



MD 1788 G2 2001.11.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) **1788** ⁽¹³⁾ **G2**

(51) **Int. Cl.⁷**: C 07 H 17/08;
A 61 K 31/70;
A 61 P 31/04

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. depozit: 97-0243	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2001.11.30, BOPI nr. 11/2001
(22) Data depozit: 1995.12.07	
(31) Nr.: M194A002496	
(32) Data: 1994.12.13	
(33) Țara: IT	(85) 1997.07.10
(41) Data publicării cererii: 1999.05.31, BOPI nr. 5/1999	(86) PCT/EP95/04815, 1995.12.07 (87) WO 96/18633, 1996.06.20
(71) Solicitant: ZAMBON GROUP S.P.A., IT	
(72) Inventatori: PELLACINI, Franco (IT), IT; SCHIOPPACASSI, Giovanna, IT; ALBINI, Enrico, IT; BOTTA, Daniela, IT; ROMAGNANO, Stefano, IT; SANTANGELO, Francesco, IT	
(73) Titular: ZAMBON GROUP S.P.A, IT	
(74) Reprezentant : BABAC Alexandr, MD	

(54) **Derivați de 9-O-oximă ai Eritromicinei A, compoziție farmaceutică pe
baza lor și metodă de tratament al bolilor infecțioase**

(57) **Rezumat:**

Invenția se referă la derivații Eritromicinei A (I) cu activitate antibiotică împotriva microorganismelor gram-pozitive și gram-negative, având următoarea formulă

$$\begin{array}{c} R_1 \quad R_2 \\ | \quad | \\ A-(CH_2)_2-N-(CH_2)_n-N-(CH_2)_2-O-N=M \end{array} \quad (I)$$

în care substituenții au semnificația indicată în descriere. În afară de aceasta, mai sunt revendicate compoziție farmaceutică și metodă de tratament al bolilor infecțioase, în particular al malariei.

Revendicări: 7

MD 1788 G2 2001.11.30

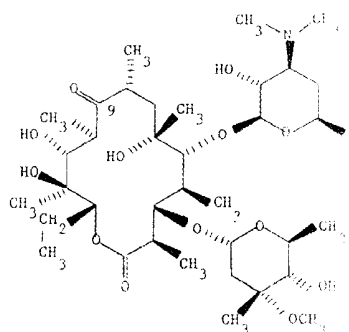
MD 1788 G2 2001.11.30

3

Descriere:

Invenția se referă la derivații Eritromicinei A (I) cu activitate antibiotică împotriva microorganismelor gram-pozitive și gram-negative.

- 5 Se cunosc derivații Eritromicinei A 9-[O-(aminoalchil)oximă] dotați cu proprietăți antibiotice împotriva microorganismelor gram-pozitive și gram-negative. Eritromicina A reprezintă o macrolidă naturală bine cunoscută, dotată cu activitate antibiotică, care are următoarea formulă de structură [1]



- Pe lângă aceasta, fiind activă împotriva unor microorganisme de natură nebacteriană, de exemplu, *Rickettsia* și *Micoplasme*, Eritromicina A este dotată cu o activitate antibiotică mijlocie împotriva microorganismelor gram-pozitive, de exemplu streptococii, stafilococii și pneumococii, însă ea este efectivă de asemenea împotriva unor microorganisme gram-negative, de exemplu *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* și *Bordetella pertussis*.

- Adăugător la activitatea bine cunoscută împotriva procariotelor menționate mai sus, recent în literatură a fost descris, că Eritromicina A și alte macrolide antibiotice sunt active împotriva paraziților eukariotici (Lartey P.A. et al. *Advances in Pharmacology*, 28, 1994, p. 307-343).

- Dezavantajele se reduc la aceea că în cazul Eritromicinei A, asemenea altor medicamente antibacteriene, au fost observate de asemenea fenomene de rezistență față de unele specii bacteriene.

- În mod deosebit, fenomenele au fost observate la tratarea infecțiilor cauzate de stafilococi în urma administrării un timp îndelungat a Eritromicinei A (Kucers A., Bennett N.McK. *The use of antibiotics, A Comprehensive Review with Clinical Emphasis*, Wiliam Heinemann Medical, 1987, Ed.IV, p.851-882).

- Interesul față de antibioticele macrolide constă în utilizarea lor, în terapia clinică și veterinară, la tratarea diferitelor boli infecțioase, de pildă, infecțiile tractului respirator, tractului gastrointestinal, tractului urogenital și organelor exterioare, de exemplu pielea, ochii și urechile.

- Din cauza instabilității mari în mediu acid, Eritromicina A este ireversibil transformată, de exemplu, în tractul gastrointestinal după o administrare orală în derivați lipsiți de activitate antibiotică, conferind astfel o biovalabilitate scăzută a compusului activ (Kirst H.A., *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 1989, 25, p. 119-128).

- Problema constă în a găsi compuși care să păstreze proprietățile antibiotice ale Eritromicinei A și să se caracterizeze printr-o stabilitate superioară față de acizi și prin proprietăți farmacocinetice mai bune, de pildă, o biovalabilitate orală, concentrația haematică, pătrunderea prin țesut și perioada de înjumătățire superioară.

- În cadrul acestui domeniu, putem menționa în calitate de exemplu, carbamații și carbonații Eritromicinei A și Eritromicinei A 9-O-oximei descriși în brevetele europene de aplicare EP 0216169 și EP 0284203 [2], ambele pe numele Beechman Group PLC și compușii descriși în brevetul european de aplicare (EP 0033255) pe numele Roussel-Uclaf.

- Brevetul european de aplicare [3] în special descrie derivați ai Eritromicinei A 9-O-oximei cu formula

- 40
$$R-A-O-N=Ery,$$

unde

Ery reprezintă restul de Eritromicină A, unde grupa oximă (-N=Ery) este în locul grupei carbonil în poziția 9 (O=Ery); A reprezintă o grupă alchil liniară sau ramificată care conține de la 1 până la 6 atomi de carbon. R reprezintă, opțional, o grupă alcoxi care conține de la 1 până la 6 atomi de

MD 1788 G2 2001.11.30

4

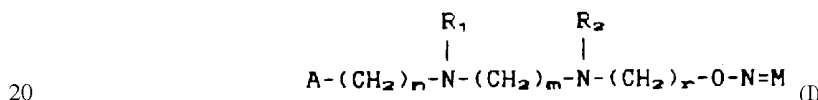
carbon, sau o grupă $[-N(R_1)R_2]$, unde R_1 și R_2 , fiind aceiași sau diferiți, reprezintă un atom de hidrogen, sau opțional, o grupă substituită care conține de la 1 până la 6 atomi de carbon.

Compușii descriși în brevetul european de aplicare (EP 0033255), de exemplu, Eritromicina A 9-[O-[(2-metoxietoxi)metil]oximă], cunoscută sub denumirea internațională neproprietară - Roxithromicina (The Merck Index, XI Ed., No 8253), Eritromicina A 9-[O-[(2-dimetil-amino)etil]oximă] și Eritromicina A 9-[O-[(2-dietilamino)etil]oximă] au un spectru de activitate *in vitro* comparabil cu cel al Eritromicinei A, însă sunt dotați cu o stabilitate superioară față de acizi și proprietăți farmacocinetice mai bune.

Compușii menționați, prin urmare, manifestă o activitate antibiotică împotriva bacteriilor gram-pozitive, de pildă, stafilococi, streptococi și pneumococi și împotriva bacteriilor gram-negative, de pildă, *Haemophilus influenzae* și *Haemophilus pertussis*.

Noi am găsit compuși derivați ai Eritromicinei A 9-O-oximei, și în mod particular, compuși derivați ai Eritromicinei A 9-[O-(aminoalchil)oximă] parțial cuprinși, dar nu exemplificați, în brevetul european de aplicare EP 0033255, care au un spectru larg de activitate antibacteriană împotriva microorganismelor gram-pozitive și, în mod particular, împotriva microorganismelor gram-negative și îmbunătățesc proprietățile farmaceutice, de pildă, durata superioară de acțiune și perioada de înjumătățire de eliminare din țesut superioară în comparație cu compușii descriși în brevetul european menționat mai sus.

Obiectul prezentei invenții, prin urmare, sunt compuși cu formula



în care A este o grupă fenil sau un heterociclu din 5 sau 6 membri care conțin unul sau mai mulți heteroatomi selectați dintre azot, oxigen sau sulf, opțional substituit cu o grupă sau până la trei grupe, cu aceiași substituenți sau diferiți, selectați dintre grupele $C_{1...4}$ alchil sau alcoxi liniare sau ramificate, grupele $C_{1...2}$ alchilidendioxi, grupele $C_{1...4}$ alchilsulfonil, fenil, fenoxi, hidroxi, carboxi, nitro, halogen și grupele trifluorometil;

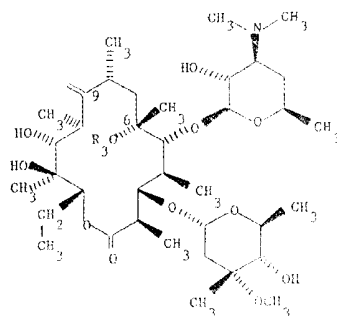
R_1 și R_2 , fiind aceiași sau diferiți, reprezintă un atom de hidrogen sau o grupă $C_{1...4}$ alchil liniară sau ramificată;

n are valoarea 1 sau 2,

m reprezintă un număr întreg cu valorile între 1 și 8;

r reprezintă un număr întreg cu valorile între 2 și 6;

M reprezintă o grupă cu formula



în care R_3 este un atom de hidrogen sau o grupă metil; și sărurile lor farmaceutic acceptabile.

Oximele cu formula (I) pot avea configurația Z sau E.

Obiectul prezentei invenții, prin urmare, sunt compușii cu formula (I) având configurația Z sau E, cu o preferință față de ultima configurație.

Rezultatul obținut constă în aceea că compușii cu formula (I) sunt dotați cu activitate antibiotică, fiind caracterizați printr-o stabilitate mare față de acizi, și cu proprietăți farmacocinetice bune, fiind astfel utilizați în terapia umană sau veterinară pentru tratamentul diferitelor boli infecțioase, de exemplu, infecțiile sistemului nervos central, tractului respirator superior și inferior, tractului gastrointestinal, tractului urogenital, țesutului odontologic și organelor externe, de pildă pielea, ochii și urechile.

MD 1788 G2 2001.11.30

5

În prezenta descriere, în afară de cazul specificat în alt mod, prin termenul grupe alchil C₁-C₄ autorii subînțeleg o grupă alchil C₁-C₄ liniară sau ramificată, de pildă, metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, izobutil, sec-butil și terț-butil, prin termenul grupă alcoxi C₁-C₄ autorii subînțeleg o grupă alcoxi C₁-C₄ liniară sau ramificată, de pildă, metoxi, etoxi, n-propoxi, izopropoxi, n-butoxi, izobutoxi, sec-butoxi și terț-butoxi, prin termenul C₁-C₂ alchilidendioxi autorii subînțeleg o grupă metilendioxi sau etilidendioxi.

Prin termenul heterociclu cu 5 sau 6 atomi, care conține unul sau mai mulți heteroatomi selectați dintre azot, oxigen sau sulf, autorii subînțeleg un heterociclu de preferință selectat dintre piridină, pirol, pirolidină, furan, tetrahidrofuran și tiofen.

Compușii preferabili sunt compușii cu formula (I), unde A reprezintă o grupă fenil sau un heterociclu selectat dintre piridină și furan, neobligatoriu substituit cu o grupă sau până la trei grupe, selectate printre grupele hidroxi, metoxi, metilendioxi, n-butoxi, fenoxi, fenil, metilsulfonil, nitro, halogen și trifluorometil; R₁ și R₂, fiind aceiași, reprezintă un atom de hidrogen sau o grupă metil. R₃ reprezintă un atom de hidrogen.

Mult mai potriviți sunt compușii cu formula (I), unde A reprezintă o grupă fenil opțional substituită cu o grupă selectată printre grupele fenoxi, nitro și trifluorometil, R₁ și R₂, fiind aceiași, reprezintă un atom de hidrogen sau o grupă metil; *n* este egal cu 1, *m* este egal cu 6, *r* este egal cu 2; R₃ reprezintă un atom de hidrogen.

Sărurile farmaceutic potrivite ale compușilor cu formula (I) sunt sărurile cu acizii organici sau neorganici, de pildă, clorhidric, bromhidric, iodhidric, azotic, sulfuric, fosforic, acetic, tartric, citric, benzoic, succinic și glutaric.

Exemple specifice de compuși preferențiali cu formula (I) sunt.

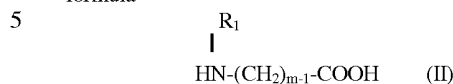
Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[6-(fenilmetilamino)hexilamino]etil]oximă];
Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[2-(fenilmetilamino)etilamino]etil]oximă];
Eritromicina A (E)-9-[O-[6-[6-(fenilmetilamino)hexilamino]hexil]oximă];
Eritromicina A (E)-9-[O-[6-[3-(fenilmetilamino)propilamino]hexil]oximă];
Eritromicina A (E)-9-[O-[6-[5-(fenilmetilamino)pentilamino]hexil]oximă];
Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[8-(fenilmetilamino)octilamino]etil]oximă];
Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[5-(fenilmetilamino)pentilamino]etil]oximă];
Eritromicina A (E)-9-[O-[5-[6-(fenilmetilamino)hexilamino]pentil]oximă];
Eritromicina A (E)-9-[O-[3-[6-(fenilmetilamino)hexilamino]propil]oximă];
Eritromicina A (E)-9-[O-[3-[4-(fenilmetilamino)butilamino]propil]oximă];
Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[N-metil-6-(N'-metil-N'-fenilmetilamino)hexilamino]etil]oximă];
Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[6-[(bifenil-4-il)metilamino]hexilamino]etil]oximă];
Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[6-(3-fenoxifenilmetilamino)hexilamino]etil]oximă];
Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[6-(4-fenoxifenilmetilamino)hexilamino]etil]oximă];
Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[6-(2-furilmetilamino)hexilamino]etil]oximă];
Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[6-(3-piridilmetilamino)hexilamino]etil]oximă];
Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[6-[(4-metoxifenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă];
Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[6-[(4-n.butoxifenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă];
Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[6-[(3,4-metilendioxfenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă];
Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[6-[(4-metilsulfonilfenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă];
Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[6-[(4-fluorofenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă];
Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[6-[(2-trifluorometilfenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă];
Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[6-[(3-trifluorometilfenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă];
Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[6-[(4-trifluorometilfenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă];
Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[6-[(2-hidroxifenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă];
Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[6-[(3-hidroxifenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă];
Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[6-[(4-hidroxifenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă];
Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[6-[(3,5-dicloro-2-hidroxifenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă];
Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[6-[(2-nitrofenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă];
Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[6-[(3-nitrofenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă];
Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[6-[(4-nitrofenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă];
Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[6-[(4-hidroxi-3-nitrofenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă];
Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[6-[(3-hidroxi-4-nitrofenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă];
Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[N-metil-6-[N'-metil-N'-(trifluorometilfenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă].

MD 1788 G2 2001.11.30

6

Prepararea compușilor cu formula (I), care sunt obiectul prezenței invenții, poate fi efectuată în acord cu metoda sintetică descrisă mai jos.

Metoda include în primul rând o reacție de condensare dintr-un aminoacid corespunzător cu formula



unde

R₁ și m au semnificațiile menționate mai sus;

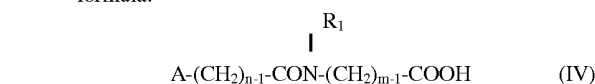
cu o clorură de acil cu formula



unde

A și n au semnificațiile menționate mai sus.

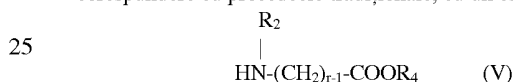
Reacția de condensare se efectuează în corespundere cu procedeele tradiționale într-un solvent inert în prezența unei baze, de pildă, un hidroxid al unui metal alcalin, pentru a obține compușii cu formula:



unde

A, R₁, n și m au semnificațiile menționate mai sus;

N-Acilaminoacizii cu formula (IV), obținuți în așa mod, mai departe s-au condensat în corespundere cu procedeele tradiționale, cu un ester al unui aminoacid cu formula:

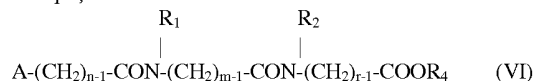


unde

R₂ și r au semnificațiile menționate mai sus;

R₄ reprezintă o grupă metil sau etil;

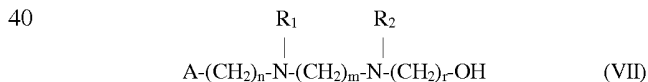
pentru a obține compușii cu formula



unde

A, R₁, R₂, R₄, n, m, și r au semnificațiile menționate mai sus.

Lucrând în corespundere cu procedeele tradiționale, compușii cu formula (VI) au fost reduși ulterior, de exemplu, cu borhidru de sodiu în prezența acizilor, cu hidru de litiu-aluminiu, cu sulfura de dimetilboran sau prin hidrogenare catalitică până la aminoalcoolii corespunzător cu formula



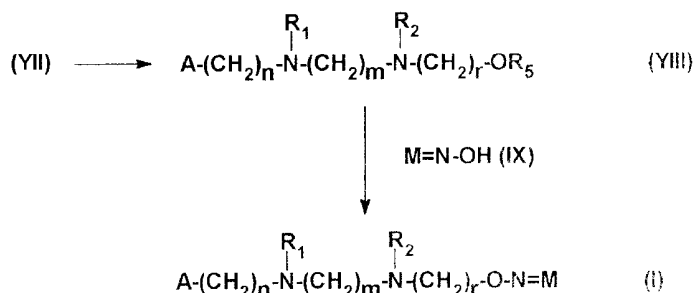
unde

A, R₁, R₂, n, m și r au semnificațiile menționate mai sus.

Aminoalcoolii cu formula (VII) au fost apoi transformați în sulfonilderivații corespunzători cu formula (VIII) cu ajutorul clorurii de metansulfonil sau clorurii de p-toluensulfonil și condensarea ulterioară cu Eritromicina A 9-O-oximă sau 6-O-metileritromicina A 9-O-oximă, ambele reprezentate prin formula (IX), pentru a obține compușii cu formula (I):

MD 1788 G2 2001.11.30

7



unde

A, R₁, R₂, M, n, m și r au semnificațiile menționate mai sus;

R₅ reprezintă o grupă mezil (metilsulfonil) sau tozil.

5 Reacția dintre compușii cu formula (VIII) și oximele cu formula (IX) s-a efectuat în solvenți organici, de pildă, tetrahidrofuran, eter etilic sau 1,2-dimetoxietan, în prezența terț-butilatului de potasiu și eterul 18-coroană-6 (18-crown-6) ca agent de complexare.

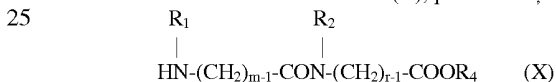
10 Pentru specialiștii din domeniu este clar, că atunci când se efectuează reacția de sulfonare a compușilor cu formula (VII), unde unul sau ambii substituenți R₁ și R₂ reprezintă un atom de hidrogen, poate fi necesară o protecție a atomului sau atomilor de azot, înainte de a se efectua reacția de sulfonare.

În acest caz, condensarea unor sulfonilderivați N-protectați și obținuți cu oximele cu formula (IX) decurge similar, după cum s-a relatat anterior și cu protecția ulterioară în corespundere cu procedeele tradiționale a permis obținerea compușilor cu formula (I), unde unul sau ambii substituenți R₁ și R₂ reprezintă un atom de hidrogen. În calitate de referință bibliografică despre protectarea aminelor vezi (Greene T. W. Wuts P.G.M., Protective groups in organic synthesis, John Wiley & Sons, Inc., 2nd Ed., 1991, p. 309-405).

15 Compușii cu formula (II), (III) și (IV) sunt compuși cunoscuți sau ușor se prepară prin metode cunoscute.

20 Oximele cu formula (IX) sunt de asemenea compuși cunoscuți și pot fi preparate în conformitate cu metodele tradiționale, care includ, de exemplu, reacția Eritromicinei A sau 6-O-metileritromicinei A cu clorohidratul de hidroxilamină.

Esterii cu formula (VI) pot fi obținuți neobligatoriu în corespundere cu o metodă sintetică alternativă, care include, mai întâi, condensarea unui aminoacid corespunzător cu formula (II) cu un ester al unui aminoacid cu formula (V), pentru a obține compuși cu formula



unde

R₁, R₂, R₄, m și r au semnificațiile menționate mai sus.

30 Pentru specialiștii în materie este clar, că înainte de a se efectua reacția de condensare dintre aminoacizii cu formula (II) și esterii aminoacizilor cu formula (V) poate fi necesar de a proteja convenabil în corespundere cu ceea ce s-a relatat deja pentru reacția de sulfonare, o grupă amino aminoacidului cu formula (II).

35 Condensarea în continuare a compușilor cu formula (X) cu un compus cu formula (III) s-a efectuat în corespundere cu procedeele tradiționale și cu o deprotecție opțională, care permite de a obține compuși cu formula (VI).

Prepararea compușilor cu formula (I), unde cel puțin unul sau doi substituenți R₁ și R₂ reprezintă o grupă selectată printre etil, n-propil, n-butil și izobutil, poate fi efectuată în corespundere cu o metodă sintetică alternativă care este descrisă mai jos.

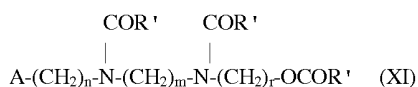
40 Metoda discutată cuprinde, în primul rând, acilarea atomului sau atomilor de azot ai aminoalcoolilor cu formula (VII), unde unul sau ambii substituenți R₁ și R₂ reprezintă un atom de hidrogen.

De exemplu, utilizând un compus cu formula (VII), unde unul sau ambii substituenți R₁ și R₂ reprezintă un atom de hidrogen și lucrând în conformitate cu procedeele tradiționale în prezența unei cloruri de acil corespunzătoare (R'COCl), este posibil de a obține compuși cu formula

45

MD 1788 G2 2001.11.30

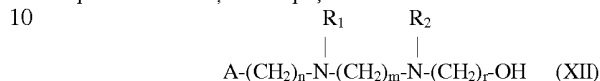
8



5 unde

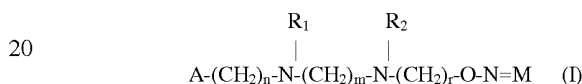
A, n, m și r au semnificațiile menționate mai sus,
R' reprezintă o grupă C₁-C₃ alchil liniară sau ramificată.

Reducerea compușilor cu formula (XI), efectuată în conformitate cu procedeele tradiționale, permite de a obține compuși cu formula



unde

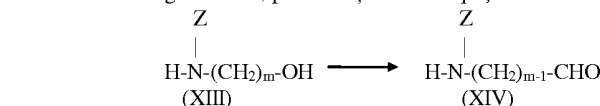
15 A, n, m și r au semnificațiile menționate mai sus,
R₁ și R₂ reprezintă grupele etil, n-propil, n-butil și izobutil;
care, fiind transformați în derivații sulfonil corespunzători și condensați cu oximele de tipul (IX) după cum s-a relatat mai sus, permit de a obține compuși cu formula



unde

20 A, M, n, m și r au semnificațiile menționate mai sus;
R₁ și R₂ reprezintă grupele etil, n-propil, n-butil sau izobutil.
25 O metodă alternativă sintetică cu privire la cele relatate mai înainte pentru obținerea compușilor cu formula (I), care este subiectul prezentei invenții, este descrisă mai jos.

Procesul discutat cuprinde, în primul rând, oxidarea unor aminoalcooli corespunzători N-protectați, de exemplu, N-benziloxycarbonilaminoalcoolilor cu formula (XIII), în prezența hopocloritului de sodiu și a radicalului liber 2,2,6,6-tetrametilpiperidinox (TEMPO) într-un solvent organic inert, pentru obținerea compușilor cu formula (XIV)

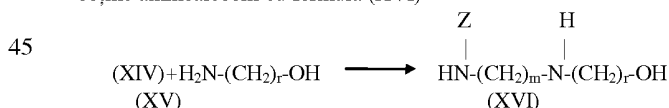


35 unde

m are semnificațiile menționate mai sus,
Z reprezintă o grupă protectoare.

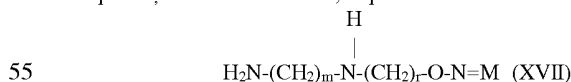
40 Exemple de solvenți organici inerti utilizabili în reacțiile de oxidare sunt, de exemplu, clorura de metilen, cloroformul, tetraclorura de carbon, 1,2-dicloroetanol, acetatul de etil, benzenul și toluenul.

Aminarea aldehidei obținute în așa mod în prezența unui aminoalcool corespunzător cu formula (XV) și reducerea intermediarului format, de exemplu în prezența borhidrurii de litiu, permite de a obține aminoalcooli cu formula (XVI)



unde

50 Z, m și r au semnificațiile menționate mai sus.
Protecția de mai departe a compușilor cu formula (XVI) la atomul de azot aminic și în această ordine, conversia în sulfonil derivații corespunzători, condensarea cu oximele cu formula (IX) și deprotecția la atomul de azot, după cum s-a relatat mai sus, permite de a obține compuși cu formula



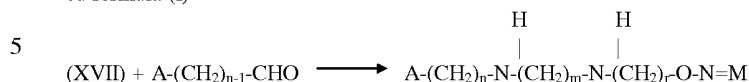
55 unde

M, m și r au semnificațiile menționate mai sus.

MD 1788 G2 2001.11.30

9

Oximele intermediare cu formula (XVII) la condensare cu o aldehidă corespunzătoare cu formula (XVII) și la reducere, de exemplu, prin hidrogenare catalitică, permit de a obține compuși cu formula (I)



unde

A, M, n, m și r au semnificațiile menționate mai sus.

Compușii cu formula (XIII), (XV) și (XVIII) sunt compuși cunoscuți sau se obțin ușor după metode cunoscute.

Compușii cu formula (I), unde unul sau ambii substituenți R₁ și R₂ reprezintă un atom de hidrogen, preparat în conformitate cu una din metodele descrise anterior, pot fi neobligatoriu alchilați la atomul sau la atomi de azot ale părților diaminice în corespundere cu metodele tradiționale, care includ, de exemplu, considerarea cu o aldehidă corespunzătoare și reducerea intermediarului obținut.

Așa au fost obținuți compușii cu formula (I), unde R₁ și R₂, fiind aceiași sau diferiți, reprezintă o grupă alchil C₁-C₄ liniară sau ramificată.

Prepararea compușilor cu formula (I) cu configurația Z sau E s-a efectuat în conformitate cu schemele descrise mai sus utilizând oxime cu formula (IX) cu configurația dorită (Gasc J. C. et al. The Journal of Antibiotics, 44, 1991, p. 313-330).

Compușii cu formula (I) posedă activitate antibacteriană împotriva diferitelor microorganisme gram-pozitive și gram-negative și sunt utili în terapia clinică și veterinară la tratarea diferitelor boli infecțioase, de pildă, a infecțiilor sistemului nervos central, tractului respirator inferior și superior, tractului gastrointestinal, tractului urogenital, țesuturilor odontologice și organelor externe, de pildă, a pielii, ochilor și urechilor.

Compușii menționați mai sunt activi și față de diferite microorganisme gram-pozitive cu interes clinic, care sunt rezistente față de Eritromicina A, sau într-un mod mai general, față de antibioticele macrolide, caracterizate prin prezența unor macrolactone cu 14 sau 15 atomi.

Activitate antibacteriană a compușilor cu formula (I) împotriva microorganismelor gram-pozitive, de pildă, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* și *Staphylococcus aureus* și microorganismelor gram-negative, de pildă, *Escherichia coli* și *Klebsiella pneumoniae* a fost determinată cu ajutorul testelor corespunzătoare *in vitro* pentru evaluarea concentrației minime de antibiotic, capabilă să inhibe creșterea bacteriană (MIC) (exemplul 23). Roxithromycina și Clarithromycina au fost utilizate ca substanțe de referință (The Mmerck Index, XI Ed., No 8253, The Mmerck Index, XI Ed., No 2340).

Activitatea antibacteriană a compușilor cu formula (I) împotriva microorganismelor gram-pozitive obținută este practic comparabilă cu cea a Roxithromycinei și Clarithromycinei, iar ambele macrolide se caracterizează printr-o activitate antibacteriană înaltă *in vitro* (tabelul 1).

Față de microorganismele gram-negative, în mod deosebit față de *Escherichia coli* și *Klebsiella pneumoniae*, compușii cu formula (I) s-au caracterizat printr-o activitate mult mai mare decât ambii compuși de referință (tabelul 2).

În acest sens este interesant de menționat că compușii cu formula (I), care reprezintă obiectul prezentei invenții, sunt mai activi decât Roxithromycina, descrisă în brevetul de aplicare european menționat mai sus Nr. 0033255 și au fost aleși ca compuși de referință față de alți diferiți derivați, de pildă Eritromicina A 9-[O-[2-(dimetilamino)etil]oximă] (Greene T.W., Wuts P.G.M., Protective groups in organic synthesis, John Wiley & Sons, Inc., 2 nd Ed., 1991, p. 313-330). Pe lângă aceasta, compușii cu formula (I) sunt activi *in vivo* (tabelul 3).

Activitatea *in vivo* a compușilor cu formula (I), exprimată prin doza de protecție medie PD₅₀ (mg/kg), a fost evaluată cu ajutorul unei infecții pulmonare experimentale induse la șoareci cu ajutorul *Streptococcus pyogenes* (exemplul 23). Luând în considerație activitatea *in vivo* este evident că compușii cu formula (I) sunt caracterizați printr-o perioadă prelungită de acțiune și printr-o perioadă de înjumătățire mare de eliminare din țesut.

De fapt, după administrarea intraperitoneală la șoareci, compușii cu formula (I) s-au repartizat repede în mare măsură în tot organismul și concentrațiile din țesut obținute au fost mai mari decât cele plasmatice.

Aceste rezultate devin indeosebi evidente luând în considerație valorile PD₅₀ pentru compușii cu formula (I) administrați cu 24 ore înainte sau 1 oră după infectare.

MD 1788 G2 2001.11.30

10

Valorile date, de fapt, sunt efectiv neschimbate după administrare cu 24 ore înainte sau după o oră după infectare.

5 În cazul infecției pulmonare experimentale indusă la șoareci cu *Streptococcus pyogenes*, un patogen tradițional responsabil de bolile respiratorii, concentrațiile efective ale compușilor cu formula (I) administrate intraperitoneal persistă la un nivel pulmonar timp de 24...48 ore după administrare.

Compușii de referință Roxithromicina și Clarithromicina administrată cu 24 ore înainte de infectare în schimb sunt inactivi.

10 De aici rezultă că compușii cu formula (I) sunt de asemenea dotați cu o selectivitate pulmonară și pot fi avantajos utilizați la tratamentul infecțiilor tractului respirator.

Pe lângă activitatea menționată mai sus împotriva microorganismelor bacteriene compușii cu formula (I), care sunt obiectul prezentei invenții, sunt activi și împotriva patogenilor eukariotici. În mod deosebit ei sunt activi pronunțat împotriva protozoarelor, de pildă, *Plasmodium falciparum*, care este un parazit bine cunoscut al malariei.

15 De aici rezultă că compușii cu formula (I) pot fi de asemenea utilizați în tratamentul malariei.

Pe lângă aceasta, fiind caracterizați printr-un spectru larg al activității antibiotice împotriva microorganismelor gram-pozitive, gram-negative și protozoarelor și printr-o stabilitate bună față de acizi și proprietăți farmacocinetice bune, compușii cu formula (I) prezintă pentru șoareci o toxicitate acută comparabilă cu cea a Roxithromycinei.

20 Pe lângă aceasta, fiind caracterizați printr-o protecție mare la utilizare, ei pot fi avantajos utilizați în terapia umană și veterinară.

Compușii cu formula (I) vor fi utilizați de preferință într-o formă farmaceutică potrivită utilă pentru administrarea orală, parenterală, sub formă de supozitor și topică.

25 Obiect al prezentei invenții, pe lângă aceasta, sunt compozițiile farmaceutice care conțin o cantitate farmaceutică activă a unuia sau a mai multor compuși cu formula (I) în amestec cu un suport farmaceutic potrivit.

Formele farmaceutice date cuprind pastile, capsule, siropuri, soluții ingestibile gata pentru utilizare sau care pot fi pregătite, când se utilizează prin diluarea liofilizaților, supozitoare, soluțiilor, cremelor, unguentelor și loțiunilor pentru ochi.

30 Pentru utilizare în veterinarie adăugător la compozițiile menționate mai sus este posibilă prepararea concentratelor solide sau lichide pentru a fi diluate cu hrană sau cu apă de băut.

În corespundere cu tipul compoziției, pe lângă cantitatea terapeutică efectivă a unuia sau a mai multor compuși cu formula (I), ea va conține excipienți solizi sau lichizi sau diluanți pentru utilizări farmaceutice sau în veterinarie și neobligatoriu alți aditivi pentru utilizarea normală prescrisă, de pildă, agent de agregare, lubrifianți, degresanți, armonizatori și agenți de colorare.

35 Pentru a trata o boală infecțioasă compușii cu formula (I) pot fi în asociere cu o cantitate efectivă a unui alt ingredient activ.

40 Cantitatea efectivă de compus cu formula (I) poate varia în funcție de diferiți factori, de pildă, de gravitatea și faza infecției, de organul sau sistemul afectat, caracteristicile speciei gazdă, de sensibilitatea speciei bacteriene responsabile de infecție și de căile selectate de administrare.

Doza terapeutică va fi în general cuprinsă între 0,5 și 100 mg/kg din greutatea corpului pe zi și poate fi administrată sub forma unei doze unice sau sub forma unor doze multiple pe zi.

În scopul de a ilustra prezenta invenție, fără a o limita, sunt date următoarele exemple.

45 Structura compușilor cu formula (I) și intermediarilor sintetici pentru prepararea lor a fost confirmată cu ajutorul spectroscopiei ¹H-RMN sau ¹³C-RMN. Valorile semnalelor semnificative ale compușilor intermediari mai avansați și ale compușilor cu formula (I) sunt date mai jos.

Exemplul 1

Prepararea acidului N-benzoil-6-aminohexanoic

50 - soluție de clorură de benzoil (0,18 moli) în eter etilic (160 ml) și o soluție de hidroxid de sodiu 1N (180 ml) s-a adăugat concomitent la un amestec de acid 6-aminohexanoic (0,15 moli) în eter etilic și apă (200 ml) care conține hidroxid de sodiu (0,15 moli) la agitare la o temperatură de 0...5°C. La sfârșitul adăugării, amestecul de reacție s-a adus până la temperatura camerei și s-a agitat timp de alte patru ore. După separarea fazelor, faza apoasă s-a spălat cu eter etilic (200 ml) și s-a acidulat cu acid clorhidric concentrat până la mediu acid după Congo roșu. După extragere cu acetatul de etil (3x200) faza organică colectată s-a spălat cu o soluție saturată de clorură de sodiu (200 ml), s-a uscat cu sulfat de sodiu și s-a evaporat la o presiune redusă.

MD 1788 G2 2001.11.30

11

Astfel a fost obținut acidul N-benzoil-6-aminohexanoic, care s-a utilizat în reacțiile ulterioare. Lucrând în condiții similare au fost obținuți următorii compuși:

acidul N-benzoil-3-aminopropanoic;

N-benzoil-glicina;

5 acidul N-benzoil-8-aminooctanoic,

acidul N-benzoil-4-aminobutanoic;

acidul N-fenilacetil-6-aminohexanoic,

N-fenilacetil-glicina,

10 acidul N-benzoil-N-izopropil-4-aminobutanoic,

acidul N-benzoil-N-izopropil-6-aminohexanoic.

Exemplul 2

Prepararea esterului etilic al N-[6-(benzoilamino)hexanoil]glicinei

O soluție de ciclohexilcarbodiimidă (112 mmoli) în tetrahidrofuran anhidru (44 ml) s-a adăugat treptat la o suspensie de acid N-benzoil-6-aminohexanoic (93,5 mmoli), preparat după cum este
15 descris în exemplul 1, clorhidratul esterului etilic al glicinei (112 mmoli), trietilamina (112 mmoli) și 1-hidroxibenzotriazol anhidru (112 mmoli) în tetrahidrofuran (330 ml) la agitare la 0°C. Amestecul de reacție s-a adus până la temperatura camerei și s-a agitat timp de 15 ore. Precipitatul format s-a eliminat prin filtrare, iar filtratul obținut în așa mod s-a evaporat la o presiune redusă. Reziduul s-a tratat cu acetatul de etil (300 ml) și s-a spălat succesiv cu o soluție de acid clorhidric
20 de 5% (2x100 ml), cu o soluție saturată de clorură de sodiu (100 ml), cu o soluție de bicarbonat de sodiu de 5% (2x100 ml) și, în sfârșit, cu o soluție saturată de clorură de sodiu (100 ml). Faza organică s-a uscat cu sulfat de sodiu și s-a evaporat până la uscat la o presiune redusă obținându-se astfel esterul etilic al N-[6-(benzoilamino)hexanoil]glicinei, care s-a utilizat în reacțiile ulterioare.

Lucrând în condiții similare au fost obținuți următorii compuși.

25 esterul etilic al N-[(benzoilamino)acetil]glicinei;

esterul etilic al N-[6-(fenilacetilamino)hexanoil]glicinei;

esterul etilic al N-[(fenilacetilamino)acetil]glicinei;

6[6-(benzoilamino)hexanoilamino]hexanoatul de etil;

esterul metilic al N-[5-(benzoilamino)pentanoil]glicinei;

30 esterul etilic al N-[6-(benzoilamino)acetil]glicinei;

6[5-(benzoilamino)pentanoilamino]hexanoatul de metil,

esterul metilic al N-[7-(benzoilamino)heptanoil]glicinei;

5[6-(benzoilamino)hexanoilamino]pentanoatul de metil;

6[(benzoilamino)acetilamino]hexanoatul de metil;

35 3[6-(benzoilamino)hexanoilamino]propionatul de metil;

6-[N-izopropil-(fenilacetilamino)acetilamino]hexanoatul de etil;

6[4-(benzoilamino)butanoilamino]hexanoatul de metil;

4-[N-izopropil-4-(izopropil-N'-benzoilamino)butanoilamino]butanoatul de metil.

Exemplul 3

40 Prepararea esterului etilic al N-(6-aminohexanoil)glicinei

a) Acidul 6-aminohexanoic (100 g, 0,762 moli) și, treptat, o soluție de di-terțbutildicarbonat (168 g, 0,762 moli) în metanol (140 ml) s-au adăugat la o soluție de hidroxid de sodiu (33,54 g, 0,831 moli) în apă (80 ml) și metanol (400 ml). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 4 ore la temperatura camerei. După aceasta, dicarbonatul de di-terțbutil solid (17,5 g, 0,08 moli) s-a adăugat
45 din nou și s-a agitat timp de 16 ore. Amestecul de reacție s-a spălat cu hexan (2x400 ml), s-a acidulat până la pH 1,5 cu o soluție de bisulfat de potasiu și s-a extras cu acetatul de etil (3x450 ml). Fazele organice colectate s-au uscat cu sulfat de sodiu și s-au evaporat până la uscat obținându-se astfel acidul 6-(terțbutoxibicarbonilamino)hexanoic sub forma unui ulei (163 g).

b) Lucrând în mod similar, după cum este descris în exemplul 2, acidul 6-(terțbutoxicarbonilamino)hexanoic (163 g) a fost direct condensat cu clorhidratul etilic al glicinei (118 g, 0,845 moli), obținându-se astfel esterul etilic al N-[6-(terțbutoxicarbonilamino)hexanoil]glicinei (285 g) în calitate de produs brut, care s-a utilizat în reacțiile ulterioare.

P.t. 76...77°C (eter izopropilic).

c) O soluție de acid clorhidric 6N (150 ml) în acetatul de etil (150 ml) s-a adăugat la o soluție
55 de ester etilic al N-[6-(terțbutoxicarbonilamino)hexanoil]glicinei (285 g) în acetatul de etil (500 ml) și s-a agitat la temperatura camerei.

După 24 ore precipitatul format s-a filtrat, s-a spălat cu acetat de etil și eter etilic și s-a uscat în cuptor (50°C) in vid.

MD 1788 G2 2001.11.30

12

Esterul etilic al N-(6-aminohexanoil)glicinei (93 g) a fost astfel obținut în calitate de produs brut, care s-a utilizat în reacțiile ulterioare TCL (clorură de metilen: metanol:amoniac=10:2:1), Rf=0,2.

Exemplul 4

5 Prepararea esterului etilic al N-[6-[(4-fluorobenzoil)amino]hexanoil]glicinei

O soluție de clorură de 4-fluorobenzoil (47,4 mmoli) în clorură de metilen (30 ml) s-a adăugat treptat la o suspensie de ester etilic al N-[6-aminohexanoil]glicinei (39,5 mmoli), preparat conform exemplului 3, și trietilamină (0,87 mmoli) în clorură de metilen (150 ml) la agitare la o temperatură de 0°C. Amestecul obținut în așa mod, la care s-a adăugat trietilamină (2 ml) s-a adus până la temperatura camerei și s-a agitat timp de o oră. Apoi amestecul de reacție s-a spălat cu o soluție de acid clorhidric de 5% (2x100 ml) și cu o soluție saturată de clorură de sodiu (3x100 ml). Faza organică separată s-a uscat cu sulfat de sodiu și s-a evaporat până la uscat în vid.

10 Astfel a fost obținut esterul etilic al N-[6-[(4-fluorobenzoil)amino]hexanoil]glicinei, sub forma unui produs brut, care s-a utilizat în reacțiile ulterioare. P.t. 121...122°C (acetat de etil).

15 CSS (acetat de etil) Rf=0,3.

Lucrând în condiții similare a fost obținut următorul compus:

esterul etilic al N-[6-(2-furolamino)hexanoil]glicinei .

P.t. 104...106°C (acetonitril/eter izopropilic)

20 CSS (clorură de metilen:metanol=95:5) Rf=0,3

Exemplul 5

Prepararea esterului etilic al N-[6-[(4-metoxibenzoil)amino]hexanoil]glicinei

Efectuând reacția ca în exemplul 2 și utilizând acidul 4-metoxibenzoic (33 mmoli) și esterul etilic al N-(6-aminohexanoil)glicinei (39,5 mmoli), preparat conform exemplului 3, a fost obținut esterul etilic al N-[6-[(4-metoxibenzoil)amino]hexanoil]glicinei sub forma unui produs brut, care s-a utilizat în reacțiile ulterioare.

25 P.t. 106...107°C

CSS (clorură de metilen:metanol=90:10) Rf=0,46

Lucrând în condiții similare au fost obținuți următorii compuși:

Esterul etilic al N-[6-[(3,4-metilendioxilbenzoil)amino]hexanoil]glicinei

30 CSS (clorură de metilen:metanol=90:10) Rf=0,39

Esterul etilic al N-[6-[(4-metilsulfonilbenzoil)amino]hexanoil]glicinei

P.t. 124...126°C

CSS (clorură de metilen:metanol=96:4) Rf=0,31

Esterul etilic al N-[6-[(3-trifluorometilbenzoil)amino]hexanoil]glicinei

35 P.t. 102...104°C

CSS (clorură de metilen:metanol=95:5) Rf=0,38

Exemplul 6

Prepararea 2-[6-(fenilmetilamino)hexilamino]etanolului

40 O soluție de acid sulfuric 6N în eter etilic (40,9 ml, 700 mmoli), preparată la amestecarea acidului sulfuric 96% (33 ml) cu eterul etilic (100 ml) s-a adăugat treptat la o suspensie de ester etilic al N-[6-benzoilamino]hexanoil]glicinei (46,8 mmoli), preparat conform exemplului 2, și de borhidru de sodiu (700 mmoli) în tetrahidrofuran anhidru la agitare și la o temperatură cuprinsă între 15°C și 20°C. Amestecul de reacție s-a refluxat timp de 24 ore, după aceea s-a răcit până la 0°C. Apoi s-a adăugat la agitare metanol (150 ml).

45 Solventul s-a evaporat la o presiune redusă, apoi reziduul s-a tratat cu o soluție de hidroxid de sodiu 6N (200 ml), amestecul rezultat s-a menținut la temperatura de fierbere timp de 24 ore. Amestecul de reacție, răcit până la temperatura camerei, s-a extras cu tetrahidrofuran (2x100 ml) și faza organică s-a evaporat până la uscat, s-a tratat cu acetat de etil și s-a uscat cu sulfat de sodiu.

După acidulare cu o soluție de acid clorhidric în eter s-a obținut un precipitat care constituie 50 2-[6-(fenilmetilamino)hexilamino]etanolul sub formă de sare (clorhidrat).

Produsul obținut în așa mod s-a utilizat în reacțiile ulterioare.

Lucrând în condiții similare au fost obținuți următorii compuși:

2-[2-(fenilmetilamino)etilamino]etanolul

2-[6-(2-feniletilamino)hexilamino]etanolul

55 6-[6-(fenilmetilamino)hexilamino]etanolul

2-[5-(fenilmetilamino)pentilamino]etanolul

2-[8-(fenilmetilamino)octilamino]etanolul

5-[6-(fenilmetilamino)hexilamino]pentanolul

MD 1788 G2 2001.11.30

13

- 6-[3-(fenilmetilamino)propilamino]hexanolul
3-[6-(fenilmetilamino)hexilamino]propanolul
3-[4-(fenilmetilamino)butilamino]propanolul
6-[2-(fenilmetilamino)etilamino]hexanolul
5 6-[N-izopropil-4-(fenilmetilamino)butilamino]hexanolul
2-[6-[(4-fluorofenil)metilamino]hexilamino]etanolul
2-[6-[(4-metoxifenil)etilamino]hexilamino]etanolul
2-[6-[(3,4-metilendioxfenil)metilamino]hexilamino]etanolul
2-[6-[(3-trifluorometilfenil)metilamino]hexilamino]etanolul
10 2-[6-[(4-metilsulfonilfenil)metilamino]hexilamino]etanolul
4-[N-izopropil-4-(N'-izopropil-N'-fenilmetilamino)butilamino]butanolul.
Exemplul 7
Prepararea acetatului de 6-[N-acetil-6-(N'-acetil-N'-fenilmetilamino)hexilamino]hexil
Trietilamina (1,95 ml, 14 mmoli) și o soluție de clorură de acetil (0,62 ml, 8,69 mmoli) în
15 clorură de metilen (5 ml) s-a adăugat succesiv la o suspensie de 5-[6-(fenilmetilamino)hexilamino]hexanol (1 g, 2,6 mmoli), preparat conform exemplului 6, în clorură de metilen (15 ml) la agitare și la o temperatură de 0°C. După o agitare timp de o oră la temperatura de 0°C amestecul de reacție s-a adus până la temperatura camerei și s-a agitat timp de alte 16 ore.
Amestecul de reacție s-a spălat cu o soluție de acid clorhidric de 10% (10 ml) și cu o soluție
20 saturată de clorură de sodiu.
După separarea fazelor, faza organică s-a uscat cu sulfat de sodiu și s-a evaporat până la uscat în vid, obținându-se astfel acetatul de 6-[N-acetil-6-(N'-acetil-N'-fenilmetilamino)axilamino]hexil (1:18 g) sub formă de ulei, care s-a utilizat așa în reacțiile ulterioare.
Lucrând în mod similar a fost obținut următorul compus:
25 acetat de 2-[N-acetil-6-[N'-acetil-N'-(2-feniletil)amino]hexilamino]hexil.
Exemplul 8
Prepararea 6-[N-etil-6-(N'-etil-N'-fenilmetilamino)hexilamino]hexanolului
Lucrând în mod similar după cum este descris în exemplul 6, și utilizând acetatul de 6-[N-acetil-6-(N'-acetil-N'-fenilmetilamino)hexilamino]hexil acetat, preparat conform exemplului 7, s-a obținut
30 6-[N-etil-6-(N'-etil-N'-fenilmetilamino)hexilamino]hexanolul.
Lucrând în mod similar a fost obținut următorul compus:
2-[N-etil-6-[N'-etil-N'-(2-feniletil)amino]hexilamino]etanolul.
Exemplul 9
Prepararea 2-[N-benziloxicarbonil-6-(N'-benziloxicarbonil-N'-fenilmetilamino)hexil-
35 amino]etanolului
O soluție de hidroxid de sodiu 1N (44,6 ml) și o soluție în toluen de benzilcloroformiat (44,5 mmoli) de 50% în acetat de etil (33 ml) s-a adăugat treptat și concomitent la o soluție de 2-[6-fenilmetilamino]hexilamino]etanol sub forma de diclorhidrat (18,5 moli), preparat conform exemplului 6, într-o soluție de hidroxid de sodiu 1N (37,1 ml) și de acetat de etil (40 ml) la agitare
40 și la o temperatură de 0°C.
După terminarea adăugărilor amestecul de reacție s-a adus până la temperatura camerei și s-a agitat timp de 24 ore. După separarea fazelor faza apoasă s-a extras cu acetat de etil (2x50 ml).
Fazele organice colectate s-au spălat cu o soluție saturată de clorură de sodiu (50 ml), s-au uscat cu sulfat de sodiu și s-au evaporat până la uscat în vid. Astfel s-a obținut 2-[N-benziloxicarbonil-6-(N'-benziloxicarbonil-N'-fenilmetilamino)hexilamino]etanolul sub formă de ulei, care s-a utilizat
45 așa în reacțiile ulterioare.
CSS (acetatul de etil:hexan=50:50) Rf=0,20;
Lucrând în mod similar au fost obținuți următorii compuși:
2-[N-benziloxicarbonil-2-(N'-benziloxicarbonil-N'-fenilmetilamino)etilamino]etanolul;
50 CSS (acetatul de etil:hexan=60:40) Rf=0,25;
6-[N-benziloxicarbonil-6-(N'-benziloxicarbonil-N'-fenilmetilamino)hexilamino]hexanolul;
CSS (acetatul de etil:hexan=50:50) Rf=0,27;
5-[N-benziloxicarbonil-6-(N'-benziloxicarbonil-N'-fenilmetilamino)pentilamino]hexanolul;
5-[N-benziloxicarbonil-6-(N'-benziloxicarbonil-N'-fenilmetilamino)pentilamino]etanolul;
55 8-[N-benziloxicarbonil-6-(N'-benziloxicarbonil-N'-fenilmetilamino)octilamino]etanolul;
5-[N-benziloxicarbonil-6-(N'-benziloxicarbonil-N'-fenilmetilamino)hexilamino]pentanolul;
6-[N-benziloxicarbonil-3-(N'-benziloxicarbonil-N'-fenilmetilamino)propilamino]hexanolul;
3-[N-benziloxicarbonil-6-(N'-benziloxicarbonil-N'-fenilmetilamino)hexilamino]propanolul;

MD 1788 G2 2001.11.30

14

- 3-[N-benziloxycarbonil-4-(N'-benziloxycarbonil-N'-fenilmetilamino)butilamino]propanolul;
6-[N-izopropil-2-[N'-benziloxycarbonil-N'-(2-feniletil)amino]etilamino]hexanolul;
CSS (clorură de metilen:metanol:amoniac=95:5:0,5) Rf=0,33;
6-[N-benziloxycarbonil-4-(N'-izopropil-N'-fenilmetilamino)butilamino]hexanobutil;
5 CSS (clorură de metilen:metanol:amoniac=95:5:0,5) Rf=0,42;
2-[N-benziloxycarbonil-6-[N'-benziloxycarbonil-N'-[(4-fluorofenil)metil]amino]hexilamino]etanolul;
CSS (acetat de etil:hexan=60:40) Rf=0,35
2-[N-benziloxycarbonil-6-[N'-benziloxycarbonil-N'-[(4-metoxifenil)metil]amino]hexilamino]etanolul;
CSS (acetat de etil:hexan=50:50) Rf=0,2;
10 2-[N-benziloxycarbonil-6-[N'-benziloxycarbonil-N'-[(3,4-metilendioxfenil)metil]amino]-
hexilamino]etanolul;
CSS (acetat de etil:hexan=60:40) Rf=0,26;
2-[N-benziloxycarbonil-6-[N'-benziloxycarbonil-N'-[(3-trifluorometilfenil)-
metil]amino]hexilamino]etanolul;
15 CSS (acetat de etil:hexan=50:50) Rf=0,25;
2-[N-benziloxycarbonil-6-[N'-benziloxycarbonil-N'-[(4-metilsulfonyl)fenil]metil]-
amino]hexilamino]etanolul;
CSS (acetat de etil:hexan=90:10) Rf=0,36;

Exemplul 10

- 20 Prepararea 2-[N-benziloxycarbonil-6-(N'-benziloxycarbonil-N'-fenilmetilamino)etil-
amino]etilmetansulfonatului

O soluție de cloruri de metansulfonil (3,16 mmoli) în clorură de metilen (5 ml) s-a adăugat
treptat la o soluție de 2-[N-benziloxycarbonil-6-(N'-benziloxycarbonil-N'-
fenilmetilamino)hexilamino]etanol (2,6 mmoli), preparat conform exemplului 9, în clorură de
25 metilen (15 ml), care conține trietilamină (0,44 ml; 3,16 mmoli) la agitare și la o temperatură de
0°C.

Amestecul de reacție adus până la temperatura camerei s-a agitat timp de 5 ore, apoi s-a adăugat
la o soluție de acid clorhidric de 5% (20 ml).

- 30 După separarea fazelor faza organică s-a spălat cu acid clorhidric de 5% (10 ml) și cu o soluție
saturată de clorură de sodiu (3x10 ml).

Faza organică s-a uscat cu sulfat de sodiu și s-a evaporat până la uscat conducând astfel la 2-[N-
benziloxycarbonil-6-(N'-benziloxycarbonil-N'-fenilmetilamino)hexilamino]etil-metansulfonatul, care
s-a utilizat așa în următorul exemplu.

Exemplul 11

- 35 Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[N-benziloxycarbonil-6-(N'-benziloxycarbonil-N'-fenilmetil-
amino)hexilamino]etil]oximă]

Eritromicina A (E)-9-O-oxima (627 mg; 0,84 mmoli), eterul 18-coroană-6 (220 mg; 0,84 mmoli)
și o soluție de 2-[benziloxycarbonil-6-(N'-benziloxycarbonil-N'-fenilmetilamino)hexilamino]etil-
metansulfonat (0,84 mmoli), preparat conform exemplului 10, în tetrahidrofuran anhidru (5 ml) s-au
40 adăugat respectiv la o suspensie de terț-butilat de potasiu (103 mg; 0,92 mmoli) la temperatura
camerei și la agitare într-o atmosferă de azot. Amestecul de reacție s-a agitat timp de 20 ore la
temperatura camerei și mai târziu s-a evaporat la o presiune redusă.

Reziduul s-a prelucrat cu acetat de etil (10 ml) și amestecul astfel obținut s-a spălat cu o soluție
saturată de clorură de sodiu (10 ml).

- 45 Faza apoasă s-a extras cu acetat de etil (2x10 ml) și fazele organice colectate s-au uscat cu sulfat
de sodiu și s-au evaporat până la uscat. Astfel a fost obținută Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[N-
benziloxycarbonil-6-(N'-benziloxycarbonil-N'-fenilmetilamino)hexilamino]etil]oxima] care s-a
utilizat așa în reacțiile ulterioare.

CSS (clorură de metilen:metanol:amoniac=90:9:1) Rf=0,58;

- 50 Spectru de masă (C.I.) (M+H)⁺ =1250;

¹H-RMN (200 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 7,38...7,10 (m, 15H, aromatici); 5,18...5,10 (m, 4H, 2
CH₂Ph); 3,30 (s, 3H, OCH₃); 2,25 (s, 6H, 2 NCH₃); 0,81 (t, 3H, CH₃CH₂).

Lucrând în mod similar au fost obținuți următorii compuși:

- 55 Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[N-benziloxycarbonil-2-(N'-benziloxycarbonil-N'-fenilmetil-
amino)etilamino]etil]oximă].

CSS (clorură de metilen: metanol: amoniac=90:10:1) Rf=0,5;

¹H-RMN (200 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 7,11...6,97 (m, 15H, aromatici); 5,18...4,97 (m, 4H, 2
CH₂Ph); 3,30 (s, 3H, OCH₃); 2,25 (s, 6H, 2 NCH₃); 0,82 (t, 3H, CH₃CH₂);

MD 1788 G2 2001.11.30

15

- Eritromicina A (E)-9-[O-[6-[N-benziloxicarbonil-6-(N'-benziloxicarbonil-N'-fenilmetil-amino)hexilamino]hexil]oximă].
CSS (clorură de metilen:metanol:amoniac=90:10:1) Rf=0,6;
¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,27...6,96 (m, 15H, aromatici); 5,05...4,92 (m, 4H, 2 CH₂Ph); 3,17 (s, 3H, OCH₃); 2,13 (s, 6H, 2 NCH₃); 0,70 (s, 3H, CH₃CH₂).
- 5 Eritromicina A (E)-9-[O-[6-[N-benziloxicarbonil-3-(N'-benziloxicarbonil-N'-fenilmetil-amino)propilamino]hexil]oximă].
CSS (clorură de etilen:metanol: amoniac=90:10:1) Rf=0,65;
Spectru de masă (C.I.) (M+H)⁺=1194;
¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,39...7,01 (m, 15H, aromatici); 5,17...5,02 (m, 4H, 2 CH₂Ph); 3,30 (s, 3H, OCH₃); 2,27 (s, 6H, 2 NCH₃); 0,82 (t, 3H, CH₃CH₂);
- 10 Eritromicina A (E)-9-[O-[6-[N-benziloxicarbonil-5-(N'-benziloxicarbonil-N'-fenilmetil-amino)pentilamino]hexil]oximă];
Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[N-benziloxicarbonil-8-(N'-benziloxicarbonil-N'-fenilmetil-amino)octilamino]etil]oximă];
- 15 Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[N-benziloxicarbonil-5-(N'-benziloxicarbonil-N'-fenilmetil-amino)pentilamino]etil]oximă];
Eritromicina A (E)-9-[O-[5-[N-benziloxicarbonil-6-(N'-benziloxicarbonil-N'-fenilmetil-amino)hexilamino]pentil]oximă];
- 20 Eritromicina A (E)-9-[O-[3-[N-benziloxicarbonil-6-(N'-benziloxicarbonil-N'-fenilmetil-amino)hexilamino]propil]oximă];
Eritromicina A (E)-9-[O-[3-[N-benziloxicarbonil-4-(N'-benziloxicarbonil-N'-fenilmetil-amino)butilamino]propil]oximă];
- 25 Eritromicina A (E)-9-[O-[6-[N-benziloxicarbonil-2-(N'-benziloxicarbonil-N'-fenilmetil-amino)etilamino]hexil]oximă].
P.t. 74...76°C
Spectru de masă (C.I.) (M+H)⁺=1172;
¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,38...7,03 (m, 10H, aromatici); 5,13...5,03 (m, 4H, 2 CH₂Ph); 3,29 (s, 3H, OCH₃); 2,25 (s, 6H, 2 NCH₃);
- 30 Eritromicina A (E)-9-[O-[6-[N-etil-6-(N'-fenilmetilamino)hexilamino]hexil]oximă] (compusul 1)
P.t. 80...82°C
Spectru de masă (C.I.) (M+H)⁺=1094;
¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 175,20, 171,35; 140,06; 128,86; 128,07; 126,62; 102,96; 96,27; 53,54;
- 35 Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[N-etil-6-(N'-etil-N'-(2-fenilmetil)amino)hexilamino]etil]oximă] (compusul 2).
CSS (cloroform:hexan:triethylamină=45:45:10) Rf=0,2;
P.t. 80...82°C
Spectru de masă (C.I.) (M+H)⁺=1094;
- 40 ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,26...7,04 (m, 5H, aromatici); 3,22 (s, 3H, OCH₃); 2,20 (s, 6H, 2 NCH₃); 0,79 (t, 3H, CH₃CH₂);
Eritromicina A (E)-9-[O-[6-[N-benziloxicarbonil-4-(N'-izopropil-N'-fenilmetil-amino)butilamino]hexil]oximă];
P.t. 75...77°C
- 45 ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,47...7,12 (m, 10H, aromatici); 5,18...4,97 (m, 4H, 2 CH₂Ph); 3,30 (s, 3H, OCH₃); 2,25 (s, 6H, 2 NCH₃); 0,82 (t, 3H, CH₃CH₂);
Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[N-benziloxicarbonil-6-[N'-benziloxicarbonil-N'-[(4-fluorofenil)metil]amino]hexilamino]etil]oximă];
CSS (clorură de metilen:metanol:amoniac =90:10:1) Rf=0,62;
- 50 ¹H-RMN (200 Mhz, CDCl₃): δ (ppm): 7,38...6,88 (m, 15H, aromatici); 5,17...5,03 (m, 4H, 2 CH₂Ph); 3,29 (s, 3H, OCH₃); 2,26 (s, 6H, 2 NCH₃); 0,81 (t, 3H, CH₃CH₂);
Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[N-benziloxicarbonil-6-[N'-benziloxicarbonil-N'-[(4-metoxifenil)metoxifenil]metil]amino]hexilamino]etil]oximă];
CSS (clorură de metilen: metanol.amoniac =45:45:10) Rf=0,3;
- 55 ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,40...7,23 (m, 10H, 2 PhCH₂O); 7,20...6,75 (m, 4H, PhCH₃); 5,52...5,17 (m, 4H, 2 CH₂Ph); 3,77 (s, 3H, PhOCH₃); 3,29 (s, 3H, OCH₃); 2,25 (s, 6H, 2 NCH₃); 0,82 (t, 3H, CH₃CH₂).

MD 1788 G2 2001.11.30

16

- Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[N-benziloxycarbonil-6-[N'-benziloxycarbonil-N'-[(3,4-metilendioxi-fenil)metil]amino]hexilamino]etil]oximă] ;
 CSS (clorură de metilen:metanol:amoniac =95:5:0,5) Rf=0,31
¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm):7,38...7,22 (m, 1OH, 2 PhCH₂O); 6,78...6,55 (m, 3H, aromatici); 5,90 (s, 2H, OCH₂O); 5,15...5,02 (m, 4H, 2CH₂Ph); 3,29 (s, 3H, OCH₃); 2,26 (s, 6H, 2 NCH₃); 0,82 (t, 3H, CH₃CH₂);
- Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[N-benziloxycarbonil-6-[N-benziloxycarbonil-N'-[(3-trifluoro-metilfenil)metil]amino]hexilamino]etil]oximă];
 CSS (clorură de metilen:metanol:amoniac =90:10:1) Rf=0,65;
¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,54...7,15 (m, 14H, aromatici); 5,20...5,03 (m, 4H, 2 CH₂Ph); 3,30 (s, 3H, OCH₃); 2,26 (s, 6H, 2 NCH₃); 0,82 (t, 3H, CH₃CH₂).
- Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[N-benziloxycarbonil-6-[N'-benziloxycarbonil-N'-[(4-metilsulfonil-fenil)metil]amino]hexilamino]etil]oximă];
 CSS (clorură de etilen:metanol:amoniac =95:5:0,5) Rf=0,5;
¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃). δ (ppm): 7,90...7,79 (m, 4H, 2 PhSO₂CH₃); 7,48...7,15 (m, 10H, 2 Ph₂O); 5,19-5,03 (m, 4H, 2 CH₂Ph); 3,30 (s, 3H, OCH₃); 3,02 (s, 3H, CH₃SO₂); 2,27 (s, 6H, 2 NCH₃); 0,82 (t, 3H, CH₃CH₂);
- Eritromicina A (E)-9-[O-[4-[N-izopropil-4-(N'-izopropil-N'-fenilmetilamino)butil-amino]butil]oximă] (compusul 3)
 P.t. 83...85°C (hexan)
 Spectru de masă (C.I.) (M+H)⁺ =1066;
¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,37...7,10 (m, 5H, aromatici); 3,50 (s, 2H, CH₂Ph); 3,30 (s, 3H, OCH₃); 2,26 (s, 6H, 2 NCH₃); 0,82 (t, 3H, CH₃CH₂).
- Exemplul 12
 Prepararea Eritromicinei A (E)-9-[O-[2-[6-(fenilmetilamino)hexilamino]etil]oximă] (compusul 4)
 La o soluție de Eritromicină A (E)-9-[O-[2-[N-benziloxycarbonil-6-(N'-benziloxycarbonil-N'-fenilmetilamino)hexilamino]etil]oximă] (5,9 mmoli), preparat conform exemplului 11, în etanol (150 ml) s-a adăugat paladiu (10%) pe cărbune (750 mg). Amestecul astfel pregătit s-a spălat într-un hidrogenator Parr umplut cu hidrogen (1 bar) și s-a agitat la temperatura camerei. După 7 ore catalizatorul s-a filtrat și soluția alcoolică s-a evaporat până la uscat.
- Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[6-(fenilmetilamino)hexilamino]etil]oximă] a fost obținută prin purificare cu ajutorul unei cromatografii pe silicagel (eluent - clorură de metilen:metanol:amoniac =90:9:1).
- Spectru de masă (C.I.) (M+H)⁺ =982;
¹³C-RMN (50 MHz CDCl₃): δ (ppm): 140,48; 128,39; 128,11; 126,88.
 Lucrând în mod similar au fost obținuți următorii compuși:
 Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[2-(fenilmetilamino)etilamino]etil]oximă] (compusul 5)
¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 176,51; 172,36; 140,96; 129,08; 128,05; 127,67; 103,84; 96,86; 53,35.
- Eritromicina A (E)-9-[O-[6-[6-(fenilmetilamino)hexilamino]hexil]oximă] (compusul 6)
 Spectru de masă (C.I.) (M+H)⁺ =1038;
¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 175,24; 171,31; 140,33; 128,37; 128,13; 126,89; 102,92; 96,27; 54,01;
- Eritromicina A (E)-9-[O-[6-[3-(fenilmetilamino)propilamino]hexil]oximă] (compusul 7)
 Spectru de masă (C.I.) (M+H)⁺ =995;
¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 175,15; 171,37; 140,41; 128,38; 128,09; 126,89; 102,92; 96,27; 54,04;
- Eritromicina A (E)-9-[O-[6-[5-(fenilmetilamino)pentilamino]hexil]oximă] (compusul 8)
¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,35...7,15 (m, 5H, aromatici); 3,75 (s, 2H, CH₂Ph); 2,25 (s, 6H, 2 NCH₃); 0,81 (t, 3H, CH₃CH₂).
- Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[8-(fenilmetilamino)octilamino]etil]oximă] (compusul 9)
¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,40...7,15 (m, 5H, aromatici); 3,75 (s, 2H, CH₂Ph); 3,29 (s, 3H, OCH₃); 2,25 (s, 6H, 2 NCH₃); 0,82 (t, 3H, CH₃CH₂);
- Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[5-(fenilmetilamino)pentilamino]etil]oximă] (compusul 10)
¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 174,96; 172,00; 140,31; 128,39; 128,14; 126,93; 103,16; 96,20; 53,98;
- Eritromicina A (E)-9-[O-[5-[6-(fenilmetilamino)hexilamino]pentil]oximă] (compusul 11)

MD 1788 G2 2001.11.30

17

- ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 175,24; 171,24; 140,41; 128,38; 128,13; 126,88; 102,97; 96,28; 54,06;
Eritromicina A (E)-9-[O-[3-[6-(fenilmetilamino)hexilamino]propil]oximă] (compusul 12)
¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 175,23; 171,46; 140,45; 128,39; 128,13; 126,88; 102,99;
5 96,29; 50,06;
Eritromicina A (E)-9-[O-[3-[4-(fenilmetilamino)butilamino]propil]oximă] (compusul 13)
¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 175,22; 171,45; 140,35; 128,39; 128,13; 126,90; 102,98; 96,26; 53,94;
Eritromicina A (E)-9-[O-[6-[N-izopropil-2-(2-fenilmetilamino)etilamino]hexil]oximă] (compusul
10 14)
P.t. 93...95°C
Spectru de masă (C.I.) (M+H)⁺ = 1038;
¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 174,92; 170,96; 139,71; 128,42; 128,10; 125,79; 102,62; 95,94; 50,93;
15 Eritromicina A (E)-9-[O-[6-[4-(N-izopropil-fenilmetilamino)butilamino]hexil]oximă] (compusul 15)
P.t. 78...80°C
Spectru de masă (C.I.) (M+H)⁺ = 1052;
¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 175,47; 171,30; 140,95; 128,61; 128,02; 126,70; 116,87;
20 102,94; 53,94;
Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[6-[4-(4-fluorofenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă] (compusul 16)
Spectru de masă (C.I.) (M+H)⁺ = 999,5;
¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 161,88; 136,06; 129,65; 115,14;
Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[6-[4-(4-metoxifenil)hexilamino]etilamino]etil]oximă] (compusul 17)
25 Spectru de masă (C.I.) (M+H)⁺ = 1011;
¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 158,57; 132,58; 129,31; 113,76;
Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[6-(3,4-metilendioxfenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă (compusul 18)
Spectru de masă (C.I.) (M+H)⁺ = 1025;
30 ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 147,65; 146,44; 134,39; 121,18; 108,66; 108,06;
Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[6-(3-trifluorometilfluorofenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă (compusul 19)
Spectru de masă (C.I.) (M+H)⁺ = 1050;
¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 141,57; 131,40; 130,63; 128,76; 124,22; 124,72; 123,56;
35 Eritromicina A (E)-9-[O-[2-[6-[4-metilsulfonilfenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă] (compusul 20)
Spectru de masă (C.I.) (M+H)⁺ = 1059;
¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 147,23; 138,97; 128,79; 127,49.
Exemplu 13
40 Prepararea N-benziloxycarbonil-6-aminohexanolului
Benzilcloroformiatul (soluție de 50% în toluen, 84,8 ml; 0,256 mmoli) în acetat de etil (171 ml) și o soluție de hidroxid de sodiu 1N (256 ml) s-au adăugat treptat și concomitent la o soluție de 6-aminohexanol (25 g; 0,21 moli) în acetat de etil (250 ml) și apă (200 ml) la agitare menținând temperatura la 0°C.
45 Amestecul de reacție (pH 9) s-a adus la temperatura camerei și s-a agitat timp de 5 ore.
După separarea fazelor faza apoasă s-a spălat cu acetat de etil (200 ml).
Fazele organice colectate s-au spălat cu o soluție saturată de clorură de sodiu (250 ml), s-a uscat cu sulfat de sodiu și s-au evaporat până la uscat. Reziduul format s-a tratat cu eter etilic (300 ml) și precipitatul format s-a filtrat și s-a uscat in vid la 50°C, conducând astfel la N-benziloxycarbonil-6-aminohexanol (44,5 g).
50 P.t. 80...82°C.
Exemplu 14
Prepararea N-benziloxycarbonil-6-aminohexanolului
O soluție de bromură de potasiu (1, 89 g; 16 mmoli) în apă (31 ml) s-a adăugat la o soluție de
55 N-benziloxycarbonil-6-aminohexanol (40 g; 0,159 mmoli), preparat conform exemplului 13, în clorură de metilen (600 ml) care conține radicalul liber 2,2,6,6-tetrametilpiperidinoxil (TEMPO) (0,248 g; 1,6 mmoli).

MD 1788 G2 2001.11.30

18

O soluție de hipoclorit de sodiu (215 ml) preparată prin amestecarea unei soluții de hipoclorit de sodiu de 7% (240 ml) cu bicarbonatul de sodiu (4,22 g) și acid clorhidric de 5% (5 ml) pentru a atinge pH 8,7, s-a adăugat treptat la amestecul de reacție la agitare și la o temperatură de 10°C.

- 5 La sfârșitul adăugării, după separarea fazelor faza organică s-a spălat cu clorură de metilen (2x200 ml), s-a uscat cu sulfat de sodiu și s-a evaporat până la uscat. Astfel s-a obținut N-benziloxycarbonil-6-aminohexanalul (39,45 g) sub formă de ulei.

CSS (acetatul de etil:hexan =1:1) Rf=0,41.

Exemplul 15

- 10 Prepararea 2-[6-(benziloxycarbonilamino)hexilamino]etanolului
Un amestec alcătuit din N-benziloxycarbonil-6-amino-hexanal (35 g; 0,14 moli) și 2-aminoetanol (53,3 g, 0,84 moli) în etanol (250 ml) în prezența unei site moleculare (3 Å) s-a agitat timp de două ore la temperatura camerei.

- Amestecul de reacție s-a filtrat prin celită și s-a adăugat borhidru de sodiu la soluția rezultată. După o amestecare timp de 4 ore la temperatura camerei solutul din amestecul de reacție s-a evaporat în vid și reziduul s-a tratat cu apă (500 ml) și acetat de etil (500 ml).

- 15 După separarea fazelor faza apoasă s-a extras mai departe cu acetat de etil (200 ml). Fazele organice colectate s-au spălat cu o soluție saturată de clorură de sodiu (250 ml), s-au uscat cu sulfat de sodiu și s-au evaporat până la uscat obținându-se astfel 2-[6-(benziloxycarbonil-amino)hexilamino]etanolul (38,36 g).

- 20 CSS (acetat de etil:metanol:amoniac =10:2:1) Rf=0,4;

Exemplul 16

- Prepararea esterului etilic al 2-[N-benziloxycarbonil-6-(benziloxycarbonilamino)-hexil-amino]etanolului
Efectuând reacția ca în exemplul 9 și utilizând 2-[6-(benziloxycarbonilamino)hexilamino]etanolul (38,3 g; 0,13 moli) preparat conform exemplului 15, a fost obținut 2-[N-benziloxycarbonil-6-(benziloxycarbonilamino)hexilamino]etanolul sub formă de ulei.

CSS (acetatul de etil:hexan =65:35) Rf=0,45.

Exemplul 17

- 30 Prepararea 2-[N-benziloxycarbonil-6-(benziloxycarbonilamino)hexilamino]etil-metansulfonatului
Efectuând reacția ca în exemplul 10 și utilizând 2-[N-benziloxycarbonil-6-(benziloxycarbonil-amino)hexilamino]etanolul (20 g; 47,8 mmoli), preparat conform exemplului 16, s-a obținut 2-[N-benziloxycarbonil-6-(benziloxycarbonilamino)hexilamino]etil-metansulfonatul (24,35 g) sub forma unui ulei, care s-a utilizat astfel în reacțiile ulterioare.

Exemplul 18

- 35 Prepararea Eritromicinei A (E)-9-[O-2-[N-benziloxycarbonil-6-(benziloxycarbonilamino)-hexilamino]etil]oximă]

- Efectuând reacția ca în exemplul 11 și utilizând 2-[N-benziloxycarbonil-6-(benziloxycarbonilamino)hexilamino]etil-metansulfonatul (24,25 g; 47,8 mmoli) preparat conform exemplului 17, după purificarea cromatografică pe silicagel (eluent-clorură de metilen:metanol:amoniac=95:5:0,5) a fost obținută Eritromicina A (E)-[O-2-[N-benziloxycarbonil-6-(benziloxycarbonil-amino)hexilamino]etil]oximă] (36,1 g).

CSS (clorură de metilen:metanol:amoniac=85:15:1,5) Rf=0,5;

- 40 ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,39...7,22 (m, 10H, aromatici); 5,14...5,05 (m, 4H, 2 CH₂Ph); 3,29 (s, 3H, OCH₃); 2,25 (s, 6H, 2 NCH₃); 0,80 (t, 3H, CH₃CH₂).

Exemplul 19

- 45 Prepararea Eritromicinei A (E)-9-[O-2-(6-amino-hexilamino)etil]oximă]
Efectuând reacția similar ca în exemplul 12 și utilizând Eritromicina A (E)-9-[O-2-[N-benziloxycarbonil-6-(benziloxycarbonilamino)hexilamino]etil]oximă] preparată conform exemplului 18, după purificarea cromatografică pe silicagel (eluent-clorură de metilen:metanol:amoniac=85:15:1,5) a fost obținută Eritromicina A (E)-9-[O-2-[(6-amino-hexilamino)etil]oximă].

CSS (clorură de metilen:metanol:amoniac=85:15:1,5) Rf=0,2;

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 175,18; 171,26; 102,96; 96,28.

Exemplul 20

- 55 Prepararea Eritromicinei A (E)-9-[O-2-[6-[(2-trifluorometilfenil)metilamino]-hexil-amino]etil]oximă] (compusul 21)

Aldehida 2-trifluorometilbenzoică (0,4 g) și site moleculare (4,5 g, 3Å) s-au adăugat la o soluție de Eritromicină A (E)-9-[O-2-(6-hexilamino)etil]oximă] (2 g, 2,24 mmoli), preparată conform exemplului 19, în etanol (50 ml) la agitare timp de două ore la temperatura camerei. După 2 ore

MD 1788 G2 2001.11.30

19

- sitele moleculare s-au filtrat și s-a adăugat la soluția rezultată paladiu (10%) pe cărbune. Amestecul de reacție s-a plasat într-un halogenator Parr umplut cu hidrogen (1 bar). După o oră, reacția de hidrogenare s-a terminat, catalizatorul s-a filtrat și solventul s-a evaporat. Reziduul s-a purificat cromatografic pe silicagel (eluent-clorură de metilen:metanol:amoniac=95:5:0,5), astfel obținându-se
- 5 Eritromicina A (E)-9-[O-2-[6-[(2-trifluorometilfenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă] (2 g).
Spectru de masă (C.I.) (M+H)⁺ =1050;
¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 139,14; 131,88; 130,38; 127,58; 126,81; 125,82.
Lucrând în mod similar au fost obținuți următorii compuși:
- 10 Eritromicina A (E)-9-[O-2-[6-(3-piridilmetilamino)hexilamino]etil]oximă] (compusul 22);
Spectru de masă (C.I.) (M+H)⁺ =892;
¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 149,66; 148,39; 135,81; 123,40;
Eritromicina A (E)-9-[O-2-[6-[(4-trifluorometilfenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă] (compusul 23);
Spectru de masă (C.I.) (M+H)⁺ =1050;
15 ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 144,73; 128,23; 125,25; 124,26;
Eritromicina A (E)-9-[O-2-[6-[(2-hidroxifenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă] (compusul 24);
Spectru de masă (C.I.) (M+H)⁺ =997;
¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 158,37; 128,60; 128,19; 122,54; 118,88; 116,32;
Eritromicina A (E)-9-[O-2-[6-[(3-hidroxifenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă] (compusul 20 25);
Spectru de masă (C.I.) (M+H)⁺ =997;
¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 157,28; 140,46; 129,56; 119,70; 115,55; 114,89;
Eritromicina A (E)-8-[O-2-[6-[(4-n.butoxifenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă] (compusul 26);
25 Spectru de masă (C.I.) (M+H)⁺ =1053;
¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 158,27; 131,65; 129,40; 114,40;
Eritromicina A (E)-9-[O-2-[6-[(3-fenoxifenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă] (compusul 27);
Spectru de masă (C.I.) (M+H)⁺ =1073;
30 ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 157,32; 157,28; 142,69; 129,72; 129,64; 123,16; 122,91; 118,84; 118,52; 117,29;
Eritromicina A (E)-9-[O-2-[6-[(4-hidroxifenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă] (compusul 28);
Spectru de masă (C.I.) (M+H)⁺ =997;
35 ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 156,49; 130,00; 128,87; 115,88;
Eritromicina A (E)-9-[O-2-[6-[(4-fenoxifenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă] (compusul 29);
Spectru de masă (C.I.) (M+H)⁺ =1073;
¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 157,43; 156,05; 135,43; 129,69; 129,49; 123,07; 118,92;
40 118,72; 118,67;
Eritromicina A (E)-9-[O-2-[6-[(bifenil-4-il)metilamino]hexilamino]etil]oximă] (compusul 30);
Spectru de masă (C.I.) (M+H)⁺ =1057;
¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 140,94; 139,86; 139,40; 128,74; 128,58; 127,13; 127,03;
Eritromicina A (E)-9-[O-2-[6-[(2-furilmetilamino)hexilamino]etil]oximă] (compusul 31);
45 Spectru de masă (C.I.) (M+H)⁺ =971;
¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 153,92; 141,73; 110,98; 106,81.
- Exemplul 21*
Prepararea Eritromicinei A (E)-9-[O-2-[6-[(3,5-dicloro-2-hidroxifenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă]; (compusul 32)
- 50 Site moleculare (6 g, 3A) și aldehida 3,5-dicloro-2-hidroxibenzoică (0,535 g; 2,8 mmoli) s-au adăugat la o soluție de eritromicină A (E)-9-[O-2-[6-amino-hexilamino]etil]oximă] (2,5 g; 2,8 mmoli), preparată conform exemplului 19, în etanol anhidru (100 ml). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei și după 2 ore sitele moleculare s-au filtrat și la soluția rezultată s-a adăugat borhidru de sodiu (0,106 g; 2,89 mmoli) în porții. După 3 ore de agitare solventul s-a evaporat la o presiune redusă și reziduul a fost purificat cromatografic pe silicagel (eluent - clorură de metilen:metanol:amoniac=85:15:1,5), astfel obținându-se Eritromicina A (E)-9-[O-2-[6-[(3,5-dicloro-2-hidroxifenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă (2,2 g).
- 55 Spectru de masă (C.I.) (M+H)⁺ =1066;

MD 1788 G2 2001.11.30

20

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 153,43; 129,43; 126,42; 124,41; 122,91; 121,61.

Lucrând în mod similar au fost obținuți următorii compuși.

Eritromicina A (E)-9-[O-2-[6-[(2-nitrofenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă] (compusul 33);

Spectru de masă (C.I.) ($\text{M}+\text{H}^+$) = 1027;

5 ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 149,14; 135,79; 133,13; 131,26; 127,87; 124,70;

Eritromicina A (E)-9-[O-2-[6-[(3-nitrofenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă] (compusul 34);

Spectru de masă (C.I.) ($\text{M}+\text{H}^+$) = 1027;

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 148,37; 142,87; 134,17; 129,22; 122,81; 121,96;

Eritromicina A (E)-9-[O-2-[6-[(4-nitrofenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă] (compusul 35);

10 Spectru de masă (C.I.) ($\text{M}+\text{H}^+$) = 1027;

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 148,41; 147,00; 128,59; 123,60,

Eritromicina A (E)-9-[O-2-[6-[(4-hidroxi-3-nitrofenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă] (compusul 36);

Spectru de masă (C.I.) ($\text{M}+\text{H}^+$) = 1043;

15 ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 157,29; 137,40; 134,05; 128,01; 125,23; 121,70;

Eritromicina A (E)-9-[O-2-[6-[(3-hidroxi-4-nitrofenil)metilamino]hexilamino]etil]oximă] (compusul 37);

Spectru de masă (C.I.) ($\text{M}+\text{H}^+$) = 1043;

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 155,50; 151,98; 132,52; 125,13; 119,67; 118,59.

20 *Exemplul 22*

Prepararea Eritromicinei A (E)-9-[O-2-[N-metil-6-(metil-N'-fenilmetilamino)hexilamino]etil]oximă] (compusul 38)

25 O soluție apoasă de aldehydă formică de 37% (2 ml; 26,6 mmoli) și paladiu (10%) pe cărbune (0,82 g) s-au adăugat în această ordine la o soluție de Eritromicină A (E)-9-[O-2-[6-(fenilmetilamino)hexilamino]etil]oximă] (2 g, 2 mmoli) preparată conform exemplului 12, într-un amestec de etanol:apă=1:1 (20 ml) și s-a agitat la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a plasat într-un hidrogenator Parr umplut cu hidrogen (1 bar). După două ore, amestecul de reacție s-a filtrat pentru a elimina catalizatorul și soluția rezultată s-a evaporat până la uscat. Reziduul obținut s-a purificat cromatografic pe silicagel (eluent - clorură de metilen:metanol:amoniac=90:10:1) conducând la Eritromicina A (E)-9-[O-2-[N-metil-6-(N'-metil-N'-fenilmetilamino)hexilamino]etil]oximă] (1,8 g).

Spectru de masă (C.I.) ($\text{M}+\text{H}^+$) = 1009;

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 139,20; 129,04; 128,17; 126,86.

Lucrând în mod similar a fost obținut următorul compus:

35 Eritromicina A (E)-9-[O-2-[N-metil-6-[N'-metil-N'-(trifluormetilfenil)-metilamino]hexilamino]etil]oximă] (compusul 39);

Spectru de masă (C.I.) ($\text{M}+\text{H}^+$) = 1078;

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 143,65; 129,12; 129,03; 125,10; 124,29.

40 *Exemplul 23*

Activitatea farmacologică

a) Activitatea antibacteriană *in vitro*

45 Determinarea concentrațiilor minime de inhibare (CMI) față de bacteriile gram-pozitive și gram-negative s-a efectuat prin metoda micro de diluție treptată în bulion în serii duble (National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1990, Approved standards M7-A2-NCCLS, Villanova), utilizând ca mediu de cultură bulionul Mueller Hinton (MHB).

50 În cazul bacteriilor exigente (*Streptococcus pneumoniae* și *Streptococcus pyogenes*) la mediul de cultură s-a adăugat ser de cal de 5%. Roxithromicina și Clarithromicina (The Merck Index, XI Ed., No 8253, The Merck Index, XI Ed., No 2340) s-au utilizat ca macrolide de referință. CMI exprimată în mg/ml, s-a determinat după inhibarea microplamelor la 37°C timp de 18 ore, evaluând cea mai mică concentrație de antibiotic, care este capabilă să inhibe dezvoltarea bacteriană.

b) Activitatea antibacteriană *in vivo*

55 Eficacitatea terapeutică, exprimată prin doza medie de protecție (PD_{50}) a compuşilor cu formula (I) a fost evaluată prin metoda de infecție pulmonară experimentală indusă șoarecilor cu *Streptococcus pyogenes* C203. S-au utilizat șoareci albi Charles River (rasa CD 1), cu greutatea corpului cuprinsă între 23-35 g, împărțiți în grupe câte 6 în cușcă și o normă de hrană cu dietă standard și apă *ad libitum*. O suspensie de *S. pyogenes* C 203 (care corespunde circa 10^8 UFC) în bulion de triptază în 0,5 ml s-a administrat intranasal la fiecare șoarece anesteziat cu un amestec de eter etilic și cloroform.

MD 1788 G2 2001.11.30

21

Compușii pentru examinare au fost administrați sub forma unei doze unice într-o suspensie Tween de 0,2% cu 24 ore înainte sau cu o oră după infectare. Observațiile mortalității șoarecilor s-au prelungit mai mult de 10 zile după infecție.

Calculul PD₅₀, exprimată în mg/kg, s-a determinat prin analiza *probit*.

- 5 Activitatea antibacteriană *in vitro* împotriva microorganismelor gram-pozitive (tabelul 1) și microorganismelor gram-negative (tabelul 2) și valorile activității antibacteriene *in vivo* (tabelul 3) pentru unii compuși tipici cu formula (I) este redată după cum urmează.

Tabelul 1

- 10 Activitatea antibacteriană *in vitro*, exprimată prin concentrația minimă de inhibare (CMI) (mg/ml) a compușilor 1, 4-12, 16-19, 21, 23-38 și a compușilor de referință Roxithromycina și Clarithromicina împotriva microorganismelor gram-pozitive, de pildă, *Streptococcus pneumoniae* BS3, *Streptococcus pneumoniae* BS4, *Streptococcus pyogenes* A26, *Streptococcus pyogenes* A C 203, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 și *Staphylococcus aureus* PV 14.

MIC (mg/ml)						
Compusul	<i>S.pneumoniae</i> BS 3	<i>S.pneumoniae</i> BS 3	<i>S.pyogenes</i> A 26	<i>S. pyogenes</i> C 203	<i>E.faecalis</i> ATCC 29212	<i>S.aureus</i> PV 14
2	0,0156	0,0312	0,0156	0,03120	8	1,000
4	0,0156	0,0156	0,0156	0,00390	4	0,250
5	0,0156	0,0312	0,0312	0,01560	4	1,000
6	0,0156	0,0312	0,0312	0,01560	8	0,250
7	0,0625	0,0625	0,0312	0,01560	4	0,500
8	0,2500	0,5000	0,0312	0,00780	8	0,500
9	0,0078	0,0078	0,0078	0,00390	4	0,250
10	0,0156	0,0156	0,0078	0,00390	4	0,500
11	0,2500	0,5000	0,0625	0,03120	16,0	0,500
12	0,2500	0,5000	0,0625	0,03120	16,0	0,250
13	0,0156	0,0156	0,0156	0,00390	4,0	0,250
17	0,0312	0,0625	0,0625	0,00390	4,0	0,250
18	0,0156	0,0312	0,0312	0,00780	2,0	0,250
19	0,0156	0,0078	0,0156	0,01560	2,0	1,000
21	0,0078	0,0039	0,0078	0,01560	2,0	1,000
23	0,0156	0,0078	0,0156	0,01560	2,0	1,000
24	0,0078	0,0156	0,0156	0,00390	4,0	0,250
25	0,2500	0,2500	0,1250	0,03120	8,0	0,125
26	0,0156	0,0156	0,0320	0,00780	1,0	0,250
27	0,0078	0,0078	0,0156	0,00780	1,0	0,500
28	0,2500	0,2500	0,2500	0,12500	16,0	0,125
29	0,0078	0,0156	0,0312	0,00390	1,0	0,500
30	0,0156	0,0156	0,0156	0,00780	1,0	0,500
31	0,0078	0,0078	0,0078	0,00390	4,0	0,500
32	0,0625	0,0312	0,0625	0,01560	2,0	0,500
33	0,0039	0,0039	0,0039	0,00097	2,0	0,500
34	0,0019	0,0039	0,0078	0,00390	1,0	0,250
35	0,0039	0,0039	0,0078	0,00190	0,5	0,250
36	0,0625	0,0625	0,0625	0,00780	16,0	0,500
37	0,0312	0,0312	0,0312	0,00390	8,0	0,500
38	0,0078	0,0039	0,0156	0,00780	8,0	0,500
Roxithro- mycina	0,0312	0,0625	0,0625	0,06250	4,0	1,00
Clarithro- mycina	0,0078	0,0156	0,0078	0,00780	1,0	0,25

- 15 Datele de mai sus indică clar că compușii cu formula 1, care sunt obiectul prezentei invenții, sunt dotați cu o activitate antibacteriană considerabilă în comparație cu cea a Roxithromycinei și Clarithromycinei față de microorganismele gram-pozitive.

MD 1788 G2 2001.11.30

22

Tabelul 2

5 Activitatea antibacteriană *in vitro*, exprimată prin concentrația minimă de inhibare (CMI) (mg/ml) a compușilor t, 4-12, 16-19, 21, 23-38 și a compușilor de referință Roxithromycina și Clarithromicina împotriva microorganismelor gram-negative, de pildă, *Escherichia coli* ATCC 25922 și *Klebsiella pneumoniae* ZC 2.

Compusul	MIC (mg/ml)	
	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>K. pneumoniae</i> ZC 2
2	16	64
4	4	16
5	8	32
6	4	16
7	4	16
8	4	16
9	4	16
10	4	16
11	8	16
12	8	32
16	2	8
17	4	16
18	2	16
19	2	8
21	4	16
23	1	4
24	4	8
25	8	16
26	1	2
27	1	2
28	16	32
29	1	2
30	1	2
31	4	16
32	4	16
33	4	16
34	1	8
35	1	4
36	8	32
37	4	16
38	8	32
Roxithromycina	28	256
Clarithromycina	64	128

10 Activitatea antibacteriană obținută a compușilor cu formula (1), împotriva microorganismelor gram-negative, ca de pildă *Escherichia coli* ATCC 25922 și *Klebsiella pneumoniae* ZC 2 este deosebit de înaltă față de activitatea ambilor compuși de referință.

Tabelul 3

15 Activitatea antibacteriană *in vivo*, exprimată prin doza medie de protecție PD₅₀ (mg/kg), cu 24 de ore înainte și cu o oră după infecția pulmonară experimentală indusă la șoareci cu *Streptococcus pyogenes* C 203 a compușilor 4, 10, 16...19, 21, 23, 26...27, 29...30, 33...35 și 38 și a compușilor de referință Roxithromycina și Clarithromycina.

MD 1788 G2 2001.11.30

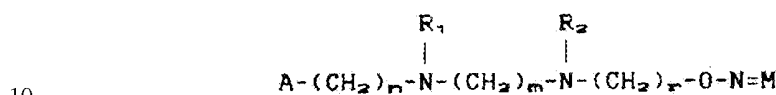
23

Compusul	PD ₅₀ (mg/kg) Infecție pulmonară (<i>S. pyogenes</i> C 203)	
4	0.90	4.78
10	2.36	5.80
16	3.60	10.21
17	1.17	8.16
18	1.32	2.23
19	1.95	4.84
21	0.82	5.95
23	1.46	3.49
26	6.11	6.11
27	15.6	15.60
29	7.65	6.10
30	19.30	19.30
33	1.61	6.11
34	1.88	6.80
35	3.00	6.00
38	11.80	11.80
Roxithromycina	0.90	>25
Clarithromycina	3.25	>50

5 Compuși cu formula (1) sunt activi *in vivo* și profilul lor de activitate indică că compușii dați au o durată de acțiune și o perioadă de înjumătățire, și eliminare din țesut semnificativ mai mare decât cele ale ambilor compuși de referință.

(57) Revendicări:

1. Compus cu formula



15 în care A este o grupă fenil sau un heterociclu din 5 sau 6 membri care conțin unul sau mai mulți heteroatomi selectați dintre azot, oxigen sau sulf, opțional substituit cu o grupă sau până la trei grupe, cu aceeași substituenți sau diferiți, selectați dintre grupele C_{1...4} alchil sau alcoxi liniare sau ramificate, grupele C_{1...2} alchilidendioxi, grupele C_{1...4} alchilsulfonil, fenil, fenoxi, hidroxi, carboxi, nitro, halogen și grupele trifluorometil;

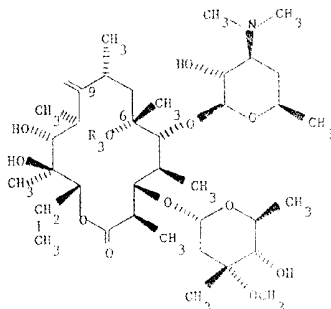
15 R₁ și R₂ fiind aceeași sau diferiți, reprezintă un atom de hidrogen sau o grupă C_{1...4} alchil liniară sau ramificată;

n are valoarea 1 sau 2,

m reprezintă un număr întreg cu valorile între 1 și 8;

20 r reprezintă un număr întreg cu valorile între 2 și 6;

M reprezintă o grupă cu formula



MD 1788 G2 2001.11.30

24

in care R_3 este un atom de hidrogen sau o grupă metil;
și sărurile lor farmaceutic acceptabile.

2. Compus conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** are configurația E.

5 3. Compus conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** A este o grupă fenil sau heterociclu selectat dintre piridină și furan, opțional substituită cu o grupă sau până la trei grupe, selectate dintre hidroxi, metoxi, metilenedioxi, n-butoxi, fenoxi, fenil, metilsulfonil, nitro, halogen și grupele trifluorometil; R_1 și R_2 fiind aceiași, reprezintă un atom de hidrogen sau o grupă metil; R_3 reprezintă un atom de hidrogen.

10 4. Compus conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** A este o grupă fenil opțional substituită cu grupa selectată dintre grupa fenoxi, halogen sau grupele trifluorometil; R_1 și R_2 fiind aceiași, reprezintă un atom de hidrogen sau o grupă metil, n are valoarea 1, m are valoarea 6; r are valoarea 2; R_3 reprezintă un atom de hidrogen.

15 5. Compoziție farmaceutică care conține o cantitate terapeutic eficientă a unuia sau mai multor compuși cu formula (I) în amestec cu un purtător acceptabil farmaceutic.

6. Metodă de tratament al bolilor infecțioase la oameni sau în terapia veterinară care include administrarea unei cantități terapeutice eficiente a unui compus conform revendicării 1.

7. Metodă de tratament al bolilor infecțioase la oameni sau în terapia veterinară conform revendicării 6, **caracterizată prin aceea că** se utilizează pentru tratamentul malariei.

20

(56) Referințe bibliografice:

1. The Merck Index, XI, Ed., No.3626
2. EP 0487411 B
3. EP 0033255 A

Șef Secție: EGOROVA Tamara

Examinator: IUSTIN Viorel

Redactor: CANȚER Svetlana

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: 97-0243	(85) Data fazei naționale PCT: 1997.07.10
(22) Data depozit: 1995.12.07	(86) Cerere internațională PCT: PCT/EP95/04815, 1995.12.07
Prioritatea invocată : (31) nr.: M194A002496 32) data : 13.12.1994 33) țara :IT (51) Int. Cl. (7) : C 07 H 17/08; A 61 K 31/70; A61 P 31/04 Alți indici de clasificare: (54) Titlul : 9-O-Derivați ai oximei Eritromicinei A cu proprietăți antibiotice (71) Solicitantul : ZAMBON GROUP S.P.A., IT Termeni caracteristici :	
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indicii de clasificare)	
(51) C.I.B. 7: C 07 H 17/08; A 61 K 31/70; A61 P 31/04; Au fost consultate ceririle de brevet și brevetele MD și EA în perioada 1993-2000 și respectiv 1996-2000	
II. Documente considerate ca relevante	
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente
	Numărul revendicării vizate
☐ Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii II	
☐ Informația referitoare la brevete paralele se anexează	
* categoriile speciale ale documentelor consultate:	
A - document care definește statutul general al tehnicii	P - document publicat înainte de data depozitului național reglementat dar după data priorității invocate
E - document anterior dar publicat la data de depozit național reglementar sau după aceasta data	T - document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria care conține baza invenției
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate, poate contribui la data publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres (se va indica motivul)	X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă	Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate
	& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data efectuării documentării	2001.06.11
Examinatorul	Iustin Viorel