

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 106127A

(51) Int.Cl.

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

A61K 31/70 A61K 31/7048

ЗА

A61P 31/04 A61P 31/00 A61P

ИЗОБРЕТЕНИЕ

33/02 A61P 43/00 C07H 17/08

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

<p>(21) Заявителски № 106127 (22) Заявено на 21.11.2001 (24) Начало на действие на патента от:</p> <p style="text-align: center;">Приоритетни данни</p> <p>(31) 135468 (32) 24.05.1999 (33) US</p> <p>(41) Публикувана заявка в бюлетин № 5 31.05.2002 (45) Отпечатано на (46) Публикувано в бюлетин № на (56) Информационни източници:</p> <p>(62) Разделена заявка от рег. №</p>	<p>(71) Заявител(и): PFIZER PRODUCTS INC. , , 06340 GROTON , EASTERN POINT ROAD CONNECTICUT (US) ; (72) Изобретател(и): DIRLAM , John P . , 06335 Gales Ferry CT (US) ; KANEKO , Takushi . , 06437 Guilford CONNECTICUT (US) ; McARTHUR , Hamish A . , 06335 Gales Ferry CONNECTICUT (US) ; SU , Wei-Guo . , 06340 Groton CONNECTICUT (US) ; WU , Yong-Jin . , 06333 Groton CONNECTICUT (US) ; (74) Представител по индустриална собственост: Румяна Стефанова Слабова , 1124 София , ул. "Леонардо да Винчи" 3</p> <p>(86) № на PCT заявка: PCT/ IB00/00502 , 25.04.2000 (87) № и дата на PCT публикация: WO2000/71557 , 30.11.2000</p>
--	--

(54) 13-МЕТИЛ ЕРИТРОМИЦИНОВИ ПРОИЗВОДНИ

(57) Изобретението се отнася до съединения с формула в която R1, R2, R3, R4, R5, R17, Rf, A, X и Y имат значения, имат значения, посочени в описанието, до техни фармацевтично приемливи соли, пролекарствен и средства и солвати, до фармацевтични състави, които ги съдържат, и до методи за използването им за лечение на инфекции. Изобретението се отнася и до методи за получаване на посочените съединения. 20 претенции

BG 106127 A

21.11.01

1965/01-PC

13-МЕТИЛ ЕРИТРОМИЦИНОВИ ПРОИЗВОДНИ

Област на приложение

Това изобретение се отнася до нови макролидни съединения, които са полезни като антибактериални и антипротозойни средства в бозайници, включително хора, а така също в риби и птици. Това изобретение се отнася също до методи за получаване на новите съединения и фармацевтични състави, съдържащи новите съединения. В допълнение, настоящото изобретение включва методи за лечение на бактериални и протозойни инфекции чрез прилагането на новите съединения на бозайници, риби и птици, изискващи такова лечение.

Предшестващо състояние на техниката

Въпреки, че за някои 13-метил еритромицини (известни също като 15-нореритромицини) е било предварително съобщено (Kibwage et al., J. Antibiotics, vol. 40, pp. 1-6, (1987); Weber & McAlpine, US патент 5141926), те са били ограничени до 15-нореритромицин С и 6-деокси-15-нореритромицини В и D. Нещо повече, не само тези 15-нореритромицини са били намерени като извънредно второстепенни компоненти, изразявани съвместно с високи нива на "природни" еритромицини (13-етил еритромицини), но 13-метиловите двойници (15-нореритромицини А и В) на най-желаните и биологично-активни "природни" еритромицини (еритромицин А и В) никога преди не са били изолирани.

Оказало се е, че химично модифициране на "природни" еритромицини е извънредно ефективно средство за усилване биефикасността на "природните" молекули. Така, би могло да се очаква химично модифициране

на нови еритромицини по подобен начин да продуцира съединения с желана и усилена ефикасност. Международна патентна заявка WO 98/01546, публикувана на 15.01.1998г., подадена на 04.07.1997г., описва най-общо условията на производството на нови поликетиди чрез рекомбинантни ДНК технологии. Използването на тези технологии за създаване на нови еритромицини, много от които имат изходни единици, различни от пропионатната изходна единица, характеристична за "природните" еритромицини, е описано във висяща Международна патентна заявка WO 98/01571, публикувана на 15.01.1998г., подадена на 04.07.1997г. Описано е също химично модифициране на тези нови еритромицини в съвместно разглеждани Международни патентни заявки WO 99/35156, публикувана на 15.07.1999г., подадена на 21.12.1998г. и WO 99/35157, публикувана на 15.07.1999г.

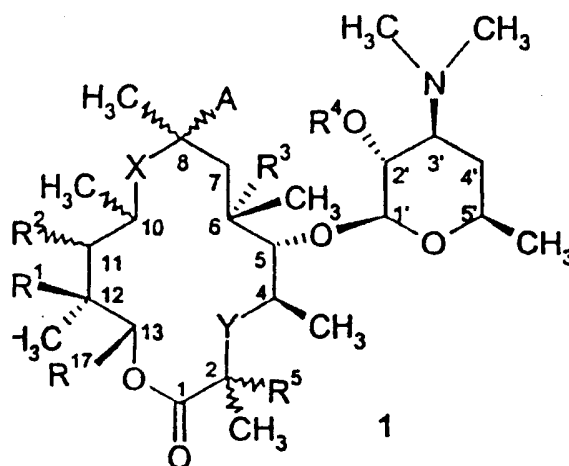
Макролидните антибиотици са известни като полезни в лечението на широк спектър от бактериални и протозойни инфекции в бозайници (включително хора), риби и птици. Разнообразни производни на еритромицин А, които са полезни като антибиотични средства, са споменати в US патентна заявка сериен номер 60/049 349, подадена на 11.06.1997г.; US патентна заявка сериен номер 60/046 150, подадена на 09.05.1997г.; US патентна заявка сериен номер 60/063 676, подадена на 29.10.1997г.; US патентна заявка сериен номер 60/087 798, подадена на 03.06.1998г.; US патентна заявка сериен номер 60/054 866, подадена на 06.08.1997г.; US патентна заявка сериен номер 60/063 161, подадена на 29.10.1997г.; US патентна заявка сериен номер 60/117 342, подадена на 27.01.1999г.; US патентна заявка сериен номер 60/130 809, подадена на 23.04.1999г.; US патентна заявка сериен номер 60/130 912, подадена на 23.04.1999г.; и US патентна заявка сериен номер 60/130 913, подадена на 23.04.1999г. Всяка от предходните US патентни заявки е включена тук чрез позоваване в нейната цялост. Както други макролидни антибиотици, новите еритромицинови производни от настоящото изобретение притежават

активност срещу инфекции, причинени от различни грам-положителни и грам-отрицателни бактерии, а така също протозои, както е описано по-долу.

Същност на изобретението

Настоящото изобретение се отнася до нови производни на еритромицина, които са полезни като антибактериални и антипротозойни средства в бозайници (включително хора), риби и птици. По-специално, съединенията от настоящото изобретение включват нови 13-метил еритромицинови производни, получени чрез химично модифициране на 13-метил еритромицини, които са били получени чрез директна ферментация. Изобретението допълнително се отнася до методи за получаване на претендираните съединения, фармацевтични състави, съдържащи такива съединения и методи за лечение с такива съединения и състави.

По специално, настоящото изобретение се отнася до съединения с формула 1



и до техни фармацевтично приемливи соли, пролекарствени средства и солвати, в която:

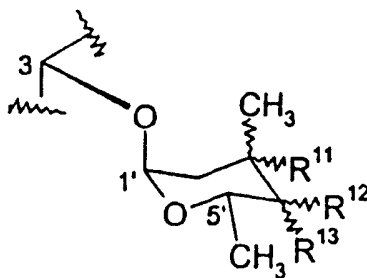
A е H или халоген;

X е избран от $-C(O)-$, $-CH(NR^8R^9)-$, $-CHR^8NR^9-$, $-NR^9CHR^8-$, $-C(=NR^8)-$ и $-C(=N-OR^8)-$, където първото тире (връзка) от всяка от предходните X групи е присъединено към C-10 въглеродния атом от съединението с формула 1 и последното тире на всяка група е присъединено към C-8 въглеродния атом

от съединението с формула 1;

Y е избран от CH_2 , $\text{C}(\text{O})$, CHF , CF_2 , $\text{C}=\text{C}(\text{R}^a\text{R}^b)$, CHSR^7 , CHR^7 , $\text{C}=\text{S}$,
 $-\text{C}(=\text{NR}^8)-$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^8)$, $\text{CH}(\text{OR}^8)$, $\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{R}^8)$, $\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{Ar})$,
 $\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9)$, $\text{CH}(\text{O}(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar})$, $\text{CH}(\text{OC}(\text{O})(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar})$,
 $\text{CH}(\text{OC}(\text{O})(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{NR}^8(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar})$, $\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{NR}^8\text{NR}^8\text{R}^9)$,
 $\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{NR}^8(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{NR}^8(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar})$,
 $\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{NR}^8\text{NR}^8(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{NR}^8(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar})$, $-\text{CH}(\text{NR}^8\text{R}^9)-$, $\text{CH}(\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^8)$,
 $\text{CH}(\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9)$, $\text{CH}(\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^8)$, $\text{CH}(\text{S}(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar})$,
 $-\text{CH}(\text{NH}(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{NR}^8(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar})$ и $\text{CH}(\text{NH}(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar})$, където n е число,
вариращо от 0 до 10;

или Y има следната структура:



R^1 и R^2 могат да бъдат взети по отделно или заедно;

когато са взети по отделно, R^1 е независимо избран от OR^8 , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$,
 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, NR^8R^9 , $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $\text{O}(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar}$, $\text{S}(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar}$ и
 $\text{N}(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar}$, където n е число вариращо от 0 до 10;

когато са взети по отделно, R^2 е независимо избран от OR^8 , O-мезил,
O-тозил, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, NR^8R^9 , $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$,
 $\text{O}(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar}$, $\text{S}(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar}$ и $\text{NH}(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar}$, където n е число, вариращо от 0
до 10;

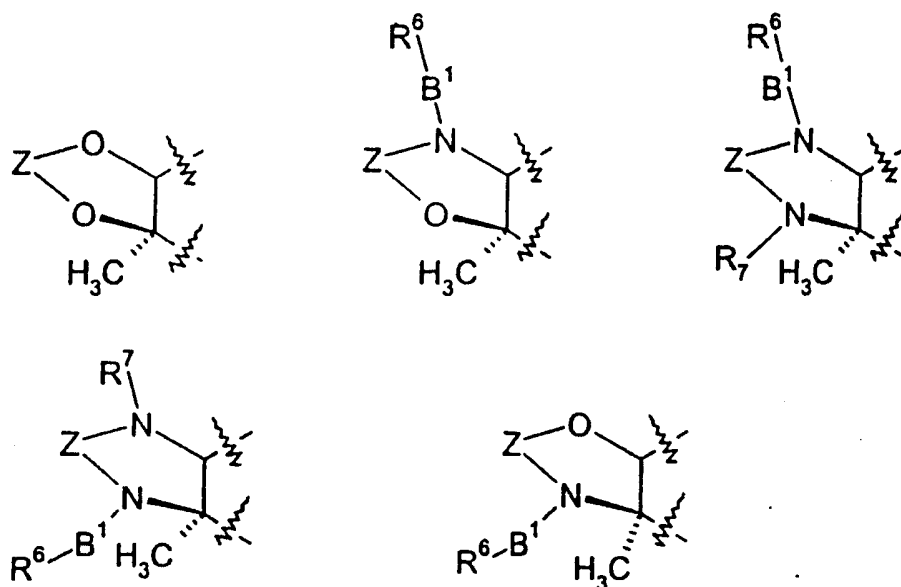
всеки от R^a и R^b е независимо избран от H, хало и C_1 - C_6 алкил;

R^a и R^b заедно с въглеродния атом, към който те са присъединени,
могат да образуват 3- до 10-членен циклен или хетероциклен двувалентен
радикал, където един или два въглеродни атома от този двувалентен
радикал са по избор заместени с двувалентен радикал, независимо избран
от $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}-$ и $-\text{C}(\text{O})-$ и са по избор заместени с

1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата S заместители;

$(CR^aR^b)_n$ е алкилен, където n е число, вариращо от 0 до 10, непрекъснат или прекъснат от двувалентен радикал, независимо избран от -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(C₁-C₆)алкил- и -C(O)- и по избор заместен с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата S заместители;

когато са взети заедно, R¹ и R² взети с намиращите се между тях атоми образуват допълнителен пръстен, имащ една от следните структури:



B¹ е избран от O, $(CR^{aa}R^{bb})_m$, SO₂, O и NR⁷, където m е 0 или 1;

Z е избран от $(CR^{aa}R^{bb})_m$, C(O), C(NR^{aa}), P-OR^{aa}, P(O)OR^{aa}, P(O)NR^{aa}R^{bb}, Si(R^cR^d), SO, SO₂, $(CR^{aa}R^{bb})_m$ CO и CO $(CR^{aa}R^{bb})_m$, където m е 1 или 2;

R^c и R^d са независимо избрани от C₁-C₈алкил, C₆-C₁₀арил и C₄-C₁₀хетероцикъл;

R^{aa} и R^{bb} са независимо избрани от H и C₁-C₆алкил;

R^{aa} и R^{bb} заедно с въглеродния атом, към който те са присъединени, могат да образуват 3- до 10-членен циклен или хетероциклен двувалентен радикал, при което един или два въглеродни атома от този двувалентен радикал са по избор заместени с двувалентен радикал, независимо избран от -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(C₁-C₆)алкил- и -C(O)- и са по избор заместени с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата S заместители;

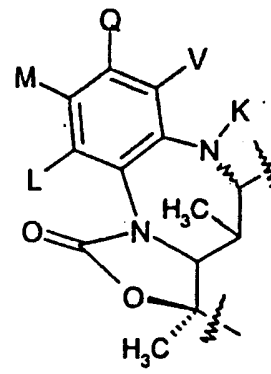
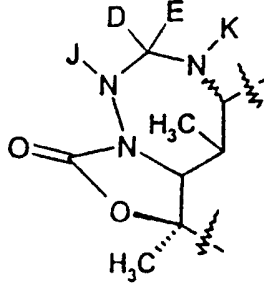
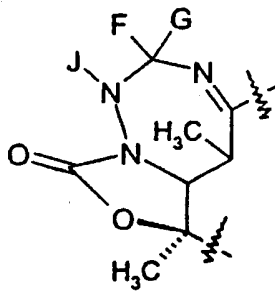
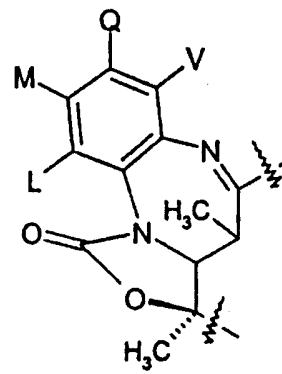
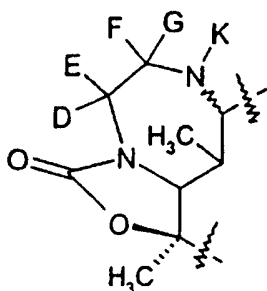
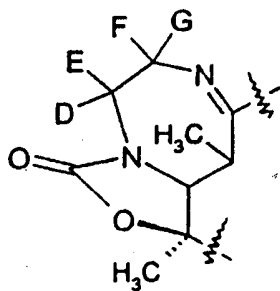
216101

когато B^1 е NR^7 , B^1 и R^6 заедно с азотния атом, към който те са присъединени, могат да образуват 3- до 10-членен пръстен, при което един или два въглеродни атома от този пръстен са по избор заместени с двувалентен радикал, независимо избран от $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(C_1-C_6)$ алкил- и $-C(O)-$ и са по избор заместени с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата S заместители;

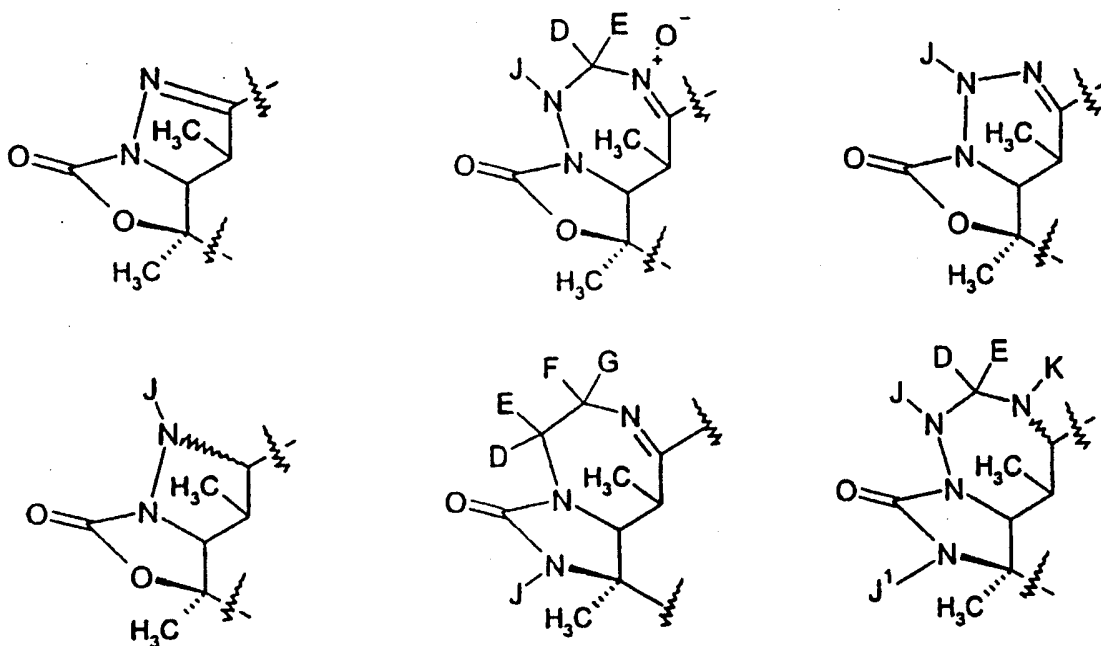
когато B^1 е NR^7 , B^1 и R^6 заедно с азотния атом, към който те са присъединени, могат да образуват $-N=C(R^7)(R^aR^b)_nAr$, където n е число, вариращо от 0 до 10;

R^1 , R^2 и X могат да бъдат взети заедно;

когато са взети заедно, R^1 , R^2 и X взети с намиращите се между тях атоми образуват допълнителни два пръстена, имащи една от следните структури:



21101



всеки от D, E, F и G е независимо избран от H, хало, C₁-C₁₂алкил, C₃-C₁₀алкенил, C₃-C₁₀алкинил и CH₂(R^aR^b)_nAr, където n е число, вариращо от 0 до 10, където един или два въглеродни атома от този алкил са по избор заместени с двувалентен радикал, независимо избран от -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(C₁-C₆)алкил- и -C(O)- и са по избор заместени с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата S заместители;

D и E или F и G заедно с въглеродния атом, към който те са присъединени, могат да образуват 3- до 10-членен циклен или хетероциклен двувалентен радикал, при което един или два въглеродни атома от този двувалентен радикал са по избор заместени с двувалентен радикал, независимо избран от -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(C₁-C₆)алкил- и -C(O)- и са по избор заместени с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата S заместители;

всеки от J, J¹ и K е независимо избран от C(O)R⁸, C(O)NR⁸R⁹, C(O)OR⁸, (CR^aR^b)_nAr, S(CR^aR^b)_nAr и NH(CR^aR^b)_nAr; където n е число, вариращо от 0 до 10;

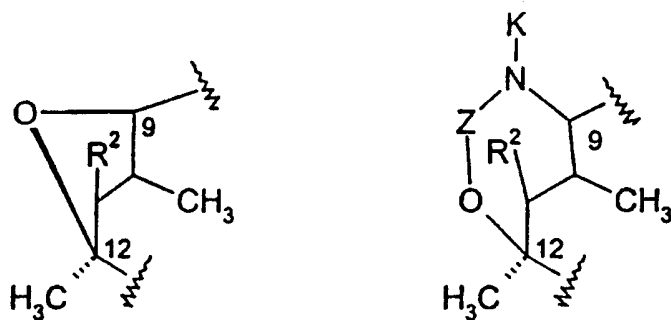
всеки от L, M, Q и V е независимо избран от групата S заместители; един или два въглеродни атома от фениловия пръстен, в който L, M, Q

21.1.01

и V са присъединени, могат да бъдат заместени с азот;

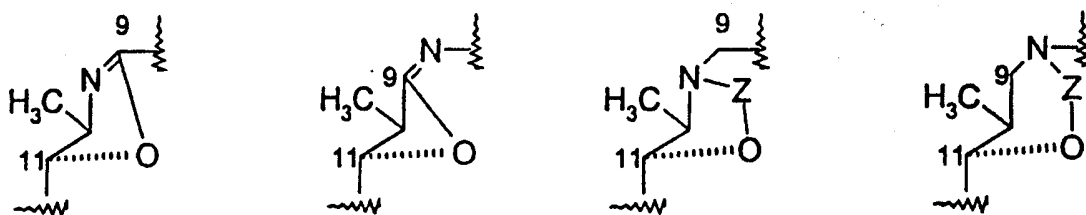
R^1 и X могат да бъдат взети заедно;

когато са взети заедно, R^1 и X взети с намиращите се между тях атоми образуват допълнителен пръстен, имащ една от следните структури:



R^2 и X могат да бъдат взети заедно;

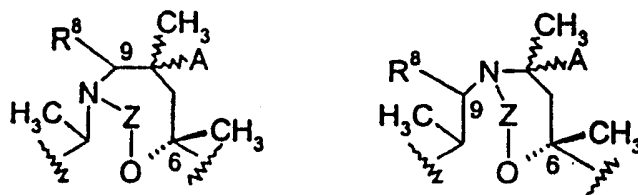
когато са взети заедно, R^2 и X взети с намиращите се между тях атоми образуват допълнителен пръстен, имащ една от следните структури:



R^3 е OR^{10} ;

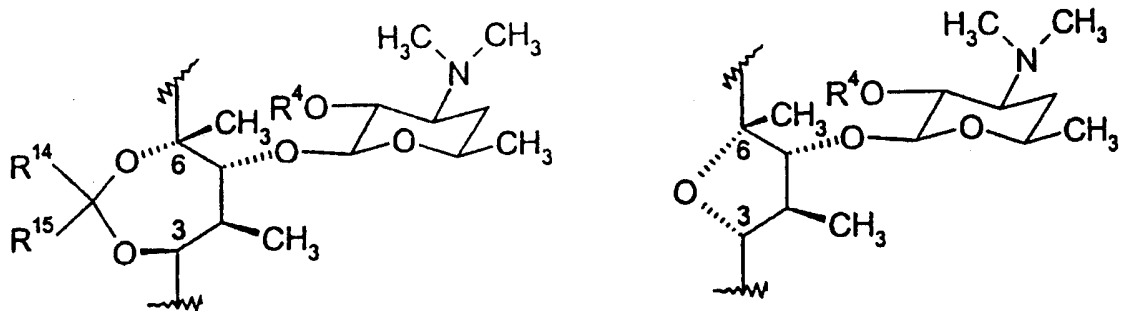
R^3 и X могат да бъдат взети заедно;

когато са взети заедно, R^3 и X взети с намиращите се между тях атоми образуват допълнителен пръстен, имащ една от следните структури:



R^3 и Y могат да бъдат взети заедно;

когато са взети заедно, R^3 и Y взети с намиращите се между тях атоми образуват допълнителен пръстен, имащ една от следните структури:

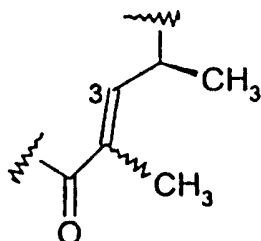


R^4 е избран от H, $C(O)(C_1-C_{18})$ алкил, $C(O)Ar$, $OC(O)(C_1-C_{18})$ алкил и $OC(O)Ar$, при което алкиловите остатъци от предходните R^4 групи са по избор заместени с двувалентен радикал, независимо избран от -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(C₁-C₆)алкил- и -C(O)- и са по избор заместени с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата S заместители;

R^5 е избран от H, хало, C₁-C₁₀алкил, C₃-C₁₀алкенил, C₃-C₁₀алкинил, -C(R^aR^b)-C(R^a)=C(R^b)-Ar, (CR^aR^b)_nAr, OR⁸, O(CO)R⁸, OC(O)NR⁸R⁹, NR⁸R⁹, NR⁸C(O)R⁸, NR⁸C(O)NR⁸R⁹, O(CR^aR^b)_nAr, S(CR^aR^b)_nAr и NR⁸(CR^aR^b)_nAr, където n е число, вариращо от 0 до 10, където един или два въглеродни атома от този алкил, алкенил и алкинил са по избор заместени с двувалентен радикал, независимо избран от -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(C₁-C₆)алкил- и -C(O)- и са по избор заместени с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата S заместители;

R^5 и Y могат да бъдат взети заедно;

когато са взети заедно, R^5 и Y взети с намиращите се между тях атоми образуват следната структура:



R^6 е избран от H, C₁-C₁₂алкил, C₃-C₁₀алкенил, C₃-C₁₀алкинил и CH₂(R^aR^b)_nAr, където n е число, вариращо от 0 до 10, при което един или два въглеродни атома от този алкил са по избор заместени с двувалентен радикал, независимо избран от -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(C₁-C₆)алкил- и

-C(O)- и са по избор заместени с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата S заместители;

всеки от R^7 , R^8 и R^9 е независимо избран от H и C_1 - C_{12} алкил, където един или два въглеродни атома от този алкил са по избор заместени с двувалентен радикал, независимо избран от -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(C_1 - C_6)алкил- и -C(O)- и са по избор заместени с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата S заместители;

R^8 и R^9 заедно с азотния атом, към който те са присъединени, могат да образуват 3- до 10-членен пръстен, в който един или два въглеродни атома са по избор заместени с двувалентен радикал, независимо избран от -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(C_1 - C_6)алкил- и -C(O)- и са по избор заместени с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата S заместители;

R^{10} е избран от C_1 - C_{10} алкил, C_3 - C_{10} алкенил, C_3 - C_{10} алкинил, -C(R^aR^b)-C(R^a)=C(R^b)-Ar и (CR^aR^b)_nAr, където n е число, вариращо от 1 до 10, при което един или два въглеродни атома от този алкил, алкенил и алкинил са по избор заместени с двувалентен радикал, независимо избран от -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(C_1 - C_6)алкил- и -C(O)- и са по избор заместени с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата S заместители, при условие, че R^{10} не е незаместен метил;

R^{11} е H или OCH₃;

R^{12} и R^{13} заедно с въглеродния атом, към който те са присъединени, могат да образуват -C(O)-, -C(=NR⁸)- или -C(=N-OR⁸);

R^{12} и R^{13} заедно с въглеродния атом, към който те са присъединени, могат да образуват 3- до 10-членен пръстен, при което един или два въглеродни атома от този пръстен са по избор заместени с двувалентен радикал, независимо избран от -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(C_1 - C_6)алкил- и -C(O)- и са по избор заместени с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата S заместители;

R^{12} е избран от H, C_1 - C_{10} алкил, C_3 - C_{10} алкенил, C_3 - C_{10} алкинил, -C(R^aR^b)-C(R^a)=C(R^b)-Ar и (CR^aR^b)_nAr, където n е число, вариращо от 0 до 10,

при което един или два въглеродни атома от този алкил, алкенил и алкинил са по избор заместени с двувалентен радикал, независимо избран от -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(C₁-C₆)алкил- и -C(O)- и са по избор заместени с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата S заместители;

R¹³ е избран от H, C₁-C₁₀алкил, C₃-C₁₀алкенил, C₃-C₁₀алкинил, OR⁸, OC(O)R⁸, OC(O)(CR^aR^b)_nAr, OC(O)(CR^aR^b)_nNR⁸(CR^aR^b)_nAr, OC(O)NR⁸R⁹, OC(O)NR⁸NR⁸R⁹, OC(O)NR⁸(CR^aR^b)_nNR⁸(CR^aR^b)_nAr, OC(O)NR⁸NR⁸(CR^aR^b)_nNR⁸(CR^aR^b)_nAr, NR⁸R⁹, NR⁸(CO)R⁸, NR⁸C(O)NR⁸R⁹, NR⁸C(O)OR⁸, O(CR^aR^b)_nAr, O(CR^aR^b)_nNR⁸(CR^aR^b)_nAr, S(CR^aR^b)_nAr, NH(CR^aR^b)_nNR⁸(CR^aR^b)_nAr и NH(CR^aR^b)_nAr, където n е число, вариращо от 0 до 10;

всеки от R¹⁴ и R¹⁵ е независимо избран от H, C₁-C₁₂алкил, арил-заместен C₁-C₁₂алкил и хетероарил-заместен C₁-C₁₂ алкил, при което един или два въглеродни атома от този алкил са по избор заместени с двувалентен радикал, независимо избран от -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(C₁-C₆)алкил- и -C(O)- и са по избор заместени с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата S заместители;

R¹⁴ и R¹⁵ заедно с въглеродния атом, към който те са присъединени, могат да образуват 3- до 10-членен пръстен, в който един или два въглеродни атома са по избор заместени с двувалентен радикал, независимо избран от -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(C₁-C₆)алкил- и -C(O)- и са по избор заместени с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата S заместители;

R¹⁷ е C₁-C₂₀алкил, където един или два въглеродни атома от този алкил са по избор заместени с двувалентен радикал, независимо избран от -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(C₁-C₆)алкил- и -C(O)- и са по избор заместени с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата S заместители, при условие, че R¹⁷ не е незаместен етил;

R¹⁸ е избран от групата, състояща се от арил, заместен арил, хетероарил, заместен хетероарил и хетероциклоалкил;

всеки от R^{19} и R^{20} е независимо избран от групата, състояща се от C_1 - C_{12} алкенил, C_1 - C_{12} алкинил, арил, C_3 - C_8 циклоалкил, хетероциклоалкил и хетероарил, при което този алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, хетероциклоалкил и хетероарил са заместени или незаместени;

R^{19} и R^{20} заедно с въглеродния атом, към който те са присъединени, могат да образуват 3- до 10-членен хетероциклоалкилов пръстен, който може да бъде заместен с един или повече заместители, независимо избрани от групата, състояща се от халоген, хидрокси, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 алкокси- C_1 - C_3 алкокси, оксо, C_1 - C_3 алкил, хало- C_1 - C_3 алкил и C_1 - C_3 алкокси- C_1 - C_3 алкил;

всеки Ar е независимо 4- до 10-членен хетероцикъл или C_6 - C_{10} арил, при което тези хетероциклени и арилни групи са по избор заместени с един или повече заместители, независимо избрани от групата S заместители; и

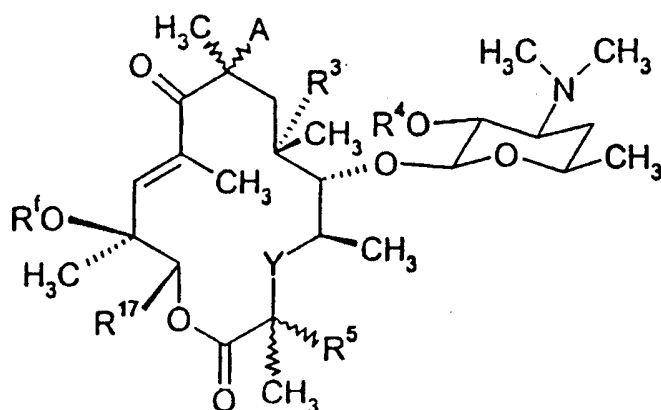
групата S заместители са избрани от групата, състояща се от:

- (a) нитро;
- (b) халогени;
- (c) хидрокси;
- (d) N_3 ;
- (e) CN;
- (f) CHO;
- (g) C_1 - C_{10} алкокси;
- (h) C_1 - C_3 алкокси- C_1 - C_3 алкокси;
- (i) оксо;
- (j) C_1 - C_{10} алканоил;
- (k) C_1 - C_{10} алкил;
- (l) C_1 - C_{12} алкил, заместен с ароматен хетероцикъл;
- (m) C_1 - C_6 алкил заместен с O-SO₂;
- (n) C_2 - C_{10} алкенил;
- (o) C_2 - C_{10} алкинил;
- (p) C_3 - C_{10} циклоалкил;

- (q) заместен C₃-C₁₀циклоалкил;
- (r) хетероцикъл;
- (s) заместен хетероцикъл;
- (t) арил;
- (u) заместен арил;
- (v) триалкилсилил;
- (w) -C(O)R⁸;
- (x) -C(O)R¹⁸;
- (y) -C(O)OR⁸;
- (z) -C(O)NR⁸R⁹;
- (aa) -NR⁸R⁹;
- (bb) -NR¹⁹R²⁰;
- (cc) -NHC(O)R⁸;
- (dd) -NHC(O)NR⁸R⁹;
- (ee) =N-O-R⁸;
- (ff) =N-NR⁸R⁹;
- (gg) =N-NR¹⁹R²⁰;
- (hh) =N-R⁸;
- (ii) =N-R¹⁸;
- (jj) =N-NHC(O)R⁸;
- (kk) =N-NHC(O)NR⁸R⁹;
- (ll) -C≡N; *
- (mm) -S(O)_n, където n е 0, 1 или 2;
- (nn) -S(O)_nR⁸, където n е 0, 1 или 2;
- (oo) -O-S(O)_nR⁸, където n е 0, 1 или 2; и
- (pp) -SO₂NR⁸R⁹.

Настоящото изобретение се отнася до съединения с формула 1A

2:14:11:01



1A

и до техни фармацевтично приемливи соли, пролекарствени средства и солвати, в която:

R^f е избран от H, $-C(O)$ -имидазолил, C_1 - C_{12} алкил, C_3 - C_{10} алкенил, C_3 - C_{10} алкинил, $-C(O)(C_1-C_{18})$ алкил, $-C(O)O(C_1-C_{18})$ алкил, $-C(O)NR^8R^9$ и $CH_2(R^aR^b)_nAr$, където n е число, вариращо от 0 до 10, при което един или два въглеродни атома от този алкил са по избор заместени с двувалентен радикал, независимо избран от $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(C_1-C_6)$ алкил- и $-C(O)-$ и са по избор заместени с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата S заместители;

R^3 е избран от H и OR^{10} ;

R^{10} е избран от H, C_1 - C_{10} алкил, C_3 - C_{10} алкенил, C_3 - C_{10} алкинил, $-C(R^aR^b)-C(R^a)=C(R^b)-Ar$ и $(CR^aR^b)_nAr$, където n е число, вариращо от 1 до 10, при което един или два въглеродни атома от този алкил, алкенил и алкинил са по избор заместени с двувалентен радикал, независимо избран от $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(C_1-C_6)$ алкил- и $-C(O)-$ и са по избор заместени с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата S заместители, при условие, че R^{10} не е незаместен метил; и

A, Y, R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^a , R^b , Ar и групата S заместители са дефинирани както за формула 1.

По-специфични изпълнения на това изобретение включват съединения с формула 1, в които A е H или F. В рамките на тази подгрупа от

съединения, всички други променливи са, както първоначално са дефинирани.

По-специфични изпълнения на това изобретение включват съединения с формула 1, в които X е избран от $-C(O)-$, $-CH(NH_2)-$, $-CH_2NR^9-$, $-NR^9CH_2-$ и $-C(=N-OR^8)-$, в които първото тире (връзка) от всяка от предходните X групи е присъединено към C-10 въглеродния атом от съединението с формула 1 и последното тире от всяка група е присъединено към C-8 въглеродния атом от съединението с формула 1. В рамките на тази подгрупа от съединения, всички други променливи са, както първоначално са дефинирани.

По-специфични изпълнения на това изобретение включват съединения с формула 1, в които X е избран от $-CH_2NH-$, $-CH_2N(Me)-$, $-N(Me)CH_2-$, $-C(=N-OH)-$, $-C(=N-OMe)-$ и $-C(=N-OCH_2CH_2OMe)-$, в които първото тире от всяка от предходните X групи е присъединено към C-10 въглеродния атом от съединението с формула 1 и последното тире от всяка група е присъединено към C-8 въглеродния атом от съединението с формула 1. В рамките на тази подгрупа от съединения, всички други променливи са, както първоначално са дефинирани.

По-специфични изпълнения на това изобретение включват съединения с формула 1, в които R^1 е OH. В рамките на тази подгрупа от съединения, всички други променливи са, както първоначално са дефинирани.

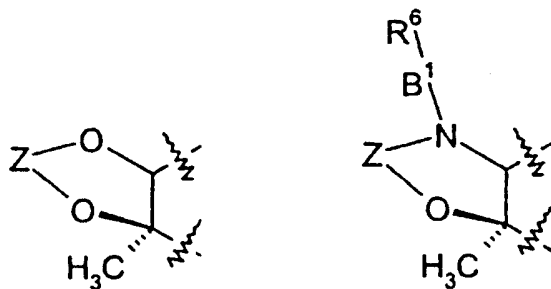
По-специфични изпълнения на това изобретение включват съединения с формула 1, в които R^2 е OH. В рамките на тази подгрупа от съединения, всички други променливи са, както първоначално са дефинирани.

По-специфични изпълнения на това изобретение включват съединения с формула 1, в които R^1 е OH и R^2 е OH. В рамките на тази подгрупа от съединения, всички други променливи са, както първоначално са дефинирани.

По-специфични изпълнения на това изобретение включват съединения с формула 1, в които R^1 е OH, R^2 е OH, A е H и X е избран от $-CH_2NH-$, $-CH_2N(Me)-$, $-N(Me)CH_2-$, $-C(=N-OH)-$, $-C(=N-OMe)-$ и $-C(=N-OCH_2CH_2OMe)-$, в които първото тире от всяка от предходните X групи е присъединено към C-10 въглеродния атом от съединението с формула 1 и последното тире от всяка група е присъединено към C-8 въглеродния атом от съединението с формула 1. В рамките на тази подгрупа от съединения, всички други променливи са, както първоначално са дефинирани.

По-специфични изпълнения на това изобретение включват съединения с формула 1, в които R^1 е OH, R^2 е OH, A е F и X е избран от $-CH_2NH-$, $-CH_2N(Me)-$, $-N(Me)CH_2-$, $-C(=N-OH)-$, $-C(=N-OMe)-$ и $-C(=N-OCH_2CH_2OMe)-$, в които първото тире от всяка от предходните X групи е присъединено към C-10 въглеродния атом от съединението с формула 1 и последното тире от всяка група е присъединено към C-8 въглеродния атом от съединението с формула 1. В рамките на тази подгрупа от съединения, всички други променливи са, както първоначално са дефинирани.

По-специфични изпълнения на това изобретение включват съединения с формула 1, в които R^1 и R^2 взети с намиращите се между тях атоми, образуват допълнителен пръстен, имащ една от следните структури:

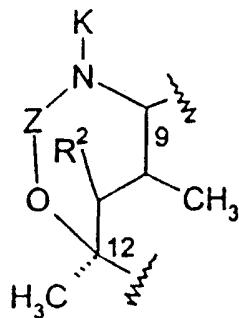


в които Z е CH_2 или $C(=O)$; B^1 е избран от NH, NMe и CH_2 ; и R^6 е $(CH_2)_nAr$, където n е число, вариращо от 0 до 10. В рамките на тази подгрупа от съединения, всички други променливи са, както първоначално са дефинирани.

По-специфични изпълнения на това изобретение включват съединения с формула 1, в които R^1 и X взети с намиращите се между тях

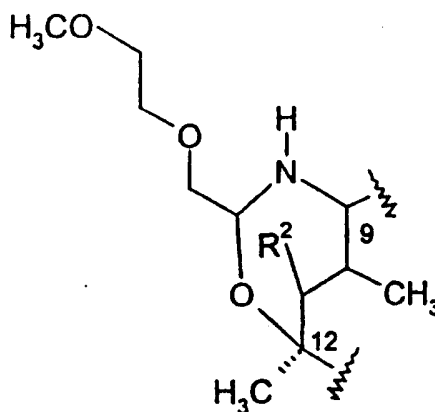
2117.01

атоми образуват допълнителен пръстен, имащ следната структура:



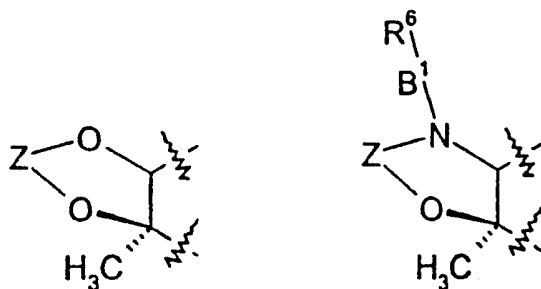
В рамките на тази подгрупа от съединения, всички други променливи са, както първоначално са дефинирани.

По-специфични изпълнения на това изобретение включват съединения с формула 1, в които R^1 и X взети с намиращите се между тях атоми образуват допълнителен пръстен, имащ следната структура:



В рамките на тази подгрупа от съединения, всички други променливи са, както първоначално са дефинирани.

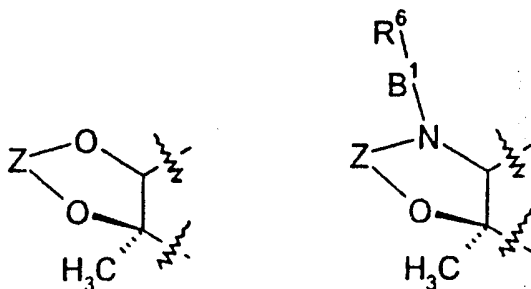
По-специфични изпълнения на това изобретение включват съединения с формула 1, в които R^1 и R^2 взети с намиращите се между тях атоми образуват допълнителен пръстен, имащ една от следните структури:



в които Z е CH_2 или $C(=O)$; B^1 е избран от NH , NMe и CH_2 ; и R^6 е

$(\text{CH}_2)_3\text{Ar}$, където n е число, вариращо от 0 до 10. В рамките на тази подгрупа от съединения, всички други променливи са, както първоначално са дефинирани.

По-специфични изпълнения на това изобретение включват съединения с формула 1, в които R^1 и R^2 взети с намиращите се между тях атоми образуват допълнителен пръстен, имащ една от следните структури:

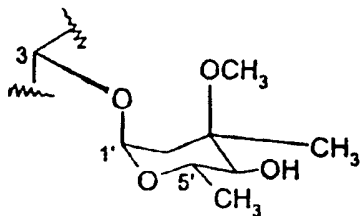


в които Z е CH_2 или $\text{C}(=\text{O})$; B^1 е избран от NH , NMe и CH_2 ; R^6 е $(\text{CH}_2)_3\text{Ar}$; и Ar е избран от хинолин-4-ил, 4-фенил-имидазол-1-ил, имидазо(4,5-*b*)пиридин-3-ил и 4-пиридин-3-ил-имидазол-1-ил. В рамките на тази подгрупа от съединения, всички други променливи са, както първоначално са дефинирани.

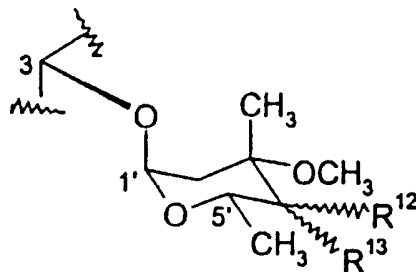
По-специфични изпълнения на това изобретение включват съединения с формула 1, в които R^3 е избран от $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{алкил}$, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH-Ar}$ и $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$. В рамките на тази подгрупа от съединения, всички други променливи са, както първоначално са дефинирани.

По-специфични изпълнения на това изобретение включват съединения с формула 1, в които Y е избран от CH_2 , $\text{C}(\text{O})$, $\text{C}=\text{S}$, $\text{CH}(\text{OR}^8)$, $\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{R}^8)$, $\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{Ar})$, $\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9)$ и $\text{CH}(\text{O}(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar})$, където n е число, вариращо от 0 до 10.

По-специфични изпълнения на това изобретение включват съединения с формула 1, в които Y има следната структура:



По-специфични изпълнения на това изобретение включват съединения с формула 1, в които Y има следната структура:



в които R^{12} е H и R^{13} е избран от OR^8 , $OC(O)R^8$, $O(CR^aR^b)_nAr$, $OC(O)(CR^aR^b)_nAr$, $OC(O)(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$, $OC(O)NR^8R^9$, $OC(O)NR^8NR^8R^9$, $OC(O)NR^8(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$, $OC(O)NR^8NR^8(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$, NR^8R^9 , $NR^8(CO)R^8$, $NR^8C(O)NR^8R^9$, $NR^8C(O)OR^8$, $O(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$, $S(CR^aR^b)_nAr$, $NH(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$ и $NH(CR^aR^b)_nAr$, където n е число, вариращо от 0 до 10, и всички други променливи са, както първоначално са дефинирани;

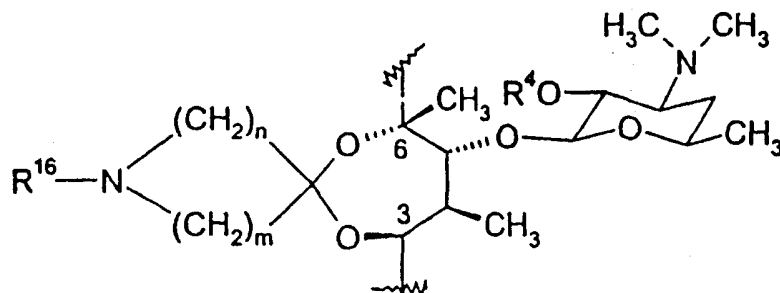
или R^{13} е OH и R^{12} е избран от CH_2N_3 , CH_2NH_2 , $CH_2NR^8(CR^aR^b)_nAr$, $CH_2NR^8R^9$, $CH_2NR^8NR^8R^9$, $CH_2NR^8(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$, $CH_2NR^8NR^8(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$, $CH_2NR^8C(O)R^8$, $CH_2NR^8C(O)NR^8R^9$, $CH_2NR^8C(O)OR^8$, $CH_2O(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$, $CH_2S(CR^aR^b)_nAr$ и $CH_2NH(CR^aR^b)_nAr$, където n е число, вариращо от 0 до 10, и всички други променливи са, както първоначално са дефинирани;

или R^{13} е OH и R^{12} е избран от H, C_1 - C_{10} алкил, C_3 - C_{10} алкенил, C_3 - C_{10} алкинил, $-C(R^aR^b)-C(R^a)=CR^b-Ar$ и $(CR^aR^b)_nAr$, където n е число, вариращо от 0 до 10, при което един или два въглеродни атома от този алкил, алкенил и алкинил са по избор заместени с двувалентен радикал, независимо избран от $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(C_1-C_6)алкил-$ или $-C(O)-$ и са по избор заместени с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата S заместители, и всички други променливи са, както първоначално са дефинирани;

или R^{12} и R^{13} заедно с въглеродния атом, към който те са присъединени, могат да образуват $-C(O)-$, $-C(=N-OR^8)-$ или $-C(=N-R^8)-$, и

всички други променливи са, както първоначално са дефинирани.

По-специфични изпълнения на това изобретение включват съединения с формула 1 в които R^{14} и R^{15} заедно с въглеродния атом, към който те са присъединени, образуват следната структура:



в която всяко от n и m независимо е число от 1 до 6; и R^{16} е избран от R^8 , $C(O)R^8$, $C(O)Ar$, $C(O)OR^8$, $(CR^aR^b)_nAr$, $C(O)(CR^aR^b)_nAr$, $C(O)(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$, $C(O)NR^8R^9$, $C(O)NR^8NR^8R^9$, $C(O)NR^8(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$, $C(O)NR^8NR^8(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$, $NR^8NR^8R^9$, $(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$ и $(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$, където n е число, вариращо от 0 до 10, и всички други променливи са, както първоначално са дефинирани.

По-специфични изпълнения на това изобретение включват съединения с формула 1 в които R^4 е H или Ac. В рамките на тази подгрупа от съединения, всички други променливи са, както първоначално са дефинирани.

По-специфични изпълнения от това изобретение включват съединения с формула 1, в които R^5 е H или F. В обхвата на тази подгрупа от съединения, всички други променливи са, както първоначално са дефинирани.

По-специфични изпълнения от това изобретение включват съединения с формула 1A, в които A е H или F. В обхвата на тази подгрупа от съединения, всички други променливи са, както първоначално са дефинирани.

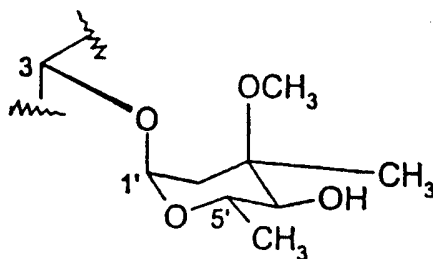
По-специфични изпълнения от това изобретение включват съединения с формула 1A, в които R^f е избран от H, $-C(O)$ -имидазолил,

$-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{NR}^8\text{R}^9$, където n е число, вариращо от 0 до 10. В обхвата на тази подгрупа от съединения, всички други променливи са, както първоначално са дефинирани.

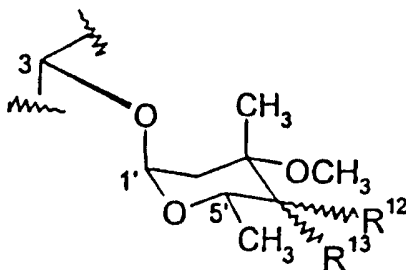
По-специфични изпълнения от това изобретение включват съединения с формула 1A, в които R^3 е избран от OH , $\text{O}(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{алкил}$, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH-Ar}$ и $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, където n е число, вариращо от 1 до 10. В обхвата на тази подгрупа от съединения, всички други променливи са, както първоначално са дефинирани.

По-специфични изпълнения от това изобретение включват съединения с формула 1A, в които Y е избран от CH_2 , $\text{C}(\text{O})$, $\text{C}=\text{S}$, $\text{CH}(\text{OR}^8)$, $\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{R}^8)$, $\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{Ar})$, $\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9)$ и $\text{CH}(\text{O}(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar})$, където n е число, вариращо от 0 до 10. В обхвата на тази подгрупа от съединения, всички други променливи са, както първоначално са дефинирани.

По-специфични изпълнения от това изобретение включват съединения с формула 1A, в които Y има следната структура:



В обхвата на тази подгрупа от съединения, всички други променливи са, както първоначално са дефинирани. По-специфични изпълнения от това изобретение включват съединения с формула 1A, в които Y има следната структура:



в която R^{12} е H и R^{13} е избран от OR^8 , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{O}(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar}$, $\text{OC}(\text{O})(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar}$, $\text{OC}(\text{O})(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{NR}^8(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar}$,

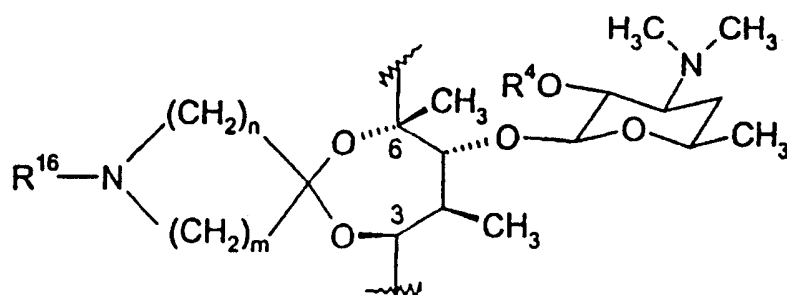
$OC(O)NR^8R^9$, $OC(O)NR^8NR^8R^9$, $OC(O)NR^8(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$,
 $OC(O)NR^8NR^8(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$, NR^8R^9 , $NR^8(CO)R^8$, $NR^8C(O)NR^8R^9$,
 $NR^8C(O)OR^8$, $O(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$, $S(CR^aR^b)_nAr$,
 $NH(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$ и $N(CR^aR^b)_nAr$, където n е число, вариращо от 0 до 10, и всички други променливи са, както първоначално са заявени;

или R^{13} е OH и R^{12} е избран от CH_2N_3 , CH_2NH_2 , $CH_2NR^8(CR^aR^b)_nAr$,
 $CH_2NR^8R^9$, $CH_2NR^8NR^8R^9$, $CH_2NR^8(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$,
 $CH_2NR^8NR^8(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$, $CH_2NR^8C(O)R^8$, $CH_2NR^8C(O)NR^8R^9$,
 $CH_2NR^8C(O)OR^8$, $CH_2O(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$, $CH_2S(CR^aR^b)_nAr$ и
 $CH_2NH(CR^aR^b)_nAr$, където n е число, вариращо от 0 до 10, и всички други
 променливи са, както първоначално са заявени;

или R^{13} е OH и R^{12} е избран от H , C_1 - C_{10} алкил, C_3 - C_{10} алкенил,
 C_3 - C_{10} алкинил, $-C(R^aR^b)-C(R^a)=C(R^b)-Ar$ и $(CR^aR^b)_nAr$, където n е число,
 вариращо от 0 до 10, където един или два въглеродни атома от този алкил,
 алкенил и алкинил са по избор заместени с двувалентен радикал,
 независимо избран от $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(C_1-C_6)$ алкил- и $-C(O)-$ и са
 по избор заместени с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата S
 заместители, и всички други променливи са, както първоначално са заявени;

или R^{12} и R^{13} заедно с въглеродния атом, към който те са
 присъединени, могат да образуват $-C(O)-$, $-C(=N-OR^8)-$ или $-C(=N-R^8)-$, и
 всички други променливи са, както първоначално са заявени.

По-специфични изпълнения от това изобретение включват
 съединения с формула 1A, в които R^{14} и R^{15} заедно с въглеродния атом, към
 който те са присъединени, образуват следната структура:



в която всяко от n и m е независимо число от 1 до 6, и R^{16} е избран от

R^8 , $C(O)R^8$, $C(O)Ar$, $C(O)OR^8$, $(CR^aR^b)_nAr$, $C(O)(CR^aR^b)_nAr$,
 $C(O)(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$, $C(O)NR^8R^9$, $C(O)NR^8NR^8R^9$,
 $C(O)NR^8(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$, $C(O)NR^8NR^8(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$,
 $NR^8NR^8R^9$, $(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$ и $(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$, където n е
 число, вариращо от 0 до 10. В обхвата на тази подгрупа от съединения,
 всички други променливи са, както първоначално са дефинирани.

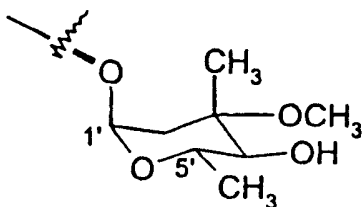
По-специфични изпълнения от това изобретение включват
 съединения с формула 1A, в които R^4 е H или Ac. В обхвата на тази
 подгрупа от съединения, всички други променливи са, както първоначално
 са дефинирани.

По-специфични изпълнения от това изобретение включват
 съединения с формула 1A, в които R^5 е H или F. В обхвата на тази подгрупа
 от съединения, всички други променливи са, както първоначално са
 дефинирани.

Примери за предпочитани съединения от това изобретение включват
 следните съединения:

съединението с формула 1, в което R^1 е OH; R^2 е OH; A е F; X е
 избран от $-C(O)-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2NMe-$, $-NHCH_2-$, $-N(Me)CH_2-$, $-CH(NH_2)-$,
 $-C(=N-OMe)-$ и $-C(=N-OCH_2O(CH_2)_2OMe)-$; R^4 е H; R^5 е H; и Y е
 CH(O-кладиноза),

където O-кладиноза означава следната структура:

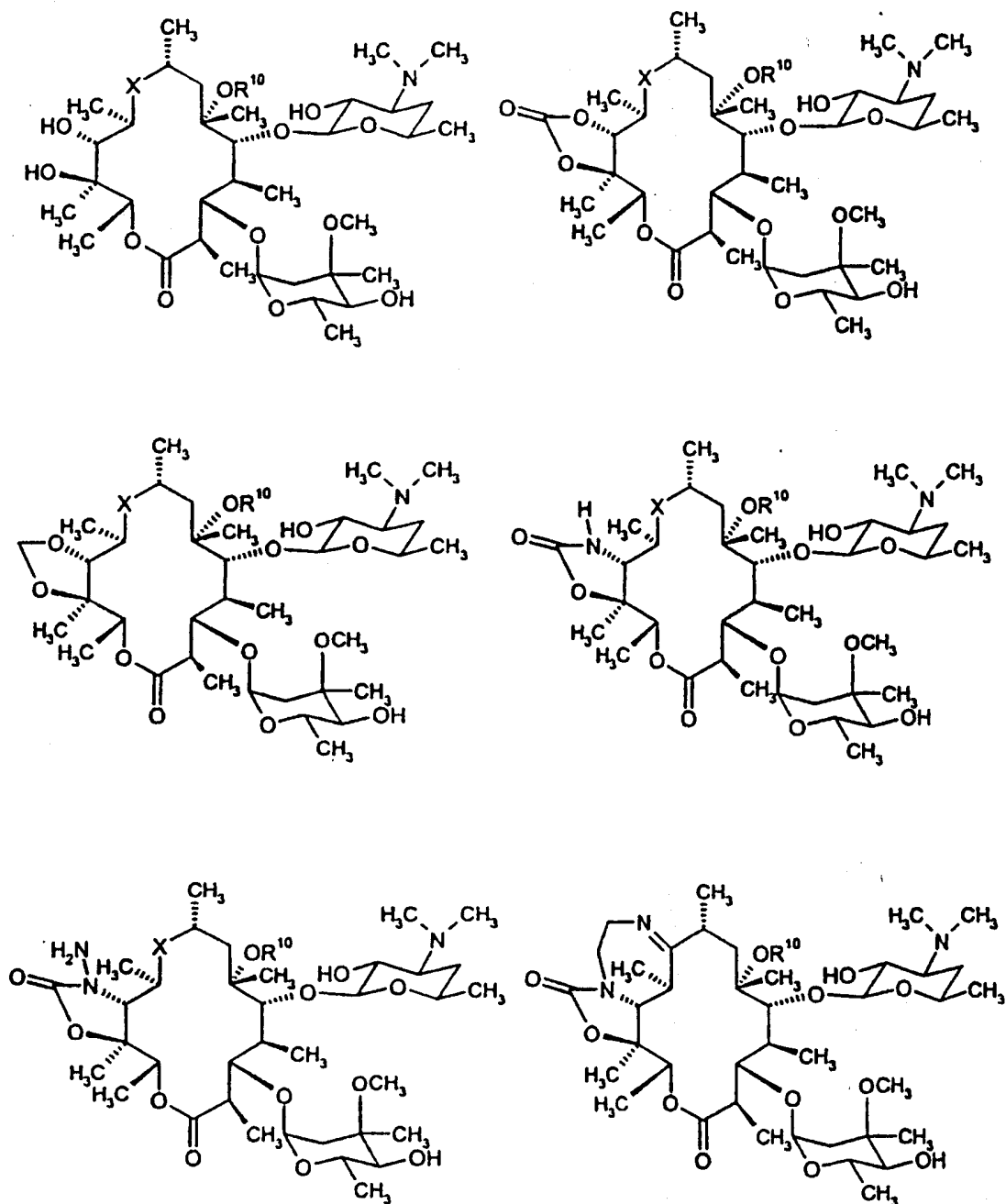


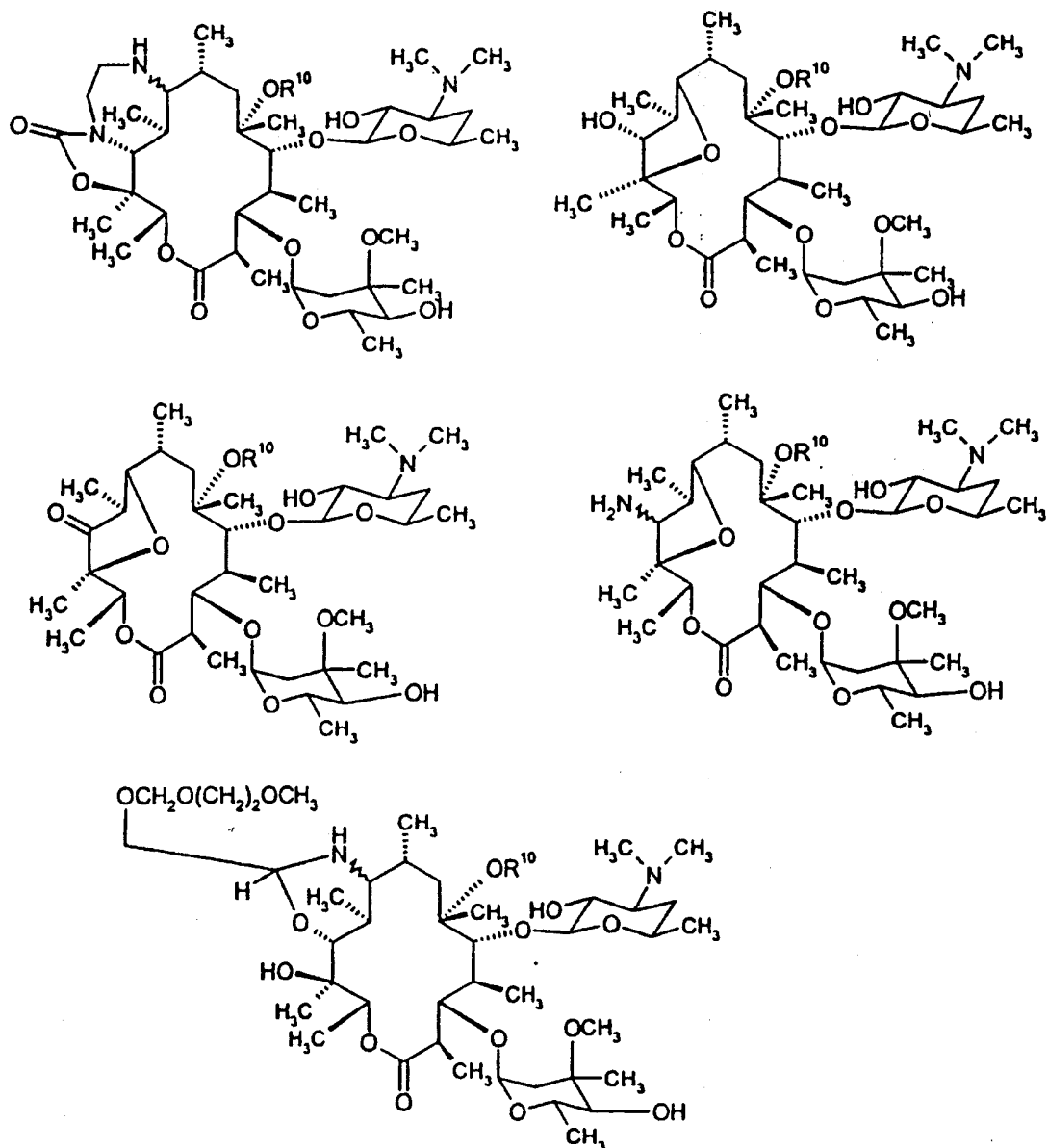
съединението с формула 1, в което R^1 и R^2 заедно образуват
 $-OC(O)O-$; A е F; X е избран от $-C(O)-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2NMe-$, $-NHCH_2-$,
 $-N(Me)CH_2-$, $-CH(NH_2)-$, $-C(=N-OMe)-$ и $-C(=N-OCH_2O(CH_2)_2OMe)-$; R^3 е OH; R^4
 е H; R^5 е H; и Y е CH(O-кладиноза);

съединението с формула 1, в което R^1 и R^2 заедно образуват $-OCH_2O-$;

A е F; X е избран от $-C(O)-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2NMe-$, $-NHCH_2-$, $-N(Me)CH_2-$, $-CH(NH_2)-$, $-C(=N-OMe)-$ и $-C(=N-OCH_2O(CH_2)_2OMe)-$; R^4 е H; R^5 е H; и Y е CH(O-кладиноза);

съединения, имащи следните формули:

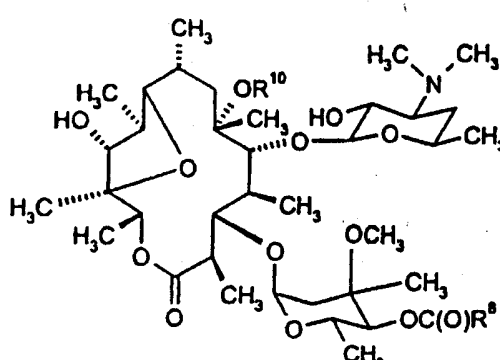
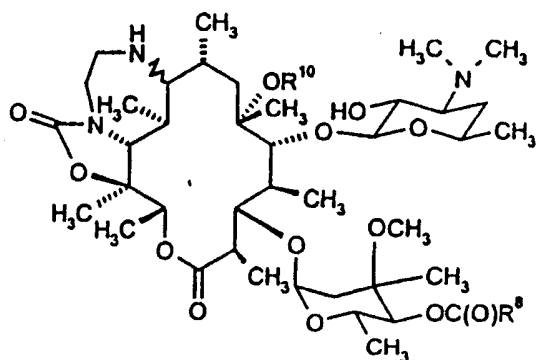
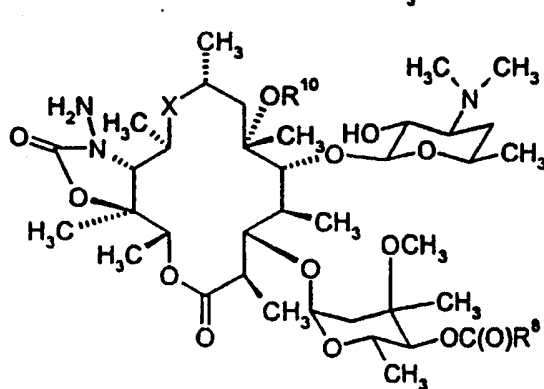
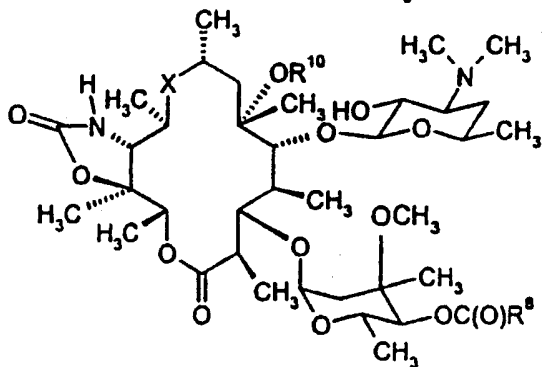
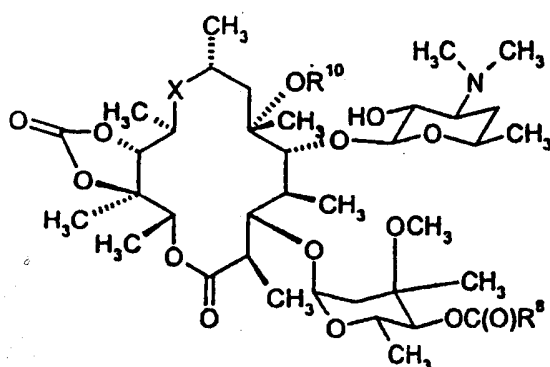
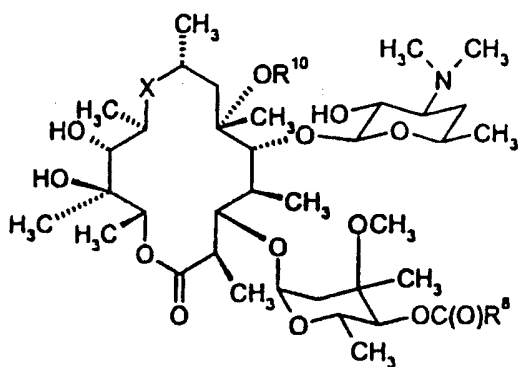


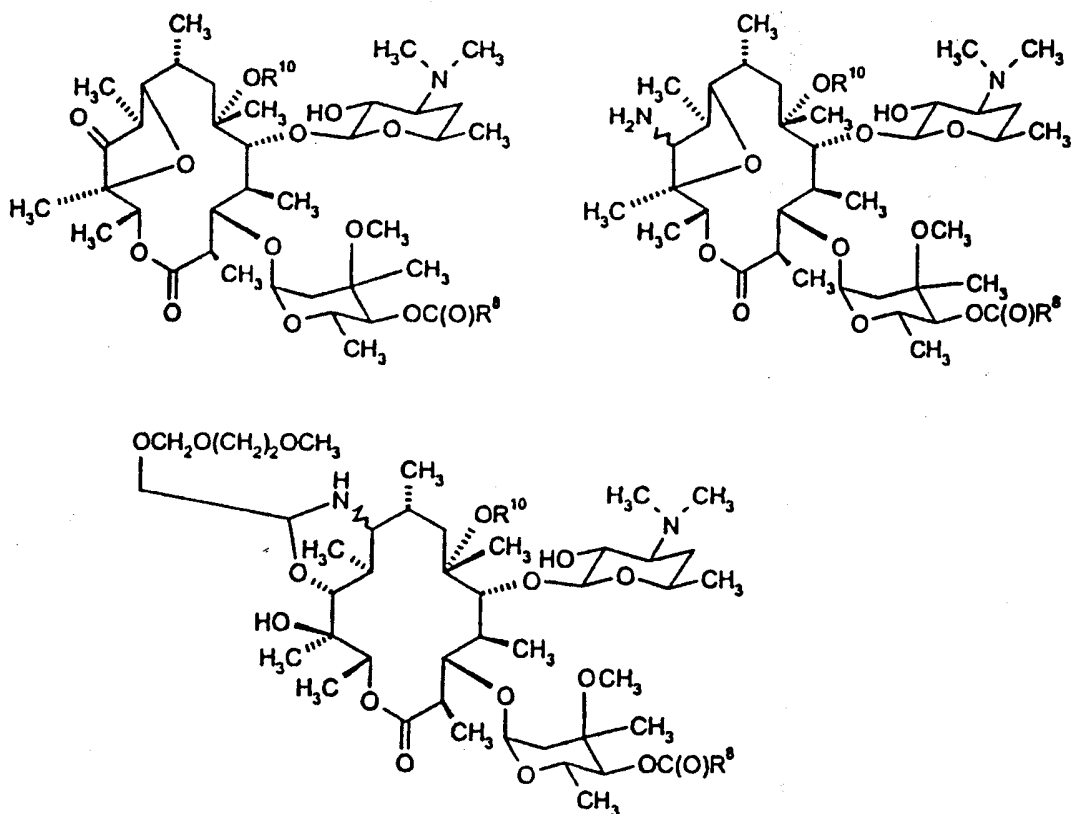


в които X е избран от $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{NMe}-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-$, $-\text{C}(\text{=N}-\text{OMe})-$ и $-\text{C}(\text{=N}-\text{OCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OMe})-$; и

R^{10} е избран от Et, n-Pr, циклопропил, циклобутил, COCH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-пиридил), $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ -(4-пиридил), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-хинолил), $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-хинолил), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(5-хинолил), $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(5-хинолил), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-бензимидазолил), $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-бензимидазолил), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(8-хинолил), $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(8-хинолил), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(4-пиридил) и $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(4-хинолил);

съединения, имащи следните формули:





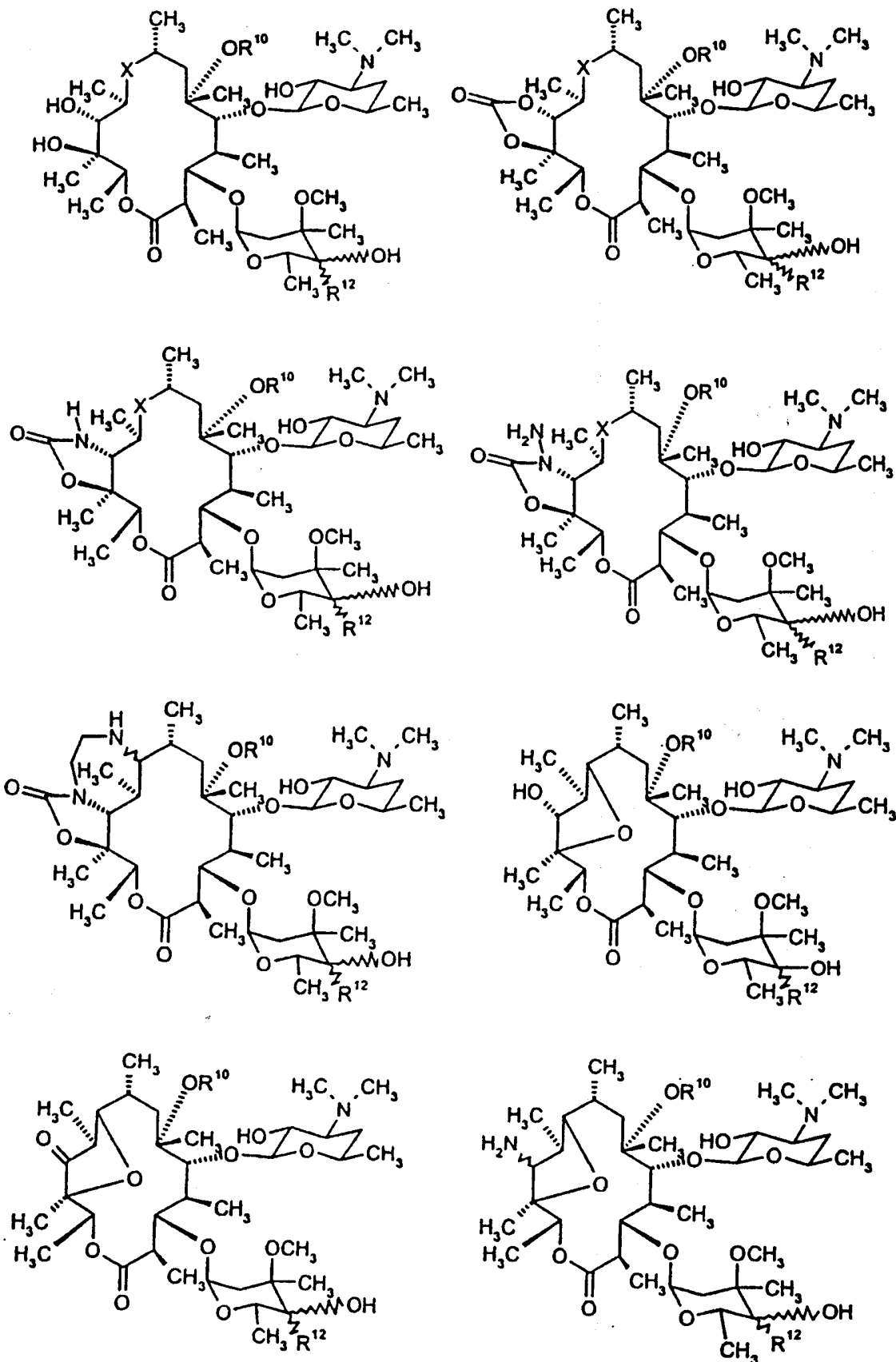
в които X е избран от -C(O)-, -CH₂NH-, -CH₂NMe-, -NHCH₂-, -N(Me)CH₂-, -CH(NH₂)-, -C(=N-OMe)- и -C(=N-OCH₂O(CH₂)₂OMe)-;

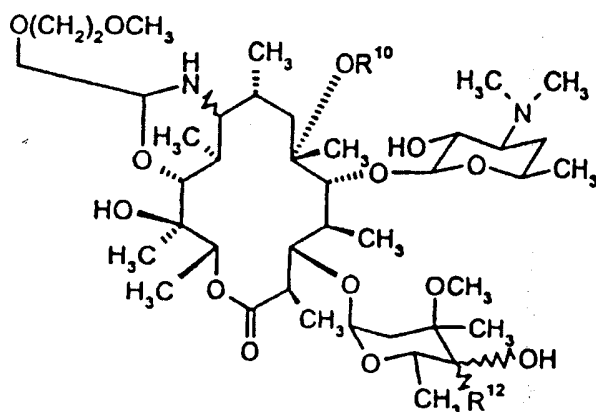
R¹⁰ е избран от Et, n-Pr, циклопропил, циклобутил, COCH₃, CH₂CH₂CH₂-(4-пиридил), CH₂CH=CH-(4-пиридил), CH₂CH₂CH₂-(4-хинолил), CH₂CH=CH-(4-хинолил), CH₂CH₂CH₂-(5-хинолил), CH₂CH=CH-(5-хинолил), CH₂CH₂CH₂-(4-бензимидазолил), CH₂CH=CH-(4-бензимидазолил), CH₂CH₂CH₂-(8-хинолил), CH₂CH=CH-(8-хинолил), CH₂CH₂NHCH₂-(4-пиридил) и CH₂CH₂NHCH₂-(4-хинолил);

R⁸ е избран от NH(CH₂)₂N(Me)CH₂Ar, NH(CH₂)₂NHCH₂Ar, O(CH₂)₂N(Me)CH₂Ar и O(CH₂)₂NHCH₂Ar; и

Ar е избран от фенил, 2-метоксифенил, 4-метоксифенил, хинолин-4-ил, 7-метокси-хинолин-4-ил, 4-фенил-имидазол-1-ил, пиридин-4-ил, пиридин-3-ил, пиридин-2-ил, 4-пиридин-3-ил-имидазол-1-ил, имидазо(4,5-b)пиридин-3-ил, 2-фенил-тиазол-5-ил, 2-пиридин-3-ил-тиазол-4-ил и бензоимидазол-1-ил;

съединения, имащи следните формули:





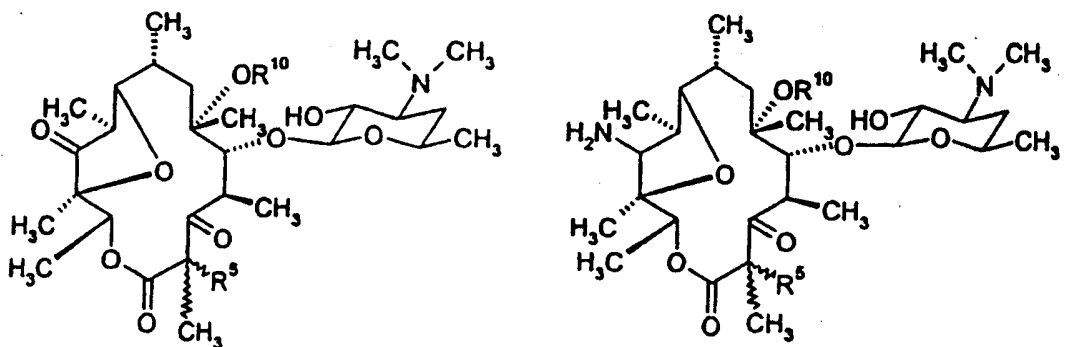
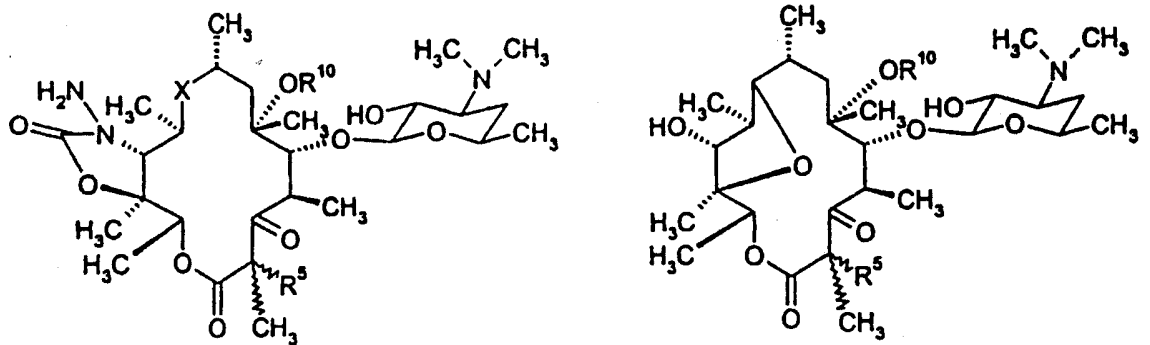
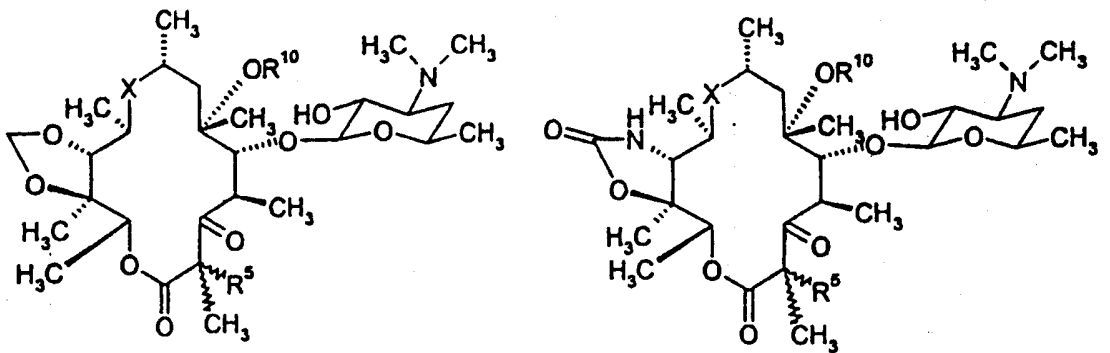
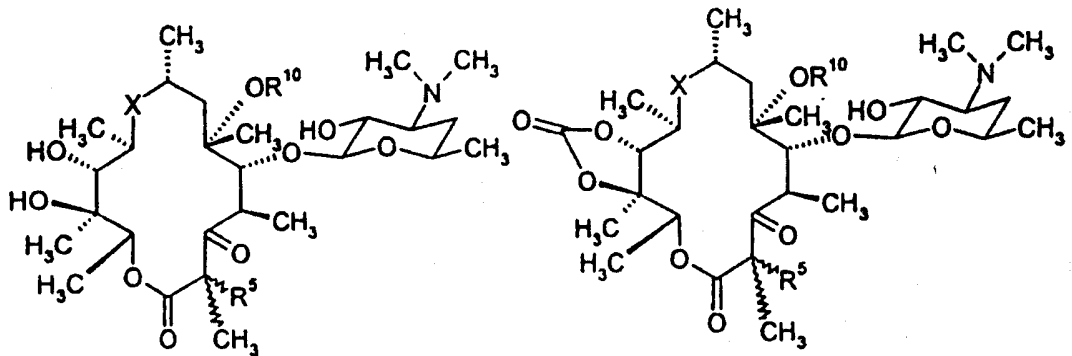
в които X е избран от $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{NMe}-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OMe})-$ и $-\text{C}(=\text{N}-\text{OCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OMe})-$;

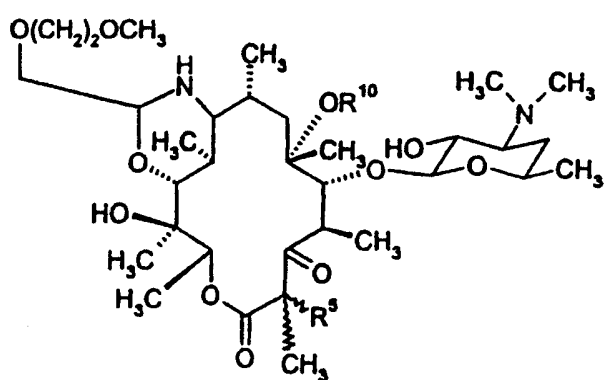
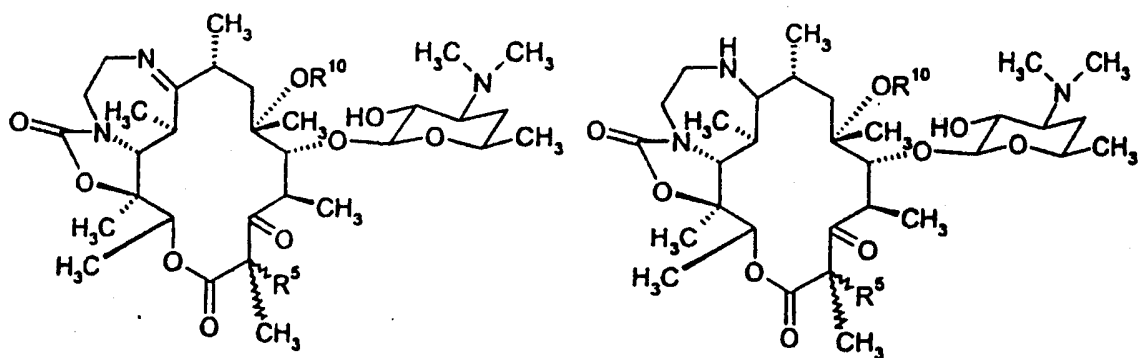
R^{10} е избран от Et, n-Pr, циклопропил, циклобутил, COCH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-пиридил), $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-пиридил), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-хинолил), $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-хинолил), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(5-хинолил), $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(5-хинолил), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-бензимидазолил), $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-бензимидазолил), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(8-хинолил), $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(8-хинолил), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(4-пиридил) и $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(4-хинолил);

R^{12} е избран от H, Me, Et, пропил, циклопропил, циклобутил, CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHMe , CH_2NHEt , CH_2NH -n-пропил, CH_2NH -циклопропил, CH_2NH -изо-пропил, $\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_2\text{Ar}$ и $\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{Ar}$; и

Ar е избран от фенил, 2-метоксифенил, 4-метоксифенил, хинолин-4-ил, 7-метокси-хинолин-4-ил, 4-фенил-имидазол-1-ил, пиридин-4-ил, пиридин-3-ил, пиридин-2-ил, 4-пиридин-3-ил-имидазол-1-ил, имидазо(4,5-b)пиридин-3-ил, 2-фенил-тиазол-5-ил, 2-пиридин-3-ил-тиазол-4-ил и бензоимидазол-1-ил;

съединения, имащи следните формули:



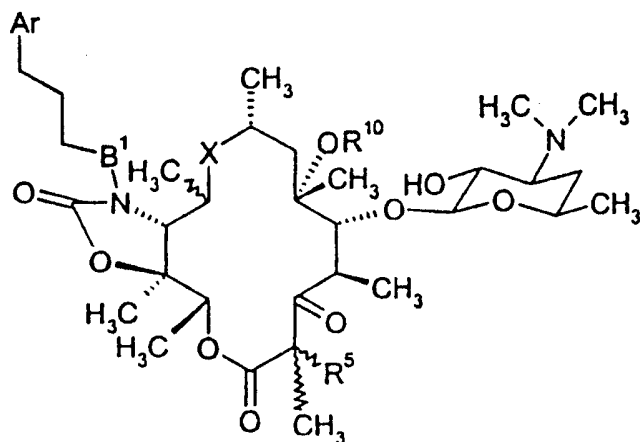


в които R^{10} е избран от Et, n-Pr, циклопропил, циклобутил, $COCH_3$, $CH_2CH_2CH_2$ -(4-пиридил), $CH_2CH=CH_2$ -(4-пиридил), $CH_2CH_2CH_2$ -(4-хинолил), $CH_2CH=CH$ -(4-хинолил), $CH_2CH_2CH_2$ -(5-хинолил), $CH_2CH=CH$ -(5-хинолил), $CH_2CH_2CH_2$ -(4-бензимидазолил), $CH_2CH=CH$ -(4-бензимидазолил), $CH_2CH_2CH_2$ -(8-хинолил), $CH_2CH=CH$ -(8-хинолил), $CH_2CH_2NHCH_2$ -(4-пиридил) и $CH_2CH_2NHCH_2$ -(4-хинолил);

R^5 е H или F; и

X е избран от $-C(O)-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2NMe-$, $-NHCH_2-$, $-N(Me)CH_2-$, $-CH(NH_2)-$, $-C(=N-OMe)-$ и $-C(=N-OCH_2O(CH_2)_2OMe)-$;

съединения, имащи следната формула:



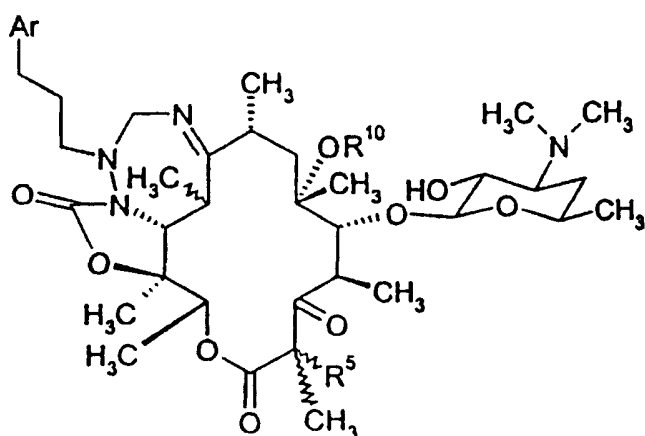
в която B^1 е избран от NH, O и CH;

X е избран от $-C(O)-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2NMe-$, $-NHCH_2-$, $-N(Me)CH_2-$, $-CH(NH_2)-$, $-C(=N-OMe)-$ и $-C(=N-OCH_2O(CH_2)_2OMe)-$;

R^5 е H или F; и

Ar е избран от хинолин-4-ил, 7-метокси-хинолин-4-ил, 4-фенил-имидазол-1-ил, пиридин-4-ил, пиридин-3-ил, пиридин-2-ил, 4-пиридин-3-ил-имидазол-1-ил, фенил, имидазо(4,5-b)пиридин-3-ил, 2-фенил-тиазол-5-ил, 2-пиридин-3-ил-тиазол-4-ил и бензоимидазол-1-ил;

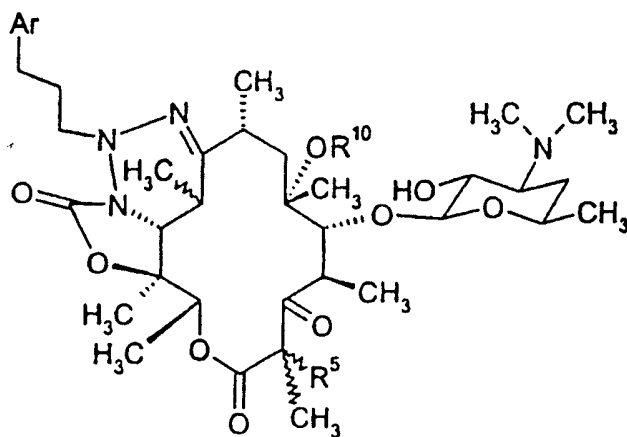
съединения, имащи следната формула:



в която Ar е избран от хинолин-4-ил, 7-метокси-хинолин-4-ил, 4-фенил-имидазол-1-ил, пиридин-4-ил, пиридин-3-ил, пиридин-2-ил, 4-пиридин-3-ил-имидазол-1-ил, фенил, имидазо(4,5-b)пиридин-3-ил, 2-фенил-тиазол-5-ил, 2-пиридин-3-ил-тиазол-4-ил и бензоимидазол-1-ил; и

R^5 е H или F;

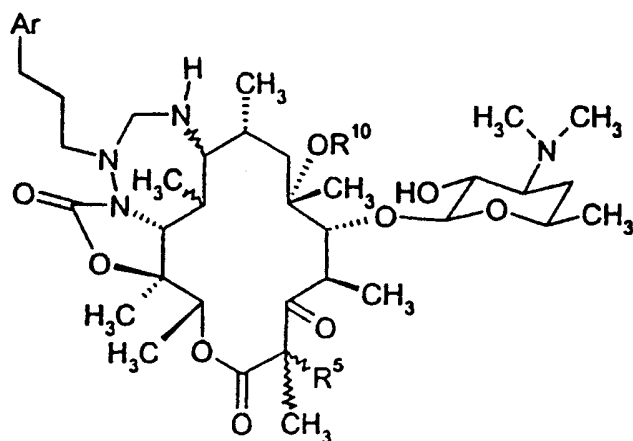
съединения, имащи следната формула:



в която Ag е избран от хинолин-4-ил, 7-метокси-хинолин-4-ил, 4-фенил-имидазол-1-ил, пиридин-4-ил, пиридин-3-ил, пиридин-2-ил, 4-пиридин-3-ил-имидазол-1-ил, фенил, имидазо(4,5-b)пиридин-3-ил, 2-фенил-тиазол-5-ил, 2-пиридин-3-ил-тиазол-4-ил и бензоимидазол-1-ил; и

R⁵ е Н или F;

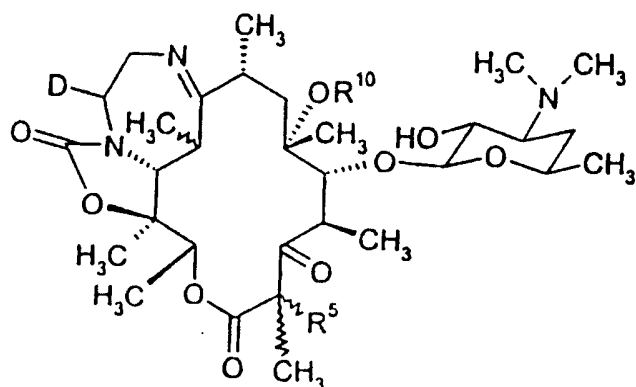
съединения, имащи следната формула:



в която Ag е избран от хинолин-4-ил, 7-метокси-хинолин-4-ил, 4-фенил-имидазол-1-ил, пиридин-4-ил, пиридин-3-ил, пиридин-2-ил, 4-пиридин-3-ил-имидазол-1-ил, фенил, имидазо(4,5-b)пиридин-3-ил, 2-фенил-тиазол-5-ил, 2-пиридин-3-ил-тиазол-4-ил и бензоимидазол-1-ил; и

R⁵ е Н или F;

съединения, имащи следната формула:

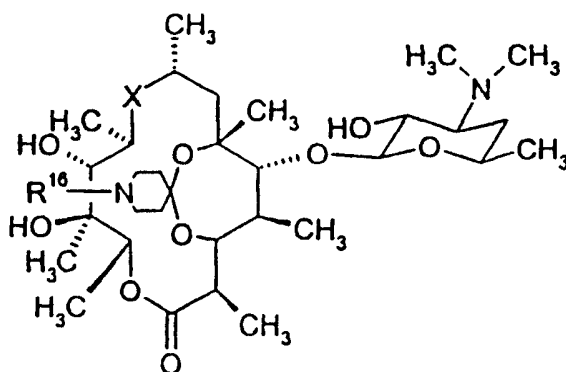


в която R^5 е H или F;

D е избран от CH_2Ar , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_2Ar , CH_2OH , $(CH_2)_3Ar$, CH_2OCH_2Ar , CH_2SCH_2Ar , CH_2NHCH_2Ar , $CH_2(Me)CH_2Ar$ и CH_2OCH_2-Ar ; и

Ar е избран от хинолин-4-ил, 7-метокси-хинолин-4-ил, 4-фенил-имидазол-1-ил, пиридин-4-ил, пиридин-3-ил, пиридин-2-ил, 4-пиридин-3-ил-имидазол-1-ил, фенил, имидазо(4,5-b)пиридин-3-ил, 2-фенил-тиазол-5-ил, 2-пиридин-3-ил-тиазол-4-ил и бензоимидазол-1-ил;

съединения, имащи следната формула:



в която R^{16} е избран от H, Me, Et, n-пропил, циклопропил, циклобутил, $C(O)Me$, $C(O)Ar$, $C(O)OMe$, $(CH_2)_3Ar$, $(CH_2)_2Ar$, $(CH_2)_2NHCH_2Ar$ и $(CH_2)_2N(Me)CH_2Ar$; и

Ar е избран от фенил, хинолин-4-ил, 7-метокси-хинолин-4-ил, 4-фенил-имидазол-1-ил, пиридин-4-ил, пиридин-3-ил, пиридин-2-ил, 4-пиридин-3-ил-имидазол-1-ил, фенил, имидазо(4,5-b)пиридин-3-ил, 2-фенил-тиазол-5-ил, 2-пиридин-3-ил-тиазол-4-ил и бензоимидазол-1-ил;

съединението с формула 1A, в което R^f е H или $-C(O)-$ имидазоллил; A е

H или F; R³ е избран от OH, OEt, O-циклопропил и O-n-пропил; R⁴ е избран от H, Ac и триметилсилил; R⁵ е H или F; и Y е избран от CH(O-кладиноза), CH(O-(4"-O-ацетил)-кладиноза), CH(OH), C=O и CH(OAc).

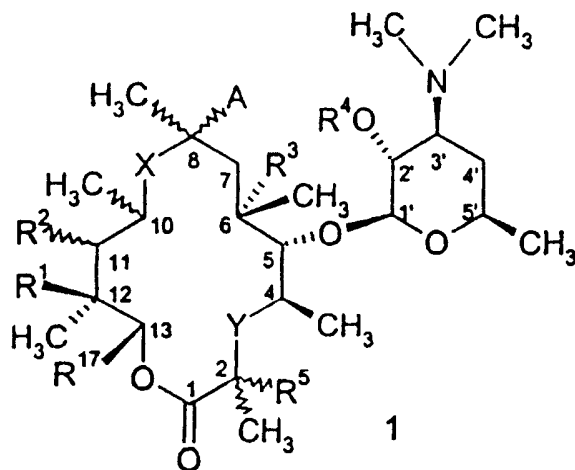
Някои съединения с формули 1 и 1A могат да съдържат един или повече асиметрични въглеродни атоми и могат следователно да съществуват в различни изомерни форми. Това изобретение включва всички чисти индивидуални енантиомери и индивидуални диастереомери на съединенията с формули 1 и 1A и смеси, съдържащи всякакви комбинации от тези изомери. Всеки стереогенен въглероден атом може да бъде от R или S конфигурацията. По-специално, изобретението включва и R, и S конфигурациите на C-2, C-8, C-9, C-10 и C-11 от макролидния пръстен с формула 1. Изобретението допълнително включва всички E и Z конфигурации на съединенията с формули 1 и 1A и техни смеси. Въпреки че специфични съединения, илюстрирани в това описание могат да бъдат изобразени в точна стереохимична конфигурация, съединенията, имащи която и да е от противоположната стереохимия при всеки даден хирален център или техни смеси, са също описани. Съединенията с формули 1 и 1A могат допълнително да съществуват като тавтомери. Това изобретение включва всички такива чисти тавтомери и техни смеси. Изобретението включва използването на всяко от горните съединения или смеси от съединенията.

Съединенията от това изобретение могат да бъдат модифицирани с подходящи функционалности за усилване на селективни биологични свойства. Това изобретение включва всички фармацевтично приемливи производни или пролекарствени средства на съединенията с формули 1 и 1A. Това изобретение също включва всички фармацевтично приемливи соли на съединенията с формули 1 и 1A.

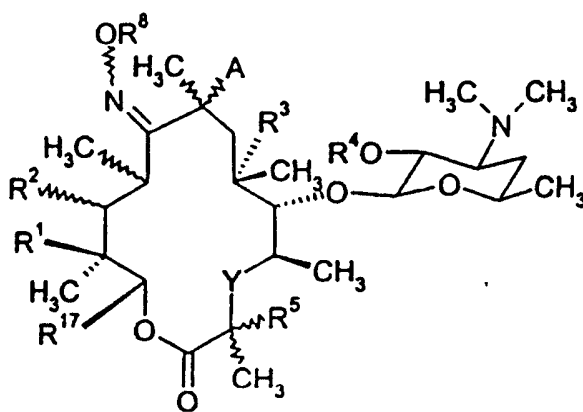
Настоящото изобретение включва всички изотопно белязани форми на съединенията с формули 1 и 1A, и техни фармацевтично приемливи соли. Такива изотопно белязани съединения са полезни като

изследователски или диагностични средства.

Изобретението се отнася също до процеси за получаване на съединение с формула 1.

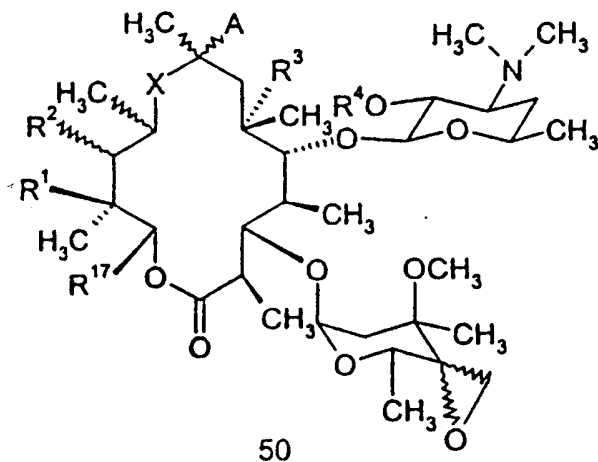


Един такъв процес се състои в обработване на съединение с формула 3, в която R^8 е водород, с мезилхлорид или мезилхлорид и основа, такава като DBU, пиридин или триетиламин.

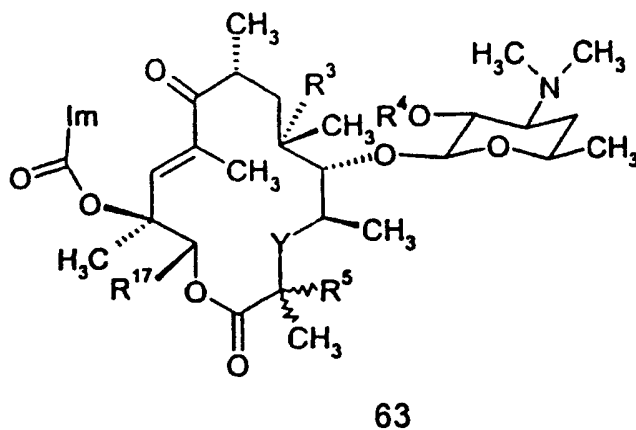


3

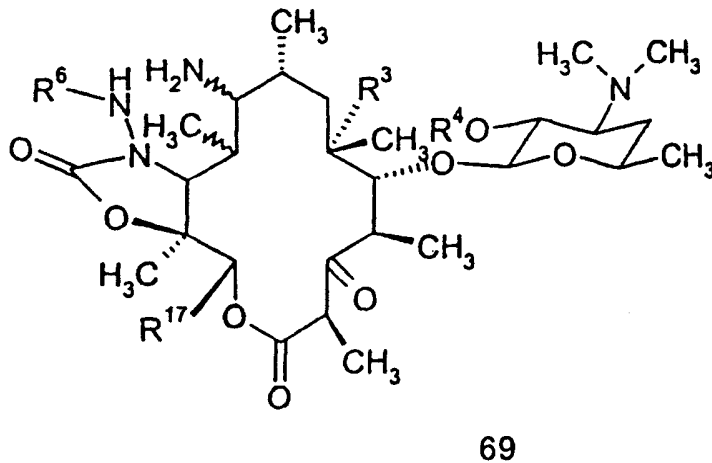
Един друг процес се състои в обработване на съединение с формула 50 с подходящ нуклеофил в присъствието на киселина до отваряне на епоксидния остатък в 4" позицията.



Един друг процес се състои в обработване на съединение с формула 63 с $R^6V^1NH_2$; или $NH_2C(D)(E)C(F)(G)NH_2$.

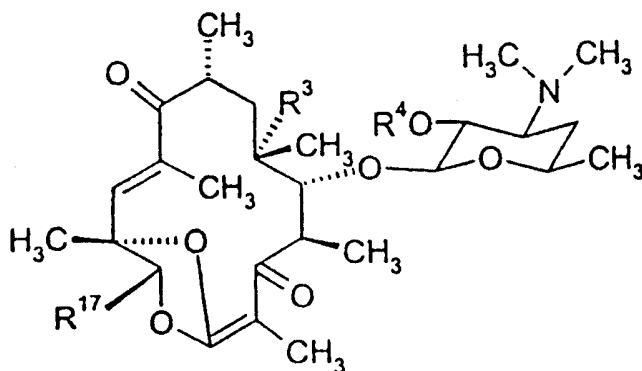


Един друг процес се състои в обработване на съединение с формула 69 с $C(D)(E)(O)$ в присъствието на киселина, такава като оцетна киселина.



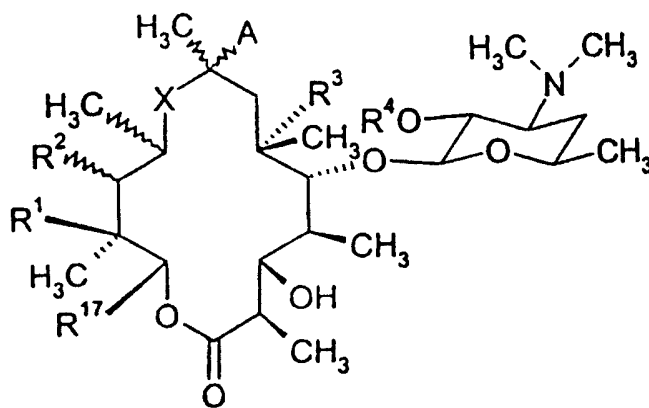
Един друг процес се състои в обработване на съединение с формула 82 с азиден реагент, такъв като $TMS-N_3$ в присъствието на Люисова

киселина.



82

Един друг процес се състои в обработване на съединение с формула 87 с $R^{14}R^{15}C(O)$ в присъствието на киселина, такава като *p*-толуенсулфонова киселина.



87

Настоящото изобретение се отнася също до фармацевтичен състав за лечение на бактериална или протозойна инфекция, или разстройство свързано с бактериална или протозойна инфекция. Този фармацевтичен състав съдържа терапевтично ефективно количество от съединение с формула 1 или 1A, или негова фармацевтично приемлива сол, пролекарствено средство или солват, и фармацевтично приемлив носител или разредител. Фармацевтичният състав може да съдържа един или повече допълнителни агенти, имащи антибиотичен ефект или друг терапевтичен или профилактичен ефект.

Настоящото изобретение допълнително включва метод за лечение на

бактериална или протозойна инфекция, или разстройство свързано с бактериална или протозойна инфекция, в хора, други бозайници, риби или птици, нуждаещи се от такова лечение. Методите от настоящото изобретение включват прилагането на този човек, друг бозайник, риба или птица, на терапевтично ефективно количество от съединение с формула 1 или 1А, или негова фармацевтично приемлива сол, пролекарствено средство или солват, или фармацевтичен състав, съдържащ съединението както е дефинирано по-горе. Това изобретение обхваща методите за лечение, в които съединенията от настоящото изобретение се прилагат или като самостоятелен агент, или в комбинация с други терапевтични средства.

Пациентите, които могат да бъдат лекувани със съединенията с формули 1 и 1А, техните фармацевтично приемливи соли, солвати и пролекарствени средства, или фармацевтичните състави, съдържащи съединенията, включват бозайници (особено хора), риби и птици, страдащи от инфекции, причинени от разнообразни микроорганизми, включително Грам-положителни и Грам-отрицателни бактерии.

Както е използвано тук, освен ако не е отбелязано друго, терминът "инфекция(и)" включва "бактериална инфекция(и)", "протозойна инфекция(и)" и "разстройства, свързани с бактериални инфекции или протозойни инфекции". Тези термини включват бактериални инфекции и протозойни инфекции, които се срещат в бозайници, риби и птици, а така също разстройства, свързани с бактериални инфекции или протозойни инфекции, които могат да бъдат лекувани или предотвратявани чрез прилагане на съединенията от настоящото изобретение. Такива бактериални инфекции, протозойни инфекции и разстройства, свързани с такива бактериални и протозойни инфекции включват следните: пневмония, отит медия, синусит, бронхит, тонзилит и мастоидит, свързани с инфекция от *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *E. casseliflavus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* или *Peptostreptococcus* spp.; фарингит,

ревматична треска и гломерулонефрит, свързан с инфекция от *Streptococcus pyogenes*, Групи С и G стрептококи, *Clostridium diphtheriae*, *Corynebacterium diphtheriae* или *Actinobacillus haemolyticum*; инфекции на респираторния тракт, свързани с инфекция от *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* или *Chlamydia pneumoniae*; кръвни и тъканни инфекции, включително ендокардит и остеомиелит, причинени от *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *E. faecalis*, *E. faecium* или *E. durans*, включително щамове резистентни към известните антибактериални средства, такива като, но не ограничени до, бета-лактами, ванкомицин, аминогликозиди, хинолони, хлорамфеникол, тетрацилини и макролиди; неусложнени инфекции на кожата и меките тъкани и абсцеси, и следродов сепсис, свързан с инфекция от *Staphylococcus aureus*, коагулаза-позитивни стафилококи (т.е., *S. epidermidis*, *S. hemolyticus*, и т.н.), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, Стрептококови групи С-F (минута-колония стрептококи), зеленеещи стрептококи, *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium* spp. или *Bartonella henselae*; неусложнени остри инфекции на уринарния тракт, свързани с инфекция от *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, коагулаза-отрицателни стафилококови видове или *Enterococcus* spp.; уретрит и цервицит; болести предавани по полов път, свързани с инфекция от *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum* или *Neisseria gonorrhoeae*; токсинови заболявания, свързани с инфекция от *S. aureus* (хранително отравяне и синдром на токсичен шок), или Групи А, В, и С стрептококи; язви, свързани с инфекция от *Helicobacter pylori*; системни фебрилни синдроми свързани с инфекция от *Borrelia recurrentis*; Луме болест, свързана с инфекция от *Borrelia burgdorferi*; конюнктивит, кератит и дакриоцистит, свързани с инфекция от *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* или *Listeria* spp.; болестта дисеминиран *Mycobacterium avium* комплекс (MAC), свързана с инфекция от *Mycobacterium avium* или

Mycobacterium intracellulare; инфекции, причинени от *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae*, *M. paratuberculosis*, *M. kansasii* или *M. chelonae*; гастроентерит, свързан с инфекция от *Campylobacter jejuni*; чревни протозои, свързани с инфекция от *Cryptosporidium* spp.; одонтогенна инфекция, свързана с инфекция от зеленеещи стрептококи; постоянна кашлица, свързана с инфекция от *Bordetella pertussis*; газова гангрена, свързана с инфекция от *Clostridium perfringens* или *Bacteroides* spp.; и атеросклероза или сърдечно-съдово заболяване, свързано с инфекция от *Helicobacter pylori* или *Chlamydia pneumoniae*. Бактериални инфекции и протозойни инфекции и разстройства, свързани с такива инфекции, които могат да бъдат лекувани или предотвратени в животни, включват следните: говежда респираторна болест, свързана с инфекция от *P. haemolytica*, *P. multocida*, *Mycoplasma bovis* или *Bordetella* spp.; кравешка ентеритна болест, свързана с инфекция от *E. coli* или протозои (т.е., кокцидия, криптоспоридия и т.н.); мастит у млечни крави, свързан с инфекция от *S. aureus*, *Strep. uberis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Klebsiella* spp., *Corynebacterium* или *Enterococcus* spp.; свинска респираторна болест, свързана с инфекция от *A. pleuro.*, *P. multocida* или *Mycoplasma* spp.; свинска ентеритна болест, свързана с инфекция от *E. coli*, *Lawsonia intracellularis*, *Salmonella* или *Serpulina hyodysinteriae*; кравешка заразна болест по краката, свързана с инфекция от *Fusobacterium* spp.; кравешки метрит, свързан с инфекция от *E. coli*; кравешки космати брадавици, свързани с инфекция от *Fusobacterium necrophorum* или *Bacteroides nodosus*; кравешко розово-око, свързано с инфекция от *Moraxella bovis*; кравешки преждевременен аборт, свързан с инфекция от протозои (т.е. неоспориум); инфекция на уринарния тракт в кучета и котки, свързана с инфекция от *E. coli*; инфекции на кожата и меките тъкани в кучета и котки, свързани с инфекция от *S. epidermidis*, *S. intermedius*, коагулаза отр. *Staphylococcus* или *P. multocida*; и дентални или устни инфекции в кучета и котки свързани с инфекция от *Alcaligenes* spp., *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Enterobacter* spp., *Eubacterium*,

Peptostreptococcus, *Porphyromonas* или *Prevotella*. Други бактериални инфекции и протозойни инфекции и заболявания, свързани с такива инфекции, които могат да бъдат лекувани или предотвратени съгласно метода от настоящото изобретение, са споменати в J. P. Sanford et al., "The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy," 26th Edition (Antimicrobia! Therapy, Inc., 1996).

Подробно описание на изобретението

Настоящото изобретение обхваща новите съединения с формули 1 и 1A и техни фармацевтично приемливи соли, пролекарствени средства и солвати, които са антибактериални и/или антипротозойни средства. Настоящото изобретение допълнително съдържа методи за получаване на претендираните съединения, фармацевтични състави съдържащи съединенията, и методи за лечение, използващи съединенията и съставите.

В химичните структури описани тук, вълнообразна линия показва, че стереохимията при хиралния център, към който е свързана вълнообразната линия, е или R, или S конфигурация, където вълнообразната линия е свързана към въглероден атом. В съединенията с формула 1, вълнообразните линии в позиции 2, 8, 10 и 11 на макролидния пръстен показват, че тези въглеродни атоми са или R, или S конфигурация. Вълнообразна линия свързана към оксимен азотен атом показва, че оксимната геометрия е в E или Z конфигурация.

Терминът "хало", както е използван тук, освен ако не е отбелязано друго, се отнася до флуоро, хлоро, бромно или йодо. Предпочитани хало групи са флуоро, хлоро и бромно.

Терминът "алкил", както е използван тук, освен ако не е отбелязано друго, включва наситени едновалентни въглеводородни радикали имащи прави, циклични или разклонени остатъци, или комбинации от предшестващите остатъци. Споменатата алкилова група може да включва една или две двойни или тройни връзки. За циклоалкили се изискват поне

три въглеродни атома в тази алкилова група. Споменатите циклоалкили могат да включват моно- или полициклени алкилови радикали. Примери за алкилови радикали включват, но не са ограничени до, метил, етил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор.-бутил, трет.-бутил, пентил, изоамил, н-хексил, циклохексил, адамантил, норборнил и подобни.

Терминът "алкенил", както е използван тук, освен ако не е отбелязано друго, включва правоверижни или с разклонена верига моно- или полиненаситени алифатни въглеводородни радикали, съдържащи поне една въглерод-въглеродна двойна връзка. Примери за алкенилови радикали включват, но не са ограничени до, етенил, E- и Z-пропенил, изопропенил, E- и Z-бутенил, E- и Z-изобутенил, E- и Z-пентенил, E- и Z-хексенил, E,E-, E,Z-, Z,E- и Z,Z-хексадиенил и подобни.

Терминът "алкинил", както е използван тук, освен ако не е отбелязано друго, включва правоверижни или с разклонена верига моно- или полиненаситени алифатни въглеводородни радикали, съдържащи поне една въглерод-въглеродна тройна връзка. Примери за алкинилови радикали включват, но не са ограничени до, етинил, E- и Z-пропинил, изопропинил, E- и Z-бутинил, E- и Z-изобутинил, E- и Z-пентинил, E- и Z-хексинил и подобни.

Терминът "алкокси", както е използван тук, освен ако не е отбелязано друго, включва алкилетерни радикали, в които терминът "алкил" е, както е дефиниран по-горе. Примери за подходящи алкилетерни радикали включват, но не са ограничени до, метокси, етокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор.-бутокси, трет.-бутокси и подобни.

Терминът "алканоил", както е използван тук, освен ако не е отбелязано друго, включва -C(O)-алкилови групи, където "алкил" е, както е дефиниран по-горе.

Терминът "арил", както е използван тук, освен ако не е отбелязано друго, включва органичен радикал, получен от ароматен въглеводород чрез отстраняване на един водород. Примери за арилни радикали включват, но не са ограничени до, фенил, нафтил, инденил, инданил, азуленил,

флуоренил, антраценил и подобни.

Терминът "заместен", независимо предхождан от термина "евентуално" или не, и заместванията, съдържащи се във формулите от това изобретение се отнасят до заместването на един или повече водородни радикали в дадена структура с радикала на спесифициран заместител. Когато повече от една позиция в дадена структура могат да бъдат заместени с повече от един заместител, избран от спесифицирана група, заместителите могат да бъдат или еднакви, или различни във всяка позиция. В някои случаи две позиции в дадена структура могат да бъдат заместени с един споделен заместител. Най-предпочитани заместители са тези, които усилват антибактериалната или антипротозойна активност.

Както е използван тук, освен ако не е отбелязано друго, "Ac" означава ацетилна група.

Както е използван тук, освен ако не е отбелязано друго, "Me" означава метилова група.

Както е използван тук, освен ако не е отбелязано друго, "Et" означава етилова група.

Терминът "4- до 10-членен хетероцикъл", както е използван тук, освен ако не е отбелязано друго, включва ароматни и не-ароматни хетероцикленни групи, съдържащи един или повече хетероатоми, всеки избран от O, S и N, където всяка хетероциклена група има от 4 до 10 атома в нейната пръстенна система. Не-ароматните хетероцикленни групи включват групи, имащи само 3 атома в тяхната пръстенна система, но ароматните хетероцикленни групи трябва да имат поне 5 атома в тяхната пръстенна система. Хетероцикленните групи включват бензо-кондензирани пръстенни системи и пръстенни системи, заместени с един или повече оксо остатъка. Пример за 4-членна хетероциклена група е азетидинил (получен от азетидин). Пример за 5-членна хетероциклена група е тиазолил, и пример за 10-членна хетероциклена група е хинолинил. Примери за не-ароматни хетероцикленни групи са пиролидинил, тетраhydroфуранил,

тетрахидротиенил, тетрахиdropиранил, тетрахидротиопиранил, пиперидино, морфолино, тиоморфолино, тиоксанил, пиперазинил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, хомопиперидинил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, 1,2,3,6-тетрахидропиридинил, 2-пиролинил, 3-пиролинил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, дитианил, дитиоланил, дихидропиранил, дихидротиенил, дихидрофуранил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, 3-азабицикло[3.1.0]хексанил, 3-азабицикло[4.1.0]хептанил, 3Н-индолил и хинолизинил. Примери за ароматни хетероциклени групи са пиридинил, имидазолил, пиримидинил, пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пиролил, хинолинил, изохинолинил, индолил, бензимидазолил, бензофуранил, цинолинил, индазолил, индолизинил, фталазинил, пиридазинил, триазинил, изоиндолил, птеридинил, пуринил, оксадиазолил, тиадиазолил, фуразанил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил и фуропиридинил. Предшестващите групи, както са получени от съединенията изредени по-горе, могат да бъдат С-присъединени или N-присъединени, където такова е възможно. Например, група, получена от пирола може да бъде пирол-1-ил (N-присъединен) или пирол-3-ил (С-присъединен).

Терминът "защитна група" се отнася до подходяща химична група, която може да бъде присъединена към функционална група и отстранена в по-късен етап за проявяване на незасегнатата функционална група. Примери за подходящи защитни групи за различни функционални групи са описани в T.W. Greene and P.G.M Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2d Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); и L. Paquette, ed. Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995).

Терминът “киселина” се отнася до акцептор на електронна двойка.

Терминът “основа” се отнася до донор на електронна двойка.

Терминът “терапевтично ефективно количество” се отнася до количество, ефективно в лечението или подобряването на бактериална инфекция или протозойна инфекция, или разстройство, включващо бактериална или протозойна инфекция, в пациент, или като монотерапия, или в комбинация с други средства. Терминът “лечение”, както е използван тук, се отнася до облекчаването симптомите на бактериална инфекция или протозойна инфекция, или на специфично разстройство, включващо бактериална инфекция или протозойна инфекция в пациент, или подобряването на установима мярка, свързана с такова разстройство. Както е използван тук, терминът “пациент” се отнася до бозайници (включително хора), риби и птици, страдащи от бактериална инфекция или протозойна инфекция, или разстройство, включващо бактериална инфекция или протозойна инфекция.

Терминът “лекуване”, както е използван тук, освен ако не е отбелязано друго, означава обръщане, облекчаване, инхибиране прогреса на, или предотвратяване разстройството или състоянието, за които такъв термин се прилага, или един или повече симптоми на такова разстройство или състояние. Терминът “лечение”, както е използван тук, освен ако не е отбелязано друго, се отнася до акта на лекуване, както “лекуване” е дефиниран непосредствено по-горе.

Терминът “фармацевтично приемлив носител” се отнася до носител, който може да бъде прилаган на пациент заедно със съединение от това изобретение. Носителят не разрушава фармакологичната активност на съединението и е нетоксичен, когато се прилага в дози, достатъчни да доставят терапевтично количество от съединението.

Както е използвано тук, съединенията от това изобретение, включително съединенията с формули 1 и 1А, са дефинирани да включват техните фармацевтично приемливи производни или пролекарствени

средства. "Фармацевтично приемливо производно или пролекарствено средство" означава всяка фармацевтично приемлива сол, естер, сол на естер или друго производно на съединение от това изобретение което, при прилагане на реципиент, е способно да осигури (директно или индиректно) съединение от това изобретение или негов метаболит или остатък. Особено благоприятни производни и пролекарствени средства са тези, които увеличават биодостъпността на съединенията от това изобретение, когато такива съединения се прилагат на пациент (напр., като позволяват орално приложено съединение да бъде по-лесно абсорбирано в кръвта), усилват доставянето на родителското съединение на дадено биологично отделение, увеличават разтворимостта, което позволява прилагане чрез инжекция, променят метаболизма или променят скоростта на екскреция.

Съединения с формули 1 и 1А могат да бъдат превърнати в пролекарствени средства през например свободни аминок, амидо, хидрокси или карбоксилни групи. Примери за такива пролекарствени средства включват съединения, в които аминокиселинен остатък или полипептидна верига от два или повече (напр., два, три или четири) аминокиселинни остатъци е ковалентно свързана през амидна или естерна връзка към свободна аминок, хидрокси или карбоксикиселинна група от съединение с формула 1 или 1А. Аминокиселинните остатъци включват, но не са ограничени до, двадесетте природно срещащи се аминокиселини, обичайно обозначавани с трибуквени символи и също включват 4-хидроксипролин, хидроксилизин, демозин, изодемозин, 3-метилхистидин, норвалин, бета-аланин, гама-аминомаслена киселина, цитрулин хомоцистеин, хомосерин, орнитин и метионин сулфон.

Допълнителни типове от пролекарствени средства също са обхванати. Например, свободни карбоксилни групи могат да бъдат дериватизирани като амиди или алкилови естери. Амидните и естерни остатъци могат да инкорпорират групи включващи, но не ограничени до етерна, аминова и карбоксикиселинна функционални групи. Свободни хидрокси групи могат да

бъдат дериватизирани като се използват групи, включващи, но не ограничени до хемисукцинати, фосфатни естери, диметиламиноацетати и фосфорилоксиметилоксикарбонили, както е изложено в D. Fleisher et al., Advanced Drug Delivery Reviews, vol. 19, p. 115 (1996). Карбаматни пролекарствени средства на хидрокси и аминоксидни групи също са включени, както и карбонатни пролекарствени средства и сулфатни естери на хидрокси групи. Дериватизация на хидрокси групи като (ацилокси)метилови и (ацилокси)етилови етери, в които ацилната група може да бъде алкилов естер, евентуално заместен с групи включващи, но не ограничени до етерна, аминоксидни и карбоксикиселинна функционална групи, или където ацилната група е аминоксидинен естер както е описано по-горе, също са обхванати. Пролекарствени средства от този тип са описани в R.P. Robinson et al., J. Medicinal Chemistry, vol. 39, p. 10 (1996).

Съединенията от това изобретение включват също фармацевтично приемливи соли на съединенията с формули 1 и 1A. Терминът "фармацевтично приемлива сол(и)", както е използван тук, освен ако не е отбелязано друго, включва соли на киселинни или основни групи, които могат да присъстват в съединенията от настоящото изобретение.

Съединенията от настоящото изобретение, които са основни по естеството си, са способни да образуват широко множество от соли с разнообразни неорганични и органични киселини. Киселините, които могат да бъдат използвани за получаване на фармацевтично приемливи киселинни присъединителни соли на такива основни съединения с формули 1 и 1A са тези, които образуват не-токсични киселинни присъединителни соли, т.е. соли, съдържащи фармакологично приемливи аниони, такива като хидрохлоридната, хидробромидна, хидройодидна, нитратна, сулфатна, бисулфатна, фосфатна, кисела фосфатна, изоникотинатна, ацетатна, лактатна, салицилатна, цитратна, кисела цитратна, тартаратна, пантотенатна, битартаратна, аскорбатна, сукцинатна, малеатна, 2,5-дихидрокси-бензоатна, фумаратна, глюконатна, глюкуронатна, захаратна,

формиатна, бензоатна, глутаматна, метансулфонатна, етансулфонатна, бензенсулфонатна, р-толуенсулфонатна и памоатна (т.е., 1,1'-метилен-бис-(2-хидрокси-3-нафтоатна)) соли. Съединенията от настоящото изобретение, които включват основен остатък, такъв като амино група, могат да образуват фармацевтично приемливи соли с разнообразни аминокиселини, в допълнение на киселините, споменати по-горе.

Онези съединения от настоящото изобретение, които са киселинни по естеството си, са способни да образуват основни соли с разнообразни фармакологично приемливи катиони. Примери за такива соли включват алкалнометалните соли и солите на алкалоземните метали, и особено, калциевите, магнезиеви, натриеви и калиеви соли на съединенията от настоящото изобретение.

Предметът на това изобретение включва също изотопно белязани съединения и техни фармацевтично приемливи соли, които са идентични на тези, изброени във формули 1 и 1A, но с разликата, че един или повече атоми са заместени с атом, имащ атомна маса или атомно число, различни от атомната маса или масово число, които обикновено се срещат в природата. Примери за изотопи, които могат да бъдат инкорпорирани в съединения от това изобретение включват изотопи на водорода, въглерода, азота, кислорода, фосфора, флуора и хлора, такива като ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl , респективно. Съединения от настоящото изобретение, техни пролекарствени средства и фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения или на споменатите пролекарствени средства, които съдържат гореспоменатите изотопи и/или други изотопи на други атоми, са в обхвата от това изобретение. Определени изотопно белязани съединения от настоящото изобретение, такива като тези, в които са инкорпорирани радиоактивни изотопи като ^3H и ^{14}C , са полезни в изследвания за тъканно разпределение на лекарство и/или субстрат. Тритиевите, т.е. ^3H , и въглерод-14, т.е. ^{14}C изотопи са особено предпочитани поради тяхната лекота на получаване и откриване. Заместването с по-тежки

изотопи, такива като деутерий, т.е. ^2H , може да доведе до определени терапевтични предимства, в резултат от по-високата метаболитна стабилност, например увеличен *in vivo* полупериод на съществуване или намалени изисквания за дозата, и от тук, могат да бъдат предпочитани в някои обстоятелства. Изотопно белязани съединения с формули 1 и 1А от това изобретение и негови пролекарствени средства могат обикновено да бъдат получени чрез провеждане на процедурите, разкрити в Схемите и/или в Примерите по-долу и заместване с готово достъпен изотопно белязан реагент на не-изотопно белязан реагент.

Съединенията от настоящото изобретение са получени лесно. Изходните вещества, полезни за получаване на съединенията с формули 1 и 1А могат да бъдат получени като се използват методи, такива като тези, описани в Международна заявка WO 98/01571, публикувана на 15.01.1998; Международна заявка WO 98/01546, публикувана на 15.01.1998; Международна заявка WO 99/35156, публикувана на 15.07.1999; и WO 99/35157, публикувана на 15.07.1999; които всички са включени тук чрез позоваване в тяхната цялост. По-специално, изходните вещества могат да бъдат получени чрез ферментиране на подходящи организми. Производството на такива изходни вещества включва манипулирането на поликетидни биосинтетични гени или части от тях, които могат да бъдат получени от различни поликетидни биосинтетични генни клъстери.

Поликетидите са голям и структурно различен клас от природни продукти, който включва много съединения, притежаващи антибиотични или други фармакологични свойства, такива като еритромицин, тетрациклини, рапамицин, авермектин, полиетерни йонофори и FK506. По-специално, поликетиди се получават в изобилие от *Streptomyces* и свързани актиномицетни бактерии. Те са синтезирани чрез повторената поетапна кондензация на ацилтиоестери по начин, аналогичен на този от мастно-киселинния биосинтез. По-голямото структурно разнообразие, намерено измежду природните поликетиди възниква от селекцията на (обикновено)

ацетат или пропионат като "стартерни" или "удължаващи" единици, и от различната степен на процесинг на β -кето групата, наблюдаван след всяка кондензация. Примери за етапите на процесинг включват редукция до β -хидроксиацил-, редукция последвана от дехидратиране до 2-еноил- и пълна редукция до наситения ацилтиоестер. Стереохимичният резултат от тези етапи на процесинга е специфициран за всеки цикъл на верижно удължаване.

Биосинтезът на поликетиди се инициира чрез група ензими, образуващи верига, известни като поликетидни синтази. В актиномицетите са били описани два класа на поликетидна синтаза ("PKS"). Единият клас, обозначаван като Тип I, включва PKS за макролидите еритромицин, олеандомицин, авермектин и рапамицин. В PKS от Тип I различна група или "модул" от ензими е отговорен за всеки цикъл от поликетидното верижно удължаване (Cortes, J. et al., Nature, vol. 348, pp. 176-178 (1990); Donadio, S. et al., Science, vol. 252, pp. 675-679 (1991); Swan, D.G. et al., Mol. Gen. Genet., vol. 242, pp. 358-362 (1994); MacNeil, D.J. et al., Gene, vol. 115, pp. 119-125 (1992); Schwecke, T. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 92, pp. 7839-7843 (1995)).

Терминът "удължаващ модул" както е използван тук, се отнася до групата от съседни домени, от кетоацил-ACP синтазен ("AKS") домен към следващия, носещ ацил протеинов ("ACP") домен, който осъществява един цикъл от поликетидното верижно удължаване. Терминът "натоварващ модул" е използван за отнасяне към всяка група от съседни домени, която осъществява натоварването на стартерната единица на PKS, като я прави достъпна за β -кетоацилсинтазния ("KS") домен на първия удължаващ модул. Дължината на формирания поликетид е била променена, в случая на еритромицинов биосинтез, чрез специфично повторно установяване на ферментативния домен на еритромицин-продуциращата PKS, която съдържа освобождаващата веригата тиоестеразна/циклазна активност (Cortes et al., Science, vol. 268, pp. 1487-1489 (1995); Kao, C.M. et al., J. Am.

Chem. Soc., vol. 117, pp. 9105-9106 (1995)).

Както е отбелязано в Международна заявка WO 98/01571, публикувана на 15.01.1998, Тип I PKS генното асемблиране кодира натоварващ модул, който е последван от удължаващи модули. Гените за еритромицин-продуциращата PKS (известни като 6-деоксиеритронолид В синтаза, "DEBS") съдържат три отворени рамки на разчитане, които кодират DEBS полипептидите. Гените са организирани в шест повторени единици, означавани модули. Първата отворена рамка на разчитане кодира първия мулти-ензим или касета (DEBS1), която се състои от три модула: натоварващият модул и два удължаващи модула (модули 1 и 2). Натоварващият модул съдържа АТ и АСР.

DEBS натоварващият модул има малко по-широка специфичност отколкото само пропионата. По-специално, ацетатните стартерни единици се използват и *in vitro*, и *in vivo*, когато PKS съдържаща този натоварващ модул е част от PKS, която е експресирана или в естествения гостоприемник за еритромициново продуциране, *Saccharopolyspora erythraea* (виж например, Cortes, J. et al., Science, vol. 268, pp. 1487-1489 (1995)), или в хетероложен гостоприемник, такъв като *Saccharopolyspora coelicolor* (Kao, C.M. et al., J. Am. Chem. Soc., vol. 116, pp. 11612-11613 (1994); Brown, M.J.B. et al., J. Chem. Soc. Chem. Commun., pp. 1517-1519 (1995)). *In vitro* експерименти, използващи пречистена DEBS1-TE са демонстрирали, че пропионил-CoA и ацетил-CoA са алтернативни субстрати, които ефикасно доставят пропионатни и ацетатни единици, съответно, към натоварващия модул (Wiessmann, K.E.H. et al., Chemistry and Biology, vol. 2, pp. 583-589 (1995); Pieper, R. et al., J. Am. Chem. Soc., vol. 117, pp. 11373-11374 (1995)). Резултатът от конкуренцията между ацетатните и пропионатни стартерни единици е повлиян от съответните вътрешноклетъчни концентрации на пропионил-CoA и ацетил-CoA, преобладаващи в използваната клетка на гостоприемника (виж например, Kao, C.M. et al., Science, vol. 265, pp. 509-512 (1994); Pereda, A. et al.,

Microbiology, vol. 144, pp. 543-553 (1995)). Той зависи също от нивото на експресия на гостоприемниковата PKS. Както е разкрито например в Международна заявка WO 98/01546, публикувана на 15.01.1998, когато рекомбинантна DEBS или друга хибридна PKS, съдържаща DEBS натоваарващия модул е свръхекспресирана в *S. erythraea*, продуктите са обикновено смеси, чиито компоненти се различават само в присъствието или на ацетатна, или пропионатна стартерна единица.

Делеция в рамката на ДНК кодиращата част на кеторедуктазния домен от модул 5 в DEBS е било показано, че води към образуването на еритромицинови аналози 5,6-дидеокси-3-микарозил-5-оксоеритронолид В, 5,6-дидеокси-5-оксоеритронолид В и 5,6-дидеокси-6,6-епокси-5-оксоеритронолид В (Donadio, S. et al., Science, vol. 252, pp. 675-679 (1991)). Подобно, изменението на активно-сайтовите остатъци в еноилредуктазния домен от модул 4 в DEBS, чрез генно инженерство на съответната PKS-кодираща ДНК и нейното въвеждане в *S. erythraea*, е било показано, че води до продуцирането на 6,7-анхидроеритромицин С (Donadio S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 90, pp. 7119-7123 (1993)). Международна заявка WO 93/13663, която е включена тук чрез позоваване в нейната цялост, описва допълнителни типове на DEBS генно манипулиране, които са способни да продуцират изменени поликетиди. Обаче, много такива опити са били докладвани като непродуктивни (Hutchinson C.R. and Fujii, I., Annu. Rev. Microbiol., vol. 49, pp. 201-238, at p. 231 (1995)).

Била е разкрита пълната ДНК последователност за гените от *Streptomyces hygroscopicus*, които кодират модулна Тип I PKS, управляваща биосинтеза на рапамицин, макроциклен имуносупресиращ поликетид (Schwecke, T. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 92, pp. 7839-7843 (1995)). Тази ДНК последователност е била депозирана в базата данни EMBL/Genbank Database, под номер за достъп X86780.

ДНК последователности са били разкрити също за няколко Тип I PKS генни клъстери, които управляват продуцирането на 16-членни макролидни

поликетида, включително тилозиновата PKS от *Streptomyces fradiae* (EP 791 655 A2), нидамициновата PKS от *Streptomyces caelestis* (Kavakas, S. J. et al., J. Bacteriol., vol. 179. pp. 7515-7522 (1998)) и спирамициновата PKS от *Streptomyces ambofaciens* (EP 791 655 A2). Натоварващите модули от тези PKS генни клъстери се различават от натоварващите модули от DEBS и от авермектиновата PKS по това, че те включват домен, подобен на KS домените на удължаващите модули в допълнение към обичайния AT домен и ACP. Допълнителният N-терминален KS-подобен домен е бил назван KSq, защото той се различава във всеки случай от удължаваща KS с притежаването на глутаминов остатък (Q в еднобуквено означение) вместо цистеинов остатък в активния сайт, съществен за β -кетоацил-ACP синтазната активност. Съкращението ATq е използвано тук просто за различаване на AT домените, намерени непосредствено C-терминални на KSq от удължаващите AT; марката няма друго значение.

PKS за определени 14-членни макролиди (особено, олеандомициновата PKS от *Streptomyces antibioticus*) и също, PKS за определени полиетер йонофорни поликетида (особено, предполагаемата монензинова PKS от *Streptomyces cinnamonensis*), подобно притежават натоварващ домен съдържащ KSq домен, ATq домен и ACP.

KSq доменът на тилозиновата PKS и свързаният ATq домен заедно, са отговорни за високо специфичното продуциране на пропионатни стартерни единици. Тоест, ATq е специфичен за натоварването на метилмалонил-CoA, и KSq е отговорна за високоспецифичното декарбоксилиране на ензимно-свързаната метилмалонатна единица до образуване на пропионатна единица. Тази пропионатна единица е присъединена към ACP домена на натоварващият модул и подходящо разположена, за да бъде прехвърлена към KS на удължаващия модул 1 за инициране на верижно удължаване. По подобен начин, ATq и съседната KSq на спирамициновата и нидамицинова PKS са отговорни за специфичното натоварване на малонатни единици и за тяхното последващо

специфично декарбоксилиране до осигуряване на ацетатни стартерни единици за поликетидното верижно удължаване.

Вторият клас от PKS, обозначаван Тип II, включва синтазите за ароматни съединения. PKS от Тип II съдържат единична група ферментативни активности за верижно удължаване, и те са повторно използвани като подходящи в успешни цикли (Bibb, M.J. et al., EMBO J., vol. 8, pp. 2727-2736 (1989); Sherman, D.H. et al., EMBO J., vol. 8, pp. 2717-2725 (1989); Fernandez-Moreno, M.A. et al., J. Biol. Chem., vol. 267, pp. 19278-19290 (1992)). "Удължаващите" единици за Тип II PKS, обикновено са ацетатни единици. Присъствието на специфични циклази диктува предпочитаните пътища за циклизация на цялата верига в ароматен продукт (Hutchinson, C.R. and Fujii, I., Annu. Rev. Microbiol., vol. 49, pp. 201-238 (1995)).

Минималният брой домени, изискван за поликетидното верижно удължаване на Тип II PKS, когато е експресирана в *S. coelicolor* гостоприемникова клетка, е бил дефиниран както например в Международна заявка WO 95/08548, като съдържащ следните три полипептида, които са продукти на *actI* гени: (1) KS; (2) полипептид наречен CLF, с край-към-край аминокиселинна последователност подобно на KS, но в който същественият активно-сайтов остатък на KS, цистеиновият остатък, е заместен или с глутаминов остатък или, в случая на PKS за споров пигмент, такъв като *whiE* генния продукт (Chater, K.F. and Davis, N.K., Mol. Microbiol., vol. 4, pp. 1679-1691 (1990)), с остатък на глутамова киселина; и (3) ACP.

Получени са били хибридни поликетиди чрез въвеждането на клонове съдържащи ДНК кодиращи за една Тип II PKS в друг щам, съдържащ различен Тип II PKS генен клъстер. Например, ДНК получена от генния клъстер за актинорходин, синьо-пигментиран поликетид от *S. coelicolor*, е бил въведен в антрахинонов поликетид-продуциращ щам на *Streptomyces galileus* (Bartel, P.L. et al., J. Bacteriol., vol. 172, pp. 4816-4826 (1990)).

В допълнение, Международна заявка WO 95/08548 описва

производството на хибридни поликетиди чрез заместване на актинорходинови PKS гени с хетероложна ДНК от други Тип II PKS генни клъстери. Международна заявка WO 95/08548 също описва конструкцията на щам от *S. coelicolor*, който по същество е лишен от нативния генен клъстер за актинорходин, и използването в този щам на плазмиден вектор pRM5, получен от вектора SCP2* с малък брой копия, изолиран от *S. coelicolor* (Bibb, M.J. and Hopwood, D.A., J. Gen. Microbiol., vol. 126, p. 427 (1981)) и в който хетероложна PKS-кодираща ДНК може да бъде експресирана под контрола на разклоняваща се *actI/actIII* промоторна област от актинорходиновия генен клъстер (Fernandez-Moreno, M.A. et al., J. Biol. Chem., vol. 267, pp. 19278-19290 (1992)). Плазмидът pRM5 съдържа също ДНК от актинорходиновия биосинтетичен генен клъстер кодиращ гена за специфичен активаторен протеин, ActII-orf4. ActII-orf4 протеинът се изисква за транскрипцията на гените, разположени под контрола на *actI/actII* функциониращия в две направления промотор и активира генното експресиране по време на прехода от растеж към стационарна фаза във вегетативния мицелиум (Hallam, S.E. et al., Gene, vol. 74, pp. 305-320 (1988)).

Тип II клъстерите в *Streptomyces* е известно да се активират посредством насочено-специфични активаторни гени (Narva, K.E. and Feitelson, J.S., J. Bacteriol., vol. 172, pp. 326-333 (1990); Stutzman-Engwall, K.J. et al., J. Bacteriol., vol. 174, pp. 144-154 (1992); Fernandez-Moreno, M.A. et al., Cell, vol. 66, pp. 769-780 (1991); Takano, E. et al., Mol. Microbiol., vol. 6, pp. 2797-2804 (1992); Takano, E. et al., Mol. Microbiol., vol. 7, pp. 837-845 (1992)). DnrI генният продукт допълва мутация в *actII-orf4* гена от *S. coelicolor*, като се подразбира, че DnrI и ActII-orf4 протеините действат на подобни мишени. Описан е бил ген (*srmR*) (EP 524 832 A2), който е изолиран близо до Тип I PKS генния клъстер за макролидния поликетид спирамицин. Този ген специфично активира продуцирането на макролидния антибиотик спирамицин, но други примери не са били намерени на такъв ген. Също, никакви хомолози на ActII-orf4/DnrI/RedD фамилията от активатори, които

действат на Тип I PKS гените, не са били описани.

Международна заявка WO 98/01571, публикувана на 15.01.1998; Международна заявка WO 98/01546, публикувана на 15.01.1998; Международна заявка WO 99/35156, публикувана на 15.07.1999; и WO 99/35157, публикувана на 15.07.1999, описват конструкцията на хибридни PKS генни съвкупности и използването на такива съвкупности за осигуряване на разнообразие от поликетиди, полезни като изходни вещества за получаването на съединенията от настоящото изобретение. Например, Международна заявка WO 98/01546, публикувана на 15.01.1998, описва в общи термини продуцирането на хибридна PKS генна съвкупност съдържаща натоварващ модул и поне един удължаващ модул. PKS генни модули могат да бъдат третирани като строителни блокове за конструкцията на ензимни системи, и така за нови еритромицинови продукти от желани типове. Най-общо това включва скъсването и асемблирането на модули и мулти-модулни групираня. Логичните места за създаване и разкъсване на вътремодулните връзки са в свързващите региони между модулите. Обаче, може да бъде предпочитано да се правят скъсвания и връзки всъщност в домените (т.е. ензимно-кодиращите участъци), близко до техните краища. ДНК е много силно запазена тук измежду всички модулни PKS, и това може да помогне в конструирането на хибриди, които могат да бъдат презаписани. Това може също да помогне в поддържане отстоянието на активните сайтове на кодираните ензими, което може да бъде важно. Например, Международна заявка WO 98/01571, публикувана на 15.01.1998, описва продуцирането на хибриден ген чрез заместване на *ery* натоварващия модул с *avg* натоварващ модул, в който *ery* модулът заедно с малко количество от следващия KS домен е отстранен. Началото на KS домена (добре разделен от активния сайт) е много добре запазено и следователно осигурява подходящо място за снаждане като алтернатива на свързващия регион между натоварващият домен и началото на KS домена. Изрязаният *ery* модул след това е заместен с *avg* натоварващ модул.

Фактически, когато се замества натоварващ модул, може да бъде желано да се замести не само натоварващия модул домени (най-общо АТ и АСР), но също КS при началото на следващия удължаващ модул. Обичайно, изрязаният натоварващ модул би предоставил пропионатен starter, и заместването е предназначено да осигури един или повече различни starterи. Пропионатът наистина може да се поддържа в КS на удължаващия модул от пропионатно депо в гостоприемниковата клетка, водещо до разреждане на желаните продукти. Това в голяма степен може да бъде предотвратено чрез заместване с удължен натоварващ модул, който включва целия или повечето от КS домена. Снаждащото място може да бъде в крайния регион на КS гена, рано в следващия АТ ген или в свързващата област между тях.

Могат да бъдат конструирани различни типове от хибридни PKS генни съвкупности, за осигуряване на съответно разнообразие от нови поликетиди, полезни като изходни вещества в настоящото изобретение. Например, Международна заявка WO 98/01546, публикувана на 15.01.1998, описва конструирането на хибридна PKS генна съвкупност, съдържаща широко-специфичен натоварващ модул (виж също Marsden, A.F.A. et al., Science, vol. 279, pp. 199-202 (1998)). По-специално, Международна заявка WO 98/01546, публикувана на 15.01.1998, описва имплантирането на широко-специфичен *avf* натоварващ модул на първия мултиензимен компонент на DEBS вместо нормалния натоварващ модул. Международна заявка WO 98/01571, публикувана на 15.01.1998, описва определени нови поликетиди, които могат да бъдат получени като се използва тази хибридна PKS генна съвкупност.

Патентна заявка WO 98/01546, публикувана на 15.01.1998, допълнително описва конструирането на хибридна PKS генна съвкупност чрез имплантиране на натоварващия модул за рапамициновата PKS на първия мултиензимен компонент на DEBS вместо нормалния натоварващ модул. Натоварващият модул на рапамициновата PKS се различава от

натоварващите модули на DEBS и авермектиновата PKS в това, че той съдържа CoA лигазен домен, един еноилредуктазен ("ER") домен и ACP. Подходящи органични киселини включително природната стартерна единица 3,4-дихидроксициклохексан карбоксилна киселина може да бъде активирана *in situ* на PKS натоварващия домен, с или без редукция посредством ER домена пренесен към ACP за вътрешномолекулно натоварване на KS от удължаващ модул 1.

Международна заявка WO 98/01571, публикувана на 15.01.1998, посочва, че е възможно да се определи специфичността на природния натоварващ модул за неприродни стартерни единици и да се използва натоварващ модул с намалена специфичност за създаване на нови поликетиди. Така Международна заявка WO 98/01571, публикувана на 15.01.1998, описва неочакваната способност на *ery* натоварващия модул да включва неприродни карбоксилни киселини и техни производни за получаване на нови еритромицини в еритромицин-продуциращи щамове, съдържащи само DEBS гени.

Биха могли да бъдат направени промени в рамките на продукт поликетид чрез заместване на удължаващ модул с един, който дава кетидна единица с различно окислително състояние и/или с различна стереохимия. Най-общо е било прието, че стереохимията на метиловите групи в поликетидната верига се определя от AT. Фактически, тази стереохимия е свойство на други домени на PKS и така е отворена за променяне само чрез заместване на тези домени, индивидуално или чрез модулно заместване. Метиловите и други заместители могат да бъдат добавени или отстранени чрез AT доменово заместване или общо модулно заместване.

Възможно е да се комбинира техниката на заместване на удължаващ модул с техниката на заместване на натоварващ модул или използването на намалената субстратна специфичност на *ery* натоварващия модул за продуциране на широк обсег нови еритромицини. Международна заявка WO 98/01571, публикувана на 15.01.1998, описва използването на такива

техники за производство на нови еритромицини в не-трансформирани организми. Международна заявка WO 98/01571, публикувана на 15.01.1998, също описва генни съвкупности, вектори съдържащи такива генни съвкупности и трансформантни организми, които могат да ги експресират до продуциране на нови еритромицини.

Международна заявка WO 00/00500, публикувана на 06.01.2000, посочва, че би могло да се конструира хибридна PKS генна съвкупност чрез заместване на генетичния материал кодиращ природната стартерна единица с гени, кодиращи за желана стартерна единица. Тази техника може да бъде използвана за получаване на 14-членни макролиди с желаната стартерна единица, докато се минимизира образуването на странични продукти, съдържащи различна стартерна единица. По-специално. Международна заявка WO 00/00500, публикувана на 06.01.2000, разкрива метод за синтезиране на нови 14-членни поликетиди имащи съществено изключително ацетатна стартерна единица чрез осигуряване на PKS мултиензимен инкорпориращ натоварващ модул с формата KSq-ATq-ACP, който специфично осигурява желаната ацетатна стартерна единица. Този метод може да съдържа осигуряването на нуклеинова киселина, кодираща PKS мултиензима и въвеждаща го в организъм, където той може да бъде експресирани. В допълнение, могат да бъдат разкрити допълнителни методи в WO 00/00618, публикувана на 06.01.2000, която е включена тук чрез препратка.

В натоварващия модул от типа KSq-ATq-ACP, домените или части от тях могат да бъдат получени от същите или от различни източници, и могат да съдържат или природни, или инженерно получени домени. Например, ATq доменът може да бъде заместен с AT домен, получен от всеки удължаващ модул от Тип I PKS, имащ специфичност за натоварването на малонатни единици, толкова дълъг, колкото KSq доменът е избрано да има съответстваща специфичност към малонатни единици. Особено подходящи за тази цел са компонентите на PKS за биосинтеза на еритромицин,

метилмицин, олеандомицин, тилозин, спирамицин, мидекамицин и нидамицин, за всички от които генът и модулната организация са известни поне частично. Особено подходящи източници на гените, кодиращи натоварващ модул от типа KSq-ATq-ACP, са натоварващите модули на олеандомицин, спирамицин, нидамицин, метилмицин и монензин, които са специфични за натоварване на малонатни единици, които в последствие са декарбоксиларани до ацетатни стартерни единици.

Алтернативно, Международна заявка WO 00/00500, публикувана на 06.01.2000г. посочва, че KSq доменът в натоварващ модул от типа KSq-ATq-ACP може да бъде заместен с CLF полипептид от Тип II PKS. CLF, в допълнение към всички други активности, които той може да притежава, е аналог на KSq домена и може да действа като декарбоксилаза по отношение на свързани малонатни единици.

Натоварващият модул от типа KSq-ATq-ACP може да бъде свързан към хибридна PKS, продуцирана например както в Международни заявки WO 98/01546, публикувана на 15.01.1998 и WO 98/01571, публикувана на 15.01.1998. Особено е полезно да се свърже такъв натоварващ модул към генни съвкупности, кодиращи хибридни PKS, които продуцират нови производни на 14-членни макролиди.

Както е описано например в Международна заявка WO 98/01546, публикувана на 15.01.1998, производството на нови поликетиди за използване като изходни вещества в настоящото изобретение, може също да включва използването на трансформантни организми, които са способни на модифициране на първоначалните продукти, напр. чрез провеждане на всички или някои от биосинтетичните модификации, нормални в производството на еритромицини. Може да бъде осъществено използване на мутантни организми, в които някои от нормалните пътища са блокирани, напр. до получаването на продукти без една или повече "природни" хидрокси групи или захарни групи. Виж например Международна заявка WO 91/16334 или Weber et al., J. Bacteriol., vol. 164, pp. 425-433 (1985) които и

двете са включени тук чрез позоваване в тяхната цялост. Алтернативно, може да бъде осъществено използване на организми, в които някои от нормалните пътища са свръхекспресирани за преодоляване на потенциални ограничаващи скоростта етапи в производството на желаня продукт. Виж например Международна заявка WO 97/06266, която е включена тук чрез позоваване в нейната цялост.

Международна заявка WO 98/01571, публикувана на 15.01.1998; Международна заявка WO 98/01546, публикувана на 15.01.1998; Международна заявка WO 99/35156, публикувана на 15.07.1999; WO 99/35157 и Международна заявка WO 00/00500, публикувана на 06.01.2000, описват множество нови еритромицинови аналози, получаващи се посредством предишните гледни точки. Тези заявки също описват методи за получаването на такива нови поликетиди. В най-простия метод, не-природни стартерни единици (за предпочитане, но не ограничени до карбокси-киселинните аналози на не-природните стартерни единици) се въвеждат към нетрансформирани организми, които са способни да произвеждат еритромицини. Един предпочитан подход включва въвеждането на стартерна единица във ферментационен бульон на еритромицин-продуциращ организъм. Този подход е по-ефективен за трансформирани организми, способни да продуцират еритромицини. Алтернативно, аналозите на стартерните единици могат да бъдат въведени за получаване на не-трансформирани или трансформирани еритромицин-продуциращи организми, например, фракционирани или не-фракционирани разкъсано-клетъчни препарати.

В друг метод, един или повече сегменти от ДНК кодираща индивидуални модули или домени в хетероложна Тип I PKS ("донорна" PKS) могат да бъдат използвани за заместване на ДНК, кодираща индивидуални модули или домени респективно, в DEBS гените на еритромицин-продуциращ организъм. Натоварващи модули и удължаващи модули извлечени от природни и не-природни PKS са подходящи за тази

"донорна" PKS. Особено подходящи за тази цел са компоненти от Типа I PKS за биосинтеза на еритромицин, рапамицин, авермектин, тетроназин, олеандомицин, монензин, амфотерицин и рифамицин, за които генната и модулна организация е позната чрез анализ на генна последователност, поне частично. Особено благоприятни примери за натоварващите модули от донорната PKS са натоварващи модули, показващи намалена специфичност, например натоварващият модул на авермектин-продуцираща PKS на *Streptomyces avermitilis*; натоварващи модули притежаващи необичайна специфичност, например натоварващите модули на рапамицин-, FK506- и аскомицин-продуциращите PKS, които всички естествено акцептират получена по шикиматния път стартерна единица; или натоварващи модули, които предпочитано дават полипептиди с желана стартерна единица, такава като ацетат, например натоварващи модули от типа KSq-ATq-ACP. Неочаквано, когато са били култивирани при подходящи условия, както нетрансформирани, така и променените с генно инженерство еритромицин-продуциращи организми е било намерено, че продуцират не-природни еритромицини и, когато е подходящо, за продуктите е намерено да претърпяват същия процесинг, както природния еритромицин.

Допълнителен метод изисква въвеждането на плазмид съдържащ "донорна" PKS ДНК в клетката на гостоприемника. Клетката на гостоприемника може просто да подслонява плазмида, или плазмидът може да се интегрира в генома на клетката. Плазмид с *int* последователност ще се интегрира в специфичен присъединителен сайт (*att*) на хромозома на гостоприемника. Така Международна заявка WO 98/01571, публикувана на 15.01.1998, описва интегрирането на такъв плазмид в DEBS гените на хромозом на еритромицин-продуциращия щам чрез хомоложна рекомбинация, до създаване на хибридна PKS. Предпочитано изпълнение е, когато донорната PKS ДНК включва сегмент, кодиращ натоварващ модул по такъв начин, че този натоварващ модул става свързан към DEBS гените на

хромозома. Такава хибридна PKS продуцира значими и нови еритромицинови продукти, когато са култивирани при подходящи условия както са описани например с Международна заявка WO 98/01571, публикувана на 15.01.1998. За илюстриране, когато DEBS натоварващ модул е заместен с *avr* натоварващия модул, новите еритромицинови продукти съдържат стартерна единица, обичайна за онези използвани от авермектиновата PKS.

Международна заявка WO 98/01571, публикувана на 15.01.1998, описва неочакваното и изненадващо откритие, че транскрипцията на всеки от хибридните еритромицинови гени може да бъде специфично и значително увеличена, когато хибридните гени са поставени под контрола на промотор за Тип II PKS ген свързан към специфичен активаторен ген за този промотор. Такива специфични увеличения в добива на значим еритромицинов продукт също са видни за природната еритромицинова PKS поставена под контрола на Тип II PKS промотор и активаторен ген.

В едно изпълнение, желаните гени присъстващи на SCP2*-извлечен плазмид са поставени под контрола на функциониращия в две направления *acti* промотор получен от актинорходиновия биосинтетичен генен клъстер на *S. coelicolor*. В това изпълнение, векторът съдържа също структурният ген кодиращ специфичния активаторен протеин ActII-orf4. Рекомбинантният плазмид е въведен в *S. erythraea* при условия, при които или въведените PKS гени, или PKS гените, вече присъстващи в гостоприемниковия щам, са експресирани под контрола на *acti* промотора. Такива щамове продуцират желаният еритромицинов продукт и активаторният ген изисква само присъствието на специфичния промотор, за да се усили ефикасността на транскрипцията от промотора.

Рекомбинантните щамове могат да продуцират нива на еритромицинов продукт повече от 10 пъти от тези, продуцирани когато същите PKS гени са под контрола на природния промотор. Специфичният еритромицинов продукт също е продуциран по-скоро в преждевременно

развита отглеждана култура, отколкото само по време на прехода от растеж към стационарна фаза. Така когато изменената с генно инженерство клетка е *S. erythraea*, активаторът и промоторът са получени от генен клъстер на актинорходинова PKS и *act/act//orf4*-регулацията *ery* PKS генен клъстер е разположен в хромозома, следващ сайт-специфичното интегриране на плазмиден вектор с малък брой копия, култивирането на клетките при подходящи условия може да продуцира повече от десет пъти количеството на 14-членен макролиден продукт, продуциран от щам за сравнение, не под такъв хетероложен контрол. Когато в такава изменена с генно инженерство клетка PKS гените под този хетероложен контрол са хибридни Тип I PKS гени чиято конструкция е описана тук, може да бъде получен повече от десеткратен хибриден поликетиден продукт, в сравнение със същите хибридни Тип I PKS гени, не под такъв контрол. Специфично, когато хибридният Тип I PKS генен клъстер е DEBS, в който *ery* натоварващият модул е бил заместен с *avr* натоварващ модул, е намерено десеткратно увеличение в общите количества от нови 14-членни макролиди, продуцирани от изменените с генно инженерство клетки, когато са култивирани при подходящи условия, както са описани в Международна заявка WO 98/01571, публикувана на 15.01.1998.

Подходящи и предпочитани средства за отглеждане на нетрансформирани и изменени с генно инженерство еритромицин-продуциращи клетки и подходящи и предпочитани средства за изолирането, идентифицирането и практическата полезност на новите еритромицини са описани по-пълно например в Международна заявка WO 98/01571, публикувана на 15.01.1998.

Нетрансформирани или трансформирани организми, полезни в методите, описани по-горе и годни да произвеждат еритромицини включват, но не са ограничени до, *Saccharopolyspora* видове, *Streptomyces griseoplanus*, *Nocardia* sp., *Micromonospora* sp., *Arthobacter* sp., и *S. antibioticus*, но като се изключва *S. coelicolor*. Особено подходящи в това

отношение са нетрансформирани и трансформирани щамове на *S. erythraea*, например NRRL 2338, 18643, 21484. Предпочитани трансформирани щамове са тези, в които еритромициновият натоварващ модул е бил заместен с натоварващия модул от произвеждащия авермектин *S. avermitilis*, или произвеждащия рапамицин *S. hygrosopicus*.

Предпочитаният метод за производство на изходните съединения за настоящото изобретение изисква ферментацията на подходящия организъм в присъствието на подходящата карбоксилна киселина с формулата $R^{17}CO_2H$, където R^{17} е, както е дефиниран в претенция 1. Карбоксилната киселина е добавена към ферментационната среда или по време на инокулирането, или на интервали по време на ферментацията. Производството на поликетиди, които могат да бъдат полезни в получаването на съединенията от това изобретение може да бъде проследявано чрез вземане на проби от ферментацията, екстрахиране с органичен разтворител и следене появяването на изходните съединения с хроматография, такава като високоефективна течна хроматография. Инкубирането се продължава докато добива на изходното съединение се максимизира, най-общо за период от 4 до 10 дни. Предпочитано ниво на всяко добавяне на карбоксилната киселина или нейното производно, е между 0.05 и 4.0 g/L. Най-добрите добиви на изходните съединения се получават обикновено чрез градиентно добавяне на киселина или производно към ферментацията, например чрез ежедневно добавяне в продължение на период от няколко дни. Използваната среда за ферментацията може да бъде обичайна комплексна среда, съдържаща усвоими източници на въглерод, азот и следи от елементи.

Ще бъде разбрано, че методите за получаване на изходните вещества, както са описани в Международна заявка WO 98/01571, публикувана на 15.01.1998; Международна заявка WO 98/01546, публикувана на 15.01.1998; Международна заявка WO 99/35156, публикувана на 15.07.1999; WO 99/35157 и Международна заявка WO

00/00500, публикувана на 06.01.2000, не са ограничени до специфичните детайли на примерите в тези заявки.

Получаването на съединенията от настоящото изобретение е илюстрирано в Схеми 1 до 20 по-долу.

Схема 1

Схема 1 описва общия синтез на съединения с формула 1, където X е $-C(=N-OR^8)-$ или $-CH(NR^8R^9)-$. Изходните съединения с формула 2 могат да бъдат получени от 13-метил еритромицин А чрез множество от синтезни пътища при използване на обичайни методи известни на специалистите в областта. Обработването на съединения с формула 2 с $R^8O \cdot NH_2HCl$ в присъствието на основа, такава като триетиламин или пиридин може да даде съединения с формула 3. Редукция на съединения с формула 3, в които R^8 е H, с редуциращ агент или чрез каталитично хидрогениране може да предостави амини с формула 4, които могат да бъдат превърнати в съединения с формула 5 чрез редуktivно алкилиране или директно алкилиране.

Схема 1

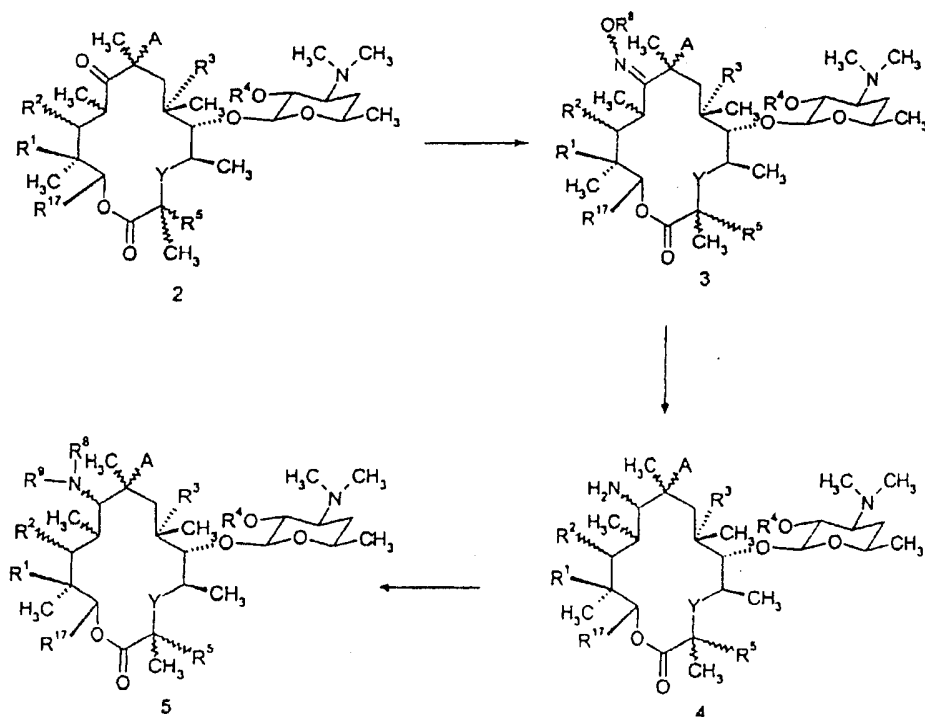


Схема 2

Схема 2 описва синтеза на съединения с формула 1, в която X е NR^9HR^8 . Изходните съединения с формула 6 могат да бъдат получени съгласно Схема 1. Съединения с формула 6 могат да бъдат превърнати в тези с формула 8 през съединения с формула 7 посредством Бекманово прегрупиране, както е описано от Yamamoto et al. (виж В.М. Trost, Comprehensive Organic Transformations, vol. 4, pp. 763-794 (оттук нататък "Trost"); Yamamoto et al., J. Amer. Chem. Soc., p. 7368 (1981) (оттук нататък "Yamamoto 1981")). Съединения с формула 8, в която R^8 е водород могат да бъдат получени чрез следващите процедури, по същество същите като тези от Yamamoto et al., Tetrahedron Letters, vol. 24, p. 4711 (1983) (оттук нататък "Yamamoto 1983"). Съединения с формула 8 могат да претърпят редуктивно алкилиране или директно алкилиране до получаване на тези с формула 9.

СХЕМА 2

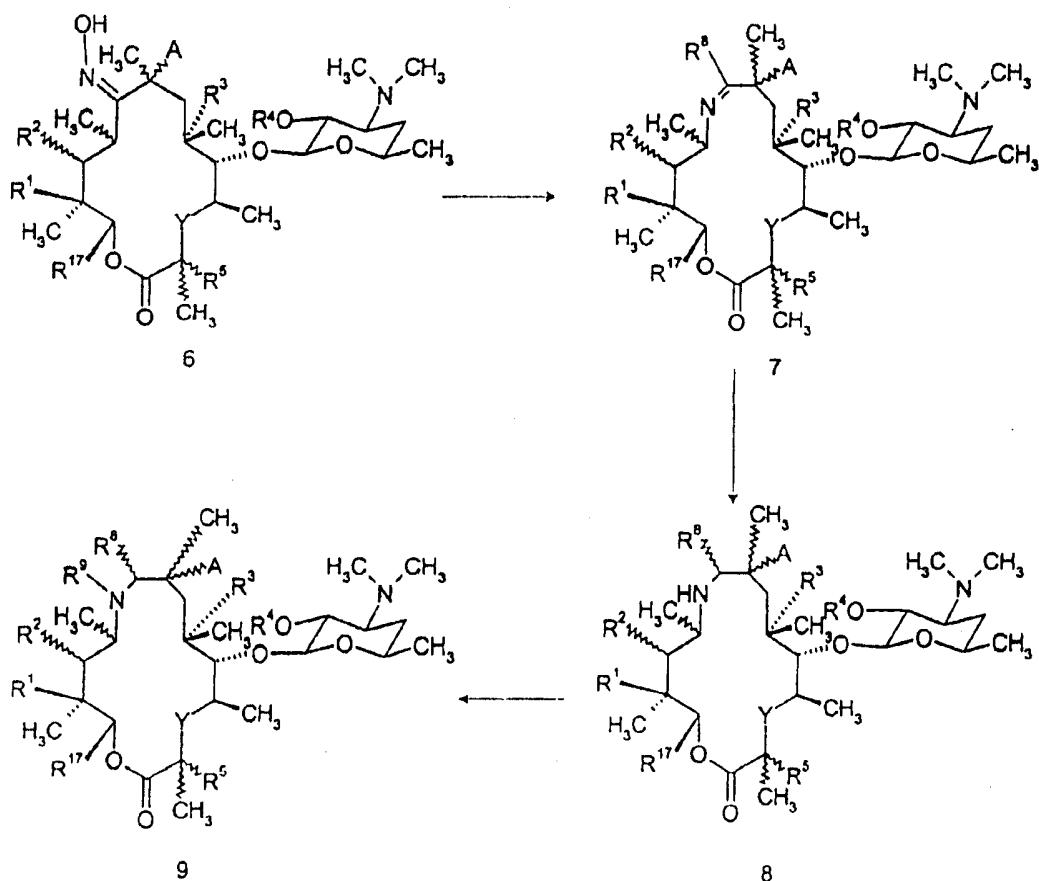


Схема 4

Схема 4 описва синтеза на съединения с формула 1, в която X е $-NR^9CH_2-$. Изходното съединение с формула 14 може да бъде получено от 13-метил еритромицин А съгласно Схема 1. Превръщането на съединенията с формула 14 в тези с формула 17 може да бъде направено чрез следващите процедури, по същество същите като тези, описани от S. Djokic et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, pp. 1881-1890. (1986), и M. Bright et al., J. antibiotics, vol. 41, p. 1029 (1998). Съединенията с формула 15 могат да бъдат получени от тези с формула 14 посредством Бекманово прегрупиране. Редукция на съединението с формула 15 може да предостави това с формула 16, което може да претърпи редуктивно алкилиране или директно алкилиране до получаването на съединенията с формула 17. Съединения с формула 18 могат да бъдат получени от тези с формула 17 чрез множество от синтезни маршрути, като се използват обичайни методи известни на специалистите в областта.

211:01

Схема 4

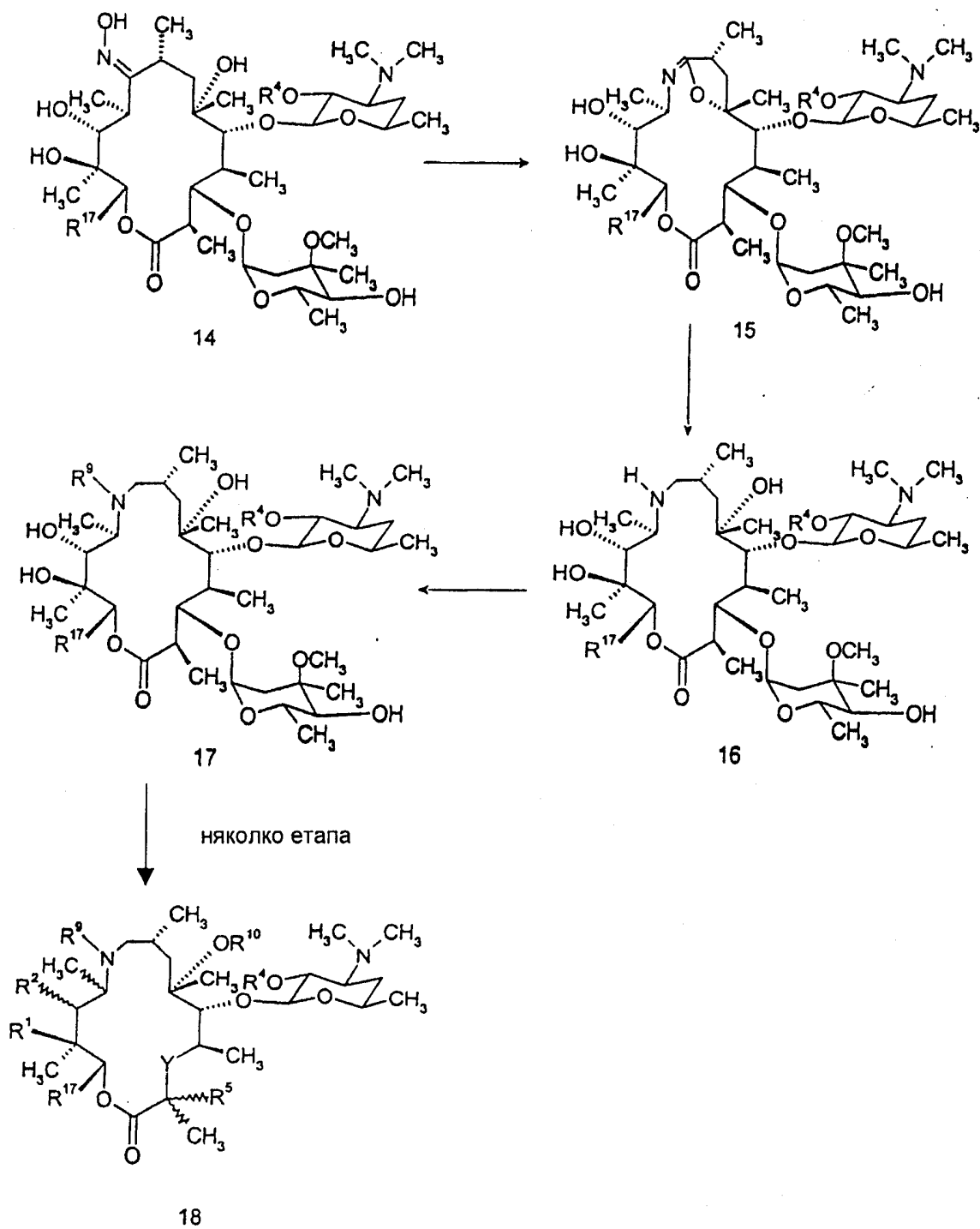


Схема 5

Схема 5 описва друг синтез на съединения с формула 1, в която X е $-NR^9H_2-$. Изходните съединения с формула 19, в която R^{10} не е водород могат да бъдат получени от 13-метил еритромицин А съгласно Схема 8 както е описано по-долу. Превръщането на съединения с формула 19 в тези с формула 22 може да бъде постигнато чрез следващите процедури, по същество същите като тези, описани от A. Dennis et al., Bioorganic & Med. Chem. Lett., pp. 2427-2432 (1998), и S.T. Waddell et al., Bioorganic & Med. Chem. Lett., pp. 1321-1326 (1998). Съединения с формула 19 могат да претърпят Бекманово прегрупиране до получаването на тези с формула 20, които могат да бъдат редуцирани до получаването на съединенията с формула 21. Редуктивно алкилиране или директно алкилиране могат да създадат съединенията с формула 22. Съединенията с формула 18 могат да бъдат получени от тези с формула 22 чрез множество от синтезни маршрути, като се използват обичайни методи известни на специалистите в областта.

Схема 5

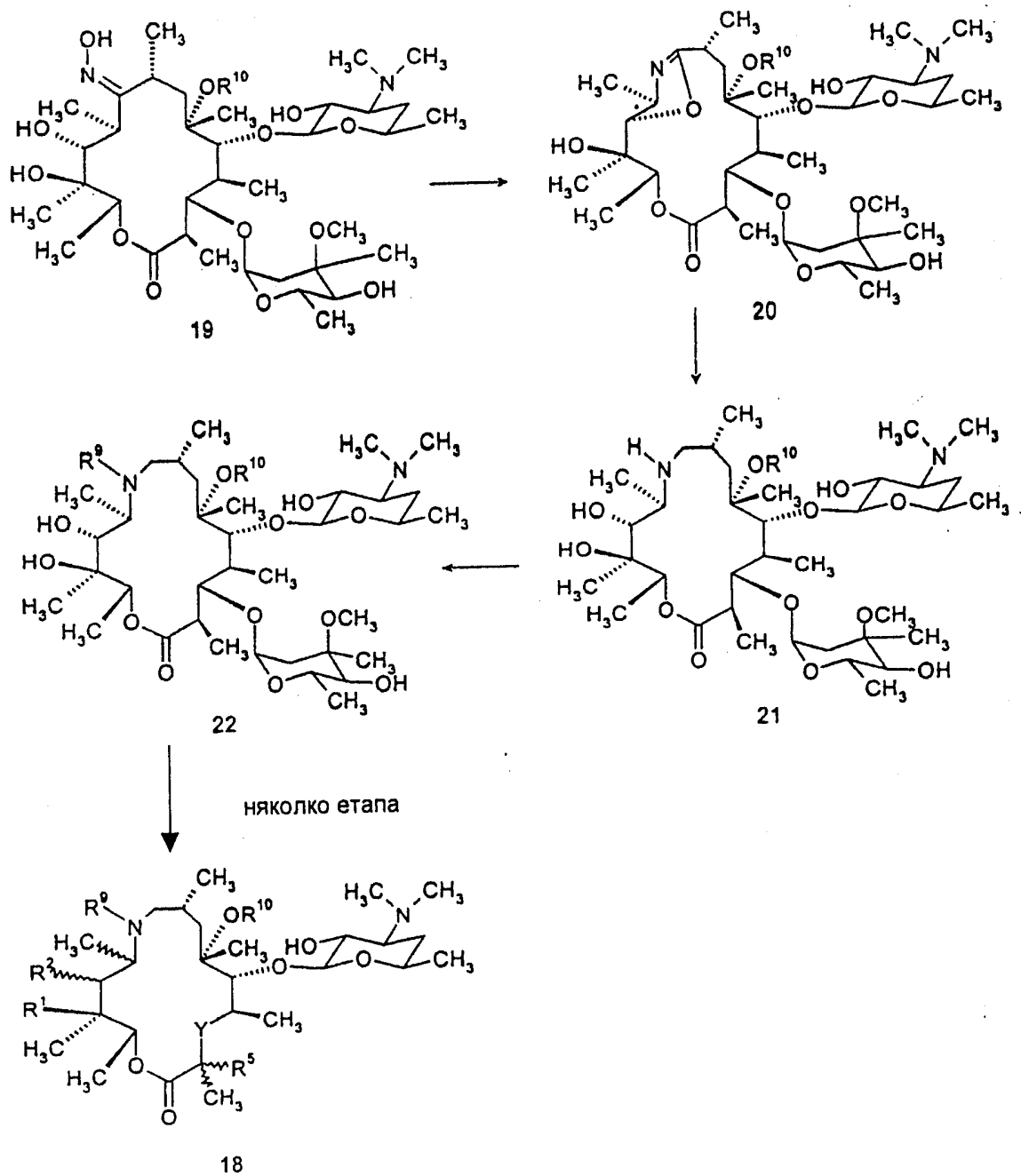


Схема 6

Схема 6 описва синтеза на съединения с формула 1, в която X е $-\text{CH}_2\text{NR}^9-$. Изходното съединение с формула 23 може да бъде получено от 13-метил еритромицин А съгласно Схема 1 или чрез иницирирана с основа епимеризация на оксима с формула 14 (виж Wilkening, pp. 1287-1292). Превръщането на съединенията с формула 23 в тези с формула 27 може да бъде осъществено чрез следващите процедури, по същество същите като тези, описани от Wilkening, pp. 1287-1292. Бекманово прегрупиране на съединенията с формула 23 може да предостави смес на съединенията с формули 24 и 25, и двете могат да бъдат редуцирани до получаване на съединенията с формула 26 чрез каталитично хидрогениране или чрез използване на редуциращ агент. Редуктивно алкилиране или директно алкилиране на съединенията с формула 26 води до тези с формула 27, които могат да бъдат превърнати в съединенията с формула 28 чрез множество от синтезни маршрути, като се използват обичайни методи известни на специалистите в областта.

Схема 6

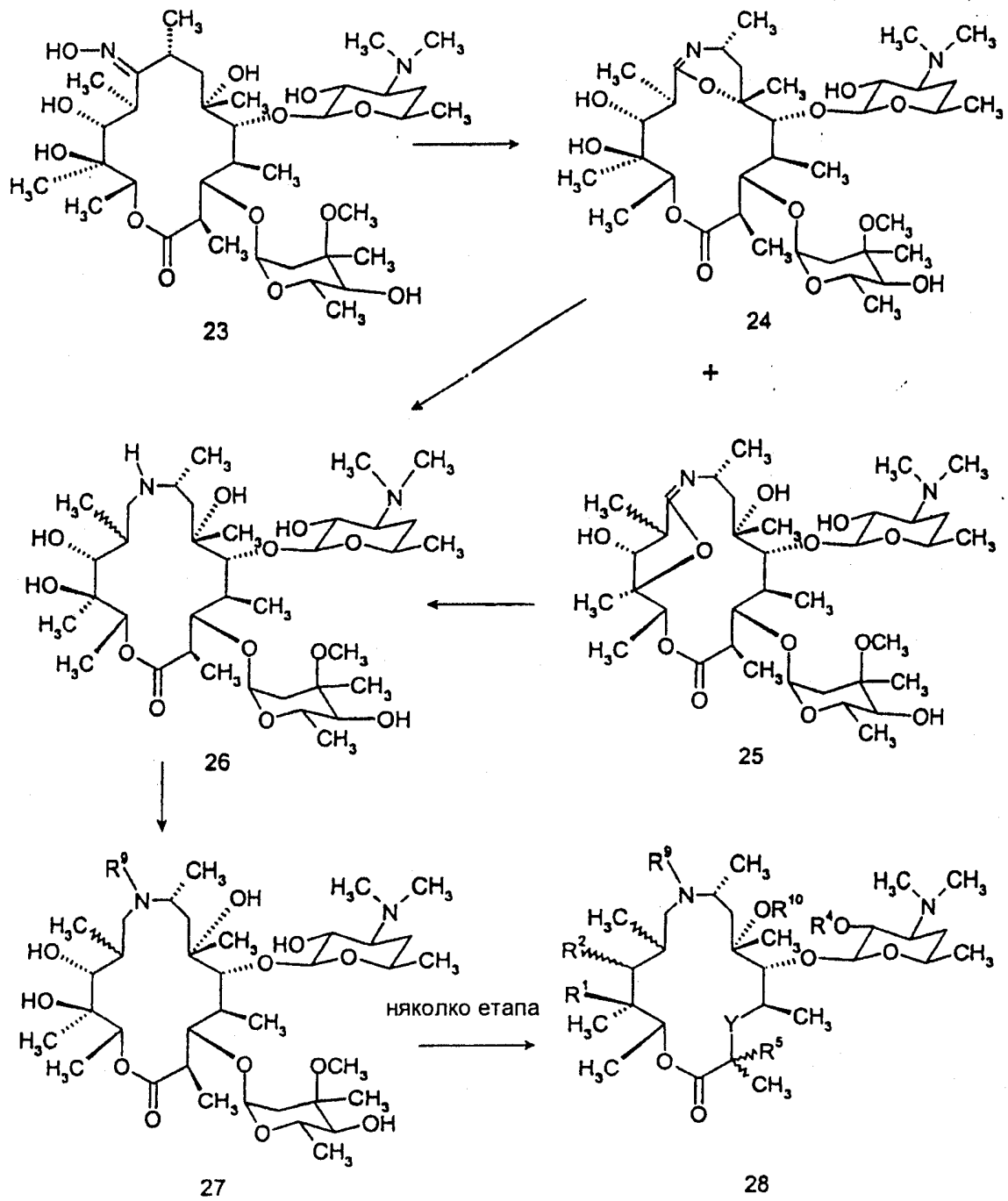


Схема 7

Схема 7 описва друг синтез на съединения с формула 1, в която X е $-\text{CH}_2\text{NR}^9-$. Изходните съединения с формула 29, в която R^{10} не е водород могат да бъдат получени от 13-метил еритромицин А съгласно Схема 8 както е описано по-долу, или чрез иницирирана с основа епимеризация на оксими с формула 19, в която R^{10} не е водород (виж Wilkening, pp. 1287-1292). Превръщането на съединения с формула 29 в тези с формула 33 може да бъде осъществено чрез следващите процедури, по същество същите като тези, описани от Wilkening, pp. 1287-1292. Бекманово прегрупиране на съединения с формула 29 може да предостави смес на съединенията с формули 30 и 31, които и двете могат да бъдат редуцирани до получаване на съединенията с формула 32 чрез каталитично хидрогениране или чрез използване на редуциращ агент. Редуктивно алкилиране или директно алкилиране на съединенията с формула 32 води до тези с формула 33, които могат да бъдат превърнати в съединенията с формула 28 чрез множество от синтезни маршрути, като се използват обичайни методи известни на специалистите в областта.

Схема 7

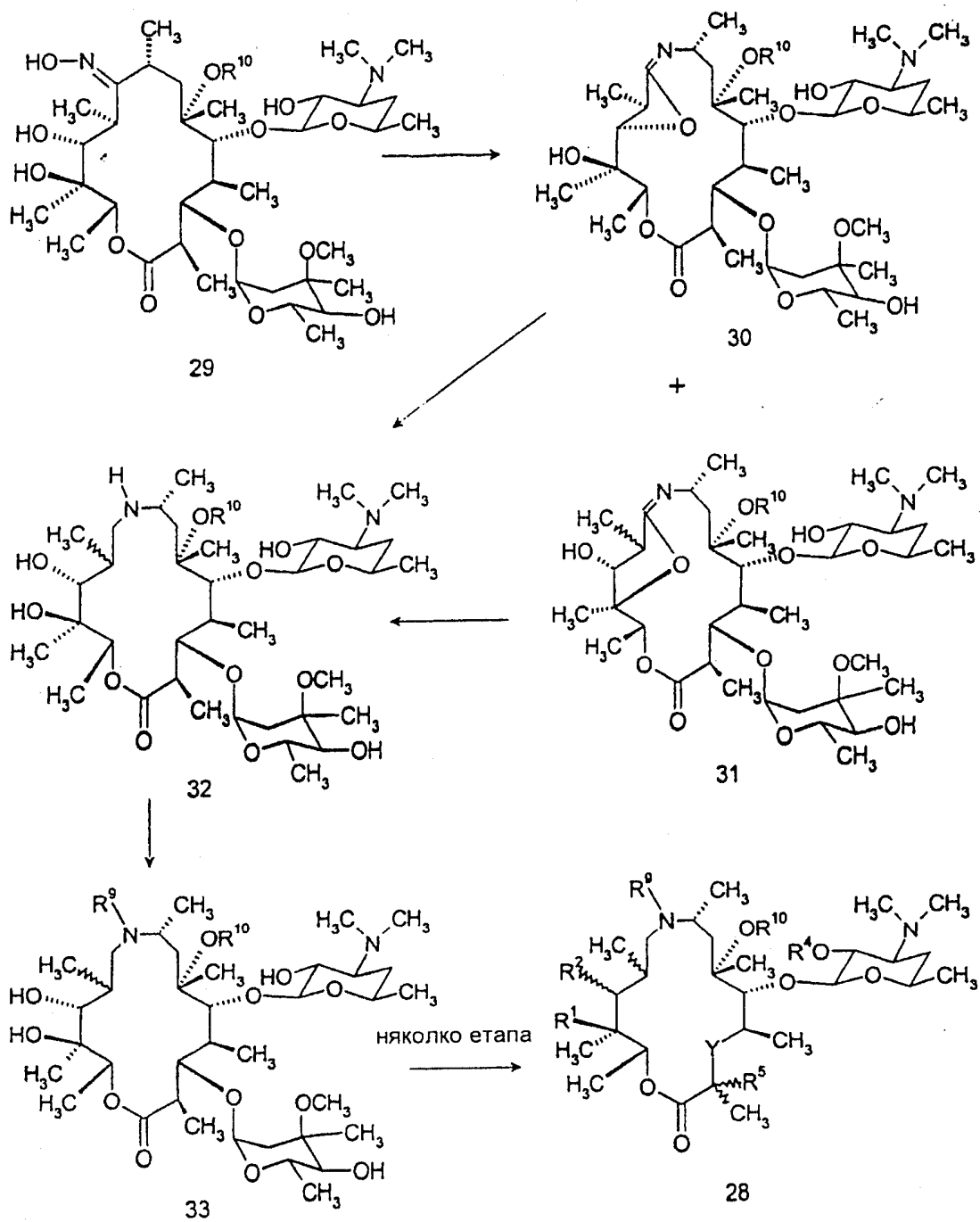


Схема 8

Схема 8 очертава синтеза на съединения с формула 1. Изходното съединение, оксимът с формула 14, може да бъде получен от 13-метил еритромицин А съгласно Схема 1. Превръщането на съединенията с формула 14 в тези с формула 37 може да бъде осъществено чрез следващите процедури, по същество същите като тези докладвани от Y. Watanabe et al., J. antibiotics, pp. 1163-1167 (1993). 9-Оксимният хидроксил, 2' хидроксил и 4" хидроксил на съединенията с формула 14 могат да бъдат защитени чрез използването на методите, обобщени в T.W. Greene and P.G.M Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2d Ed., John Wiley & Sons, pp. 10-142 (1992) (оттук нататък "Greene and Wuts"), до получаване на съединения с формула 34, в която P¹, P² и P³ представляват еднаквите или различни защитни групи. Предпочитаните защитни групи са силилови етери, такива като триметилсилилов етер, или естери, такива като ацетат или бензоат. Алкилирането на 6-хидроксила на съединенията с формула 34 може да създаде тези с формула 35, които могат да бъдат превърнати в съединения с формула 36 посредством отстраняване на защитата като се следват методите, обобщени в Greene and Wuts, pp. 10-142. Деоксимирането на съединенията с формула 36 може да предостави тези с формула 37. Съединения с формула 1 могат да бъдат получени от съединенията с формула 37 чрез множество от синтезни маршрути, като се използват обичайни методи известни на специалистите в областта.

Схема 8

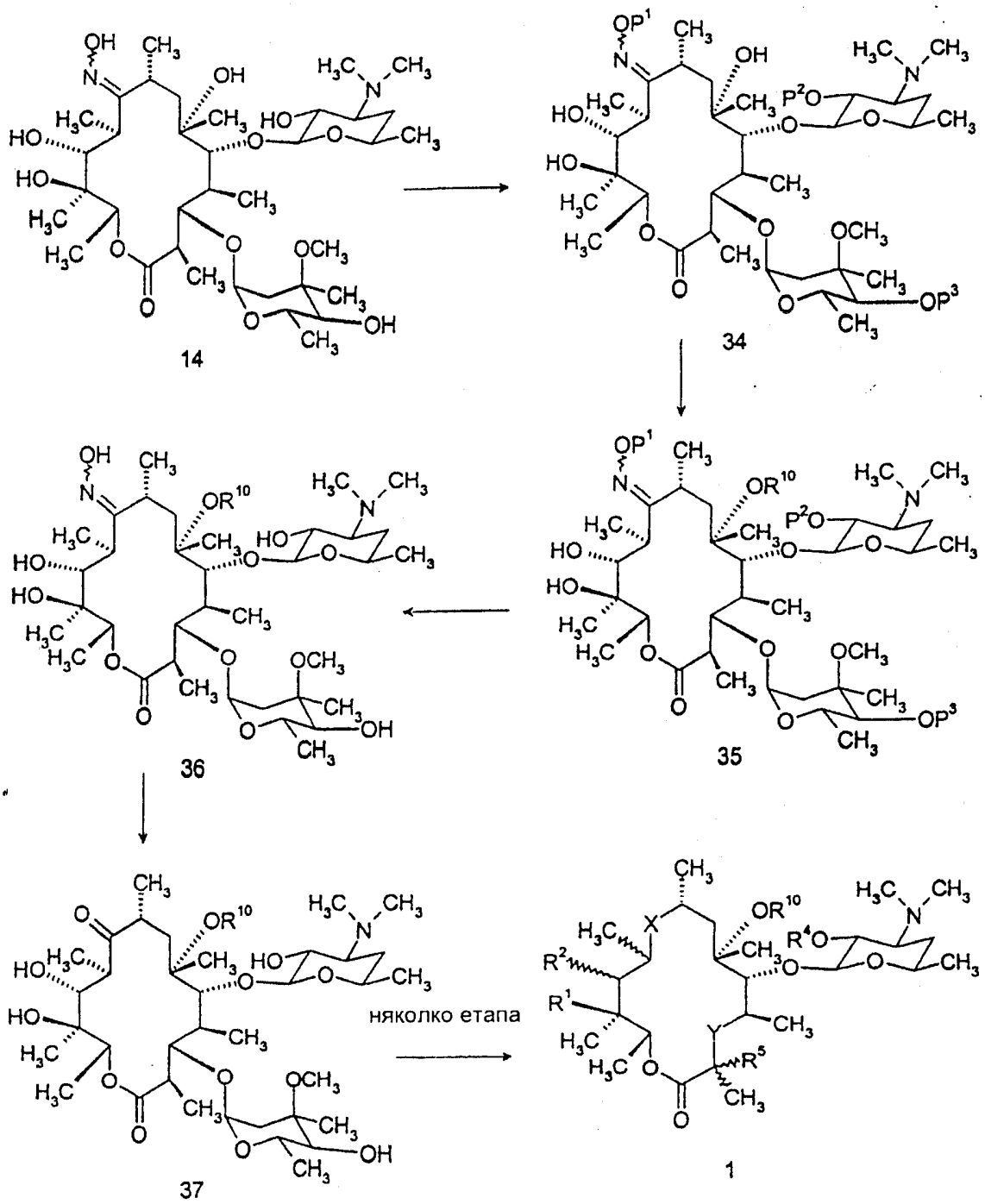


Схема 9

Схема 9 описва синтеза на съединения с формула 1, в която Y е СН(О-4"-О-ацилирана кладиноза), както е показано във формула 39. Изходните съединения с формула 38 могат да бъдат получени от 13-метил еритромицин А чрез множество от методи, известни на специалистите в областта. Ацилирането на съединенията с формула 38 може да бъде проведено до получаване на съединенията с формула 39 като се използват обичайни методи, известни на специалистите в областта. Реакциите на ацилиране могат да изискват защитата на други хидроксилни групи. Това може да бъде осъществено със защита като силилов етер, естер, смесен карбонат или всяка от множество хидроксилни защитни групи, добре известни на специалистите в областта.

СХЕМА 9

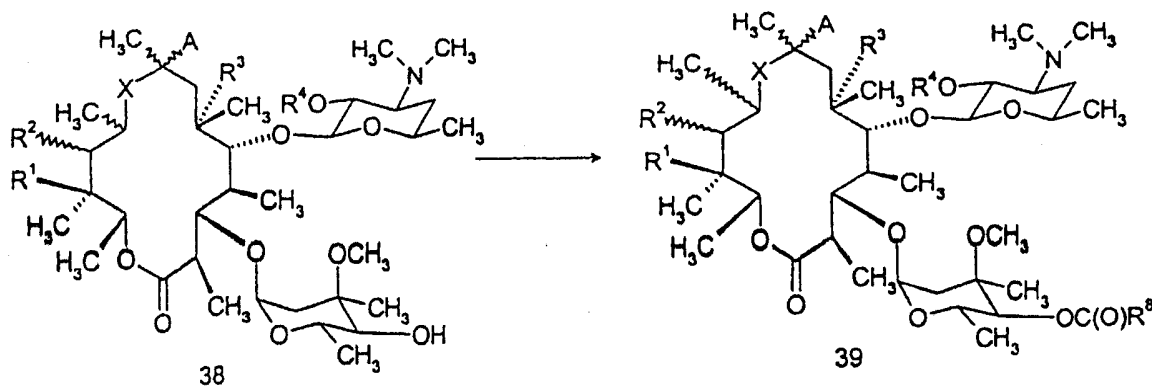
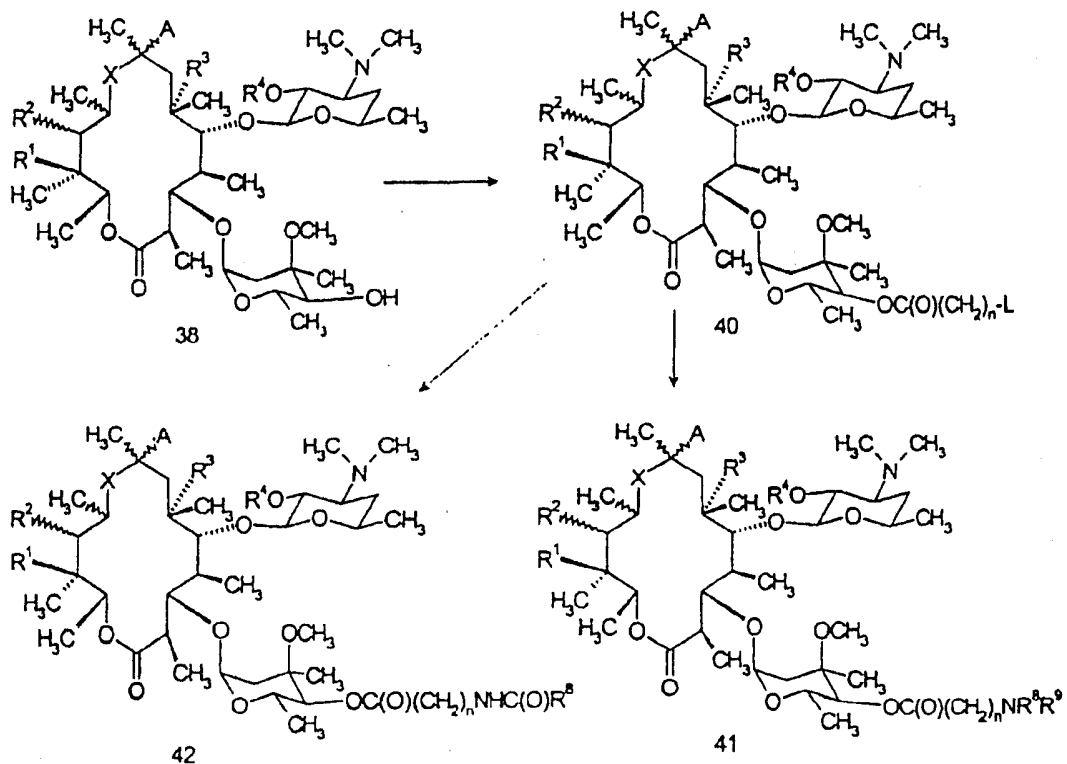


Схема 10

Схема 10 описва друг синтез на съединения с формула 1, в която Y е СН(О-4"-О-ацилирана кладиноза), както е показано във формули 41 и 42. Изходните съединения с формула 38 могат да бъдат получени от 13-метил еритромицин А чрез множество от методи, известни на специалистите в областта. Ацилирането на съединенията с формула 38 може да бъде проведено до получаване на съединенията с формула 40, в която L представлява отцепваща се група, такава като мезил, тозил или халоген, като се използват обичайни методи, известни на специалистите в областта. Реакциите на ацилиране могат да изискват защитата на други хидроксилни групи. Това може да бъде осъществено със защита като силилов етер, естер, смесен карбонат или всяка от множество от хидроксилни защитни групи, добре известни на специалистите в областта. Съединения с формула 40 могат да претърпят нуклеофилно заместване до получаване на съединенията с формули 41 и 42 чрез използване на методи, добре известни на специалистите в областта.

СХЕМА 10



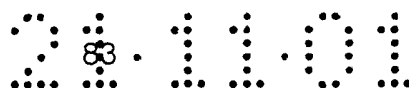


Схема 11

Схема 11 описва синтеза на съединения с формула 1, в която Y е СН(О-4"-О-карбаматна кладиноза), както е показано във формули 44, 45 и 46. Изходните съединения с формула 38 могат да бъдат получени от 13-метил еритромицин А чрез множество от методи, известни на специалистите в областта. Обработването на съединенията с формула 38 с карбонилдиимидазол и основа може да предостави съединения с формула 43. Тази реакция може да направи необходима защитата на други хидроксилни групи. Това може да бъде осъществено със защита като силилов етер, естер, смесен карбонат или всяка от множество от хидроксилни защитни групи, добре известни на специалистите в областта. Съединения с формула 43 могат да бъдат превърнати в тези с формули 44 и 45 чрез използване на методи, добре известни на специалистите в областта. Редуктивно алкилиране или директно алкилиране на съединения с формула 45 може да предостави тези с формула 46.

СХЕМА 11

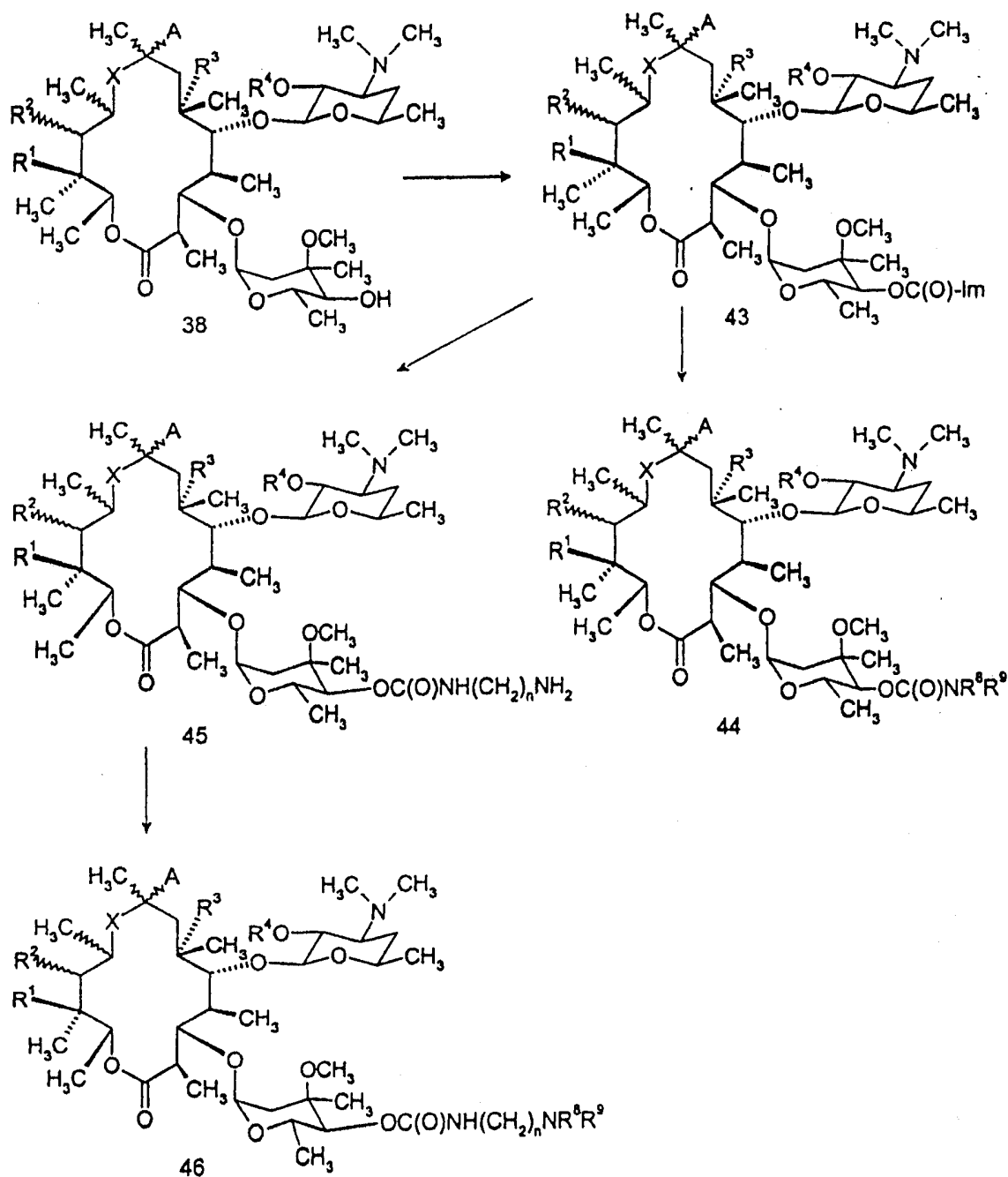


Схема 12

Схема 12 описва синтеза на съединения с формула 1, в която Y е СН(4"-заместена-3"-дезметокси кладиноза), както е показано във формула 49. Изходните съединения с формула 38 могат да бъдат получени от 13-метил еритромицин А чрез множество от методи, известни на

специалистите в областта. Окисляването на съединения с формула 38, като се използват методи, добре известни на специалистите в областта може да предостави съединения с формула 47 (виж Yang et al., *J. Org. Chem.*, vol. 61, pp. 5149-5152 (1996) (оттук нататък "Yang")). Тази окислителна реакция може да направи необходима защитата на други хидроксилни групи. Това може да бъде осъществено със защита като силилов етер, естер, смесен карбонат или всяка от множество от хидроксилни защитни групи, добре известни на специалистите в областта. 3-метокси групата може да бъде отстранена чрез следващите процедури, по същество същите като тези, описани от Yang, pp. 5149-5152, до получаване на съединения с формула 48. Съединения с формула 48 могат да бъдат превърнати в тези с формула 49, в която R^{12} и R^{13} са, както са дефинирани преди, чрез използване на методи, добре известни на специалистите в областта.

СХЕМА 12

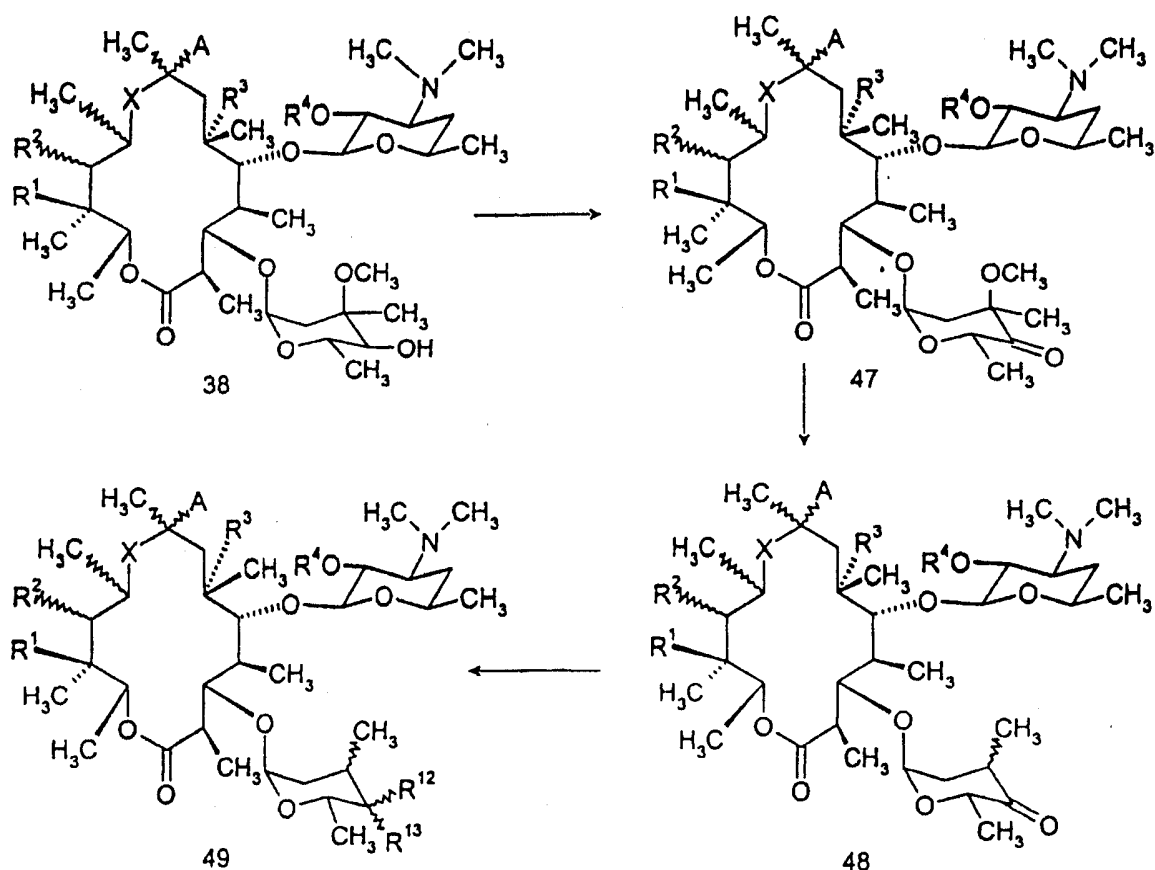
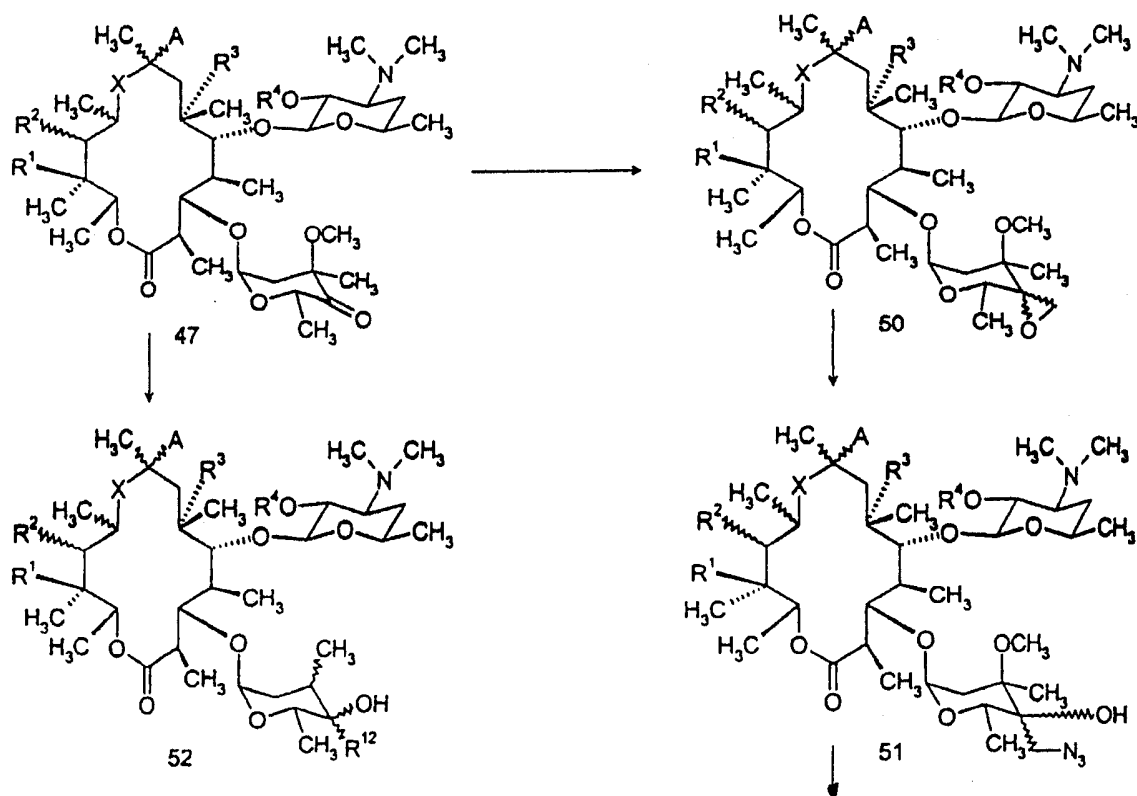


Схема 13

Схема 13 описва синтеза на съединения с формула 1, в която Y е CH(4"-заместена кладиноза), както е показано във формули 54 и 55. Изходните съединения с формула 47 са достъпни от Схема 12. Съединения с формула 47 могат да бъдат превърнати в тези с формула 52 чрез използване на методи, добре известни на специалистите в областта. Епоксиди с формула 50 могат да бъдат образувани чрез обработване на съединения с формула 47 със серните илиди диметилкxосулфониев метилid и диметилсулфониев метилid, обобщени в J. March, Advanced Organic Chemistry, 4th Ed., John Wiley and Sons, pp. 974-975 (1992). Съединения с формула 51 могат да бъдат превърнати в тези с формула 53 чрез реакция на епоксидно отваряне с азиден реагент, такъв като натриев азид. Редукция на съединения с формула 51 може да предостави съединения с формула 53, които могат да бъдат превърнати в тези с формули 54 и 55 чрез използване на методи, добре известни на специалистите в областта.

СХЕМА 13



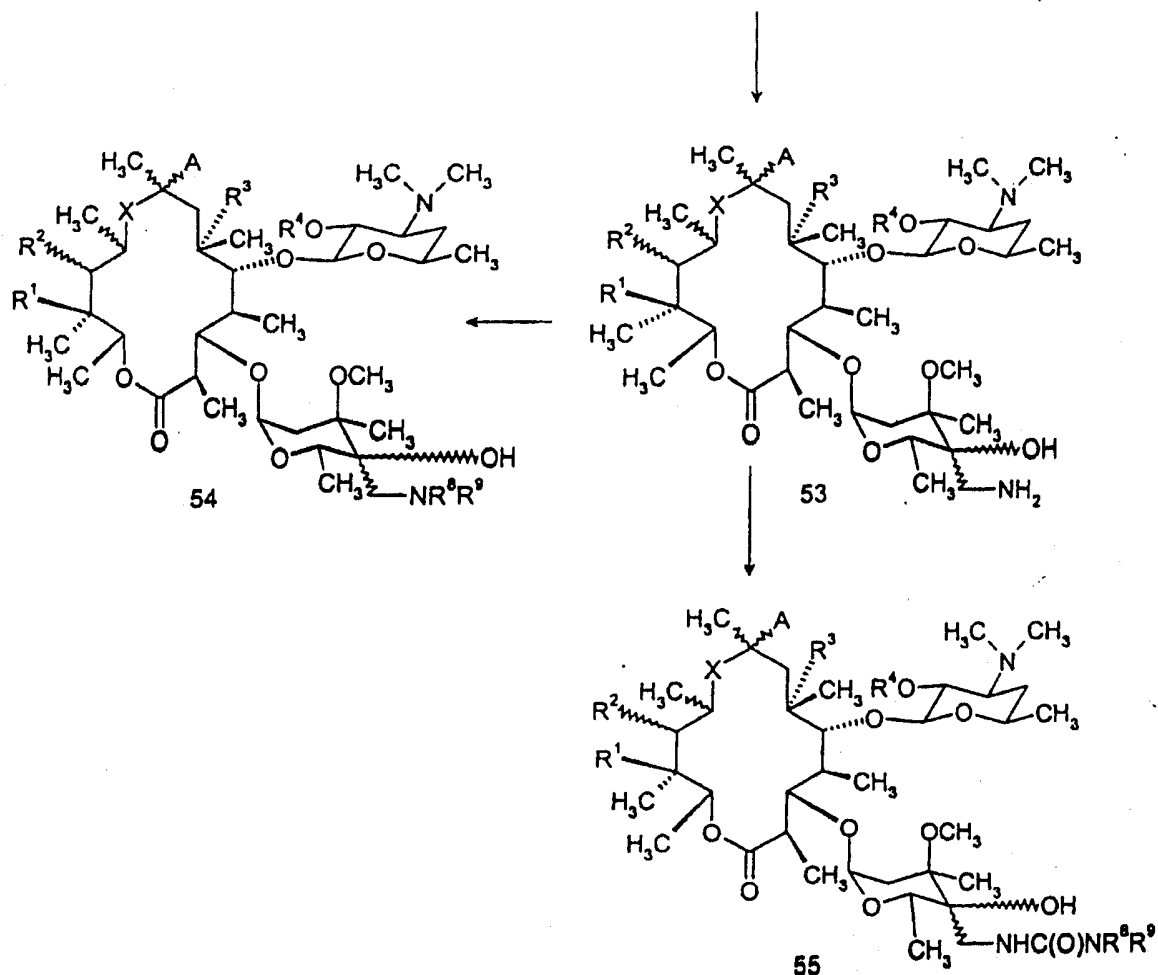


Схема 14

Схема 14 описва друг синтез на съединения с формула 1, в която Y е CH(4"-заместена кладиноза), както е показано във формули 57 и 58. Изходните съединения с формула 50 са достъпни от Схема 13. Съединения с формула 50 могат да бъдат превърнати в тези с формула 56 посредством реакция на епоксидно отваряне с $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, където n е число, вариращо от 0 до 10. Редуктивно алкилиране или директно алкилиране на съединения с формула 56 може да предостави тези с формула 57 чрез използване на методи, добре известни на специалистите в областта. Съединения с формула 50 могат да бъдат превърнати в тези с формула 58 посредством реакция на епоксидно отваряне с $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, чрез използване на

методи, добре известни на специалистите в областта.

СХЕМА 14

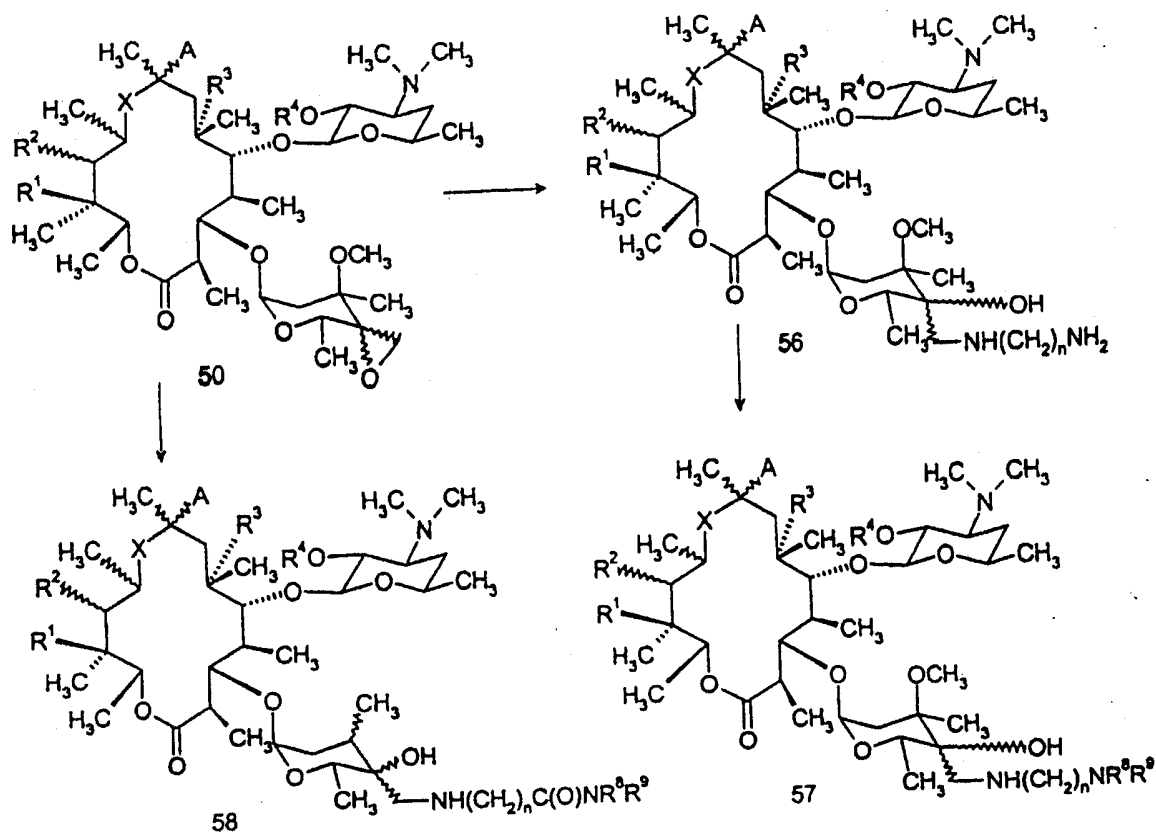
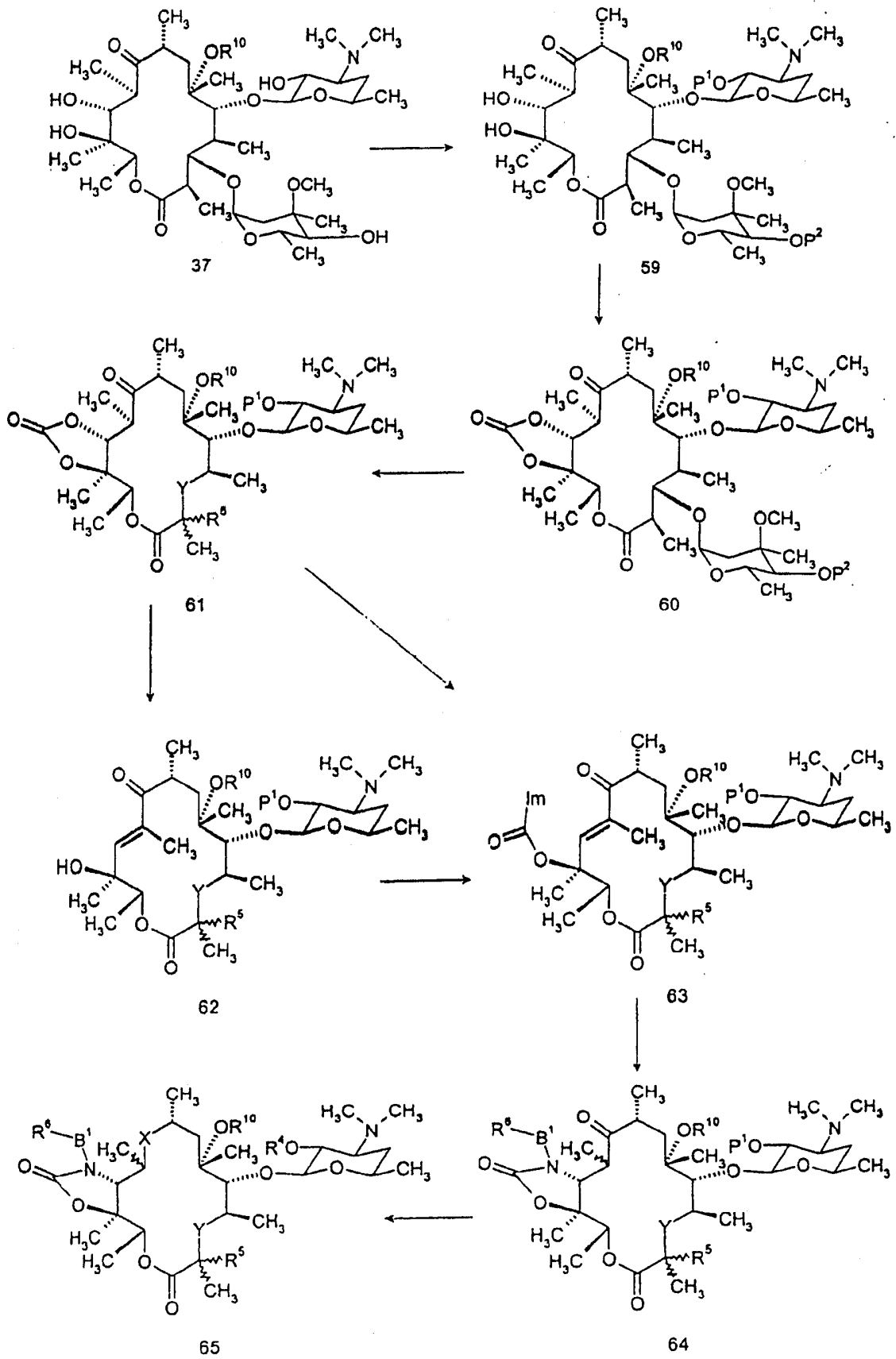


Схема 15

Схема 15 излага синтеза на съединения с формула 1, в която R^1 и R^2 заедно образуват цикличен карбамат или карбазат, както е показано във формула 65, и синтеза на съединения с формула 1A, в която R^1 е H или $-C(O)$ -имидазоллил и R^3 е OR^{10} , както е показано във формули 62 и 63, респективно. Изходните съединения с формула 37 могат да бъдат получени от 13-метил еритромицин А съгласно Схема 8. Превръщането на съединения с формула 37 в тези с формула 64 може да бъде постигнато чрез следващите процедури, по същество същите като тези, описани в WO 99/35157. 2' хидроксилът и 4'' хидроксилът на съединенията с формула 37 могат да бъдат защитени чрез използването на методите обобщени в Greene and Wuts, pp. 10-142, до получаването на съединения с формула 59, в която P^1 и P^2 представляват еднакви или различни защитни групи.

Предпочитаните защитни групи са силилови етери, такива като триметилсилилов етер, или естери, такива като ацетат или бензоат. 11,12-цикличната карбонизация на съединенията с формула 59 може да бъде осъществена до получаване на съединения с формула 60 чрез използване на множество методи, включително DBU и карбонилдиимидазол или трихлороацетил изоцианат. Съединения с формула 60 могат да бъдат превърнати в тези с формула 61 чрез множество от синтезни маршрути, като се използват обичайни методи, известни на специалистите в областта. Съединения с формула 61 могат да претърпят бета-елиминирание в присъствието на основа, такава като DBU или триетиламин. Взаимодействие на съединения с формула 62 с карбонилдиимидазол и основа, такава като DBU или метален хидрид може да предостави съединения с формула 63. Съединения с формула 61 могат да бъдат превърнати директно в съединения с формула 63 чрез обработване с основа и карбонилдиимидазол. Добавянето на съединения с формула 63 с $R^6B^1NH_2$, където R^6 и B^1 са, както са дефинирани преди, чрез следващите процедури, по същество същите като тези, докладвани в Agouridas et al., J. Med. Chem., vol. 41, pp. 4080-4100 (1998) (оттук нататък "Agouridas"); W.W. Baker et al., J. Org. Chem., pp. 2340-2345 (1988); или G. Griesgraber et al., J. antibiotics, vol. 49, pp. 465-77 (1996), може да даде съединения с формула 64. Защитната група на 2'-хидроксила на съединенията с формула 64, може да бъде отстранена като се използват обичайни методи, известни на специалистите в областта. Допълнително обичайно химично манипулиране на 2' хидроксила на съединенията с формула 64 може да даде съединения с формула 65.

Схема 15



киселина могат да създадат съединения с формула 70, които могат да претърпят редуктивно алкилиране или директно алкилиране до получаване на съединения с формула 71. Обработването на съединенията с формула 71 с основа, последвано от халогениращ агент или подходящ електрофил като се използват процедурите, описани в WO 99/21865, публикуван на 06.05.1999, могат да създадат съединения с формула 72. Примери за подходящи основи включват натриев хидрид, калиев хидрид, DBU, литиев или натриев или калиев диизопропиламид, или калиев или натриев хидроксид. Примери за подходящ халогениращ агент включват 1-(хлорометил)-4-флуоро-1,4-дiazонибицикло(2.2.2)октан бис(тетрафлуороборат) и $(ArSO_2)_2N$ -халоген, в която Ar е C₆-C₁₀ арил.

Схема 17

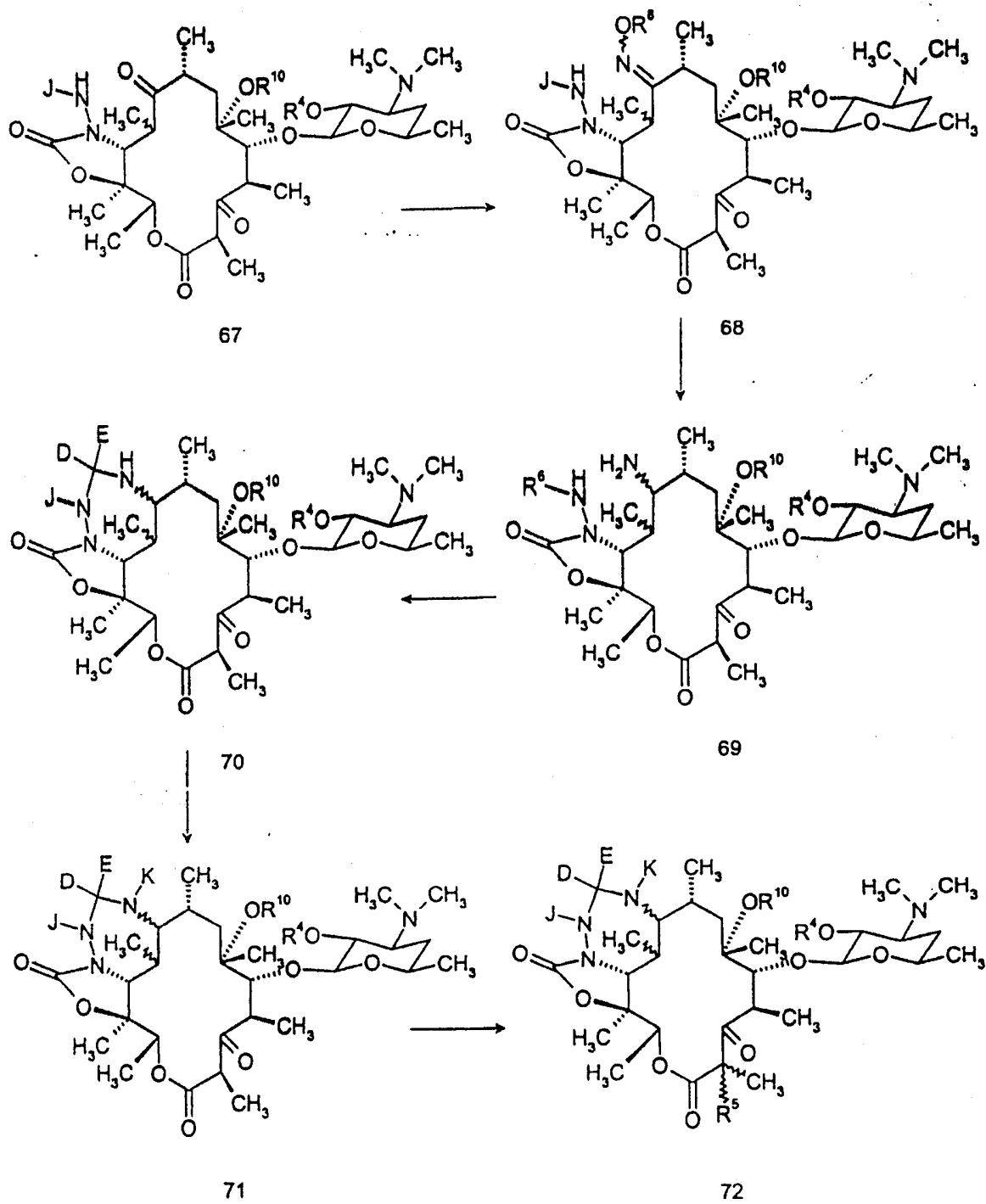


Схема 18

Схема 18 излага синтеза на съединения с формула 1, в която R^1 и R^2 заедно с X образуват два допълнителни пръстена, както е показано във формули 75, 77 и 78. Изходните съединения с формула 73 могат да бъдат получени съгласно Схема 17. Обработването на съединенията с формула 73 с тозилхлорид или мезилхлорид и основа, такава като триетиламин, пиридин или DBU може да предостави съединения с формула 74. Обработването на съединенията с формула 74 с основа, последвано от халогениращ агент или подходящ електрофил могат да създадат съединения с формула 75. Примери за подходящи основи включват натриев хидрид, калиев хидрид, DBU, литиев или натриев или калиев диизопропиламид, или калиев или натриев хидроксид. Примери за подходящ халогениращ агент включват 1-(хлорометил)-4-флуоро-1,4-дiazонибицикло(2.2.2)октан бис(тетрафлуороборат) и $(ArSO_2)_2N$ -халоген, в която Ar е C_6-C_{10} арил. Взаимодействие на съединения с формула 73 с $C(D)(E)(O)$, в която D и E са, както са дефинирани преди, в присъствието на киселина като мравчена киселина или оцетна киселина, може да предостави съединения с формула 76. Съединения с формула 76 могат да бъдат превърнати в тези с формула 77, по начин подобен на превръщането на съединения с формула 74 в тези с формула 75. Редукция на съединения с формула 77 в тези с формула 78 може да бъде проведено чрез използване на редуциращ агент, например трифенилфосфин или чрез каталитично хидрогениране със следващите процедури, по същество същите като тези, описани в WO 99/21865.

Схема 18

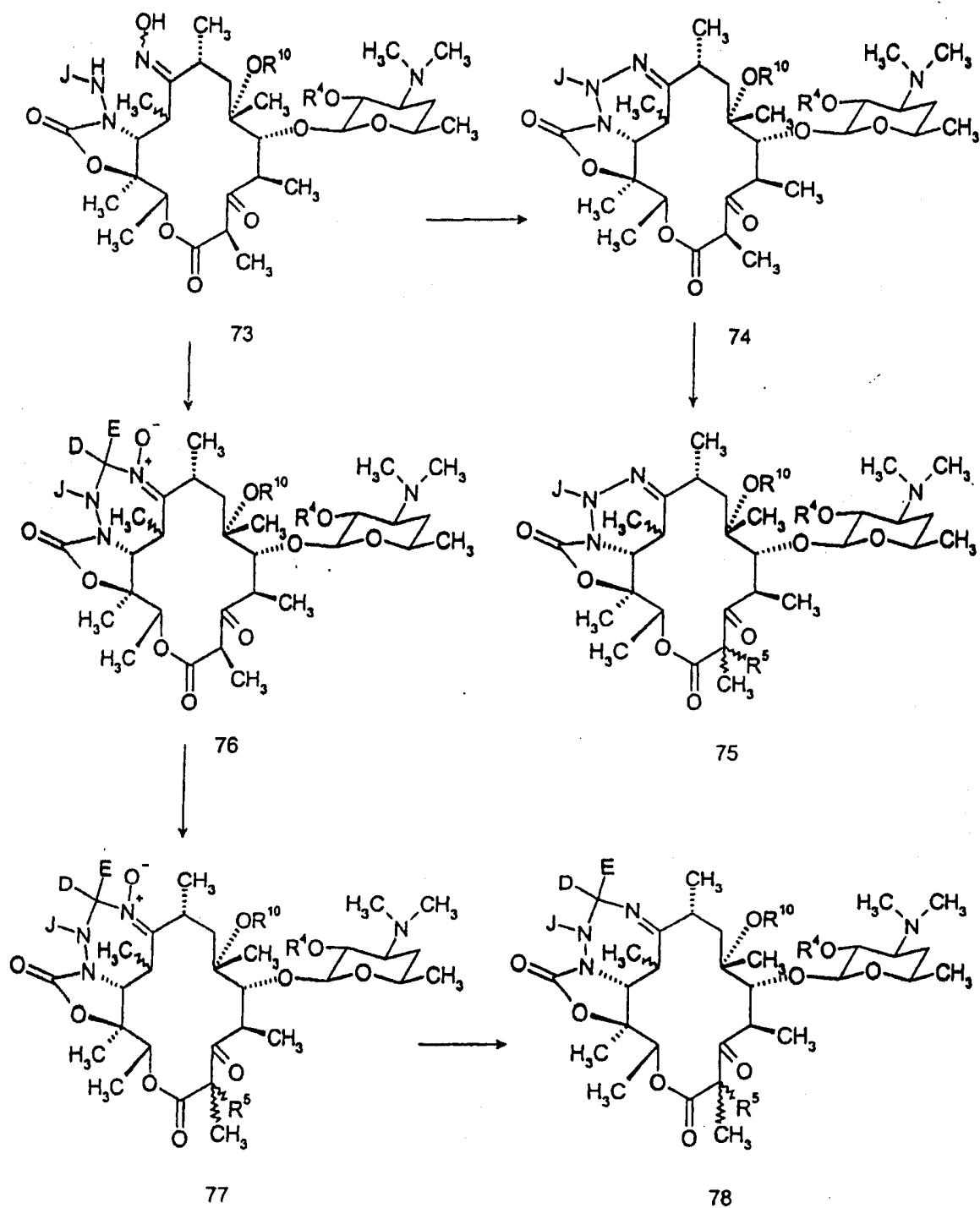
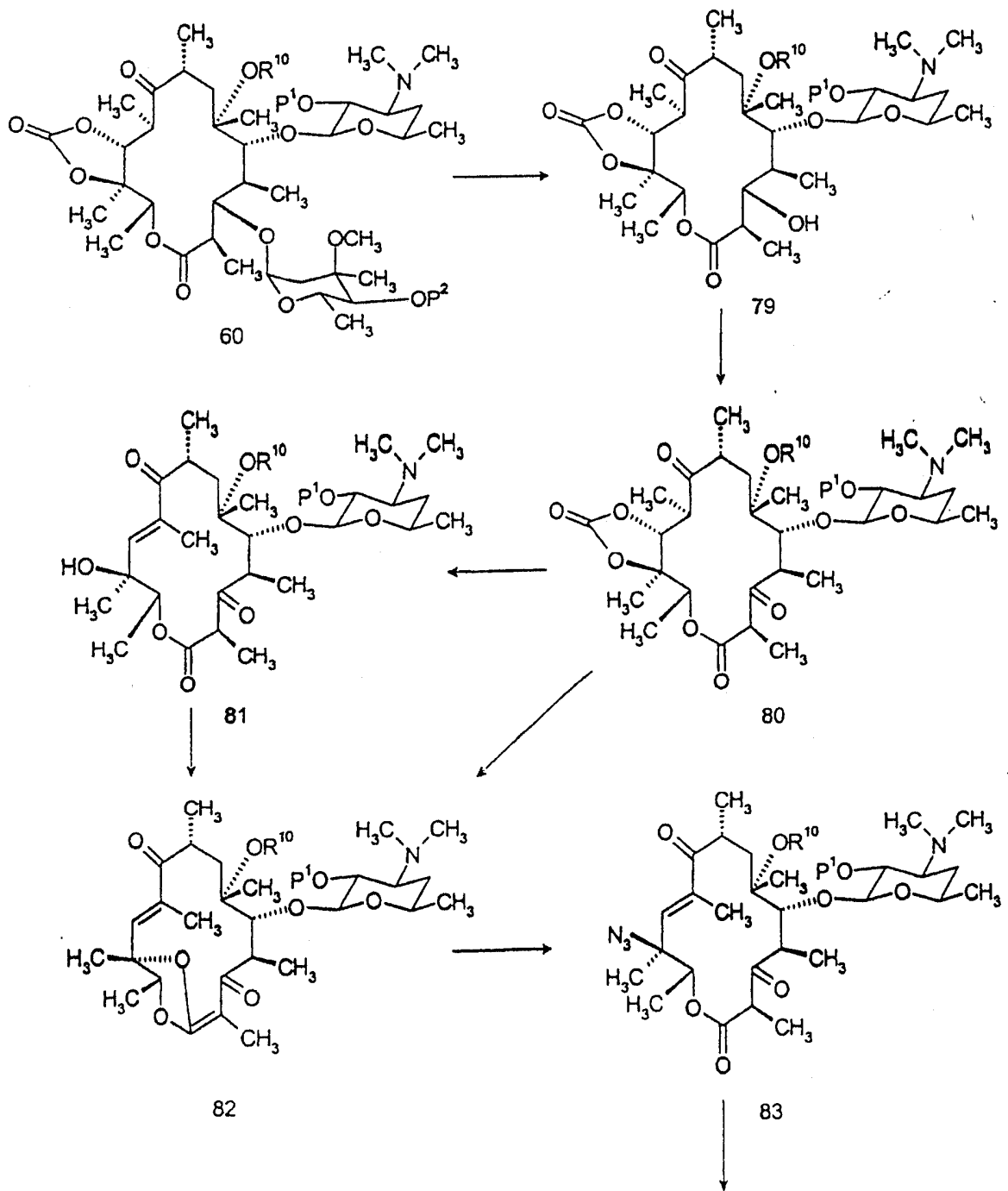


Схема 19

Схема 19 излага синтеза на съединения с формула 1, в която R^1 и R^2 заедно образуват циклична урея, както е показано във формула 86. Изходните съединения с формула 60 могат да бъдат получени от 13-метил еритромицин А съгласно Схема 15. Кладинозният остатък от съединенията с формула 60 може да бъде отстранен до получаване на съединения с формула 79 чрез обработване с киселина, такава като солна киселина или сярна киселина. Окисляването на съединения с формула 79 може да бъде осъществено до получаване на съединения с формула 80 чрез използване на множество обичайни методи, добре известни на специалистите в областта, такива като модифицираната Pfitzner-Moffat процедура, както е описана в Agouridas, pp. 4080-4100. Взаимодействието на съединенията с формула 80 с основа, такава като триетиламин или DBU може да промотира бета-елиминирание до създаване на алкохолите с формула 81. Съединения с формула 81 могат да бъдат превърнати в тези с формула 82 чрез обработване с карбонилдиимидазол и основа, такава като триетиламин или DBU. Съединения с формула 80 могат да бъдат превърнати директно в тези с формула 82 чрез взаимодействие на съединенията с формула 80 с карбонилдиимидазол и основа, такава като DBU и триетиламин. Реакцията на отваряне на ацетала може да бъде проведена до получаване на азидите с формула 83 чрез обработване на съединения с формула 82 с азиден реагент, такъв като $TMS-N_3$ в присъствието на Люисова киселина, такава като Me_3Al или Me_2AlCl . Превръщането на съединенията с формула 83 в тези с формула 84 може да бъде постигнато чрез редукция с редуциращ агент, такъв като трифенилфосфин или чрез каталитично хидриране. Взаимодействието на съединенията с формула 84 с основа, такава като метален хидрид или DBU, и карбонилдиимидазол последван от $R^6B^1NH_2$, в която R^6 и B^1 са, както са дефинирани преди, може да даде 11,12-циклични уреи с формула 85. 2' защитната група може да бъде отстранена чрез използване на методите, обобщени в Greene and Wuts, pp. 10-142.

Последващо обичайно химично манипулиране на 2' хидроксилната група може да предостави съединения с формула 86.

Схема 19



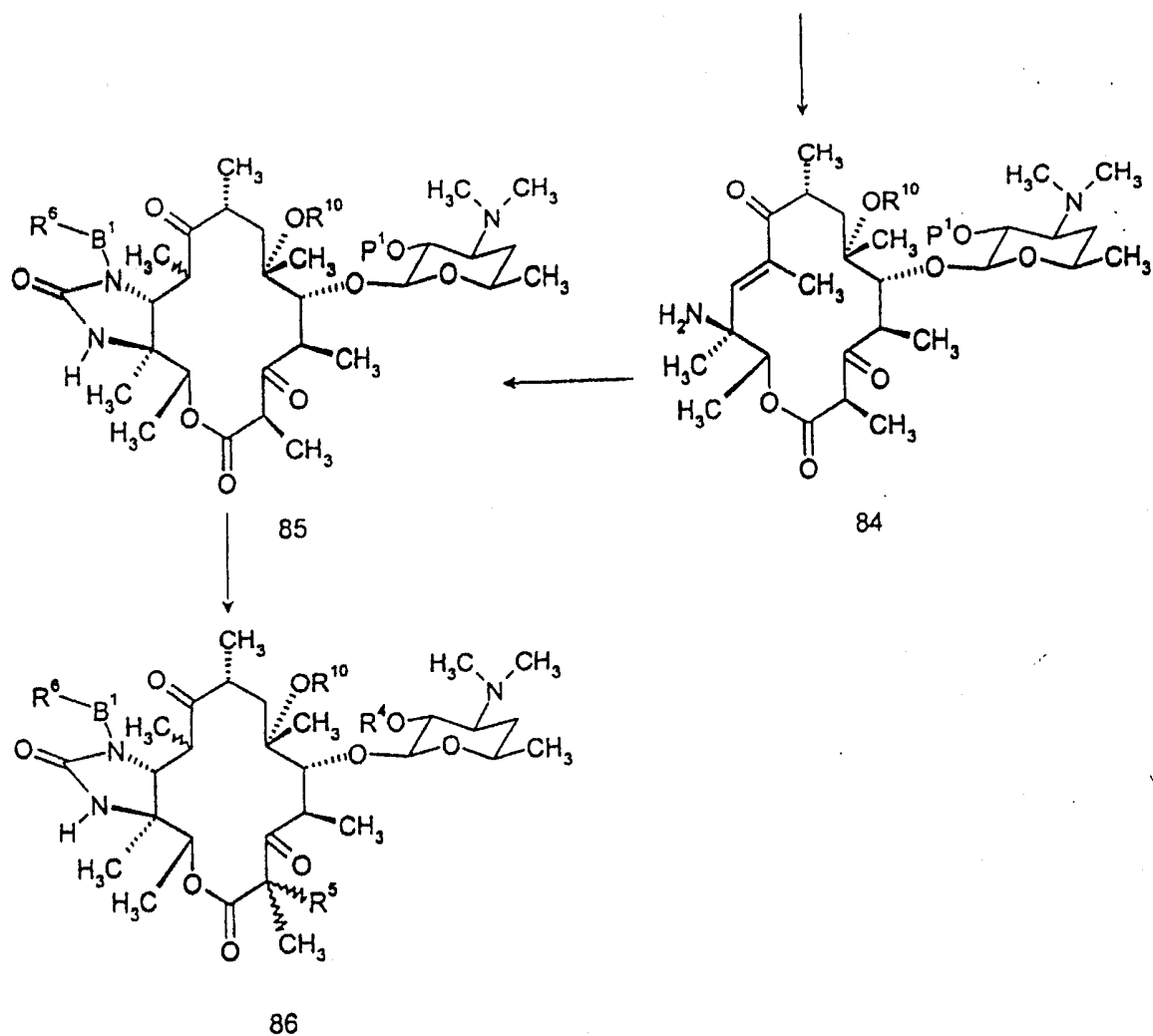
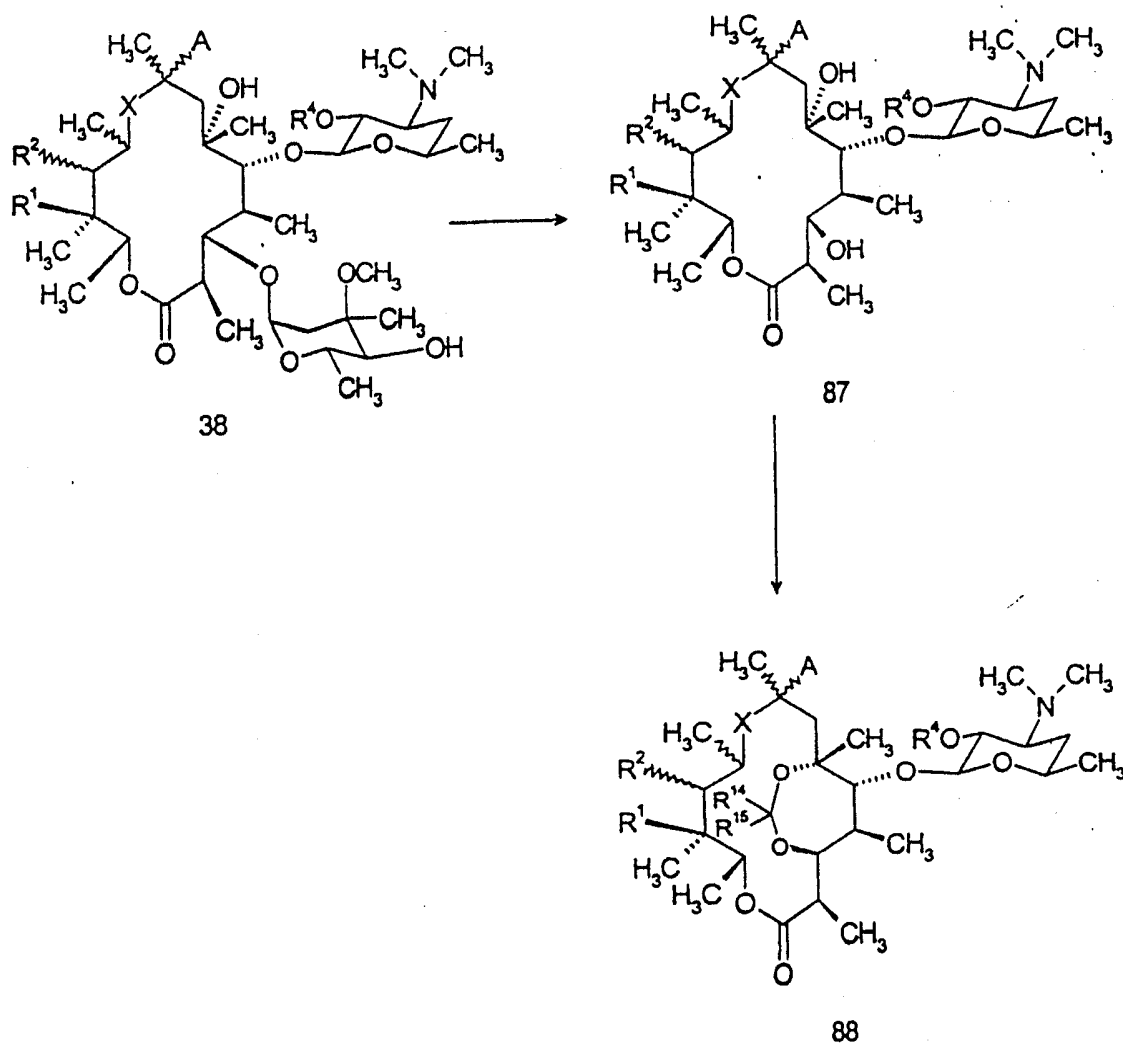


Схема 20

Схема 20 излага синтеза на съединения с формула 1, в която R^3 и Y заедно образуват цикличен кетал, както е показано във формула 88. Изходните съединения с формула 38 могат да бъдат получени от 13-метил еритромицин А чрез използване на методи, добре известни на специалистите в областта. Кладинозният остатък от съединенията с формула 38 може да бъде отстранен до получаване на съединения с формула 87 чрез обработване с киселина, такава като солна киселина или сярна киселина. Кеталите с формула 88 могат да бъдат образувани от съединенията с формула 87 чрез взаимодействие с $R^{14}R^{15}C(O)$, където R^{14} и R^{15} са, както са дефинирани преди, в присъствието на киселина. Предпочитаната киселина е р-толуенсулфонова киселина.

СХЕМА 20



Съединенията от настоящото изобретение могат да имат асиметрични въглеродни атоми. Такива диастереомерни смеси могат да бъдат разделени на техните индивидуални диастереомери въз основа на техните физико-химични различия по методи, известни на специалистите в областта, например чрез хроматография или фракционна кристализация. Енантиомерите могат да бъдат разделени чрез превръщане на енантиомерните смеси в диастереомерна смес чрез взаимодействие с подходящо оптически активно съединение (напр., алкохол), разделяне на диастереомерите и превръщане (напр., хидролизиране) на индивидуалните диастереомери в съответните чисти енантиомери. Всички такива изомери, включително енантиомерните смеси, диастереомерните смеси, чистите

диастереомери и чистите енантиомери се счита, че са част от изобретението.

Съединенията с формули 1 и 1А, които са основни по естеството си, са способни да образуват широко множество соли с различни неорганични и органични киселини. Въпреки че такива соли трябва да бъдат фармацевтично приемливи за прилагане на животни (включително бозайници, риби и птици), в практиката често се желае да се изолира първоначално съединение с формула 1 или 1А от реакционната смес като фармацевтично неприемлива сол, след което просто да се превърне последната обратно в свободната база чрез обработване с алкален реагент, и последователно да се превърне последната свободна база във фармацевтично приемлива киселинна присъединителна сол. Киселинните присъединителни соли на основните съединения от това изобретение се приготвят лесно чрез обработване на базовото съединение с по същество еквивалентно количество от избраната минерална или органична киселина във водна разтворителна среда или в подходящ органичен разтворител, такъв като метанол или етанол. При внимателно изпаряване на разтворителя лесно може да бъде получена желаната твърда сол. Желаната киселинна сол може също да бъде утаена от разтвор на свободната база в органичен разтворител чрез прибавяне към разтвора на подходяща минерална или органична киселина.

Онези съединения с формули 1 и 1А, които са киселинни по естеството си са способни да образуват основни соли с различни фармакологично активни катиони. Примери на такива соли включват алкалнометални соли и соли на алкалоземните метали и особено натриевата и калиева соли. Тези соли могат да бъдат получени чрез обичайни техники. Химичните основи, които са използвани като реагенти за получаване на фармацевтично активните основни соли от това изобретение са тези, които образуват нетоксични основни соли с киселинните съединения с формули 1 и 1А. Такива нетоксични основни соли включват

онези, получени от такива фармакологично активни катиони като натриев, калиев, калциев и магнезиев и т.н. Тези соли могат да бъдат получени чрез обработване на съответните киселинни съединения с воден разтвор, съдържащ желаните фармакологично активни катиони и след това изпаряване на разтвора до сухо, за предпочитане при намалено налягане. Алтернативно, те могат също да бъдат получени чрез смесване заедно на нисши алканолови разтвори на киселинните съединения и желаният алкалометален алкоксид и след това изпаряване на получения разтвор до сухо по същия начин както преди. Във всеки случай за предпочитане се използват стехиометрични количества от реагентите, за да се осигури пълнота на реакцията и максимални добиви на желания краен продукт.

Съединенията с формули 1 и 1А и техните фармацевтично приемливи соли, пролекарствени средства и солвати (оттук нататък споменавани колективно като "активните съединения от това изобретение") могат да бъдат прилагани самостоятелно или в комбинация с фармацевтично приемливи носители, в единични или множество дози. Един фармацевтично приемлив носител най-общо ще бъде избран с отчитане на целения начин на прилагане и стандартната фармацевтична практика.

Фармацевтичните състави от това изобретение съдържат всяко от съединенията от настоящото изобретение и техни фармацевтично приемливи соли, пролекарствени средства и солвати, заедно с всеки фармацевтично приемлив носител. Подходящи фармацевтични носители включват, но не са ограничени до, инертни твърди разредители или пълнители, стерилни водни разтвори и различни органични разтворители. Примери за подходящи фармацевтично приемливи носители включват йонни обменители, алуминиев оксид, алуминиев стеарат, лецитин, само-емулгиращи се системи за доставяне на лекарствено средство (SEDDS), повърхностно-активни вещества, използвани във фармацевтични дозирани форми такива като тези от групата на Tween или други подобни полимерни доставящи матрици, серумни протеини, такива като човешки серумен

албумин, полиетиленгликолови полимери, такива като PEG-400, буферни субстанции, такива като фосфати, глицин, сорбинова киселина, калиев сорбат, частични глицеридни смеси на наситени растителни мастни киселини, вода, соли или електролити, такива като протамин сулфат, динатриев хидрофосфат, калиев хидрофосфат, натриев хлорид, цинкови соли, колоидален силициев диоксид, магнезиев трисиликат, поливинилпиролidon, целулозно-базирани субстанции, натриева карбоксиметилцелулоза, полиакрилати, восъци, полиетилен-полиоксипропилен-блок полимери и ланолин.

Фармацевтичните състави образувани с използване на активните съединения от това изобретение могат да бъдат прилагани орално, парентерално, чрез инхалационен спрей, локално, ректално, назално, букално, вагинално или чрез имплантиран резервоар. Фармацевтичните състави от това изобретение могат да съдържат всякакви обичайни нетоксични фармацевтично приемливи носители. В някои случаи, рН на формулировката може да бъде регулирано с фармацевтично приемливи киселини, основи или буфери за усилване на стабилността на формулираното съединение или неговата форма за доставяне. Терминът "парентерален", както е използван тук, включва субкутанны, интракутанны, интравенозни, интрамускулни, вътрешноставни, интраперитонеални, интрасиновиални, интрастернални, интратекални, интралезионални и интракраниални инжекционни и инфузионни техники.

За парентерално приложение, фармацевтичните състави от това изобретение могат да бъдат във формата на разтвори, съдържащи сусамово или фъстъчено масло, воден пропиленгликол или стерилен воден разтвор. Водните разтвори би трябвало да бъдат подходящо буферирани ако е необходимо и течният разреждител да бъде направен изотоничен с достатъчно физиологичен разтвор или глюкоза. Тези специфични водни разтвори са особено подходящи за интравенозно, интрамускулно, субкутанно и интраперитонеално приложение. Използваните стерилни

водни среди са всички лесно достъпни чрез стандартни техники, известни на специалистите в областта.

Фармацевтичните състави от това изобретение могат да бъдат във формата на стерилен инжектируем препарат, например като стерилна инжектируема водна или маслена суспензия. Тази суспензия може да бъде формулирана съгласно техниките, известни в областта, като се използват подходящи диспергиращи или овлажняващи средства (такива като например Tween 80) и суспендиращи средства. Стерилният инжектируем препарат може също да бъде стерилен инжектируем разтвор или суспензия в нетоксичен парентерално-приемлив разредител или разтворител, например разтвор в 1,3-бутандиол. Измежду приемливите пълнители и разтворители, които могат да бъдат използвани са манитол, вода, Рингеров разтвор и изотоничен разтвор на натриев хлорид. В допълнение, стерилни фиксирани масла са използвани обикновено като разтворителна или суспендираща среда. За тази цел може да бъде използвано всяко леко фиксирано масло, включително синтетични моно- или диглицериди. Маслни киселини, такива като олеинова киселина и нейните глицеридни производни са полезни в приготвянето на инжекции, както са природните фармацевтично-приемливи масла, такива като маслиновото масло или рициновото масло, особено в техните полиоксиетилирани версии. Тези маслени разтвори или суспензии могат също да съдържат дълговерижен алкохол разредител или дисперсант, такъв като карбоксиметилцелулоза или подобни диспергиращи агенти, които обичайно са използвани във формулирането на фармацевтично приемливи дозирани форми, такива като емулсии и/или суспензии. Други обичайно използвани повърхностно-активни вещества, като тези от групата на Tween и Span и/или други подобни емулгиращи агенти или усилватели на биодостъпността, които обикновено са използвани в производството на фармацевтично приемливи твърди, течни или други дозирани форми, могат също да бъдат използвани за целите на формулирането.

Фармацевтичните състави от това изобретение могат да бъдат приемани орално във всяка орално приемлива дозирана форма, включително, но не ограничено до, твърди или меки желатинови капсули, таблетки, прахове, лозенги, емулсии и водни суспензии, дисперсии и разтвори. В случая на таблетки за орално използване, носители които са използвани обикновено включват лактоза и царевично нишесте. Различни ексципиенти, такива като натриев цитрат, калциев карбонат и калциев фосфат могат да бъдат използвани заедно с дезинтегриращи средства такива като нишесте, метилцелулоза, алгинова киселина и някои комплексни силикати, заедно със свързващи агенти, такива като поливинилпиролidon, захар, желатин и акация. Омазняващи средства, такива като магнезиев стеарат, натриев лаурилсулфат и талк също типично се добавят. Твърди състави от подобен тип могат да бъдат използвани също като пълнители за орално приемане във формата на меки и твърди напълнени желатинови капсули. Предпочитани разредители за орално приемане в капсулна форма включват лактоза или млечна захар и полиетиленгликоли с високо молекулно тегло. Когато водни суспензии и/или емулсии са приемани орално, активният ингредиент е комбиниран с емулгиращи и/или суспендиращи агенти и/или разредители, такива като вода, етанол, пропиленгликол, глицерин и техни комбинации. Ако се желае, могат да бъдат прибавени определени подслаждащи и/или ароматизирани и/или оцветяващи средства.

Фармацевтичните състави от това изобретение могат също да бъдат прилагани във формата на супозитории за ректално приложение. Тези състави могат да бъдат получени чрез смесване на съединение от това изобретение с подходящ не-дразнещ ексципиент, който е твърд при стайна температура и течен при стайна температура. Следователно ексципиентът ще се стопява в ректума до освобождаване на активните компоненти. Такива материали включват, но не са ограничени до, какаово масло, пчелен восък и полиетиленгликоли.

Локалното прилагане на фармацевтичните състави от това изобретение е особено полезно, когато желаното лечение включва плочи или органи, лесно достъпни при локално приложение. За прилагане локално към кожата, фармацевтичният състав би трябвало да бъде формулиран с подходящ мехлем, съдържащ активните компоненти суспендирани или разтворени в носител. Носители за локално приложение на съединенията от това изобретение включват, но не са ограничени до, минерално масло, течен вазелин, бял вазелин, пропиленгликол, полиоксиетилен полиоксипропиленово съединение, емулгиращ восък и вода. Алтернативно, фармацевтичният състав може да бъде формулиран с подходящ лосион или крем, съдържащ активното съединение суспендирано или разтворено в носител. Подходящи носители включват, но не са ограничени до, минерално масло, сорбитан моностеарат, полисорбат 60, цетил естерен восък, цетеарилов алкохол, 2-октилдодеканол, бензилов алкохол и вода. Фармацевтичните състави от това изобретение могат също да бъдат приложени локално към долната част на интестиналния тракт чрез ректална супозиторна формулировка или в подходяща формулировка за клизма. Локални трансдермални пластири също са включени в това изобретение.

Фармацевтичните състави от това изобретение могат да бъдат приложени чрез назален аерозол или инхалация. Такива състави се получават съгласно техники, добре известни в областта на фармацевтичното формулиране и могат да бъдат получени като разтвори във физиологичен разтвор, като се използва бензилов алкохол или други подходящи консерванти, абсорбционни промотори за усилване биодостъпността, флуоровъглероди и/или други солубилизиращи или диспергиращи агенти, известни в областта.

За прилагане на методите от това изобретение на възприемчиво или инфектирано животно (включително бозайници, риби и птици) се дава ефективна доза от активно съединение от това изобретение по парентерален, орален, назален, букален, вагинален или ректален път, или

локално като локално приложение към кожата и/или мукозните мембрани. Пътят за приложение ще зависи от бозайника, рибата или птицата, които се лекуват.

Дневната доза ще варира обикновено от около 0.25 до около 150 mg/kg телесно тегло на пациента, който се лекува, за предпочитане от около 0.25 до около 25 mg/kg. Типично, съединенията и съставите от това изобретение ще бъдат давани от около _ до около _ пъти на ден или алтернативно, като непрекъсната инфузия. Такова приложение може да бъде използвано като хронична или акутна терапия. Количеството на активния ингредиент, което може да бъде комбинирано с носещите материали за получаване на единична дозирана форма ще варира в зависимост от лекувания гостоприемник и специфичния начин на приложение.

Както опитният практик ще оцени, могат да бъдат изисквани по-ниски или по-високи дози, отколкото тези изредени по-горе. Специфичните дози и режими на лечение за всеки отделен пациент ще зависят от множество фактори, включително тежестта на заболяването, активността на използваното специфичното съединение, възрастта, телесното тегло, общият здравен статус, пола и диетата на пациента, времето на приемане, скоростта на екскретиране на лекарството, дали е използвана лекарствена комбинация, тежестта и хода на болестта, разположението на пациента към болестта и преценката на лекуващия лекар.

Съединенията от това изобретение могат да бъдат приложени към пациент или като единичен агент, или в комбинация с други агенти. Съединенията от това изобретение могат да бъдат давани съвместно с други съединения от това изобретение или с други антибактериални или антипротозойни средства за повишаване ефекта от терапията. Комбинираните терапии съгласно това изобретение могат да упражнят адитивен или синергичен антибактериален или антипротозоен ефект, напр., защото всеки компонент, агент от комбинацията може да действа на

различно място или чрез различен механизъм. Използването на такива комбинирани терапии може също изгодно да намали дозата от даден обичаен антибиотичен агент, което би се изисквало за желан терапевтичен агент, в сравнение със случая, когато този агент е даван като монотерапия. Такива комбинации могат да намалят или елиминират страничните ефекти на конвенционалните антибиотични терапии, като не си взаимодействат с антибиотичната активност на тези агенти. Тези комбинации намаляват потенциала за резистентността към терапите с единичен агент, като минимизират всяка свързана токсичност. Алтернативно, фармацевтични състави съгласно това изобретение могат да бъдат съставени от комбинация от съединение от това изобретение и друг агент, имащ различен терапевтичен или профилактичен ефект.

Когато съединенията от това изобретение се прилагат в комбинирани терапии с други агенти, те могат да бъдат приложени последователно или съвместно на пациента. Допълнителните агенти могат да бъдат приложени отделно, като част от режим с множество дози, от съединенията от това изобретение. Алтернативно, тези агенти могат да бъдат част от единична дозирана форма, смесени заедно със съединенията от това изобретение в единичен състав. Фармацевтичните състави съгласно това изобретение могат да съдържат комбинация от антибактериален или антипротозоен агент съгласно това изобретение и един или повече терапевтични агенти.

Активността на всяко от съединенията от настоящото изобретение може да бъде изследвана по различни начини. Например, активността на всяко от съединенията от настоящото изобретение срещу бактериални и протозойни патогени е демонстрирана чрез способността на всяко съединение да инхибира растежа на дефинирани щамове от човешки (Анализ I) или животински (Анализ II и III) патогени.

Анализ I

В Анализ I, описан по-долу, са използвани обичайна методология и критерии за интерпретиране. Този анализ е предназначен да идентифицира

химични модификации, които могат да водят до съединения, които заобикалят дефинираните механизми на макролидна резистентност. Анализ I използва панел от бактериални щамове, който включва множество целеви патогенни видове, включително представителни за охарактеризираните преди механизми на макролидна резистентност. Използването на този панел демонстрира зависимостта между химичната структура на едно съединение и неговата активност по отношение на ефективността, спектъра на активност и структурните елементи или модификации, които могат да бъдат необходими за предотвратяване на механизмите на резистентност. Бактериалните патогени, които са включени в скрининг панела, са показани на таблицата по-долу. В много случаи, както макролидно-възприемчивият родителски щам, така и полученият от него макролидно-резистентен щам са на разположение за обезпечаване на по-точна оценка на способността на съединенията да заобикалят механизмите на резистентност.

Щамовете, които съдържат гена с означението *ermA/ermB/ermC* са резистентни към макролиди, линкозамиди и стрептограмин В антибиотици. Тази резистентност се дължи на модифицирането (метиране) на 23S рРНК молекулите с Erm метилаза, което обикновено предотвратява свързването на всичките три структурни класа. Били са описани два вида макролидно изтичане (от клетка); *msrA* кодира компонент на изтичаща система в стафилококи, което предотвратява влизането на макролидите и стрептограмините, докато *mefA/E* кодира трансмембранен протеин, който изглежда, че е свързан с изтичане само на макролиди. Инактивирането на макролидни антибиотици може да се срещне и може да бъде медирано или чрез фосфорилиране на 2'-хидроксил (*mph*), или чрез разцепване на макроцикличния лактон (естераза). Щамовете могат да бъдат характеризирани, като се използва конвенционална технология на полимеразна верижна реакция (PCR) и/или чрез секвениране на резистентната детерминанта. Използването на PCR технологията в тази заявка е описано в J. Sutcliffe et al., "Detection of Erythromycin-Resistant

Determinants by PCR", Antimicrobial Agents and Chemotherapy, vol. 40, no.11, pp. 2562-2566 (1996).

Изследваните съединения първоначално са разтворени в диметилсулфоксид (DMSO) като 40 mg/ml основни разтвори. Антибактериалният анализ е осъществен в микротитърни плаки и е интерпретиран съгласно Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests - Sixth Edition; Одобрен стандарт, публикуван от The National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) guidelines; минималната инхибираща концентрация (MIC) е използвана за сравняване на щамовете. Термините "асг АВ" и "асг АВ-подобен" показват, че в щама съществува наследствена мултилекарствена изтичаща помпа.

Означение на щама	Механизъм(ми) на макролидна резистентност
Staphylococcus aureus 1116	Възприемчив родителски щам
Staphylococcus aureus 1117	ErmB
Staphylococcus aureus 0052	Възприемчив родителски щам
Staphylococcus aureus 1120	ErmC
Staphylococcus aureus 1032	MsrA, mph, естераза
Staphylococcus hemolyticus 1006	MsrA, mph
Streptococcus pyogenes 0203	Възприемчив родителски щам
Streptococcus pyogenes 1079	ErmB
Streptococcus pyogenes 1062	Възприемчив родителски щам
Streptococcus pyogenes 1061	ErmB
Streptococcus pyogenes 1064	MefA
Streptococcus agalactiae 1024	Възприемчив родителски щам
Streptococcus agalactiae 1023	ErmB
Streptococcus pneumoniae 1016	Възприемчив
Streptococcus pneumoniae 1046	ErmB
Streptococcus pneumoniae 1095	ErmB
Streptococcus pneumoniae 1175	MefE
Haemophilus influenzae 0085	Възприемчив; асг АВ-подобен
Haemophilus influenzae 0131	Възприемчив; асг АВ- подобен

Означение на щама	Механизъм(ми) на макролидна резистентност
Moraxella catarrhalis 0040	Възприемчив
Moraxella catarrhalis 1055	резистентност на еритромициново производно
Escherichia coli 0266	Възприемчив; асг АВ
Haemophilus influenzae 1100	Възприемчив; асг АВ- подобен

Анализ II е използван за изследване за активност срещу *Pasteurella multocida*.

Анализ II

Този анализ е основан на метода на течно разреждане в микролитров формат. Единична колония от *P. multocida* (щам 59A067) се инокулира в 5 ml от мозъчно-сърдечен инфузионен (ВНІ) бульон. Изследваните съединения се приготвят чрез солубилизиране на 1 mg от съединението в 125 μ l диметилсулфоксид (DMSO). Разрежданията на изследваното съединение се приготвят като се използва не-инокулиран ВНІ бульон. Използваните концентрации на изследваното съединение варират от 200 μ g/ml до 0.098 μ g/ml с двукратни серийни разреждания. Инокулираният с *P. multocida* ВНІ е разреден с не-инокулиран ВНІ бульон, за приготвяне на 10^4 клетъчна суспензия за 200 μ l. ВНІ клетъчните суспензии се смесват със съответните серийни разреждания на изследваното съединение и се инкубират при 37 °C за 18 часа.

Минималната инхибираща концентрация (MIC) е равна на концентрацията на съединението, показваща 100 % инхибиране растежа на *P. multocida*, както е определено чрез сравнение с неинокулирана контрола.

Анализ III е използван за изследване за активност срещу *Pasteurella haemolytica*.

Анализ III

Този анализ е основан на метода агарово разреждане, като се използва Steers репликатор. Две до пет колонии, изолирани от агарова

плоча, се инокулират в ВНІ бульон и инкубират цяла нощ при 37 °С с разклащане (200 об/мин). На следващата сутрин, 300 µl от напълно израстнала *P. haemolytica* прекултура се инокулира в 3 ml пресен ВНІ бульон и се инкубира при 37 °С с разклащане (200 об/мин). Подходящите количества от изследваните съединения се разтварят в етанол и се приготвят серии от двукратни серийни разреждания. Два ml от съответното серийно разреждане се смесват с 18 ml от стопен ВНІ агар и се втвърдяват. Когато инокулираната *P. haemolytica* култура достигне стандартна плътност 0.5 по McFarland, около 5 µl от *P. haemolytica* културата се инокулира на ВНІ агарови плочи, съдържащи различните концентрации от изследваното съединение, като се използва Steers репликатор и се инкубира за 18 часа при 37 °С. Началните концентрации на изследваното съединение варират от 100-200 µg/ml.

MIC е равна на концентрацията на изследваното съединение, показваща 100 % инхибиране на растежа на *P. haemolytica*, както е определена чрез сравняване с неинокулирана контрола.

In vivo активността на съединенията от настоящото изобретение може да бъде определена с обичайни изследвания в защитени животни, добре известни на специалистите в областта, обикновено провеждани в мишки. Анализ IV е пример за изследване в защитени животни, осъществено в мишки и е използвано за изследване за активност срещу *P. multocida*.

Анализ IV

Мишките се разпределят към клетки (10 в клетка) по тяхното пристигане и се оставят да се аклиматизират за минимум от 48 часа преди да бъдат използвани. Животните се инокулират с 0.5 ml от 3×10^3 CFU/ml бактериална суспензия (*P. multocida* щам 59A006) интраперитонеално. Всеки експеримент има поне 3 не-лекувани с лекарствени средства контролни групи, включващи една инфектирана с 0.1X въвеждаща доза и две инфектирани с 1X въвеждаща доза; може също да бъде използвана група с 10X въвеждащи данни. Обикновено, всички мишки в дадено

2:11:01

изследване могат да бъдат подложени на въвеждане за 30 - 90 min, особено ако се използва повтаряща се спринцовка (такава като Cornwall® спринцовка) за прилагане на инжекцията. Тридесет минути след като е започнало въвеждането е дадено лечението с първото съединение. Може да бъде необходимо втори човек да започне дозирането със съединението, ако всички животни не са били инжектирани в края на 30-те минути. Начините на прилагане са субкутанни или орални дози. Субкутанните дози се прилагат в свободната кожа на гърба на врата, докато оралните дози са давани посредством захранваща игла. И в двата случая се използва обем от 0.2 ml на мишка.

Изследваните съединения се прилагат 30 минути, 4 часа и 24 часа след въвеждането. Във всеки тест е включено контролно съединение с известна ефикасност, прилагано по същия начин. Животните са наблюдавани ежедневно и е записан броят на оживелите във всяка група. Мониторингът на модела на *P. multocida* продължава 96 часа (четири дни) след въвеждането.

PD₅₀ е изчислена доза, при която изследваното съединение защитава 50 % от група мишки от смърт поради бактериална инфекция, която би била летална в отсъствието на медикаментозно лечение.

ПРИМЕР 1

Съединение с формула 14

200 mg от 13-метил еритромицин А се разтварят в 10 mL безводен пиридин. Добавя се хидроксиламин хидрохлорид (0.145 g, 7.5 екв.) и разтворът се нагрява до 60 °C и се разбърква за 24 часа. Реакционната смес се обработва чрез декантиране в 25 mL от 1:1 смес на метиленхлорид и вода. рН се нагласява до 10 като се използва 1 N NaOH, екстрахира се с 3 x 25 mL метиленхлорид и се изсушава над Na₂SO₄. Филтруването и концентрирането на филтратата дават светложълт твърд продукт. Продуктът (0.195 g) се пречиства с HPLC до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (0.085 g).

2113 1101

MS: m/z 735 (M+H).

ПРИМЕР 2

Съединение с формула 15

70 mg от съединението с формула 14, получено от Пример 1, се разтварят в 1.5 mL ацетон. Добавя се воден разтвор на Na_2HCO_3 (1.0 g в 10.0 mL вода) (0.33 mL) и получената смес се охлажда до 0 °C. Добавя се разтвор (0.1 mL) на p-толуенсулфонилхлорид (0.380 g) в ацетон (1.0 mL), охладен до 0 °C, и сместа се разбърква цяла нощ. Реакционната смес се обработва чрез декантиране в 30 mL от 1:1 смес на метиленхлорид и вода. рН се нагласява до 10 като се използва 1 N NaOH, екстрахира се с 3 x 20 mL метиленхлорид и се изсушава над Na_2SO_4 . Филтруването и концентрирането на филтратата дават съединението от заглавието като твърдо вещество (0.062 g).

MS: m/z 717(M+H).

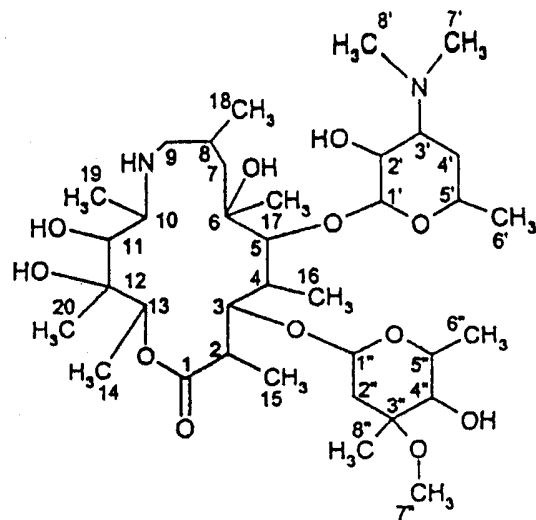
ПРИМЕР 3

Съединение с формула 16

60 mg от съединението с формула 15, получено от Пример 2, се разтварят в 0.50 mL тетраhydroфуран и 2.5 mL етиленгликол и след това се охлажда до 0-5 °C. Добавя се NaBH_4 (0.047 g) и реакционната смес се разбърква 10 часа при 0-5 °C. Реакционната смес се обработва чрез декантиране в 20 mL от 1:1 смес от метиленхлорид и вода. Водният слой се екстрахира повторно с 1 x 10 mL метиленхлорид. Органичните слоеве се обединяват и се изсушават над Na_2SO_4 . Филтруването и концентрирането дават съединението от заглавието като твърдо вещество (0.037 g).

MS: m/z 721 (M+H).

21101



Съединение 16

Въглерод №	¹³ C - ppm	¹ H -ppm
1	178.13	-
2	45.24	2.72
3	78.06	4.31
4	43.18	2.06
5	83.33	3.70
6	74.42	-
7	43.15	1.78
		1.44
8	30.52	1.82
9	57.93	3.10
		1.97
10	57.17	2.71
11	72.68	3.74
12	74.33	-
13	73.52	4.87
14	13.58	1.28 (3)
15	14.24	1.21 (3)
16	9.69	1.10(3)
17	28.04	1.34 (3)
18	22.52	1.00(3)
19	14.78	1.22 (3)
20	16.36	1.14(3)

Въглерод №	¹³ C - ppm	¹ H - ppm
1'	103.28	4.48
2'	71.28	3.26
3'	66.28	2.49
4'	29.14	1.71
		1.27
5'	69.19	3.56
6'	21.83	1.27 (3)
7'	40.80	2.33 (3)
8'	40.80	2.33 (3)
1"	95.16	5.14
2"	35.21	2.42
3"	73.46	-
4"	78.58	3.08
5"	65.95	4.12
6"	18.60	1.36(3)
7"	49.90	3.39 (3)
8"	22.07	1.29(3)

ПРИМЕР 4

Съединение с формула 17, в която R⁹ е Me

Съединението с формула 17, получено от Пример 3, се разтваря в хлороформ. Добавят се 37% формалдехид (3.0 екв.) и мравчена киселина (3.0 екв.) и разтворът се разбърква 12-24 часа при 45-50 °C. Реакционната смес се концентрира под вакуум. След това остатъкът се разтваря в 1-2 mL метиленхлорид. После се добавят 2-5 mL наситен NaHCO₃ воден разтвор. Слоеве се сепарират и водният се екстрахира повторно с равен обем метиленхлорид. Органичните слоеве се обединяват и се изсушават над Na₂SO₄. Филтруването, концентрирането и изолирането дават съединението от заглавието като твърдо вещество.

ПРИМЕР 5

Съединение с формула 23

Съединението с формула 14, получено от Пример 4, се разтваря в

етанол. Добавя се литиев хидроксид монохидрат (2 еквивалента) и реакционната смес се разбърква цяла нощ при стайна температура. Реакционната смес се концентрира под вакуум и разпределя между солев разтвор и етилацетат. рН на сместа се нагласява до 9-10. Реакционната смес се екстрахира с етилацетат и се изсушава над Na_2SO_4 . Получава се 4:1 отношение от Z:E изомери. Суровият продукт се пречиства или чрез хроматография върху силициев оксид, или чрез кристализация от нитрометан до получаване на съединението от заглавието.

ПРИМЕР 6

Съединение с формула 24

Съединението с формула 23, получено от Пример 5, се разтваря в ацетон. Добавя се 0.1 М воден разтвор на NaHCO_3 (2 екв.) и получената смес се охлажда до 0-5 °С. Прибавя се 0.1 М разтвор от р-толуенсулфонилхлорид в ацетон и сместа се разбърква цяла нощ. Реакционната смес се обработва чрез декантиране в 25 mL от 1:1 смес от метиленхлорид и вода. рН на сместа се нагласява до 9-10, като се използва 1 N NaOH . Реакционната смес се екстрахира с 3 x 20 mL метиленхлорид и се изсушава над Na_2SO_4 . Филтруването и концентрирането на филтратата дават съединението от заглавието като твърд продукт.

ПРИМЕР 7

Съединение с формула 26

Метод А: Съединението с формула 24, получено от Пример 6, се разтваря в ледена оцетна киселина. Добавя се катализатор платинов оксид (50 мол %) и реакционната смес се продухва с азот, поставя се под налягане 50 psi (1 psi = 6.9 kN/m²) водород и се разклаца при стайна температура 24 часа. Прибавя се допълнително катализатор платинов оксид (50 мол %) и реакционната смес се продухва с азот, поставя се под налягане 50 psi водород и се разклаца при стайна температура допълнително 24-48 часа. Реакционната смес се обработва с филтруване през Целит™. Добавя се вода с обем от 25 mL и рН на реакционната смес

се нагласява до 9-10, като се използва 1 N NaOH. Реакционната смес се екстрахира с 3 x 25 mL метиленхлорид и се изсушава над Na₂SO₄. Филтруването и концентрирането дават съединението от заглавието като твърд продукт.

Метод В: Съединението с формула 24 се разтваря в 0.5 mL MeOH и охлажда до 0-5 °C. Добавя се NaBH₄ (10 екв.) и реакционната смес се разбърква 4 часа при 0-5 °C, затопля се до стайна температура и се разбърква една нощ. Реакционната смес се обработва чрез декантиране в 10 mL от 1:1 смес от метиленхлорид и вода. pH на сместа се нагласява до 8-9, като се използва 1 N NaOH, екстрахира се с 3 x 5 mL метиленхлорид и се изсушава над Na₂SO₄. Филтруването и концентрирането дават съединението от заглавието като твърд продукт.

ПРИМЕР 8

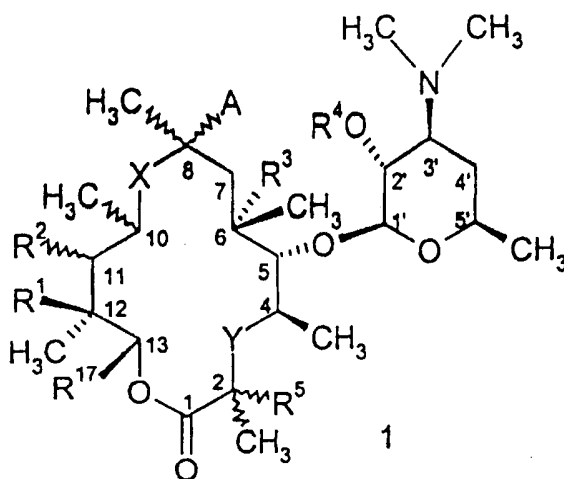
Съединение с формула 27, в която R⁹ е Me

Съединението с формула 26, получено от Пример 7, се разтваря в хлороформ. Добавят се 37 % формалдехид (1.0 екв.) и мравчена киселина (1.0 екв.) и разтворът се разбърква 48-72 часа при 45-50 °C. Реакционната смес след това се декантира в 1:1 смес от хлороформ и вода. pH на реакционната смес се нагласява до 9-10, като се използва 1 N NaOH, и сместа се екстрахира с хлороформ и изсушава над Na₂SO₄. Филтруването и концентрирането дават съединението от заглавието като твърд продукт.

Въпреки че са описани множество изпълнения на това изобретение е очевидно, че основните конструкции могат да бъдат променяни до получаване на други изпълнения, които използват продуктите и процесите от изобретението. Следователно ще бъде оценено, че обхватът на изобретението следва по-скоро да бъде дефиниран от приложените претенции, отколкото от специфичните изпълнения, които са представени чрез пример.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединение с формула 1



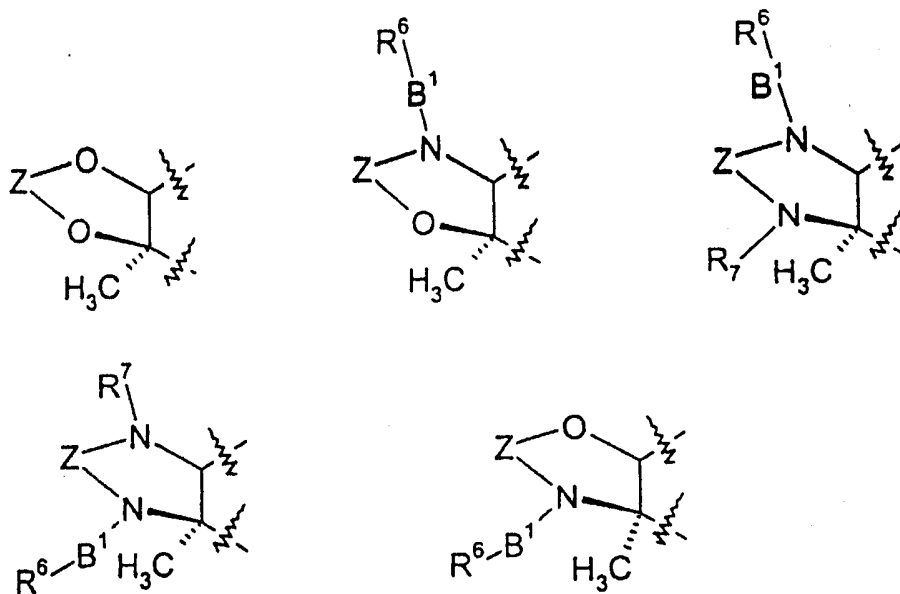
или негова фармацевтично приемлива сол, пролекарствено средство или солват, в която;

A е H или халоген;

X е избран от $-C(O)-$, $-CH(NR^8R^9)-$, $-CHR^8NR^9-$, $-NR^9CHR^8-$, $-C(=NR^8)-$ и $-C(=N-OR^8)-$, в които първото тире от всяка от предходните X групи е присъединено към C-10 въглеродния атом от съединението с формула 1 и последното тире от всяка група е присъединено към C-8 въглеродния атом от съединението с формула 1;

Y е избран от CH_2 , $C(O)$, CHF , CF_2 , $C=C(R^aR^b)$, $CHSR^7$, CHR^7 , $C=S$, $-C(=NR^8)-$, $-C(=N-OR^8)$, $CH(OR^8)$, $CH(OC(O)R^8)$, $CH(OC(O)Ar)$, $CH(OC(O)NR^8R^9)$, $CH(O(CR^aR^b)_nAr)$, $CH(OC(O)(CR^aR^b)_nAr)$, $CH(OC(O)(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr)$, $CH(OC(O)NR^8NR^8R^9)$,

когато са взети заедно, R^1 и R^2 взети с намиращите се между тях атоми образуват допълнителен пръстен, имащ една от следните структури:



B^1 е избран от O , $(CR^{aa}R^{bb})_m$, SO_2 , O и NR^7 , където m е 0 или 1;

Z е избран от $(CR^{aa}R^{bb})_m$, $C(O)$, $C(NR^{aa})$, $P-OR^{aa}$, $P(O)OR^{aa}$, $P(O)NR^{aa}R^{bb}$, $Si(R^cR^d)$, SO , SO_2 , $(CR^{aa}R^{bb})_mCO$ и $CO(CR^{aa}R^{bb})_m$, където m е 1 или 2;

R^c и R^d са независимо избрани от C_1-C_8 алкил, C_6-C_{10} арил и C_4-C_{10} хетероцикъл;

R^{aa} и R^{bb} са независимо избрани от H и C_1-C_6 алкил;

R^{aa} и R^{bb} заедно с въглеродния атом, към който те са присъединени, могат да образуват 3- до 10-членен циклен или хетероциклен двувалентен радикал, при което един или два въглеродни атома от този двувалентен радикал са по избор заместени с двувалентен радикал, независимо избран от $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(C_1-C_6)$ алкил- и $-C(O)-$ и са по избор заместени с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата S заместители;

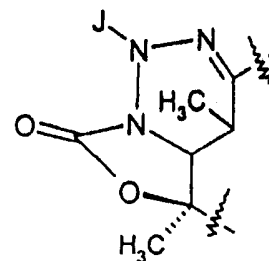
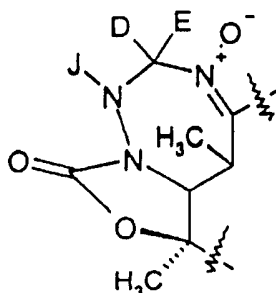
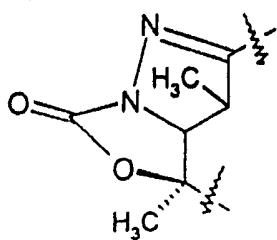
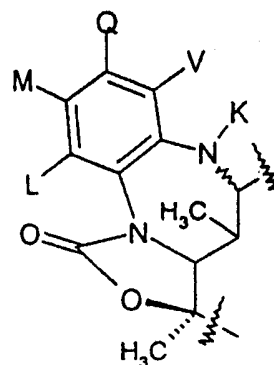
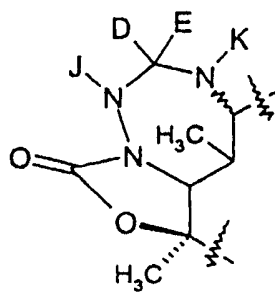
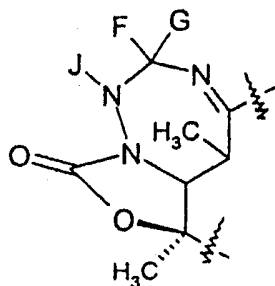
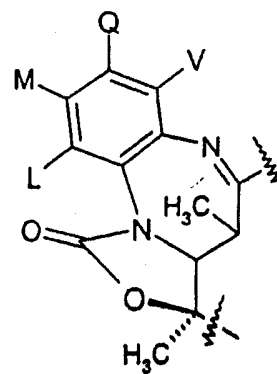
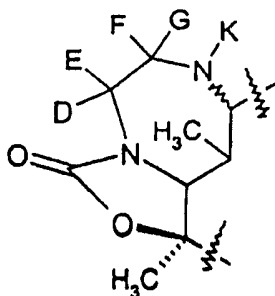
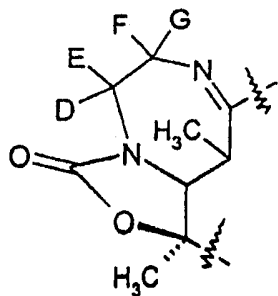
когато B^1 е NR^7 , B^1 и R^6 заедно с азотния атом, към който те са присъединени, могат да образуват 3- до 10-членен пръстен, при което един или два въглеродни атома от този пръстен са по избор заместени с двувалентен радикал, независимо избран от $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(C_1-C_6)$ алкил- и $-C(O)-$ и са по избор заместени с 1 до 3 заместителя,

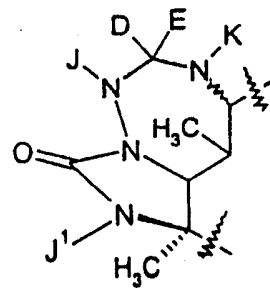
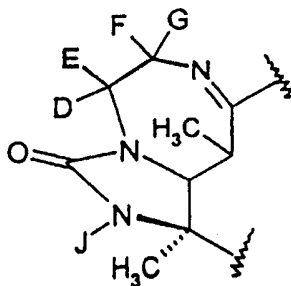
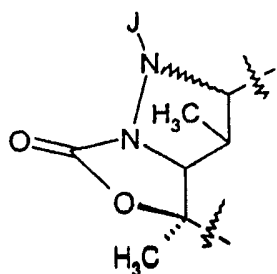
независимо избрани от групата S заместители;

когато B^1 е NR^7 , B^1 и R^6 заедно с азотния атом, към който те са присъединени, могат да образуват $-N=C(R^7)(R^aR^b)_nAg$, където n е число, вариращо от 0 до 10;

R^1 , R^2 и X могат да бъдат взети заедно;

когато са взети заедно, R^1 , R^2 и X взети с намиращите се между тях атоми образуват допълнителни два пръстена, имащи една от следните структури:





всеки от D, E, F и G е независимо избран от H, хало, C₁-C₁₂алкил, C₃-C₁₀алкенил, C₃-C₁₀алкинил и CH₂(R^aR^b)_nAr, където n е число, вариращо от 0 до 10, където един или два въглеродни атома от този алкил са по избор заместени с двувалентен радикал, независимо избран от -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(C₁-C₆)алкил- и -C(O)- и са по избор заместени с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата S заместители;

D и E или F и G заедно с въглеродния атом, към който те са присъединени, могат да образуват 3- до 10-членен циклен или хетероциклен двувалентен радикал, при което един или два въглеродни атома от този двувалентен радикал са по избор заместени с двувалентен радикал, независимо избран от -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(C₁-C₆)алкил- и -C(O)- и са по избор заместени с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата S заместители;

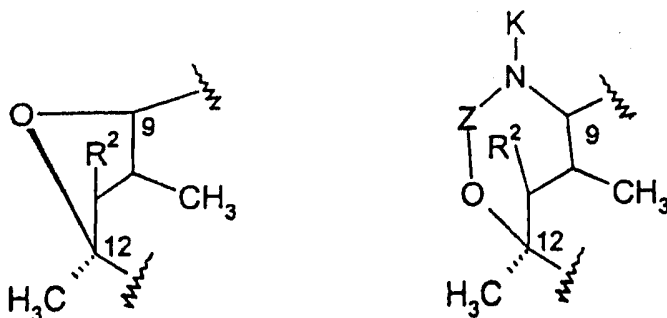
всеки от J, J¹ и K е независимо избран от C(O)R⁸, C(O)NR⁸R⁹, C(O)OR⁸, (CR^aR^b)_nAr, S(CR^aR^b)_nAr и NH(CR^aR^b)_nAr; където n е число, вариращо от 0 до 10;

всеки от L, M, Q и V е независимо избран от групата S заместители;

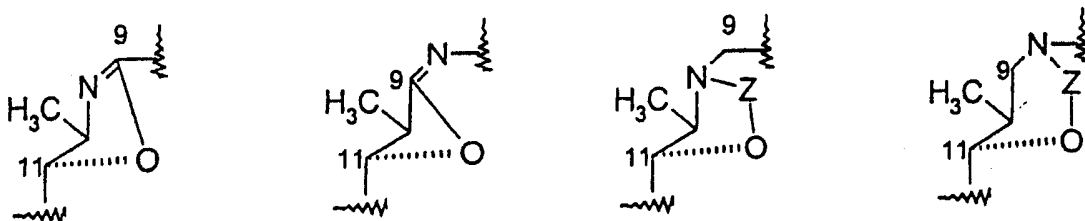
един или два въглеродни атома от фениловия пръстен, в който L, M, Q и V са присъединени, могат да бъдат заместени с азот;

R¹ и X могат да бъдат взети заедно;

когато са взети заедно, R¹ и X взети с намиращите се между тях атоми образуват допълнителен пръстен, имащ една от следните структури:

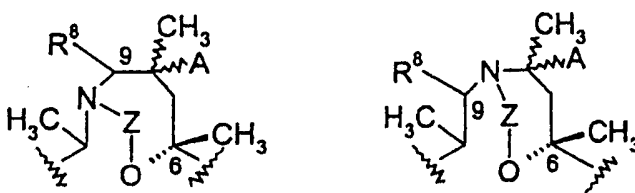


R^2 и X могат да бъдат взети заедно;
 когато са взети заедно, R^2 и X взети с намиращите се между тях атоми
 образуват допълнителен пръстен, имащ една от следните структури:

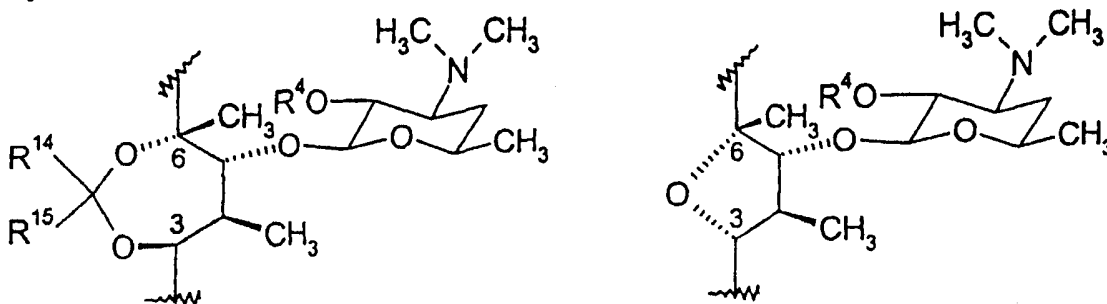


R^3 е OR^{10} ;

R^3 и X могат да бъдат взети заедно;
 когато са взети заедно, R^3 и X взети с намиращите се между тях атоми
 образуват допълнителен пръстен, имащ една от следните структури:



R^3 и Y могат да бъдат взети заедно;
 когато са взети заедно, R^3 и Y взети с намиращите се между тях атоми
 образуват допълнителен пръстен, имащ една от следните структури:

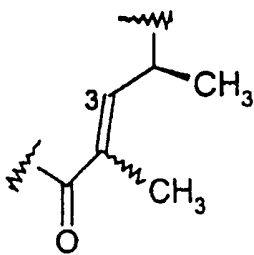


R^4 е избран от H, $C(O)(C_1-C_{18})$ алкил, $C(O)Ar$, $OC(O)(C_1-C_{18})$ алкил и $OC(O)Ar$, при което алкиловите остатъци от предходните R^4 групи са по избор заместени с двувалентен радикал, независимо избран от -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(C₁-C₆)алкил- и -C(O)- и са по избор заместени с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата S заместители;

R^5 е избран от H, хало, C₁-C₁₀алкил, C₃-C₁₀алкенил, C₃-C₁₀алкинил, -C(R^aR^b)-C(R^a)=C(R^b)-Ar, (CR^aR^b)_nAr, OR⁸, O(CO)R⁸, OC(O)NR⁸R⁹, NR⁸R⁹, NR⁸C(O)R⁸, NR⁸C(O)NR⁸R⁹, O(CR^aR^b)_nAr, S(CR^aR^b)_nAr и NR⁸(CR^aR^b)_nAr, където n е число, вариращо от 0 до 10, където един или два въглеродни атома от този алкил, алкенил и алкинил са по избор заместени с двувалентен радикал, независимо избран от -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(C₁-C₆)алкил- и -C(O)- и са по избор заместени с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата S заместители;

R^5 и Y могат да бъдат взети заедно;

когато са взети заедно, R^5 и Y взети с намиращите се между тях атоми образуват следната структура:



R^6 е избран от H, C₁-C₁₂алкил, C₃-C₁₀алкенил, C₃-C₁₀алкинил и CH₂(R^aR^b)_nAr, където n е число, вариращо от 0 до 10, при което един или два въглеродни атома от този алкил са по избор заместени с двувалентен радикал, независимо избран от -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(C₁-C₆)алкил- и -C(O)- и са по избор заместени с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата S заместители;

всеки от R^7 , R^8 и R^9 е независимо избран от H и C₁-C₁₂алкил, където един или два въглеродни атома от този алкил са по избор заместени с двувалентен радикал, независимо избран от -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-,

$-N(C_1-C_6)$ алкил- и $-C(O)-$ и са по избор заместени с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата S заместители;

R^8 и R^9 заедно с азотния атом, към който те са присъединени, могат да образуват 3- до 10-членен пръстен, в който един или два въглеродни атома са по избор заместени с двувалентен радикал, независимо избран от $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(C_1-C_6)$ алкил- и $-C(O)-$ и са по избор заместени с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата S заместители;

R^{10} е избран от C_1-C_{10} алкил, C_3-C_{10} алкенил, C_3-C_{10} алкинил, $-C(R^aR^b)-C(R^a)=C(R^b)-Ar$ и $(CR^aR^b)_nAr$, където n е число, вариращо от 1 до 10, при което един или два въглеродни атома от този алкил, алкенил и алкинил са по избор заместени с двувалентен радикал, независимо избран от $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(C_1-C_6)$ алкил- и $-C(O)-$ и са по избор заместени с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата S заместители, при условие, че R^{10} не е незаместен метил;

R^{11} е H или OCH_3 ;

R^{12} и R^{13} заедно с въглеродния атом, към който те са присъединени, могат да образуват $-C(O)-$, $-C(=NR^b)-$ или $-C(=N-OR^b)-$;

R^{12} и R^{13} заедно с въглеродния атом, към който те са присъединени, могат да образуват 3- до 10-членен пръстен, при което един или два въглеродни атома от този пръстен са по избор заместени с двувалентен радикал, независимо избран от $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(C_1-C_6)$ алкил- и $-C(O)-$ и са по избор заместени с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата S заместители;

R^{12} е избран от H, C_1-C_{10} алкил, C_3-C_{10} алкенил, C_3-C_{10} алкинил, $-C(R^aR^b)-C(R^a)=C(R^b)-Ar$ и $(CR^aR^b)_nAr$, където n е число, вариращо от 0 до 10, при което един или два въглеродни атома от този алкил, алкенил и алкинил са по избор заместени с двувалентен радикал, независимо избран от $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(C_1-C_6)$ алкил- и $-C(O)-$ и са по избор заместени с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата S заместители;

R^{13} е избран от H, C_1-C_{10} алкил, C_3-C_{10} алкенил, C_3-C_{10} алкинил, OR^8 ,

$OC(O)R^8$, $OC(O)(CR^aR^b)_nAr$, $OC(O)(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$, $OC(O)NR^8R^9$,
 $OC(O)NR^8NR^8R^9$, $OC(O)NR^8(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$,
 $OC(O)NR^8NR^8(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$, NR^8R^9 , $NR^8(CO)R^8$, $NR^8C(O)NR^8R^9$,
 $NR^8C(O)OR^8$, $O(CR^aR^b)_nAr$, $O(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$, $S(CR^aR^b)_nAr$,
 $NH(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$ и $NH(CR^aR^b)_nAr$, където n е число, вариращо от 0 до 10;

всеки от R^{14} и R^{15} е независимо избран от H, C_1 - C_{12} алкил, арил-заместен C_1 - C_{12} алкил и хетероарил-заместен C_1 - C_{12} алкил, при което един или два въглеродни атома от този алкил са по избор заместени с двувалентен радикал, независимо избран от -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(C_1 - C_6)алкил- и -C(O)- и са по избор заместени с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата S заместители;

R^{14} и R^{15} заедно с въглеродния атом, към който те са присъединени, могат да образуват 3- до 10-членен пръстен, в който един или два въглеродни атома са по избор заместени с двувалентен радикал, независимо избран от -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(C_1 - C_6)алкил- и -C(O)- и са по избор заместени с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата S заместители;

R^{17} е C_1 - C_{20} алкил, където един или два въглеродни атома от този алкил са по избор заместени с двувалентен радикал, независимо избран от -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(C_1 - C_6)алкил- и -C(O)- и са по избор заместени с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата S заместители, при условие, че R^{17} не е незаместен етил;

R^{18} е избран от групата, състояща се от арил, заместен арил, хетероарил, заместен хетероарил и хетероциклоалкил;

всеки от R^{19} и R^{20} е независимо избран от групата, състояща се от C_1 - C_{12} алкенил, C_1 - C_{12} алкинил, арил, C_3 - C_8 циклоалкил, хетероциклоалкил и хетероарил, при което този алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, хетероциклоалкил и хетероарил са заместени или незаместени;

R^{19} и R^{20} заедно с въглеродния атом, към който те са присъединени,

могат да образуват 3- до 10-членен хетероциклоалкилов пръстен, който може да бъде заместен с един или повече заместители, независимо избрани от групата, състояща се от халоген, хидрокси, C₁-C₃алкокси, C₁-C₃алкокси-C₁-C₃алкокси, оксо, C₁-C₃алкил, хало-C₁-C₃алкил и C₁-C₃алкокси-C₁-C₃алкил;

всеки Ag е независимо 4- до 10-членен хетероцикъл или C₆-C₁₀арил, при което тези хетероциклени и арилни групи са по избор заместени с един или повече заместители, независимо избрани от групата S заместители; и

групата S заместители са избрани от групата, състояща се от:

нитро, халогени, хидрокси, N₃, CN, CHO, C₁-C₁₀алкокси, C₁-C₃алкокси-C₁-C₃алкокси, оксо, C₁-C₁₀алканоил, C₁-C₁₀алкил, C₁-C₁₂алкил заместен с ароматен хетероцикъл, C₁-C₆алкил заместен с O-SO₂, C₂-C₁₀алкенил, C₂-C₁₀алкинил, C₃-C₁₀циклоалкил, заместен C₃-C₁₀циклоалкил, 4 до 10 членен хетероцикъл, заместен хетероцикъл, арил, заместен арил, триалкилсиллил, -C(O)R⁸, -C(O)R¹⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -NR⁸R⁹, -NR¹⁹R²⁰, -NHC(O)R⁸, -NHC(O)NR⁸R⁹, =N-O-R⁸, =N-NR⁸R⁹, =N-NR¹⁹R²⁰, =N-R⁸, =N-R¹⁸, =N-NHC(O)R⁸, =N-NHC(O)NR⁸R⁹, -C≡N; -S(O)_n, където n е 0, 1 или 2, -S(O)_nR⁸, където n е 0, 1 или 2; -O-S(O)_nR⁸, където n е 0, 1 или 2; и -SO₂NR⁸R⁹.

2. Съединение съгласно претенция 1, в което A е H или F.

3. Съединение съгласно претенция 1, в което X е избран от -C(O)-, -CH(NH₂)-, -CH₂NR⁹-, -NR⁹CH₂- и -C(=N-OR⁸).

4. Съединение съгласно претенция 3, в което X е избран от -CH₂NH-, -CH₂N(Me)-, -N(Me)CH₂-, -C(=N-OH)-, -C(=N-OMe)- и -C(=N-OCH₂CH₂OMe)-.

5. Съединение съгласно претенция 1, в което R¹ е OH.

6. Съединение съгласно претенция 1, в което R² е OH.

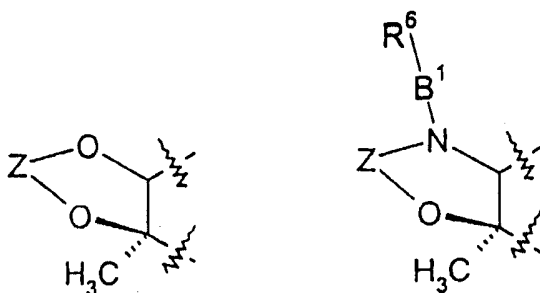
7. Съединение съгласно претенция 1, в което R¹ е OH и R² е OH.

8. Съединение съгласно претенция 1, в което R¹ е OH; R² е OH; A е H; и X е избран от -CH₂NH-, -CH₂N(Me)-, -N(Me)CH₂-, -C(=N-OH)-,

-C(=N-OMe)- и -C(=N-OCH₂CH₂OMe)-.

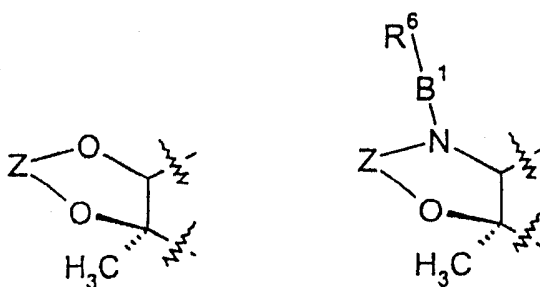
9. Съединение съгласно претенция 1, в което R¹ е OH; R² е OH; A е F; и X е избран от -CH₂NH-, -CH₂N(Me)-, -N(Me)CH₂-, -C(=N-OH)-, -C(=N-OMe)- и -C(=N-OCH₂CH₂OMe)-.

10. Съединение съгласно претенция 1, в което R¹ и R² взети с намиращите се помежду им атоми образуват допълнителен пръстен, имащ една от следните структури:



в които Z е CH₂ или C(=O); B¹ е избран от NH, NMe и CH₂; и R⁶ е (CH₂)_nAr, където n е число, вариращо от 0 до 10.

11. Съединение съгласно претенция 1, в което R¹ и R² взети с намиращите се помежду им атоми образуват допълнителен пръстен, имащ една от следните структури:



където Z е CH₂ или C(=O); B¹ е избран от NH, NMe и CH₂; и R⁶ е (CH₂)₃Ar, където n е число, вариращо от 0 до 10.

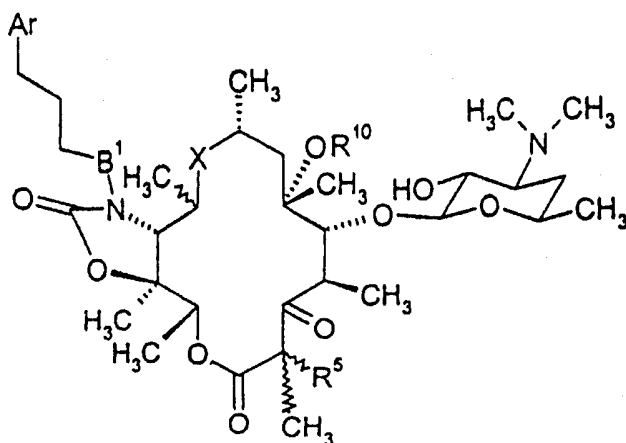
12. Съединение съгласно претенция 11, в което Ar е избран от хинолин-4-ил, 4-фенил-имидазол-1-ил, имидазо(4,5-b)пиридин-3-ил и 4-пиридин-3-ил-имидазол-1-ил

13. Съединение съгласно претенция 1, в което R³ е избран от O(C₂-C₄)алкил, OCH₂CH=CH-Ar и O(CH₂)_nAr.

14. Съединение съгласно претенция 1, в което Y е избран от CH₂, C(O), C=S, CH(OR⁸), CH(OC(O)R⁸), CH(OC(O)Ar), CH(OC(O)NR⁸R⁹) и CH(O(CR^aR^b)_nAr), където n е число, вариращо от 0 до 10.

15. Съединение съгласно претенция 1, в което R⁵ е H или F.

16. Съединение съгласно претенция 1, в която посоченото съединение има следната формула:



където

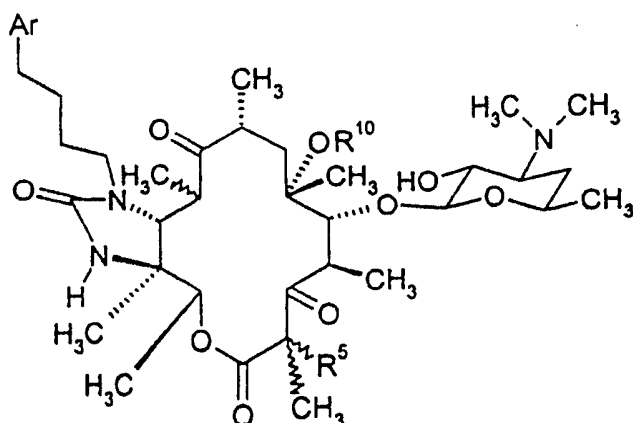
B¹ е избран от NH, O и CH;

X е избран от -C(O)-, -CH₂NH-, -CH₂NMe-, -NHCH₂-, -N(Me)CH₂-, -CH(NH₂)-, -C(=N-OMe)- и -C(=N-OCH₂O(CH₂)₂OMe)-;

R₅ е H или F; и

Ar е избран от хинолин-4-ил, 7-метокси-хинолин-4-ил, 4-фенил-имидазол-1-ил, пиридин-4-ил, пиридин-3-ил, пиридин-2-ил, 4-пиридин-3-ил-имидазол-1-ил, фенил, имидазо(4,5-b)пиридин-3-ил, 2-фенил-тиазол-5-ил, 2-пиридин-3-ил-тиазол-4-ил и бензоимидазол-1-ил.

17. Съединение съгласно претенция 1, в която това съединение има следната формула:



където

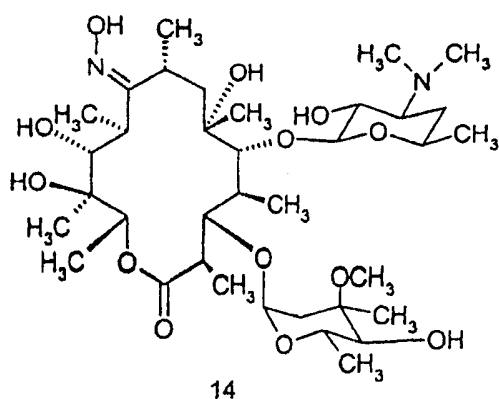
Ar е избран от хинолин-4-ил, 7-метокси-хинолин-4-ил, 4-фенил-имидазол-1-ил, пиридин-4-ил, пиридин-3-ил, пиридин-2-ил, 4-пиридин-3-ил-имидазол-1-ил, фенил, имидазо(4,5-b)пиридин-3-ил, 2-фенил-тиазол-5-ил, 2-пиридин-3-ил-тиазол-4-ил и бензоимидазол-1-ил; и

R⁵ е H или F.

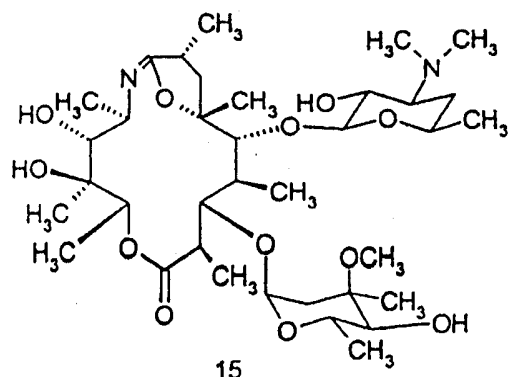
18. Фармацевтичен състав за лечение на инфекция в бозайник, риба или птица, който съдържа терапевтично ефективно количество от съединение съгласно претенция 1 и фармацевтично приемлив носител.

19. Метод за лечение на инфекция в бозайник, риба или птица, който се състои в прилагане на този бозайник, риба или птица, на терапевтично ефективно количество от съединение съгласно претенция 1:

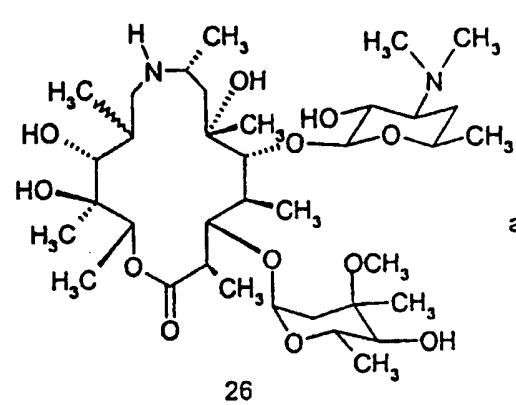
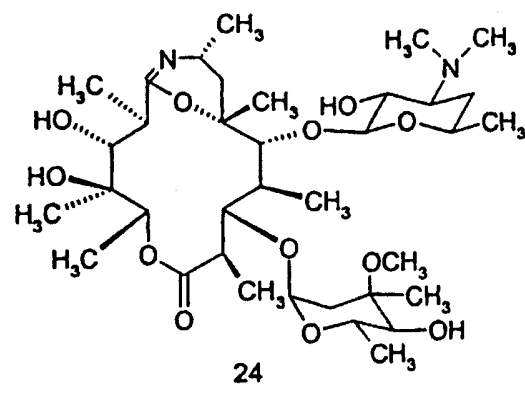
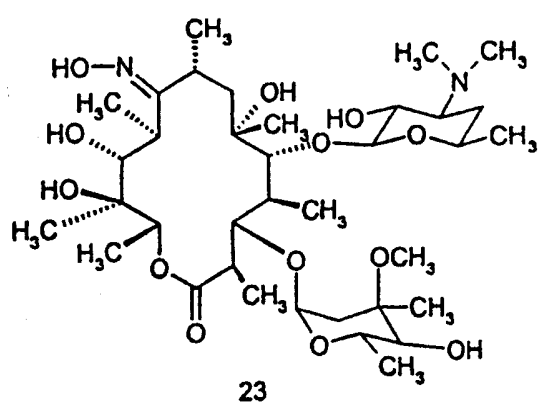
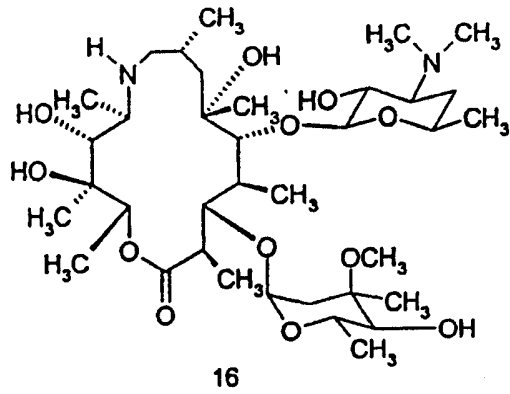
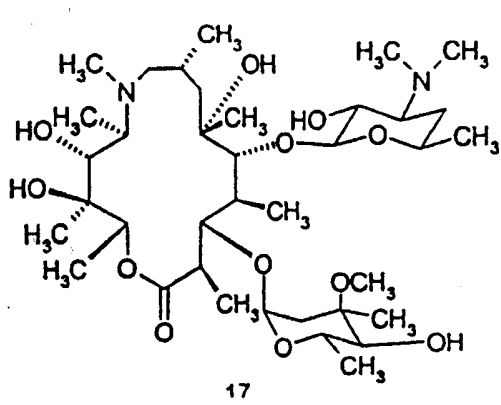
20. Съединение избрано от групата, състояща се от:



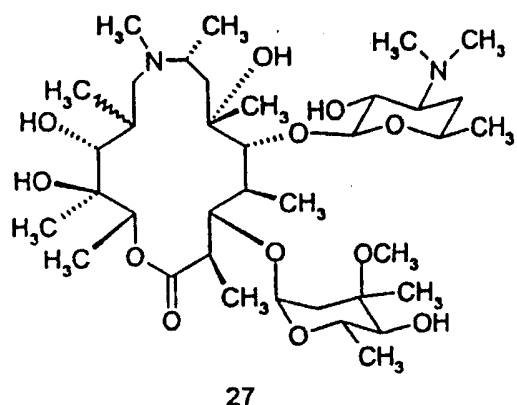
14



15



and



и фармацевтично приемливите соли, пролекарствени средства и солвати на горните съединения.