формулы (II):



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 (1_A):



в которых R и Z' 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-1Н-имиазол-1-ил)-бутанамин,
- 3Н-имиазо(4,5- b)-пиридин-3-бутанамин,
- 1Н-имиазо(4,5- b)-пиридин-1-бутанамин,
- 4-(4-хлорфенил)-1Н-имиазол-1-бутанамин,
- 4-(2-метоксифенил)-1Н-имиазол-1-бутанамин,
- 7-метоксихинолин-4-бутанамин,
- 2-(2-пиридинил)тиазол-4-бутанамин,
- 4-(4-фторфенил)-1Н-имиазол-1- бутанамин,
- 2-(4-пиридинил)тиазол-4-бута-намин,
- 4-(3-пиридинил)-1Н-имиазол-1- бутанамин,
- 3-(3-пиридинил)-1Н-1,2,4-триазол-1-бутанамин.

Составитель описания
Ответственный за выпуск

Усубакунова З.К.
Арипов С.К.