



MD 1233 C2

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) 1233 ⁽¹³⁾ C2
(51) Int. Cl.⁷: C 07 H 17/08;
A 61 K 31/70

(12)

BREVET DE INVENȚIE

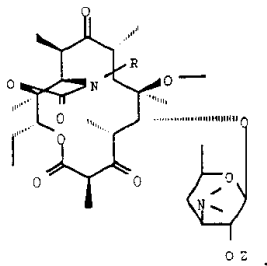
(21) Nr. depozit: 97-0010	(44) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului cu examinarea în fond: 1999.05.31, BOPI nr. 5/99
(22) Data depozit: 1995.05.02	(85) 1996.12.02
(31) Nr.: 94/05368	(86) PCT/FR95/00565, 02.05.1995
(32) Data: 03.05.1994	(87) WO 95/29929; 09.11.1995
(33) Țara: FR	
(71) Solicitant: ROUSSEL UCLAF, FR	
(72) Inventatori: AGOURIDAS, Constantin, FR; CHANTOT, Jean-Francois, FR; DENIS, Alexis, FR; GOUIN D'AMBRIERES, Solange, FR; LE MARTRET, Odile, FR	
(73) Titular: ROUSSEL UCLAF, FR	
(74) Mandatar: Glazunov Nicolai, MD	

(54) Derivați de eritromicină, procedeu de preparare a lor și compoziție farmaceutică pe baza acestora

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la derivați de eritromicină utilizați ca medicamente în lupta cu infecțiile, în particular la antibiotice.

Sunt revendicați derivați de eritromicină cu formula (I)



2
în care R reprezintă un radical $-(CH_2)_nAr$, n fiind 3, 4 sau 5,

Ar reprezintă un radical heterociclic, eventual substituit,

5 Z reprezintă un atom de hidrogen sau restul unui acid,

precum și un procedeu de preparare și compoziție farmaceutică pe baza acestora.

Revendicări: 7

10

15

MD 1233 C2

MD 1233 C2

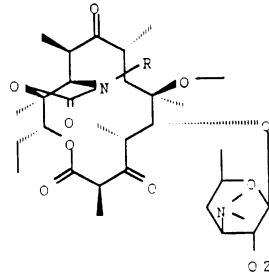
3

Descriere:

Invenția se referă la 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.

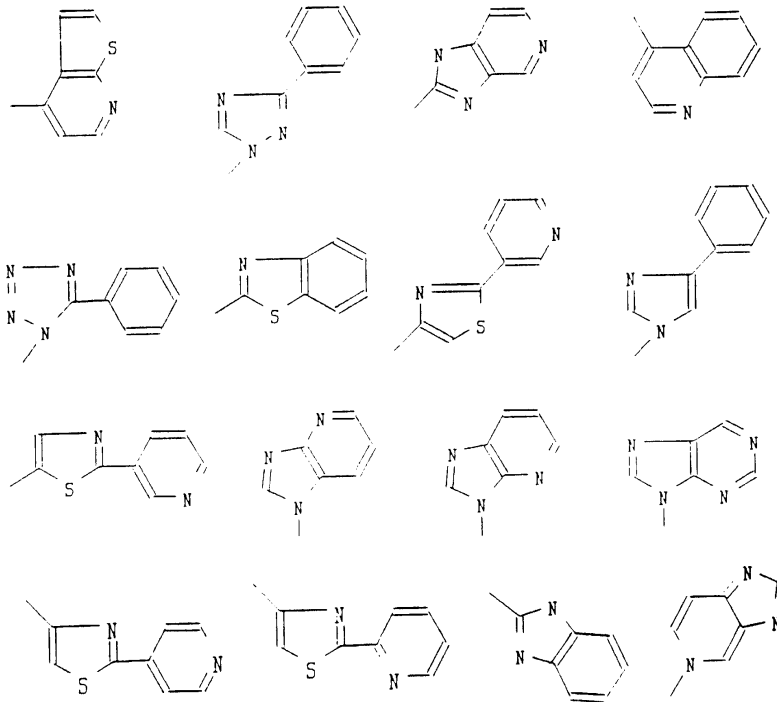
Invenția are ca obiect derivați de eritromicină cu formula (I):

5



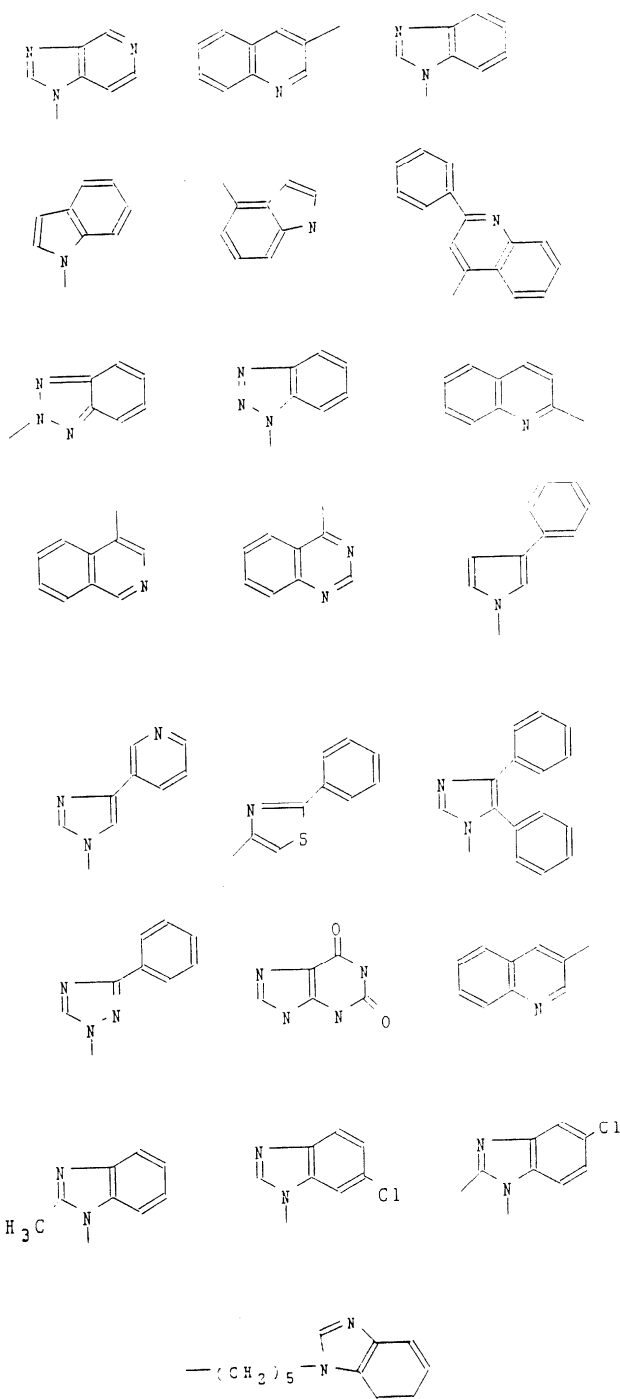
în care R reprezintă un radical $-(CH_2)_nAr$, unde n este 3, 4 sau 5 și Ar reprezintă un radical heterociclic, ce poate fi eventual substituit cu unul sau mai mulți substituenți, selectați dintre:

10



MD 1233 C2

4



sau R reprezintă un radical


MD 1233 C2

5


și Z reprezintă un atom de hidrogen, restul unui acid sau sărurile lor de adădire cu acizi.

5 Ca exemple de săruri de adădire ale acestor derivați cu acizii minerali sau organici, pot fi menționate sărurile formate cu acizii: acetic, propionic, trifluoracetic, maleic, tartric, metansulfonic, benzensulfonic, p-toluensulfonic, clorhidric, bromhidric, iodhidric, sulfuric, fosforic și în mod special acizii stearic, etilsuccinic sau laurilsulfuric.

10 Radicalul heterociclic poate fi substituit cu unul sau mai mulți radicali aleși din grupul constituit din radicalii carboxil liber, salifiat, esterificat și amidat, radicalul hidroxil, atomii de halogen, radicalii NO₂, C≡N, radicalii alchil, lineari, ramificați sau ciclici, alchenil sau alchinil, lineari sau ramificați, O-alchil, O-alchenil și O-alchinil, S-alchil, S-alchenil sau S-alchinil și N-alchil, N-alchenil și N-alchinil, având până la 12 atomi de carbon eventual substituiți de unul sau mai mulți atomi de halogen,

15 radicalul N  , R₁, R₂ identici sau diferiți, reprezentând un atom de hidrogen sau un radical alchil

având până la 12 atomi de carbon, radicalii aril, O-aril, sau S-aril carbociclici sau aril, O-aril sau S-aril heterociclici conținând unul sau mai mulți heteroatomi, eventual substituiți cu unul sau mai mulți dintre sub-

20  stituenții menționați mai sus și radicalul -C-R₃, R₃ reprezentând un radical alchil având până la 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,

25 - 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,

30 - halogenul este de preferință fluorul, clorul sau bromul,

- radicalul alchil substituit cu un atom de halogen este de preferință un radical CHCl₂, CHBr₂, CHF₂, CCl₃, CBr₃, CF₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CCl₃, CH₂CH₂CF₃,

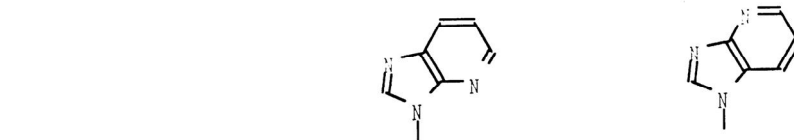
35 - restul de acid carboxilic este de preferință restul acetil, propionil, butiril, izobutiril, n-valeril, izovaleril, terțvaleril și pivalil.

Mai precis invenția are ca obiect compuși cu formula (I), în care Z reprezintă un atom de hidrogen și compuși 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:



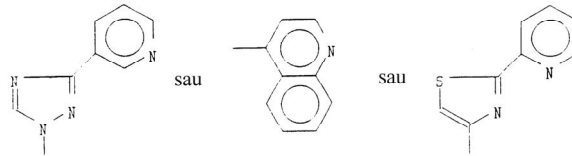
eventual substituit, ca și compuși cu formula (I), în care R reprezintă radicalul:



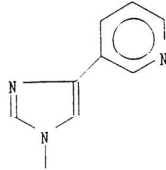
45 eventual substituit, ca și compuși cu formula (I), în care Ar reprezintă un radical:

MD 1233 C2

6



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



5 eventual substituit.

Invenția are în mod special 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,
 - 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-(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,
 - 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-(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-fluorfenil)1H- imidazol-1-il)butil)imino))eritromicină,
 - 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-(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,
 - 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-(3-(3-piridinil)1H-1,2,4-triazol-1-il)butil)imino))eritromicină,
- și în mod special

- 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.
- 30 Produsele cu formula generală (I) posedă o bună activitate antibiotică împotriva bacteriilor grampozitive ca stafilococi, streptococi, pneumococi.

- 35 Compușii invenției pot fi utilizați ca medicamente pentru tratamentul infecțiilor cu germeni sensibili, și în speță în cazul stafilococemiei ca septicemia cu stafilococ, stafilococemii maligne ale feței sau cutanate, piodermite, plăgi septice sau supurante, furuncule, antrax, flegmoane, erizipel și acnee, stafilococemii ca anginele acute primitive sau postgripale, bronhopneumonii, supurări pulmonare, streptococemii ca anginele acute, otitele, sinuzitele, scarlatina, pneumococemii ca pneumoniile, bronșitele; bruceleza, difteria, gonococemia.

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

- 45 Invenția are mai precis ca obiect, ca medicamente și mai precis ca 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,

MD 1233 C2

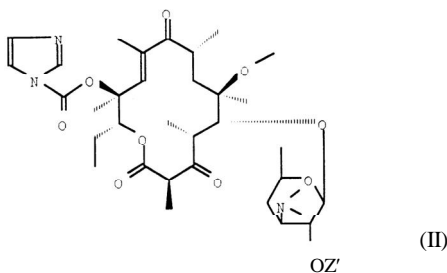
7

dar calea de administrare preferată este cea bucală.

5 Ele pot fi solide sau lichide și se pot prezenta sub formele farmaceutice curent utilizate în medicină, de exemplu comprimatele, simple sau drajeificate, gelulele, granulatele, 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, lactoza, amidonul, stearatul de magneziu, untul de cacao, purtători apoși sau nu, corpurile grase de origine animală sau vegetală, derivații de parafină, glicolii, diverși agenți de inmuiere, dispersanți sau emulsifianți, conservanți.

10 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 în 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.

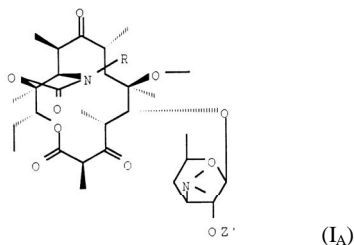
15 Invenția are ca obiect și un procedeu de preparare a compușilor cu formula (I), caracterizat prin aceea că un produs cu formula (II),



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



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



25 in care R și Z' își păstrează semnificația, apoi eventual compusul cu formula (I_A) supus acțiunii unui agent de eliberare a funcțiunii hidroxil din 2' 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 acetonitrilul, dimetilformamida sau tetrahydrofuranul, dimetoxi-etanul sau dimetil-sulfoxidul,

30 - hidroliza funcțiunii ester din 2' 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 RNH_2 sunt produse 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.

35 Compușii cu formula (III):



pot fi preparați de exemplu conform procedeele descrise în [2], [3], [4].

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

- 40
- 4-fenil-1H-imidazol 1-butanamină,
 - 3H-imidazo(4,5-b)-piridin 3-butanamină,
 - 1H-imidazo(4,5-b)-piridin 3-butanamină,

MD 1233 C2

8

- 5 - 2-fenil-4-chinolinbutanamină,
- 1H-benzotriazol 1-butanamină,
- 2H-benzotriazol 2-butanamină,
- 1-metil 1H-imidazo(4,5-c)-piridin 2-butanamină,
- 3-metil 3H-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,
- 10 - 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,
- 15 - 4-(tieno(2,3-b)piridin 4-il) butanamină,
- 5,6 dimetil 1H-benzimidazol 1-butanamină,
- 3-chinolein butanamină,
- 2-chinolein butanamină,
- 5H-imidazo[4,5-c]-piridin 5-butanamină,
- 20 - 1-metil 1H-benzimidazol 2-butanamină,
- 6-cloro 1H-benzimidazol 2-butanamină,
- 2-metil 1H-benzimidazol 2-butanamină,
- 4-(4-clorfenil) 1H-imidazol 1-butanamină,
- 2-(3-piridinil)tiazol 5-butanamină,
- 25 - 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-butanamină,
- 4-(3-piridinil) 1H imidazol 1-butanamină,
- 30 - 2-(2-piridinil) tiazol 4-butanamină,
- 2-feniltiazol 4-butanamină,
- 4-(4-metoxifenil) 1H-imidazol 1-butanamină,
- izochinolein 4-butanamină,
- chinazolin 4-butanamină,
- 35 - 4,5-difenil 1H-imidazol 1-butanamină,
- 4-(3-metoxifenil) 1H-imidazol 1-butanamină,
- 4-(4-(trifluormetoxi)fenil) 1H-imidazol 1-butanamină,
- 1,2,3,6-tetrahidro 1,3-dimetil 2,6-dioxo 7H-purin 7-butanamină,
- 2-(4-piridinil) tiazol 4-butanamină,
- 40 - 1H-indol 1-butanamină,
- 2-(3-piridinil) tiazol 4-butanamină,

și sărurile lor de adiție.
In continuare se prezintă exemplele de realizare a invenției.

45 **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((4-(4-fenil 1H-imidazol-1-il)butil)imino)) eritromicină.

Un amestec de 0,705 g produs 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, preparat conform indicațiilor din exemplul 1C din EP 0 596 802, in 3 ml acetoneitril 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

50 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 obțin 1,4 g de produs care este purificat prin cromatografie pe silice, eluent CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH (93-7-0,4). Se

55 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.

$\alpha_D^{20} = +18^\circ\text{C}$ (c = 0,9 CHCl₃)

RMN CDCl₃ ppm

MD 1233 C2

9

0,84 (t): CH₃-CH₂; 1,01 (d) - 1,17 (d) - 1,24(d): CH₃-CH; 1,30 (d) - 1,38 (d), 1,34 ÷ 1,47: 6 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 (t): CH₂NC; 4,23 (d): H₅; 4,27 (d): H'₁;

5



4,94 (dd): H₁₃; 7,26 (s): H''₅; 7,5 (s): H''₂; 7,20: H in para; 7,35: H in meta; 7,76: H in 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

10

Se introduce prin picurare timp de 1h și 30 min o soluție conținând 5,05 g 4-fenil 1H-imidazol in 25 cm³ dimetilformamidă, peste un amestec de 7 cm³ dimetilformamidă și 2,02g hidrură de sodiu. Se introduc apoi 10,86 g N-4-brombutilftalimidă, soluție in 25 cm³ dimetilformamidă. Soluția obținută este încălzită la 70°C timp de aproximativ 1h și 30 min. Se lasă să se răcească la temperatura ambiantă, se concentrează soluția obținută, se reia in 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 recrystalizează 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.

15

RMN CDCl₃ ppm

20

1,75(m)(2H)-1,86(m) (2H):CH₂ centrali; 3,74(t): 2H; 4,03: 2H; 7,22 (t): 2H H₄ 7,26(m): 1H H'₃; 7,36 (t): 2H H₃ și 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

25

Un amestec de 3,45 g produs obținut in etapa A, 100 ml 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.

30

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((4-(3H-imidazo(4,5-b) piridin-3-il)butil)imino))eritromicină.

35

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-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 și 958 mg (3H-imidazo-(4,5-b)piridin)-3-butanamină in 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 intr-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 in 16,5 cm³ metanol. Se menține soluția sub agitare la temperatura ambiantă timp de 20 h. Se obțin 789 mg produs brut care este purificat prin cromatografie luand cu un amestec de clorură de metilen, metanol, amoniac (94-16-0,4). Se obțin 327 mg produs care se topește la 200°C.

40

$\alpha_D=+13^\circ\text{C}$; c=1%CHCl₃

RMN CDCl₃ 400 MHz ppm

0,85 (t): CH₃-CH₂; 1,01(d)-1,16(d)-1,25(d): CH₃-CH ; 1,30 (d)-1,26 (d), 1,35 și 1,47: 6 și 12-Me; ~1,63 și ~1,98: grupele CH₂ centrale ale catenei; 2,27 (s): N(CH₃)₂; 2,46 (m): H'₃ ; ~2,59 (m): H₈ 2,61 (s): 6-OMe; 3,07 (m): H₄; 3,12 (ql): H₁₀; 3,18 (dd): H'₂; 3,54(m): H'₅; 3,57 (s): H₁₁; 3,6÷3,8: CH₂NC; 3,85 (q):H₂; 4,24

45



(d): H₅; 4,29 (d):H₁; ~4,35 (m): CH₂NC; 4,93(dd): H₁₃; 7,21(dd): H₆; 8,04 (dd):H₇ aromatic; 8,11 (s): H₂;

50



8,38 (dd): H₅.

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((4-(1H-imidazo(4,5-b)piridin-3-il)butil)imino))eritromicină.

55

Se adaugă 708 mg 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 intr-o soluție conținând 953 mg (1H-imidazo-(4,5-b)piridin)-3-butanamină, 2,82 cm³ acetonitril și 0,28 cm³ apă. Amestecul de reacție se încălzește la 55°C. Se menține

MD 1233 C2

10

la această temperatură timp de 44 h și se adaugă 0,5 cm³ acetonitril. Se continuă încălzirea 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 apoasă 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 cm³ metanol. Se menține amestecul de reacție la temperatura ambiantă timp de 24 h și se evaporă la sec. Se obțin 656 mg dintr-un produs care este cromatografiat pe silice utilizând ca eluent amestecul CH₂Cl₂-MeOH-NH₃ (94-6-0,4). Se obține produsul brut care este purificat prin cromatografie pe silice utilizând ca eluent amestecul CHCl₃-MeOH-NH₄OH (94-6-0,4). După dizolvarea rezidului într-un amestec acetat de etil-eter izopropilic, filtrare și evaporare la sec, se obține produsul dorit.

10

P.t.=203°C

$\alpha_D^{20}=+17,6^\circ\text{C}$; c=1% CHCl₃

RMN CDCl₃ ppm

0,81 (t): CH₃-CH₂; 1,00 (d) - 1,17 (d) - 1,25 (d) - 1,31 (d) - 1,38 (d):CH₃-CH; 1,35 (s)-1,47 (s):6 și 12-CH₃; 1,68 (m) și 1,93 (m): grupele CH₂ centrale ale catenei; 2,27(s): N(CH₃)₂; 2,61(s): 6-OCH₃; 2,45 (m): H'₃; ~2,60 (m parțial mascat): H₃; 3,07 (m): H₄;~3,15 (ql): H₁₀; 3,18 (dd): H'₂; 3,56(s): H₁₁ 3,53 (m): H'₅; 3,6÷3,8 (m): CO-N-CH₂; 3,87 (q):H₂; ~4,25 (m):CH₂-N-C=; 4,24 (d):H₅; 4,28 (d): H'₁; 4,91 (dd): H₁₃; 7,21(dd, J= 5 și 8): H₆; 7,80 (dd, J=8 și 1,5): H₇ aromatic; 8,56 (dd, J=5 și 1,5): H₅; 8,15 (s): H₂+CH₂Cl₂.

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

20

Etapa a:

La o soluție de 5,95 g 4-azabenzimidazol și 15,5 g N-4 brombutilftalimidă in 30 cm³ 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.

25

Etapa b1: 3-H-imidazo(4,5-b)piridin-butanamină (materie primă in 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 cm³ etanol și 20 cm³ hidrazină. Se lasă să se răcească la temperatura ambiantă. Se filtrează, se spală și se evaporă la sec. Se obțin 18,87 g produs.

30

RMN CDCl₃-250 MHz

1,52(m)-2,00(m): 2 CH₂ centrali; 1,63 (s larg):2H mobili;2,76 (t): CH₂-CH₂-NH₂; 4,33 (t): =C-N- CH₂- CH₂;

35



7,24 (dd, J=8 și 5): H₆; 8,08 (dd,J=8 și 1,5): H₇; 8,40 (dd,J=5 și 1,5): H₅; 8,08 (s): H₂.

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

Se încălzește la reflux timp de 21 h un amestec de 32 g produs (B) din prepararea 3,640 cm³ etanol și 24,8 cm³ hidrazină. Se lasă să se răcească la temperatura ambiantă. Se filtrează, se spală cu etanol și se evaporă sub presiune redusă. Se reia in clorură de metilen, se filtrează, se spală și se evaporă la sec. Se obțin 19,5 g produs.

40

RMN CDCl₃

1,45(m)-1,96(m):2 CH₂ centrali; 2,74(t): CH₂-NH₂;~1,45 (m): mobil; 4,23 (t): C-N-CH₂-CH₂; 7,24(dd, J=8 și

45



5): H₆; 7,75 (dd, J=8 și 1,5): H₇; 8,58 (dd,J=5 și 1,5): H₅; 8,13 (s): H₂+EtOH.

50

Procedand ca in exemplul anterior, utilizand aminele corespunzătoare se prepară următoarele produse:

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

P.t.=176-178°C.

55

$\alpha_D^{20}=+17^\circ\text{C}$; c=0,9% in 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

MD 1233 C2

11

P.t.=208-210°C.

$\alpha_D=+17^\circ\text{C}$; c=1% in CHCl_3

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

5 $\alpha_D=+19^\circ\text{C}$; c=1% in CHCl_3

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

$\alpha_D=+16^\circ\text{C}$; c=1% in CHCl_3 .

10 **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

$\alpha_D=+15,8^\circ\text{C}$; c=1% in CHCl_3

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.

15 $\alpha_D=+25^\circ\text{C}$; c=1% in CHCl_3

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.

$\alpha_D=+18^\circ\text{C}$; c=1% in CHCl_3

20 **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.

$\alpha_D=+17^\circ\text{C}$; c=0,9% in CHCl_3

25 **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.

$\alpha_D=+12^\circ\text{C}$; c=1% in CHCl_3

30 **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 CHCl_3 +8% MeOH la 8% NH_4OH

35 **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((5-(1H-benzimidazol-1-il)pentil)butil)imino)) eritromicină

Preparat pornind de la 2-(4-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.

40 **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

$\alpha_D=20\%$; c=1% CHCl_3

45 **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.=196-197°C.

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.

50 **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

55 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-

MD 1233 C2

12

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*

5 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.

10 **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*

15 **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-clorfenil) 1H-imidazol-1-il)butil)imino)) eritromicină*

20 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-clorfenil) 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 aceticil în 2'. Se adaugă 60 ml metanol și se menține 16 h sub agitare, se evaporă solventul, se cromatografiază reziduul pe silice (eluent: CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 95-5-0,4), se concentrează 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

30 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; 4,23 (d): H₅ ; 4,28 (d): H'₁; 4,93 (dd): H₁₃; 7,26 (d):

||
O

35 H₅ imidazol; 7,50 (d): H₂ imidazol; 7,32-7,70: aromatici; 3,51: OH.

Prepararea 4-(4-clorfenil) 1H-imidazol 1-butanaminei utilizate ca materie primă în exemplul 29

Etapa A: 4-(4-clorfenil) 1H-imidazol.

40 Se mențin la reflux timp de 1 h 23,34 g π -bromo 4-cloracetofenonă 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-clorfenil) 1H-imidazol 1-il)1H-izoindol-1,3(2H)-dionă.

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

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

50 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-CH₂;

|
C=

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

55 **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

MD 1233 C2

13

din exemplul 1C din EP 0 596 802) in 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 in 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): H₁₁; 3,66(m)-3,74(m): CH₂NC; 3,85 (q): H₂; 3,95 (s): Φ-OMe; 3,99 (q1): CH₂-N-C=; 4,24 (d): H₅;

||
O

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 in exemplul 30.

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

Se încălzesc la reflux 9,36 g 2'-bromo-2'-metoxi-acetofenonă in 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 diclorometan, 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 in etapa A a preparării din exemplul 1 utilizând 6 g produs obținut in etapa A, 1,99 g hidrură de sodiu și 9,93 g N-4-brombutilftalimidă. Se obțin 6,15 g produs.

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

Se procedează ca in etapa B a preparării din exemplul 1 utilizand 5,65 g produs obținut ca in etapa B de mai sus și 1,45 ml hidrat de hidrazină in 75 ml etanol. Se obțin 3,8 g produs brut care se dizolvă in 4 ml tetrahidrofuran, apoi se adaugă 1,87 g acid fumaric in soluție in 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): Φ-OMe; 3,97 (t): CH₂N-C; 6,94

||
O

(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-fluorfenil) 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 0 596 802) in 9 ml de acetonitril și 2,8 g 4-(4-(4-fluorfenil) 1H-imidazol-1-il)butanamină. Se lasă să se răcească la temperatura ambiantă, se toarnă in apă, se extrage cu acetat de etil, se spală cu apă, se usucă, se evaporă solventul și se obțin 5,2 g produs acetilat in 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: fluorfenil; 7,21 (d): H₅ imidazol; 7,49: H₂ imidazol.

||
O

||
O

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

Etapa A: 4-(4-fluorfenil) 1H-imidazol.

Se încălzesc 2 h la reflux 10,85 g bromură de 4-fluorfenacil in 60 ml formamidă, se lasă să se răcească la temperatura camerei, se acidifică până la pH 2 cu o soluție de acid clorhidric N, se filtrează, se

MD 1233 C2

14

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.

5 Etapa B: 2-(4-(4-(4-fluorfenil)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 hidruură de sodiu și 11,80 g N-4-brombutilftalimidă. Se obțin 7,53 g produs.

P.t.=138-140°C.

10 Etapa C: 4-(4-fluorfenil) 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

15 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-;
||
O

7,49 (s): H₂ imidazol; 7,15 (s):H₅ imidazol.

20 **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 EP 0 596 802) în 4 ml de acetoneitril 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

30 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-brompropil)ftalimidei.

Se încălzesc la reflux timp de 44 h 13,4 g N-brompropilftalimidă 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.

35 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-brompropilftalimidei în 200 ml tetrahidrofuran. Se răcește la -50°C, se adaugă 2,72 g terbutilat de potasiu, se lasă să crească lent 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.

40 Etapa C: 2-(4-(7-metoxi 4-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 h sub 600 mbari. Se filtrează, se evaporă solventul și se obțin 3,48 g produs.

45 Etapa D: 7-metoxichinolein 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

50 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

55 Se încălzesc la 60°C timp de 5 h 705 mg materie primă din exemplul 29 (obținut conform indicațiilor din exemplul 1C din EP 0 596 802) în 3 ml de acetoneitril 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

MD 1233 C2

15

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

5 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;

||

||

O

O

10 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 in exemplul 33.

Etapa A: 2-aminocarbonil piridină.

15 Se adaugă prin picurare 50 ml dintr-o soluție de diazometan (0,4 M/L) 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 in 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.

20 P.t.=105°C.

Etapa B: 2-piridin carbotioamidă.

25 Se adaugă incet 43 g pentasulfură de fosfor la 46,8 g amidă obținută in etapa A in 700 ml tetrahidrofuran. Se agită timp de 4 h la temperatura ambiantă, se toarnă in apă, se extrage cu eter, se usucă și se evaporă solventul sub presiune redusă. In 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.

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

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

35 Se adaugă incet 40 ml metanol intr-un amestec conținând 9,3 g ester preparat in etapa C și 4,1 g borohidruură de sodiu in 100 ml tetrahidrofuran și se încălzește 2 h la reflux. Se lasă să se răcescă la temperatura ambiantă, se toarnă in 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 carboxaldehidă.

40 Se încălzesc 2 h la reflux 5,8 g produs obținut in etapa D in 60 ml toluen in 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.

40 Se procedează ca in etapa A de la prepararea 32 utilizand 5,70 g din aldehida preparată ca in 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.

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

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

50 Se procedează ca in etapa C de la prepararea 32 utilizand 5,45 g produs preparat in etapa G de mai sus și 1,6 ml hidrat de hidrazină și încălzind 6 h la reflux. Se evaporă solventul, se reia in 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

55 1,50 (m)-1,82(m): CH₂ centrali; 2,76 (t)-2,85 (t): CH₂-C= și CH₂-NH₂; 7,85(s):H₅ tiazol; 7,31 (m): H'₅; 7,78 (dt): H'₄; 8,18 (dt): H'₅; 8,61 (ddd): H'₆; 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

MD 1233 C2

16

5 exemplul 1C din EP 0 596 802) in 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.

10 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):H'₃; 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.

15 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 hidrură de sodiu și 633 mg N-4-brombutilftalimidă. Se obțin 277 mg produs.

P.t.=150-152°C.

20 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

25 1,49(m)-1,89(m): CH₂ centrali; 2,75(t): CH₂-CH₂-N; 4,01(t): =C-N-CH₂-CH₂; 7,29(d,J=1)-7,55(d,J=1): H₂



și H₅;7,30 (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.

30 **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

35 Se încălzește la 75°C timp de 8 h 1 g materie primă din exemplul 29 (obținut conform indicațiilor din exemplul 1C din EP 0 596 802) 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

40 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;



45 ~4,25: H'₁,H₅ și CH₂NC; 4,91(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 utilizate ca materie primă în exemplul 35.

50 Etapa A: 2-(4-(3-(3-piridinil) 1H-1,2,4-triazol-1-il) butil 1H-izoindol 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-brombutilftalimidă. Se obțin 2,4 mg produs.

P.t.=150-152°C.

55 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-

MD 1233 C2

17

192°C. wittig
 RMN (CDCl₃) ppm
 1,50(m)-2,01(m):CH₂ centrali; 2,76(t):NH₂-CH₂-; 4,24:=N-N-CH₂; 7,37(ddd): H₅; 8,35 (dt):H₄; 8,63(dd): H₆; 9,32(dd): H₂; 8,12(s): =CH triazol.

5

Procedand în mod similar și utilizand 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.

10

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.

15

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.

20

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.

25

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.

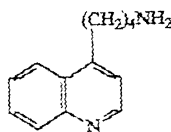
30

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.

35

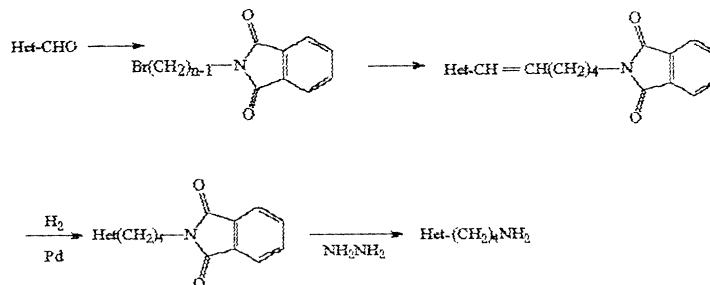
Aminele utilizate ca materii prime sunt preparate după următoarele metode:

A - Cand catena este legată de un carbon de exemplu



40

se poate pleca de la aldehydele corespunzătoare:



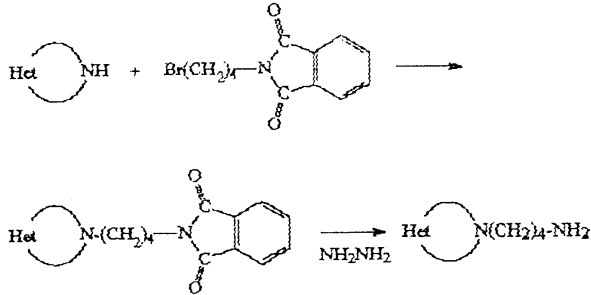
MD 1233 C2

18

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:

5



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.

10

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

Exemple de compoziții farmaceutice.

Se prepară compuşii conținând:

15

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

20

Produs din exemplul 3.....150 mg

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

Excipient conținând: amidon, talc, stearat de magneziu.

Studiu farmacologic al produselor invenției

25

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 crescând din produsul de studiu, apoi fiecare tub este însămânțat cu o sușă bacteriană. După o incubație 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:

30

În plus, produsele din exemplele 1, 2 și 3 au prezentat o activitate interesantă asupra sușelor bacteriene gramnegative următoare: *Haemophilus Influenzae* 351HT3, 351CB12, 351CA1 și 351GR6.

35

MD 1233 C2

19

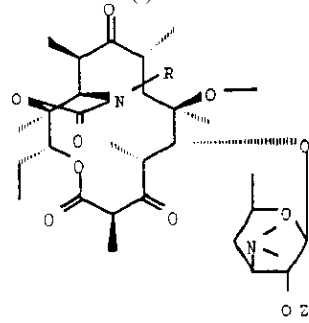
Sușe bacteriene GRAM⁺

Produce	Ex.1	Ex. 2	Ex.3	Ex.29	Ex.31	Ex.32	Ex .34	Ex.35
<i>Staphylococcus aureus</i> 011UC4	0,04	0,04	0,08	0,04	0,04	0,08	0,04	0,08
<i>Staphylococcus aureus</i> 011G025I	0,08	0,15	0,15	0,15	0,08	0,15	0,08	0,6
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 012G011I	0,08	0,04	0,15	0,04	0,4	0,08	0,04	-
<i>Streptococcus pyogenes</i> grupa A 02A1UC1	0,04	≤0,02	0,04	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02
<i>Streptococcus agalactiae</i> grupa B 02B1HT1	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02
<i>Streptococcus faecalis</i> grupa D 02D2UC1	0,04	≤0,02	0,04	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02
<i>Streptococcus faecium</i> grupa D 02D3HT1	≤0,02	≤0,02	0,04	≤0,02	≤0,02	≤0,02	0,03	≤0,02
<i>Streptococcus sp.</i> grupa G 02G0GR5	0,04	≤0,02	0,04	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02
<i>Streptococcus mitis</i> 02mitCB1	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02
<i>Streptococcus mitis</i> 02mitGR16I	≤0,02	0,15	0,04	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02
<i>Streptococcus agalactiae</i> grupa B 02B1SJ1	0,08	0,08	0,04	-	0,08	0,04	0,04	0,08
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 030SJ5	0,04	0,04	0,15	0,04	0,15	0,15	≤0,02	≤0,02

5

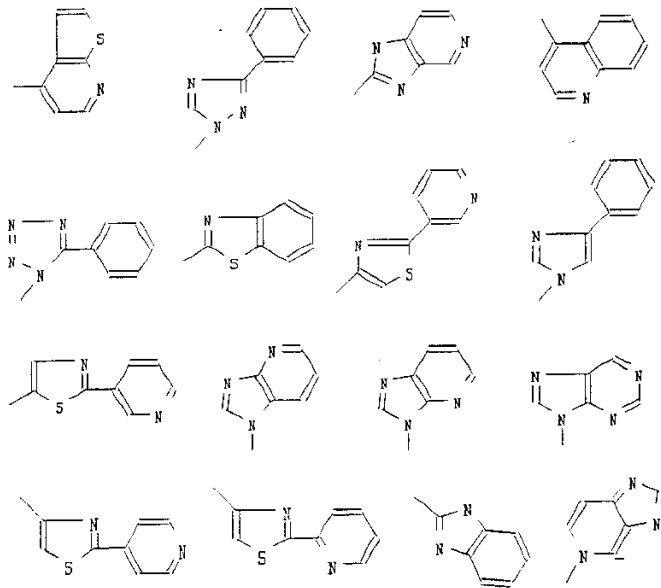
(57) Revendicări:

1. Derivați de eritromicină cu formula (I):



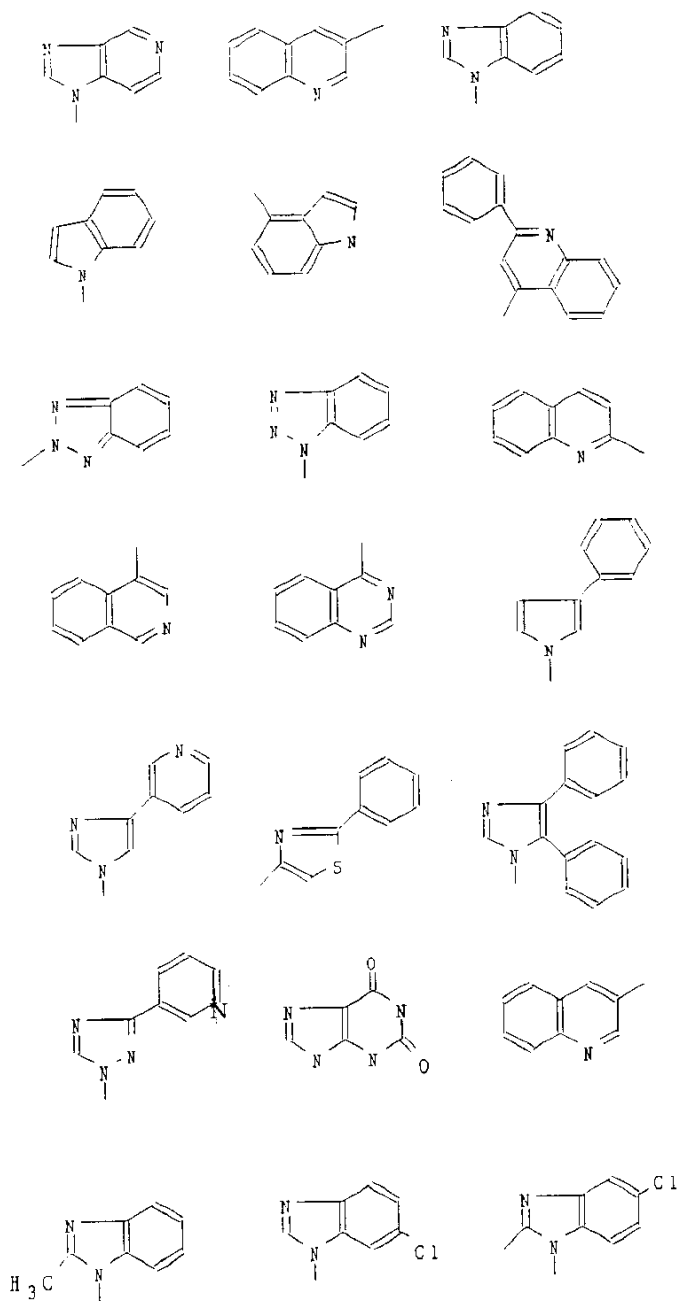
in care R este un radical $-(CH_2)_nAr$, unde n este 3,4 sau 5 și Ar reprezintă un radical heterociclic, ce poate fi substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați dintre:

10

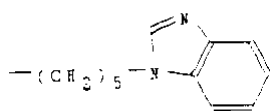


MD 1233 C2

21



sau R reprezintă un radical

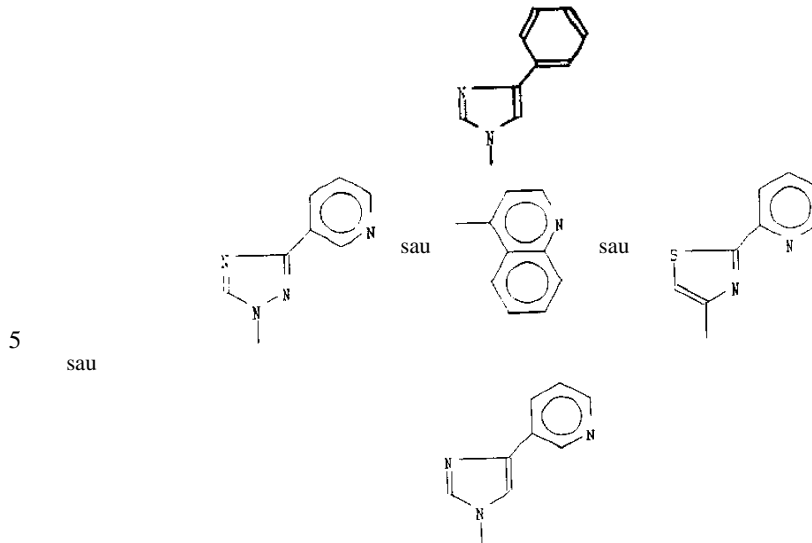


MD 1233 C2

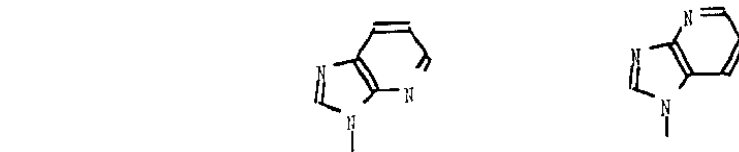
22

în care Z reprezintă un atom de hidrogen, restul unui acid, sau sărurile lor de adiție cu acizi.

2. Derivați de eritromicină, conform revendicării 1, în care Z reprezintă un atom de hidrogen, n este 4, Ar este radicalul



eventual substituiți,
R este un radical



3. Derivați de eritromicină, conform revendicării 1, care sunt reprezentați de compușii următori:
- 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-(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,
- 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-(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,
- 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-(4-(4-fluorfenil)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,
- 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-(3-(3-piridinil)1H-1,2,4-triazol-1-il)butil)imino))eritromicină.

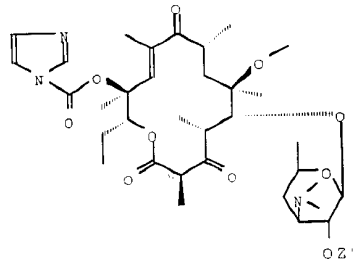
4. Derivat de eritromicină, conform revendicărilor 1 și 3, care este reprezentat prin următorul compus:

- 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-(4-(3-piridinil)1H-imidazol-1-il)butil)imino))eritromicină.

5. Procedeu de preparare a derivaților de eritromicină, în care compusul cu formula (II):

MD 1233 C2

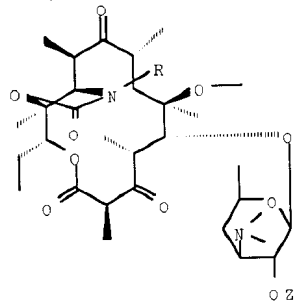
23



Z' reprezentand un rest de acid,
este supus acțiunii unui compus cu formula (III):



5 pentru a obține compusul cu formula (I_A):



în care R și Z' își păstrează semnificația,
apoi compusul cu formula (I_A) este supus acțiunii unui agent de eliberare a funcțiunii hidroxil
din 2' și/sau acțiunii unui acid pentru a forma o sare.

10 6. Procedeu de preparare a derivaților de eritromicină, conform revendicării 5, în care
compusul cu formula (III) este selectat dintre următoarele amine:

- 4-fenil-1H-imidazol 1-butanamină,
- 3H-imidazo(4,5-b)-piridin 3-butanamină,
- 1H-imidazo(4,5-b)-piridin 3-butanamină,
- 15 2-fenil-4-chinolinbutanamină,
- 1H-benzotriazol 1-butanamină,
- 2H-benzotriazol 2-butanamină,
- 1-metil 1H-imidazo(4,5-c)-piridin 2-butanamină,
- 3-metil 3H-imidazo(4,5-c)-piridin 2-butanamină,
- 20 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,
- 25 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,
- 30 3-chinolein butanamină,
- 2-chinolein butanamină,
- 5H-imidazo[4,5-c]-piridin 5-butanamină,
- 1-metil 1H-benzimidazol 2-butanamină,
- 6-cloro 1H-benzimidazol 2-butanamină,
- 2-metil 1H- benzimidazol 2-butanamină,
- 35 4-(4-clorfenil) 1H-imidazol 1-butanamină,
- 2-(3-piridinil)tiazol 5-butanamină,
- 7-metoxichinolein 4-butanamină,
- 4-(4-fluorfenil) 1H-imidazol 1-butanamină,

MD 1233 C2

24

- 5 4-(2-metoxifenil) 1H-imidazol 1-butanamină,
3-(3-piridinil) 1H 1,2,4-triazol 1-butanamină,
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,
10 4,5-difenil 1H-imidazol 1-butanamină,
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-dioxo 7H-purin 7-butanamină,
2-(4-piridinil) tiazol 4-butanamină,
15 1H-indol 1-butanamină,
2-(3-piridinil) tiazol 4-butanamină,
și sărurile lor de adiție.
7. Compoziție farmaceutică, conținând derivați de eritromicină cu formula (I), sau sărurile lor de adiție, în asociere cu acizi acceptabili farmaceutic.
- 20

(56) Referințe bibliografice:

1. EP 0 596 802 A
2. J. Med. Chem.,1982, vol. 25, p. 947
3. Tetrahedron Letters, 1991,vol. 32, nr. 14, p.1699–1702
4. J. Org. Chem., 1989, vol.54, nr.18, p. 4298-4301

Șef direcție:	JOVMIR Tudor
Examinator:	EGOROV Tamara
Redactor:	CANȚER Svetlana