



(19) **UA** (11) **48 244** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07H 17/08 A, A 61K 31/70 B**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 99020995, 23.07.1997
(24) Дата начала действия патента: 15.08.2002
(30) Приоритет: 24.07.1996 FR 96/09285
(46) Дата публикации: 15.08.2002
(86) Заявка РСТ:
РСТ/FR97/01372, 19970723

(72) Изобретатель:
Агуридаас Константен, FR,
Шанто Жан-Франсуа, FR,
Дени Алексис, FR,
Пежак Жан-Мари, FR
(73) Патентовладелец:
ХЕХСТ МАРИОН РУССЕЛ, FR

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ЕРИТРОМИЦИНА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(57) Реферат:

Изобретение касается новых соединений формулы (I), где R является водородом или алкилом, который может быть замещен галогеном или радикалом $(CH_2)_n-(CA=CB)-(CH_2)_pAg$, где m является целым числом от 1 до 8, n и p, одинаковые и разные, обозначают целые числа от 0 до 6; A и B, одинаковые или разные, представляют собой атом водорода или галогена или алкил, Ag является арилом или гетероарилом, и Z является водородом или остатком карбоновой кислоты.

Изобретение касается также способа получения названных соединений и их применения в качестве медикаментов. Новые соединения проявляют антибиотическую активность.

Официальный бюлетьн "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2002, N 8, 15.08.2002. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **48 244** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07H 17/08 A, A 61K 31/70 B**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 99020995, 23.07.1997

(24) Effective date for property rights: 15.08.2002

(30) Priority: 24.07.1996 FR 96/09285

(46) Publication date: 15.08.2002

(86) PCT application:
PCT/FR97/01372, 19970723

(72) Inventor:

AGOURIDAS Constantln, FR,
CHANTOT Jean-FranCols, FR,
DENIS Alexis, FR,
PEJAC Jean-Marle, FR

(73) Proprietor:

HOECHST MARION ROUSSEL, FR

(54) **ERYTHROMYCIN DERIVATIVES, A PROCESS FOR THEIR PRODUCING AND A PHARMACEUTICAL COMPOSITION**

(57) Abstract:

Compounds of formula (I), wherein R is hydrogen, alkyl optionally substituted by halogen or a (CH₂)_mAr radical or a radical (a), where m is an Integer from 1 to 8, each of n and p, which are the same or different, is an Integer from 0 to 6, each of A and B, which are the same or different, is hydrogen or halogen or alkyl, and Ar is aryl or heteroaryl, and Z is hydrogen or a

carboxylic acid residue; a method for preparing same, and the use of said compounds as drugs, are disclosed.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of Integrated circuits", 2002, N 8, 15.08.2002. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **48 244** (13) **C2**
 (51)МПК ⁷ **C 07H 17/08 A, A 61K 31/70 B**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
99020995, 23.07.1997

(24) Дата набуття чинності: 15.08.2002

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 24.07.1996 FR 96/09285

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.08.2002

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
PCT/FR97/01372, 19970723

(72) Винахідник(и):

Агурідас Константен , FR,
Шанто Жан-Франсуа , FR,
Дені Алексіс , FR,
Пежак Жан-Марі , FR

(73) Власник(и):

ХЬОХСТ МАРІОН РУССЕЛЬ, FR

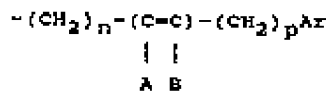
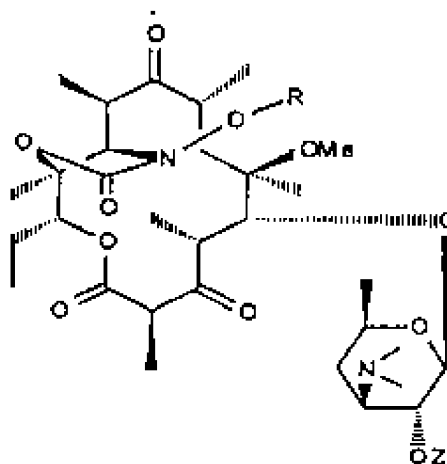
(54) ПОХІДНІ ЕРИТРОМІЦИНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

(57) Реферат:

Винахід стосується нових сполук формули (I), де R є воднем або алкілом, що може бути заміщеним галогеном чи радикалом $(CH_2)_n-(CA=CB)-(CH_2)_pAr$, де

m є цілим числом від 1 до 8, n та p, однакові і різні, позначають цілі числа від 0 до 6; A і B, однакові чи різні, являють собою атом водню чи галогену або алкіл Ar є арилом або гетероарилом, і Z є воднем чи залишком карбонової кислоти.

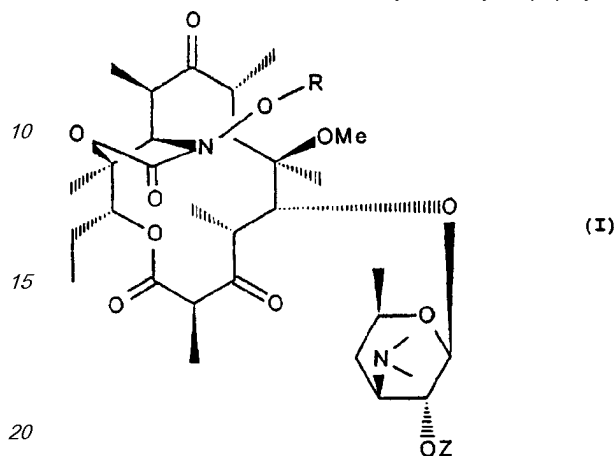
Винахід стосується також способу одержання названих сполук та їх застосування як медикаментів. Нові сполуки виявляють антибіотичну активність.



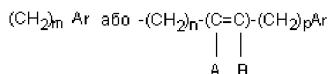
U A 4 8 2 4 4 C 2

Опис винаходу

Цей винахід стосується нових похідних еритроміцину, способу їх одержання та їх застосування як антибіотиків. Об'єктом винаходу є сполуки формули I:

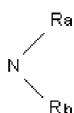


де R являє собою атом водню; алкільний радикал, що містить аж до 12 атомів вуглецю, який може бути заміщеним галогеном чи радикалами



m - ціле число від 1 до 8, n і p, однакові чи різні, позначають цілі числа від 0 до 6; A і B, однакові чи різні, являють собою атом водню або галогену чи алкіл, що містить аж до 8 атомів вуглецю; Ar - арильний або гетероарильний радикали, можливо заміщені, і Z - атом водню чи залишок карбонової кислоти, яка містить аж до 18 атомів вуглецю.

У наведеному вище описі замісників алкільний радикал може означати метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізо- чи трет-бутил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, децил або додецил. Галоген, більш прийнятно, є атомом фтору, хлору чи бром. Арильний радикал може бути фенілом або нафтилом. Гетероарильний радикал може являти собою тієніл, фурил, піроліл, тіазоліл, оксазоліл, імідазоліл, тіадіазоліл, піразоліл або ізопіразоліл, піридил, піримідил, піридазиніл чи піразиніл, а також індоліл, бензофураніл, бензотіазил або хінолініл. Арильний чи гетероарильний радикали можуть бути заміщеними кількома замісниками з групи, до якої входять гідроксил, атоми галогену, радикали NO₂ та CN, алкіл, алкеніл або алкініл, О-алкал, О-алкеніл чи О-алкініл, S-алкіл, S-алкеніл або S-алкініл, N-алкіл, N-алкеніл і N-алкініл, що містять аж до 12 атомів вуглецю, які можуть бути заміщеними одним чи кількома атомами вуглецю, радикал

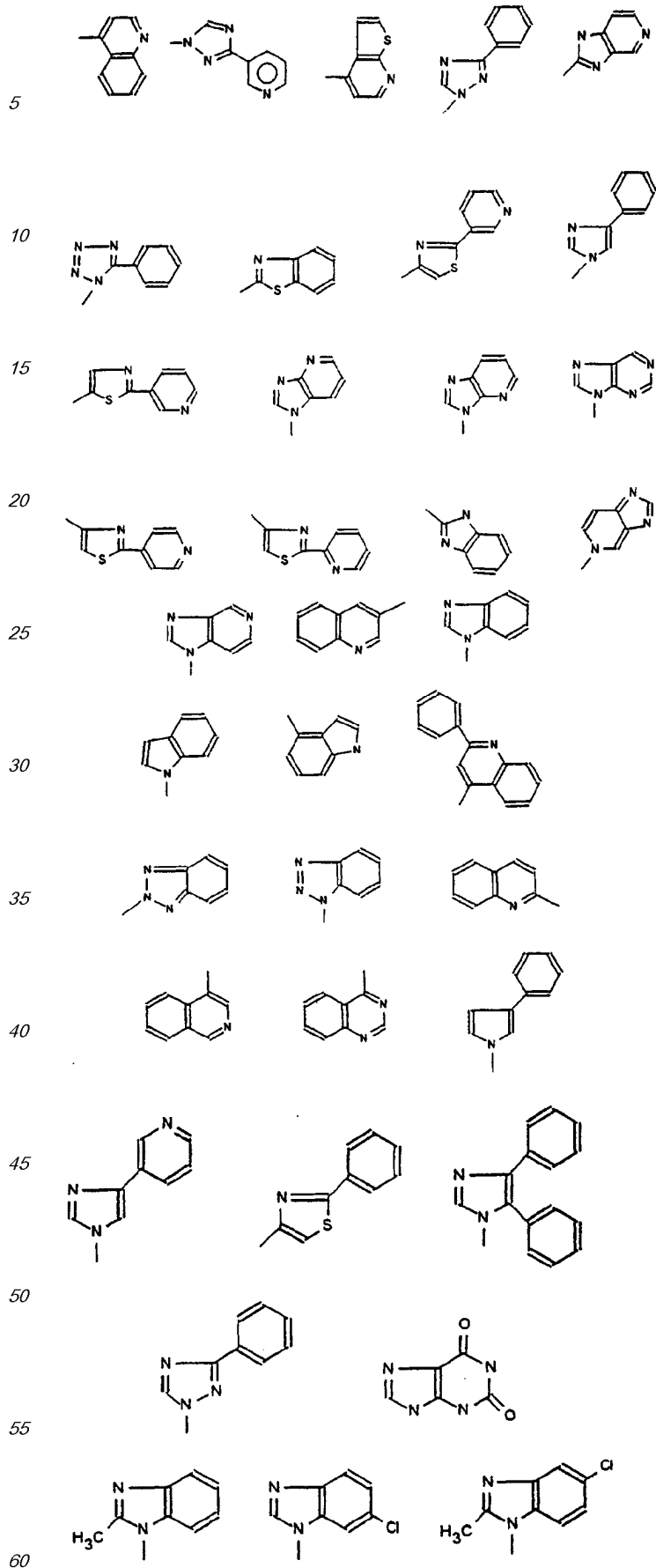


де R_a та R_b, однакові або різні - атом водню або алкіл, що містить аж до 12 атомів вуглецю, радикал



де R₃ - це алкіл, що містить аж до 12 атомів вуглецю, або арил чи гетероарильний радикал, який може бути заміщеним, причому карбоциклічні радикали арил, О-арил чи S-арил або п'яти- чи шестиланкові гетероциклічні арил, О-арил або S-арил з одним чи кількома гетероатомами, які можуть бути заміщеними одним чи кількома наведеними нижче замісниками.

Як більш прийнятні гетероциклічні радикали можна назвати такі радикали:

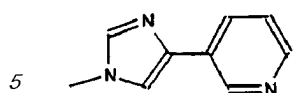


гетероциклічні радикали, що їх описано в заявках Європейських патентів 487411, 596802, 676409 та 680967.

Радикали можуть бути заміщеними одним чи кількома названими вище замісниками.

Більш конкретно, об'єктом винаходу є сполуки формули I, де Z є атомом водню, сполуки формули I, де R є атомом водню, сполуки формули I, де R являє собою $(CH_2)_mAr$, де m і Ar зберігають подані вище значення, зокрема, ті сполуки формули I, де R являє собою $(CH_2)_mAr$, де m' = 3, 4, 5 або 6, як, наприклад, сполуки, де Ar являє собою 4-хінолініл, який може бути заміщеним в одному чи обох циклах хінолінілу; і, особливо, ті

сполуки формули I, де Ag являє собою незаміщений 4-хінолініл, або ж сполуки формули I, де Ag є радикалом:



який може бути заміщеним в одному та/або в другому з двох циклів, і, найбільш прийнятно, ті сполуки, де радикал Ag не має замісників.

Найбільш конкретно, об'єктом винаходу є сполуки, одержання яких подано нижче в експериментальній частині, зокрема, сполука з прикладу 4.

Продукти загальної формули I характеризуються дуже високою антибіотичною активністю щодо грам-позитивних бактерій, таких як стафілококи, стрептококи і пневмококи.

Сполуки відповідно до винаходу можуть, таким чином, застосовуватись як медикаменти при лікуванні інфекцій, що спричинюються чутливими до медикаментів збудниками, при лікуванні стафілококових інфекцій, таких як стафілококовий сепсис, злоскісні стафілококові захворювання обличчя і злоскісні шкірні захворювання, піодерміти, септичні та гнійні рани, фурункули, карбункули, флегмони, бешихи, вугри; такі стафілококові інфекції, як самостійні чи післягрипозні ангіни, бронхопневмонії, гнійні легеневі захворювання, такі стрептококові інфекції, як гострі ангіни, отити, синусити, скарлатина; такі пневмококові інфекції, як пневмонії та бронхіти; бруцельоз, дифтерія і гонококова інфекція.

Продукти цього винаходу мають також активність щодо інфекцій, що спричинюються такими збудниками, як Haemophilus Influenzae, Rickettsias, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia, Legionella, Ureaplasma, Toxoplasma та збудники роду Mycobacterium.

Об'єктом цього винаходу є описані вище продукти формули I, що використовуються як медикаменти, зокрема, антибіотики, а також їх фармацевтично прийнятні солі з мінеральними та органічними кислотами.

Більш конкретно, об'єктом винаходу є продукти, що використовуються як медикаменти, зокрема, антибіотики, які описано в прикладах.

Об'єктом винаходу є також фармацевтичні композиції, що містять як активну основу, принаймні, визначені вище медикаменти.

Ці композиції можуть вводитись перорально, ректально, парентерально або наноситись місцево на шкіру чи слизові тканини, але більш прийнятним методом нанесення є пероральний метод.

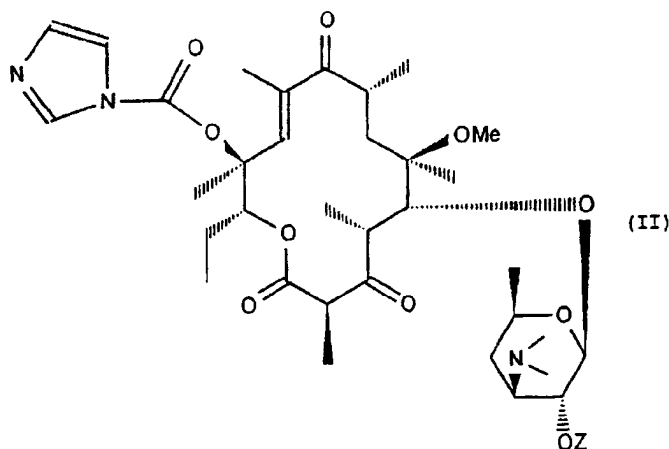
Композиції можуть бути твердими або рідкими і випускатись у вигляді дуже поширених у практичній медицині лікарських форм, таких, наприклад, як прості таблетки чи драже, желатинові капсули, гранули, свічі, ін'єкційні препарати, мазі, креми та гелі. Вони можуть готуватись у звичайні способи. Активна основа чи активні основи можуть вводитись в них разом з ексципієнтами, що часто застосовуються у фармкомпозиціях, такими як тальк, гуміарабік, лактоза, крохмаль, стеарат магнію, какао масло, водні і неводні носії, жирові речовини тваринного і рослинного походження, парафінові похідні, гліколі, різноманітні змочувальні агенти, диспергатори чи емульгатори і консерванти.

Композиції можуть також випускатись у вигляді порошку, призначеного для розчинення безпосередньо перед прийманням у підходящому розчиннику, наприклад, у стерильній апірогенній воді.

Доза, що вводиться, залежить від природи захворювання, особливостей хворого, метода введення, конкретного продукту. Наприклад, для продукту, що його описано в прикладі 4, при пероральному застосуванні добова доза для дорослого коливається в межах від 50 до 500 мг.

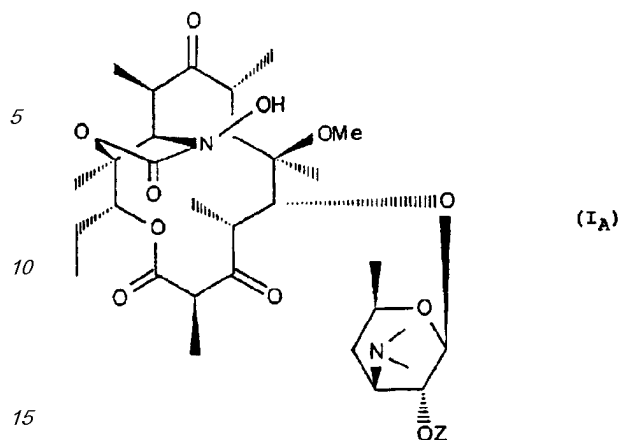
Сполуки формули II, які використовуються як вихідні продукти, описано та заявлено у заявці Європейського патенту 0596802.

Об'єктом винаходу є також спосіб, який полягає в тому, що сполуку формули II:

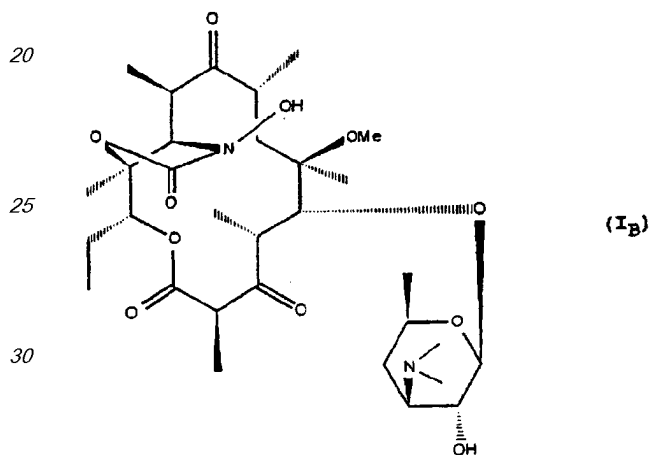


де Z має наведене вище значення, піддають дії гідроксиламіну чи його галогенгідрату, одержуючи сполуку I_A:

65



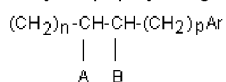
яку, при бажанні, піддають реакції з агентом метанолізу по позиції 2' з одержанням відповідної сполуки формули I_B:



де Z являє собою атом водню, потім сполуку I_A або I_B вводять у реакцію із сполукою формули III:

R'Hal (III),

де R' позначає те саме, що й R, за винятком водню, а Hal є атомом галогену, з одержанням відповідної сполуки формули I_C, яку можна піддати дії агента гідрування можливого подвійного зв'язку в радикалі R'



та/або агента, що вивільнює гідроксильну функцію в позиції 2'.

Об'єктом винаходу є також сполуки формули III, спосіб одержання яких подано нижче в експериментальній частині.

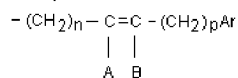
У більш прийнятному варіанті втілення способу, що пропонується у винаході:

працюють у присутності надлишку гідроксиламіну чи його галогенгідрату в середовищі розчинника, яким може бути ацетонітрил, діоксан, диметилформамід, тетрагідрофуран, диметилловий ефір етиленгліколю або диметилсульфоксид,

вилучення гідроксиду в позиції 2' здійснюють за допомогою метанолізу,

етерифікацію в позиції 2' здійснюють згідно з класичними методами, Hal у сполуці формули III є, більш прийнятне, атомом броду, хлору чи йоду,

реакцію між сполукою I_A та сполукою III проводять у присутності гідриду натрію, можливе відновлення ланцюга



здійснюють за допомогою водню у присутності паладієвого чи платинового каталізатора незалежно від наявності в реакційному середовищі хлористоводневої або оцтової кислоти. Винахід ілюструється такими прикладами:

Приклад

I:

11,

12-дидезокси-3-де[(2,6-дидезокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопіранозил)окси]-6-О-метил-3-оксо-12, 11-[оксикарбоніл(гідроксиіміно)]-еритроміцин

200см³ ацетонітрилу

та

20г

2'-ацетату

11-дезокси-10,11-дидегідро-3-де[(2,

6-дидезокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопіранозил)окси]-12-О-[(11Н-імідазол-1-іл)карбоніл]-6-О-метил-3-оксоеритроміцину додають до розчину, що містить 5,9г гідроксиламін-гідрохлориду та 20см³ води, перемішують протягом 3годин, до сухого упарюють, залишок поглинають метанолом і знову перемішують

впродовж 20годин при кімнатній температурі. Після цього розчин до сухого упарюють, залишок поглинають хлористим метиленом, промивають водою, екстрагують етилацетатом, сушать і упарюють до сухого, одержуючи 17,4г продукту, який хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат-триетиламін-метанол (98/0, 75/0, 75). При хроматографуванні одержаного продукту з використанням як елюенту системи діізопропіловий ефір-триетиламін-метанол (90/5/5) одержують 2,06г кінцевого продукту.

Спектр ЯМР(400МГц, CDC1₃), м.д.

0,88: CH₃CH₂; 1,2 : 8-Me; 1,25 : 5'-Me; 1,31 : 4-Me; 1,39 : 2-Me; 1,33-1,49 : 6 та 12Me ; 1,55 та 1,94: 13-CH₂; 1,67 та 1,89: 7-CH₂; 1,67 : 3'-CH₂; 2,27 : NMe₂; 2,46 : H3' ; 2,68 : 6-OMe; 2,72 : H8; 3,04 : H4; 3,14: H10; 3,18 : H2'; 3,57 : H5' ; 3,82: H11; 3,84 : H2; 4,26 : H5; 4,35 : H1'; 5,14 : H13.

Приклад

2:

(E)

11,12-дидезокси-3-де[2,6-дидезокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопіранозил)окси]-6-О-метил-3-оксо-12,11-[оксикарбоніл[(3-феніл-2-пропеніл)окси]іміно]еритроміцин

Розчин, що містить 328мг продукту з прикладу 1 та 4см³ диметилформаміду, охолоджують до 0°С, додають 41мг 60%-вого гідриду натрію в маслі, перемішують 15хвилин при 0°С та додають 113мг бромангідриду коричної кислоти в 2мл диметилформаміду на силіпориті. Суміш виливають на лід, екстрагують хлористим метиленом, промивають водою, сушать і упарюють до сухого. Одержують 420мг продукту, який очищають на силікагелі, елюючи сумішшю діізопропіловий ефір-триетиламін-метанол (9/0, 4/0, 4).

Спектр ЯМР(300МГц, CDC1₃), м. д.:

0,74: CH₃CH₂; 1,14 : 8-Me та 10-Me; 1,24 : 5'-Me; 1,31 : 4-Me; 1,41 і 1,49: 6 та 12Me; 1,39 : 2-Me; 1,50 і 1,82: 14-CH₂; 1,25 та 1,68 : 4'-CH₂; 2,29 : NMe₂; 2,48 : H3'; 2,80 : H8; 2,83 : 6-OMe; 3,03 : H10; 3,19 : H2'; 3,54 : H5'; 3,84 : H2; 4,18 : H11; 4,24 : H5; 4,29: H1'; 4,52 та 4,61: OCH₂CH₃; 5,11 : H13; 6,40 та 6,76: етиленові групи; 7,2 - 7,43: ароматичні групи.

Приклад 3:

11,12-дидезокси-3-де[(2,6-дидезокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопіранозил)окси]-6-О-метил-3-оксо-12,11-[оксикарбоніл(3-фенілпро-покси)іміно]еритроміцин

Суміш, що містить 57мг продукту з прикладу 2, 15мл етилацетату та 8мг паладію на вугіллі, перемішують протягом 2годин в атмосфері водню, фільтрують, промивають етилацетатом і до сухого упарюють, одержуючи 56мг неочищеного цільового продукту, який очищують на силікагелі, елюючи сумішшю діізопропіловий ефір-триетиламін-метанол (9/0, 45/0, 45), внаслідок чого одержують 45мг чистого цільового продукту.

Спектр ЯМР (CDC1₃), м. д.:

0,89: CH₃CH₂; 1,13 - 1,15 - 1,24 - 1,36; CH₃-CH; 1,37 - 1,50: 6 та 12-Me; 1,99: CH₂ в середині ланцюга; 2,27: NMe₂; 2,46: H3'; 2,69: 6-OMe; 2,74: CP₂Ph та H8; 2,97: H10; 3,08: H4; 3,17: H2'; 3,52: H5'; 3,82: H2; 3,90 і 3,98: CH₂O-N; 4,2: H5; 4,21: H11; 4,26: H1'; 5,12: H13; 7,1 та 7,3: феніл.

Приклад 4:

11,12-дидезокси-3-де[(2,6-дидезокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопіранозил)окси]-6-О-метил-3-оксо-12,11-[оксикарбоніл[3-(4-хіноліл-ніл)пропокси]іміно]еритроміцин

Продукт одержують, виконуючи процедури, що їх описано в прикладі 2, виходячи з продукту, який одержано в прикладі 1, та продукту, одержаного в Приготуванні 1. Т.пл. = 224°С.

Спектр ЯМР(CDC1₃), м. д.:

0,88: CH₃CH₂; 1,13: 8-Me; 1,18: 10-Me; 1,23: 5'-Me; 1,29: 4-Me; 1,35: 2-Me; 1,34 - 1,51: 6 та 12-Me; 1,25 і 1,69: 4'-CH₂; 1,59 та 1,92: 7-CH₂; 2,13: CH₂ в середині ланцюга; 2,28: NMe₂; 2,45: H3'; 2,68: 6-OMe; 2,72: H8; 3,05: H10; 3,07: H4; 3,17: H2'; 3,28: CH₂C=; 3,52: H5'; 3,89: H2; 4,01 та 4,08: CH₂ONC=O; 4,16: H11; 4,2: H5; 4,27: H1'; 5,12: H13; 7,33 - 7,56 - 7,69 - 8,10 - 8,80: хінолін.

Приклад 5:

11,12-дидезокси-3-де[(2,6-дидезокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопіранозил)окси]-6-О-метил-3-оксо-12,11-[оксикарбоніл[3-(4-(3-піридин-ніл)-1Н-імідазол-1-іл)пропокси]іміно]еритроміцин

Продукт одержують, виконуючи процедури, які описано в прикладі 2, виходячи з продукту, що його одержано в прикладі 1, та продукту, одержаного у Приготуванні 2.

Спектр ЯМР(CDC1₃), м. д.:

0,88: CH₃CH₂; 1,15: 10-Me; 1,17: 8-Me; 1,24: 5'-Me; 1,29: 4-Me; 1,35: 2-Me; 1,37 - 1,51: 6 і 12 Me; 1,30 - 1,75: 4'-CH₂; 1,62 - 1,72: 4'-CH₂; 1,62 - 1,72: 7-CH₂; 1,60 - 1,92: 14-CH₂; 2,17: CH₂ у середині ланцюга; 2,29: NMe₂; 2,48: H3'; 2,68: 6-OMe та H8; 3,06: H3; 3,08: H10; 3,19: H2'; 3,53: H5'; 2,83: H2; 3,98: CH₂-N; 4,05: H11; 4,21: H5; 4,27: H1'; 4,15 - 4,40: NO-CH₂; 5,09: H13; 7,49 та 7,68: імідазол; 7,29 - 8,1 - 8,46 - 8,90: піридин.

Приготування I:

4-(3-йодпропіл)хінолін

Стадія А: етиловий ефір 4-(3-хлорпропіл)-2-(діетоксифосфініл)-1(2Н)-хінолінкарбонової кислоти

Розчин 7,0г етилового ефіру 2-(діетоксифосфініл)-1(2Н)-хінолінкарбонової кислоти у 70 мл тетрагідрофурану охолоджують до -65°С, додають протягом 15хвилин 17,6мл бутиллітію в 4мл бромхлорпропану, перемішують впродовж 3годин 30хвилин, виливають на 50см₃ крижаної води, екстрагують етилацетатом, промивають водою, сушать і упарюють до сухого, одержуючи неочищений цільовий продукт, який очищують хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю циклогексан-етилацетат(4/6). Вихід чистого цільового продукту становить 6,541г.

Спектр ЯМР(250МГц, CDC1₃), м. д.:

0,98 - 1,19 - 1,33: групи CH₃; 2,01: CH₂ у середині ланцюга; 2,55 - 2,85: =CH₂; 3,59: CH₂-CH₂-X; 3,71 - 4,14: CH₂ в ROEt.; 4,30: CH₂ в CO₂Et; 4,30: CH₂ в CO₂Et; 5,57: P-CH; 5,92: =CH-CH-P; 7,11 - 7,26 - 7,60: ароматичні групи.

Стадія Б: 4-(3-хлорпропіл)хінолін

6,5г продукту стадії А протягом 2годин перемішують при 120°C з 65см³ етилового спирту та 65см³ 2 N розчину гідроксиду натрію, упарюють, екстрагують ефіром, промивають водою, сушать і упарюють до сухого, одержуючи 1,87г неочищеного продукту, який очищають хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю хлористий метилен-етилацетат(8/2). Вихід чистого цільового продукту становить 0,617г. Спектр ЯМР(CDC1₃), м. д.:

2,24: CH₃ в середині ланцюга; 3,27: CH₂C=; 3,62: CH₂-X; 7,28 - 7,59 - 7,72 - 8,06 - 8,13 - 8,83: хінолін.

Стадія В: 4-(3-йодпропіл)хінолін

Суміш 268мг продукту стадії Б, 5мл ацетону, 1,042г йодиду натрію та 30мг тетрабутиламоніййодиду перемішують протягом 4годин при 60°C, відганяють ацетон, залишок поглинають хлористим метиленом промивають 10%-вим розчином сульфату натрію, сушать та до сухого упарюють, одержуючи 3,91мг потрібного продукту.

Приготування 2: 3-[1-(3-бромпропіл)-1Н-імідазол-4-іл]піридин

Розчин, що містить 400мг 3-(1Н-імідазол-4-іл)піридину, 3мл диметилформаміду та 132мг 60%-вого гідриду натрію в маслі, перемішують 1годину при 60°C, додають краплями розчин 3,22г дибромпропану в 2мл диметилформаміду та перемішують ще 1годину при кімнатній температурі. Одержану суміш виливають на крижану воду, екстрагують етилацетатом, сушать та упарюють до сухого. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю хлористий метилен-метанол(9/1). Вихід чистого цільового продукту становить 306мг.

Приклад фармацевтичної композиції

Одержують композицію, що містить:

Продукт, одержаний в прикладі 4 150мг

Експіцієнт до 1г

Як експіцієнт можна використовувати крохмаль, тальк, стеарат магнію.

Фармакологічне дослідження продуктів відповідно до винаходу

Метод розбавлення рідким середовищем

Готують кілька пробірок, у які приміщують однакову кількість стерильного живильного середовища. Потім у пробірки приміщують висхідні кількості досліджуваного продукту, після чого кожну з пробірок засівають штамом бактерій.

Після інкубації впродовж 24годин в термостатованій шафі при 37°C методом просвічування оцінюють затримку росту, що дає змогу визначити мінімальні інгібуєчі концентрації, що їх виражають у мікрограмах на 1см³.

Для продукту, який було синтезовано у прикладі 4, отримали такі результати(замір через 24години):

Грам(+) бактеріальні штами:

Staphylococcus aureus 011UC4 0,04

Staphylococcus aureus 011GO251 0,15

Staphylococcus epidermidis 012GO111 0,15

Streptococcus pyogenes група А 02А1UC1 < 0,02

Streptococcus agalactiae група В 02В1HT1 < 0,02

Streptococcus faecalis група D 02D2UC1 < 0,02

Streptococcus faecium група D 02D3HT1 < 0,02

Streptococcus sp група G 02G0GR5 < 0,02

Streptococcus mitis 02mitCB1 0,04

Streptococcus agalactiae група В 02В1SJ1 0,08

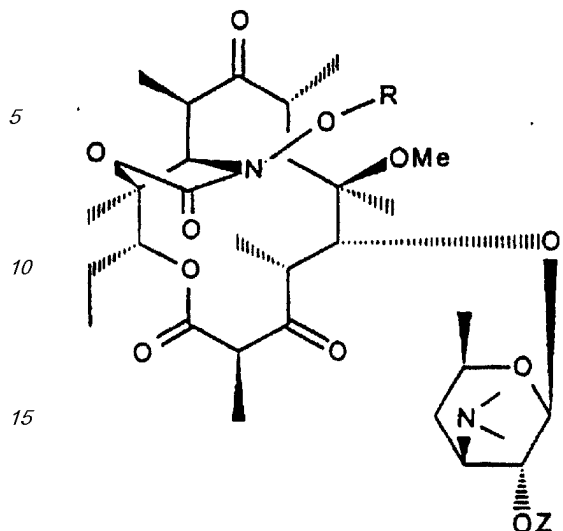
Streptococcus pneumoniae 032UC1 < 0,02

Streptococcus pneumoniae 030SJ5 0,04

Окрім цього, продукт прикладу 4 виявив корисну активність щодо грам-негативних штамів бактерій: Haemophilus Influenzae 351HT3, 351CB12, 351CA1 та 351GR65.

Формула винаходу

1. Похідні еритроміцину формули I;



де R являє собою атом водню; алкільний радикал, що містить аж до 12 атомів вуглецю, який може бути заміщеним галогеном чи радикалами $(CH_2)_mAr$ або $-(CH_2)_n-(CA=CB)-(CH_2)_mAr$, де

m - ціле число від 1 до 8, n і p, однакові чи різні, позначають цілі числа від 0 до 6; A і B, однакові чи різні, являють собою атом водню або галогену чи алкіл, що містить аж до 8 атомів вуглецю; Ar - арильний або гетероарильний радикали, можливо заміщені, і Z - атом водню чи залишок карбонової кислоти, яка містить аж до 18 атомів вуглецю.

2. Сполуки формули I за п. 1, де Z є атомом водню.

3. Сполуки формули I за пп. 1 чи 2, де R є атомом водню.

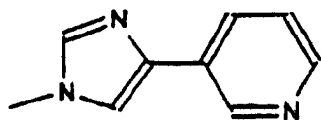
4. Сполуки формули I за пп. 1, 2 або 3, де R являє собою групу $(CH_2)_mAr$, де m і Ar мають ті самі значення, що в пункті 1.

5. Сполуки формули I за п. 4, де R являє собою групу $(CH_2)_mAr$, де m' є цілим числом: 3, 4, 5 або 6.

6. Сполуки формули I за п. 5, де Ar являє собою радикал 4-хінолініл, який може мати замісники в одному та/або в другому з двох циклів хіноліну.

7. Сполуки формули I за п. 6, де Ar являє собою незаміщений 4-хінолініл.

8. Сполуки формули I за п. 5, де Ar є радикалом формули:



який може мати замісники в одному та/або в другому з двох циклів.

9. Сполуки формули I за п. 8, де Ar не має замісників.

10. Сполука формули I за п. 1, що має таку назву:

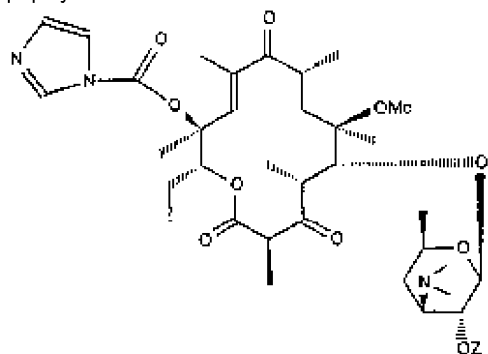
11,12-дидезокси-3-де[(2,6-дидезокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогекспіранозил)окси]-6-О-метил-3-оксо-

12,11-{оксикарбоніл[3-(4-хінолініл)пропокси]іміно}еритроміцин.

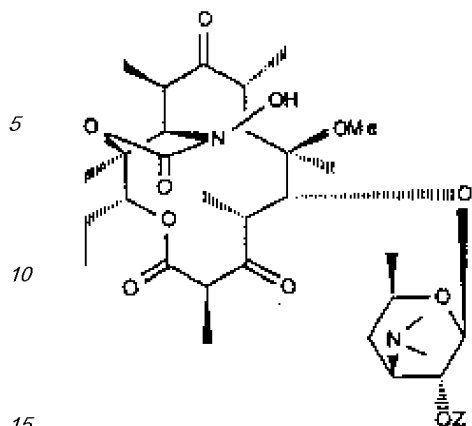
11. Сполуки формули I, що їх описано в будь-якому з пунктів 1-10, як медикаменти.

12. Фармацевтична композиція, що містить як активну основу, принаймні, один медикамент згідно з пунктом 11.

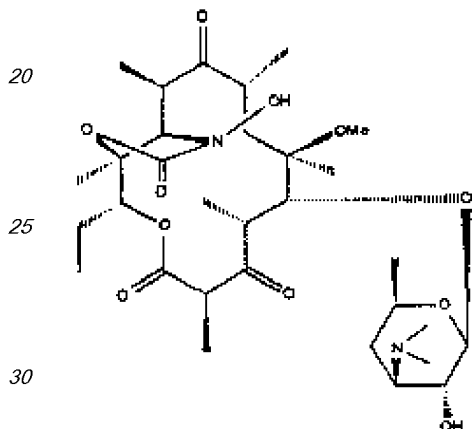
13. Спосіб одержання сполук формули I згідно з будь-яким з пунктів 1-10, який відрізняється тим, що сполуку формули II:



де Z має значення, наведені в п. 1, піддають взаємодії з гідроксиламіном чи його галогенгідратом з одержанням сполуки формули I_A:



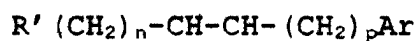
яку, при бажанні, піддають дії реагенту, що здійснює метаноліз гідроксиду в позиції 2', щоб одержати відповідну сполуку формули I_B, де Z є атомом водню:



потім сполуку формули I_A або I_B вводять у реакцію із сполукою формули III:

R'Hal (III),

де R' позначає те саме, що й R, за винятком водню, а Hal є атомом галогену, з метою одержання відповідної сполуки формули I_C, яку можна піддати дії агента гідрування можливого подвійного зв'язку в радикалі



та/або агента, що вивільнює гідроксильну групу в позиції 2'.

14. Сполуки формули III, що мають такі назви:

4-(3-йодпропіл)хінолін та

3-[1-(3-бромпропіл)-1H-імідазол-4-іл]піридин, як нові хімічні продукти.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2002, N 8, 15.08.2002. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.