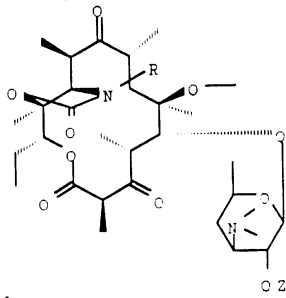
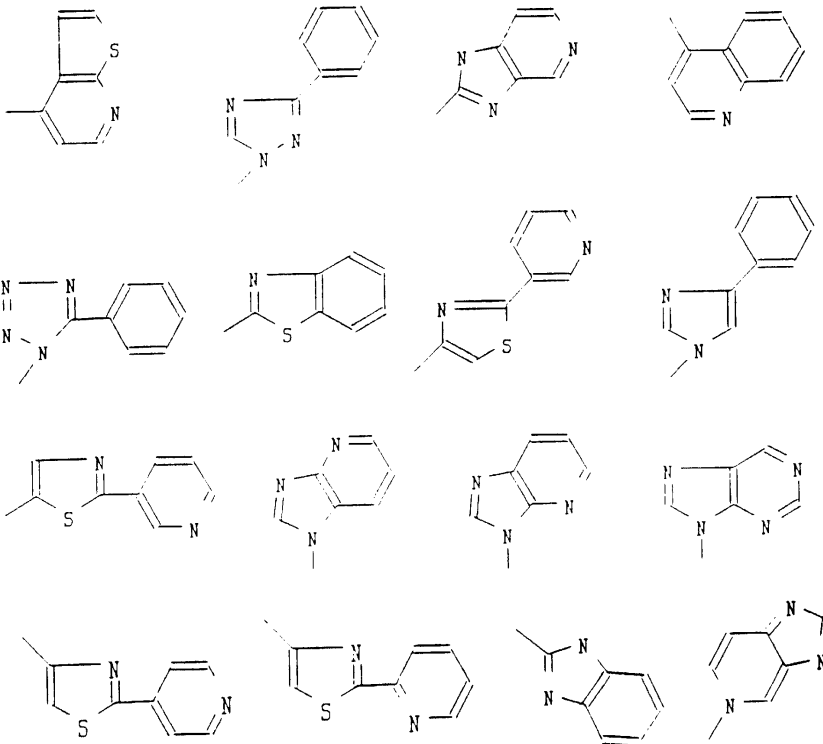


Invenția se referă la noi derivați de eritromicină utilizați ca medicamente în lupta cu infecțiile, în particular la antibiotice, la un procedeu de preparare și compoziție farmaceutică pe baza acestora.

Invenția are ca obiect derivați de eritromicină cu formula (I):



În care R reprezintă un radical $-(CH_2)_nAr$, unde n este 3, 4 sau 5 și Ar reprezintă un radical heterociclic, ce poate fi substituit cu unul sau mai mulți substituenți, selectați dintre:



radicalul N , R₁, R₂ identici sau diferiți, reprezentând

R₂

un atom de hidrogen sau un radical alchil având până la 12 atomi de carbon, radicalii aril, O-aril, sau S-aril carbocilici sau aril, O-aril sau S-aril heterociclici conținând unul sau mai mulți heteroatomi, eventual substituiți cu unul sau mai mulți dintre substituenții menționați mai sus și radicalul -C-R₃, R₃ reprezentând un radical având 12 atomi de carbon, un radical aril carbociclic sau heterociclic eventual substituit. Când radicalul heterociclic are mai multe cicluri (legate între ele sau condensate) substituentul sau substituenții pot să se găsească pe unul și/sau pe celălalt dintre ciclurile heterociclice sau carbociclice; astfel de exemplu dacă un nucleu heterociclic este legat sau condensat cu un radical aril, nucleul heterociclic și nucleul aril pot purta, ambii, unul sau mai mulți substituenți. Radicalul aril este de preferință un radical fenil sau naftil,

-radicalul alchil, alchenil sau alchinil este de preferință un radical metil, etil propil, izopropil n-butil, izobutil terțbutil, decil sau dodecil, vinil, alil, etinil, propinil, propargil, ciclobutil, ciclopentil sau ciclohexil,

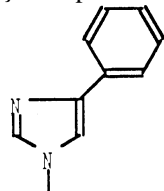
-halogenul este de preferință fluorul, clorul sau bromul,

-radicalul alchil substituit cu un atom de halogen este de preferință un radical CHCl₂, CHBr₂, CHCF₂, CCl₃, CBr₃, CF₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CCl₃, CH₂CH₂CF₃,

-restul de acid carboxilic este de preferință restul acetil, propionil, butiril, izobutiril, n-valeril, izovaleril, terț-valeril și pivalil.

Mai precis invenția are ca obiect compuși cu formula (I), în care Z reprezintă un atom de hidrogen și compușii cu formula (I) în care n este 4.

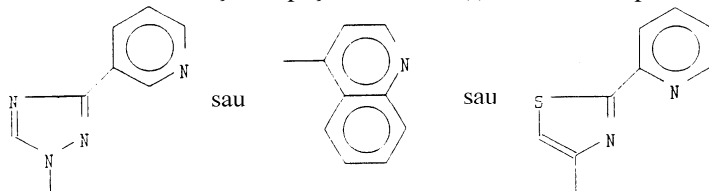
Și mai precis invenția are ca obiect compuși cu formula (I), în care R reprezintă un radical



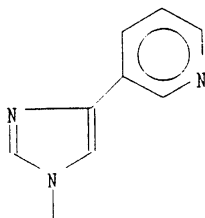
eventual substituit, ca și compuși cu formula (I), în care R reprezintă radicalul:



eventual substituit, ca și compuși cu formula (I), în care Ar reprezintă un radical:



eventual substituit și în special compuși cu formula (I), în care Ar reprezintă un radical:



eventual substituit.

Invenția are ca obiect compuși cu formula (I), a căror preparare este dată în continuare în partea experimentală. Printre compușii preferați ai invenției pot fi menționați compușii următori:

-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((4-(4-fenil 1H-imidazol-1-il)butil)imino))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((4-(3H-imidazo(4,5-b) piridin-3-il)butil)imino))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((4-(1H-imidazo(4,5-b) piridin-3-il)butil)imino))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((4-(4-(4-clorfenil)1H-imidazol-1-il)butil)imino))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((4-(4-(2-metoxifenil)1H-imidazol-1-il)butil)imino)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((4-(4-(4-fluorofenil)1H-imidazol-1-il)butil)imino)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((4-(7-metoxi-4-chinoleinil)butil)imino)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((4-(2-(2-piridinil)4-tiazolil)butil)imino)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((4-(3-(3-piridinil)1H-1,2,4-tiazol-1-il)butil)imino)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((4-(4-(3-piridinil)1H-imidazol-1-il)butil)imino)eritromicină,		

Produsele cu formula (I) posedă o bună activitate antibiotică împotriva bacteriilor gram pozitive ca stafilococi, streptococi, pneumococi.

Compușii invenției pot fi utilizați ca medicamente pentru tratamentul infecțiilor cu germeni sensibili, și în speță în cazul stafilococilor ca septicemia cu stafilococ, stafilococemii maligne ale feței sau cutanate, pyodermite, plăgi septice sau supurante, furuncule, antrax, flegmoane, erizipel și acnee, stafilococemii ca anginele acute sau post-gripale, bronhopneumonii, supurări pulmonare, streptococemii, septicemii ca anginele acute, otitele, sinuzitele, scarlatina, pneumococemiile ca pneumoniile, bronșitele, bruceleza, difteria, gonococemia.

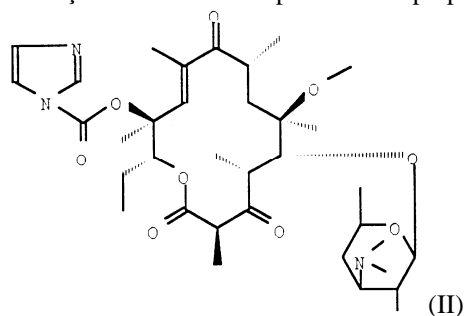
Produsele prezentei invenții sunt de asemenea active împotriva infecțiilor datorate germeilor ca *Haemophilus influenzae*, *Rickettsias*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Ureaplasma*, *Toxoplasma* sau germeilor din genul *Mycobacterium*, *Listeria*, *Meningococcus* și *Campylobacter*. Prezenta invenție are deci, de asemenea, ca obiect medicamente, mai precis medicamente antibiotice, produsele cu formula (I) așa cum au fost definite mai sus, ca și sărurile lor de adăugare cu acizii minerali sau organici farmaceutic acceptabili.

Invenția are mai precis ca obiect, ca medicamente și mai precis medicamente antibiotice, produsele preferate cu formula (I) definite anterior, în speță produsele 1, 2, 3 și 29 până la 35, ca și sărurile lor acceptabile din punct de vedere farmaceutic. Invenția are, de asemenea, ca obiect compoziții farmaceutice având ca principiu activ cel puțin unul dintre medicamentele definite mai sus. Aceste compoziții pot fi administrate pe cale bucală, rectală, parenterală sau pe cale locală ca aplicație topică pe piele sau mucoase, dar calea de administrare preferată este cea bucală.

Ele pot fi solide sau lichide și se pot prezenta sub formele farmaceutice curent utilizate în medicină, de exemplu comprimatele, simple sau drajeificate, gelulele, granulele, supozitoarele, preparatele injectabile, pomezile, cremele, gelurile; ele sunt preparate conform metodelor uzuale. Principiul sau principiile active pot fi încorporate excipienților utilizați de obicei în aceste compoziții farmaceutice, de exemplu talcul, guma arabică, lactoză, amidon, stearatul de magneziu, untul de cacao, purtători apoși sau nu, corpuri grase de origine animală sau vegetală, derivați de parafină, glicolii, diverși agenți de înmuiere, dispersați sau emulsificați, conservanți.

Aceste compoziții se pot de asemenea prezenta sub forma unei pudre destinate a fi dizolvată extemporaneu într-un purtător adecvat, de exemplu apa oxigenată sterilă. Doza administrată este variabilă funcție de afecțiunea tratată, de subiectul în cauză, de calea de administrare și produsul considerat. Ea poate fi, de exemplu, cuprinsă între 50 și 300 mg pe zi pe cale orală, la adulți pentru produsul din exemplul 1 sau din exemplul 2.

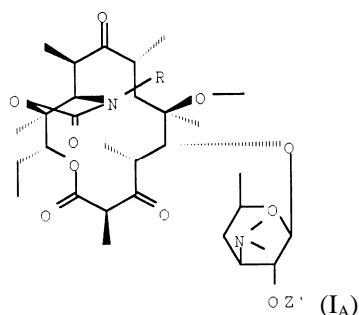
Invenția are ca obiect un procedeu de preparare a compușilor cu formula (II),



în care Z' reprezintă restul unui acid, este supus acțiunii unui compus cu formula (III):

RNH_2 (III)

în care R este definit ca mai înainte, pentru a obține compusul cu formula (I_A):



În care R și Z' își păstrează semnificația, apoi eventual compusul cu formula (I_A) supus acțiunii unui agent de eliberare a funcțiunii din Z' și/sau eventual acțiunii unui acid pentru a forma sarea,

-reacția compusului cu formula (II) cu compusul cu formula (III) are loc într-un solvent, de exemplu acetonitril, dimetilformamida sau tetrahidrofuranul, dimetoxi-etanol sau dimetil-sulfoxidul,

-hidroliza funcțiunii ester din Z' este realizată cu ajutorul metanolului sau al acidului clorhidric apos,

-salifierea este realizată cu ajutorul acizilor, prin procedee clasice.

Compușii cu formula (II) utilizați ca materii prime sunt descriși în [1].

Compușii cu formula RNH₂ sunt produsele în general cunoscute, totuși compușii concret utilizați pentru prepararea produselor din exemple sunt noi și constituie ei înșiși obiect al invenției, prepararea lor fiind dată în continuare.

Compușii cu formula (III):

RNH₂ (III)

pot fi preparați conform procedeelelor descrise în [1], [2], [3].

Invenția are mai precis ca obiect aminele cu formula (III) definite mai sus, a căror preparare este descrisă detaliat mai jos. Invenția are ca obiect:

- 4-fenil-1H-imidazol 1-butanamina,
- 3H-imidazo(4,5-b)-piridin 3-butanamină,
- 1H-imidazo(4,5-b)-piridin 3-butanamină,
- 2-fenil-4-chinolinbutanamină,
- 1H-benzotriazol 1-butanamină,
- 2H-benzotriazol 2-butanamină,
- 1-metil 1H-imidazo(4,5-c)-piridin 2-butanamină,
- 3-metil 1H-imidazo(4,5-c)-piridin 2-butanamină,
- 5-cloro 1H-benzimidazol 1-butanamină,
- 7-metoxi-4-chinolinbutanamină,
- 1H-imidazo(4,5-c)piridin 1-butanamină,
- 9H-purin 9-butanamină,
- 1-metil 1H-indol 4-butanamină,
- 3-fenil 1H-1,2,4-triazol 1-butanamină (clorhidrat),
- 5-fenil 1H-tetrazol 1-butanamină (clorhidrat),
- 2- benzotiazolbutanamină,
- 4-(tieno(2,3-b)piridin 4-il butanamină,
- 5,6 dimetil 1H-benzimidazol 1-butanamină,
- 3-chenolein butanamină,
- 2-chinolein butanamină,
- 5H-imidazo[4,5-c]-piridin 5-butanamină,
- 1-metil 1H-benzimidazol 2-butanamină,
- 6-cloro 1H-benzimidazol 2-butanamina,
- 2-metil 1H benzimidazol 2-butanamină,
- 4-(4-clorfenil) 1H-imidazol 1-butanamină,
- 2-(3-piridinil)tiazol 5-butanamină,
- 7-metoxichinolein 4-butanamină,
- 4-(4-fluorfenil) 1H-imidazol 1-butanamină,
- 4-(2-metoxifenil) 1H-imidazol 1-butanamină,
- 3-(3-piridinil) 1H -1,2,4-triazol 1-butanamina,
- 4-(3-piridinil) 1H imidazol 1-butanamină,
- 2-(2-piridinil) tiazol 4-butanamină,
- 2-feniltiazol 4-butanamină,
- 4-(4-metoxifenil) 1H-imidazol 1-butanamină,
- izochinolein 4-butanamină,
- chinazolin 4-butanamină,
- 4,5-difenil 1H-imidazol 1-butanamina,

-4-(3-metoxifenil) 1H-imidazol 1-butanamină,
 -4-(4-(trifluorometoxi)fenil) 1H-imidazol 1-butanamină,
 -1,2,3,6-tetrahidro 1,3-dimetil 2,6-dioxi 7H-purin 7-butanamină,
 -2-(4-piridinil) tiazol 4-butanamină,
 -1H-indol 1-butanamină,
 -2-(3-piridinil) tiazol 4-butanamină,
 și sărurile lor de adiție

În continuare se prezintă exemplele de realizare a invenției.

Exemplul 1. *11,12-dideoxi 3-de((2,6-dideoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribo-hexapiranozil)oxi)6-O-metil 3-oxo 12,11-(oxocarbonil((4-(4-fenil 1H-imidazol-1-il)butil)imino)) eritromicina*

Un amestec de 0,705 g produs 2șacetat de 11-dideoxi 10,11-didehidro3-de(2,6-dideoxi3-C-metil3-Ometilalfa-L-ribo-hexapiranozil)oxi)12-O-((1H-imidazol-1-il)carbonil)6-Ometil 3-oxo eritromicină, preparat conform indicațiilor din exemplul 1C din EP 0 596 802, în 3 ml acetonitril cu 10% apă și 1,08 g 4-(4-fenil 1H imidazol-1-il)butanamină este încălzit la 63°C. Amestecul de reacție este menținut la această temperatură timp de 5 h. Se lasă să se răcească la temperatura ambiantă, se toarnă amestecul de reacție peste o soluție de fosfat acid de sodiu, se extrage cu acetat de etil. Se spală fazele organice cu apă, se usucă, se filtrează și se concentrează. Se obțin 1,5 g dintr-un produs căruia i se adaugă 210 ml metanol. Se menține sub agitare timp de 16 h, sub atmosferă de azot, la temperatura ambiantă. Se concentrează și se obține 1,4 g de produs care este purificat prin cromatografie pe silice, eluent CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH (93-7-0,4). Se concentrează și se obțin 0,305 g din produsul brut, care este recristalizat din eter izopropilic, spălat uscat la 50°C sub presiune redusă. Se obțin, astfel, 0,267 g din produsul căutat având punctul de topire 222-231°C.

$\alpha_D = +18EC$ (c= 0,9 CHCl₃)

RMN CDCl₃ ppm

0,84 (t): CH₃-CH₂; 1,01 (d)-1,17 (d)-1,24(d): CH₃-CH₃; 1,30 (d)-1,38 (d),1,34)1,47: 6 și 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 (-): -C-NCH₂; 3,87 (q): H₂; 3,99

||

O

(t): CH₂NC; 4,23 (d): H₅; 4,27 (d): H'₁; 4,94 (dd): H₁₃; 7,26 (s): H'₅; 7,5 (s): H'₂; 7,20:H în para; 7,35: H în meta; 7,76:H în orto

Preparare 1: *4-(4-fenil 1H-imidazol 1-il) butanamină*

Etapa A: *2-(4-(4-fenil 1H-imidazol 1-il) butil 1H- izoindol-1,3(2H)dionă*

Se introduce prin picurare timp de 1h și 30 min., o soluție conținând 5,05 g 4-fenil 1H-imidazol în 25 cm³ dimetilformaldehidă, peste un amestec de 7 cm³ dimetilformaldehidă și 2,02g hidrură de sodiu. Se introduc apoi 10,86 g N-4-brombutilftalimidă, soluție în 25 cm³ dimetilformaldehidă. Soluția obținută este încălzită la 70°C timp de aproximativ 1h și 30min. Se lasă să se răcească la temperatura ambiantă, se concentrează soluția obținută, se reia în apă, se extrage cu acetat de etil. Se spală fazele organice cu apă, se usucă, se filtrează și se concentrează. Se obțin 15 g de produs care se recristalizează din acetat de etil. Se esorează produsul obținut, se spală cu acetat de etil și se usucă sub presiune redusă la 50°C. Se obțin 5,5 g produs, care se topește la 130-132°C.

RMN CDCl₃ ppm

1,75(m)(2H)-1,86(m) (2H):CH₂ centrali; 3,74(t): (2H); 4,03: 2H; 7,22 (t): 2HH₄ 7,26(m): 1HH'₃; 7,36 (t): 2HH₃ H₅; 7,56 (d): H'₅; ~7,73(m): 4H; ~7,86(m): H₂ și H₆.

Etapa B: *4-(4-fenil 1H-imidazol 1-il) butanamină*

Un amestec de 3,45 g produs obținut în etapa A, 100ml etanol și 0,97 ml hidrat de hidrazină este menținut la reflux timp de 8 h. Amestecul de reacție este concentrat, se adaugă aproximativ 50 ml hidroxid de sodiu 2N, este extras cu acetat de etil. Se spală fazele organice cu soluție de hidroxid de sodiu 2N, apoi cu clorură de sodiu. Se usucă, se filtrează și se concentrează. Se obțin 2,21 g din compusul căutat.

RMN CDCl₃ ppm

1,47(m)-1,87(m): CH₂ centrali; 2,73 (t),3,97:-CH₂-NH₂; 7,20 (d) H'₃; 7,50(d): H'₅; 7,37 (tl)2H: H₃H₅; 7,24(it) 1H:H₄; 7,77 (m) 2H: H₂ și H₆.

Exemplul 2. *11, 12-dideoxi 3-de ((2,6-dideoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-riboxipiranozil)oxi)6-O-metil 3-oxo 12,11-(oxocarbonil((4-(3H-imidazo(4,5-b) piridin-3-il)butil)imino))eritromicină*. Se dizolvă 708,2 mg 2'-acetat de 11-deoxi 10,11-didehidro 3-de((2,6-dideoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribo-hexapiranozil)oxi) 12-O-((1H-imidazol-1-il)carbonil) 6-O-metil 3-oxo eritromicină preparată conform indicațiilor din exemplul 1C din EP 596 802 și 958 mg (3H-imidazo-(4,5-b)piridin)-3-butanamină În 2,82 cm³ acetonitril și 0,28 cm³ apă. Amestecul de reacție se încălzește la 80°C. Se lasă să se răcească la temperatura ambiantă și se toarnă Într-o soluție de fosfat acid de sodiu. Se extrage cu clorură de metilen și se spală cu apă. Fazele apoase se reunesc și se extrag din nou. Se usucă, se filtrează, se clătesc și se obțin 826 mg produs. Se dizolvă produsul obținut În 16,5 cm³ metanol. Se menține soluția sub agitate la temperatura ambiantă timp de 20 h. Se obțin 789 mg produs brut care este purificat prin cromatografie eluând cu un amestec de clorură de metilen, metanol, amoniac (94-16-0,4). Se obțin 327 mg produs care se topește la 200°C.

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

RMN CDCl_3 400 MHz ppm

0,85 (t): $\text{CH}_3\text{-CH}_2$; 1,01(d)-1,16(d)-1,25(d): $\text{CH}_3\text{-CH}$; 1,30 (d)-1,26 (d), 1,35 și 1,47: 6 și 12-Me; ~1,63 și ~1,98: grupele CH_2 centrale ale catenei; 2,27 (s): $\text{N}(\text{CH}_3)_2$; 2,46 (m): H'_3 ; 2,59 (m): H_8 ; 2,61 (s): 6-OMe; 3,07 (m): H_4 ; 3,12 (ql): H_{10} ; 3,18 (dd): H'_2 ; 3,54(m): H'_5 ; 3,57 (s): H ; 3,6)3,8: CH_2NC ; 3,85

||

O

(q): H_2 ; 4,24

(d): H_5 ; 4,29 (d): H_5 ; 4,35 (m): CH_2NC ; 4,93(dd): H_{13} ; 7,21(dd):

||

O

H_6 ; 8,04 (dd): H_7 aromatic; 8,11 (s): H_2 ; 8,38 (dd): H_5 .

Exemplul 3. 11, 12-dideoxi 3-de ((2,6-dideoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribohexopiranozi)oxi) 6-O-metil 3-oxo 12, 11-(oxicarbonil((4-(1H-imidazo(4,5-b)piridin-3-il)butil)imino))eritromicină. Se adaugă 708 mg 2ș-acetat de 11-deoxi 10,11-didehidro 3-de((2,6-dideoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribo-hexopiranozil)oxi) 12-O-((1H-imidazol-1-il)carbonil) 6-O-metil 3-oxo eritromicină preparată conform indicațiilor din exemplul 1C din EP 0 596 802 într-o soluție conținând 953 mg (1H-imidazo-(4,5-b)piridin)-3-butanamină, 2,82 cm^3 acetonitril și 0,28 cm^3 apă. Amestecul de reacție se încălzește la 55°C. Se menține la această temperatură timp de 44 h și se adaugă 0,5 cm^3 acetonitril. Se încălzește la 55°C timp de 20 h. Se lasă să se răcească la temperatura ambiantă și se toarnă peste o soluție saturată de fosfat acid de sodiu. Se extrage faza cu clorură de metilen și se spală cu apă fazele metilenice. Se usucă pe sulfat de sodiu, se filtrează și se evaporă. Se obțin 806 mg produs căruia i se adaugă 16,1 cm^3 metanol. Se menține amestecul de reacție la temperatura ambiantă timp de 24 h și se evaporă la sec. Se obțin 646 mg dintr-un produs care este cromatografiat pe silice utilizând ca eluent amestecul $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH-NH}_3$ (94-6-0,4). Se obține produsul brut care este purificat prin cromatografie pe silice utilizând ca eluent amestecul $\text{CHCl}_3\text{-MeOH-NH}_4\text{OH}$ (94-6-0,4). După dizolvarea rezidului într-un amestec acetat etil-eter izopropilic, filtrare și evaporare la sec, se obține produsul dorit.

P.t.=203°C

$\alpha_D = +17,6^\circ\text{C}$; $c = 1\% \text{CHCl}_3$

RMN CDCl_3 ppm

0,81 (t): $\text{CH}_3\text{-CH}_2$; 1,00(d) - 1,17 (d)-1,25(d)-1,38(d): $\text{CH}_3\text{-CH}$; 1,35 (s)-1,47 (s): 6 și 12- CH_3 ; 1,68 (m) și 1,93 (m): grupele CH_2 centrale ale catenei; 2,27(s): $\text{N}(\text{CH}_3)_2$; 2,61(s): 6- OCH_3 ; 2,45 (m): H'_3 ; 2,60 (m parțial mascat): H_3 ; 3,07 (m): H_4 ; 3,15 (ql): H_{10} ; 3,18 (dd): H'_2 ; 3,56(s): H_4 ; 3,53 (m): H'_5 ; 3,6)3,8 (m): CO-N-CH_2 ; 3,87 (q): H_2 ; ~4,25 (m): $\text{CH}_2\text{-N-C}$; 4,24 (d): H_5 ; 4,28 (d): H'_1 ; 4,91 (dd): H_{13} ; 7,21(dd, J= 5 și 8): H_6 ; 7,80 (dd, J=8 și 1,5): H_7 aromatic; 8,56 (dd, J=5 și 1,5): H_5 ; 8,15 (s): $\text{H}_2 + \text{CH}_3\text{Cl}_2$.

Preparare 2: Prepararea aminelor utilizate ca materii prime În exemplele 2 și 3: 3H-imidazo(4,5-b)piridin 3-butanamină și 1H-imidazo(4,5-b)piridin 1-butanamină

Etapa a

La o soluție de 5,95 g 4-azabenzimidazol și 15,5 g N-4 bromobutilfitalimidă în 30 cm^3 dimetilformamidă se adaugă 10,3 g carbonat de potasiu. Amestecul este agitat 20 h la temperatura ambiantă. Ceea ce este insolubil se filtrează și se spală cu clorură de metilen. Faza organică este spălată cu apă, apoi uscată pe sulfat de magneziu și evaporată; rezidul uleios obținut este spălat cu eter de petrol apoi cu eter izopropilic. Se obțin astfel 16,3 g dintr-un produs brut care este purificat prin cromatografie pe silice utilizând ca eluent un amestec clorură de metilen-acetonă pentru a da 4,9 g produs (A), p.t.= 143°C și 3,9 g produs (B), p.t.=172°C.

Etapa b1: 3-H-imidazo(4,5-b)piridin-butanamină (materie primă În exemplul 2)

Se încălzește la reflux timp de 19 h un amestec de 32,86 g produs (A) preparat conform indicațiilor din etapa precedentă, 697 cm^3 etanol și 20 cm^3 hidrazină. Se lasă să se răcească la temperatura ambiantă. Se filtrează, se spală și se evaporă la sec. Se obțin 18,87 g produs.

RMN CDCl_3 -250 MHz

1,52(m)-2,00(m): 2 CH_2 centrali; 1,63 (s larg): 2H mobili; 2,76 (t): $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$; 4,33 (t): $=\text{C-N-CH}_2\text{-CH}_2$; 7,24 (dd, J=8 și 5): H_6 :

|

C=O

8,08 (dd, J=8 și 1,5): H_7 ; 8,40 (dd, J=5 și 1,5): H_5 ; 8,08 (s): H_2 .

Etapa b2: 1H-imidazo(4,5-b)piridin-butanamină (materie primă În exemplul 3)

Se încălzește la reflux timp de 21 h un amestec de 32 g produs (B) din prepararea 3,640 cm^3 etanol și 24,8 cm^3 hidrazină. Se lasă să se răcească la temperatura ambiantă. Se filtrează, se spală cu etanol și se evaporă sub presiune redusă. Se reia În clorură de metilen, se filtrează, se spală și se evaporă la sec. Se obțin 19,5 g produs.

RMN CDCl_3

1,45(m)-1,96(m): 2 CH_2 centrali; 2,74(t): $\text{CH}_2\text{-NH}_2$; ~1,45 (m): mobil; 4,23 (t): $\text{C-N-CH}_2\text{-CH}_2$; 7,24(dd,

||

J=8 și 5): H_6 ; 7,75 (dd, J=8 C

și 1,5); H₇; 8,58 (dd, J=5 și 1,5); H₅; 8,13 (s); H₂=EtOH.

Procedând ca în exemplul anterior, utilizând aminele corespunzătoare se prepară următorii produși:

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((4-(3-tieno(2,3-b) piridin-4-il)butil)imino)) eritromicină*

P.t.=176-178°C.

α_D =+17°C; c=0,9% în CHCl₃

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((4-(3-fenil 1H-1,2,4-tiazol-1-il)butil)imino)) eritromicină*

P.t.=208-210°C.

α_D =+17°C; c_s1% în CHCl₃

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((4-(1-metil 1H-imidazo (4,5-c)piridin-2-il)butil)imino)) eritromicină*

α_D =+19°C; c=1% în CHCl₃

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((4-(3-metil 3H-imidazo (4,5-c)piridin-2-il)butil)imino)) eritromicină*

α_D =+16°C; c=1% în CHCl₃.

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((4-(7-metoxi-4-chinoleinil)butil)imino)) eritromicină*

α_D =+15,8°C; c1% în CHCl₃

Exemplul 9. *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((4-(5-fenil-1H-tetrazol-1-il)butil)imino)) eritromicină*

P.t.=132-134°C.

α_D =+25°C; c=1% în CHCl₃

Exemplul 10. *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((4-(2-benzotiazolil)butil)imino)) eritromicină*

P.t.=179-181°C.

α_D =+18°C; c=1% în CHCl₃

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((4-(2-(3-piridinil)4-tiazolil)butil)imino)) eritromicină.*

P.t.=150-152°C.

α_D =+17°C; c=0,9% în CHCl₃

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((4-(2-(3-piridinil)5-tiazolil)butil)imino)) eritromicină*

P.t.=155-159°C.

α_D =+12°C; c=1% în CHCl₃

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((4-(2-(9H-purin-9-il)butil)imino)) eritromicină.*

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((4-(1H-imidazo(4,5-c)piridin-1-il)butil)imino)) eritromicină*

Rf=0,42 CHCl₃+8%MeOH la 8% NH₄OH

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((4-(1H-benzimidazo-1-il)pentil)butil)imino)) eritromicină*

Preparat pornind de la 2-(brompentil)1H-izo-indol 1,3 (2H)-dionă.

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((5-cloro-1H-benzimidazol-1-il)butil)imino)) eritromicină*

P.t.=145-148°C.

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((4-(1H-indol-1-il)butil)imino)) eritromicină*

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((4-(1-metil-1H-indol-4-il)butil)imino)) eritromicină*

α_D =20%; c=1% CHCl₃

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((4-(2-fenil-4-chinoleinil)butil)imino)) eritromicină*

P.t.ș196-197EC.

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((4-(1H-benzotriazol-1-il)butil)imino)) eritromicină*

P.t.=200-202°C.

Exemplul 21. *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((4-(2H-benzotriazol-2-il)butil)imino)) eritromicină*

P.t.=164-166°C.

Exemplul 22. *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((4-(5,6-dimetil 1H-benzimidazol-1-il) butil)imino)) eritromicină*

P.t.=174-176°C.

Exemplul 23. *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((4-(3-chinoleinil-1-il)butil)imino)) eritromicină*

P.t.=195-197°C.

Exemplul 24. *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((4-(2-chinoleinil-1-il)butil)imino)) eritromicină*

P.t.=179-181°C.

Exemplul 25. *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((4-(2-metil 1H-benzimidazol-1-il)butil)imino)) eritromicină*

P.t.=128-132°C.

Exemplul 26. *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((4-(6-cloro 1H-benzimidazol-1-il)butil)imino)) eritromicină*

P.t.=192-194°C.

Exemplul 27. *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((4-(1-metil 1H-benzimidazol-2-il)butil)imino)) eritromicină*

Exemplul 28

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((4-(5H-imidazo(4,5-c)piridin-5-il)imino)) eritromicină

$\alpha_D=12,2$; c=1% CHCl₃

Exemplul 29. *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((4-(4-(4-clorofenil) 1H-imidazol-1-il)butil)imino)) eritromicină*

Se încălzesc 7 h la 75°C, 1 g 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 preparată conform indicațiilor din exemplul 1C din EP 0 596 802 în 4 cm³ acetonitril cu 10% apă cu 1,4 g de 4-(4-(4-clorofenil) 1H-imidazol)butanamină. Se lasă să se răcească la temperatura ambiantă, se diluează cu apă. Se extrage cu acetat de etil, se usucă, se evaporă solventul și se obțin 2,3 g produs acetilat în 2'. Se adaugă 60 ml metanol și se menține 16 h sub agitare, se evaporă solventul, se cromatografiază reziduul pe silice (eluant: CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 95-5-0,4), se concentrază și reziduul este cristalizat din eter. Se usucă produsul cristalizat sub presiune redusă la 80°C și se recuperează 381 mg produs.

P.t.=192-194°C.

RMN CDCl₃ ppm

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 și 12 Me; 2,26 (s): N(Me)₂ ; 2,44 (m): H'₃ ; 2,61 (s): 6-OMe; 2,60 (m): H₃ ; 3,00)3,21: H₄ H₁₀ și H'₂ ; 3,55 (m): H'₅ ; 3,56 (s): H₁₁; 3,60)3,80 2H-3,99 (t) 2H: CH₂NC; 3,87 (q): H₂ ;

||

O

4,23 (d): H₅ ; 4,28 (d): H'₁ ; 4,93 (dd): H₁₃ ; 7,26 (d): H₅ imidazol; 7,50 (d): H₂ imidazol; 7,32-7,70: aromatici; 3,51: OH.

Prepararea 4-(4-clorofenil) 1H-imidazol 1-butanaminei utilizate ca materie primă În exemplul 29

Etapa A: *4-(4-clorofenil) 1H-imidazol*

Se mențin la reflux timp de 1 h 23,34 g o-bromo 4-cloro acetofenonă în 150 ml formamidă; se lasă să se răcească, se alcalinizează cu o soluție de hidroxid de sodiu, se extrage cu diclorometan, se spală cu apă, se usucă, se evaporă solventul, se cromatografiază reziduul pe silice (eluent CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 8-2-0,04) și se obțin 13,4 g produs.

P.t.= 146-148°C.

Etapa B: *2-(4-(4-clorofenil) 1H-imidazol 1-il)1H-izoindolil-1,3(2H)-dionă.*

Se procedează ca în etapa A a preparării din exemplul 1 utilizând 12,2 g produs obținut în etapa A, 4,96g hidrură de sodiu și 23,83 g N-4-bromobutil ftalimidă. Se obțin 9,7 g produs.

Etapa C: *4-(4-clorofenil) 1H-imidazol 1-butanamină.*

Se procedează ca în etapa B a preparării din exemplul 1 utilizând 14,2 g produs obținut conform etapei B de mai sus și 3,6 ml hidrat de hidrazină în 200 ml etanol. Se obțin 12 g produs brut care este cromatografiat pe silice (eluent CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 8-2-0,04) și se obține produsul utilizat ca atare în sinteză.

RMN (CDCl₃) ppm

1,22 (s1): 2H mobili; 1,47(m)-1,88 (m): 2CH₂ centrali; 2,74 (m): CH₂-CH₂-N; 3,98(m):=C-N-CH₂-

||

O

CH₂; 7,19 (d, J=1,5)-7,50 (d, J=1,5): H₂ și H₅; 7,33 și 7,70: aromatici.

Exemplul 30. *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((4-(4-(2-metoxifenil) 1H-imidazol-1-il) butil)imino))eritromicină.*

Se încălzesc la 80°C timp de 8 h 706 mg materie primă din exemplul 29 (obținut conform indicațiilor din exemplul 1C din EP 0596802) în 3 ml de acetonitril și 908 mg 4-(4-(2-metoxifenil) 1H-imidazol-1-il)butanamină. Se lasă să se răcească la temperatura ambiantă, se toarnă peste o soluție de fosfat acid de sodiu (0,5 M), se extrage cu acetat de etil, se spală cu apă, se usucă, se evaporă solventul și se obțin 1,6 g produs acetilat în 2'. Se adaugă 50 ml metanol, se agită timp de 16 h, se evaporă solventul, se cromatografiază reziduul pe silice (eluent AcOEt-TEA 4%) și se cristalizează din eter. Se obțin 194 mg produs. P.t.=143-145°C.

RMN CDCl₃ ppm

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 și 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 (q1): H₁₀; 3,17(dd):H'₂;3,54(m): H'₅;3,57(s): H₁;3,66(m)-3,74(m): CH₂NC;

O

3,85 (q): H₂; 3,95 (s): M-OMe; 3,99 (q1): CH₂-N-Cș; 4,24 (d): H₅; 4,27 (d): H'₁; 4,93 (dd): H₁₃; 6,97 (d1): H₆; 7,51 (s): H imidazolului; 7,02: H₆ fenil; 7,19 (ddd):H₄ și H₅ fenil; 8,19 (dd): H₂.

Prepararea 4-(2-metoxifenil) 1H-imidazol-1butanaminei utilizată ca materie primă în exemplul 30.

Etapa A: 4-(2-metoxifenil) 1H-imidazol

Se încălzesc la reflux 9,36 g 2-bromo-2ș-metoxi-acetofenonă în 50 ml formamidă, se lasă să se răcească la temperatura camerei, se spală cu o soluție de acid clorhidric 2N, se filtrează, se alcalinizează până la pH 8-9 cu ajutorul unei soluții de hidroxid de sodiu 2N, se extrage cu diclormetan, se spală cu apă, se usucă, se evaporă solventul, se cromatografiază reziduul pe silice (eluent: CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 95-5-0,4) și se obțin 6,15 g produs.

Etapa B: 2-(4-(4-(2-metoxifenil)1H-imidazol 1-il)butil 1H-izoindol-1,3(2H)-dionă.

Se procedează ca în etapa A a preparării din exemplul 1 utilizând 6 g produs obținut în etapa A, 1,99 g hidrură de sodiu și 9,93 g N-4-bromobutil ftalimidă. Se obțin 6,15 g produs.

Etapa C: 4-(2-metoxifenil) 1H-imidazol 1-butanamină (fumarat).

Se procedează ca în etapa B a preparării din exemplul 1 utilizând 5,65 g produs obținut ca în etapa B de mai sus și 1,45 ml hidrat de hidrazină în 75 ml etanol. Se obțin 3,8 g produs brut care se dizolvă în 4 ml tetrahidrofuran apoi se adaugă 1,87 g acid fumaric în soluție în 20 ml metanol. Se adaugă 10 ml eter, se esorează cristalele formate, se usucă la 80°C sub presiune redusă și se recuperează 3,77 g din fumaratul produsului așteptat.

P.t.=160-162°C.

RMN(CDCl₃) ppm

1,48(m): 2H-1,87(m) 2H: CH₂ centrali; 3,46: NH₂;2,73 (t): CH₂-N; 3,94 (s): Ô-OMe; 3,97(t):CH₂N-C; 6,94 (dd): H₆; 7,04(dt)-7,21 (ddd):H₅ și H₄; 7,51: H'₂ și H'₅; 8,19 (dd):H₂.

Exemplul 31.11, 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((4-(4-(4-fluorofenil) 1H-imidazol-1-il) butil)imino))eritromicină

Se încălzesc la 60°C timp de 48 h și 30 min. 2,11 g materie primă din exemplul 29 (obținut conform indicațiilor din exemplul 1C din EP 0596802) în 9 ml de acetonitril și 2,8 g 4-(4-(4-fluorofenil) 1H-imidazol-1-il)butanamină. Se lasă să se răcească la temperatura ambiantă, se toarnă în apă, se extrage cu acetat de etil, se spală cu apă, se usucă, se evaporă solventul și se obțin 5,2 g produs acetilat în 2'. Se adaugă 20 ml metanol, se agită timp de 3 h și 30 min, se evaporă solventul, se cromatografiază reziduul pe silice (eluent CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 95-5-0,3) și se cristalizează din eter. Se obțin 1,34 g produs. P.t.=190-192°C.

RMN CDCl₃ ppm

1,33(s)-1,47(s): 6 și 12 Me; 2,27(s): N(Me)₂; 2,61 (s): 6-OMe; 3,0)3,18:H₄ și H₁₀; 3,56(s):H₁₁; 3,59-3,81:CH₂-N-C;

3,98(t):CH₂-N-

C;~7,05~7,73: fluorofenil; 7,21 (d): H₅ imidazol; 7,49: H₂ imidazol.

Prepararea 4-(4-fluorofenil) 1H-imidazol-1-butanaminei utilizate ca materie primă în exemplul 31.

Etapa A: 4-(4-fluorofenil) 1H-imidazol

Se încălzesc 2 h la reflux 10,85 g bromură de 4-fluorofenacil în 60 ml formamidă, se lasă să se răcească la temperatura camerei, se acidifiază până la pH 2 cu o soluție de acid clorhidric N, se filtrează, se neutralizează prin adăugare de amoniac, se extrage cu diclormetan, se spală cu apă, se usucă, se evaporă solventul, se cromatografiază reziduul pe silice (eluent: CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 95-5-0,4) și se obțin 5,8 g produs.

P.t.=130-132°C.

Etapa B: 2-(4-(4-(4-fluorofenil)1H-imidazol 1-il)butil 1H-izoindol-1,3(2H)-dionă.

Se procedează ca în etapa A a preparării din exemplul 1 utilizând 10 g produs obținut în etapa A, 1,95 g hidrură de sodiu și 11,80 g N-4-bromobutil ftalamidă. Se obțin 7,53 g produs.

P.t.=138-140°C.

Etapa C: 4-(4-fluorofenil) 1H-imidazol 1-butanamină.

Se procedează ca în etapa B a preparării din exemplul 1 utilizând 3,64 g produs obținut ca în etapa B de mai sus și 1 ml hidrat de hidrazină în 80 ml etanol. Se obțin 2,4 g produs brut care este cromatografiat pe silice (eluent: CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 8-2-0,03) și se obține produsul utilizat ca atare în sinteză.

RMN (CDCl₃) ppm

1,48 (m)-1,81(m): CH₂ centrali; 2,74 (t): N-CH₃; 3,98 (t): >N-CH₂-CH₂; 7,06(t):>CH-F;7,22 (m): >CH-C-; 7,49 (s): H₂ imidazol; 7,15 (s):H₅ imidazol.

Exemplul 32. *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((4-(7-metoxi(4-chinoleinil) butil)imino))eritromicină.*

Se Încălzesc la 50°C timp de 53 h 706 mg materie primă din exemplul 29 (obținut conform indicațiilor din exemplul 1C din cererea de EP 0596802) în 4 ml de acetonitril și 1,43 g 4-(4-7-metoxichinoleinil)butanamină. Se lasă să se răcească la temperatura ambiantă, se toarnă peste o soluție de fosfat acid de sodiu (0,5 M), se extrage cu diclormetan, se spală cu apă, se usucă, se evaporă solventul și se obțin 1,09 g produs acetilat în 2'. Se adaugă 10 ml metanol, se agită timp de 16 ore, se evaporă solventul, se cromatografiază reziduul pe silice (eluent CH₂Cl₂-MeOH 95-5) și se cristalizează din eter. Se obțin 295 mg produs. P.t.≈110°C.

RMN CDCl₃ ppm

3,06(m):(CH₂)₂-CH<; 3,70(m):-N-CH₂-; 3,95(s):-OCH₃; 7,12(d)-7,19(dd)-7,42(d)-7,94(d)-8,70(d): piridină.

Prepararea 7-metoxi chinolein 4-butanaminei utilizate ca materie primă În exemplul 32.

Etapa A: *Sarea de trifenilfosfoniu a N-(3-bromopropil)ftalimidei.*

Se încălzesc la reflux timp de 44 h 13,4 g N-bromopropil-ftalimidă și 13,15 g trifenilfosfină în 75 ml xilen. Se lasă să se răcească la temperatura camerei, se esorează precipitatul, se spală cu eter etilic și se usucă sub presiune redusă la 60°C. Se obțin 24,88 g produs.

P.t.=220-222°C.

Etapa B: *Z-(2-(4-(7-metoxichinoleinil) 3-butenil 1H-izoindol-1,3(2H)-dionă.*

Se adaugă 4 g de 7-metoxi 4-chinoleinilcarboxaldehidă într-o suspensie de 12,47 g sare de trifenilfosfoniu a 3-bromopropil ftalimidei în 200 ml tetrahidrofuran. Se răcește la -50°C, se adaugă 2,72 g terbutilat de potasiu, se lasă să crească treptat temperatura la -6°C, se filtrează, se concentrează filtratul, se reia reziduul în acetat de etil, se spală cu apă, se usucă, se evaporă solventul și se recuperează 9,26 g produs brut care este cromatografiat pe silice (eluent CHCl₃-AcOEt 80-20 apoi 70-30). Se recuperează 3,575 g produs.

Etapa C: *2-(4-(7-metoxi4-chinoleinil) butil)1H-izoindol-1,3(2H)-dionă.*

Se dizolvă 3,50 g produs obținut în etapa B în 50 ml metanol, se adaugă 0,36 g paladiu pe cărbune activ și hidrogen 3 ore sub 600 mbari. Se filtrează, se evaporă solventul și se obțin 3,48 g produs.

Etapa D: *7-metoxi chinolein-4-butanamină*

Se dizolvă la cald 3,46 g produs obținut în etapa C în 70 ml etanol, se adaugă 1,86 ml hidrat de hidrazină, se mențin la reflux timp de 17 h, se elimină prin filtrare precipitatul, se evaporă solventul, se reia reziduul în 70 ml diclormetan, se filtrează, se evaporă solventul și se obțin 2,19 g din produsul așteptat.

RMN (CDCl₃) ppm

1,6(m)-1,79(m):CH₂ centrali;2,75(t):-CH₂-(CH₂)₃;3,05(t): CH₂-NH₂; 3,95(s):O-CH₃;7,10(d,J=4,5)-7,21(dd)-7,92(d)-8,71(d,J=4,5): chinoleină.

Exemplul 33.*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((4-(2-(2-piridinil)4-tiazolil) butil)imino)) eritromicină*

Se Încălzesc la 60°C timp de 5 h 705 mg materie primă din exemplul 29 (obținut conform indicațiilor din exemplul 1C din EP 0596802) în 3 ml de acetonitril și 0,705 g 4-(2-(2-piridinil) 4-tiazolil)butanamină. Se lasă să se răcească la temperatura ambiantă, se toarnă în apă, se extrage cu acetat de etil, se spală cu apă, se usucă, se evaporă solventul și se obțin 1,8 g produs acetilat în 2'. Se adaugă 15 ml metanol, se încălzește la reflux timp de 2 h, se evaporă solventul, se cromatografiază reziduul pe silice (eluent CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 95-5-0,3, apoi AcOEt-TEA 9-1) și se cristalizează din eter. Se obțin 194 mg produs. P.t.=157-159°C.

RMN CDCl₃ ppm

1,33 și 1,47:6 și 12Me; 2,26(s):N(CH₃)₂;2,86(t):CH₂-C; 3,12(q1):H₁₀; 3,60 (s): H₁₁; 3,66 (m): CH₂-N-C; 7,03 (s): H₅ tiazol; 7,27(ddd): H₅ piridină; 7,77(dt): H₄ piridină; 8,18(dd) H₃ piridină; 8,53(ddd): H₆ piridină.

Prepararea 2-(2-piridinil)tiazol 4-butanaminei utilizate ca materie primă În exemplul 33.

Etapa A: *2-aminocarbonil piridină.*

Se adaugă prin picurare 50 ml dintr-o soluție de diazometan (0,4 ml) într-o soluție conținând 2 g acid picolinic, 20 ml diclormetan și 5 ml metanol. După 30 min. de agitare la temperatura ambiantă, se evaporă solventul sub presiune redusă, se cromatografiază reziduul pe silice (eter de petrol (60-80)-AcOEt 5-5) și se recuperează 1,48 g ester metilic. Se încălzesc la 50°C timp de 4 h 1,42 g ester în 5 ml amoniac, se lasă să se răcească la temperatura ambiantă, se extrage cu eter, se spală cu apă, se usucă, se evaporă solventul și se obțin 1,05 g produs.

P.t.=105°C.

Etapa B: *2-piridin carbotioamidă.*

Se adaugă încet 43 g pentasulfură de fosfor la 46,8 g amidă obținută în etapa A în 700 ml tetrahidrofuran. Se agită timp de 4 h la temperatura ambiantă, se toarnă în apă, se extrage cu eter, se usucă și se evaporă solventul sub presiune redusă. În urma cromatografierii pe silice (eluent CH₂Cl₂-AcOEt 8-2), se obțin 10 g produs. P.t.=137°C.

Etapa C: *2-(2-piridinil) 4-tiazolil carboxilat de etil.*

Se adaugă prin picurare 16,3 ml bromopiruvat de etil peste 15,9 g produs preparat conform etapei B, în 250 ml etanol și se încălzesc 5 h la reflux. Se evaporă solventul sub presiune redusă, se cromatografiază reziduul pe silice (eluent: hexan-AcOEt1-1) și se obțin 10,2 g produs. P.t.=69,1°C.

Etapa D: *2-(2-piridinil) 4-tiazol metanol.*

Se adaugă Încet 40 ml metanol într-un amestec conținând 9,3 g ester preparat în etapa C și 4,1 g borohidru de sodiu în 100 ml tetrahidrofuran și se încălzește 2 h la reflux. Se lasă să se răcească la temperatura ambiantă, se toarnă în apă, se neutralizează cu acid clorhidric N, se extrage cu diclormetan, se usucă faza organică și se evaporă solventul sub presiune redusă, se cromatografiază reziduul pe silice (eluent: AcOEt-CH₂Cl₂ 1-1) și se obțin 5,8 g produs. P.t.=100°C.

Etapa E: 2-(2-piridinil) 4-tiazol carboxaldehydă.

Se Încălesc 2 h la reflux 5,8 g produs obținut în etapa D în 60 ml toluen în prezența a 13 g oxid de magneziu, se filtrează și se evaporă solventul sub presiune redusă. Se obțin 5 g produs. P.t.=131°C.

Etapa F: (Z) 2-(4-(2-(2-piridinil) 4-tiazolil) 3-butenil) 1H-izoindol 1,3(2H)-dionă.

Se procedează ca în etapa A de la prepararea 32 utilizând 5,70 g din aldehida preparată ca în etapa E de mai sus și 15,9 g sare de trifenilfosfoniu de 3-brompropil fosfoniu și 3,70 g terbutilat de potasiu. Se obțin 8,73 g produs. P.t.=139-141°C.

Etapa G: 2-(4-(2-(2-piridinil)4-tiazolil)butil)1H-izoindol 1,3(2H)-dionă.

Se procedează ca în etapa B de la prepararea 32 utilizând 7,22 g produs preparat în etapa F de mai sus și 1,5 g paladiu pe cărbune activ și hidrogenând 2 h sub 1800 mbari. Se obțin 6,33 g produs. P.t.=119-121°C.

Etapa H: 2-(2-piridinil) tiazol-4-butanamină.

Se procedează ca în etapa C de la prepararea 32 utilizând 5,45 g produs preparat în etapa G de mai sus și 1,6 ml hidrat de hidrazină și încălzind 6 h la reflux. Se evaporă solventul, se reia în acetat de etil, se spală cu apă, se usucă, se evaporă solventul, se cromatografiază reziduul pe silice (eluent: CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 9-1-0,03) și se obțin 1,65 g produs.

RMN (CDCl₃) ppm

1,50 (m)-1,82(m): CH₂ centrali; 2,76 (t)-2,85 (t): CH₂-Cș și CH₂-NH₂; 7,85(s):H₅ tiazol; 7,31 (m): H₅; 7,78 (dt): H₄; 8,18 (dt): H₅; 8,61 (ddd): H₆; 1,40 (s):NH₂.

Exemplul 34.11, 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((4-(4-(3-piridinil)1H-imidazol-1-il) butil)imino)) eritromicină

Se Încălzește la 70°C timp de 20 h 1 g materie primă din exemplul 29 (obținut conform indicațiilor din exemplul 1C din EP 0596802) în 4 ml de acetonitril și 936 mg 4-(4-(3-piridinil) 1H-imidazol-1-il)butanamină. Se lasă să se răcească la temperatura ambiantă, se toarnă în apă, se extrage cu acetat de etil, se spală cu apă, se usucă, se evaporă solventul și se obțin 1,34 g produs acetilat în 2'. Se adaugă 40 ml metanol, se agită timp de 2 h, se evaporă solventul, se cromatografiază reziduul pe silice (eluent CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 95-5-0,4) și se cristalizează din eter. Se obțin 310 mg produs. P.t.=187-188°C.

RMN (CDCl₃)ppm

0,83 (t): CH₃-CH₂; 1,01(d)-1,17(d)-1,25(d)-1,31(d)-1,38(d): CH₃-CH; 1,34(s)-1,47(s): 6 și 12 Me; 2,27(s): N(CH₃)₂; 2,45(m):H₃; 2,62(s): 6-OMe; 2,60 (m): H₈; 2,85)3,25: H₄ și H₁₀, H'₂; 3,52(m): H'₅; 3,56(s): H₁₁; 3,60)3,85(m): CH₂NC; 4,23(d): H₅; 4,27(d): H'₁;

4,93(dd): H₁₃; 7,29(ddd): H₅ piridină; 8,08(dt): H₄ piridină; 8,45(dd): H₆ piridină; 8,97(dd): H₂ piridină; 7,35(d) și 7,53(d): H₂ și H₅ imidazol.

Prepararea 4-(3-piridinil)1H-imidazol-1-butanaminei utilizate ca materie primă În exemplul 34.

Etapa A: 2-(4-(3-piridinil) 1H-imidazol 1-il) butil 1H-izoindol 1,3(2H)-dionă.

Se procedează ca în etapa A a preparării din exemplul 1 utilizând 290 mg 3-piridinil 1H-imidazol preparat conform indicațiilor din J. Chem. Soc. 753-5 (1938), 115 mg hidru de sodiu și 633 mg N-4-bromobutil ftalimidă. Se obțin 277 mg produs.

P.t.=150-152°C.

Etapa B: 4-(3-piridinil) 1H-imidazol 1-butanamină.

Se procedează ca în etapa B a preparării din exemplul 1 utilizând 1,66 g produs obținut ca în etapa A de mai sus și 0,46 ml hidrat de hidrazină în 30 ml etanol. Se obțin 936 mg produs care este utilizat ca atare pentru sinteză.

RMN (CDCl₃) ppm

1,49(m)-1,89(m): CH₂ centrali; 2,75(t): CH₂-CH₂-N;

4,01(t): =C-N-CH₂-CH₂; 7,29(d,J₁)-7,55(d,J₁): H₂ și H₅;7,30

=C-

(parțial mascat): H'₅; 8,09 (dt,J=8 și 2):H'₄; 8,47(dd,J=5 și 2): H'₆; 8,96(d,J=2): H'₂; 1,49(sl): ≈2H mobili.

Exemplul 35.11, 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((4-(3-(3-piridinil)1H-1,2,4-triazol-1-il) butil) imino)) eritromicină

Se încălesc la 75°C timp de 8 h 1 g materie primă din exemplul 29 (obținut conform indicațiilor din exemplul 1C din EP 0596802) în 4 ml de acetonitril și 1,21 g 4-(3-(3-piridinil) 1H-1,2,4-triazol-1-il)butanamină. Se lasă să se răcească la temperatura ambiantă, se toarnă în apă, se extrage cu acetat de etil, se spală cu apă, se usucă, se evaporă solventul și se obțin 2 g produs acetilat în 2'. Se adaugă 40 ml metanol, se agită timp de 16 h, se evaporă solventul, se cromatografiază reziduul pe silice (eluent CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 90-10-0,4) și se cristalizează din eter. Se obțin 292 mg produs. P.t.=190-192°C.

RMN (CDCl₃)ppm

0,84 (t): CH₃-CH₂; 1,01(d):OMe; 1,16(d):8Me; 1,25(d): 5Me; 1,30(d): 4Me; 1,34(d):2Me; 1,33(s) și 1,47(s): 6 și 12 Me; 1,67(m)-1,99(m): CH₂ centrali; 2,26(s): N(CH₃)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): H'₅; 3,56(s): H₁₁; 3,64)3,75(-): CH₂NC; 3,85(q): H₂; ~4,25: H'₁,H₅ și CH₂NC4,91(dd): H₁₃; 8,15(s): H triazol; 7,35(dd): H₅ piridină; 8,34(dt): H₄ piridină; 8,62(dd): H₆ piridină; 9,31(d1): H₂ piridină.

Prepararea 3-(3-piridinil)1H-1,2,4-triazol-1-butanaminei utilizată ca materie primă în exemplul 35.

Etapa A: 2-(4-(3-(3-piridinil) 1H-1,2,4-triazol 1-il) butil 1H-izoinol 1,3(2H)-dionă.

Se procedează ca în etapa A a preparării din exemplul 1 utilizând 2,1 g 3-piridinil 1H-1,2,4-triazol preparat conform indicațiilor din J. Org.Chem. (44) nr.33, 4160-4164 (1979), 1,02 g hidrură de sodiu și 4,13 g N-4-bromobutil ftalimidă. Se obțin 2,4 mg produs.

P.t.=150-152°C.

Etapa B: 3-(3-piridinil) 1H-1,2,4-triazol 1-butanamină (fumarat).

Se procedează ca în etapa B a preparării din exemplul 1 utilizând 3,46 g produs obținut ca în etapa A de mai sus și 1 ml hidrat de hidrazină în 50 ml etanol. Se obțin 2,1 g produs brut care este transformat în fumarat conform indicațiilor din exemplul 30 și se obțin 1,13 g fumarat al produsului așteptat. P.t.≈190-192°C.

RMN (CDCl₃) ppm

1,50(m)-2,01(m):CH₂ centrali; 2,76(t):NH₂-CH₂-; 4,24;șN-N-CH₂; 7,37(ddd): H₅; 8,35 (dt):H₄; 8,63(dd): H₆; 9,32(dd): H₂; 8,12(s): =CH triazol.

Procedând în mod similar și utilizând aminele adecvate au fost preparate următoarele produse:

Exemplul 36.11, 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((4-(3-chinoleinil) butil) imino)) eritromicină

P.t.=190-192°C.

Exemplul 37.11, 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((4-(4-(4-metoxifenil)1H-imidazol-1-il) butil) imino)) eritromicină

P.t.=152-154°C.

Exemplul 38. 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((4-(2-fenil-4-tiazolil) butil) imino)) eritromicină

P.t.=141-143°C.

Exemplul 39. 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((4-(4-(3-metoxifenil)1H-imidazol-1-il) butil) imino)) eritromicină

P.t.=144-146°C.

Exemplul 40. 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((4-(4,5-difenil)1H-imidazol-1-il) butil) imino)) eritromicină

P.t.=180-182°C.

Exemplul 41. 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((4-(4-chinazolinil) butil) imino)) eritromicină

P.t.=212-214°C.

Exemplul 42. 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((4-(2-(4-piridinil)4-tiazolil) butil) imino)) eritromicină

P.t.=192-194°C.

Exemplul 43. 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((4-(1,2,3,6-tetrahidro-1,3-dimetil 2,6-dioxo 7H-purin-7-il) butil) imino)) eritromicină

P.t.=251-253°C.

Exemplul 44. 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((4-(4-(4-trifluorometoxi)fenil) 1H-imidazol-4-il) butil) imino)) eritromicină

P.t.=168-170°C.

Aminele utilizate ca materii prime sunt preparate după următoarele metode:

A-Când catena este legată de un carbon de exemplu

(CH₂)₄ NH₂

se poate pleca de la aldehidele corespunzătoare:

He t-CHO ^{Witting} Br(CH₂)_{n-1} CN C6 He t-CH₂CH(CH₂)₄CN

CC6 He t(CH₂)₄CN CCC6 He t-(CH₂)₄NH₂

Aminele utilizate pentru prepararea produselor din exemplele 4, 8, 11, 12, 18, 19, 23 și 24 au fost preparate în acest fel.

B-Când catena este legată de un azot aminele se pot prepara astfel:

Het NH \int Br(CH₂)₄CN CC6

Het N-(CH₂)₄CN CC6 Het N(CH₂)₄-NH₂

Aminele utilizate pentru prepararea produselor din exemplele 1, 2, 3, 5, 9, 13, 14, 15, 16, 17, 20, 21, 22, 25, 26 și 28 au fost preparate în acest fel.

C- Unele amine sunt preparate într-un mod special: se construiește heterociclul și se introduce catena în același timp (exemplele 6, 7, 10 și 27).

Exemplu 45.

Se prepară compuşii conținând:

Produs din exemplul 1.....150 mg

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

Excipient conținând: amidon, talc, stearat de magneziu

Produs din exemplul 2.....150 mg

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

Excipient conținând: amidon, talc, stearat de magneziu

Produs din exemplul 3.....150 mg

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

Excipient conținând: amidon, talc, stearat de magneziu.

Studiu farmacologic al produselor invenției

Metoda diluțiilor în mediu lichid

Se prepară o serie de tuburi în care se repartizează aceeași cantitate de mediu nutritiv steril. Se distribuie în fiecare tub cantități crescânde din produsul de studiat, apoi fiecare tub este însămânțat cu o sușă bacteriană. După o incubare de 24 h la etuvă la 37°C, inhibarea creșterii este apreciată prin transiluminare ceea ce permite determinarea concentrațiilor inhibitoare minimale (C.M.I.) exprimate în $\mu\text{g}/\text{cm}^3$. Au fost obținute următoarele rezultate:

În plus, produsele din exemplele 1, 2 și 3 au prezentat o activitate interesantă asupra sușelor bacteriene gram negative următoare: *Haemophilus influenzae* 351Ht3, 351CB12, 351CA1 și 351GR6.

Produce	Ex 1	Ex 2	Ex 3	Ex 29	Ex
Staphylococcus aureus 011UC4	0,04	0,04	0,08	0,04	0,0
Staphylococcus aureus 011G025I	0,08	0,15	0,15	0,15	0,0
Staphylococcus epidermidis 012GO11I	0,08	0,04	0,15	0,04	0,0
Staphylococcus pyogenes grupa A 02A1UC1	0,04	#0,02	0,04	#0,02	#0,
Staphylococcus agalactiae grupa B 02B1Ht1	#0,02	#0,02	#0,02	#0,02	#0,
Staphylococcus faecalis grupa D 02D2UC1	0,04	#0,02	0,04	#0,02	#0,
Staphylococcus faecalis grupa D 02D2UC1	#0,02	#0,02	0,04	#0,02	#0,
Staphylococcus sp grupa G 02G0GR5	0,04	#0,02	0,04	#0,02	#0,
Staphylococcus mitis 02mitCB1	#0,02	#0,02	#0,02	#0,02	#0,
Staphylococcus mitis 02mitGR161	#0,02	0,15	0,04	#0,02	#0,
Staphylococcus agalactiae B 02B1SJ1	0,08	0,08	0,04	-	0,0
Staphylococcus pneumoniae 030SJ5	0,04	0,04	0,15	0,04	0,1