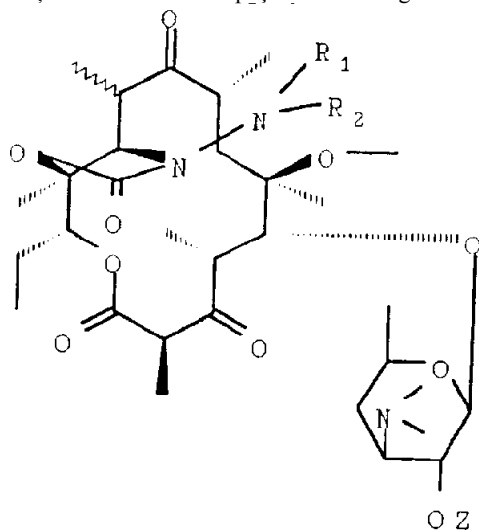


**Descriere:**

Invenția se referă la derivați ai eritromicinei, la procedeu de preparare a acestora, precum și la utilizarea lor ca medicamente.

Invenția are ca obiect compușii cu formula generală (I):

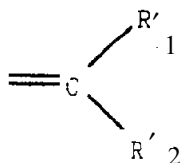


în care:

fie că  $R_1$  și  $R_2$ , identici sau diferiți, reprezintă atom de hidrogen sau radical de hidrocarbură, ce conține până la 24 atomi de carbon, saturat sau nesaturat, eventual întrerupt printr-unul sau mai mulți heteroatomi și conținând eventual una sau mai multe grupări funcționale,

fie că  $R_1$  și  $R_2$  formează cu atomul de azot, cuplat cu ei, un inel heterociclic, ce conține eventual unul sau mai mulți heteroatomi, selectați dintre azot, oxigen și sulf,

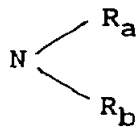
fie că  $R_1$  și  $R_2$  formează împreună un radical



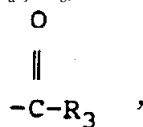
în care  $R'_1$  și  $R'_2$ , identici sau diferiți, reprezintă atom de hidrogen sau radical de hidrocarbură, saturat sau nesaturat, ce conține până la 23 atomi de carbon, eventual întrerupt printr-unul sau mai mulți heteroatomi și conținând eventual una sau mai multe grupări funcționale, și  $Z$  reprezintă atomul de hidrogen sau radicalul unui acid carboxilic, care conține până la 18 atomi de carbon, linia ondulată din poziția 10 indicând că metilul poate fi de configurație R sau S sau un amestec de configurație R și S, precum și sărurile lor aditive cu acizii compușilor cu formula (I).

Dintre sărurile aditive cu acizi pot fi menționate sărurile formate cu acizii acetic, propionic, trifluoracetic, maleic, tartric, metansulfonic, benzensulfonic, p-toluensulfonic și mai ales cu acizii stearic, etilsuccinic și laurilsulfonic.

Radicalul de hidrocarbură, care poate reprezenta  $R_1$  sau  $R_2$  și  $R'_1$  sau  $R'_2$ , poate fi întrerupt printr-unul sau mai mulți heteroatomi selectați dintre azot, oxigen și sulf și poate conține una sau mai multe grupări selectate din grupa constituită de radicalii hidroxil, atomii de halogen, radicalii  $\text{NO}_2$ , radicalii  $\text{C}\equiv\text{N}$ , radicalii alchil, alchenil sau alchinil, O-alchil, O-alchenil sau O-alchinil, S-alchil, S-alchenil sau S-alchinil și N-alchil, N-alchenil sau N-alchinil, conținând până la 12 atomi de carbon, eventual substituiți printr-unul sau mai mulți atomi de halogen, radicalul



$R_a$  și  $R_b$ , identici sau diferiți, reprezentând atom de hidrogen sau radical alchil, conținând până la 12 atomi de carbon, radicalul



$R_3$  reprezentând radical alchil, ce conține până la 12 atomi de carbon, sau radical aril sau heteroaril, eventual substituit, radicalii aril, O-aril sau S-aril carboxilici sau aril, O-aril sau S-aril heterociclici cu 5 sau 6 catene în lanț, conținând unul sau mai mulți heteroatomi, eventual substituiți printr-unul sau mai mulți substituenți menționați mai sus.

Radicalul de hidrocarbură, care poate reprezenta  $R_1$  sau  $R_2$  și  $R'_1$  sau  $R'_2$ , poate fi radical alchil, alchenil, alchinil, aralchil, aralchenil sau aralchinil. În definiția substituenților radicalul alchil, alchenil sau alchinil este de preferință un radical metil, etil, propil, izopropil, n-butil, izobutil, terbutil, decil sau dodecil, vinil, alil, etinil, propinil, propargil, ciclobutil, ciclopentil sau ciclohexil.

Radicalul aril poate fi un radical fenil sau naftil.

Radicalul aril poate fi de asemenea un radical heterociclic substituit sau nu, ca radicalul tienil, furil, pirolil, tiazolil, oxazolil, imidazolil, tiadiazolil, pirazolil sau izopirazolil, un radical piridil, pirimidil, piridazinil sau pirazinil, sau și un radical indolil, benzofuranil, benzotiazil sau chinoleinil. Acești radicali pot conține una sau mai multe grupări menționate mai sus.

Când  $R_1$  și  $R_2$  formează cu atomul de azot, cuplat cu ei, un radical heterociclic, este vorba de preferință despre un radical pirolil, pirolidinil, piridil, pirazinil, pirimidil, piperidinil, piperazinil, chinuclidinil, oxazolil, izoxazolil, morfolinil, indolil, imidazolil, benzimidazolil, triazolil, tiazolil, azetidil, aziridinil.

Invenția are ca obiect mai ales compușii cu formula (I), în care Z reprezintă atom de hidrogen, compușii cu formula (I), în care  $R_1$  reprezintă atom de hidrogen, compușii cu formula (I), în care  $R_1$  și  $R_2$  reprezintă fiecare un atom de hidrogen.

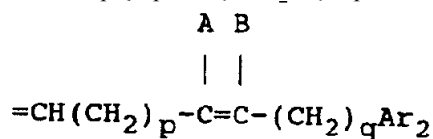
Dintre compușii preferați ai invenției pot fi menționați compușii cu formula (I), în care  $R_1$  reprezintă atom de hidrogen, și compușii în care  $R_1$  și  $R_2$  formează împreună un radical:



în care  $Ar_1$  reprezintă un radical aril sau heteroaril eventual substituit și  $n$  reprezintă un număr întreg, care poate să varieze de la 0 până la 8.

$Ar_1$  are ca valoare preferată, una sau alta dintre valorile preferate, indicate mai sus pentru radicalii aril și heteroaril. Substituentul sau substituenții eventuali ai lui  $Ar_1$  sunt cei indicați mai sus ca grupări funcționale.

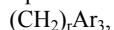
Dintre compușii preferați ai invenției pot fi citați compușii cu formula (I), în care  $R_1$  și  $R_2$  formează împreună un radical:



în care  $p$  și  $q$ , identici sau diferiți, reprezintă un număr întreg, variind de la 0 până la 6, A și B, identici sau diferiți, reprezintă atom de hidrogen sau de halogen sau radical alchil, conținând până la 8 atomi de carbon, geometria legăturii duble fiind E sau Z sau un amestec E+Z, sau A și B formează o a treia legătură cu atomii de carbon, cuplați cu ei, și  $Ar_2$  reprezintă radical aril sau heteroaril, mono- sau policiclic, eventual substituit.

Dintre acești compuși pot fi citați, în mod special, compușii în care  $p$  și  $q$  reprezintă numărul 0, precum și cei în care A și B reprezintă atom de hidrogen.

Dintre compușii preferați ai invenției pot fi citați compușii cu formula (I), în care  $R_2$  reprezintă un radical:



în care  $r$  reprezintă un număr întreg, variind de la 0 până la 6, și  $Ar_3$  reprezintă radical aril sau heteroaril, eventual substituit, și mai ales acela în care  $Ar_3$  reprezintă radical 4-chinoleinil eventual mono- sau polisubstituit de unul și/sau celălalt dintre cele două cicluri ale chinoleinei, de exemplu cei în care  $Ar_3$  reprezintă radical 4-chinoleinil nesubstituit, 4-chinoleinil, substituit prin radicalul metoxi, sau radical tiazolil, substituit prin radicalul piridinil.

Invenția are ca obiect mai ales compușii cu formula (I), în care  $r$  reprezintă un număr întreg, variind de la 1 până la 4.

Dintre compușii preferați ai invenției pot fi citați compușii a căror preparare este transmisă mai departe, în partea experimentală, și mai ales compușii cu denumirile care urmează:

-11,12-dideoxi 3-de ((2,6-dideoxi 3-C-metil 3-O-metil alfa-L-ribohexopiranozil)oxi) 6-O-metil 3-oxo 12,11-(oxicarbonil (2-(3-(4-chinoleinil)propil)hidrazono))eritromicină,

-11,12-dideoxi 3-de ((2,6-dideoxi 3-C-metil 3-O-metil alfa-L-ribohexopiranozil)oxi) 6-O-metil 3-oxo 12,11-(oxicarbonil (2-(3-(7-metoxi-4-chinoleinil)propil)hidrazono))eritromicină,

-11,12-dideoxi 3-de ((2,6-dideoxi 3-C-metil 3-O-metil alfa-L-ribohexopiranozil)oxi) 6-O-metil 3-oxo 12,11-(oxicarbonil (2-(3-(2-(3-piridinil-4-tiazolil)propil)hidrazono))eritromicină.

Compușii cu formula generală (I) posedă o activitate antibiotică puternică asupra bacteriilor gram pozitive, cum ar fi stafilococii, streptococii, pneumococii.

Compușii invenției pot fi utilizați deci ca medicamente în tratarea infecțiilor cu germeni sensibili, și, în special, a infecțiilor cu stafilococi, cum ar fi septicemiile cu stafilococi, stafilocociile maligne ale feței sau stafilocociile cutanate, piodermitele, rănile septice sau supurante, furunculele, antraxul, flegmoanele, erizipelul și acneele, stafilocociile, cum ar fi anginele acute primitive sau postgripale, bronhopneumoniile, supurațiile pulmonare, streptocociile, cum ar fi anginele acute, otitele, sinuzitele, scarlatina, infecțiile pneumococice, cum ar fi pneumoniile, bronșitele, bruceloza, difteria, infecțiile gonococice.

Compușii invenției sunt în egală măsură activi împotriva infecțiilor provocate de germeni, cum ar fi *Haemophilus influenzae*, *Rickettsies*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Ureaplasma*, *Toxoplasma*, sau unii germeni din genul *Mycobacterium*.

Invenția mai are de asemenea ca obiect, cu titlu de medicamente, și mai ales medicamente antibiotice, compușii cu formula (I) așa cum au fost definiți mai sus, precum și sărurile lor aditive cu acizi minerali sau organici farmaceutic acceptabile.

Invenția are mai ales ca obiect, cu titlu de medicamente, și mai ales medicamente antibiotice, compușii din exemplele 5 sau 11, 12 și 13 și sărurile lor farmaceutic acceptabile.

Invenția are de asemenea ca obiect compoziții farmaceutice, care conțin ca principiu activ cel puțin unul din medicamentele definite mai sus.

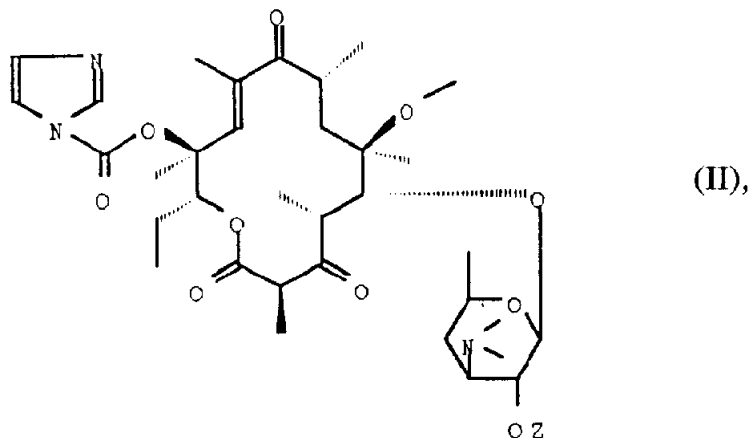
Aceste compoziții pot fi administrate pe cale bucală, rectală, parenterală sau local, prin aplicare topică pe piele și pe mucoase, dar calea de administrare preferată este cea bucală.

Ele pot fi solide sau lichide și se pot prezenta sub forme farmaceutice curent utilizate în medicina umană, ca, de exemplu, comprimate simple sau drajeuri, gelule, granule, supozitoare, preparate injectabile, pomezi, creme, geluri; ele se prepară conform metodelor uzuale. Principiul sau principiile active pot fi încorporate în ele cu excepții utilizate în mod obișnuit în aceste compoziții farmaceutice, cum ar fi talcul, guma arabică, lactoza, amidonul, stearatul de magneziu, untul de cacao, vehiculele apoase sau fără ele, corpurile grase de origine animală sau vegetală, derivații parafinici, glicolii, diverși agenți umectanți, dispersanți sau emulsifianți, conservanți.

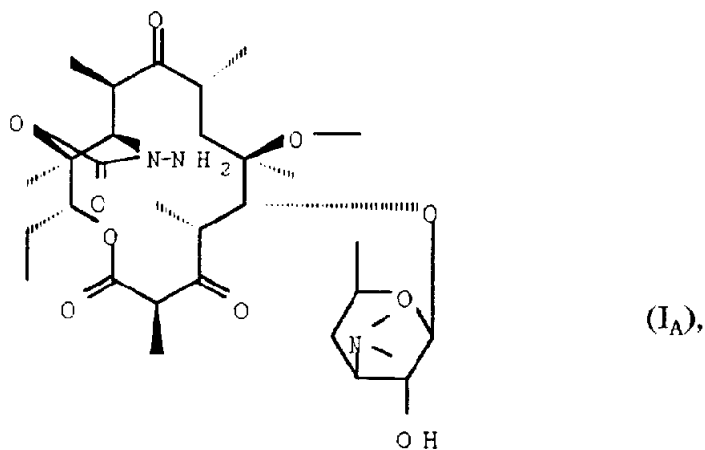
Aceste compoziții mai pot fi prezentate sub formă de pulbere destinată a fi dizolvată la timpul potrivit într-un vehicul adecvat, de exemplu, în apă sterilă apirogenă.

Doza administrată este variabilă în funcție de afecțiunea tratată, de subiectul în cauză, de calea de administrare și de produsul considerat. Ea poate fi cuprinsă, de exemplu, între 50 mg și 300 mg pe zi pe cale orală, la adult, pentru produsul din exemplul 5.

Invenția mai are ca obiect un procedeu de preparare a compușilor cu formula (I), caracterizat prin aceea că un compus cu formula (II):



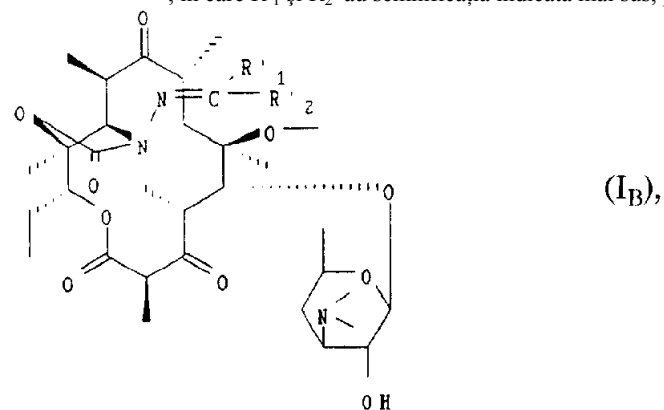
în care Z își păstrează semnificația precedentă, se supune acțiunii hidrazinei  $\text{NH}_2\text{NH}_2$  pentru obținerea unui compus cu formula (IA):



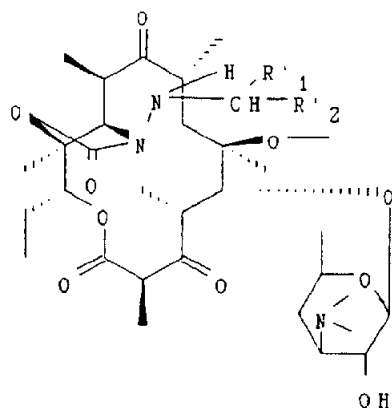
care se supune, dacă este necesar, acțiunii unei aldehide  $\text{R}'_2\text{CHO}$ , sau a unei cetone



, în care  $\text{R}'_1$  și  $\text{R}'_2$  au semnificația indicată mai sus, pentru a obține compusul cu formula (IB) corespunzător:



în care  $\text{R}'_1$  și  $\text{R}'_2$  păstrează aceeași semnificație ca mai înainte, care se supune, dacă este necesar, acțiunii unui agent de reducere pentru a obține compusul cu formula (IC) corespunzător:



(Ic),

în care  $R_1$  și  $R_2$  își păstrează semnificația precedentă, adică un compus cu formula (I), în care  $R_1$  este hidrogen și  $R_2$  reprezintă radical  $CHR_1-R_2$ , apoi, dacă este necesar, compusul cu formula (Ic) se supune acțiunii unui agent susceptibil de a înlocui atomul de hidrogen cu grupa NH printr-o grupă  $R_1$ , așa cum a fost definită anterior, cu excepția hidrogenului, apoi, dacă este necesar, compusul obținut se supune acțiunii unui acid pentru a forma sarea respectivă și/sau acțiunii unui agent de esterificare cu grupa OH în 2'.

Compușii cu formula (II), utilizați ca produși inițiali, de plecare, ai procedurii din invenția de față sunt descriși și revendicați în cererea de brevet europeană [1].

În modul preferabil de realizare a invenției:

- se operează în prezența unui exces de hidrazină, la o temperatură superioară temperaturii ambiante, de exemplu, la o temperatură cuprinsă între 40 și 80°C, într-un solvent, cum ar fi acetonitrilul, dioxanul, dimetilformamida, tetrahidrofurantul, dimetoxietanul sau dimetilsulfoxidul (în prezența sau în absența unei baze),

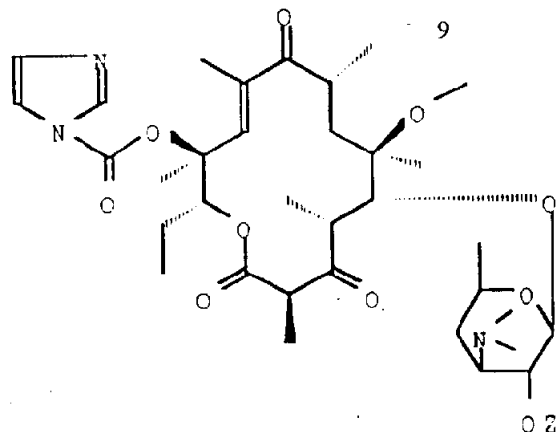
- reacția cu aldehida sau cu cetona are loc în aceleași condiții de temperatură și de solvent,

- agentul de reducere este  $NaBH_3CN$  sau hidrogenul în prezența unui catalizator, cum ar fi paladiul, platina și în mod indiferent în prezența sau în absența unui acid, cum ar fi acidul clorhidric sau acidul acetic,

- esterificarea în 2' este realizată conform procedeelelor clasice,

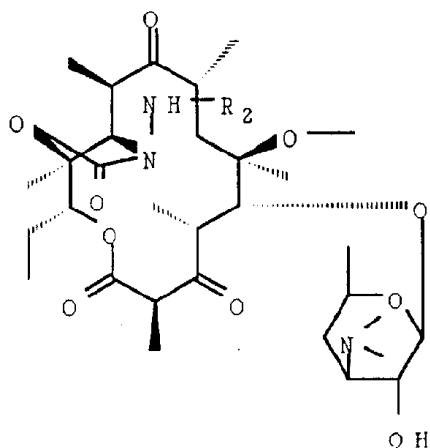
- salifierea este realizată cu ajutorul acizilor conform procedeelelor clasice.

Invenția mai are drept obiect o variantă a procedurii precedent, caracterizată prin aceea că compusul cu formula (II):

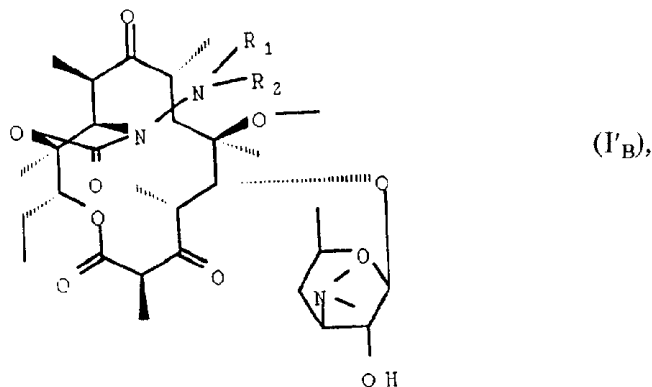


(II),

în care Z își păstrează semnificația precedentă, se supune acțiunii unui compus cu formula  $NH_2NHR_2$  pentru obținerea compusului cu formula (I<sub>A</sub>):

(I<sub>A</sub>),

care se supune, dacă este necesar, acțiunii unui agent susceptibil de a înlocui atomul de hidrogen din gruparea NH printr-un radical R<sub>1</sub>, așa cum a fost definit mai sus, cu excepția hidrogenului, pentru obținerea compusului cu formula (I<sub>B</sub>) corespunzător:



care se supune, dacă este necesar, acțiunii unui agent de esterificare cu grupa OH în 2<sup>o</sup> sau acțiunii unui acid pentru a forma sarea, condițiile preferate de temperatură și presiune fiind cele descrise mai sus.

Exemplele ce urmează ilustrează invenția.

*Exemplul 1.* 11,12-dideoxi 3-de ((2,6-dideoxi 3-C-metil 3-O-metil alfa L-ribohexopiranozil)oxi) 6-O-metil 3-oxo 12,11-(oxicarbonil(hidrazono))eritromicină, izomerul 10 (R) și izomerul 10 (S) corespunzător.

Se trec în suspensie în 5 ml de cianură de metil și 0,5 ml de apă 353 mg de 2<sup>o</sup>-acetat de 11-deoxi 10,11-didehidro 3-de(2,6-dideoxi 3-C-metil 3-O-metil alfa-L-ribohexopiranozil)oxi) 12-O-(1H-imidazol-1-il)carbonil) 6-O-metil 3-oxo eritromicină, și 0,097 ml de hidrat de hidrazină. Amestecul de reacție se încălzește la temperatura de 60°C timp de 3 ore, apoi se varsă în apă, se extrage cu acetat de etil, se spală și se usucă. Amestecul de reacție se cromatografiază pe silice, eluând cu amestecul eter izopropilic, trietilamină, metanol (90/10/10). Se obțin 101 mg de produs solicitat (produs A). R<sub>f</sub>=0,45 și 106 mg de produs 10 (S) corespunzător (produs B).

Produs A:

Analiza	% calculat	% obținut	Produs (B)
C	59,31	59,3	59,3
H	8,51	8,4	8,4
N	6,69	6,7	6,8

Produs A:

Produs A:	RMN CDCl <sub>3</sub> ppm	Produs B	RMN CDCl <sub>3</sub> ppm
3,09	H <sub>10</sub> (m)	3,53	H <sub>10</sub> (m)
3,59	H <sub>11</sub> (s)	3,46(d,J=3Hz)	H <sub>11</sub> (s)
1,35	12 Me (s)	1,32	12 Me (s)
5,03	H <sub>13</sub> (dd)	4,95	H <sub>13</sub> (dd)
0,86	15 Me (t)	0,87	15 Me (t)
3,85	H <sub>2</sub> (q)	3,88	H <sub>2</sub> (q)
2,30	N-Me (s)	2,31	N-Me (s)
2,67-6	OMe (s)	2,83	6-OMe (s)
4,44	NH (s)	3,84	NH (s)
2,67	H <sub>8</sub> (m)	2,78	H <sub>8</sub> (m)

*Exemplul 2.* 11,12-dideoxi 3-de (2,6-dideoxi 3-C-metil 3-O-metil alfa L-ribohexopiranozil)oxi) 6-O-metil 3-oxo 12,11-(oxicarbonil 2-(3-fenilpropiliden)hidrazono))eritromicină.

Se pune în soluție în 2 ml de THF pe sită moleculară (4 $\bar{L}$ ), 285 mg de produs A, obținut în exemplul 1, și 156 mg de 3-fenilpropionaldehidă. Se adaugă 100 mg de sită moleculară (4 $\bar{L}$ ) și se încălzește la temperatura de 60°C timp de 24 ore. Se filtrează, se concentrează și se purifică prin cromatografie pe silice, eluând cu un amestec de acetat de etil, trietilamină (96-4). Se obțin fracțiuni de r<sub>f</sub>=0,41 și 330 mg de produs solicitat, r<sub>f</sub>=0,3.

Analiza	% calculat	% obținut
C	64,58	64,3
H	8,26	8,3
N	5,65	5,5

RMN CDCl<sub>3</sub> ppm

3,04	H <sub>10</sub> (q)
4,46	H <sub>11</sub> (d,J=3Hz)
5,05	H <sub>13</sub> (dd)
3,85	H <sub>2</sub> (q)
2,38	NMe (s)
2,79	6 OMe (s)
7,96	N=CH (t)
2,86	CH <sub>2</sub> -φ
7,2; 7,35	H aromatice

2,61

NH=CH-CH<sub>2</sub> (m)

*Exemplul 3.* 11,12-dideoxi 3-de ((2,6-dideoxi 3-C-metil 3-O-metil alfa L-ribohexopiranozil)oxi) 6-O-metil 3-oxo 12,11-(oxicarbonil 2-(3-fenil-propil)hidrazono)eritromicină.

Se adaugă 23 mg de cianoborohidru $\bar{r}$  de sodiu (NaBH<sub>3</sub>CN) într-o solu $\bar{t}$ ie, ce con $\bar{t}$ ine 1,5 ml de metanol, 88 mg din produsul exemplului 2 și 50  $\mu$ l de acid acetic. Se concentrează, se reia cu acetat de etil, se adaugă apă și se reglează pH-ul până la 8 cu ajutorul unei solu $\bar{t}$ ii de sodă 2N. Se decantează, se spală cu o solu $\bar{t}$ ie saturată de clorură de sodiu și se usucă. Produsul ob $\bar{t}$ inut se cromatografiază pe silice (eluant: eter izopropilic-metanol-trietilamină 90-10-10). Se colectează frac $\bar{t}$ ionile cu rf=0,33. Amestecul ob $\bar{t}$ inut se reia într-un amestec eter-pentan și se filtrează. După evaporare se ob $\bar{t}$ in 70 mg de produs solicitat.

Analiza	% calculat	% ob $\bar{t}$ inut
C	64,4	64,2
H	8,51	8,3
N	5,63	5,6
RMN CDCl <sub>3</sub> ppm		
3,74	H <sub>10</sub> (s)	
5,03	H <sub>13</sub> (dd)	
3,86	H <sub>2</sub> (q)	
2,27	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (s)	
2,64	6 OMe (s)	
2,72	CH <sub>2</sub> - $\phi$	
7,13-7,28	H aromatice	
5,35	H din NH (t)	

*Exemplul 4.* 11,12-dideoxi 3-de ((2,6-dideoxi 3-C-metil 3-O-metil alfa L-ribohexopiranozil)oxi) 6-O-metil 3-oxo 12,11-(oxicarbonil 2-(3-(4-chinoleinil) 2(E)-propeniliden)hidrazono)eritromicină.

Se agită la temperatura ambiantă timp de 5 ore 125 mg de produs A, preparat în exemplul 1, 73 mg de 4-chinoleinil propenal, a cărui preparare este indicată mai jos, și 40  $\mu$ l de acid acetic. Metanolul se elimină sub presiune redusă și se reia cu un amestec de clorură de metilen-apă. Se reglează pH-ul până la 9 cu ajutorul unei solu $\bar{t}$ ii concentrate de amoniac. Se decantează, se usucă pe sulfat de magneziu, se filtrează și se evaporă până la sec. Se ob $\bar{t}$ in 211 mg de produs, care se cromatografiază pe silice, eluând cu un amestec de clorură de metilen-metanol (92-8). Produsul cu rf=0,4 se tratează cu un amestec acetat de etil-pentan (1-1). Se usucă, se clătește cu minimum din amestecul acetat de etil-pentan, se usucă în etuvă sub presiune redusă, ob $\bar{t}$ inând astfel produsul. Se ob $\bar{t}$ in 109 mg de produs solicitat.

Preparare pentru exemplul 4: 4-chinolein-propenal

Se dizolvă în 80 ml de clorură de metilen 3,9 g de 4-chinolein-carboxaldehidă. Se răcește la temperatura de 10°C $\pm$ 5°C și se adaugă într-o oră și jumătate, men $\bar{t}$ inând temperatura de 10°C, 8,3 g de 3-(trifenilfosfin)-propenal (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>P=C-CHO. Temperatura se lasă să revină la 20°C și agitarea continuă timp de 24 ore. Se răcește din nou până la 10°C și se adaugă 0,4 g de (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>P=C-CHO). Se agită încă timp de 3 ore la temperatura ambiantă. Clorura de metilen se evaporă și se ob $\bar{t}$ ine un produs, care se cromatografiază pe silice, eluând cu amestecul acetat de etil-ciclohexan (4-6). Se izolează 2,12 g de produs solicitat. Punctul de topire cca 90°C.

*Exemplul 5.* 11,12-dideoxi 3-de ((2,6-dideoxi 3-C-metil 3-O-metil alfa L-ribohexopiranozil)oxi) 6-O-metil 3-oxo 12,11-(oxicarbonil 2-(3-(4-chinoleinil) 2-propil)hidrazono)eritromicină.

Se dizolvă în 10 ml de acetat de etil 0,38 g de produs preparat în exemplul 4 și 38 mg de oxid de platină. Se hidrogenează, agitându-l puternic timp de 24 ore. Se filtrează, se spală cu acetat de etil și se evaporă sub presiune redusă. Se ob $\bar{t}$ in 0,375 g de produs, care se reia în 5 ml de metanol, 175  $\mu$ l de acid acetic și 90 mg de borohidru $\bar{r}$  de sodiu. Se agită 3 ore la temperatura ambiantă. Se elimină metanolul și se reia cu ajutorul amestecului clorură de metilen-apă. Se reglează pH-ul până la 8-9 cu o solu $\bar{t}$ ie de amoniac cu o concentra $\bar{t}$ ie de 28%. Se decantează, se spală cu apă, se usucă, se filtrează și se evaporă până la sec. Se ob $\bar{t}$ in 0,37 g de produs, care se cromatografiază pe silice, eluând cu un amestec acetat de etil-trietilamină 96-4. Se ob $\bar{t}$ in 127 mg de produs (rf=0,25), care se centrifughează, se spală și se usucă. Se ob $\bar{t}$ in 90 mg de produs solicitat, punctul de topire = 189°C.

RMN CDCl<sub>3</sub> ppm, 300 MHz

1,34 (s)-1,48 (s) : 6 și 12 CH<sub>3</sub>; 2,30 (s) : N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 2,65 (s) : 6-OCH<sub>3</sub>; 3,06 (dq) : H<sub>4</sub>; 3,19 (q) : H<sub>10</sub>; 3,74 (s) : H<sub>11</sub>; 5,50 (t.mobil) : NH-CH<sub>2</sub>; 7,30 (d) : H<sub>3</sub> chinoleină; 7,53-7,68 (dt) : H<sub>6</sub>-H<sub>7</sub> chinoleină; 8,10 (m) : H<sub>5</sub>-H<sub>8</sub> chinoleină; 8,79 (d) : H<sub>2</sub> chinoleină.

*Exemplul 6.* 11,12-dideoxi 3-de ((2,6-dideoxi 3-C-metil 3-O-metil alfa-L-ribohexopiranozil)oxi) 6-O-metil 3-oxo 12,11-(oxicarbonil 2-(3-(1H-benzimidazol-1-il)propil)hidrazono)eritromicină.

Se agită 18 ore la temperatura ambiantă o solu $\bar{t}$ ie constituită din 300 mg de produs ob $\bar{t}$ inut în exemplul 1, 168 mg de 3-imidazolil-propenal (a cărui preparare este descrisă mai departe) și 90 ml de acid acetic în 9 ml de metanol, după aceea se adaugă 40 mg de cianoborohidru $\bar{r}$  de sodiu, se agită timp de încă 5 ore, apoi se adaugă 120 mg de cianoborohidru $\bar{r}$  de sodiu și 200  $\mu$ l de acid acetic. Agitarea continuă timp de 48 ore, se adaugă un amestec de clorură de metilen și apă, se reglează pH-ul până la 8-9 cu amoniac de 32%, se separă faza organică, se usucă și se evaporă până la sec. Se ob $\bar{t}$ in 0,6 g de reziduu, care se cromatografiază pe silice (eluant acetat de etil-metanol-TEA: 92-6-2), produsul ob $\bar{t}$ inut se tratează cu un amestec eter-pentan 1-5. Se ob $\bar{t}$ in 143 mg de compus solicitat brut, care se dizolvă în 1 ml de acetat de etil, se filtrează și se cristalizează prin adăugarea a 3 ml de pentan, după uscare se ob $\bar{t}$ in 85 mg de compus cercetat (punctul de topire=197°C).

Analiza pentru C<sub>41</sub>H<sub>63</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub> 785,98

	C	H	N
% calculat	62,65	8,08	8,91
% ob $\bar{t}$ inut	62,5	8,1	8,8
RMN CDCl <sub>3</sub> ppm			

3,18 : H<sub>10</sub>; 3,69 (s) : H<sub>11</sub>; 0,84 (t) : 15 CH<sub>3</sub>; 3,86 (q) : H<sub>2</sub>; 2,45 : N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 2,60 (s) : 6 OCH<sub>3</sub>; 5,56 (t) : NH; 2,65-2,81 : NH-CH<sub>2</sub>-; 4,50 : -CH<sub>2</sub>-N; 7,26 până la 8,02 : 5H benzimidazol.

Prepararea din exemplul 6: 3-imidazolil propanal

Stadiul A: 2-[2-(3-imidazolil) etil]1,3-dioxolan

La o soluție de 1,2 g de benzimidazol în 15 ml dimetilformamidă se adaugă 0,49 g de hidrură de sodiu cu o concentrație de 50% în dispersie în ulei. Se ridică temperatura până la 35°C, cu zece minute înainte de sfârșitul degajării gazului se adaugă, lăsând temperatura să se ridice până la 35°C, 1,2 ml de 2-(2-brometil) 1,3-dioxolan. Se agită două ore, se adaugă apă saturată de clorură de sodiu, se extrage cu eter, se usucă, se filtrează și se evaporă sub presiune redusă, se obțin 2 g de reziduu, care se cromatografiază pe silice, eluând cu clorură de metilen-metanol (95-5). Se obțin astfel 1,6 g de produs solicitat.

RMN CDCl<sub>3</sub>:

2,25 și 4,35 : CH<sub>2</sub> din etil; 3,85 până la 4,00 : CH<sub>2</sub> din dioxolan; 4,87 : CH dioxolan; 7,29-7,45-7,81 : 4H benzimidazol; 7,92 : H în 2 din imidazol.

Stadiul B: 3-imidazolil propanal

Se agită 5 ore în reflux o soluție din 1,6 g de produs obținut în stadiul A, 1,45 g de acid paratoluen-sulfonic în 60 ml de metanol. Se adaugă carbonat de potasiu pentru reglarea pH=8, se elimină metanolul sub presiune redusă, se extrage cu clorură de metilen, se spală cu apă, se usucă și se evaporă până la sec sub presiune redusă, se obțin 1,45 g de dimetoxi-cetal intermediar, care se agită la 40°C timp de 18 ore, în prezența a 70 ml de acetona și a 34 ml de acid clorhidric 2N, se evaporă acetona sub presiune redusă și se reglează pH-ul până la 8-9 prin adăugarea amoniacului cu o concentrație de 32%, se extrage cu clorură de metilen, se spală cu apă, se usucă și se evaporă până la sec sub presiune redusă, se obțin 1,13 g de produs, care se cromatografiază pe silice, eluând cu clorură de metilen-metanol 95-5. Se obțin 0,796 g de produs solicitat.

RMN CDCl<sub>3</sub> 250 MHz

3,07 (t)-4,52 (t) : CH<sub>2</sub> din etil; 7,25 până la 7,50 : aromatice; 9,79 (s) : CH din aldehidă.

*Exemplul 7.* 11,12-dideoxi 3-de ((2,6-dideoxi 3-C-metil 3-O-metil alfa-L-ribohexopiranozil)oxi) 6-O-metil 3-oxo 12,11-(oxicarbonil 2-(3-(2-fenil 5-tiazolil)propil)hidrazono)-eritromicină.

Se agită 4 ore la temperatura ambiantă 200 mg de produs obținut în exemplul 1, 139 mg de 3-(2-fenil-5-tiazolil) propanal (a cărei preparare este descrisă mai jos), 180 ml de acid acetic și 7 ml de metanol, apoi se adaugă 60 mg de cianoborohidruură de sodiu. Se agită 18 ore la temperatura ambiantă, se evaporă până la sec sub presiune redusă, se reia reziduu cu un amestec apă-acetat de etil și se reglează pH-ul până la 9 cu o soluție apoasă de amoniac. Se extrage cu acetat de etil, se spală cu apă, se usucă, se evaporă până la sec sub presiune redusă. Se colectează 354 mg de produs, care se cromatografiază pe silice, eluant acetat de etil, apoi acetat de etil-trietilamină (96/4). Se obțin 170 mg de produs, care se cristalizează în amestecul acetat de etil-pentan 1/5. Se obțin astfel 80 mg de produs solicitat.

Analiză pentru C<sub>43</sub>H<sub>64</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>S 829,07

	C	H	N	S
% calculate	62,3	7,78	6,76	3,87
% obținute	62,0	7,8	6,8	4,0

RMN CDCl<sub>3</sub> 300 MHz

3,17 (m) : H<sub>10</sub>; 1,07 (d) : 14 CH<sub>3</sub>; 1,48 : 15 CH<sub>3</sub>; 3,87 (q) : H<sub>2</sub>; 2,26 (s) : N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 3,53 (m) : 2°OH; 2,67 (s) : 6-OCH<sub>3</sub>; 5,43 (t) : NH; 2,86 (m)-1,95 (m)-3,03 (m) : CH<sub>2</sub> propil; 7,55 (s) : H din tiazol; 7,39 (m) 3H și 7,89 (m) 2H : aromatice; 1,19 (d) : H<sub>8</sub>.

Prepararea din exemplul 7: 2-fenil 5-tiazol propanal

Stadiul A: 2-fenil 5-carbetoxi tiazol

La o suspensie din 78 g de tiobenzamidă în 200 ml de benzen se adaugă o soluție de formil beta cloracetat de etil în 240 ml de benzen. Se încălzește în reflux timp de 3 ore 30 min., eliminând apa formată. Se răcește și se adaugă încet 320 ml dintr-o soluție de carbonat de potasiu de 29% și 220 ml de apă, se extrage cu eter, se spală, se usucă și se distilează sub presiune redusă și se obțin 75,5 g de produs solicitat.

Stadiul B: acid 2-fenil 5-tiazol carboxilic

La o soluție din 75,5 g de produs obținut în stadiul A, în 130 ml de etanol, se adaugă 28,56 g de potasă în pastile în 410 ml de etanol, se încălzește 15 minute în reflux, se răcește și se centrifughează sarea de potasiu, se spală cu eter și se usucă sub presiune redusă. Se obțin 53,5 g de sare de potasiu intermediară, care se dizolvă în 1,2 litri de apă și se acidulează la pH 1 cu o soluție de acid clorhidric concentrat, după filtrare se colectează 29 g de produs, p.t. =192°C. 24,5 g de produs sunt recristalizate din 750 ml de toluen. Se obțin 20 g de produs final, p.t. =195°C.

Analiză pentru C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>S 205,2

	C	H	N	S
% calculate	58,52	3,43	6,82	15,6
% obținute	58,5	3,7	6,8	15,2

Stadiul C: 2-fenil 5-tiazol carboxilat de metil

La o soluție din 4,77 g de acid obținut la stadiul B, în 160 ml de metanol, se adaugă 2,5 ml de clorură de acetyl și se încălzește în reflux timp de 18 ore. Se aduce la sec sub presiune redusă, se reia cu acetat de etil, se filtrează, se concentrează la volum redus și se centrifughează cristalele obținute. Se spală lichidele-mamă cu sodă, se extrag cu acetat de etil, se spală cu apă și se evaporă până la sec, se reunesc cele 2 fracțiuni cristalizate pentru a obține 4,54 g de produs solicitat, p.t. =108°C.

Stadiul D: 2-fenil 5-formil tiazol

Reducere:

La o suspensie din 1,45 g de hidrură de litiu-aluminiu, în 65 ml de tetrahidrofuran răcit până la temperatura de 10°C, se adaugă în 20 minute și menținând temperatura de 10°C o soluție din 4,5 g de produs obținut în stadiul C în 35 ml de tetrahidrofuran, se agită 45 minute la temperatura de 10°C, apoi 2 ore la temperatura ambiantă. Se adaugă tetrahidrofuran până la 10, apoi până la 50% apă, menținând temperatura sub 20°C, se adaugă 15 ml de soluție de tartrat de potasiu și sodiu, se filtrează, se spală și se usucă sub presiune redusă; reziduu obținut se tratează cu hexan, se centrifughează și se usucă la temperatura de 40°C sub presiune redusă, se obțin 3,6 g de produs. Punctul de topire=82°C.

## Oxidare:

Se agită timp de 2 ore 30 min la temperatura ambiantă 3,57 g de produs obținut mai sus cu 143 ml de toluen și 17,9 g de bioxid de mangan. Se filtrează și se aduce la sec sub presiune redusă. Se reia reziduul cu hexan, se centrifughează și se usucă la temperatura de 40°C sub presiune redusă, se obțin 3,09 g de produs solicitat. Punctul de topire=94°C.

## Stadiul E: 3-(2-fenil 5-tiazolil) propanol

Se adaugă în 10 minute 5 g de (formilmetilen)trifenilfosforan la o soluție din 2,098 g de produs obținut în stadiul D, se agită timp de 27 ore la temperatura ambiantă. Se evaporă până la sec sub presiune redusă și se obțin 6,60 g de produs, care se cromatografiază pe silice, eluând cu acetat de etil-ciclohexan (2-8). Se obțin 1,22 g de produs, care se amestecă cu pentan pentru a obține 1,047 g de produs solicitat (punctul de topire=104°C).

RMN CDCl<sub>3</sub> (250 MHz)

8,04 (s) : H triazol; 6,49 (ddJ=7,5) și 7,69 (dJ=15,5) H propen; 9,67 (J=7,5) CHO; 7,50 (m) 3H și 7,97 (m) 2H : aromatice.

## Stadiul F: 3-(2-fenil 5-tiazolil)propanol

La o suspensie din 475 mg de borohidruură de sodiu în 50 ml de etanol se adaugă în porțiuni 900 mg de aldehydă obținută în stadiul E de mai sus, se agită apoi 20 min la temperatura ambiantă, apoi excesul de borohidruură de sodiu se distruge, adăugându-se acetona. Se evaporă până la sec sub presiune redusă și se reia cu acetat de etil, se spală cu apă sărată, se usucă și sub presiune redusă se aduce la sec, se obțin 960 mg de produs utilizat ca și pentru etapa următoare.

## Stadiul G: 2-fenil 5-tiazolil propanol

Se hidrogenează timp de 12 ore sub 1 atm., apoi 9 ore sub 1,4 atm. o soluție din 960 mg de produs obținut în stadiul F în 10 ml de metanol în prezența a 150 mg de paladiu pe cărbune. După filtrare, se evaporă până la sec sub presiune redusă și se cromatografiază reziduul pe silice (eluant acetat de etil-ciclohexan (4-6)). Se obțin 759 mg de produs solicitat.

RMN CDCl<sub>3</sub> 200 MHz

1,52 (m) : OH; 3,74 (m)-1,97 (m)-2,92 (dt) : CH<sub>2</sub>; 7,40 până la 7,90 (m) : 5H aromatice; 7,53 (t, J=1) : H tiazol.

## Stadiul H: 2-fenil 5-tiazol propanol

La o soluție răcită până la temperatura de 10°C din 584 mg de produs obținut în stadiul precedent, 800 μl dimetilsulfoxid, 1,15 ml de trietilamină și 8 ml de clorură de metilen, se adaugă, menținând temperatura de 10°C, 1,27 g de complex sulfotrioxid de piridiniu, se agită o oră la 15 - 10°C, apoi se lasă să revină la temperatura ambiantă, se extrage cu clorură de metilen, se spală cu apă, se usucă și se evaporă până la sec sub presiune redusă, se obțin 806 mg de produs, care se cromatografiază pe silice (eluant acetat de etil-ciclohexan (3-7)), se obțin 450 mg de produs solicitat.

RMN CDCl<sub>3</sub> 200 MHz

2,88-3,20 (t) : CH<sub>2</sub> propil; 7,55 (s) : H tiazol; 7,40 (m) : 3H și 7,87 (m) 2H : H aromatice; 9,85 (sl) : CHO.

*Exemplul 8.* 11,12-dideoxi 3-de ((2,6-dideoxi 3-C-metil 3-O-metil alfa-L-ribohexopiranozil)oxi) 6-O-metil 3-oxo 12,11-(oxicarbonil 2-(3-(4-fenil 1H-imidazol 1-il) propil) hidrazono))eritromicină.

Se agită timp de 20 ore 125 mg de produs obținut în exemplul 1, 80 mg de 3-(4-fenil 1H-imidazol 1-il) propanol (a cărui preparare este descrisă mai jos) și 2 ml de metanol. Se adaugă 54 mg de cianoborohidruură de sodiu. Se concentrează sub presiune redusă, se reia cu 20 ml de acetat de etil, se spală cu sodă, apoi cu apă saturată de clorură de sodiu, se usucă și se evaporă până la sec sub presiune redusă și se cromatografiază reziduul pe silice (eluant cloroform-metanol-amoniac 95/5/0,5), se reia produsul brut cu un amestec eter-acetat de etil, se filtrează, se evaporă până la sec și se obțin 85 mg de produs solicitat.

Analiză pentru C<sub>43</sub>H<sub>65</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub> 812,02

	C	H	N
% calculate	63,6	8,07	8,62
% obținute	63,4	8,2	8,3

RMN CDCl<sub>3</sub> 400 MHz

3,70 (s) : H în 11; 4,98 (dd) : H<sub>13</sub>; 3,86 (q) : H în 2; 2,26 (s) : N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 2,63 : 6-OCH<sub>3</sub>; 5,54 (t) : NH; 4,27 și 1,97 : CH<sub>2</sub> propil; 7,3 (d)-7,57 (d) : 2H imidazol; 7,2-7,35-7,8 : aromatice.

## Prepararea din exemplul 8: 3-(4-fenil 1H-imidazol 1-il) propanol

## Stadiul A: 3-(4-fenil 1H-imidazol 1-il)etil 1,3-dioxolan.

Se procedează ca în stadiul A de fabricare a produsului intermediar din exemplul 6, utilizând la început 1,44 g de 4-fenilimidazol și 1,17 ml de brometildioxolan, după cromatografiere pe silice (eluant ACOEt) se obțin 1,8 g de produs solicitat.

RMN CDCl<sub>3</sub>

2,19 (d,t) și 4,13 (t) : CH<sub>2</sub> propil; 3,8-4,05 : CH<sub>2</sub> din dioxolan; 4,88 (t) : H oxolan; 7,23 și 7,53 : CH imidazol; 7,23-7,37-7,75 : aromatice.

## Stadiul B: 3-(4-fenil 1H-imidazol 1-il) propanol

Se încălzesc timp de 20 ore la temperatura de 60°C 1,77 g de produs obținut la stadiul A de mai sus, 35 ml de acetona și 30 ml de acid clorhidric 2N. Apoi se elimină acetona sub presiune redusă și se neutralizează soluția, adăugând bicarbonat de sodiu în porțiuni, se extrage cu acetat de etil, se usucă și se evaporă până la sec sub presiune redusă. Se cromatografiază reziduul pe silice (eluant acetat de etil-metanol (97-3)). Se obțin 900 mg de produs căutat.

RMN CDCl<sub>3</sub> 250 MHz

9,81 (s) : CHO; 7,10 până la 7,76 : H imidazol și aromatice; 3,01 (t) și 4,29 (t) : H propil.

*Exemplul 9.* 11,12-dideoxi 3-de ((2,6-dideoxi 3-C-metil 3-O-metil alfa-L-ribohexopiranozil)oxi) 6-O-metil 12,11-(oxicarbonil 2-(3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol 5-il)propil) hidrazono))eritromicină.

Se procedează ca în exemplul 6, pornind de la 125 mg de produs obținut ca în exemplul 1, utilizând 40 mg de 3-(3-fenil 1,2,4-oxadiazol-5-il)propanol (a cărui preparare este descrisă mai jos). După cromatografiere pe silice, eluant eter izopropilic-trietilamină-metanol (90-10-10) și cristalizare în eter izopropilic-metanol, se obțin 107 mg de produs solicitat.

Analiză pentru C<sub>42</sub>H<sub>63</sub>N<sub>5</sub>O<sub>11</sub> 814,00

	C	H	N
% calculate	61,97	7,8	8,6



% obținute 61,7 7,9 8,5

RMN CDCl<sub>3</sub> 300MHz

3,74 (s) : H<sub>11</sub>; 5,03 (dd) : H<sub>13</sub>; 3,87 (q) : H<sub>2</sub>; 2,27 (s) : 6-OCH<sub>3</sub>; 2,27 (s) : N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 5,49 (t) : NH; 3,17 (m) și 2,11 (m) : CH<sub>2</sub> propil; 7,47 până la 8,08 : aromatice.

Prepararea din exemplul 9: 3-(3-fenil 1,2,4-oxadiazol 6-il)propanal

Stadiul A: 3-(3-fenil 1,2,4-oxadiazol 5-il)propanol

Se agită o oră la temperatură ambiantă o soluție din 2,5 ml de complex boran-sulfură de metil, în soluție 2M în tetrahidrofuran, 920 mg de acid 3-(3-fenil 1,2,4-oxadiazol 5-il)propanoic (preparat conform R.M. SRIRASTAVA et al. J. Heterocycl. Chem., 21, 1193 (1984)) și 20 ml de tetrahidrofuran. Se adaugă în 5 minute 10 ml de metanol. Se evaporă până la sec sub presiune redusă și se cromatografiază reziduu pe silice (eluant acetat de etil-hexan (6-4)). Se obțin 485 mg de produs solicitat.

RMN CDCl<sub>3</sub> 250MHz

2,07 (sl) : OH; 2,14 (m)-3,10 (t)-3,8 (t) : CH<sub>2</sub>; 7,41-7,54-8,06 : aromatice.

Stadiul B: 3-(3-fenil 1,2,4-oxadiazol 5-il)propanal

La o soluție răcită până la temperatura de 10°C din 460 mg de produs obținut în stadiul A, 680 μl de dimetil sulfoxid și 970 μl de trietilamină, în 5 ml de clorură de metilen, se adaugă, menținând temperatura de 10°C, 1,07 g de complex sulfotrioxid de piridiniu, se lasă să revină la temperatura ambiantă, se adaugă 15 ml de clorură de metilen, se spală cu apă, se usucă, se evaporă până la sec sub presiune redusă și se cromatografiază pe silice (eluant acetat de etil-hexan 4-6), se obțin 365 mg de produs solicitat.

RMN CDCl<sub>3</sub>

3,13 (m)-2,26 (m) : CH<sub>2</sub>; 7,49 până la 8,05 : aromatice.

*Exemplul 10.* 11,12-dideoxi 3-de ((2,6-dideoxi 3-C-metil 3-O-metil alfa-L-ribohexopiranozil)oxi) 6-O-metil 12,11-(oxicarbonil 2-(3-(2-clorfenil)propil)hi drazono)eritromicină.

Se operează ca în exemplul 6, reieșind din 125 mg de produs obținut în exemplul 1, utilizând 67 mg de 2-clor-fenil propanal (a cărui preparare este dată mai departe). După cromatografiere pe silice (eluant eter izopropilic-trietilamină-metanol (90-10-10)), se colectează 48 mg de produs solicitat.

Analiză pentru C<sub>40</sub>H<sub>62</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>10</sub> 780,40

	C	H	N	Cl
% calculate	61,56	8,01	5,38	4,45
% obținute	61,4	8,0	5,4	4,5

RMN CDCl<sub>3</sub> 400 MHz

3,73 (s) : H în 11; 5,13 (dd) : H în 13; 3,87 (q) : H în 2; 2,26 (s) : N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 2,64 (s) : 6-OCH<sub>3</sub>; 5,36 (t) : NH; 1,83 (m)-2,70 (m)-2,79 (m) : CH<sub>2</sub>; 7,05 până la 7,2 : aromatice.

Prepararea din exemplul 10: 3-(2-clorfenil)propanal

Stadiul A: 3-(2-clorfenil)propanoat de metil

Se agită timp de o oră sub atmosferă inertă 4,35 g de acid metaclorecinamic, 430 mg de paladiu pe cărbune activ și 70 ml de metanol. Se agită apoi timp de 3 ore sub atmosferă de hidrogen. Se filtrează și se evaporă până la sec sub presiune redusă și se cromatografiază reziduu pe silice (eluant acetat de etil-hexan (2-8)), se obțin 3,1 g de produs solicitat.

RMN CDCl<sub>3</sub> 250 MHz

2,6 (t)-2,8 (t) : CH<sub>2</sub>; 3,6 (s) : OCH<sub>3</sub>; 7,05-7,37 : aromatice

Stadiul B: 3-(2-clorfenil)propanol

La o soluție din 1,85 g de produs obținut în stadiul A, în 20 ml de tetrahidrofuran, se adaugă la temperatura de 0°C 30 ml de hidrură de diizobutil-aluminiu în soluție 1M în tetrahidrofuran. Se lasă să revină la temperatura ambiantă și se agită 2 ore. Se adaugă o soluție de tartrat mixt sodiu-potasiu, diluată cu tetrahidrofuran, se filtrează și se evaporă până la sec sub presiune redusă. Reziduu se cromatografiază pe silice (eluant acetat de etil-hexan (2-8)), se obține 1 g de produs solicitat.

Stadiul C: 3-(2-clorfenil)propanal

Se procedează ca în stadiul B al preparării 9, reieșind dintr-un g de produs obținut în stadiul B de mai sus, utilizându-se 2,5 ml de trietilamină, 1,75 ml de dimetilsulfoxid și 2,8 g de complex sulfotrioxid de piridiniu. După cromatografiere pe silice, eluant acetat de etil-hexan (1-9), se obțin 425 mg (43%) de produs solicitat.

RMN CDCl<sub>3</sub> 250 MHz

2,79 (m) și 2,94 (m) : CH<sub>2</sub>; 7,05 până la 7,25 : aromatice; 9,82 (t) : CHO.

*Exemplul 11.* 11,12-dideoxi 3-de ((2,6-dideoxi 3-C-metil 3-O-metil alfa-L-ribohexopiranozil)oxi) 6-O-metil 3-oxo 12,11-(oxicarbonil 2-(3-(4-chinoleinil)2-propil) hidrazono)eritromicină.

Stadiul A: 11,12-dideoxi 3-de ((2,6-dideoxi 3-C-metil 3-O-metil alfa-L-ribohexopiranozil)oxi) 6-O-metil 3-oxo 12,11-(oxicarbonil(hidrazono)eritromicină, izomer 10 (R) și izomer 10 (S) corespunzător.

Se dizolvă în 176 ml de cianură de metil 17,65 g de 2-acetat de 11-deoxi 10,11-didehidro 3-de ((2,6-dideoxi 3-C-metil 3-O-metil alfa-L-ribohexopiranozil)oxi) 12-O-((1H-imidazol-1-il)carbonil) 6-O-metil 3-oxo eritromicină. Se adaugă 4,07 g de carbonat de cesiu și 25,5 ml de hidrat de hidrazină. Se încălzește timp de 10 minute la 85°C, solventul se elimină sub presiune redusă la temperatura de 40°C, se extrage cu clorură de metilen, se spală cu apă, se usucă, se evaporă solventul, se tratează reziduu cu metanol, se centrifughează precipitatul, se usucă la temperatura de 50°C sub presiune redusă și se colectează 6,04 g de produs. Se concentrează la sec lichidele-mamă, se cromatografiază pe silice reziduu (eluant: eter izopropilic-metanol-trietilamină 80-10-10) și se recuperează 0,83 g de izomer A (Rf=0,4) și 2,65 g de izomer B (Rf=0,2).

Stadiul B: 11,12-dideoxi 3-de ((2,6-dideoxi 3-C-metil 3-O-metil alfa-L-ribohexopiranozil)oxi) 6-O-metil 3-oxo 12,11-(oxicarbonil 2-(3-(4-chinoleinil)2-propil) hidrazono) eritromicină.

Se trec în suspensie în 130 ml de metanol 13 g de produs obținut ca în stadiul A și 4,66 g de 4-chinoleină-propanal, preparată așa cum se indică mai sus. Se adaugă 4,8 ml de acid acetic și se agită 20 ore la temperatura ambiantă. Se adaugă apoi 5,3 g de cianoborohidrură de sodiu, apoi agitarea continuă timp de 4 ore. Metanolul se elimină sub presiune redusă, se extrage cu acetat de etil, se spală cu o soluție apoasă de sodă N, apoi cu apă; se evaporă solventul fazei organice, se cromatografiază reziduu pe silice

(eluant: acetat de etil-trietilamină 97-3) și se obțin 12,7 g de produs Rf=0,15. După o nouă cromatografiere pe silice (eluant: clorură de metilen-metanol 95-5, apoi 85-15) și cristalizare în eter izopropilic, se obține produsul pur, p.t.=183°C, ale cărui caracteristici sunt identice cu cele din exemplul 5.

Prepararea din exemplul 11: 4-chinoleină propanal.

Stadiul A: 2-(4-chinoleinil etenil) 1,3-dioxolan

Se trec în suspensie în 40 ml de tetrahidrofuran 3,15 g de 4-chinoleincarboxaldehidă și 8,6 g de bromură de [1,3-(dioxalan-2-il)metil]trifenilfosfoniu, răcit până la -30°C, apoi se adaugă 2,5 g de terbutilat de potasiu și se agită o oră. Se lasă să revină la temperatura ambiantă, se agită 3 ore, se varsă într-un amestec apă/gheață, se extrage cu clorură de metilen, se spală cu apă, se usucă, se evaporă solventul sub presiune redusă, se reia în amestec eter etilic-pentan 3-7, se agită 2 ore, se filtrează și se evaporă solventul de filtrat și se obțin 3,99 g de produs solicitat.

Stadiul B: 2-[2-(4-chinoleinil)etil] 1,3-dioxolan

Se dizolvă în 40 ml de metanol 4,3 g de produs obținut în stadiul A, se adaugă 0,215 g de cărbune activ cu 10% paladiu și hidrogen timp de 2 ore sub o presiune de 1500 mbari. Se filtrează, se spală cu metanol, se evaporă solventul și se obțin 4,2 g de produs solicitat, utilizat ca atare în stadiul următor.

Stadiul C: 4-chinoleinil-propanal

Se dizolvă 4,2 g de produs obținut în stadiul B în 70 ml de acetona și se adaugă 70 ml de acid clorhidric 2N. Se încălzește 6 ore la 40°C, acetona se elimină sub presiune redusă, se extrage cu acetat de etil, se spală cu apă, faza apoasă se reglează până la pH=9 cu o soluție apoasă de amoniac. Se extrage cu acetat de etil, se reunesc fazele organice, se usucă și se evaporă solventul. După cromatografiere pe silice (eluant: acetat de etil-ciclohexan 6-4) se obțin 1,36 g de produs solicitat.

*Exemplul 12.* 11,12-dideoxi 3-de ((2,6-dideoxi 3-C-metil 3-O-metil alfa-L-ribohexopiranozil)oxi) 6-O-metil 3-oxo 12,11-(oxicarbonil 2-(3-(7-metoxi-4-chinoleinil)propil) hidrazono)eritromicină.

Se dizolvă în 2 ml de metanol 299 mg de 7-metoxi 4-chinoleină propanal, preparat cum este indicat mai sus, și 313,9 mg de produs A preparat în exemplul 1 și 120 μl de acid acetic. Se agită 2 ore 15 minute la temperatura ambiantă, apoi se adaugă 62,84 mg de cianoborohidruură de sodiu. Se agită 20 ore la temperatura ambiantă. Se varsă mediul de reacție pe 50 ml de acetat de etil, se spală cu 15 ml de sodă N, apoi cu apă, se usucă, se evaporă solventul sub presiune redusă și se obțin 549 mg de produs, care se purifică prin cromatografiere pe silice (eluant eter izopropilic-metanol-trietilamină 80-10-10, apoi cloroform-metanol-amoniac 96-4-0.4). Se recuperează 37,2 mg de produs solicitat, Rf=0,2.

Analiza	C	H	N
% calculate	63,84	8,04	6,77
% obținute	63,8	8,1	6,6

RMN CDCl<sub>3</sub> 300

MHz

3,74 (s) : H<sub>11</sub>; 3,17 (m) : NH-CH<sub>2</sub>; 3,95 (s) : OCH<sub>3</sub> din chinoleină; 7,16-7,41 (d)-8,00 (d)-8,70 (d) : H chinoleină; 3,87 (q) : H<sub>2</sub>; 2,65 (s) : 6-OCH<sub>3</sub>; 2,65 (m) : H<sub>8</sub>; 0,82 (t) : CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>.

Prepararea din exemplul 12: 7-metoxi 4-chinoleină propanal

Stadiul A: 2-[(7-metoxi 4-chinoleinil)etenil] 1,3-dioxolan

Se procedează ca la prepararea din exemplul 11, stadiul A, utilizând la început 787 mg de 7-metoxi 4-chinoleină carboxaldehidă. Se obțin 2,61 g de produs, care se cromatografiază pe silice (eluant: cloroform-acetat de etil 7-3). Se obțin 931 mg de produs solicitat.

Stadiul B: 2-[2-(7-metoxi 4-chinoleinil)etil] 1,3-dioxolan

Se procedează ca la prepararea din exemplul 11, stadiul B, utilizând 931 mg de produs preparat în stadiul A, și se obțin 869 mg de produs solicitat.

Stadiul C: 2-(7-metoxi 4-chinoleină) propanal.

Se procedează ca la prepararea din exemplul 11, stadiul C, utilizând 845 mg de produs obținut în stadiul B. Se obțin 310 mg de produs solicitat, Rf=0,15.

*Exemplul 13.* 11,12-dideoxi 3-de ((2,6-dideoxi 3-C-metil 3-O-metil alfa-L-ribohexopiranozil)oxi) 6-O-metil 3-oxo 12,11-(oxicarbonil 2-(3-(2-(3-piridinil-4-tiazolil)propil) hidrazono)eritromicină.

Se procedează ca în exemplul 12, utilizând la început 3,7 ml de metanol, 158 mg de 2-(3-piridinil) 4-tiazol propanal, 370 mg de produs A preparat în exemplul 1 și 70 μl de acid acetic, apoi, după 4 ore de agitare la temperatura ambiantă, 75 mg de cianoborohidruură de sodiu. După 16 ore de agitare la temperatura ambiantă se adaugă din nou 16 mg de aldehidă și 20 mg de reactiv reducător și agitarea continuă timp de 3 ore. Se adaugă apă, acetat de etil, se alcalinizează până la pH=9 cu ajutorul amoniacului, faza organică se spală cu apă, se usucă și se evaporă solventul sub presiune redusă. După cromatografiere pe silice (eluant: eter izopropilic-metanol-trietilamină 80-10-10), se obțin 203 mg de produs solicitat.

3,18 (m) : H<sub>10</sub>; 3,74 (s) : H<sub>11</sub>; 7,05 (s) : H<sub>5</sub> tiazol; 7,37 (dd)-8,24 (ddd)-8,62 (dd)-9,13 (dd) : piridină; 3,86 (q) : H<sub>2</sub>; 2,65 (s) : 6-OCH<sub>3</sub>; 2,66 (m) : H<sub>8</sub>; 0,85 (t) : CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>.

Prepararea din exemplul 13: 2-(3-piridinil) 4-tiazol propanal

Stadiul A: [[2-(3-piridinil) 4-tiazolil] etenil] 1,3-dioxolan

Se procedează ca la prepararea din exemplul 11, stadiul A, utilizând la început 2,6 g de 2-(3-piridinil) 4-tiazolil carboxaldehidă. După cromatografiere pe silice (eluant: acetat de etil-hexan 2-1) se obțin 4,8 g de produs solicitat (Rf=0,35), utilizat ca atare pentru stadiul următor.

Stadiul B: 2-[2-(3-piridinil) 4-tiazolil] etil] 1,3-dioxolan

Se procedează ca la prepararea din exemplul 11, stadiul B, utilizând la început 4,8 g de produs preparat în stadiul A, și după cromatografia reziduului pe silice (eluant: acetat de etil-ciclohexan 2-1) se obțin 1,4 g de produs solicitat.

Stadiul C: 2-(3-piridinil) 4-tiazolil propanal

Se procedează ca la prepararea din exemplul 11, stadiul C, utilizând la început 1,2 g de produs preparat în stadiul B. După cromatografie pe silice (eluant: acetat de etil-hexan 2-1) se obțin 468 mg de produs solicitat.

Procedând ca în exemplele precedente, utilizând la început compusul din exemplul 1 și aldehida potrivită, s-au preparat următoarele produse, conform exemplelor:

*Exemplul 14.* 11,12-dideoxi 3-de ((2,6-dideoxi 3-C-metil 3-O-metil alfa-L-ribohexopiranozil)oxi) 6-O-metil 3-oxo 12,11-(oxicarbonil 2-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)hidrazono))eritromicină.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) 300 MHz:

0,83 (t) : CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>; 1,08 (d)-1,17 (d)-1,25 (d)-1,3 (d)-1,35 (d) : CH<sub>3</sub>-CH; 1,3 (s)-1,47 (s) : 6 și 12 Me; 2,12 (m) : CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 2,27 (s) : N(Me)<sub>2</sub>; 2,45 (m) : H<sup>-</sup><sub>3</sub>; 2,59 (s) : 6-OMe; 3,05 (m) : H<sub>4</sub>; 2,6 până la 3,2 : H<sup>-</sup><sub>2</sub>, H<sub>10</sub> : H<sub>8</sub> și CH<sub>2</sub>NH; 3,53 (m) : H<sup>-</sup><sub>5</sub>; 3,72 (s) : H<sub>11</sub>; 3,85 (q) : H<sub>2</sub>; 4,27 : H<sup>-</sup><sub>1</sub> și H<sub>5</sub>; 4,63 (m) : CH<sub>2</sub>-N; 4,99 (dd) : H<sub>13</sub>; 5,46 (t) : NH-CH<sub>2</sub>; 7,10-7,64-7,66-7,97 : aromatice.

*Exemplul 15.* 11,12-dideoxi 3-de ((2,6-dideoxi 3-C-metil 3-O-metil alfa-L-ribohexopiranozil)oxi) 6-O-metil 3-oxo 12,11-(oxicarbonil 2-(3-(3H-imidazo(4,5-b)piridin-3-il)propil)hidrazono))eritromicină.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) 300 MHz:

0,85 (t) : CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>; 1,09-1,19 (d)-1,25 (d)-1,31 (d)-1,34 (d) : CH<sub>3</sub>CH; 1,33 și 1,48 : 6 și 12 Me; 1,57 și 1,96 : CH<sub>2</sub> în 14; 1,66 și 1,87 : CH<sub>2</sub> în 7; 2,05 și 2,18 : CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 2,26 (s) : N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 2,44 (m) : H<sup>-</sup><sub>3</sub>; 2,6 (s) : 6-OCH<sub>3</sub>; 2,66 (m) : H<sub>8</sub>; 2,70 până la 2,85 : CH<sub>2</sub>NH; 3,04 (m) : H<sub>4</sub>; 3,18 : H<sub>2</sub>, H<sub>10</sub>; 3,70 (s) : H<sub>11</sub>; 3,85 (q) : H<sub>2</sub>; 4,27 : H<sup>-</sup><sub>1</sub> și H<sub>5</sub>; 4,42 până la 4,70 : CH<sub>2</sub>-N; 4,97 (dd) : H<sub>13</sub>; 5,56 (t) : NH; 8,22 (dd)-8,05 (d)-8,28 (s)-8,38 (d) : aromatice.

*Exemplul 16.* 11,12-dideoxi 3-de ((2,6-dideoxi 3-C-metil 3-O-metil alfa-L-ribohexopiranozil)oxi) 6-O-metil 3-oxo 12,11-(oxicarbonil 2-(3-(1,1'-bifenil-4-il)propil)hidrazono))- eritromicină.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) 300 MHz:

0,87 (t) : CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>; 1,08 (d)-1,18 (d)-1,23 (d)-1,32 (d)-1,38 (d) : CH<sub>3</sub>-CH; 1,34 (s) și 1,48 (s) : 6 și 12 Me; 2,26 (s) : N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 2,44 (m) : H<sup>-</sup><sub>3</sub>; 2,65 (s) : 6-OCH<sub>3</sub>; 2,65 (m) H<sub>8</sub>; 2,77 (m) CH<sub>2</sub>-Ar; 2,85 (t) : CH<sub>2</sub>NH; 3,07 (m) : H<sub>4</sub>; 3,18 (m) : H<sup>-</sup><sub>2</sub>, H<sub>10</sub>; 3,25 (m) : H<sup>-</sup><sub>5</sub>; 3,76 (s) : H<sub>11</sub>; 3,87 (q) : H<sub>2</sub>; 4,27 : H<sup>-</sup><sub>1</sub> și H<sub>5</sub>; 5,04 (dd) : H<sub>13</sub>; 5,37 (t) : NH-CH<sub>2</sub>; 7,25 până la 7,6 : aromatice.

*Exemplul 17.* 11,12-dideoxi 3-de ((2,6-dideoxi 3-C-metil 3-O-metil alfa-L-ribohexopiranozil)oxi) 6-O-metil 3-oxo 12,11-(oxicarbonil 2-(3-(2-fenil 4-tiazolil)propil)hidrazono))eritromicină.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) 300 MHz:

0,86 (t) : CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>; 1,07 (d)-1,19 (d)-1,24(d)-1,31 (d)-1,35 (d) : CH<sub>3</sub>-CH; 1,32 (s)-1,48 (s) : 6-CH<sub>3</sub> și 12-CH<sub>3</sub>; 2,26 (s) : N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 2,65 (s) : 6-OCH<sub>3</sub>; 2,45 (m) : H<sup>-</sup><sub>3</sub>; 2,65 (m) : H<sub>8</sub>; 2,8 până la 3,25 (m) : H<sub>4</sub>, H<sub>10</sub>, H<sup>-</sup><sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-Ar și CH<sub>2</sub>N; 3,53 (m) : H<sup>-</sup><sub>5</sub>; 3,76 (m) : H<sub>11</sub>; 3,86 (q) : H<sub>2</sub>; 4,27 (d) : H<sup>-</sup><sub>1</sub> și H<sub>5</sub>; 5,04 (dd) : H<sub>13</sub>; 5,36 (t) : NH; 6,96-7,40-7,93 : aromatice.

*Exemplul 18.* 11,12-dideoxi 3-de ((2,6-dideoxi 3-C-metil 3-O-metil alfa-L-ribohexopiranozil)oxi) 6-O-metil 3-oxo 12,11-(oxicarbonil 2-(3-(5-fenil 1,2,4-tiadiazol-3-il)propil)hidrazono))eritromicină.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) 300 MHz:

0,87 (t) : CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>; 1,33 și 1,47 : 6 și 12 Me; 2,17 (m) : CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 2,26 (s) : N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 2,67 (s) : 6-OCH<sub>3</sub>; 2,67 (s) : H<sub>8</sub>; 3,76 (s) : H<sub>11</sub>; 3,85 (q) : H<sub>2</sub>; 5,06 (dd) : H<sub>13</sub>; 5,39 (t) : NH-CH<sub>2</sub>; 7,49-7,94 : aromatice.

*Exemplul 19.* 11,12-dideoxi 3-de ((2,6-dideoxi 3-C-metil 3-O-metil alfa-L-ribohexopiranozil)oxi) 6-O-metil 3-oxo 12,11-(oxicarbonil 2-(3-(4-(4-clorfenil-1H-imidazol-1-il)propil)hidrazono))eritromicină.

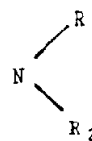
*Exemplul 20.* 11,12-dideoxi 3-de ((2,6-dideoxi 3-C-metil 3-O-metil alfa-L-ribohexopiranozil)oxi) 6-O-metil 3-oxo 12,11-(oxicarbonil 2-(3-(6-metoxi-4-chinoleinil) propil)hidrazono))eritromicină.

Procedând ca în exemplul 12, s-a obținut produsul solicitat.

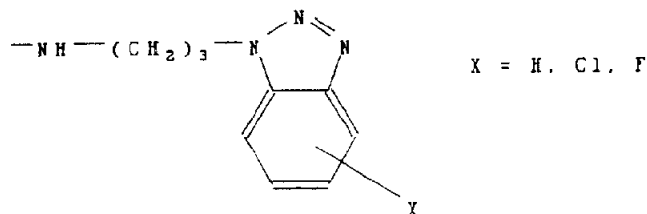
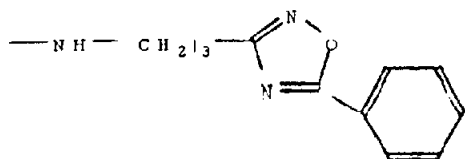
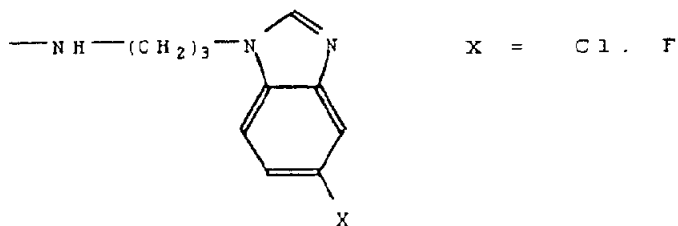
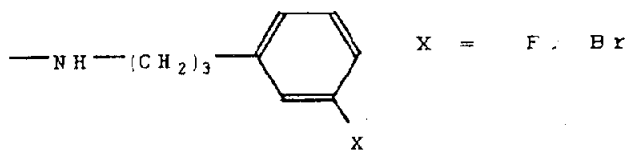
RMN CDCl<sub>3</sub> 300 MHz:

3,74 (s) : H<sub>11</sub>; 5,52 (tl) : NH-CH<sub>2</sub>; 3,98 (s) : OCH<sub>3</sub> din chinoleină; 7,25-7,35 (d)-7,99 (d)-8,65 (d) : H chinoleină; 3,87 (q) : H<sub>2</sub>; 2,64 (s) : 6-OCH<sub>3</sub>; 2,64 (m) : H<sub>8</sub>; 5,02 (dd) : H<sub>13</sub>.

Procedând ca mai înainte, s-au preparat compușii cu formula (I), în care radicalul



reprezintă radicalul



#### Exemplu de compoziție farmaceutică

S-au preparat comprimate conținând:

Produs din exemplul 5.....150 mg

Excipient q.s.p.....1 g

Compoziția excipientului: amidon, talc, stearat de magneziu.

#### Studiu farmacologic al produselor inventiei

Metoda diluărilor în mediu lichid.

Se prepară o serie de tuburi, în care se repartizează o cantitate egală de mediu nutritiv steril. Se distribuie în fiecare tub cantități crescânde de produs supus studiului, apoi fiecare tub este însămânțat cu o tulpină bacteriană.

După incubarea de douăzeci și patru de ore în etuvă la 37°C, inhibiția creșterii este apreciată prin transiluminare, ceea ce permite determinarea concentrațiilor minimale de inhibiție (C.M.I), exprimate în micrograme/cm<sup>3</sup>.

Cu produsul din exemplul 5 s-au obținut următoarele rezultate: (citirea după 24 ore)

Tulpini bacteriene grampozitive

<i>Staphylococcus aureus</i> 011UC4	0,02
<i>Staphylococcus aureus</i> 011G025I	0,08
<i>Staphylococcus epidermitis</i> 012G011I	0,04
<i>Streptococcus pyogenes</i>	≤0,02
grupa A 02A1UC1	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	≤0,02
grupa B 02B1HT1	
<i>Streptococcus faecalis</i>	≤0,02
grupa D 02D2UC1	
<i>Streptococcus faecium</i>	≤0,02
grupa D 02D3HT1	
<i>Streptococcus sp</i>	≤0,02
grupa G 02G0GR5	
<i>Streptococcus mitis</i>	≤0,02
02mitCB1	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	≤0,02
grupa B 02B1SJ1	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,02
032UC1	

*Streptococcus pneumoniae* ≤0,02

030SJ5

În plus, produsul din exemplul 5 a manifestat o activitate interesantă asupra tulpinilor bacteriene grampozitive *Haemophilus Influenzae* 351HT3, 351CB12, 351CA1 și 351GR6.

Produsele din exemplele 12 și 13 au manifestat, de asemenea, o activitate excelentă asupra tulpinilor bacteriene grampozitive și gramnegative.

Astfel, lucrând cu produsele din exemplele 12 și 13, așa cum se indică mai sus, s-au obținut rezultatele care urmează (citire după 24 ore).

Tulpini bacteriene grampozitive	Ex.12	Ex.13
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,08	0,04
011UC4		
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,08	0,15
011G025I		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,04	0,04
012GO11I		
<i>Streptococcus pyogenes</i>	≤0,02	≤0,02
02A1UC1		
<i>Streptococcus agalactiae</i>	≤0,02	≤0,02
02B1HT1		
<i>Streptococcus faecalis</i>	≤0,02	≤0,02
02D2UC1		
<i>Streptococcus faecium</i>	≤0,02	≤0,02
02D3HT1		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,04	≤0,02
032UC1		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,02	≤0,02
030SJ5I		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,6	0,6
030CR18C		
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,2	0,6
351HT3		
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,2	1,2
351CB12		