



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58504 (13) C2

(51) 7 C07H17/08, A61K31/70

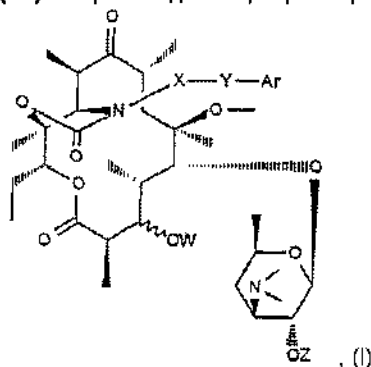
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ЕРИТРОМІЦИНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

1

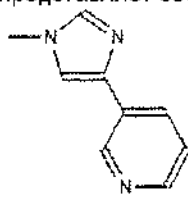
2

- (21) 98095031  
(22) 27 02 1997  
(24) 15 08 2003  
(86) PCT/FR97/00351, 27 02 1997  
(31) 96/02472  
(32) 28 02 1996  
(33) FR  
(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р.  
(72) Агурідаєс Константен, FR, Шанто Жан-Франсуа, FR  
(73) ХЕХСТ МАРІОН РУССЕЛЬ, FR  
(56) US 5 444 051, 22 08 1995  
EP 0 487 411, 27 05 1992  
EP 0 716 093, 12 06 1996  
(57) 1 Производные эритромицина формулы (I)



в которых  
X представляет собой радикал  $\text{CH}_2$  или  $\text{SO}_2$ , или атом кислорода,  
Y представляет собой радикал  $(\text{CH}_2)_m$ - $(\text{CH}=\text{CH})_n(\text{CH}_2)_o$ , где  $m+n+o \leq 8$ ,  $n = 0$  или 1,  
Ag представляет собой гетероарил, моно- или бициклический, содержащий от 1 до 4 атомов азота, возможно, замещенный,  
W представляет собой атом водорода или остаток карбаматной функции  $-\text{CO}-\text{NHR}''$ , где  $\text{R}''$  представляет собой алкил, включающий до 8 атомов углерода, или арил,  
Z представляет собой атом водорода или остаток кислоты, их аддитивные соли с кислотами, а также 11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)окси)-3-гидрокси-6-О-метил-12,11-(оксикарбонил(2-(3-(4-хинолинил)пропил)гидразоно))эритромицин

- 2 Соединения формулы (I) по п 1, в которых Z представляет собой атом водорода  
3 Соединения формулы (I) по п 1 или 2, в которых W представляет собой атом водорода  
4 Соединения формулы (I) по одному из пп 1-3, в которых X представляет собой радикал  $\text{CH}_2$   
5 Соединения формулы (I) по одному из пп 1-4, в которых Y представляет радикал  $(\text{CH}_2)_3$ ,  $(\text{CH}_2)_4$  или  $(\text{CH}_2)_5$   
6 Соединения формулы (I) как они определены в одном из пп 1-5, в которых Ag представляет собой 4-хинопинил, возможно, моно- или полизамещенный по одному и/или другому из 2 циклов хинолина  
7 Соединения формулы (I) по п 6, в которых Ag представляет собой незамещенный 4-хинопинил  
8 Соединения формулы (I) по п 1, в которых Ag представляет собой радикал



возможно, замещенный

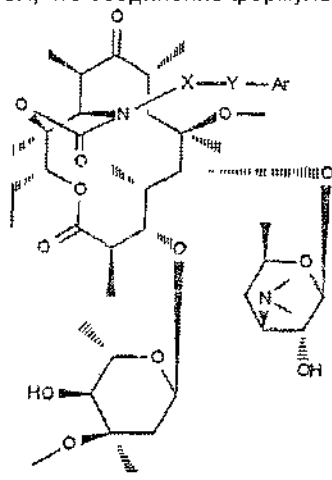
- 9 Соединения формулы (I) по п 1, представляющие собой следующие соединения  
11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)окси)-3-гидрокси-6-О-метил-12,11-(оксикарбонил((4-(4-(3-пиридинил)-1Н-имидазол-1-ил)бутил)имино))эритромицин,  
11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)окси)-3-гидрокси-6-О-метил-12,11-(оксикарбонил(2-(3-(4-хинолинил)пропил)гидразоно))эритромицин  
10 Соединения формулы (I) по одному из пп 1-8, а также их фармацевтически приемлемые аддитивные соли с кислотами, в качестве медикаментов  
11 Соединения формулы (I) по п 9, а также их фармацевтически приемлемые аддитивные соли с кислотами, в качестве медикаментов  
12 Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного компонента по меньшей мере один медикамент по п 10 или 11  
13 Способ получения соединений формулы (I),

(13) C2

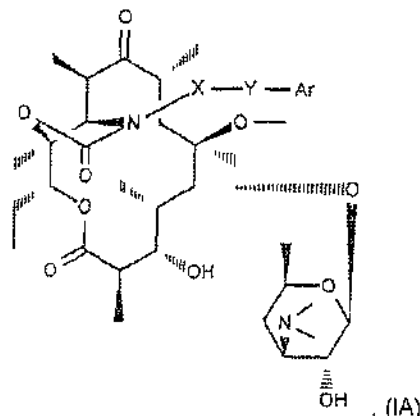
(11) 58504

(19) UA

определенных в одном из пп 1-11, отличающийся тем, что соединение формулы (II)



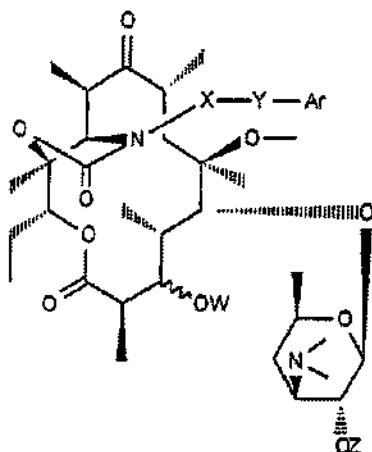
в котором X, Y и Ag имеют значения, указанные в п 1, подвергают действию агента расщепления кладинозы, чтобы получить соответствующее соединение формулы (IA)



в котором X, Y и Ag имеют значения, указанные выше, которое, при желании, подвергают действию агента этерификации или действию агента, вводящего карбаматный радикал

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

Более конкретно, объектом изобретения являются соединения формулы (I)



в которой

X представляет собой радикал  $\text{CH}_2$  или  $\text{SO}_2$  или атом кислорода,

Y представляет собой радикал  $(\text{CH}_2)_m$   $(\text{CH}=\text{CH})_n(\text{CH}_2)_o$  где  $m + n + o \leq 8$ ,  $n = 0$  или 1,

Ag представляет собой арил, возможно, замещенный,

W представляет собой атом водорода или ос-

таток карбаматной функции  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NHR}''$ , где  $\text{R}''$  представляет собой алкильный радикал, включающий до 8 атомов углерода, или арильный радикал, возможно, замещенный,

Z представляет собой атом водорода или ос-

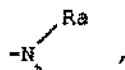
таток кислоты, а также их аддитивные соли с кислотами

Среди аддитивных солей с кислотами можно назвать соли, полученные с уксусной, пропионовой, трифтороуксусной, малеиновой, виноградной, метансульфоновой, бензолсульфоновой, p-толуолсульфоновой кислотами и, в особенности, с стеариновой, этилантарной или лаурилсульфоновой кислотами

Арил может быть фенилом или нафтилом

Арил может быть также гетероциклическим радикалом, замещенным или нет, таким как тиеп, фурил, пиропил, тиазопил, оксазопил, имидазопил, тиадиазопил, пиразопил или изопиразопил, радикалом пиридила, пиримидила, пиридазинила или пиразинила, а также индопил, бензофураннила, бензотиазила или хинопинила

Эти арильные радикалы могут содержать одну или несколько групп, выбранных из группы, образованной гидроксилами, атомами галогенов, радикалами  $\text{NO}_2$ , радикалами C s N, алкилами, алкенилами или алкинилами, O-алкилами, O-алкенилами или O-алкинилами, S-алкилами, S-алкенилами или S-алкинилами и N-алкилами, N-алкенилами или N-алкинилами, содержащими до 12 атомов углерода, возможно, замещенными одним или несколькими атомами галогена, радика-



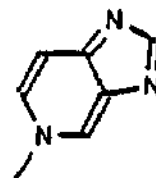
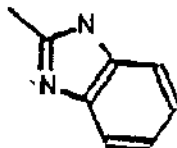
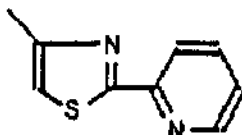
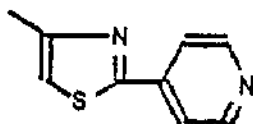
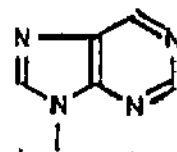
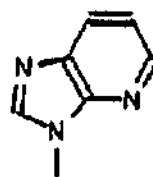
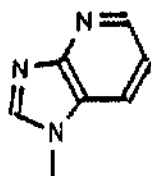
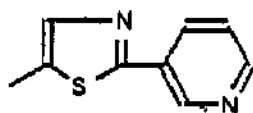
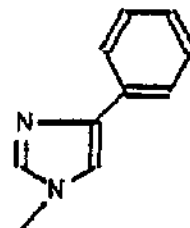
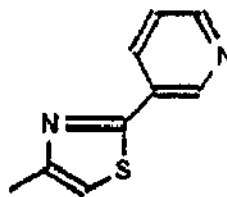
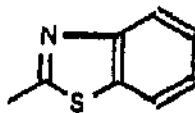
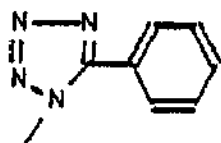
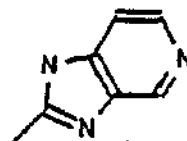
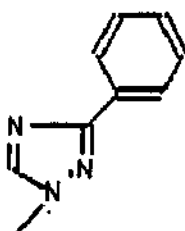
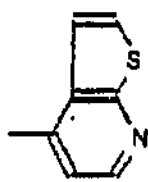
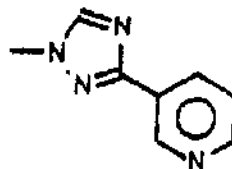
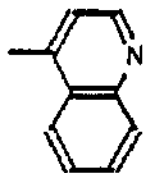
лом где Ra и Rb, одинаковые или разные представляют собой атом водорода или алкил, включающий до 12 атомов углерода, ради-

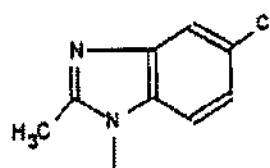
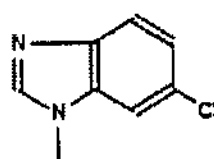
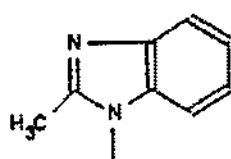
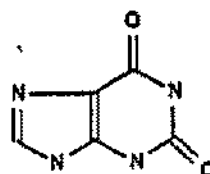
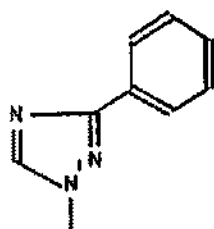
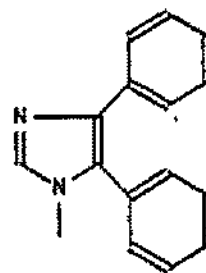
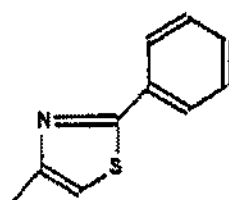
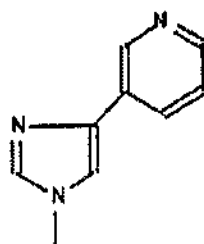
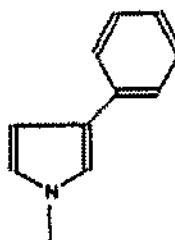
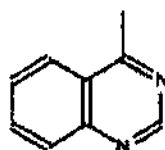
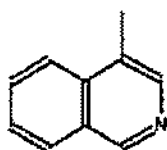
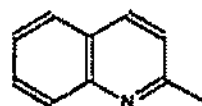
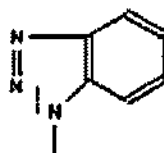
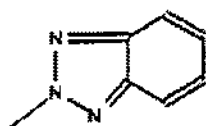
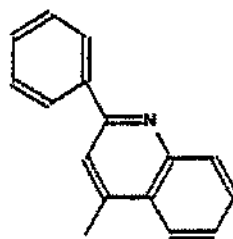
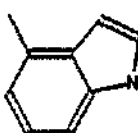
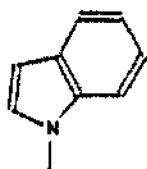
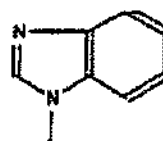
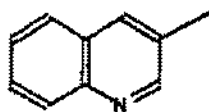
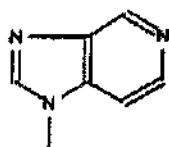
калом  $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_3$ , где  $\text{R}_3$  представляет собой алкил, включающий до 12 атомов углерода или арил или гетероарил, возможно, замещенные,

карбоновые арил, О-арил или S-арил или гетероциклические арил, О-арил или S-арил с 5 или 6 звеньями, включающие один или несколько гетероатомов, и возможно, замещенные одним или

несколькими заместителями, указанными ниже

В качестве предпочитаемых гетероциклов можно назвать следующие

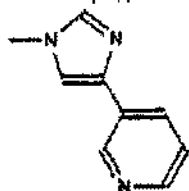




Эти предпочитаемые гетероциклические радикалы могут быть замещены одной или несколькими функциональными группами

В частности, изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых Z представляет собой атом водорода, соединениям, в которых W представляет собой атом водорода, соединениям, в которых X представляет собой радикал  $\text{CH}_2$  соединениям, в которых Y представляет собой радикал  $(\text{CH}_2)_3$ ,  $(\text{CH}_2)_4$ , или  $(\text{CH}_2)_5$

Среди предпочитаемых соединений изобретения можно назвать соединения формулы (I), в которых Ar представляет собой гетероциклический арил, например, соединения, в которых Ar представляет собой 4-хинолинил, возможно, моно- или полизамещенный по одному и/или по другому из 2 циклов хинолина, и в частности, соединения формулы (I), в которых Ar представляет собой незамещенный 4-хинолинил или, например, соединения формулы (I), в которых Ar представляет собой радикал



возможно, замещенный

Среди предпочитаемых соединений изобретения можно, естественно, назвать продукты, получение которых представлено далее в экспериментальной части

Продукты общей формулы (I) обладают очень высокой антибиотической активностью против грамположительных бактерий, таких как стафилококки, стрептококки, пневмококки

Соединения изобретения можно использовать, следовательно, в качестве медикаментов при лечении инфекционных заболеваний, чувствительных к возбудителям, и в частности, при лечении стафилококковых инфекций, таких как стафилококковые септицемии, злокачественные лицевые или кожные стафилококковые заболевания, пиодермиты, септические или гнойные раны, фурункулы, язвы, флегмоны, рожи и угри, таких стафилококковых заболеваний как первичные или посттриппиальные острые ангины, бронхопневмонии, легочные нагноения, стрептококковых инфекций, таких как острые ангины, отиты, синуситы, скарлатина, пневмококковых инфекций, таких как пневмонии, бронхиты, бруцеллеза, дифтерии, гонореи

Продукты настоящего изобретения обладают также активностью против инфекций, вызванных такими возбудителями как *Haemophilus influenzae*, *Rickettsias*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia*, *Legionella*, *Ureaplasma*, *Toxoplasma* или возбудителями рода *Mycobacterium*

Предметом настоящего изобретения являются, следовательно, продукты формулы (I) как они определены выше, а также их фармацевтически приемлемые аддитивные соли с минеральными или органическими кислотами в качестве медикаментов, и в частности, антибиотических медикаментов

В частности, предметом изобретения являются, продукты примеров 1 или 2 и их фармацевтически приемлемые соли в качестве медикаментов, и в частности, антибиотических медикаментов

Также объектом изобретения являются фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного начала по меньшей мере один из определенных выше медикаментов в эффективном количестве

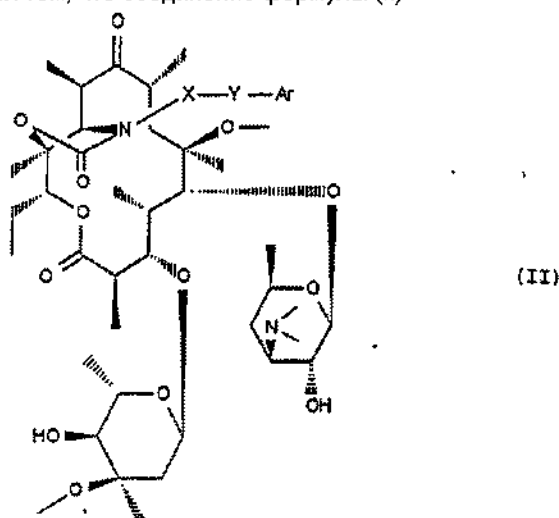
Эти композиции могут быть введены буккальным, ректальным, парентеральным путем или местным путем при топическом наложении на кожу или на слизистые, но предпочтителен буккальный путь введения

Они могут быть твердыми или жидкими и иметь вид одной из широко используемых в человеческой медицине лекарственных форм, например, простых или дражированных таблеток, капсул, гранул, суппозиториях, форм для инъекций, помад, кремов, гелей, они могут быть приготовлены обычными методами. Один или несколько активных начал могут быть введены в композиции с общепринятыми для фармкомпозиций эксципиентами такими, как тальк, гуммаарабик, лактоза, крахмал, стеарат магния, масло какао, водные или нет носители, животные или растительные жирные вещества, парафиновые производные, гликоли, различные смачивающие агенты, диспергаторы или эмульгаторы, консерванты

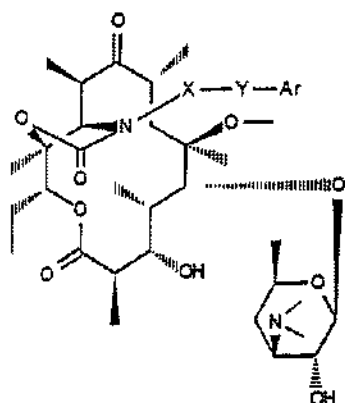
Эти композиции могут также находиться в форме порошка для растворения перед самым употреблением в соответствующем носителе, например, в стерильной апиrogenной воде

Вводимую дозу изменяют в зависимости от заболевания, больного, пути введения и вводимого продукта. Она может, например, составлять от 50 мг до 500 мг в день при оральном введении для взрослых в случае продукта из примера 1 или примера 2

Объектом изобретения является также способ получения соединений формулы (I), отличающийся тем, что соединение формулы (II)



в котором X, Y и Ar определены выше, подвергают действию агента расщепления кладинозы, чтобы получить соответствующее соединение формулы (IA)



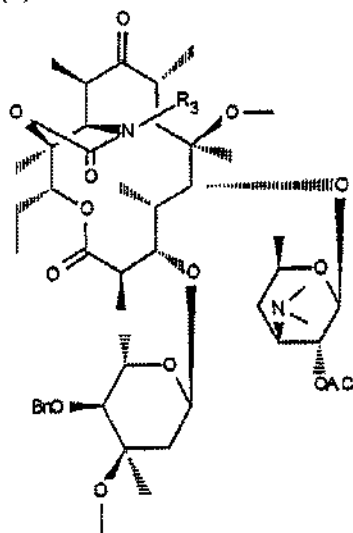
в котором X, Y и Ag имеют указанные выше значения, которое по желанию подвергают действию агента этерификации или действию агента, вводящего карбаматный радикал

Согласно предпочтительному способу осуществления, расщепление кладинозы в положении 3 осуществляют с помощью кислоты

Продукты формулы (II), используемые в качестве исходных продуктов, могут быть получены по которой Bn представляет собой бензилоксикарбонил, а Ac - ацил, включающий от 2 до 20 атомов углерода, подвергают действию соединения формулы (IV)



в которой R<sub>3</sub> представляет собой радикал X-Y-Ag, причем X, Y и Ag имеют значения, определенные выше, чтобы получить соединение формулы (V)



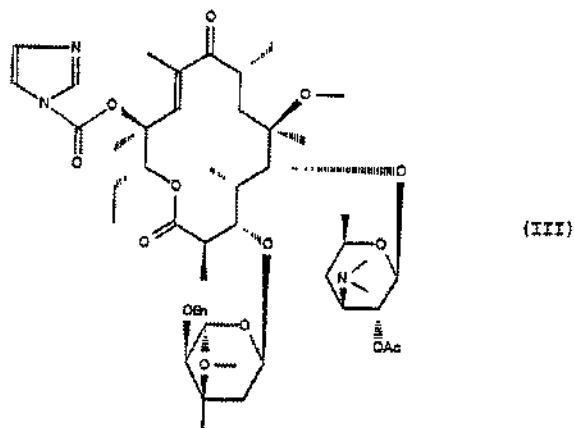
которое по желанию подвергают действию агента расщепления сложноэфирной функции в положении 2', чтобы получить соответствующее соединение 2'-ОН, затем полученное таким образом соединение по желанию подвергают действию агента восстановления, чтобы осуществить расщепление бензилоксикарбонильной группы в положении 4'' и получить продукт формулы (II)

Соединения формулы (II), используемые как исходные продукты, являются известными продуктами, описанными в европейском патенте 0 248 279

Амины формулы (IV) в общем известны и мо-

способу, описанному в европейской патентной заявке 076093, поданной 6 декабря 1995 г Компанией ROUSSEL UCLAF

Продукты формулы (II) могут быть получены по способу, заключающемуся в том, что соединение формулы (III)



гут быть получены по способам, описанным в J Med Chem (1982) Т 25, стр 947 и следующие или в Tetrahedron Letters т 32 № 14, стр 1699, 1702 (1991)

Расщепление ацетата в положении 2'' осуществляют при помощи метанола

Расщепление бензилоксикарбонильной группы в положении 4'' осуществляют методом восстановления, например, с помощью водорода в присутствии палладиевого катализатора

Солеобразование осуществляют при помощи кислоты согласно обычным способам

Следующие примеры являются иллюстрацией изобретения, не ограничивая его объем

Пример 1 11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)окси)-3-гидрокси-6-О-метил-12,11-(оксикарбонил(2-(3-(4-хинолинил)пропил)гидразоно))-эритромицин

1 см<sup>3</sup> раствора соляной кислоты в этаноле (22,6г/л) добавляют к раствору, содержащему 250мг 11,12-дидеокси-6-О-метил-12,11-(оксикарбонил(2-(3-(4-хинолинил)пропил)гидразоно)) эритромицина

Реакционную среду взбалтывают при комнатной температуре в течение одного часа, выливают в воду, экстрагируют этилацетатом, отбирают водную фазу, помещают в основную среду, экстрагируют этилацетатом, высушивают, фильтруют, выпаривают досуха Таким образом получают 271мг продукта, который растворяют в этилацетате, затем добавляют серный эфир до кристаллизации продукта Промывают серным эфиром, получают 169мг, которые снова кристаллизуют После высушивания при 80°C получают 120мг продукта с температурой плавления 166°C

11,12-дидеокси-6-О-метил-12,11-(оксикарбонил(2-(3-(4-хинолинил)пропил)гидразоно))эритромицин получили следующим образом

Стадия А Получение 11,12-дидеокси-6-О-метил-12,11-(оксикарбонил(2-гидразоно))эритромицина (продукт Р)

## а) Конденсация

Смесь 3г 2'-ацетат-12-(1Н-имидазол-1-карбоксипат-4")-(фенилметилкарбоната)10,11-дидегидро-11-деокси-6-О-метилэритро-мицина, 3мл гидразингидрата, 30мл ацетонитрила и 492 мг карбоната цезия погружают в баню с температурой 80°C на 10мин. Концентрируют досуха, поглощают метиленхлоридом, промывают водой, высушивают, фильтруют и доводят до сухого состояния.

## б) Дезацетилирование

Растворяют 3г полученного продукта в 30мл метанола и взбалтывают при комнатной температуре в течение 15 часов, затем концентрируют досуха. Получают 2,1г дезацетилированного продукта.

## в) Гидрогенолиз

Растворяют продукт, полученный на стадии б) в 100мл метанола, подвергают гидрогенолизу в присутствии 600мг 10% палладия на активированном угле, фильтруют, прополаскивают метанолом и метиленхлоридом, затем концентрируют досуха. Получают 2,52г продукта, который очищают элюированием со смесью изопропиловый эфир-метанол-триэтиламин (80-10-10). Получают 941,8мг продукта, который хроматографируют при элюировании со смесью изопропиловый эфир-метанол-триэтиламин (80-10-10). Таким образом получают 761мг 6-О-метил-12,11-(оксикарбонил(2-гидразино))эритромицина.

Микроанализ	Рассчитано	Найдено
C%	59,45	58,8
H%	8,83	8,5
N%	5,33	5,2

Масс-спектр

788<sup>+</sup> = MH<sup>+</sup>

810<sup>+</sup> = MNa<sup>+</sup>

Стадия В 11,12-дидеокси-6-О-метил-12,11-(окси-карбонил-(2-(3-(4-хинопинил)пропил)гидразино))эритромицин

Смесь 230мг продукта, полученного на стадии А, 5мл метанола, 0,3г хинолин-4-пропаналя, 0,055мл уксусной кислоты взбалтывают 15 часов при комнатной температуре. Добавляют 0,065г цианоборогидрида натрия. Взбалтывают при комнатной температуре в течение 24 часов. Выпаривают метанол, экстрагируют этилацетатом, промывают раствором щелочи натрия, затем водой, высушивают, фильтруют и выпаривают насухо. Получают 220мг продукта, который хроматографируют на кремнеземе со смесью этилацетат-триэтиламин (95-5) в качестве элюанта. Получают 80мг требуемого продукта.

Микроанализ	Рассчитано	Найдено
C%	63,99	64,1
H%	8,42	8,3
Na%	5,85	5,7

Масс-спектр

158<sup>+</sup> = OH в2

957<sup>+</sup> = (M + H)<sup>+</sup>

979<sup>+</sup> = (M<sup>+</sup> Na)<sup>+</sup>

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

Действуя как в примере 1, но исходя из 11,12-дидеокси-6-О-метил-12,11-(оксикарбонил((4-(4-(3-пиридинил)-1Н-имидазол-1-ил)бутил)имино))-эритромицина получили требуемый продукт Тпл = 210°C

Исходный продукт, т.е. 11,12-дидеокси-6-О-метил-12,11-(оксикарбонил((4-(4-(3-пиридинил)-1Н-имидазол-1-ил)бутил)имино))-эритромицин был получен по способу, указанному выше для получения исходного продукта примера 1

Пример фармацевтической композиции

Была получена композиция, содержащая

Продукт из примера 1 150мг

Экспциент до 1г

экспциент крахмал, тапэк, стеарат магния

Фармокологические исследования

Использовали метод разведения в жидкой среде. Подготовили серию пробирок, в которые распределили в равных количествах стерильную питательную среду. В каждую пробирку поместили в возрастающих количествах исследуемый продукт, затем в каждую пробирку выселили бактериальный штамм. По истечении 24-часовой инкубации в автоклаве при 37°C ингибирование роста бактерий изучали транслуплюминацией, что позволило выявить минимальные концентрации, обладающие ингибирующим действием (СМІ), выраженные в микрограмм/см<sup>3</sup>. Были получены следующие результаты:

Бактериальные штаммы грам +			
Продукты		Пример 1	Пример 2
Staphylococcus aureus O11UCU		0,3	-
Staphylococcus aureus O11G025I			
Staphylococcus epidermidis O12G011I			
Streptococcus pyogenes группа A O2A1UC1		0,04	0,15
Streptococcus agalactiae группа B O2B1HT1		≤0,02	0,04
Streptococcus faecalis группа D O2D2UC1		0,04	0,3
Streptococcus faecium группа D O2D3HT1		0,04	0,3
Streptococcus sp группа D O2G0GR5		0,04	0,15
Streptococcus mitis O2 mit CB1		0,3	0,04
Streptococcus mitis O2 mit GR16I		0,15	0,6
Streptococcus agalactiae группа B O2B1SJ1		0,6	1,2
Streptococcus pneumoniae O30SJ5		0,6	1

