

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО

(51) 7 C07H 17/08, C07D 215/02,
401,04, 417,04, 471,04, A61K
31/7048

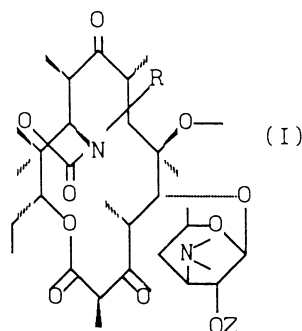
(12) Описание изобретения К ПАТЕНТУ

1

2

(21) 96000417
(22) 02.05.95
(31) 94/05368
(32) 03.05.94
(33) FR
(46) 06.08.2001, Бюл. №2 (22)
(86) PCT/FR 95/00565 (02.05.1995)
(72) Константин АГУРИДАС (FR), Жан-Франсуа ШАНТО (FR), Алексис ДЕНИ (FR), Солянж ГУЭН Д'АМБРИЕР (FR), Одиль ЛЕ МАТРЕ (FR)
(71)(73) Руссель Юклаф (FR)
(56) FR 2692579 A, 1993. EP 0487411 A, 1992 SU 682134, 1979
(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ЭРИТРОМИЦИНА И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ
(57) Описываются новые производные эритромицина общей формулы (I), где значения R и Z указаны в п. 1 формулы, которые проявляют свойства антибиотиков. Соединения можно использовать в

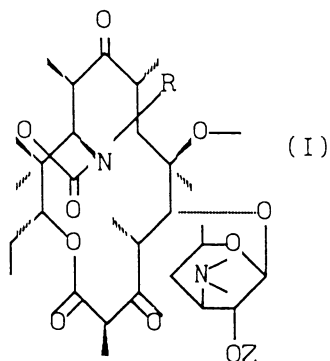
качестве медикаментов при лечении инфекций чувствительными микробами, в частности стафилококковых инфекций, таких, как стафилококковый сепсис и др. Описываются также способ их получения, фармацевтические композиции на их основе и промежуточные соединения. 4 с. и 12 з. п. ф-лы, 1 табл.



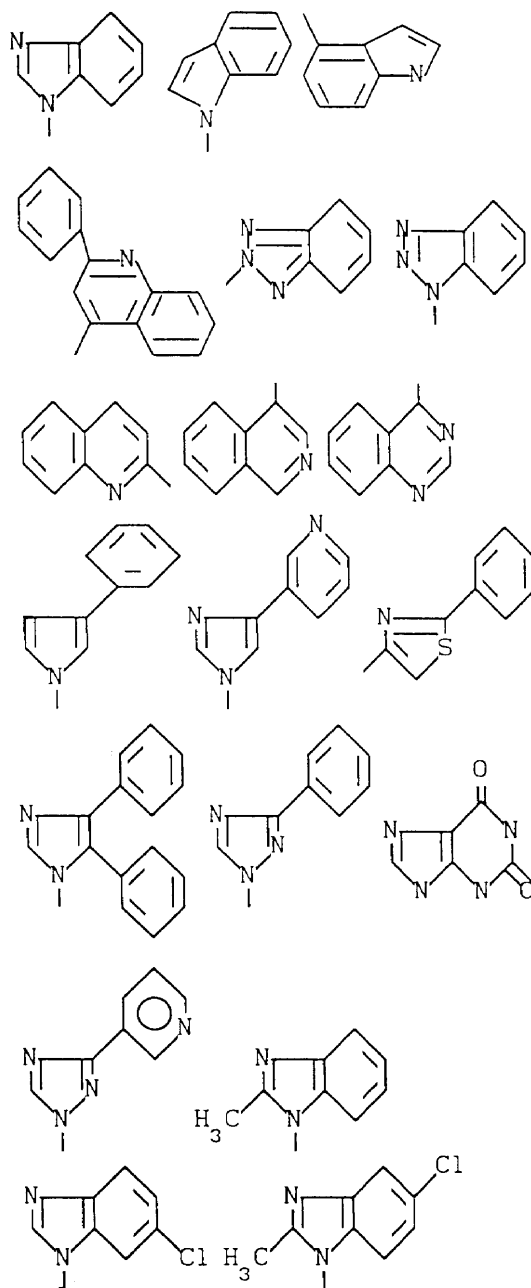
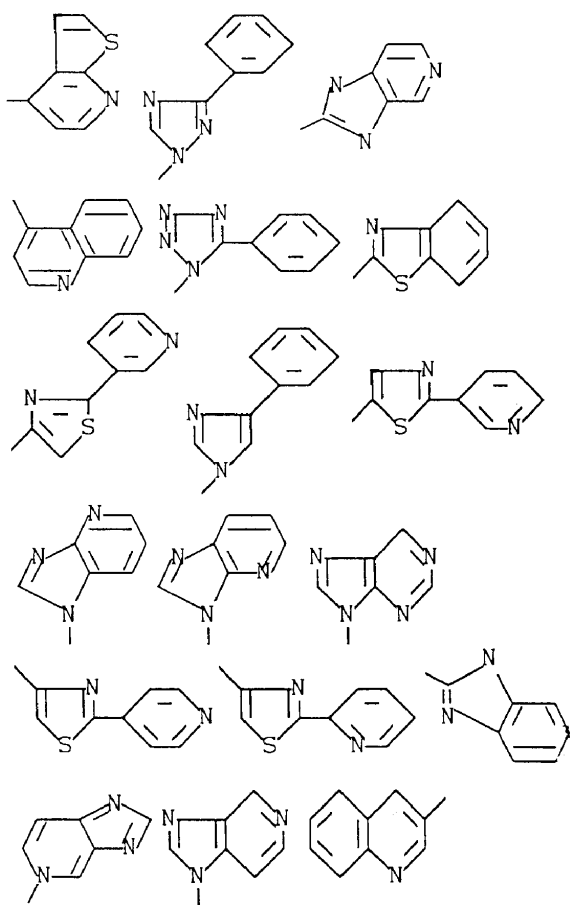
Изобретение относится к новым производным эритромицина, к способу их получения, к фармацевтической композиции на их основе и к промежуточным соединениям.

Изобретение относится, в частности, к соединениям

формулы (I).



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



и Z представляет атом водорода или остаток кислоты, а также к их солям присоединения кислот.

В качестве примера солей присоединения производных формулы I с минеральными или органическими кислотами можно назвать соли, образованные с кислотами уксусной, пропионовой, трифторуксусной, малеиновой, винной, метансульфокислотой, бензолсульфокислотой, паратолуолсульфокислотой, соляной, бромистоводородной, йодистоводородной, серной, фосфорной и особенно с кислотами стеариновой, этиллантарной или лаурилсерной.

Гетероциклический радикал может быть замещен одним или несколькими радикалами, выбираемыми из группы, образованной C_1 - C_6 - алкилом, C_1 - C_6 -алкоксилем, трифторметокси, галоидом.

Когда гетероциклический радикал содержит несколько циклов (связанных между собой или конденсированных), один или несколько замести-

телей 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.

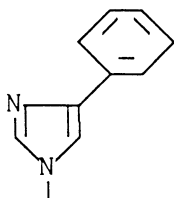
Радикал алкил представляет предпочтительно радикал метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил.

- галоген представляет предпочтительно фтор, хлор или бром,

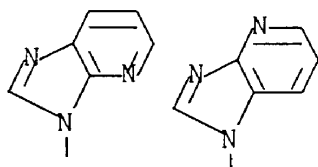
- остаток карбоновой кислоты представляет предпочтительно остаток ацетила, пропионила, бутирила, изобутирила, н-валерила, изовалерила, трет-валерила и пивалила.

Изобретение касается особенно соединений формулы (I), в которой Z представляет собой атом водорода, и соединений формулы (I), в которой n равно числу 4.

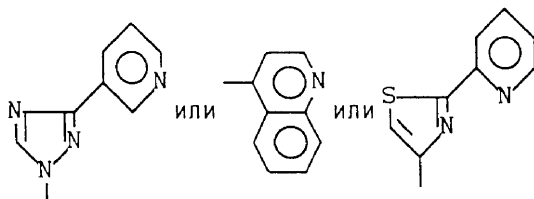
Более конкретно изобретение касается соединений формулы (I), в которой Ag представляет радикал:



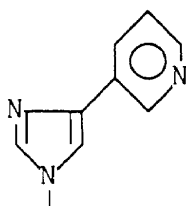
в случае необходимости замещенный, а также соединений формулы (I), в которых R представляет радикал:



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



в случае необходимости замещенный, и особенно соединений формулы (I), в которых Ag представляет радикал:



в случае необходимости замещенный.

Изобретение относится особенно к соединениям формулы (I), получение которых описано ниже в экспериментальной части. Среди полученных со-

единений 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-(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-в)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-в)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-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-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)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-пиридинил)1Н-1,2,4-триазол-1-ил)бутил)имино))эритромицин;

и особенно

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-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 чувствительных к медикаментам, в частности, стафилококковых инфекций, таких как стафилококковый сепсис, злокачественные стафилококки лица или кожи, пиодермита, септические или гнойные раны, фурункулы, карбункулы, флегмоны, рожистые воспаления и угри, таких стафилококковых заболеваний, как первичные острые или с послегриппозные ангины, бронхопневмония, гнойные легочные, и стрепто-

кокковых 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*, *Rickettsies*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Ureaplasma*, *Foxoplasma* или микробами типа *Mycobacterium*, *Listeria*, *Meningococcus* и *Campylobacter*. Соединения формулы (I), а также их соли присоединения фармацевтически приемлемых кислот могут использоваться в качестве антибиотиков.

В качестве таких антибиотиков можно, например, использовать предпочтительные соединения формулы (I), указанные выше, в частности, соединения примеров 1, 2, 3 и 29-35, а также их фармацевтически приемлемые соли.

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

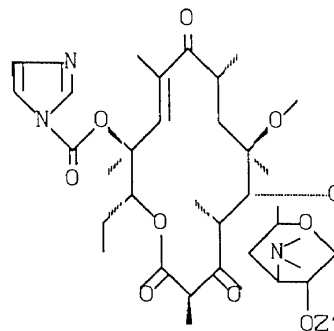
Эти композиции можно вводить оральным, ректальным, парентеральным путем или наносить локально на кожу и на слизистые оболочки, но предпочтительным методом введения является оральный путь.

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.

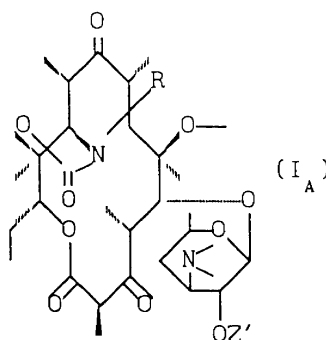
Изобретение касается также способа получения соединений формулы (I), заключающегося в том, что соединение формулы (II).



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



в которой R определен выше, с получением соединений формулы (IA):



в которых R и Z' имеют указанное выше значение, затем полученное соединение формулы (IA), в случае необходимости, подвергают действию агента высвобождения функции гидроксила 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 0596802.

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);



можно получать, например, способами, описанными в J. Med. Chem. (1982), том 25, стр. 947 и следующие. Tetrahedron Letters, том 32, N 14, стр. 1699-1702, (1991); J. Org. Chem. 54(18) 4298, 301 (1989); J. Org. Chem. 28 (101) 2589 91(1963) или патент ФРГ 3406416; J. (II)

Org. Chem. 6-895-901 (1941) или Synth. 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-1Н-имидазол-1-бутанамин,
3Н-имидазо(4,5-*b*)-пиридин-3-бутанамин,
1Н-имидазо(4,5-*b*)-пиридин-1-бутанамин,
2-фенил-4-хинолинбутанамин,
1Н-бензотриазол-1-бутанамин,
2Н-бензотриазол-2-бутанамин,
1-метил-1Н-имидазо(4,5-*c*)-пиридин-2-бутанамин,
3-метил-3Н-имидазо(4,5-*c*)-пиридин-2-бутанамин,
5-хлор-1Н-бензимидазол-1-бутанамин,
7-метокси-4-хинолинбутанамин,
1Н-имидазо(4,5-*c*)-пиридин-1-бутанамин,
9Н-пурин-9-бутанамин,
1-метил-1Н-индол-4-бутанамин,
3-фенил-1Н-1,2,4-триазол-1-бутанамин (хлоргидрат),
5-фенил-1Н-тетразол-1-бутанамин (хлоргидрат),
2-бензотиазолбутанамин,
4-(тиено(2,3-*b*)-пиридин-4-ил)-бутанамин,
5,6-диметил-1Н-бензимидазол-1-бутанамин,
3-хинолинбутанамин,
2-хинолинбутанамин,
5-имидазо[4,5-*c*] пиридин-5-бутанамин,
1-метил-1Н-бензимидазол-2-бутанамин,
6-хлор-1Н-бензимидазол-2-бутанамин,
2-метил-1Н-бензимидазол-2-бутанамин,
4-(4-хлорфенил)-1Н-имидазол-1-бутанамин,
2-(3-пиридинил)тиазол-5-бутанамин,
7-метоксихинолин-4-бутанамин,
4-(4-фторфенил)-1Н-имидазол-1-бутанамин,
4-(2-метоксифенил)-1Н-имидазол-1-бутанамин,
3-(3-пиридинил)-1Н-1,2,4-триазол-1-бутанамин,
4-(3-пиридинил)-1Н-имидазол-1-бутанамин,
2-(2-пиридинил)тиазол-4-бутанамин,
2-фенилтиазол-4-бутанамин,
4-(4-метоксифенил)-1Н-имидазол-1-бутанамин,
изохинолин-4-бутанамин,
хиназолин-4-бутанамин,
4,5-дифенил-1Н-имидазол-1-бутанамин,
4-(3-метоксифенил)-1Н-имидазол-1-бутанамин,
4-(4-(трифторметокси)фенил)-1Н-имидазол-1-бутанамин,
1,2,3,6-тетрагидро-1Н-диметил-2,6-диоксо-7Н-пурин-7-бутанамин,
2-(4-пиридинил)тиазол-4-бутанамин,
1Н-индол-1-бутанамин,
2-(3-пиридинил)тиазол-4-бутанамин,
а также их соли присоединения с кислотами.
Пример 1: 11,12-дидеоокси-3-де((2,6-дидеоокси-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.

Нагревают до 63°C смесь 0,705 г продукта 2'-ацетат-11-деоокси 10,11-дидегидро-3-де((2,6-дидеоокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-*L*-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 0596802) в 3 мл ацетонитрила, содержащего 10% воды, и 1,08 г 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 1,5 г продукта, к которому добавляют 210 мл метанола. Поддерживают при перемешивании в течение 16 часов в атмосфере азота при комнатной температуре. Концентрируют и получают 1,4 г продукта, который очищают хроматографией на двуокиси кремния, элюант CH₂Cl₂ - MeOH - NH₄OH (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 0,267 г искомого продукта с точкой плавления 222-231°C.

ЯМРСОCl₃ ppm.

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

0,84 (t): CH₃ -CH₂; 1,01 (d)-1,17 (d)-1,24 (d): CH₃ -CH; 1,30 (d)-1,38 (d), 1,34-1,47; 6 и 12-Me; 2,27 (s): N(Me)₂; 2,45 (-): H₄; 2,61 (m): H₈; 2,63 (s): 6-OMe; 3,04 (-): H₄; 3,13 (q): H₁₀; 3,18 (dd): H'₂; 3,53 (-): H'₅; 3,56 (s): H₁₁;
3,67(-), 3,75(-): -C-NCH₂;

3,87 (q): H₂; 3,99 (t): CH₂ NC: 4,23 (d): H₅; 4,27 (d): H'₁; 4,94 (dd): H₁₃; 7,26 (s): H''₅; 7,5 (s): H''₂; 7,20: H в пара-положении; 7,35: H в метаположении; 7,76: H в орто-положении.

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 5,05 г 4-фенил-1Н-имидазола в 25 см³ диметилформамида, в смесь 7 см диметилформамида и 2,02 г гидрида натрия. Затем вводят 10,86 г N-4-бромбутилфталимида растворенного в 25 см³ диметилформамида. Доводят полученный раствор до 70° С 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 15 г продукта, который перекристаллизовывают из этилацетата. Сушат полученный продукт, промывают его этилацетатом и сушат при пониженном давлении.

нии при 50°C. Получают 5,5 г искомого продукта, с точкой плавления 130-132°C. ЯМР CDCl₃ ппм.

1,75 (m) (2H)-1,86 (m) (2H): CH₂ центральные; 3,74 (t): 2H: 4,03: 2H; 7,22 (t): 2H H₄; 7,26 (m): 1H H'₃; 7,36 (t): 2H H₃ и H₅; 7,56 (d): H'₅; около 7,73 (m): 4H; около 7,86 (m): H₂ и H₆.

Стадия В: 4-(4-фенил-1H-имидазол-1-ил)бутанамин.

Поддерживают при флегме в течение 8 часов смесь 3,45 г полученного на стадии А продукта, 100 мл этанола и 0,97 мл гидразингидрата. Концентрируют реакционную смесь, добавляют приблизительно 50 мл 2 н. гидроксида натрия, экстрагируют этилацетатом. Промывают органические фазы при помощи 2 н. гидроксида натрия, затем хлорида натрия. Сушат, фильтруют и концентрируют. Получают 2,21 г искомого продукта.

ЯМР CDCl₃ ппм.

1,47 (m) - 1,87 (m): CH₂ центральные; 2,73 (t), 3,97: -CH₂ -NH₂; 7,20 (d): H'₃; 7,50 (d): H'₅; 7,37 (t шир.) 2H: H₃ и H₅; 7,24 (it) 1H: H₄; 7,77 (m) 2H: H₂ и H₆.

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 708,2 мг 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 0596802) и 958 мг 3Н-имидазо(4,5-б)пиридин-3-бутанамина в 2,82 см³ ацетонитрила и 0,28 см³ воды. Доводят реакционную смесь до 80° С. Оставляют до возвращения к комнатной температуре и выливают в раствор кислого фосфата натрия. Экстрагируют хлористым метиленом и промывают водой. Собирают водные фазы и снова экстрагируют. Сушат, фильтруют, споласкивают и получают 826 мг продукта. Растворяют полученный продукт в 16,5 см³ метанола. Поддерживают реакционный раствор при перемешивании при комнатной температуре в течение 20 часов. Получают 789 мг искомого сырого продукта, который очищают хроматографией, элюант: смесь

около 4, 35 (m): CH₂NC;

4,93 (dd): H₁₃; 7,21 (dd): 8,04 (dd): H₇ ароматические; 8,11 (s): H₂; 8,38 (dd): H₅.

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 708 мг 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 0596802) в раствор, содержащий 953 мг 1Н-имидазо(4,5-б)пиридин-1-бутанамина, 2,82 см ацетонитрила и 0,28 см³ воды. Доводят реакционную смесь до 55° С. Поддерживают при этой температуре в течение 44 часов и добавляют 0,5 см 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 16,1 см³ метанола. Поддерживают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 24 часов и выпаривают досуха. Получают 656 мг продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния; элюант: смесь CH₂Cl₂ -MeOH-NH₃ (94-6-0,4).

Получают сырой целевой продукт, который очищают хроматографией на силикагеле, элюируя смесью CHCl₃ -MeOH-NH₄ OH (94-6-0,4). После растворения остатка в смеси этилацетат с простым изопропиловым эфиром, фильтрации и выпаривания досуха получают целевой продукт.

Т.пл.= 203°C.

α_D = 17,6° с = 1% CHCl₃

0,81 (t): CH₃ -CH₂; 1,00 (d)-1,17 (d)-1,25 (d)-1,31 (d)-1,38 (d): CH₂ -CH; 1,35 (s)-1,47 (s): 6 и 12-CH₃; 1,68 (m) и 1,93 (m): центральные CH₂ цепи; 2,27 (s): N(CH₃)₂; 2,61 (s): 6-ОСН₃; 2,45(m): H'₃; около 2,60 (m в замаскированной части): H₈; 3,07 (m): H₄; око-

13

313

хлористого метилена, метанола, раствора аммиака (94-16-0,4). Получают 327 мг искомого продукта с точкой плавления 200° С.

α_D = +13° с = 1% CHCl₃.

ЯМР CDCl₃ 400 МГц ппм.

0,85 (t): CH₃ -CH₂; 1,01 (d)-1,16 (d)-1,25 (d): CH₃ -CH; 1,30 (d) -1,26 (d), 1,35 и 1,47: 6 и 12 Me; около 1,63 и около 1,98: центральные CH₂ цепи; 2,27 (s): N(CH₃)₂; 2,46 (m): H'₃; около 2,59 (m): H₈ 2,61 (s) 6-ОМе; 3,07 (m): H₄; 3,12 (q шир.: H₁₀; 3,18 (dd): H₂; 3,54 (m): H'₅; 3,57(s): H₁₁;

3,6-3,8: CH₂ NC;



3,85 (q): H₂; 4,24 (d): H₅; 4,29 (d): H'₁;

14

ло 3,15 (q шир): H₁₀; 3,18 (dd): H'₂; 3,56 (s): H₁₁; 3,53 (m): H'₅; 3,60-3,80 (m): CO-N-CH₂; 3,87 (q): H₂; около 4,25 (m): CH₂-N-C=; 4,24 (d): H₅; 4,28 (d): H'₁; 4,91 (dd): H₁₃; 7,21 (dd, J = 5 и 8): H₆; 7,80 (dd, J = 8 и 1,5): H₇ ароматические; 8,56 (dd, J = 5 и 1,5): H₅; 8,15 (s): H₂ + CH₂ Cl₂.

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 5,95 г 4-азобензимидазола и 15,5 г N-4-бромбутилфталимида в 30 см диметилформа-

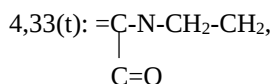
мида добавляют 10,3 г карбоната калия. Смесь перемешивают 20 часов при комнатной температуре. Нерастворенный продукт фильтруют, споласкивают хлористым метиленом. Органическую фазу промывают водой, затем сушат на сульфате магния и выпаривают; полученный маслянистый остаток промывают петропейным эфиром, затем изопропиловым эфиром. Получают 16,3 г сырого продукта, который очищают хроматографией на двуокиси кремния, элюируя смесью хлористого метилена с ацетоном, и получают 4,9 г продукта (А), т. пл. = 143°C и 3,9 продукта (В); т. пл. = 172°C.

Стадия b1: 3Н-имидазо(4,5-в)пиридин-3-бутанамин (исходный продукт в примере 2).

Доводят до температуры кипения в течение 19 часов смесь 32,86 г продукта (А), полученного выше, 697 см³ этанола и 20 см³ гидразина. Оставляют до возвращения к комнатной температуре. Фильтруют, споласкивают и выпаривают досуха. Поглощают хлористым метиленом, фильтруют, споласкивают и выпаривают досуха. Получают 18,87 г целевого продукта.

ЯМР CDCl₃ - 250 МГц.

1,52 (m) - 2,00 (m): 2 CH₂ центральные; 1,63 (s - шир): подвижные 2Н; 2,76% (t): CH₂-CH₂-NH₂;



7,24 (dd, J 8 и 5): Н₆; 8,08 (dd, J = 8 и 1,5): Н₇; 8,40 (dd, J = 5 и 1,5): Н₅; 8,08 (s): Н₂.

Стадия b2: 1Н-имидазо(4,5-в)пиридин-1-бутанамин (исходный продукт в примере 3).

Доводят до температуры кипения в течение 21 часа смесь 32 г продукта (В), полученного выше, 640 см³ этанола и 24,8 см³ гидразина. Оставляют до возвращения к комнатной температуре. Фильтруют, споласкивают этанолом и выпаривают при пониженном давлении. Поглощают хлористым метиленом, фильтруют, споласкивают и выпаривают досуха. Получают 19,5 г целевого продукта.

ЯМР CDCl₃.

1,45 (m) - 1,96 (m): 2 центральные CH₂; 2,74 (t): CH₂-NH₂; около 1,45 (m): подвижный; 4,23(t): C-N-CH₂-CH₂



7,24 (dd, J = 8 и 5): Н₆; 7,75(dd, J= 8 и 1,5):

Н₇; 8,58 (dd, J = 5 и 1,5): Н₅; 8,13 (s): Н₂ + 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-рибогексепиранозил)окси)6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил((4-(тиено(2,3-в)пиридин-4-ил)бутил)имино))эритромицин.

Т.пл. = 176 - 178°C.

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

Пример 5: 11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексепиранозил)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.

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

Пример 6: 11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексепиранозил)окси)6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил((4-(1-метил-1Н-имидазо(4,5-с)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-рибогексепиранозил)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-рибогексепиранозил)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-рибогексепиранозил)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-рибогексепиранозил)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-рибогексепиранозил)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-рибогексепиранозил)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-рибогексепиранозил)окси)6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил((4-(9Н-пуридин-9-ил)бутил)имино))эритромицин.

Пример 14: 11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексепиранозил)окси)6-О-метил-3-оксо-12,11-

(оксикарбонил((4-(1Н-имидазо(4,5-с)пиридин-1-ил)бутил)имино))эритромицин.

$r_f = 0,42$ CHCl_3 + 8% MeOH с 8% NH_4OH .

Пример 15: 11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-*L*-рибогексепиранозил)окси)6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил((5-(1Н-бензимидазол-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-*L*-рибогексепиранозил)окси)6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил((5-хлор-1Н-бензимидазол-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-*L*-рибогексепиранозил)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-*L*-рибогексепиранозил)окси)6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил((4-(1-метил-1Н-индол-4-ил)бутил)имино))эритромицин.

$\alpha_D = 20\%$, $c = 1\%$ CHCl_3 .

Пример 19: 11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-*L*-рибогексепиранозил)окси)6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил((4-(2-фенил-4-хинолинил)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-*L*-рибогексепиранозил)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-*L*-рибогексепиранозил)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-*L*-рибогексепиранозил)окси)6-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил((4-(5,6-диметил-1Н-бензимидазол-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-*L*-рибогексепиранозил)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-*L*-рибогексепиранозил)окси)6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил((4-(2-хинопинил)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-*L*-рибогексепиранозил)окси)6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил((4-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)бутил)имино))эритромицин.

Т.пл. = 128 - 132°C.

Пример 26: 11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-*L*-рибогексепиранозил)окси)6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил((4-(6-хлор-1Н-бензимидазол-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-*L*-рибогексепиранозил)окси)6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил((4-(1-метил-1Н-бензимидазол-2-ил)бутил)имино))эритромицин.

Пример 28: 11,12-дидеокси-3-де(2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-*L*-рибогексепиранозил)окси)6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил((4-(5Н-имидазо)-4,5-с)пиридин-5-ил)бутил)имино))эритромицин.

$\alpha_D = 12,2$ $c = 1\%$ CHCl_3 .

Пример 29: 11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-*L*-рибогексепиранозил)окси)6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил((4-(4-(4-хлорфенил)-1Н-имидазол-1-ил)бутил)имино))эритромицин.

Нагревают 7 часов до 75° С 1 г 2'-ацетат-11-деокси-10,11-дидегидро-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-*L*-рибогексепиранозил)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 0596802) в 4 см³ ацетонитрила, содержащего 10% воды с 1,4 г 4-(4-хлорфенил)-1Н-имидазол-1-бутанамина. Оставляют до возвращения к комнатной температуре, разбавляют водой, экстрагируют этилацетатом, сушат, выпаривают растворитель и получают 2,3 г продукта, ацетилированного в положении 2'. Добавляют 60 мл метанола и поддерживают 16 часов при перемешивании. выпаривают

17

313

18

растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюент: CH_2Cl_2 - MeOH - NH_4OH 95-5-0,4), концентрируют и кристаллизуют остаток из простого эфира. Сушат кристаллизованный продукт при пониженном давлении при 80° С и получают 381 мг целевого продукта. Т. пл. 192 - 194° С.

ЯМР CDCl_3 ppm.

0,83 (t): CH_3 - CH_2 ; 1,00 (d) - 1,16 (d)-1,24 (d)-1,30 (d)- 1,38 (d): CH_3 -CH; 1,33 (s) - 1,47 (s): 6 и 12 Me; 2,26 (s): $\text{N}(\text{Me})_2$; 2,44 (m): H'_3 ; 2,61 (s): 6-Оме; 2,60 (m): H_8 ; 3,00 - 3,21: H_4 , H_{10} и H'_2 ; 3,55 (m): H'_5 ; 3,56 (s): H_{11} ;

3,60-3,80 2H-3, 99(t) 2H: CH_2NC ;

3,87 (q): H_2 ; 4,23 (d): H_5 ; 4,28 (d): H'_1 ; 4,93 (dd) H_{13} , 7,26 (d): H_5 имидазола; 7,50 (d): 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.

Доводят до температуры кипения в течение 1 часа 23,34 г ω-бром-4-хлорацетофенона в 150 мл формамида: оставляют охлаждаться, подщелачивают раствором гидроксида натрия, экстрагируют дихлорметаном, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюент: CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 8-2-0,04) и получают 13,4 г целевого продукта.

Т.пл. 146 - 148°C.

Стадия В: 2-(4-(4-(4-хлорфенил)-1Н-имидазол-1-ил)бутил)-1Н-изоиндол-1,3-(2Н)-дион.

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

Получают 9,7 г целевого продукта.

Стадия С: 4-(4-хлорфенил)-1Н-имидазол-1-бутанамин.

Работают как на стадии В приготовления 1

2,74(m) CH₂-CH₂-N; 3,98(m): =C-N-CH₂-CH₂;



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

Пример 30: 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.

Нагревают до 80°C в течение 8 часов 706 мг исходного соединения примера 29 в 3 мл ацетонитрила и 908 мг 4-(2-метоксифенил)-1Н-имидазол-1-бутанамина. Охлаждают до комнатной температуры, выливают в раствор гидрофосфата натрия (0,5 М), экстрагируют этилацетатом, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, получают 1,6 г

19

продукта, ацелированного в положении 2'. Добавляют 50 мл метанола, перемешивают в течение 16 часов, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант AcOEt-TEA с 4%) и кристаллизуют из простого эфира. Получают 194 мг целевого продукта. Т. пл. = 143 - 145° С.

ЯМР CDCl₃ ppm.

0,85 (t): CH₃-CH₂; 1,01 (d)-1,16 (d)-1,24 (d)-1,30 (d)-1,37 (d): CH₃-CH; 1,34 (s)-1,47 (s): 6 и 12 Me; 2,26 (s) N(Me)₂, 2,44 (m): H'₃; 2,60 (m): H₈; 2,64 (s): 6-ОМе; 3,08 (m): H₄; 3,12 (q шир.): H₁₀; 3,17 (dd): H'₂; 3,54 (m): H'₅; 3,57 (s): H₁₁;

3,66(m)-3,74(m): CH₂ NC;



3,85 (q): H₂; 3,95 (s): Ф-Оме; 3,99 (q шир: CH₂-N-C=; 4,24 (d): H₅; 4,27 (d): H'₁; 4,93 (dd): H₁₃; 6,97 (d шир.: H₆; 7,51 (s): все Н имидазола; 7,02: H₆ фенил; 7,19 (ddd) H₄ и H₅ фенила; 8,19 (dd): H₂.

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

Стадия А: 4-(2-метоксифенил)-1Н-имидазол.

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

Получают 12 г сырого продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния (элюент: CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 8-2-0,04) и получают продукт, используемый как таковой для синтеза.

ЯМР(CDCl₃) ppm.

1,22 (s шир.): 2Н подвижные; 1,47 (m)-1,88 (m): центральные 2 CH₂;

Нагревают до температуры кипения 9,36 г 2-бром-2'-метокси-ацетофенона в 50 мл формамида, оставляют до возвращения к комнатной температуре, промывают 2 н. раствором соляной кислоты, фильтруют, подщелачивают до pH 8 - 9 при помощи 2 н. гидроксида натрия, экстрагируют дихлорметаном, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант: CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 95-5-0,4) и получают 6,15 г 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 6 г продукта, полученного на стадии А, 1,99 г гидроксида натрия и 9,93 г N-4-бромбутилфталимида. Получают 6,15 г целевого продукта.

Стадия С: 4-(2-метоксифенил)-1Н-имидазол-1-бутанамин (фумарат).

Работают как на стадии В приготовления 1 примера 1, но используя 5,65 г продукта, полученного на стадии В, и 1,45 мл гидразингидрата в 75 мл этанола. Получают 3,8 г сырого продукта, который растворяют в 4 мл тетрагидрофурана, затем добавляют 1,87 г фумаровой кислоты, растворенной в 20 мл метанола. Прибавляют 10 мл простого эфира,

20

осушают образованные кристаллы, сушат их при 80° С при пониженном давлении и рекуперировать 3,77 г фумарата целевого продукта.

Т.пл. = 160 - 162°C.

ЯМР (CDCl₃) ppm.

1,48 (m) 2Н-1,87 (m) 2Н: центральные CH₂; 3,46: NH₂; 2,73(t): CH₃N; 3,94 (s): ф-Оме;

3,97(t): CH₂N-C;

6,94 (dd): H₆; 7,04 (dt)-7,21 (ddd): H₅ и H₄; 7,51: H'₂ и H'₅; 8,19 (dd): H₂.

Пример 31: 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)эритромицин.

Нагревают до 60° С в течение 4 часов 30 минут 2,11 г исходного соединения примера 29 в 9 мл ацетонитрила и 2,8 г 4-(4-фторфенил)-1Н-имидазол-1-бутанамина. Охлаждают до комнатной температуры, выливают в воду, экстрагируют этилацетатом, промывают водой, сушат, выпаривают

313

растворитель, получают 5,2 г продукта, ацетилюванного в положении 2'. Добавляют 20 мл метанола, перемешивают в течение 3 часов 30 минут, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант CH_2Cl_2 - MeOH - NH_4OH 95-5-0,3) и кристаллизуют простого эфира. Получают 1,34 г целевого продукта. Т.пл. = 190 - 192°C.

ЯМР CDCl_3 ppm.

1,33 (s)-1,47 (s): 6 и 12 Me; 2,27 (s): $\text{N}(\text{Me})_2$; 2,61 (s): 6-Оме, 3,0 - 3,18: H_4 и H_{10} ; 3,56 (s): H_{11} ; 3,59-3,81: CH_2 -N-C; 3,98(t): CH_2 -N-C;



около 7,05 - около 7,73: фторфенил; 7,21 (d): H_5 имидазола; 7,49(d): H_2 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 10,85 г бромистого 4-фторфенацила в 60 мл формамида, оставляют до возвращения к комнатной температуре, подкисляют до pH 2 при помощи 1 н. соляной кислоты, фильтруют, нейтрализуют добавлением раствора аммиака, экстрагируют дихлорметаном, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант: CH_2Cl_2 - MeOH - NH_4OH 95-5-0,4) и получают 5,8 г целевого продукта. Т. пл. = 130 - 132° С.

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 10 г продукта, полученного на стадии А, 1,95 г гидрида натрия и 11,80 г N-4-бромбутилфталимида. Получают 7,53 г целевого продукта. Т. пл. = 138 - 140° С.

Стадия С: 4-(4-(фторфенил)-1Н-имидазол-1-бутанамин.

Работают как на стадии В приготовления 1 примера 1, но используют 3,64 г продукта, полученного выше на стадии В, и 1 мл гидразингидрата в 80 мл этанола. Получают 2,4 г сырого продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния (элюант: CH_2Cl_2 - MeOH - NH_4OH 8-2-0,03) и получают продукт, используемый как таковой для синтеза.

ЯМР(CDCl_3)ppm.

1,48 (m)-1,81 (m): все центральные CH_2 ; 2,74 (t) N- CH_3 ; 3,98 (t): >N- CH_2 - CH_2 ; 7,06 (t): >CH-F;

7,22 (m): CH-C- ;

7,49 (s): H_2 имидазола; 7,15 (s): H_5 имидазола.

Пример 32: 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.

Нагревают до 50° С в течение 53 часов 706 мг исходного соединения примера 29 в 4 мл ацетонитрила и 1,43 г 7-метоксихинолин-4-бутанамина. Оставляют до возвращения к комнатной темпера-

туре, выливают в раствор гидрофосфата натрия (0,5 М), экстрагируют дихлорметаном, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, получают 1,09 г продукта, ацетилюванного в положении 2'. Добавляют 10 мл метанола, перемешивают в течение 16 часов, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант: CH_2Cl_2 - MeOH 95-5) и кристаллизуют из простого эфира. Получают 295 мг ожидаемого продукта. Т. пл. $\approx$ 110°C.

ЯМР CDCl_3 ppm.

3,06 (m): $-(\text{CH}_2)_2$ - CH ; 3,70 (m): -N- CH_2 ; 3,95 (s): - OCH_3 ; 7,12 (d)-7,19 (dd)-7,42 (d)-7,94 (d)-8,70 (d): пиридин.

Приготовление 7-метоксихинолин-4-бутанамина, используемого в качестве исходного в примере 32.

Стадия А соль трифенилфосфония N-(3-бромпропил)фталимида.

Нагревают до температуры кипения в течение 44 часов 13,4 г N-бромпропилфталимида и 13,15 г трифенилфосфина, суспензированного в 75 мл ксилола. Оставляют до возвращения к комнатной температуре, осушают осадок, промывают его простым этиловым эфиром и сушат при пониженном давлении при 60° С. Рекуперируют 24,88 г целевого продукта: Т. пл. = 220 - 222° С.

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

Добавляют 4 г 7-метокси-4-хинолинилкарбоксальдегида в суспензию 12,47 г соли трифенилфосфония 3-бромпропилфталимида в 200 мл тетрагидрофурана. Охлаждают до -50° С, добавляют 2,72 г трет-бутилата калия, оставляют до медленного повышения температуры до -6°С, фильтруют, концентрируют фильтрат, поглощают остаток в этилацетате, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель и рекуперируют 9,26 г сырого продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния (элюант: CHCl_3 - AcOEt 80-20, затем 70-30). Рекуперируют 3,575 г целевого продукта.

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

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

Стадия D: 7-метоксихинопинил-4-бутанамин.

Растворяют в горячем виде 3,46 г продукта, полученного в стадии С, в 70 мл этанола, добавляют 1,86 мл гидразингидрата, поддерживают при рефлюксе в течение 17 часов, удаляют фильтрованием осадок, выпаривают растворитель, поглощают остаток в 70 мл дихлорметана. Фильтруют, выпаривают растворитель и отбирают 2,19 г целевого продукта.

ЯМР (CDCl_3) ppm.

1,6 (m)-1,79 (m): центральные CH_2 ; 2,75 (t): >- CH_2 -(CH_2)₃; 3,05 (t): CH_2 - NH_2 ; 3,95 (s): O- CH_3 ; 7,10 (d, J = 4,5)-7,21 (dd)-7,92 (d)-8,71 (d, J = 4,5): хинолин.

Пример 33: 11,12-дидеоокси-3-де((2,6-дидеоокси-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.

Нагревают до 60°C в течение 5 часов 705 мг исходного соединения примера 29 (полученного как указано в примере 1С европейской, заявки на патент EP 0596802) в 3 мл ацетонитрила и 0,705 г 2-(2-пиридинил)-тиазол-4-бутанамина. Оставляют до возвращения к комнатной температуре, выливают в воду, экстрагируют этилацетатом, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, получают 1,8 г продукта, ацетилированного в положении 2'. Добавляют 15 мл метанола, нагревают до температуры кипения в течение 2 часов, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюент: CH₂Cl₂ -MeOH-NH₄ OH 95-5-0,3, затем AcOEt-TEA 9-1) и кристаллизуют из простого эфира. Получают 194 мг целевого продукта. Т. пл. = 157- 159°C.

ЯМР(CDCl₃) ppm.

1,33 и 1,47: 6 и 12 Me; 2,26 (s): N(CH₃)₂;

2,86(t): CH₂-C=

3,12 (q шир.): H₁₀; 3,60 (s): H₁₁;

3,66 (m): CH₂-N-C;



7,03 (s): H₅ тиазола; 7,27 (ddd): H₅ пиридина; 7,77 (dt): H₄ пиридина; 8,18 (dd) H₃ пиридина; 8,53

23

(ddd): H₆ пиридина. Приготовление 2-(2-пиридинил)-тиазол-4-бутанамина, используемого в качестве исходного в примере 33.

Стадия А: 2-аминокарбонилпиридин.

Прикалывают 50 мл раствора диазометана (0,4 М/л) в раствор, содержащий 2 г пиколиновой кислоты, 20 мл дихлорметана и 5 мл 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 рекуперировать 1,48 г метилового эфира.

Нагревают до 50°C в течение 4 часов 1,42 г сложного эфира в 5 мл гидрата окиси аммония, оставляют до возвращения к комнатной температуре, экстрагируют простым эфиром, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель и рекуперировать 1,05 г ожидаемого продукта. Т. пл. = 105° С.

Стадия В: 2-пиридинкарботиоамид.

Медленно добавляют 43 г петнасульфида фосфора к 46,8 г амида, полученного на стадии А, в 700 мл 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 (элюент: CH₂Cl₂-AcOEt 8-2) извлекают 10 г ожидаемого продукта. Т. пл. = 137° С.

Стадия С: 2-(2-пиридинил)-4-тиазолэтилкарбоксилат.

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

Стадия D: 2-(2-пиридинил)-4-тиазолметанол.

Медленно добавляют 40 мл метанола в смесь, содержащую 9,3 г сложного эфира, полученного на стадии С, и 4,1 г боргидрида натрия в 100 мл 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-CH₂Cl₂ 1-1) и получают 5,8 г ожидаемого продукта. Т. пл. = 100° С.

Стадия Е: 2-(2-пиридинил)-4-тиазолкарбоксальдегид.

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

Стадия F: (Z)-2-(4-(2-(2-пиридинил)тиазол)-3-бутенил)-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион.

24

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

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 7,22 г продукта, полученного на стадии F, и 1,5 г палладия на активированном угле, гидрогенируя 2 часа при 1800 мбар. Получают 6,33 г целевого продукта. Т. пл. = 119 - 121°С.

Стадия Н: 2-(2-пиридинил)тиазол-4-бутанамин.

Работают как на стадии D приготовления примера 32, используя 5,45 г продукта, полученного выше на предыдущей стадии, и 1,6 мл гидразингидрата, и нагревают 6 часов при флегме. Выпаривают растворитель, поглощают этилацетатом, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант: CH₂-Cl₂ -MeOH-NH₄ OH 9-1-0,03) и получают 1.65 г ожидаемого продукта.

ЯМР(CDCl₃) ppm.

1,50 (m)-1,82 (m): центральные CH₂; 2,76 (t) - 2,85 (t): CH₂-C= и CH₂-NH₂; 7,85 (s): H₅ тиазола; 7,31 (m): H'₅; 7,78 (dt): H'₄; 8,18 (dt): H'₃; 8,61 (ddd): H'₆; 1,40 (s); NH₂.

Пример 34: 11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексепиранозил)окси)6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил((4-(4-(3-пиридинил)-1Н-имидазол-1-ил)бутил)имино))эритромицин.

Нагревают до 70° С в течение 20 часов 1 г исходного соединения примера 29 в 4 мл ацетонитрила и 936 мг 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 1,34 г продукта, ацелированного в положении 2'. Добавляют туда 40 мл метанола, перемешивают в течение 2 часов, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант: CH₂Cl₂ - MeOH-NH₄ OH 95-5-0,4) и кристаллизуют из простого эфира. Получают 310 мг целевого продукта. Т. пл. 187 - 188°С.

ЯМР (CDCl₃) ppm.

0,83 (t): CH₃-CH₂; 1,01 (d)-1,17 (d)-1,25 (d)-1,31 (d)-1,38 (d): CH₃-CH; 1,34 (s)-1,47 (s): 6 и 12 Me; 2,27 (s): N(Me)₂; 2,45 (m): H'₃; 2,62 (s): 6-OMe; 2,60 (m) H₈; 2,85-3,25: H₄₄ и H₁₀, H'₂; 3,52 (m): H'₅; 3,56 (s): H₁₁; 3,60-3,85 (m): CH₂NC;

4,23 (d): H₅; 4,27 (d): H'₁; 4,93 (dd): H₁₃; 7,29 (ddd): H₃ пиридина; 8,08 (dt): H₄ пиридинила; 8,45 (dd): H₆ пиридина; 8,97 (dd): H₂ пиридина; 7,35 (d) и 7,53 (d): H₂ и H₅ имидазола. Приготовление 4-(3-

25

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.

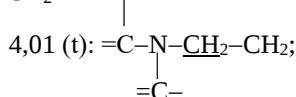
Работают как на стадии А приготовления примера 1, используя 290 мг 3-пиридинил-1Н-имидазола, полученного как указано в J. Chem. Soc. 753-5 (1938), 115 мг гидрида натрия и 633 мг N-4-бромбутилфталимида. Получают 277 мг ожидаемого продукта. Т. пл. = 150 - 152° С.

Стадия В: 4-(3-пиридинил)-1Н-имидазол-1-бутанамин.

Работают как на стадии В приготовления примера 1, используя 1,66 г продукта, полученного на стадии А, и 0,46 мл гидразингидрата в 30 мл этанола. Получают 936 мг продукта, используемого как таковой для синтеза.

ЯМР(CDCl₃) ppm.

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



7,29 (d, J = 1)-7,55 (d, J = 1): H₂ и H₅; 7,30 (в замаскированной части): H'₅; 8,09 (dt, J = 8 и 2): H'₄; 8,47 (dd, J = 5 и 2): H'₆; 8,96 (d, J = 2): H'₂; 1,49 (s шир): ≈ 2Н подвижные.

Пример 35: 11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексепиранозил)окси)6-О-метил-3-оксо-12,11-

(оксикарбонил((4-(3-(3-пиридинил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)бутил)имино))эритромицин.

Нагревают до 75° С в течение 8 часов 1 г исходного соединения примера 29 в 4 мл ацетонитрила и 1,21 г 4-(3-(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 2 г продукта, ацелированного в положении 2'. Добавляют 40 мл метанола, перемешивают в течение 16 часов, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 90-10-0,04) и кристаллизуют из простого эфира. Получают 292 мг ожидаемого продукта. Т. пл. = 190 - 192° С.

ЯМР(CDCl₃) ppm.

0,84 (t): CH₃ -CH₂; 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 CH₂; 2,26 (s): N(Me)₂; 2,44 (m): H'₃; 2,58 (m): H₈; 2,61 (s): 6-OMe; 3,06 (m): H₄; 3,12 (q): H₁₀; 3,17 (dd): H'₂; 3,52 (m): H'₅; 3,56 (s): H₁₁;

3,64ч3,75(-): CH₂ NC;

3,85 (q): H₂; около 4,25: H'₁, H₅ и CH₂ NC;

4,91 (dd): H₁₃; 8,15 (s): Н триазола; 7,35 (dd): H₅ пиридина; 8,34 (dt): пиридина; 8,62 (dd): H₆ пиридина; 9,31 (d шир): H₂ пиридина.

26

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 2,1 г 3-пиридинил-1Н-1,2,4-триазола, полученного как указано в J. Org. Chem. (44) N 33, 4160-4164 (1979), 1,02 г гидрида натрия и 4,13 г N-4-бромбутилфталимида. Получают 2,4 г целевого продукта.

Т.пл. = 150- 152°С.

Стадия В: 3-(3-пиридинил)-1Н-1,2,4-триазол-1-бутанамин (фумарат).

Работают как на стадии В приготовления 1 примера 1, используя 3,46 г продукта, полученного на стадии А, и 1 мл гидразингидрата в 50 мл этанола. Получают 2,1 г сырого продукта, который превращают в фумарат, как указано в приготовлении примера 30, и получают 1,13 г фумарата ожидаемого продукта. Т. пл. ≈ 190 - 192° С.

ЯМР(CDCl₃) ppm.

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

313

рибогексопиранозил)окси)6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил((4-(3-хинолинил)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-L-рибогексопиранозил)окси)6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил((4-(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-L-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-L-рибогексопиранозил)окси)6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил((4-(3-метоксифенил)-1Н-имидазол-1-ил)бутил)амино))эритромицин.

F = 144 - 146°C.

Пример 40: 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-(4,5-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-L-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-1-рибогексопиранозил)окси)6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил((4-(2-(4-пиридилил)-4-

27

тиазолил)бутил)имино))эритромицин.

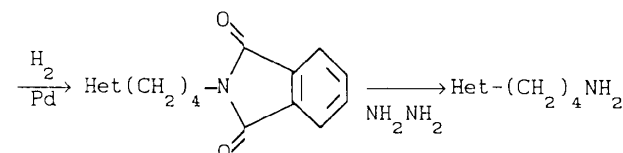
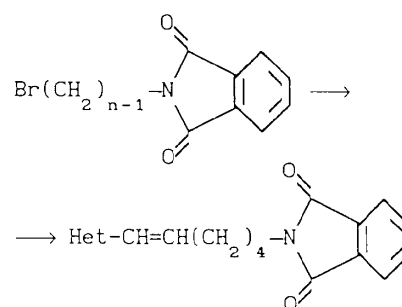
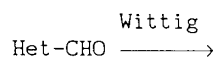
F = 192 - 194°C.

Пример 43: 11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-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-L-рибогексопиранозил)окси)6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил((4-(4-(4-трифторметокси)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)бутил)имино))эритромицин.

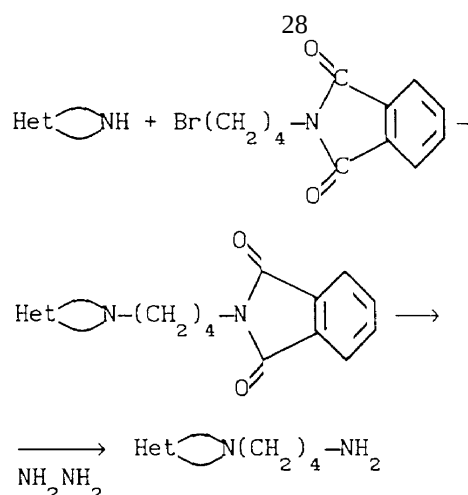
F = 168 - 170°C.



Амины, используемые для получения продуктов примеров 4, 8, 11, 12, 18, 19, 23 и 24, получали этим способом.

В - Когда цепь связана с азотом, можно получать амиды следующим способом:

313



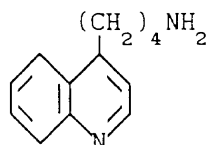
Амины, используемые для получения продуктов примеров 1, 2, 3, 5, 9, 13 - 17, 20, 21, 22, 25, 26 и 28 получали этим способом.

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

Примеры фармацевтических составов
Получали соединения, содержащие:

Амины, используемые как исходные продукты, получают следующими методами:

А - Когда цепь связана с углеродом, например,



можно исходить из соответствующих альдегидов:

Продукт примера 1 - 150 мг; - эксципиент, в достаточном количестве - 1 г; части эксципиента: крахмал, тальк, стеарат магния.

Продукт примера 2 - 150 мг; эксципиент, в достаточном количестве - 1 г; части эксципиента: крахмал, тальк, стеарат магния.

Продукт примера 3 - 150 мг; - эксципиент, в достаточном количестве - 1 г; части эксципиента: 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° С оценивают торможение роста просвечиванием, которое позволяет определять минимальные концентрации торможения (С.М.И.), выраженные в микрограмм/см³.

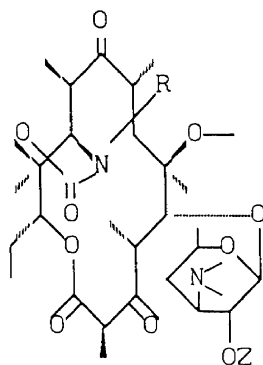
Были получены следующие результаты (см. таблицу).

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

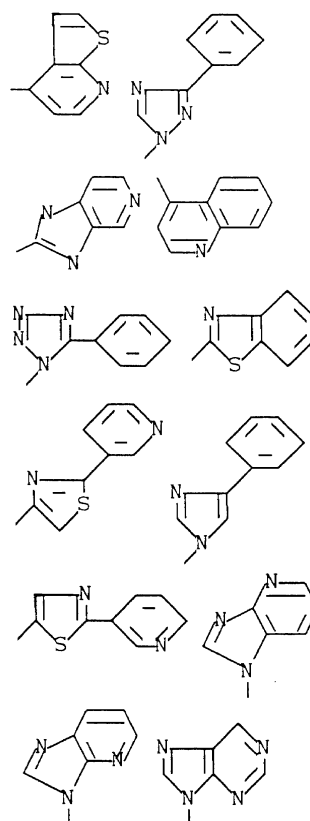
Gram⁺: Haemophilus Influenzas 351HT3, 351CB12, 351CA1 и 351GR6.

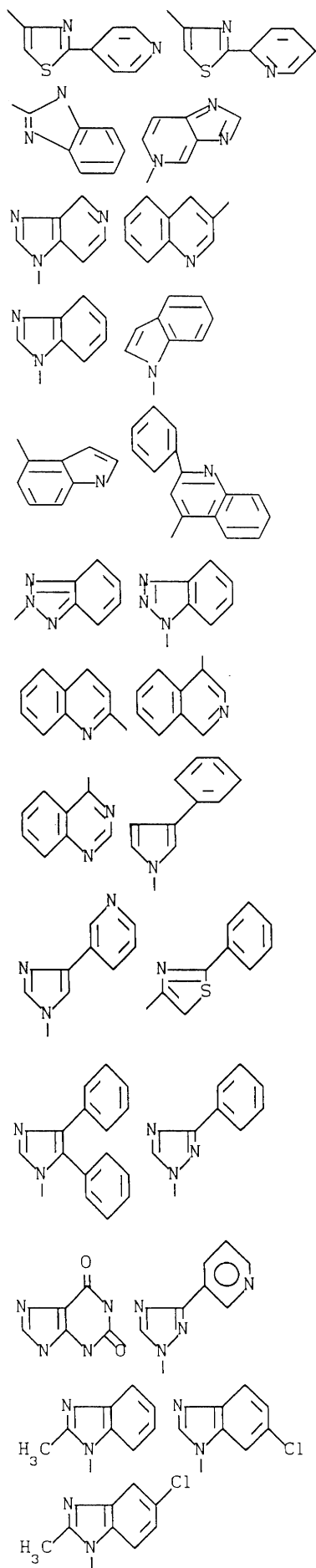
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Производные эритромицина формулы (I)



в которой R - $-(CH_2)_n$ Ar, в котором n = 3, 4 или 5, Ar - гетероциклический радикал, несущий в случае необходимости один или несколько заместителей, представляющих собой C₁ - C₆- алкил, C₁ - C₆ - алкокси трифторметокси и галоид, и выбираемый из группы радикалов



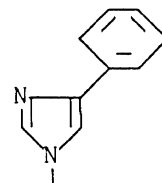


Z - атом водорода или остаток кислоты, а также их соли присоединения с кислотами.

2. Соединения формулы (I) по п. 1, в которых Z - атом водорода.

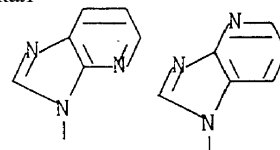
3. Соединения формулы (I) по пп. 1 и 2 в которых n = 4.

4. Соединения формулы (I) по пп. 1 - 3, в которых Ar - радикал



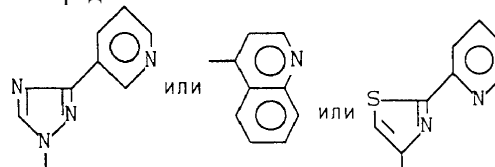
в случае необходимости замещенный.

5. Соединения формулы (I) по пп. 1 - 3, в которых R - радикал



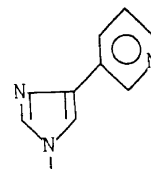
в случае необходимости замещенный.

6. Соединения формулы (I) по пп. 1 - 3, в которых Ar - радикал



в случае необходимости замещенный.

7. Соединения формулы (I) по пп. 1 - 3, в которых Ar - радикал



в случае необходимости замещенный.

8. Соединения общей 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-в)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-в)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-рибогексипиранозил)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-рибогексипиранозил)окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил((4-(7-метокси-4-хинопеинил)бутил)имино))эритромицин; 11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексипиранозил)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-рибогексипиранозил)окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил((4-(3-(3-пиридинил)1Н-1,2,4-триазол-1ил)бутил)имино))эритромицин.

9. Соединение общей формулы (I) по п. 1, представляющее собой 11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексипиранозил)окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-

(оксикарбонил)((4-(4-(3-пиридинил)1Н-имидазол-1-ил)бутил)имино))эритромицин.

10. Соединения общей формулы (I) или их соли присоединения фармацевтически приемлемых кислот по любому из пп. 1 - 7, обладающие антибактериальной активностью.

11. Соединения общей формулы (I) или их соли присоединения фармацевтически приемлемых кислот по п. 8, обладающие антибактериальной активностью.

12. Соединение общей формулы (I) или его соли присоединения фармацевтически приемлемых кислот по п. 9, обладающие антибактериальной активностью.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая действующее начало и фармацевтически приемлемый эксципиент, отличающаяся тем, что в качестве действующего начала она содержит соединение общей формулы (I).

Таблицы

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 011G0251	0,08	0,15	0,15	0,15	0,08	0,15	0,08	0,6
Staphylococcus epidermidis 012GO111	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 02mitCB1	≤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 030SJ5	0,04	0,04	0,15	0,04	0,15	0,15	≤0,02	≤0,02