



УКРАЇНА

(19) UA (11) 51618 (13) C2

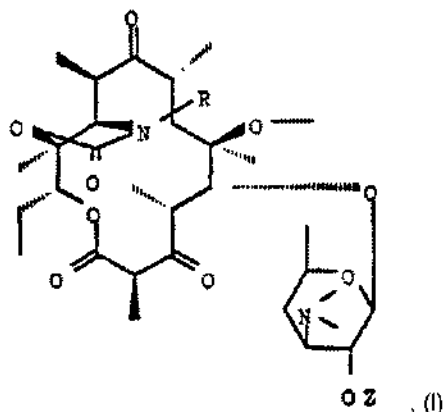
(51) 6 C07H17/08, A61K31/7048

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ПОХІДНІ ЕРИТРОМІЦИНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОС-  
НОВІ ТА АМІНИ ЯК ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ

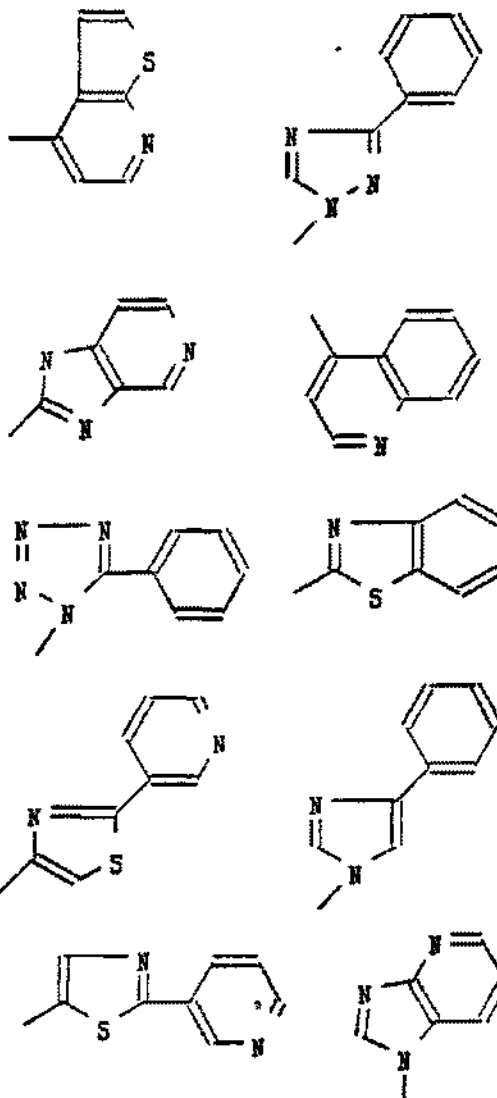
1

2

- (21) 96104110  
(22) 02 05 1995  
(24) 16 12 2002  
(86) PCT/FR95/00565, 02 05 1995  
(31) 94/05368  
(32) 03 05 1994  
(33) FR  
(46) 16 12 2002, Бюл. № 12, 2002 р.  
(72) Агурідає Константін, FR, Шанто Жан-Франсуа,  
FR, Дені Алексіє, FR, Гуєн Дамбрієр Солянж,  
FR, Ле Мартре Оділь, FR  
(73) ХЬОХСТ МАРІОН РУССЕЛЬ, FR  
(56) FR 2692579 A, 1993  
EP 0487411 A, 1992  
SU 682134, 1979  
(57) 1 Производные эритромицина формулы (I)



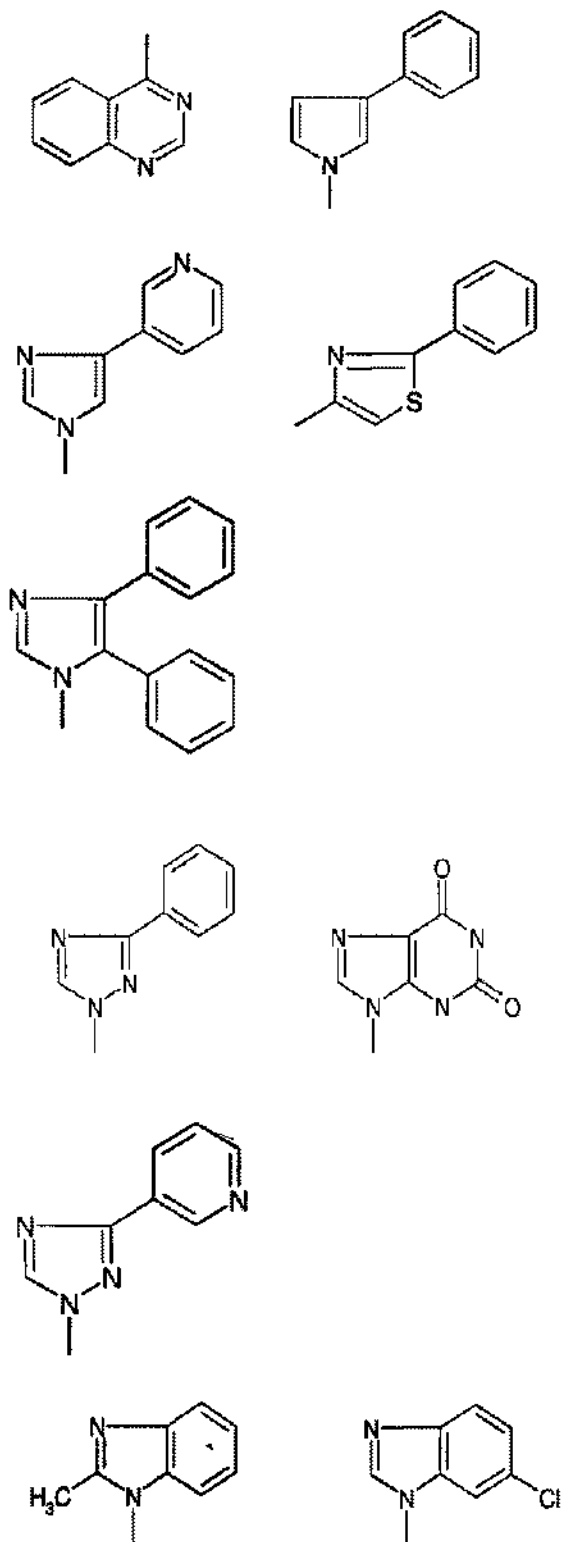
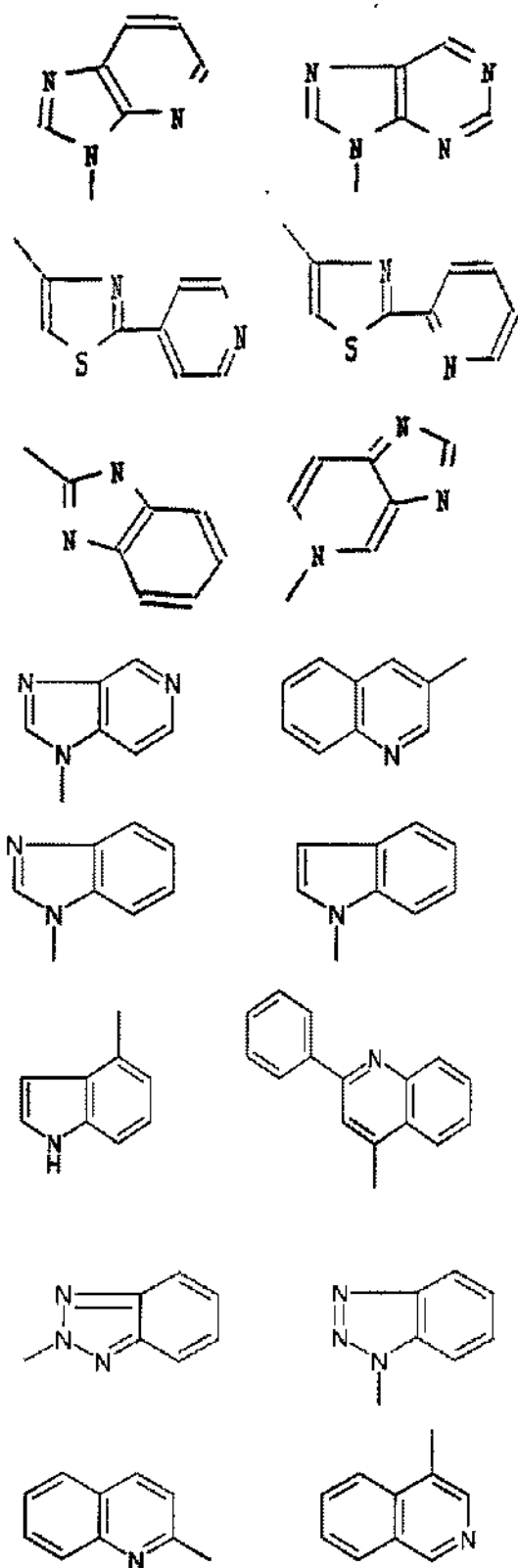
в которой R представляет радикал  $-(CH_2)_n - Ar$ , в котором n представляет число 3, 4 или 5 и Ar представляет гетероциклический радикал, несущий, в случае необходимости, один или несколько заместителей, представляющих собой  $C_1 - C_6$  алкил,  $C_1 - C_6$  алкокси, трифторметокси или галоген, и выбираемый в группе радикалов



(13) C2

(11) 51618

(19) UA

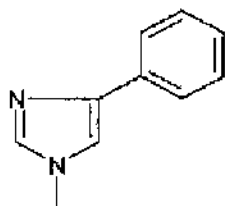


и Z представляет атом водорода или остаток кислоты, а также их соли присоединения с кислотами

2 Соединения формулы (I) по пункту 1, в которых Z представляет атом водорода

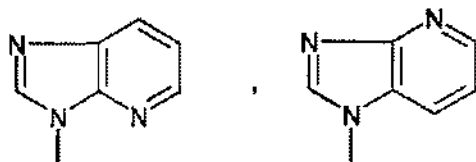
3 Соединения формулы (I) по п. 1 или 2, в которых n представляет число 4

4 Соединения формулы (I) по любому из пп. 1, 2 или 3, в которых Ag представляет радикал



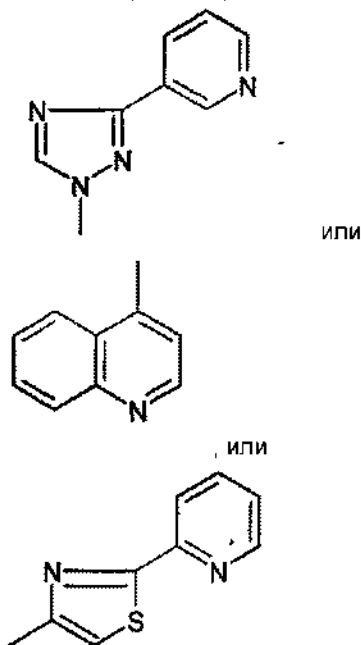
в случае необходимости замещенный

5 Соединения формулы (I) по любому из пп. 1, 2 или 3, в которых Ag представляет радикал



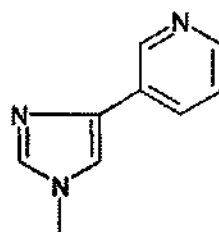
в случае необходимости замещенный

6 Соединения формулы (I) по любому из пп. 1, 2 или 3, в которых Ag представляет радикал



в случае необходимости замещенный

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



в случае необходимости замещенный

8 Соединения формулы (I) по п. 1, представляющие собой следующие соединения

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

9 Соединение формулы (I) по пункту 1, представляющее собой

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

10 Соединения формулы (I) по любому из пунктов 1-7 или их соли присоединения с фармацевтиче-

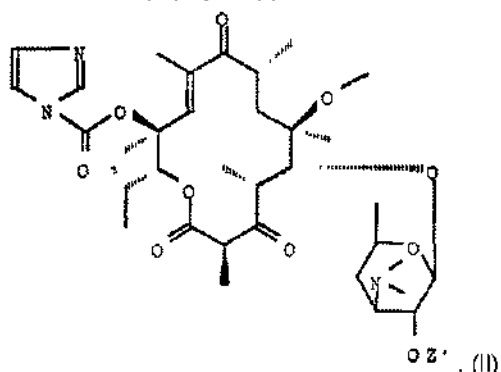
ски приемлемыми кислотами в качестве лекарственного средства

11 Соединения формулы (I) по пункту 8 или их соли присоединения с фармацевтически приемлемыми кислотами в качестве лекарственного средства

12 Соединение формулы (I) по пункту 9 или его соль присоединения с фармацевтически приемлемыми кислотами в качестве лекарственного средства

13 Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве действующего начала, по меньшей мере, одно производное эритромицина по любому из пунктов 1-9

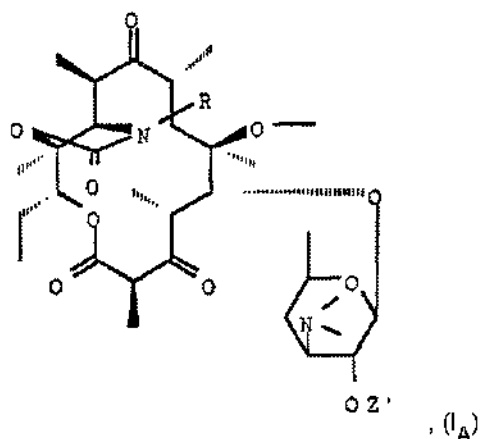
14 Способ получения соединений формулы (I), определенных в пункте 1, отличающийся тем, что соединение формулы (II)



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



в которой R имеет определенное в пункте 1 значение, с получением соединения формулы (I<sub>A</sub>)



в которой R и Z' имеют указанное выше значение, затем в случае необходимости, соединение формулы (I<sub>A</sub>) подвергают действию агента снимающего

го защиту с гидроксипла в положении 2' и/или, в случае необходимости, действию кислоты с получением соли

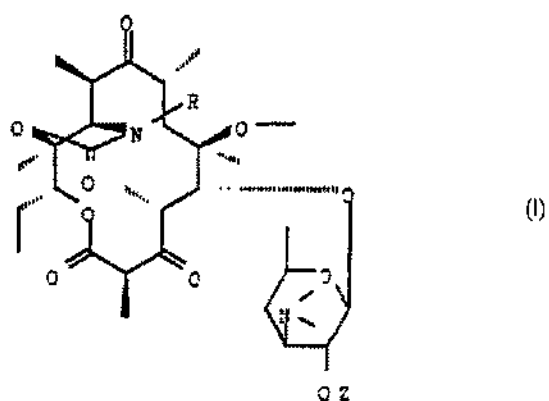
15 Амины формулы RNH<sub>2</sub> (III), в которой R имеет значение, указанное в пункте 1, в качестве промежуточных соединений синтеза, описанного в пункте 14

16 Амины формулы (III) по пункту 15, которые представляют собой

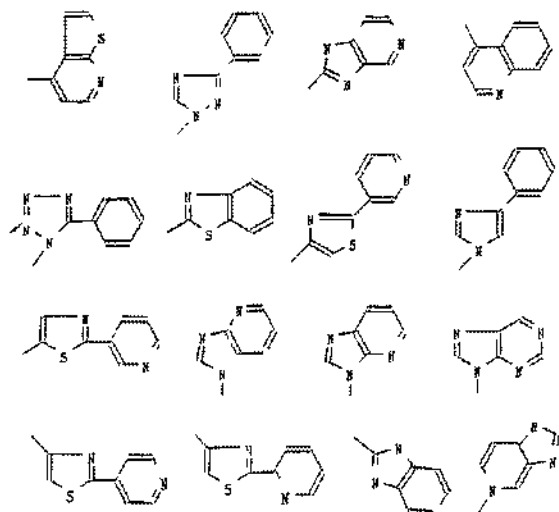
4-фенил-1H-имидазол-1-бутанамин,  
3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-бутанамин,  
1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-бутанамин,  
2-фенил-4-хинолинбутанамин,  
1H-бензотриазол-1-бутанамин,  
2H-бензотриазол-2-бутанамин,  
1-метил-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-бутанамин,  
3-метил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-бутанамин,  
5-хлор-1H-бензоимидазол-1-бутанамин,  
7-метоксихинолин-4-бутанамин,  
1H-имидазо[4,5-c]пиридин-1-бутанамин,  
9H-пурин-9-бутанамин,  
1-метил-1H-индол-4-бутанамин,  
3-фенил-1H-1,2,4-триазол-1-бутанамин(хлоргидрат),  
5-фенил-1H-тетразол-1-бутанамин(хлоргидрат),  
2-бензотиазолбутанамин,  
тиено[2,3-b]пиридин-4-ил-бутанамин,  
5,6-диметил-1H-бензимидазол-1-бутанамин,  
3-хинолинбутанамин,  
2-хинолинбутанамин,  
5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-бутанамин,  
1-метил-1H-бензимидазол-2-бутанамин,  
6-хлор-1H-бензимидазол-2-бутанамин,  
2-метил-1H-бензимидазол-2-бутанамин,  
4-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-1-бутанамин,  
2-(3-пиридирил)тиазол-5-бутанамин,  
4-(4-фторфенил)-1H-имидазол-1-бутанамин,  
4-(2-метоксифенил)-1H-имидазол-1-бутанамин,  
3-(3-пиридирил)-1H-1,2,4-триазол-1-бутанамин,  
4-(3-пиридирил)-1H-имидазол-1-бутанамин,  
2-(2-пиридирил)тиазол-4-бутанамин,  
2-фенилтиазол-4-бутанамин,  
4-(4-метоксифенил)-1H-имидазол-1-бутанамин,  
изохинолин-4-бутанамин,  
хиназолин-4-бутанамин,  
4,5-дифенил-1H-имидазол-1-бутанамин,  
4-(3-метоксифенил)-1H-имидазол-1-бутанамин,  
4-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-1-бутанамин,  
1,2,3,6-тетрагидро-1,3-диметил-2,6-диоксо-7H-пурин-7-бутанамин,  
2-(4-пиридирил)тиазол-4-бутанамин,  
1H-индол-1-бутанамин,  
2-(3-пиридирил)тиазол-4-бутанамин,  
а также их соли присоединения с кислотами

Изобретение относится к новым производным эритромицина, к способу их получения и к их применению в качестве медикаментов

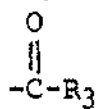
Изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (I)



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



мянутыми выше заместителями, и радикалом



, где  $\text{R}_3$  означает радикал алкил, содержащий до 12 атомов углерода, или радикал арил, карбоциклический или гетероциклический, в случае необходимости замещенный

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

Радикал арил предпочтительно представляет собой радикал фенила или нафтила,

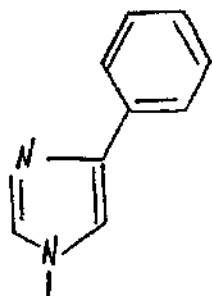
- радикал алкил, алкенил или алкинил представляет предпочтительно радикал метил, этил, пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, трет-бутил, децил или додецил, винил, аллил, этинил, пропинил, пропаргил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил,

- галоген представляет предпочтительно фтор, хлор, или бром,

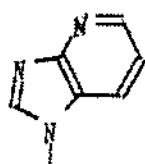
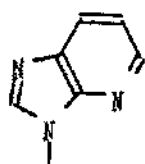
- радикал алкил, замещенный атом галогена, предпочтительно означает радикал  $\text{CHCl}_2$ ,  $\text{CHBr}_2$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CCl}_3$ ,  $\text{CBr}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ , остаток карбоновой кислоты представляет предпочтительно остаток ацетила, пропионила, бутирила, изобутирила, *n*-валерила, изовалерила, трет-валерила и пивалила

Изобретение касается особенно соединений формулы (I), в которой Z представляет собой атом водорода, и соединений формулы (I), в которой  $\bar{n}$  равно числу 4

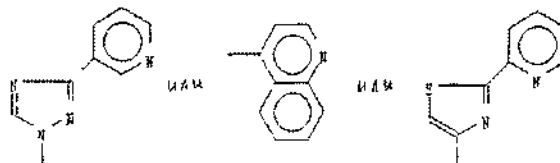
Более конкретно изобретение касается соединений формулы (I), в которой  $\text{Ar}$  представляет радикал



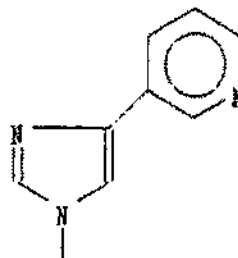
в случае необходимости замещенный, а также соединений формулы (I), в которых R представляет радикал



в случае необходимости замещенный, а также соединений формулы (I), в которых  $\text{Ar}$  представляет радикал



в случае необходимости замещенный, и особенно соединений формулы (I), в которых  $\text{Ar}$  представляет радикал



в случае необходимости замещенный

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

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

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

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

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

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

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

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

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-

3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 8-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(2-(2-пиридинил) 4-тиазолил) бутил) имино)) эритромицин,

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 8-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(3-(3-пиридинил) 1Н-1,2,4-триазол-1-ил) бутил) имино)) эритромицин,

особенно

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 8-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(4-(3-пиридинил) 1Н-имидазол-1-ил) бутил) имино)) эритромицин

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

Соединения согласно изобретению можно, следовательно, использовать в качестве медикаментов при лечении инфекций чувствительными микробами, в частности, стафилококковых инфекций, таких как стафилококковый сепсис, злокачественные стафилококки лица или кожи, пиодермита, септические или гнойные раны, фурункулы, карбункулы, флегмоны, рожистые воспаления и утри, таких стафилококковых заболеваний, как первичные острые или полегриппозные ангины, бронхопневмония, гнойные легочные, и стрептококковых инфекций, таких как острые ангины, отиты, синуситы, скарлатина, пневмококковых, таких как пневмония, бронхит, бруцеллез, дифтерия, и гонококковых инфекций

Соединения настоящего изобретения являются также активными против инфекций, вызванных микробами *Haemophilus influenzae*, *Rickettsias*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*, *Zegionella*, *Ureplasma*, *Toxoplasma* или микробами типа *Mycobacterium*, *Zisteria*, *Mthningocoques* и *Campylobacter*. Настоящее изобретение касается также использования в качестве лекарственных средств, в частности, в качестве антибиотиков, соединений формулы (I), определенных выше, а также их солей присоединения с фармацевтически приемлемыми

минеральными или органическими кислотами

В частности, изобретение касается использования в качестве лекарственных средств, в частности, антибиотиков, предпочтительных соединений формулы (I), определенной выше, а именно соединений примеров 1,2,3 и 29-35, а также их фармацевтически приемлемых солей

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

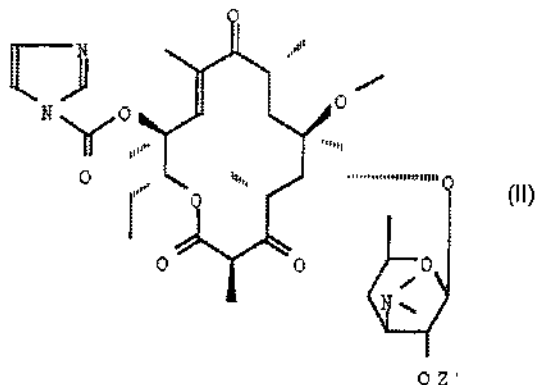
Эти композиции можно вводить оральным, ректальным, парентеральным путем или наносить локально на кожу и на слизистые оболочки, но предпочтительным методом введения является оральный путь

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

Эти композиции могут также выпускаться в форме порошка, годного для растворения по мере необходимости в соответствующем растворителе, например, в апиrogenной стерильной воде

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

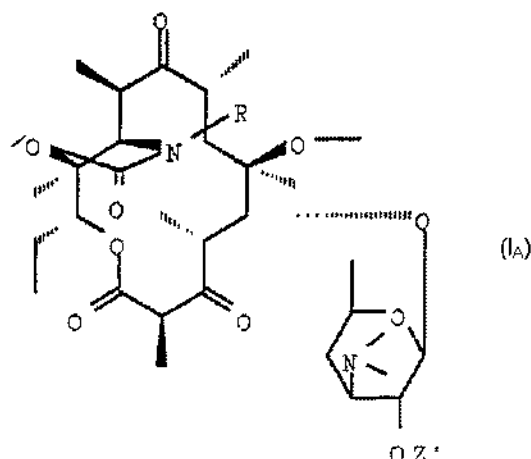
Изобретение касается также способа получения соединений формулы (I), заключающегося в том, что соединение формулы (II)



в котором и представляет остаток кислоты, подвергают взаимодействию с соединением формулы (III)

$RNH_2$  (III)

в которой R определен выше, с получением соединения формулы (I<sub>A</sub>)



в которых R и Z' имеют указанное выше значение, затем полученное соединение формулы (1A), в случае необходимости, подвергают действию агента высвобождения функции гидроксипла в положении 2' и/или, в случае необходимости, действию кислоты для образования соли,

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

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

- и солеобразование осуществляют с помощью кислот по классическим методам

Соединения формулы (II), используемые как исходные продукты, описаны и заявлены в европейской заявке на патент O 596 802

Соединения формулы  $RNH_2$  представляют собой в общем известные продукты, однако конкретные соединения, используемые для получения соединений в примерах заявки, являются новыми и сами составляют объект изобретения, и их получение описано ниже

Соединения формулы (III),  $RNH_2$  (III)

можно получать, например, способами, описанными в J Med Chem (1982) том 25 стр 947 и следующие, Tetrahedron Letters том 32, №14, стр 1699-1702, (1991), J Org Chem 54 (18) 4298, 301 (1989), J Org Chem 28 (101) 2589 91 (1963) или патент ФРГ 3 406 416, J Org Chem, 6-895-901 (1941) или Aynth Commun 17 (14) 1741-8 (1987)

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

В частности, изобретение относится к следующим аминам

- 4-фенил-1H-имидазол-1-бутанамин,
- 3H-имидазо(4,5-b)-пиридин-3-бутанамин,
- 1H-имидазо(4,5-b)пиридин-1-бутанамин,
- 2-фенил-4-хинолинбутанамин,
- 1H-бензотриазол-1-бутанамин,
- 2H-бензотриазол-2-бутанамин,
- 1-метил-1H-имидазо(4,5-c)-пиридин-2-бутанамин,
- 3-метил-3H-имидазо(4,5-c)пиридин-2-

бутанамин,

- 5-хлор-1H-бензимидазол-1-бутанамин,
  - 7-метокси-4-хинолинбутанамин,
  - 1H-имидазо(4,5-c) пиридин-1-бутанамин,
  - 9H-пурин-9-бутанамин,
  - 1-метил-1H-индол-4-бутанамин,
  - 3-фенил-1H-1,2,4-триазол-1-бутанамин (хлоргидрат),
  - 5-фенил-1H-тетразол-1-бутанамин (хлоргидрат),
  - 2-бензотиазолбутанамин,
  - 4-(тиено(2,3-c) пиридин-4-ил бутанамин,
  - 5,6-диметил-1H-бензимидазол-1-бутанамин,
  - 3-хинолинбутанамин,
  - 2-хинолинбутанамин,
  - 5-имидазо [4,5-b] пиридин-5-бутанамин,
  - 1-метил-1H-бензимидазол-2-бутанамин,
  - 6-хлор-1H-бензимидазол-2-бутанамин,
  - 2-метил-1H-бензимидазол-2-бутанамин,
  - 4-(4-хлорфенил) 1H-имидазол-1-бутанамин,
  - 2-(3-пиридирил) тиазол-5-бутанамин,
  - 7-метоксихинолин-4-бутанамин,
  - 4-(4-фторфенил) 1H-имидазол-1-бутанамин,
  - 4-(2-метоксифенил) 1H-имидазол-1-бутанамин,
  - 3-(3-пиридирил) 1H-1,2,4-триазол-1-бутанамин,
  - 4-(3-пиридирил) 1H-имидазол-1-бутанамин,
  - 2-(2-пиридирил) тиазол-4-бутанамин,
  - 2-фенилтиазол-4-бутанамин,
  - 4-(4-метоксифенил) 1H-имидазол-1-бутанамин,
  - изохинолин-4-бутанамин,
  - хиназолин-4-бутанамин,
  - 4,5-дифенил-1H-имидазол-1-бутанамин,
  - 4-(3-метоксифенил) 1H-имидазол-1-бутанамин,
  - 4-(4-(трифторметокси) фенил) 1H-имидазол-1-бутанамин,
  - 1,2,3,6-тетрагидро-1H-диметил-2,6-диоксо-7H-пурин-7-бутанамин,
  - 2-(4-пиридирил) тиазол-4-бутанамин,
  - 1H-индол-1-бутанамин,
  - 2-(3-пиридирил) тиазол-4-бутанамин,
  - а также их соли присоединения с кислотами
- Следующие примеры иллюстрируют изобретение

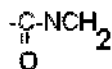
Пример 1 11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-Щ-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(4-фенил-1Н-имидазол-1-ил) бутил) имино)) эритромицин

Нагревают до 83°C смесь 0,705г продукта 2'-ацетат-11-деокси 10,11-дидегидро-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси)-12-О-((1Н-имидазол-1-ил) карбонил) 6-О-метил-3-оксоэритромицина, (полученного как указано в примере 1С европейской заявки на патент EP O 596 802) в 3 мл ацетонитрила, содержащего 10% воды, и 1,08г 4-(4-фенил-1Н-имидазол-1-ил) бутанамина. Поддерживают реакционную смесь при этой температуре в течение 5 часов. Оставляют до возвращения к комнатной температуре, выливают реакционную смесь в раствор кислого фосфата натрия, экстрагируют этилацетатом. Промывают органические фазы водой, сушат их, фильтруют и концентрируют. Получают 1,5г продукта, к которому добавляют 210мл метанола. Поддерживают при перемешивании в течение 16 часов в атмосфере азота при комнатной температуре. Концентрируют и получают 1,4г продукта, который очищают хроматографией на двуокиси кремния, элюант  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  - MeOH -  $\text{NH}_4\text{OH}$  (93-7-0,4). Концентрируют и получают 0,305 г искомого сырого продукта, который перекристаллизовывают из простого изопропилового эфира, промывают, сушат при 50°C при пониженном давлении. Таким образом получают 0,267г искомого продукта с точкой плавления 222°C-231°C.

ЯМР  $\text{CDCl}_3$  ppm

$\alpha_D = +18^\circ (c=0,9 \text{CHCl}_3)$

0,84 (t)  $\text{CH}_3$ - $\text{CH}_2$ , 1,01 (d)-1,17 (d)-1,24 (d)  $\text{CH}_3$ -CH, 1,30 (d)-1,38 (d), 1,34-1,47, 6 и 12-Me, 2,27 (S),  $\text{N}(\text{Me})_2$ , 2,45 (-)  $\text{H}_4$ , 2,61 (m)  $\text{H}_8$ , 2,63 (S) 6-OMe, 3,04 (-),  $\text{H}_4$ , 3,13 (q)  $\text{H}_{10}$ , 3,18 (dd)  $\text{H}'_2$ , 3,53 (-)  $\text{H}'_5$ ,



3,56 (S)  $\text{H}_{11}$ , 3,67 (-), 3,75 (-) 3,87 (q)  $\text{H}_2$ , 3,99 (t)  $\text{CH}_2\text{NC}$ , 4,23 (d)  $\text{H}_5$ , 4,27 (d)  $\text{H}'_1$ , 4,94 (dd)  $\text{H}_{13}$ , 7,26 (S)  $\text{H}'_5$ , 7,5 (S)  $\text{H}'_2$ , 7,20 H в пароположении, 7,35 H в метаположении, 7,76 H в ортоположении

Приготовление 1 4-(4-фенил-1Н-имидазол-1-ил) бутанамин

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

Прикалывают в течение 1 часа 30 минут раствор, содержащий 5,05г 4-фенил-1Н-имидазола в 25см<sup>3</sup> диметилформамида, в смесь 7см<sup>3</sup> диметилформамида и 2,02г гидроксида натрия. Затем вводят 10,86 г И-4-бромбутилфталимида растворенного в 25см<sup>3</sup> диметилформамида. Доводят полученный раствор до 70°C в течение приблизительно 1 часа 30 минут. Оставляют до возвращения к комнатной температуре, концентрируют полученный раствор, поглощают водой, экстрагируют этилацетатом. Промывают органические фазы водой, сушат, фильтруют и концентрируют. Получают 15г продукта, который перекристаллизовывают из этилацетата. Осущают полученный про-

дукт, промывают его этилацетатом и сушат при пониженном давлении при 50°C. Получают 5,5г искомого продукта, с точкой плавления 130-132°C.

ЯМР  $\text{CDCl}_3$  ppm

1,75 (m) (2H)-1,86 (m) (2H)  $\text{CH}_2$  центральные, 3,74 (t), 2H, 4,03 2H, 7,22 (t) 2H  $\text{H}_4$ , 7,26 (m) 1H  $\text{H}_3$ , 7,36 (t) 2H  $\text{H}_3$  и  $\text{H}_5$ , 7,56 (d)  $\text{H}'_5$  около 7,73 (m) 4H, около 7,86 (m)  $\text{H}_2$  и  $\text{H}_6$

Стадия В 4-(4-фенил-1Н-имидазол-1-ил) бутанамин. Поддерживают при флегме в течение 8 часов смесь 3,45г полученного на стадии А продукта, 100мл этанола и 0,97мл гидразингидрата. Концентрируют реакционную смесь, добавляют приблизительно 50мл 2н гидроксида натрия, экстрагируют этилацетатом. Промывают органические фазы при помощи 2н гидроксида натрия, затем хлорида натрия. Сушат, фильтруют и концентрируют. Получают 2,21г искомого продукта. ЯМР  $\text{CDCl}_3$  ppm

1,47 (m) - 1,87 (m)  $\text{CH}_2$  центральные, 2,73 (t), 3,97 - $\text{CH}_2\text{NH}_2$ , 7,20 (d)  $\text{H}'_3$ , 7,50 (d)  $\text{H}'_5$ , 7,37 (t шир) 2H  $\text{H}_3$  и  $\text{H}_5$ , 7,24 (t) 1H  $\text{H}_4$ , 7,77 (m) 2H  $\text{H}_2$  и  $\text{H}_6$

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

Растворяют 708,2мг 2'-ацетат-11-деокси-10,11-дидегидро-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси)-12-О-((1Н-имидазол-1-ил) карбонил) 6-О-метил-3-оксо-эритромицина (полученного как указано в примере 1С европейской заявки на патент EP O 596 802) и 958мг 3Н-имидазо-(4,5-б)пиридин-3-бутанамина в 2,82см<sup>3</sup> ацетонитрила и 0,28см<sup>3</sup> воды. Доводят реакционную смесь до 80°C. Оставляют до возвращения к комнатной температуре и выливают в раствор кислого фосфата натрия. Экстрагируют хлористым метилом и промывают водой. Собирают водные фазы и снова экстрагируют. Сушат, фильтруют, споласкивают и получают 826 мг продукта. Растворяют полученный продукт в 16,5см<sup>3</sup> метанола. Поддерживают реакционный раствор при перемешивании при комнатной температуре в течение 20 часов. Получают 789мг искомого сырого продукта, который очищают хроматографией, элюант смесь хлористого метилена, метанола, раствора аммиака (94-16-0,4). Получают 327мг искомого продукта с точкой плавления 200°C.

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

ЯМР  $\text{CDCl}_3$  400мгц ppm

0,85 (t)  $\text{CH}_3$  -  $\text{CH}_2$ , 1,01 (d)-1,16 (d)-1,25 (d),  $\text{CH}_3$ -CH, 1,30 (d) -1,26 (d), 1,35 и 1,47 6 и 12 Me, около 1,63 и около 1,98 центральные  $\text{CH}_2$  цепи, 2,27 (S)  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , 2,46 (m)  $\text{H}'_3$ , около 2,59 (m)  $\text{H}_8$ , 2,61 (S) 6-OMe, 3,07 (m)  $\text{H}'_3$ , 3,12 (q шир)  $\text{H}_{10}$ , 3,18 (dd)  $\text{H}'_2$ , 3,54 (m)  $\text{H}'_5$ , 3,57 (S)  $\text{H}_{11}$ , 3,6-3,8  $\text{CH}_2\text{NC}$

$\text{O}$ , 3,85 (q)  $\text{H}_2$ , 4,24 (d)  $\text{H}_5$ , 4,29 (d)  $\text{H}'_1$ , около 4,35 (m),  $\text{CH}_2\text{NC}$ , 4,93 (dd)  $\text{H}_{13}$ , 7,21 (dd)  $\text{H}_6$ , 8,04 (dd)  $\text{H}_7$  ароматические, 8,11 (S)  $\text{N}_2$ , 8,38 (dd)  $\text{H}_5$

Пример 3 11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-

3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(1Н-имидазо(4,5-б) пиридин-1-ил)бутил) имино)) эритромицин Добавляют 708мг 2'-ацетат-11-деокси-10,11-дидегидро-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 12-О-((1Н-имидазол-1ил) карбонил) 6-О-метил-3-оксо-эритромицина, (полученного как указано в примере 1С европейской заявки на патент ЕР О 596 802) в раствор, содержащий 953мг 1Н-имидазо(4,5-б) пиридин-1-бутанамина, 2,82см<sup>3</sup> ацетонитрила и 0,28см<sup>3</sup> воды Доводят реакционную смесь до 55°C Поддерживают при этой температуре в течение 44 часов и добавляют 0,5см<sup>3</sup> ацетонитрила Продолжают нагревание при 55°C в течение 20 часов Оставляют до возвращения к комнатной температуре и выливают в насыщенный раствор кислого фосфата натрия Экстрагируют водную фазу хлористым метиленом и промывают водой хлорметиленовую фазу Сушат на сульфате натрия, фильтруют и выпаривают Получают 806 мг продукта, к которому добавляют 16,1см<sup>3</sup> метанола Поддерживают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 24 часов и выпаривают досуха Получают 656мг продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния, элюант смесь CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>3</sub> (94-6-0,4)

Получают сырой целевой продукт, который очищают хроматографией на силикагеле, элюируя смесью CHCl<sub>3</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH (94-6-0,4) После растворения остатка в смеси этилацетат с простым изопропиловым эфиром, фильтрования и выпаривания досуха получают целевой продукт

Т пл =203°C

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

0,81 (t) CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>, 1,00 (d)-1,17 (d)-1,25 (d)-1,31 (d)-1,38 (d) CH<sub>3</sub>-CH, 1,35 (S)-1,47 (S) 6 и 12-CH<sub>3</sub>, 1,68 (m) и 1,93 (m) центральные CH<sub>2</sub> цепи, 2,27 (S) H(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 2,61 (S) 6-ОСН<sub>3</sub>, 2,45 (m), H<sub>3</sub>, около 2,60 (m в замаскированной части) H<sub>8</sub>, 3,07 (m) H<sub>4</sub>, около 3,15 (q шир) H<sub>10</sub>, 3,18 (dd) H'<sub>2</sub>, 3,56 (S) H<sub>11</sub>, 3,53 (m) H'<sub>5</sub>, 3,60-3,80 (m) CO-N-CH<sub>2</sub>, 3,87 (q) H<sub>2</sub>, около 4,25 (m) CH<sub>2</sub>-N-C=, 4,24 (d) H<sub>5</sub>, 4,28 (d) H'<sub>1</sub>, 4,91 (dd) H<sub>13</sub>, 7,21 (dd, J=5 и 8) H<sub>6</sub>, 7,80 (dd, J=8 и 1,5) H<sub>7</sub> ароматические, 8,56 (dd, J=5 и 1,5) H<sub>5</sub>, 8,15 (S) H<sub>2</sub>+CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Приготовление 2 Получение аминов, используемых в качестве исходных продуктов в примерах 2 и 3 3Н-имидазо(4,5-б)пиридин-3-бутанамин и 1Н-имидазо(4,5-б)пиридин-1-бутанамин

Стадия а

В раствор 5,95г 4-азабензимидазола и 15,5г N-4 бромбутилфталимида в 30см<sup>3</sup> диметилформамида добавляют 10,3г карбоната калия Смесь перемешивают 20 часов при комнатной температуре Нерастворенный продукт фильтруют, споласкивают хлористым метиленом Органическую фазу промывают водой, затем сушат на сульфате магния и выпаривают, полученный маслянистый остаток промывают петролейным эфиром, затем изопропиловым эфиром Получают 16,3г сырого продукта, который очищают хроматографией на двуокиси кремния, элюируя смесью хлористого

метиленом с ацетоном, и получают 4,9г продукта (А), т пл =143°C и 3,9г продукта (В), т пл =172°C

Стадия b1

3Н-имидазо(4,5-б) пиридин-3-бутанамин (исходный продукт в примере 2)

Доводят до температуры кипения в течение 19 часов смесь 32,86г продукта (А), полученного выше, 697см<sup>3</sup> этанола и 20см<sup>3</sup> гидразина Оставляют до возвращения к комнатной температуре Фильтруют, споласкивают и выпаривают досуха Поглощают хлористым метиленом, фильтруют, споласкивают и выпаривают досуха Получают 18,87г целевого продукта ЯМР CDCl<sub>3</sub> - 250мгц

1,52 (m) -2,00 (m) 2 CH<sub>2</sub> центральные, 1,63 (S-шир) подвижные 2H, 2,76 (t) CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, 4,33

=C-N-

(t) C=O CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, 7,24 (dd, J=8 и 5) H<sub>6</sub>, 8,08 (dd, J=8 и 1,5) H<sub>7</sub>, 8,40 (dd, J=5 и 1,5) H<sub>5</sub>, 8,08 (S) H<sub>2</sub>

Стадия b2

1Н-имидазо(4,5-б) пиридин-1-бутанамин (исходный продукт в примере 3)

Доводят до температуры кипения в течение 21 часа смесь 132г продукта (В), полученного выше, 640см<sup>3</sup> этанола и 24,8см<sup>3</sup> гидразина Оставляют до возвращения к комнатной температуре Фильтруют, споласкивают этанолом и выпаривают при пониженном давлении Поглощают хлористым метиленом, фильтруют, споласкивают и выпаривают досуха Получают 19,5г целевого продукта ЯМР CDCl<sub>3</sub>

1,45 (m)-1,96 (m) 2 центральные CH<sub>2</sub>, 2,74 (t) CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, около 1,45 (m) подвижный, 4,23 (t)

C-N

C -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, 7,24 (dd, J=8 и 5) H<sub>6</sub>, 7,75 (dd, J=8 и 1,5) H<sub>7</sub>, 8,58 (dd, J= 5 и 1,5) H<sub>5</sub>, 8,13 (S) H<sub>2</sub>+EtOH

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

Пример 4

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(3-фенил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)бутил)имино)) эритромицин Т пл =176-178°C

$\alpha_D = +17^\circ\text{C} = 0,9\% \text{ в CHCl}_3$

Пример 5

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил)окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(3-фенил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)бутил)имино)) эритромицин Т пл =208-210°C

$\alpha_D = +17^\circ\text{C} = 1\% \text{ в CHCl}_3$

Пример 6

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

$\alpha_D = +19^\circ\text{C} = 1\% \text{CHCl}_3$

Пример 7

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-

3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(3-метил-3Н-имидазо(4,5-с)пиридин-2-ил) бутил) имино)) эритромицин

$\alpha_D = +16^\circ \text{CHCl}_3 = 1\%$

Пример 8

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

$\alpha_D = +15,8^\circ \text{c} = 1\% \text{CHCl}_3$

Пример 9

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(5-фенил-1Н-тетразол-1-ил) бутил) имино)) эритромицин Т пл = 132-134°C

$\alpha_D = +25^\circ \text{c} = 1\% \text{CHCl}_3$

Пример 10

11,12-дидеокси-3-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(2-бензотиазолил) бутил) имино)) эритромицин Т пл = 179-181°C

$\alpha_D = +18^\circ \text{c} = 1\% \text{CHCl}_3$

Пример 11

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(2-(3-пиридинил) 4-тиазолил) бутил) имино)) эритромицин Т пл = 150-152°C

$\alpha_D = +17^\circ \text{c} = 0,9\% \text{CHCl}_3$

Пример 12

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(2-(3-пиридинил) 5-тиазолил) бутил) имино)) эритромицин Т пл = 155-159°C

$\alpha_D = 12^\circ \text{c} = 1\% \text{CHCl}_3$

Пример 13

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(9Н-пури-9-ил) бутил) имино)) эритромицин

Пример 14

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

$\eta_f = 0,42 \text{ CHCl}_3 + 8\% \text{ MeOH c } 8\% \text{ NH}_4\text{OH}$

Пример 15

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((5-(1Н-бензимидазо(1-ил) фенил) имино)) эритромицин

Получен из 2-(4-бромпентил) 1Н-изо-индол 1,3-(2Н)-диона

Пример 16

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((5-хлор-1Н-бензимидазо(1-ил) бутил) имино)) эритромицин Т пл = 145-148°C

Пример 17

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-12,11-(оксикарбонил ((4-(1Н-индол-1-ил) бутил) имино)) эритромицин

Пример 18

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

$\alpha_D = 20\%, \text{c} = 1\% \text{CHCl}_3$

Пример 19

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(2-фенил-4-хинопинил) бутил) имино)) эритромицин Т пл = 195-197°C

Пример 20

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(1Н-бензотриазол-1-ил) бутил) имино)) эритромицин Т пл = 200-202°C

Пример 21

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(2Н-бензотриазол-2-ил) бутил) имино)) эритромицин Т пл = 164-165°C

Пример 22

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(5,6-диметил-1Н-бензимидазо(1-ил) бутил) имино)) эритромицин Т пл = 174-176°C

Пример 23

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(3-хинолинил) бутил) имино)) эритромицин Т пл = 195-197°C

Пример 24

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(2-хинолинил) бутил) имино)) эритромицин Т пл = 179-181°C

Пример 25

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(2-метил-1Н-бензимидазо(1-ил) бутил) имино)) эритромицин Т пл = 128-32°C

Пример 26

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Д-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(6-хлор-1Н-бензимидазо(1-ил) бутил) имино)) эритромицин Т пл = 192-194°C

Пример 27

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

Пример 28

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-Оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(4-имидазол)4,5-б)пиридин-5-ил)бутил)имино)) эритромицин

$\alpha_D = 12,2c = 1\% \text{CHCl}_3$

Пример 29

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

Нагревают 7 часов при 75°C 1г 2'-ацетат-11-деокси-10,11-дидегидро-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 12-О-((1Н-имидазол-1-ил) карбонил) 6-О-метил-3-Оксо-эритромицина (полученного как указано в примере 1С европейской заявки на патент ЕР О 596 802) в 4см<sup>3</sup> ацетонитрила, содержащего 10% воды с 1,4г 4-(4-хлорфенил)-1Н-имидазол-1-бутанамина. Оставляют до возвращения к комнатной температуре, разбавляют водой, экстрагируют этилацетатом, сушат, выпаривают растворитель и получают 2,3г продукта, ацетилованного в положении 2'. Добавляют 60мл метанола и поддерживают 16 часов при перемешивании, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюент  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH} - \text{NH}_4\text{OH}$  95-5-0,4), концентрируют и кристаллизуют остаток из простого эфира. Сушат кристаллизированный продукт при пониженном давлении при 80°C и получают 381мг целевого продукта Т пл 192-194°C

ЯМР  $\text{CDCl}_3$  ppm

0,83 (t)  $\text{CH}_3 - \text{CH}_2$ , 1,00 (d) - 1,16 (d) - 1,24 (d) - 1,30 (d) - 1,38 (d)  $\text{CH}_3 - \text{CH}$ , 1,33 (S) -1,47 (S) 6 и 12 Me, 2,26 (S)  $\text{N}(\text{Me})_2$ , 2,44 (m)  $\text{H}'_3$ , 2,61 (S) 6-OMe, 2,60 (m)  $\text{H}_8$ , 3,00 - 3,21  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_{10}$  и  $\text{H}'_2$ , 3,55 (m)  $\text{H}'_5$ , 3,56 (S)  $\text{H}_{11}$ , 3,60 - 3,80 2Н-3,99 (t) 2Н  $\text{CH}_2\text{NC}$   
||  
, 3,87 (q)  $\text{H}_2$ , 4,23 (d)  $\text{H}_5$ , 4,28 (d)  $\text{H}'_1$ , 4,93 (dd)  $\text{H}_{13}$ , 7,26 (d),  $\text{H}_5$  имидазола, 7,50 (d)  $\text{H}_2$  имидазола, 7,32 - 7,70 ароматические, 3,51 OH

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

Стадия А

4-(4-хлорфенил) 1Н-имидазол

Кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа 23,34г  $\omega$ -бром-4-хлорацетофенона в 150мл формамида, оставляют охлаждаться, подщелачивают раствором гидроксида натрия, экстрагируют дихлорметаном, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюент  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH} - \text{NH}_4\text{OH}$  8-2-0,04) и получают 13,4г целевого продукта Т пл 146-148°C

Стадия В

2-(4-(4-(4-хлорфенил) 1Н-имидазол-1-ил)бутил)-1Н-изо-индол-1,3-(2Н)-дион

Работают как на стадии А приготовления 1 примера 1, используя 12,2г продукта, полученного на предыдущей стадии, 4,96г гидроксида натрия и 23,83г N-4-бромбутилфталимида. Получают 9,7г

целевого продукта

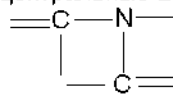
Стадия С

4-(4-хлорфенил)1Н-имидазол-1-бутанамина

Работают как на стадии В приготовления 1 примера 1, но используя 14,2г продукта, получаемого на стадии В, и 3,6мл гидразингидрата в 200мл этанола

Получают 12г сырого продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния (элюент  $\text{C}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH} - \text{NH}_4\text{OH}$  8-2-0,04) и получают продукт, используемый как таковой для синтеза ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm

1,22 (S шир) 2Н подвижные, 1,47 (m) -1,88 (m) центральные 2  $\text{CH}_2$ , 2,74 (m)  $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}$ , 3,98 (m)



$\text{CH}_2 - \text{CH}_2$ , 7,19 (d,  $J=1,5$ ) -7,50 (d,  $J=1,5$ )  $\text{H}_2$  и  $\text{H}_5$ , 7,33 и 7,70 ароматические

Пример 30 11,12-дидеокси-3-де((2,6-

дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-Оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(4-(2-метоксифенил) 1Н-имидазол-1-ил) бутил) имино)) эритромицин

Нагревают при 80°C в течение 8 часов 706мг исходного соединения примера 29 в 3мл ацетонитрила и 908мг 4-(2-метоксифенил) 1Н-имидазол-1-бутанамина. Охлаждают до комнатной температуры, выливают в раствор гидрофосфата натрия (0,5М), экстрагируют этилацетатом, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, получают 1,6г продукта, ацетилованного в положении 2'. Добавляют 50мл метанола, перемешивают в течение 16 часов, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюент  $\text{AcOEt} - \text{TEA}$  с 4%) и кристаллизуют из простого эфира. Получают 194мг целевого продукта Т пл =143-145°C

ЯМР  $\text{CDCl}_3$  ppm

0,85 (t)  $\text{CH}_3 - \text{CH}_2$ , 1,01 (d) - 1,16 (d) - 1,24 (d) - 1,30 (d) - 1,37 (d)  $\text{CH}_3 - \text{CH}$ , 1,34 (S) - 1,47 (S) 6 и 12 Me, 2,26 (S)  $\text{N}(\text{Me})_2$ , 2,44 (m)  $\text{H}'_3$ , 2,60 (m)  $\text{H}_8$ , 2,64 (S) 6-OMe, 3,08 (m)  $\text{H}_4$ , 3,12 (q шир)  $\text{H}_{10}$ , 3,17(dd),  $\text{H}'_2$ , 3,54 (m)  $\text{H}'_5$ , 3,57 (S)  $\text{H}_{11}$ , 3,68 (m) -

$\text{NC}$

3,74 (m)  $\text{CH}_2$ , 3,85 (q)  $\text{H}_2$ , 3,95 (S) ф-OMe, 3,99 (q шир)  $\text{CH}_2 - \text{H} - \text{C} =$ , 4,24 (d)  $\text{H}_5$ , 4,27 (d)  $\text{H}'_1$ , 4,93 (dd)  $\text{H}_{13}$ , 6,97 (d шир)  $\text{H}_6$ , 7,51 (S) все Н имидазола, 7,02  $\text{H}_6$  фенил, 7,19 (ddd)  $\text{H}_4$  и  $\text{H}_5$  фенила, 8,19 (dd)  $\text{H}_2$

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

Стадия А

4-(2-метоксифенил) 1Н-имидазол

Кипятят с обратным холодильником 9,36г 2-бром-2'-метокси-ацетофенона в 50мл формамида, оставляют до возвращения к комнатной температуре, промывают 2н раствором соляной кислоты, фильтруют подщелачивают до pH8-9 при помощи 2н гидроксида натрия, экстрагируют дихлорметаном, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюент  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH} - \text{NH}_4\text{OH}$  95-5-0,4) и получают 6,15г целевого продукта

## Стадия В

2-(4-(4-(2-метоксифенил) 1Н-имидазол-1-ил)бутил)-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион

Работают как на стадии А Приготовления 1 примера 1, но используя 6г продукта, полученного на стадии А, 1,99г гидрида натрия и 9,93г N-4-бромбутилфталимида. Получают 6,15г целевого продукта

## Стадия С

4-(2-метоксифенил) 1Н-имидазол-1-бутанамин /фумарат/

Работают как на стадии В приготовления 1 примера 1, но используя 5,65г продукта, полученного на стадии В, и 1,45мл гидразингидрата в 75мл этанола. Получают 3,8г сырого продукта, который растворяют в 4мл тетрагидрофурана, затем добавляют 1,87г фумаровой кислоты, растворенной в 20мл метанола. Прибавляют 10мл простого эфира, осушают образованные кристаллы, сушат их при 80°C при пониженном давлении и рекуперируют 3,77г фумарата целевого продукта

Т пл = 160-162°C

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) ppm

1,48 (m) 2H - 1,87 (m) 2H центральные CH<sub>2</sub>, 3,46 NH<sub>2</sub>, 2,73 (t) CH<sub>3</sub>N, 3,94 (s) ф-OMe, 3,97 (t) CH<sub>2</sub>N—C

||, 6,94 (dd) H<sub>6</sub>, 7,04 (dt) - 7,21 (ddd) H<sub>5</sub> и H<sub>4</sub>, 7,51 H'<sub>2</sub> и H'<sub>5</sub>, 8,19 (dd) H<sub>2</sub>

## Пример 31

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

Нагревают при 60°C в течение 4 часов 30 минут 2,11г исходного соединения примера 29 в 9мл ацетонитрила и 2,8г 4-(4-фторфенил) 1Н-имидазол-1-бутанамина. Охлаждают до комнатной температуры, выливают в воду, экстрагируют этилацетатом, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, получают 5,2г продукта, ацелированного в положении 2'. Добавляют 20мл метанола, перемешивают в течение 3 часов 30 минут, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH 95-5-0,3) и кристаллизуют из простого эфира. Получают 1,34г целевого продукта Т пл = 190-192°C ЯМР CDCl<sub>3</sub> ppm

1,33 (s)-1,47 (s) 6 и 12 Me, 2,27 (s) H (Me)<sub>2</sub>, 2,61 (s) 6-OMe, 3,0 - 3,18 H<sub>4</sub> и H<sub>10</sub>, 3,56 (s) H<sub>11</sub>,

CH<sub>2</sub>—N—C || CH<sub>2</sub>—N—C ||, 3,59-3,81 около 7,05 - около 7,73 фторфенил, 7,21 (d) H<sub>5</sub> имидазола, 7,49 (d) H<sub>2</sub> имидазола

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

## Стадия А

4-(4-фторфенил) 1Н-имидазол

Нагревают 2 часа при рефлюксе 10,85г бромистого 4-фторфенацила в 60мл формамида, ос-

тавливают до возвращения к комнатной температуре, подкисляют до pH2 при помощи 1Н соляной кислоты, фильтруют, нейтрализуют добавлением раствора аммиака, экстрагируют дихлорметаном, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH 95-5-0,4) и получают 5,8г целевого продукта Т пл = 130-132°C

## Стадия В

2-(4-(4-(4-фторфенил) 1Н-имидазол-1-ил)бутил)-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион

Работают как на стадии А Приготовления 1 примера 1, но используют 10г продукта, полученного на стадии А, 1,95г гидрида натрия и 11,80г N-4-бромбутилфталимида

Получают 7,53г целевого продукта Т пл = 138-140°C

## Стадия С

4-(4-фторфенил) 1Н-имидазол-1-бутанамин

Работают как на стадии В приготовления 1 примера 1, но используют 3,64г продукта, полученного выше на стадии В, и 1мл гидразингидрата в 80мл этанола. Получают 2,4г сырого продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния (элюант CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH 8-2-0,03) и получают продукт, используемый как таковой для синтеза

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) ppm

1,48 (m)-1,81 (m) все центральные CH<sub>2</sub>, 2,74 (t) N-CH<sub>3</sub>, 3,98 (t) >N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, 7,06 (t) >CH-F, 7,22 (m)

CH—C— ||, 7,49 (s) H<sub>2</sub> имидазола, 7,15 (s) H<sub>5</sub> имидазола

## Пример 32

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

Нагревают до 50°C в течение 53 часов 706мг исходного соединения примера 29 в 4мл ацетонитрила и 1,43г 4-7-метоксихинолин-4-бутанамина. Оставляют до возвращения к комнатной температуре, выливают в раствор гидрофосфата натрия (0,5М), экстрагируют дихлорметаном, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, получают 1,09г продукта, ацелированного в положении 2'. Добавляют 10мл метанола, перемешивают в течение 16 часов, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 95-5) и кристаллизуют из простого эфира. Получают 295мг ожидаемого продукта Т пл ≈ 110°C ЯМР CDCl<sub>3</sub> ppm

3,06 (m) -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<, 3,70 (m) -N—CH<sub>2</sub>-, 3,95 (s) -OCH<sub>3</sub>, 7,12 (d)-7,19 (dd)-7,42 (d)-7,94 (d)-8,70 (d) пиридин

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

## Стадия А

соль трифенилфосфония Н-(3-бромпропил)фталимида. Нагревают при темпера-

туре кипения в течение 44 часов 13,4г N-бромпропилфталимида и 13,15г трифенилфосфина, суспензированного в 75мл ксилола. Оставляют до возвращения к комнатной температуре, осушают осадок, промывают его простым этиловым эфиром и сушат при пониженном давлении при 80°C. Рекуперируют 24,88г целевого продукта, T пл = 220-222°C

#### Стадия В

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

Добавляют 4г 7-метокси-4-хинолинилкарбоксальдегида в суспензию 12,47г соли трифенилфосфония 3-бромпропилфталимида в 200мл тетрагидрофурана. Охлаждают до -50°C, добавляют 2,72г трет бутилата калия, оставляют до медленного повышения температуры до -6°C, фильтруют концентрируют фильтрат, поглощают остаток в этилацетате, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель и рекуперируют 9,26г сырого продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния (элюант CHCl<sub>3</sub>-AcOEt 80-20, затем 70-30). Рекуперируют 3,575г целевого продукта

#### Стадия С

2-(4-(7-метокси-4-хинолинил) бутил) 1Н-изоиндол 1,3(2Н)-дион

Растворяют 3,50г продукта, полученного на стадии В, в 50мл метанола, добавляют 0,36г палладия на активированном угле и гидрируют 3 часа при 600мбар. Фильтруют, выпаривают растворитель и получают 3,48г ожидаемого продукта

#### Стадия D

7-метокси-хинолин-4-бутанамин

Растворяют в горячем виде 3,46г продукта, полученного в стадии С, в 70мл этанола, добавляют 1,86мл гидразингидрата, поддерживают при рефлюксе в течение 17 часов, удаляют фильтрованием осадок, выпаривают растворитель, поглощают остаток в 70мл дихлорметана, фильтруют, выпаривают растворитель и отбирают 2,19г целевого продукта. ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) ppm

1,6 (m)-1,79 (m) центральные CH<sub>2</sub>, 2,75 (t) >-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, 3,05 (t) CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, 3,95 (S) O-CH<sub>3</sub>, 7,10 (d, J=4,5)-7,21 (dd)-7,92 (d)-8,71 (d, J=4,5) хинолин

#### Пример 33

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

Нагревают при 60°C в течение 5 часов 705мг исходного соединения примера 29 (полученного как указано в примере 1С европейской заявки на патент EP O 596 802) в 3мл ацетонитрила и 0,705г 2-(2-пиридинил)-тиазол-4-бутанамина. Оставляют до возвращения к комнатной температуре, выливают в воду, экстрагируют этилацетатом, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, получают 1,8г продукта, ацелированного в положении 2'

Добавляют 15мл метанола, нагревают до температуры кипения в течение 2 часов, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH

95-5-0,3, затем AcOEt-TEA 9-1) и кристаллизуют из простого эфира. Получают 194мг целевого продукта T пл = 157-159°C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) ppm

1,33 и 1,47 6 и 12 Me, 2,26 (S) N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 2,86

CH<sub>2</sub>-C  
||  
(t) CH<sub>2</sub>-N-C  
||  
O, 3,12 (q шир) H<sub>10</sub>, 3,60 (S) H<sub>11</sub>,  
3,66 (m) , 7,03 (S) H<sub>5</sub> тиазола, 7,27

(ddd) He, пиридина, 7,77 (d,t), H<sub>4</sub> пиридина, 8,18 (dd) H<sub>3</sub> пиридина, 8,53 (ddd) H<sub>6</sub> пиридина. Приготовление 2-(2-пиридинил) тиазол-4-бутанамина, используемого в качестве исходного в примере 33 Стадия А

#### 2-аминокарбонилпиридин

Прикалывают 50мл раствора диазометана (0,4М/л) в раствор, содержащий 2г пиколиновой кислоты, 20мл дихлорметана и 5мл метанола. После 30 минут перемешивания при комнатной температуре выпаривают растворитель при пониженном давлении, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (петролейный эфир (60-80)-AcOEt 5-5) и рекуперируют 1,48г метилового эфира. Нагревают до 50°C в течение 4 часов 1,42г сложного эфира в 5мл гидрата окиси аммония, оставляют до возвращения к комнатной температуре, экстрагируют простым эфиром, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель и рекуперируют 1,05г ожидаемого продукта T пл = 105°C

#### Стадия В

2-пиридинкарботиоамид

Медленно добавляют 43г петнасульфида фосфора к 46,8г амида, полученного на стадии А, в 700мл тетрагидрофурана. Перемешивают 4 часа при комнатной температуре, выливают в воду, экстрагируют простым эфиром, сушат и выпаривают растворитель при пониженном давлении. После хроматографии на двуокиси кремния (элюант CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOEt 8-2) извлекают 10г ожидаемого продукта T пл = 137°C

#### Стадия С

2-(2-пиридинил) 4-тиазолэтилкарбоксилат

Прикалывают 16,3мл этилбромпирувата к 15,9г продукта, полученного как на стадии В, в 250мл этанола и нагревают 5 часов при рефлюксе. Выпаривают растворитель при пониженном давлении, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант гексан-AcOEt 1-1) и получают 10,2г целевого продукта T пл = 69,1°C

#### Стадия D

2-(2-пиридинил) 4-тиазолметанол

Медленно добавляют 40мл метанола в смесь, содержащую 9,3г сложного эфира, полученного на стадии С, и 4,1г /боргидрида натрия в 100мл тетрагидрофурана и нагревают 2 часа при рефлюксе. Оставляют до возвращения к комнатной температуре, выливают в воду, нейтрализуют при помощи 1 н соляной кислоты, экстрагируют дихлорметаном, сушат органическую фазу и выпаривают растворитель при пониженном давлении, хроматографируют остаток на двуокиси кремния 1 (элюант AcOEt-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1-1) и получают 5,8г ожидаемо-

го продукта Т пл =100°C

Стадия Е

2-(2-пиридинил) 4-тиазолкарбоксальдегид

Поддерживают 2 часа при рефлюксе 5,8г продукта, полученного на стадии D, в 60мл толуола в присутствии 13г окиси марганца, фильтруют и выпаривают растворитель при пониженном давлении. Получают 5г ожидаемого продукта Т пл =131°C

Стадия F

(Z) 2-(4-(2-(2-пиридинил) тиазол)3-бутенил)1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион

Работают как на стадии В приготовления примера 32, используя 5,70г альдегида, полученного на стадии Е, и 15,9г соли трифенилфосфония 3-бромпропилфталимида и 3,70г третбутилата калия. Получают 8,73г целевого продукта Т пл =139-141°C

Стадия G

2-(4-(2-(2-пиридинил) тиазол) бутил) 1Н-изоиндол 1,3(2Н)-дион

Работают как на стадии С приготовления примера 32, используя в качестве исходного 7,22г продукта, полученного на стадии F, и 1,5г палладия на активированном угле, гидрируя 2 часа при 1800мбар. Получают 6,33г целевого продукта Т пл =119-121°C

Стадия H

2-(2-пиридинил) тиазол-4-бутанамин

Работают как на стадии D приготовления примера 32, используя 5,45г продукта, полученного выше на предыдущей стадии и 1,6мл гидразингидрата, и нагревают 6 часов при флегме. Выпаривают растворитель, помпощают этилацетатом, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH 9-1-0,03) и получают 1,65г ожидаемого продукта

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) ppm

1,50 (m)-1,82 (m) центральные CH<sub>2</sub>, 2,76 (t)-2,85 (t), CH<sub>2</sub>-C= и CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, 7,85 (S) H<sub>5</sub> тиазола, 7,31 (m) H'<sub>5</sub>, 7,78 (dt) H'<sub>4</sub>, 8,18 (dd) H'<sub>3</sub>, 3,61 (ddd) H'<sub>6</sub>, 1,40 (S), NH<sub>2</sub>

Пример 34

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

Нагревают при 70°C в течение 20 часов 1г исходного соединения примера 29 в 4мл ацетонитрила и 936мг 4-(4-(3-пиридинил)-1Н-имидазол-1-ил)бутанамина. Оставляют до возвращения к комнатной температуре, выливают в воду, экстрагируют этилацетатом, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, получают 1,34г продукта, ацетилированного в положении 2'. Добавляют туда 40мл метанола, перемешивают в течение 2 часов, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH 95-5-0,4) и кристаллизуют из простого эфира. Получают 310мг целевого продукта Т пл =187-188°C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) ppm

0,83 (t) CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>, 1,01 (d)-1,17 (d)-1,25 (d)-1,31 (d) 1,38 (d) CH<sub>3</sub>-CH, 1,34 (S)-1,47 (S) 6 и 12 Me,

2,27 (S) N(Me)<sub>2</sub>, 2,45 (m) H'<sub>3</sub>, 2,62 (S) 8-OMe, 2,80 (m), H<sub>8</sub>, 2,85-3,25 H<sub>4</sub> и H<sub>10</sub>, H'<sub>2</sub>, 3,52 (m) H'<sub>5</sub>, 3,56

NC  
(S) H<sub>11</sub>, 3,60-3,85 (m) CH<sub>2</sub> ||, 4,23 (d) H<sub>5</sub>, 4,27 (d) H'<sub>1</sub>, 4,93 (dd) H<sub>13</sub>, 7,29 (ddd) H<sub>3</sub> пиридина, 8,08 (dt) H<sub>4</sub> пиридина, 8,45 (dd) H<sub>6</sub> пиридина, 8,97 (dd) H<sub>2</sub> пиридина, 7,35 (d) и 7,53 (d) H<sub>2</sub> и H<sub>5</sub> имидазола. Приготовление 4-(3-пиридинил) 1Н-имидазол-1-бутанамина, используемого в качестве исходного в примере 34

Стадия А

2-(4-(3-пиридинил) 1Н-имидазол-1-ил) бутил-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион

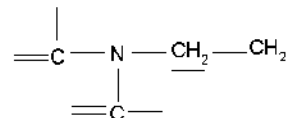
Работают как на стадии А приготовления примера 1, используя 290мг 3-пиридинил-1Н-имидазола, полученного как указано в J Chem Soc, 753-5 (1938), 115мг гидроксида натрия и 633мг N-4-бромбутилфталимида. Получают 277мг ожидаемого продукта Т пл =150-152°C

Стадия В

4-(3-пиридинил) 1Н-имидазол-1-бутанамин

Работают как на стадии В приготовления примера 1, используя 1,66г продукта, полученного на стадии А, и 0,46мл гидразингидрата в 30мл этанола. Получают 936мг продукта, используемого как таковой для синтеза ЯМР(CDCl<sub>3</sub>) ppm

1,49 (m)-1,89 (m) центральные CH<sub>2</sub>, 2,75 (t)



CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N, 4,01 (t) 7,29 (d, J=1)-7,55 (d, J=1) H<sub>2</sub> и H<sub>5</sub>, 7,30 (в замаскированной части) H'<sub>5</sub>, 8,09 (d, J=8 и 2) H'<sub>4</sub>, 8,47 (d, J=5 и 2) H'<sub>6</sub>, 8,96 (d, J=2) H'<sub>2</sub>, 1,49 (S шир) ≈2Н подвижные

Пример 35

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

Нагревают при 75°C в течение 8 часов 1г исходного соединения примера 29 в 4мл ацетонитрила и 1,21г 4-(4-(3-пиридинил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил) бутанамина. Оставляют до возвращения к комнатной температуре, выливают в воду, экстрагируют этилацетатом, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, получают 2г продукта, ацетилированного в положении 2'. Добавляют 40мл метанола, перемешивают в течение 16 часов, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH 90-10-0,04) и кристаллизуют из простого эфира. Получают 292мг ожидаемого продукта Т пл =190-192°C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) ppm

0,84 (t) CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>, 1,01 (d) OMe, 1,16 (d) 8 Me, 1,25 (d) 5 Me, 1,30 (d) 4 Me, 1,34 (d) 2 Me, 1,33 (S) и 1,47 (S) 6 и 12 Me, 1,67 (m)-1,99 (m) центральные CH<sub>2</sub>, 2,26 (S) N (Me)<sub>2</sub>, 2,44 (m) H'<sub>3</sub>, 2,58 (m) H<sub>8</sub>, 2,61 (S) 8-OMe, 3,06 (m) H<sub>4</sub>, 3,12 (q) H<sub>10</sub>, 3,17 (dd) H'<sub>2</sub>, 3,52 (m) H'<sub>5</sub>, 3,56 (S) H<sub>11</sub>, 3,64 -

$\text{CH}_2\text{NC}$   
 $\parallel$   
 $\text{O}$ , 3,85 (q)  $\text{H}_2$ , около 4,25  $\text{H}^1$ ,  $\text{H}_5$  и  
 $\text{CH}_2\text{NC}$   
 $\parallel$   
 , 4,91 (dd),  $\text{H}_{13}$ , 8,15 (S)  $\text{H}$  триазола 7,35  
 (dd)  $\text{H}_5$  пиридина, 8,34 (dt)  $\text{H}_4$  пиридина, 8,62 (dd)  
 $\text{H}_6$  пиридина, 9,31 (d шир)  $\text{H}_2$  пиридина

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

Стадия А

2-(4-(3-(3-пиридинил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)бутил 1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион

Работают как на стадии А приготовления 1 примера 1, используя 2,1г 3-пиридинил-1Н-1,2,4-триазола, полученного как указано в J Org Chtm, (44) №33, 4160-4164 (1979), 1,02г гидроксида натрия и 4,13г N-4-бромбутилфталимида. Получают 2,4г целевого продукта Т пл=150-152°C

Стадия В

3-(3-пиридинил) 1Н-1,2,4-триазол-1-бутанамин (фумарат)

Работают как на стадии В Приготовления 1 примера 1, используя 3,46г продукта, полученного на стадии А, и 1мл гидразингидрата в 50мл этанола. Получают 2,1г сырого продукта, который превращают в фумарат, как указано в приготовлении примера 30, и получают 1,13г фумарата ожидаемого продукта Т пл=190-192°C ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm

1,50 (m)-2,01 (m) центральные  $\text{CH}_2$ , 2,76 (t)  $\text{NH}_2\text{-CH}_2$ , 4,24 -  $\text{N-N-CH}_2$ , 7,37 (ddd)  $\text{H}_5$ , 8,35 (dt)  $\text{H}_4$ , 8,63 (dd)  $\text{H}_6$ , 9,32 (dd)  $\text{H}_2$ , 8,12 (S)  $=\text{CH}$  триазол. Работают как указано выше, но используя соответствующие амины, получают следующие продукты

Пример 36

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(3-хинопинил) бутил) имино)) эритромицин Т пл=190-192°C

Пример 37

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(4-метоксифенил) 1Н-имидазол-1-ил) бутил) имино)) эритромицин F=152-154°C

Пример 38

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(2-фенил-4-тиазолил) бутил) имино)) эритромицин F=141-143°C

Пример 39

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(4-(3-метоксифенил) 1Н-имидазол-1-ил)бутил) амина)) эритромицин F=144-146°C

Пример 40

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-

О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(4,5-дифенил) 1Н-имидазол-1-ил) бутил) имино)) эритромицин F=180-182°C

Пример 41

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(4-хиназолинил) бутил) имино)) эритромицин F=212-214°C

Пример 42

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(2-(4-пиридинил) 4-тиазолил) бутил) имино)) эритромицин F=192-194°C

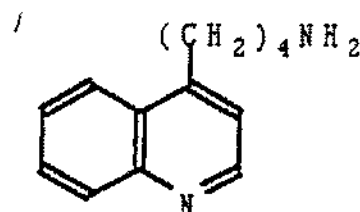
Пример 43

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(1,2,3,6-тетрагидро-1,3-диметил-2,6-диоксо-7Н-пурин-7-ил) бутил) имино)) эритромицин F=251-253°C

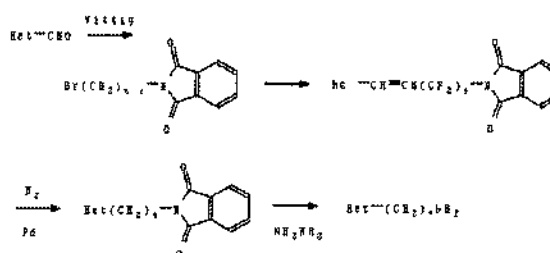
Пример 44

11,12-дидеокси-3-де((2,6-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(4-(4-трифторметокси) фенил) 1Н-имидазол-4-ил) бутил) имино)) эритромицин F=168-170°C

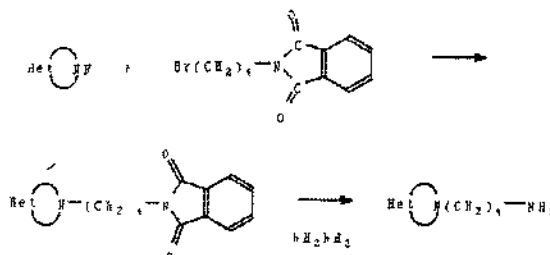
Амины, используемые как исходные продукты, получают следующими методами А - Когда цепь связана с углеродом, например,



можно исходить из соответствующих альдегидов



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



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

C - Некоторые амины получают особым способом образуют гетероцикл и одновременно вводят цепь (примеры 6,7,10 и 27)

Примеры фармацевтических составов

Получали соединения, содержащие

Продукт примера 1 150мг

Экспципиент, в достаточном количестве 1г

Части экспципиента крахмал, тальк, стеарат магния

Продукт примера 2 150 мг

Экспципиент, в достаточном количестве 1г

Части экспципиента крахмал, тальк, стеарат магния

Продукт примера 3 150 мг

Экспципиент, в достаточном количестве 1г

Части экспципиента крахмал, тальк, стеарат магния

Фармакологическое исследование продуктов по изобретению

Метод растворения в жидкой среде

Приготавливают серию пробирок, в которые помещают одинаковое количество стерильной питательной среды. Распределяют в каждую пробирку возрастающие количества исследуемого продукта, затем каждую пробирку засевают бактериальным штаммом. После инкубации в течение 24 часов в сушильном шкафу при 37°C оценивают торможение роста просвечиванием, которое позволяет определять минимальные концентрации торможения (CMI), выраженные в микрограмм/см<sup>3</sup>.

Были получены следующие результаты

Штаммы грамположительных бактерий

Produits	Пр 1	Пр 2	Пр 3	Пр 29	Пр 31	Пр 32	Пр 34	Пр 35
Staphylococcus aureus 011UC4	0,04	0,04	0,08	0,04	0,04	0,08	0,04	0,08
Staphylococcus aureus 011G025I	0,08	0,15	0,15	0,15	0,08	0,15	0,08	0,6
Staphylococcus epidermidis 012G011I	0,08	0,04	0,15	0,04	0,4	0,08	0,04	-
Streptococcus pyogenes groupe A 02A1UC1	0,04	≤0,02	0,04	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02
Streptococcus agalactiae groupe B 02B1HT1	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02
Streptococcus faecalis groupe D 02D2UC1	0,04	≤0,02	0,04	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02

Штаммы грамположительных бактерий

соединение	Пр 1	Пр 2	Пр 3	Пр 29	Пр 31	Пр 32	Пр 34	Пр 35
Streptococcus faecium groupe D 02D3HT1	≤0,02	≤0,02	0,04	≤0,02	≤0,02	≤0,02	0,3	≤0,02
Streptococcus sp groupe G 02G0GR5	0,04	≤0,02	0,04	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02
Streptococcus mitis 02mitCBI	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02
Streptococcus mitis 02mitGR16I	≤0,02	0,15	0,04	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02
Streptococcus agalactiae groupe B 02B1SJ1	0,08	0,08	0,04		0,08	0,04	0,04	0,08
Streptococcus pneumoniae 030SJII	0,04	0,04	0,15	0,04	0,15	0,15	≤0,02	≤0,02

Кроме того, продукты примеров 1,2 и 3 показали интересную активность на бактериальных источниках относительно следующих Gram, Haemo-

philus Influenzae 351HT3, 351CB12, 351CA1 и 351GR8

---

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)  
вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна  
(044) 456 – 20 – 90

---

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»  
вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна  
(044) 216 – 32 – 71