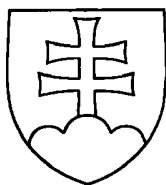


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 01.09.1998
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 08/925 582
(32) Dátum priority: 08.09.1997
(33) Krajina priority: US
(40) Dátum zverejnenia: 11.07.2000
(86) Číslo PCT: PCT/US98/18225, 01.09.1998

(21) Číslo dokumentu:

303-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

C 07H 17/08
A 61K 31/70

(71) Prihlasovateľ: ABBOTT LABORATORIES, Abbott Park, IL, US;

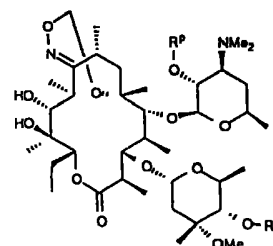
(72) Pôvodca vynálezu: Or Yat Sun, Libertyville, IL, US;
Clark Richard F., Mundelein, IL, US;
Chu Daniel T., Santa Clara, CA, US;
Plattner Jacob J., Libertyville, IL, US;

(74) Zástupca: Rott, Růžička, Guttman, v. o. s., Bratislava, SK;

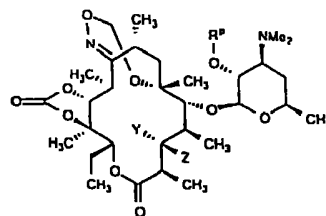
(54) Názov prihlášky vynálezu: **6,9-Mostíkové erytromycínové deriváty a spôsoby ich prípravy**

(57) Anotácia:

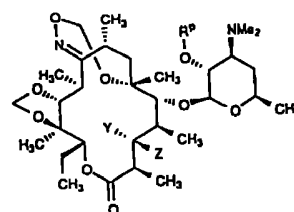
Opísané sú multicyklické erytromycínové zlúčeniny a ich farmaceuticky prijateľné soli a estery vzorca (I), (II) a (III), ktoré majú antibakteriálnu aktivitu. Farmaceutické kompozície obsahujúce terapeuticky účinné množstvo zlúčenín podľa vynálezu v kombinácii s farmaceuticky prijateľným nosičom sa uplatňujú pri liečení a prevencii bakteriálnych infekcií.



(I)



(II)



(III)

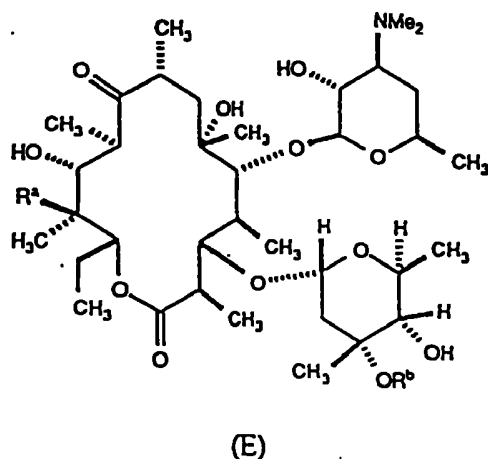
6,9-mostikové erytromycínové deriváty a spôsob ich prípravy

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka nových polosyntetických makrolidov, ktoré majú antibakteriálnu aktivitu a uplatňujú sa pri ošetrovaní a prevencii bakteriálnych infekcií. Predovšetkým sa potom vynález týka 6,9-mostíkových derivátov erytromycínu, kompozícií obsahujúcich také zlúčeniny, metód na ich použitie, rovnako ako postupu na získavanie takých zlúčenín.

Doterajší stav techniky

Erytromycíny A až D predstavované vzorcom E:



<u>Erytromycín</u>	R ^a	R ^b
A	-OH	-CH ₃
B	-H	-CH ₃
C	-OH	-H
D	-H	-H

sú všeobecne známe a účinné antibakteriálne činidlá, široko používané pri ošetrovaní a prevencii bakteriálnych infekcií. Avšak ako u iných antibakteriálnych činidiel, boli zistené bakteriálne kmene, ktoré sú rezistentné alebo majú nedostatočnú citlivosť voči erytromycínu. Tak erytromycín A má len slabú účinnosť voči gramnegatívnym baktériám. Preto existuje neustála potreba identifikovať zlúčeniny nových erytromycínových derivátov, ktoré vykazujú lepšiu antibakteriálnu aktivitu, ktoré majú menšiu náchylnosť k vyvinutiu rezistencie, ktoré majú

požadovanú gramnegatívnu účinnosť, alebo ktoré vykazujú neočakávanú selektivitu voči cieľovým mikroorganizmom. Početní výskumníci teda pripravili chemické deriváty erytromycínu v snahe získať analógy majúce modifikované alebo zlepšené profily antibiotickej účinnosti.

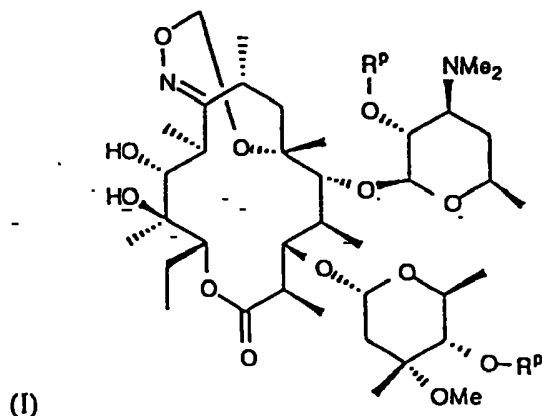
Morimoto *a spol.* opisujú prípravu 6-O-metyl erytromycínu A v J. Antibiotics 37:187 (1984). Morimoto *a spol.* publikovali ďalej sériu O-alkyl derivátov erytromycínu A v J. Antibiotics 43:286 (1990). Podľa ich skúsenosti "O-alkylácia, iná než metylácia, prebieha výhradne na hydroxyskupine C-11". Avšak v európskej patentovej prihláške 272 110, zverejnenej 22. júna 1988, publikuje Morimoto *a spol.* zlúčeniny 6-O-alkyl C₁-C₃ erytromycínu A.

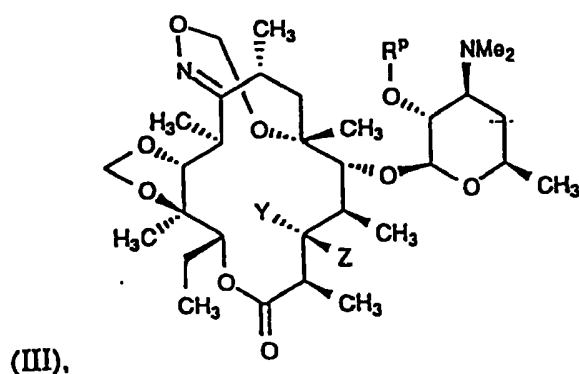
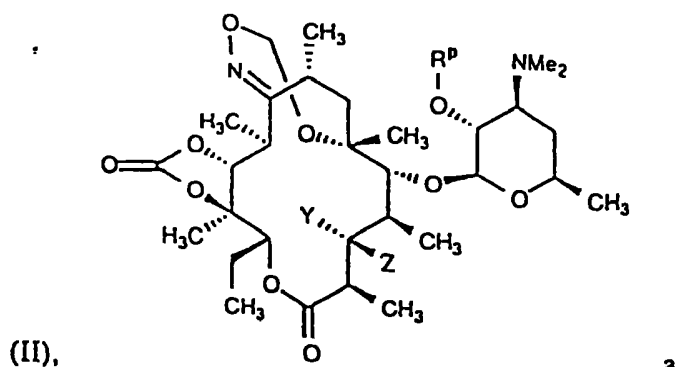
V európskej patentovej prihláške 215 355, zverejnenej 28. marca 1987, opisuje Omura a Itoh erytromycíny na 6-O s nízkymi alkylmi, ako stimulanty gastrointestinálnych kontrakcií.

Podstata vynálezu

Predkladaný vynález poskytuje novú triedu 6,9-mostíkových zlúčenín erytromycínu, ktoré majú antibakteriálnu účinnosť.

Z jedného hľadiska sú v predkladanom vynáleze opisované zlúčeniny alebo farmaceuticky prijateľné soli a estery majúce vzorec vybraný zo skupiny zahrnujúcej





a ich farmaceuticky prijateľné soli, estery, prekursori liečiv,

kde R^P je vodík alebo chrániaca skupina hydroxyskupiny;

jedno z Y a Z je vodík a zostávajúce je vybrané zo súboru, ktorý zahŕňa vodík, hydroxy, chránený hydroxy a O-kladinózu,

alebo

Y a Z spoločne s atómom ku ktorému sú viazané znamenajú oxoskupinu.

V ďalšom aspekte predkladaný vynález zahŕňa farmaceutické kompozície na ošetrovanie bakteriálnych infekcií zahŕňajúce terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa vynálezu v kombinácii s farmaceuticky prijateľným nosičom. Sú tiež opísané vhodné nosiče a spôsoby formulácie.

Ďalším aspektom predkladaného vynálezu je spôsob ošetrovania bakteriálnych infekcií zahŕňajúci podanie cicavcovi, v prípade potreby takého ošetrovania, farmaceutickej kompozície obsahujúcej terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa vynálezu.

Ďalším aspektom predkladaného vynálezu je postup prípravy 6,9-mostíkových makrolidových zlúčenín všeobecného vzorca I až III uvedených vyššie.

Prvým uskutočnením vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I, ako je opísaná vyššie.

Druhým uskutočnením vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca II, ako je opísaná vyššie.

Tretím uskutočnením vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca III ako je opísaná vyššie.

Reprezentatívne zlúčeniny vynálezu sú zlúčeniny vybrané zo skupiny zahrnujúcej:

Zlúčeninu všeobecného vzorca I, kde R^P je H;

Zlúčeninu všeobecného vzorca II, kde R^P je H, Y je H a Z je kladinóza;

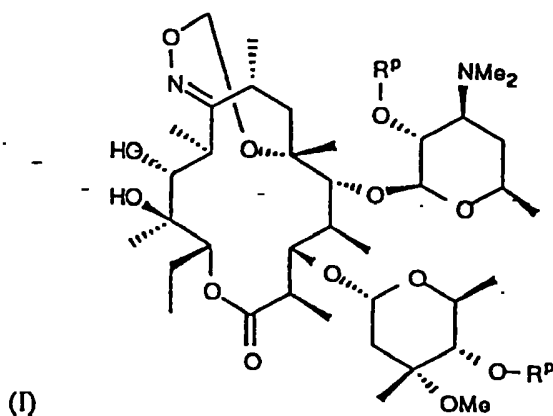
Zlúčeninu všeobecného vzorca II, kde R^P je H, Y a Z spoločne s atómom, ku ktorému sú viazané, tvoria oxoskupinu;

Zlúčeninu všeobecného vzorca III, kde R^P je H, Y je H a Z je hydroxy;

Zlúčeninu všeobecného vzorca III, kde R^P je H, Y a Z sú H; a

Zlúčeninu všeobecného vzorca III, kde R^P je H, Y a Z spoločne s atómom, ku ktorému sú viazané, tvoria oxoskupinu.

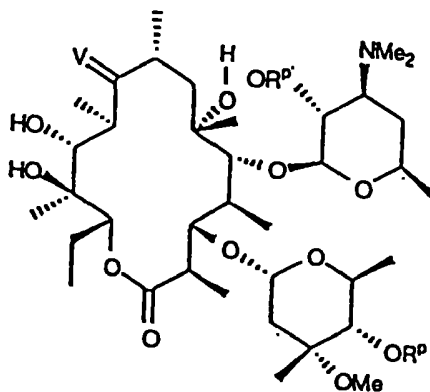
Jedným aspektom vynálezu je postup prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I



kde R^p je vodík alebo chrániaca skupina hydroxylovej skupiny;

kde spôsob zahrnuje:

a) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca



kde R^p je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny; a

V je $=N-O-R^1$ alebo $=N-O-C(R^2)(R^3)-O-R^1$,

kde

R^1 je vybrané zo súboru zahrnujúceho

(c-1) alkyl C_1-C_6 ,

(c-2) alkyl C_1-C_6 substituovaný jednou alebo viac skupinami
vybranými zo skupiny zahrnujúcej

(c-2-a) aryl,

(c-2-b) substituovaný aryl,

(c-2-c) heteroaryl,

(c-2-d) substituovaný heteroaryl,

(c-2-e) heterocykloalkyl,

(c-2-f) alkoxy C_1-C_6 ,

R^2 a R^3 sú nezávisle vybrané zo súboru, ktorý zahrnuje

(a) vodík,

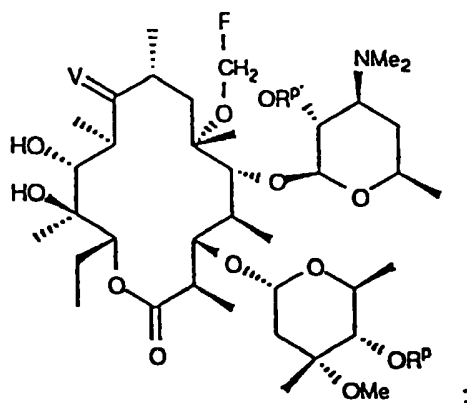
(b) nesubstituovaný alkyl C_1-C_{12} ,

(c) alkyl C_1-C_{12} substituovaný arylom, a

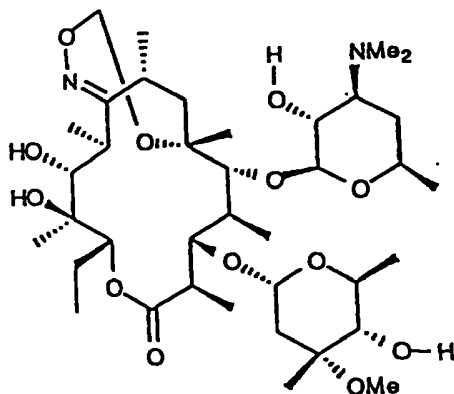
(d) alkyl C_1-C_{12} substituovaný substituovaným arylom, alebo

R^2 a R^3 spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané, tvoria
 C_3-C_{12} cykloalkylový kruh;

s brómfluórmétánom v prítomnosti bázy za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca

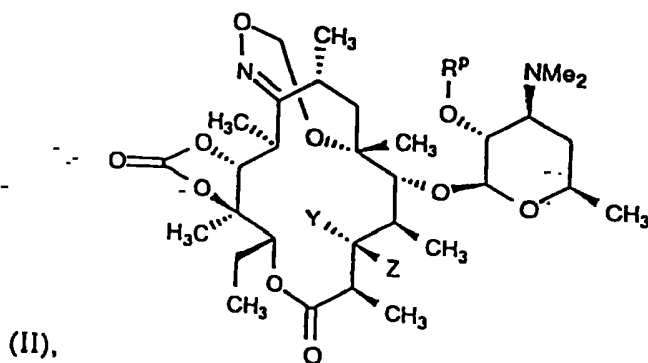


(b) pôsobenie na zlúčeninu zo stupňa (a) hydrolyticky s kyselinou za vzniku zlúčeniny vzorca



(c) prípadne pôsobenie na zlúčeninu zo stupňa (b) chrániacim činidlom pre hydroxyskupinu za vzniku žiadanej zlúčeniny, kde R^P je chrániaca skupina hydroxyskupiny.

Ďalším aspektom vynálezu je postup prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca II



kde

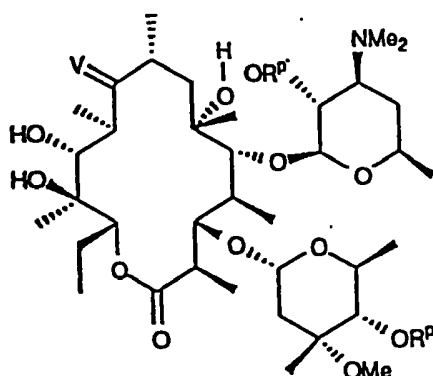
R^P je vodík alebo chrániaca skupina hydroxylovej skupiny;

jedno z Y a Z je vodík a zostávajúce je vybrané zo skupiny zahrnujúcej vodík, hydroxy, chránený hydroxy a –O-kladinózu,

alebo

Y a Z spoločne tvoria s atómom, ku ktorému sú viazané oxoskupinu, kde spôsob zahrnuje:

a) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca



kde R^P je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny; a

V je $=N-O-R^1$ alebo $=N-O-C(R^2)(R^3)-O-R^1$,

kde

R^1 je vybrané zo súboru zahrnujúceho

(c-1) alkyl C_1-C_6 ,

(c-2) alkyl C_1-C_6 substituovaný jednou alebo viac skupinami
vybranými zo skupiny zahrnujúcej

(c-2-a) aryl,

(c-2-b) substituovaný aryl,

(c-2-c) heteroaryl,

(c-2-d) substituovaný heteroaryl,

(c-2-e) heterocykloalkyl,

(c-2-f) alkoxy C_1-C_6 ,

R^2 a R^3 sú nezávisle vybrané zo súboru, ktorý zahrnuje

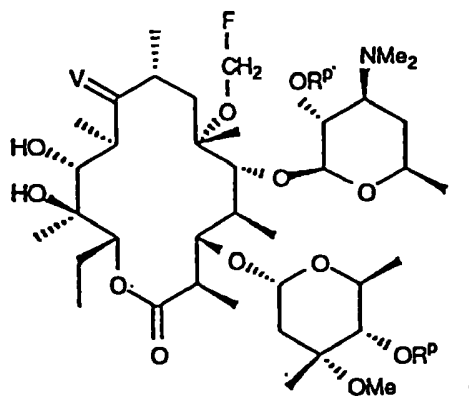
(a) vodík,

(b) nesubstituovaný alkyl C_1-C_{12} .

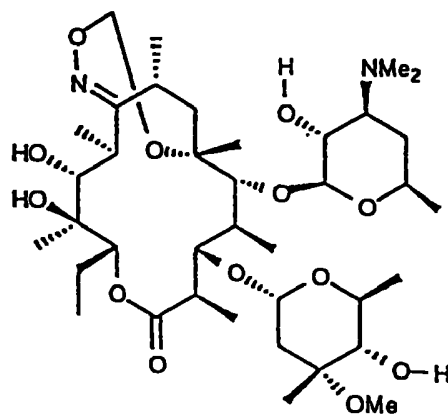
(c) alkyl C_1-C_{12} substituovaný arylom, a

(d) alkyl C_1-C_{12} substituovaný substituovaným arylom, alebo

R^2 a R^3 spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané tvoria C_3-C_{12} cykloalkylový kruh;
s brómfluórmétanom v prítomnosti bázy za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca



(b) pôsobenie na zlúčeninu zo stupňa (a) hydrolyticky s kyselinou za vzniku zlúčeniny vzorca



(c) pôsobenie na zlúčeninu zo stupňa (b) chrániacim činidlom pre hydroxyskupinu za vzniku žiadanej zlúčeniny, kde $R^{P'}$ je chrániaca skupina hydroxyskupiny;

(d) pôsobenie na zlúčeninu zo stupňa (c) s reakčným činidlom vybraným zo súboru zahrnujúceho

(i) karbonyldiimidazol a hexametyldisilazín sodný, a

(ii) hydrid alkalického kovu a karbonylačné činidlo pri bezvodých podmienkach, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde Y je H, Z je kladinóza a R^P je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny;

(e) prípadne hydrolytické pôsobenie kyselinou na zlúčeninu všeobecného vzorca II, kde Y je H, Z je kladinóza a $R^{P'}$ je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny (zlúčenina zo stupňa (d)) dáva zlúčeninu vzorca II, kde Y je H, Z je hydroxy a R^P je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny;

(f) prípadne pôsobenie na zlúčeninu všeobecného vzorca II, kde Y je H, Z je hydroxy a $R^{P'}$ je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny (zlúčenina zo stupňa (e))

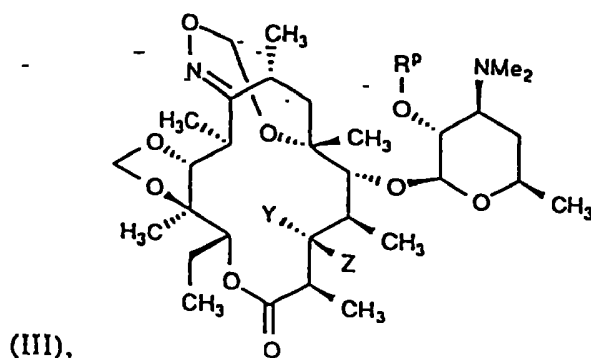
(e)) činidlom na chránenie hydroxylovej zlúčeniny za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde Y je H, Z je chránená hydroxy a $R^{P'}$ je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny;

(g) prípadne oxidáciu zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde Y je H, Z je hydroxy a $R^{P'}$ chrániaca skupina hydroxylovej skupiny (zlúčenina zo stupňa e)), za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde Y a Z spoločne tvoria s atómom, ku ktorému sú viazané oxoskupinu, a $R^{P'}$ je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny;

(h) prípadne pôsobenie na zlúčeninu všeobecného vzorca II, kde Y je H, Z je hydroxy a $R^{P'}$ je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny (zlúčenina zo stupňa (e)) prebytkom NaH v aprotickom rozpúšťadle a následne reakciou medziproduktového aniónu s CS_2 a CH_3I za vzniku xantátového medziproduktu, na ktorý sa potom pôsobí Bu_3SnH v inertnej atmosfére v prítomnosti katalytického množstva vhodného radikálového iniciátora za vzniku žiadanej zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde Y a Z sú H a $R^{P'}$ je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny;

(i) prípadne odstránenie chrániacej skupiny za získania zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde R^P je H; a izoláciu žiadanej zlúčeniny..

Ďalším aspektom vynálezu je spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca III



kde

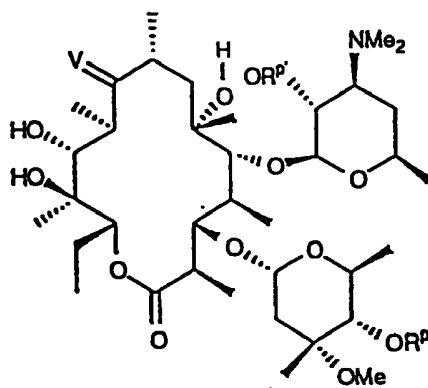
R^p je vodík alebo chrániaca skupina hydroxylovej skupiny;

jedno z Y a Z je vodík a zostávajúce je vybrané zo skupiny zahrnujúcej vodík, hydroxy, chránený hydroxy a -O-kladinózu,

alebo

Y a Z spoločne tvoria s atómom, ku ktorému sú viazané oxoskupinu, kde spôsob zahrnuje:

a) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca



kde R^p je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny; a

V je $=N-O-R^1$ alebo $=N-O-C(R^2)(R^3)-O-R^1$,

kde

R^1 je vybrané zo súboru zahrnujúceho

(c-1) alkyl C_1-C_6 ,

(c-2) alkyl C_1-C_6 substituovaný jednou alebo viac skupinami
vybranými zo skupiny zahrnujúcej

(c-2-a) aryl,

(c-2-b) substituovaný aryl,

(c-2-c) heteroaryl,

(c-2-d) substituovaný heteroaryl,

(c-2-e) heterocykloalkyl,

(c-2-f) alkoxy C_1-C_6 ,

R^2 a R^3 sú nezávisle vybrané zo súboru, ktorý zahrnuje

(a) vodík,

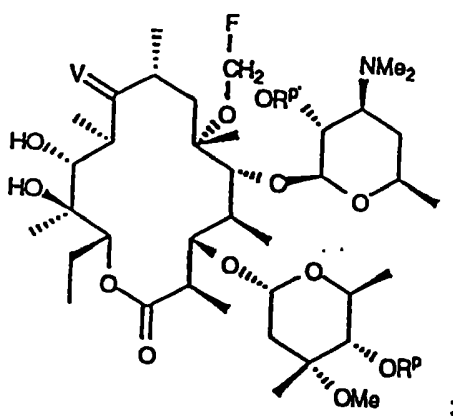
(b) nesubstituovaný alkyl C_1-C_{12} ,

(c) alkyl C_1-C_{12} substituovaný arylom, a

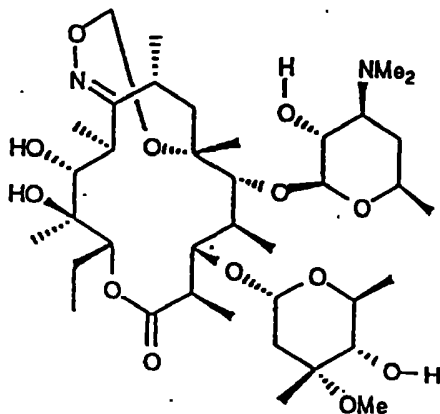
(d) alkyl C_1-C_{12} substituovaný substituovaným arylom, alebo

R^2 a R^3 spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané tvoria C_3-C_{12} cykloalkylový kruh;

s brómfluórmétanom v prítomnosti bázy za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca



(b) pôsobenie na zlúčeninu zo stupňa (a) hydrolyticky s kyselinou za vzniku zlúčeniny vzorca



(c) pôsobenie na zlúčeninu zo stupňa (b) chrániacim činidlom pre hydroxyskupinu za vzniku žiadanej zlúčeniny, kde R'' je chrániaca skupina hydroxyskupiny;

(d) pôsobenie na zlúčeninu zo stupňa (c) s reakčným činidlom vybraným zo súboru zahrnujúceho

(i) formaldehyd v prítomnosti kyseliny, a

(ii) chlórjódmetán v prítomnosti bázy,

za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca III, kde Y je H, Z je kladinóza a $R^{P'}$ je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny;

(e) prípadne hydrolytické pôsobenie kyselinou na zlúčeninu všeobecného vzorca III, kde Y je H, Z je kladinóza a $R^{P'}$ je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny (zlúčenina zo stupňa (d)) dáva zlúčeninu vzorca III, kde Y je H, Z je hydroxy a $R^{P'}$ je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny;

(f) prípadne pôsobenie na zlúčeninu všeobecného vzorca III, kde Y je H, Z je hydroxy a $R^{P'}$ je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny (zlúčenina zo stupňa (e)) činidlom na chránenie hydroxylovej zlúčeniny za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca III, kde Y je H, Z je chránená hydroxy a $R^{P'}$ je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny;

(g) prípadne oxidáciu zlúčeniny všeobecného vzorca III, kde Y je H, Z je hydroxy a $R^{P'}$ chrániaca skupina hydroxylovej skupiny (zlúčenina zo stupňa (e)), za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde Y a Z spoločne tvoria s atómom, ku ktorému sú viazané oxoskupinu a $R^{P'}$ je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny;

(h) prípadne pôsobenie na zlúčeninu všeobecného vzorca III, kde Y je H, Z je hydroxy a $R^{P'}$ je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny (zlúčenina zo stupňa (e)) prebytkom NaH v aprotickom rozpúšťadle a následne reakciou medziproduktového aniónu s CS_2 a CH_3I za vzniku xantátového medziproduktu, na ktorý sa potom pôsobí Bu_3SnH v inertnej atmosfére v prítomnosti katalytického množstva vhodného radikálového iniciátora za vzniku žiadanej zlúčeniny všeobecného vzorca III, kde Y a Z sú H a $R^{P'}$ je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny;

(i) prípadne odstránenie chrániacej skupiny za získania zlúčeniny všeobecného vzorca III, kde R^P je H; a izoláciu žiadanej zlúčeniny.

Definície

Tu používané termíny "alkyl C_1-C_3 ", "alkyl C_1-C_5 ", "alkyl C_1-C_6 " alebo "alkyl C_1-C_{12} " sa vzťahujú na nasýtené priame alebo rozvetvené uhľovodíkové zvyšky obsahujúce medzi jedným a tromi, jedným a piatimi, jedným a šiestimi alebo jedným a dvanástimi uhlíkovými atómami. Príklady C_1-C_3 alkylových zvyškov zahrnujú metyl, etyl, propyl a izopropyl, príklady C_1-C_5 alkylových zvyškov zahrnujú, ale neobmedzujú sa na metyl, etyl, propyl, izopropyl, n-butyl, terc. butyl a neopentyl, príklady C_1-C_6 alkylových zvyškov zahrnujú, ale neobmedzujú sa na metyl, etyl, propyl, izopropyl, n-butyl, terc.butyl, neopentyl a n-hexyl, príklady C_1-C_{12} alkylových zvyškov zahrnujú, ale neobmedzujú sa na všetky predchádzajúce príklady a n-heptyl, oktyl, n-decyl, n-undecyl a n-dodecyl.

Tu používaný termín "acyl C_1-C_6 " sa vzťahuje k atómu vodíka alebo k C_1-C_5 alkylovej skupine, ako je definovaná vyššie, pripojenej k materskej molekule prostredníctvom karbonylovej skupiny. Príklady C_1-C_6 acylu zahrnujú, ale nie sú obmedzené na formyl, acetyl, propionyl, butanoyl, pentanoyl, hexanoyl.

Tu používaný termín "alkoxy C_1-C_6 ", sa vzťahuje na C_1-C_6 alkylový zvyšok ako bol skôr definovaný, pripojený ku zvyšku materskej molekuly prostredníctvom kyslíkového atómu. Príklady alkoxy C_1-C_6 zahrnujú, ale nie sú obmedzené na metoxy, etoxy, propoxy, izopropoxy, n-butoxy, terc. butoxy, neopentoxo a n-hexoxy.

Tu používaný termín " C_1-C_3 alkylamino", sa vzťahuje na jednu alebo dve C_1-C_3 alkylskupiny, ako sú definované vyššie, pripojené ku zvyšku materskej molekuly prostredníctvom dusíkového atómu. Príklady C_1-C_3 alkylamino skupín zahrnujú, ale neobmedzujú sa na metylamino, dimetylamino, etylamino, dietylamino a propylamino.

Tu používaný termín "aprotické rozpúšťadlo", sa vzťahuje k rozpúšťadlu, ktoré je relatívne inertné voči protónovej aktivite, t.j. nepôsobí ako donor pro-

tón Príklady zahrnujú, ale neobmedzujú sa len na ne, uhl'ovodíky, ako napríklad hexán a toluén, halogénuhl'ovodíky ako napríklad dichlórmetán, etylénchlorid, chloroform a podobné, heterocyklické zlúčeniny ako napríklad tetrahydrofurán a N-metylpyrolidinón, étery ako dietyléter a bis-metoxymetyléter. Také zlúčeniny sú odborníkom dobre známe a odborníkom bude samozrejmé, že jednotlivé rozpúšťadlá alebo ich zmesi môžu byť preferované pre špecifické zlúčeniny a reakčné podmienky v závislosti od takých faktorov ako je napríklad rozpustnosť reagentov, reaktivita reagentov a preferované teplotné rozmedzia. Ďalšie diskusie týkajúce sa aprotických rozpúšťadiel možno nájsť v učebniciach organickej chémie alebo v špecializovaných monografiách, napríklad: Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4. Vydanie, editor John A. Riddick a spol., zväzok II v Techniques of Chemistry Series, John Wiley & Sons, NY, 1986.

Tu používaný termín "aryl" sa vzťahuje na nesubstituované karbocyklické aromatické skupiny zahrnujúce, ale neobmedzujúce sa len na fenyl, 1- alebo 2-naftyl apod.

Tu používaný termín "cykloalkyl C₃-C₅ a C₃-C₇ cykloalkyl", sa vzťahuje na karbocyklické skupiny od 3 do 5 alebo od 3 do 7 uhlíkov napríklad cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a cykloheptyl.

Tu používaný termín "alkyl C₁-C₃-cykloalkyl C₃-C₅", sa vzťahuje na C₃-C₅ cykloalkylový zvyšok, ako je vyššie definovaný, ktorý je pripojený k C₁-C₃ alkylóvemu zvyšku náhradou vodíkového atómu v ňom.

Tu používaný termín "halogén", sa vzťahuje na atóm vybraný z fluóru, chlóru, brómu a jódu.

Tu používaný termín "halo C₁-C₃ alkyl" sa vzťahuje k C₁-C₃ alkylovej skupine ako je definovaná vyššie, kde sú 1, 2 alebo 3 atómy vodíku nezávisle nahradené atómom halogénu.

Tu používaný termín "heteroaryl", sa vzťahuje na cyklický aromatický zvyšok, ktorý má kruh od piatich do desiatich atómov, z ktorých jeden atóm kruhu je zvolený zo S, O a N; žiadny, jeden alebo dva atómy kruhu sú ďalšími heteroatómami nezávisle zvolenými zo S, O alebo N a zostávajúce atómy kruhu sú uhlík; cyklický aromatický zvyšok je ku zvyšku molekuly pripojený prostredníctvom akéhokoľvek atómu, ktorý je súčasťou kruhu ako je napríklad pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyrolyl; pyrazolyl, imidazolyl, tiazolyl, oxazolyl, izoxazolyl, tiadiazolyl, oxadiazolyl, tienyl, furanyl, chinoliny, izochinoliny a podobne.

Tu používaný termín "heterocykloalkyl" sa vzťahuje na nearomatický 5-, 6- alebo 7-členný kruh alebo bi- alebo tricyklickú skupinu zahrňujúcu kondenzované šesťčlenné kruhy majúce jeden až tri heteroatómy zvolené nezávisle z kyslíka, síry a dusíka, kde (i) každý 5-členný kruh má 0 až 1 dvojitú väzbu a každý 6-členný kruh má 0 až 2 dvojité väzby, (ii) dusíkový a sírny heteroatóm môže byť prípadne oxidovaný, (iii) dusíkový heteroatóm môže byť prípadne kvarternizovaný a (iv) ktorýkoľvek z vyššie uvedených heterocyklických kruhov môže byť kondenzovaný k benzénovému kruhu. Reprezentatívne, ale iba na ne sa neobmedzujúce heterocykly predstavujú pyrrolidinyl, pyrazoliny, pyrazolidiny, imidazolinyl, imidazolidiny, piperidinyl, piperaziny, oxazolidiny, izoxazolidiny, morfoliny, tiazolidiny, izotiazolidiny a tetrahydrofuryl.

"Chrániaca skupina hydroxylovej skupiny", ako sa tu používa, sa vzťahuje na ľahko odstrániteľnú skupinu, o ktorej je známe, že chráni hydroxylovú skupinu proti nežiaducej reakcii počas syntetických pochodov a možno ju selektívne odstrániť. Používanie chrániacich skupín pre hydroxyl je v odbore bežné na chránenie skupín proti nežiaducim reakciám počas syntetickej procedúry a mnohé také chrániace skupiny sú známe, vid' napríklad T.H. Greene a P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2. vydanie, John Wiley & Sons, New York (1991). Príklady chrániacich skupín hydroxylovej skupiny predstavujú, ale neobmedzujú sa len na ne, metyldimetylsilyl, terc. dimetylsilyl, terc. butyldifenylsi-

lyl, acyl substituovaný aromatickou skupinou a tak podobne.

Termín "chránená hydroxyskupina" sa vzťahuje na hydroxylovú skupinu chránenú chrániacou skupinou pre hydroxyl, ako je definované vyššie a zahrnuje napríklad skupiny ako benzoyl, acetyl, trimetylsilyl, trietylsilyl a metoxymetyl.

Termín "protogénne organické rozpúšťadlo", ako sa tu používa, sa vzťahuje na rozpúšťadlo, ktoré má tendenciu k uvoľňovaniu protónov, ako je alkohol, napríklad metanol, etanol, propanol, izopropylalkohol, butanol, terc. butylalkohol a podobne. Odborníkom sú také rozpúšťadlá dobre známe a pre odborníkov bude samozrejmé, že jednotlivé rozpúšťadlá alebo ich zmesi môžu byť preferované pre špecifické zlúčeniny a reakčné podmienky v závislosti od takých faktorov ako je napríklad rozpustnosť reagentov, reaktivita reagentov a preferované teplotné rozmedzia. Ďalšie diskusie týkajúce sa protogénnych rozpúšťadiel možno nájsť v učebniciach organickej chémie alebo v špecializovaných monografiách, napríklad: Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4. vydanie, editor John A. Riddick a spol., zväzok II v Techniques of Chemistry Series, John Wiley & Sons, NY, 1986.

Termín "substituovaný aryl", ako sa tu používa sa vzťahuje na arylový zvyšok, ako je tu definovaný, substituovaný nezávislou náhradou jedného, dvoch alebo troch vodíkových atómov v ňom, za Cl, Br, F, I, OH, kyáno, merkapto, nitro, alkyl C₁-C₃, halo alkyl C₁-C₃, alkoxy C₁-C₆, tioalkoxy C₁-C₆, metoxymetoxi, amino, alkylamino C₁-C₃, di(alkyl C₁-C₃)amino, formyl, karboxy, alkoxykarbonyl, C₁-C₃-alkyl-CO-O-, C₁-C₃-alkyl-CO-NH-, alebo karboxamid; s výnimkou, že tetrafluórfenyl a pentafluórfenyl sú tiež zahrnuté do rozsahu "substituovaný aryl".

Termín "substituovaný heteroaryl", ako sa tu používa sa vzťahuje na heteroarylový zvyšok, ako je tu definovaný, substituovaný nezávislou náhradou jedného, dvoch alebo troch vodíkových atómov v ňom, za Cl, Br, F, I, OH, alkyl C₁-C₃, alkoxy C₁-C₆, metoxymetoxi, amino alebo alkylamino C₁-C₃, alebo sa

tiež vzťahuje k mono-oxo substituovanej heteroarylovej zlúčenine, ako je napríklad 4-oxo-1H-chinolín.

Termín "substituovaný heterocykloalkyl", ako sa tu používa sa vzťahuje na heterocykloalkylový zvyšok, ako je vyššie definovaný, substituovaný nezávislou náhradou jedného, dvoch alebo troch vodíkových atómov v ňom, za Cl, Br, F, I, OH, CN, merkpto, nitro, alkyl C_1-C_3 , halo alkyl C_1-C_3 , alkoxy C_1-C_6 , tioalkoxy C_1-C_6 , metoxymetoxi, amino, alkylamino C_1-C_3 , di(alkyl C_1-C_3)amino, karboxaldehydo, karboxy, alkoxykarbonyl, C_1-C_3 -alkyl-CO-O-, C_1-C_3 -alkyl-CO-NH-, alebo karboxamid;

V zlúčeninách podľa predkladaného vynálezu sa môžu vyskytovať početné asymetrické centrá. Okrem toho, kde je to poznamenané inak, predkladaný vynález počíta s rôznymi stereoizomérmi a ich zmesami. Podľa toho, pokiaľ je väzba predstavovaná vlnovkou rozumie sa tým, že môže byť prítomná zmes stereoizomérov, alebo individuálny izomér priradenej alebo nepriradenej stereoorientácie.

Ako sa tu používa termín "farmaceuticky prijateľná soľ", vzťahuje sa k tým soliam, ktoré sú v rozsahu platného medicínskeho posudzovania vhodné na používanie pri kontakte s ľudskými tkanivami a tkanivami nižších živočíchov bez nenáležitej toxicity, iritácie, alergických reakcií a podobne a sú súmerateľné s rozumným pomerom prospech/riziko. Farmaceuticky prijateľné soli sú v odbore dobre známe. Napríklad S.M. Berge *a spol.* opisujú detailne farmaceuticky prijateľné soli v J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977) a tu sa na to odkazuje. Soli môžu byť pripravované *in situ* počas konečnej izolácie a čistenia zlúčenín podľa vynálezu, alebo oddelene reakciou voľnej báze s vhodnou organickou kyselinou. Príklady farmaceuticky prijateľných, adičných solí s netoxickými kyselinami sú soli aminoskupiny, ktoré vznikajú s anorganickými kyselinami ako kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou sírovou a kyselinou chloristou alebo organickými kyselinami ako kyselinou octovou, kyselinou šťaveľovou, kyselinou maleinovou, kysel-

linou vínnou, kyselinou citrónovou, kyselinou jantárovou alebo kyselinou malónovou alebo vznikajú pomocou iných spôsobov, ktoré sa v odbore používajú, ako je výmena iónov. Ďalšie farmaceuticky prijateľné soli zahŕňujú adipát, alginát, askorbát, aspartát, benzénsulfonát, benzoát, hydrogénsulfát, borát, butyrát, soľ kyseliny gáfrovej, gáforsulfonát, citrát, cyklopentánpropionát, diglukonát, dodecylsulfát, etánsulfonát, mravenčan, fumarát, glukohexonát, glycerofosfát, glukonát, hemisulfát, heptanoát, hexanoát, hydrojodid, 2-hydroxyetánsulfonát, laktobionát, laktát, laurát, laurylsulfát, jablčnan, maleinát, malonát, metánsulfonát, 2-naftalénsulfonát, nikotinát, dusičnan, oleát, oxalát, palmitát, pamoát, pektinát, persulfát, 3-fenylpropionát, fosfát, pikrát, pivalát, propionát, stearát, sukcinát, sulfát, tartarát, tiokyanát, p-toluénsulfonát, undekanoát, valerát a podobné. Reprezentatívne alkalické soli a soli alkalických zemín zahŕňujú soli sodné, lítne, draselné, vápenaté, horečnaté a podobné. Ďalšie farmaceuticky prijateľné soli pokiaľ sú vhodné, zahŕňujú netoxické amónium, kvartérne amónium a amínové kationy, vznikajúce s použitím protiiónov ako je halogenid, hydroxid, karboxylát, sulfát, fosfát, nitrát, sulfonát s nižším alkylom a arylsulfonát.

Termín "farmaceuticky prijateľný ester", ako sa tu používa sa vzťahuje na estery, ktoré hydrolyzujú *in vivo* a zahŕňa tie, ktoré sa v ľudskom tele ľahko štiepia a uvoľňujú materskú zlúčeninu alebo jej soľ. Vhodné estery predstavujú napríklad tie, ktoré sú odvodené od farmaceuticky prijateľných alifatických karboxyloxy kyselín, predovšetkým alkánových, alkénových, cykloalkánových a alkándiových kyselín, u ktorých je výhodné, keď alkylový alebo alkenylový zvyšok nemá viac než 6 uhlíkových atómov. Príklady jednotlivých esterov zahŕňujú mravenčany, octany, propionáty, butyráty, akryláty a etylsukcináty.

Termín "farmaceuticky prijateľný prekursor liečiva" ako sa tu používa, sa vzťahuje na tie prekursory zlúčenín podľa predkladaného vynálezu, ktoré sú v rozsahu platného medicínskeho posudzovania vhodné na používanie pri kontakte s ľudskými tkanivami a tkanivami nižších živočíchov bez nenáležitej toxicity, iritácie, alergických reakcií a podobne, sú súmerateľné s rozumným pomerom prospech/riziko a účinné pre zamýšľané použitie, rovnako ako "zwitteriónové"

formy, kde to prichádza do úvahy, zlúčenín podľa vynálezu. Termín "prekurzor liečiv" sa vzťahuje na zlúčeniny, ktoré sú in vivo rýchle transformované na materskú zlúčeninu vyššie uvádzaného vzorca, napríklad hydrolýzou v krvi. Podrobnú diskusiu poskytujú T. Higuchi a V. Stella v Pro-drugs as Novel Delivery Systems, zväzok 14, A.C.S. Symposium Series a Edward B. Roche, editor Bio-reversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association a Pergamon Press, 1987, čo je tu v oboch prípadoch včlenené formou odkazu.

Testovanie antibakteriálnej aktivity

Reprezentatívne zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu boli testované na antimikrobiálnu aktivitu in vitro nasledujúcim spôsobom: bolo pripravených dvanásť Petriho misiek obsahujúcich postupné vodné riedenia testovanej zlúčeniny zmiešanej s 10 ml sterilizovaného „Brain Heart Infusion (BHI)“, agaru (Difco 0418-01-05). Každá miska bola naočkovaná 1:100 (alebo 1:10 pre pomaly rastúce kmene, ako *Micrococcus* a *Streptococcus*) riedeniami až 32 rôznych mikroorganizmov s použitím Steersovho replikátorového bloku. Naočkované misky boli 20 až 24 hodín inkubované pri 35 až 37 °C. Popri tom bola pripravená s použitím BHI agaru kontrolná miska, ktorá neobsahovala testovanú zlúčeninu a bola inkubovaná na počiatku a na konci každého testu.

Ako ďalšia kontrola, rovnako tak ako pre porovnanie testu k testu, bola pripravená a inkubovaná ďalšia miska, obsahujúca zlúčeninu, majúcu známe profily citlivosti na testované organizmy a prináležiacu do rovnakej antibiotickej triedy ako testovaná zlúčenina. Na tento účel bol použitý erytromycín A.

Po každej inkubácii bola každá miska skúmaná vizuálne. Minimálna inhibičná koncentrácia (MIC) bola definovaná ako najnižšia koncentrácia nevyvolávajúca rast, ľahký zákal alebo riedko rozptýlené kolónie na škvrne inokula v porovnaní voči rastu kontroly. Výsledky tohto testovania uvedené v tabuľke 1 udávajú antibakteriálnu aktivitu zlúčenín podľa vynálezu.

Tabuľka 1

Antibakteriálna aktivita (MIC) vybraných zlúčenín

Mikroorganizmus	Ery. A štandard	Príklad 1	Príklad 2	Príklad 3
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538P	0,2	6,2	0,39	3,1
<i>Staphylococcus aureus</i> A5177	3,1	>100	3,1	3,1
<i>Staphylococcus aureus</i> A5278	>100	>100	>100	>100
<i>Staphylococcus aureus</i> CMX 642A	0,39	12,5	0,39	3,1
<i>Staphylococcus aureus</i> NCTC10649M	0,39	6,2		3,1
<i>Staphylococcus aureus</i> CMX 553	0,39	6,2	0,78	3,1
<i>Staphylococcus aureus</i> 1775	>100	>100	>100	>100
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 3519	0,39	6,2	0,39	3,1
<i>Enterococcus faecium</i> ATCC 8043	0,05	1,56	0,1	0,78
<i>Streptococcus bovis</i> A-5169	0,02	0,39	0,02	0,2
<i>Streptococcus agalactiae</i> CMX 508	0,05	0,39	0,05	0,78
<i>Streptococcus pyogenes</i> EES61	0,05	0,39	<=0,005	0,39
<i>Streptococcus pyogenes</i> 930	>100	>100	>100	>100
<i>Streptococcus pyogenes</i> PIU 2548	6,2	6,2	3,1	0,78
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0,05	0,2	0,1	0,39
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 4698	0,2	1,56	0,39	0,78
<i>Escherichia coli</i> JUHL	>100	>100	50	>100
<i>Escherichia coli</i> SS	0,78	1,56	0,78	0,78
<i>Escherichia coli</i> DC-2	>100	>100	25	>100
<i>Candida albicans</i> CCH 442	>100	>100	>100	>100
<i>Mycobacterium smegmatis</i> ATCC 114	3,1	1,56	3,1	25
<i>Nocardia Asteroides</i> ATCC9970	0,1	0,39	0,1	0,78
<i>Haemophilis Influenzae</i> DILL AMP R	4	32	2	16
<i>Streptococcus Pneumoniae</i> ATCC6303	0,06	1	0,06	1
<i>Streptococcus Pneumoniae</i> GYR 1171	0,06	0,5	0,03	0,25
<i>Streptococcus Pneumoniae</i> 5979	>128	>64	>128	>128
<i>Streptococcus Pneumoniae</i> 5649	16	4	4	0,5

Farmaceutické kompozície podľa predkladaného vynálezu obsahujú účinné množstvo zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu formulované spolu s jedným alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými nosičmi. Ako je tu používaný termín "farmaceuticky prijateľný nosič", je mienená netoxická, inertná pevná látka, polotuhé alebo kvapalné plnivo, riedidlo, enkapsulačný materiál alebo pomocná formulácia akéhokoľvek typu. Niektorými príkladmi materiálov, ktoré môžu slúžiť ako farmaceuticky prijateľné nosiče sú cukry ako laktóza, glukóza a sacharóza; škroby ako kukuričný škrob a zemiakový škrob; celulóza a jej deriváty ako sodná soľ karboxymetylcelulózy, etylcelulóza a acetát celulózy; práškový traganť; slad; želatína; mastenec; excipienty ako kakaové maslo a vosky pre čapíky; oleje ako podzemnicový olej, bavlníkový olej, saflorový olej, sezamový olej, olivový olej, kukuričný olej a sójový olej; glykoly, ako propylénglykol; estery ako etyloléat a etyllaurát; agar; pufrovacie činidlá ako hydroxid horečnatý a hydroxid hlinitý; algínová kyselina, nepyrogénna voda; izotonický soľný roztok; Ringerov roztok, etylalkohol, roztoky fosforečnanového pufru, rovnako ako iné netoxické kompatibilné lubrikanty ako laurylsulfát sodný a stearát horečnatý, a tiež farbivá, uvoľňujúce činidlá, poťahovacie činidlá, sladidlá, ochuťovacie a parfemačné činidlá, konzervačné činidlá a antioxidanty môžu byť v zmesi tiež podľa rozhodnutia formulátora prítomné. Farmaceutické kompozície podľa tohto vynálezu môžu byť podávané ľuďom a iným živočíchom orálne, rektálne, parenterálne, intracisternálne, intravaginálne, intraperitonálne, topicky (ako prášky, masti alebo kvapky), bukálne alebo ako orálny či nazálny sprej.

Kvapalné formy dávok na orálne podávanie zahŕňujú farmaceuticky prijateľné emulzie, mikroemulzie, roztoky, suspenzie, sirupy a tinktúry. Okrem aktívnych zlúčenín môžu kvapalné formy dávok obsahovať v odbore používané inertné riedidlá ako napríklad vodu alebo iné rozpúšťadlá, solubilizačné činidlá a emulzifikátory ako etylalkohol, izopropylalkohol, uhličitý etylový, etylacetát, benzylalkohol, benzylbenzoát, propylénglykol, 1,3-butylénglykol, dimetylformamid, oleje (zvlášť potom olej bavlníkový, podzemnicový, kukuričný, kľíčkový, olivový, ricínový a sezamový), glycerol, tetrahydrofurfurylalkohol, polyetylénglykoly a estery mastných kyselín so sorbitolom a ich zmesi. Okrem inertných

riedidiel môžu orálne kompozície tiež obsahovať adjuvanty, ako zvlhčovacie činidlá, emulzifikačné a suspendačné činidlá, sladidlá, ochuťovacie a parfemačné činidlá.

Injektovateľné preparáty, napríklad injektovateľné vodné alebo olejovité suspenzie, môžu byť formulované podľa bežnej praxe s použitím vhodných dispergačných alebo zvlhčovacích činidiel a činidiel suspendačných. Sterilnými injektovateľnými preparátmi môžu byť tiež sterilné injekčné roztoky, suspenzie alebo emulzie v netoxickom parenterálne prijateľnom riedidle alebo rozpúšťadle, napríklad ako roztok v 1,3-butándiole. Medzi prijateľnými vehikulami a rozpúšťadlami, ktoré môžu byť použité sú voda, Ringerov roztok, U.S.P. a izotonický roztok chloridu sodného. Popri tom sú ako rozpúšťadlo alebo suspendačné prostredie bežne aplikované netuhnúce oleje. Na tento účel môže byť aplikovaný akýkoľvek nedráždivý netuhnúci olej vrátane syntetických mono- alebo diglyceridov. Okrem toho sa v príprave injekčných prípravkov používajú mastné kyseliny ako kyselina olejová.

Injektovateľné formulácie možno sterilizovať napríklad filtráciou cez baktérie zachycujúce filter, alebo pridávaním sterilizačných činidiel vo forme sterilných pevných zmesí, ktoré môžu byť pred použitím rozpustené alebo dispergované v sterilnej vode alebo inom sterilnom injekčnom médiu.

Aby sa predĺžil účinok liečiva, je často žiaduce spomaliť absorpciu liečiva zo subkutánnej alebo intramuskulárnej injekcie. Toto možno dosiahnuť použitím kvapalnej suspenzie kryštalického alebo amorfného materiálu s malou rozpustnosťou vo vode. Stupeň absorpcie liečiva potom závisí od jeho rýchlosti rozpúšťania, ktorá postupne môže závisieť od veľkostí kryštálov a kryštalickej formy. Alternatívne sa dosahuje spomalená absorpcia parenterálne podávaného liečiva rozpúšťaním liečiva v olejovom vehikule. Depotné injekčné formy sa zhotovujú pomocou mikroenkapsulačných matric liečiva v biodegradabilných polyméroch ako je polylaktidpolyglykolid. V závislosti od pomeru liečiva voči polyméru a povahy jednotlivého použitého polyméru môže byť kontrolovaný stupeň uvoľ-

ňovania liečiva. Príklady iných biodegradabilných polymérov predstavujú polyortoestery a polyanhydridy. Depotné injekčné formulácie sa tiež pripravujú zachytením liečiva do lipozómov alebo mikroemulzií, ktoré sú kompatibilné s telesnými tkanivami.

Kompozície na rektálne alebo vaginálne podávanie sú najlepšie čapíky, ktoré môžu byť pripravené zmiešaním zlúčenín podľa tohto vynálezu s vhodnými neiritujúcimi excipientami alebo nosičmi ako je kakaové maslo, polyetylén glykol alebo vosk pre čapíky, ktoré sú tuhé pri teplote okolia, avšak kvapalné pri telesnej teplote, a teda sa topia v dutine rekta alebo vagíny a uvoľňujú účinnú látku.

Tuhé formy dávok na orálne podávanie predstavujú kapsuly, tablety, pilulky, prášky a granuly. V takých tuhých dávkových formách je účinná zlúčenina zmiešaná s najmenej jedným inertným, farmaceuticky prijateľným excipientom alebo nosičom ako sú citrát sodný alebo dikalcium fosfát a/alebo a) plnivá alebo nastavovadlá ako škroby, laktóza, sacharóza, glukóza, manitol a kyselina kremičitá, b) spojivá ako napríklad karboxymetylcelulóza, algináty, želatína, polyvinylpyrrolidín, sacharóza a živica, c) zvlhčovadlá ako glycerol, d) rozmeľňovacie látky ako agar-agar, uhličitan vápenatý, zemiakový alebo tapiokový škrob, alginová kyselina, určité silikáty a uhličitan sodný, e) rozpúšťanie spomaľujúce činidlá ako parafín, f) urýchľovače absorpcie ako kvartérne amóniové soli, g) zvlhčovadlá ako napríklad cetylalkohol a glycerol monostearát, h) absorbenty ako kaolín a bentonitová zemina, i) lubrikanty ako mastenec, stearát vápenatý, stearát horečnatý, pevné polyetylén glykoly, laurylsulfát sodný, a ich zmesi. V prípade kapsúl, tabliet a piluliek môžu dávkové formy obsahovať tiež pufrovacie činidlá.

Tuhé kompozície podobného typu môžu byť tiež aplikované ako plnivá v mäkkých i tvrdých plnených kapsulách s použitím excipientov, ako je laktóza alebo mliečny cukor, rovnako ako vysokomolekulárne polyetylén glykoly a im podobné.

Pevné formy dávok, tabliet, dražé, kapsúl, piluliek a granúl môžu byť pripravené poťahované a s vrstvami ako sú stráviteľné poťahovania a iné poťahovania tabliet bežne používané v praxi farmaceutickej formulácie. Môžu prípadne obsahovať znepríehľadňujúce látky a môžu mať tiež také zloženie, že uvoľňujú aktívnu ingredienciu(cie) len alebo prednostne v určitej časti zažívacieho traktu, prípadne s oneskorovaným účinkom. Príklady obalovaných kompozícií, ktoré môžu byť používané, obsahujú polymérne substancie a vosky.

Tuhé kompozície podobného typu môžu byť tiež aplikované ako plnivá v mäkkých i tvrdých plnených kapsulách s použitím excipientov ako je laktóza alebo mliečny cukor, rovnako ako vysokomolekulárne polyetylénglykoly a im podobné.

Aktívne zlúčeniny môžu byť tiež v mikroenkapsulovanej forme s jedným alebo viac excipientami ako je uvedené vyššie. Pevné formy dávok tabliet, dražé, kapsúl, piluliek a granúl môžu byť pripravené poťahované a v obaloch, ako sú stráviteľné poťahovania, uvoľňovanie kontrolujúce poťahovania a iné poťahovania tabliet bežne používané v praxi farmaceutickej formulácie. V takých tuhých formách dávkovania môže byť k účinnej látke primiešané najmenej jedno inertné zriedľovadlo, ako je sacharóza, laktóza alebo škrob. Také dávkovacie formy môžu tiež, ako je obvyklá prax, obsahovať ďalšie látky iné než inertné zriedľovadlá, napríklad tabletovacie lubrikanty a iné tabletovacie prostriedky ako stearát horečnatý a mikrokryštalickú celulózu. V prípade kapsúl, tabliet a piluliek môžu dávkové formy obsahovať tiež pufrovacie činidlá. Môžu prípadne obsahovať znepríehľadňujúce látky a môžu mať tiež také zloženie, že uvoľňujú aktívnu ingredienciu(cie) iba alebo prednostne v určitej časti zažívacieho traktu, prípadne s oneskorovaným účinkom. Príklady obalovaných kompozícií, ktoré môžu byť používané, obsahujú polymérne substancie a vosky.

Dávkovacie formy pre topickú alebo transdermálnu aplikáciu zlúčeniny podľa tohto vynálezu tvoria masti, pasty, krémy, lotiony, gély, prášky, roztoky, spreje, inhalanty alebo náplasti. Účinný komponent je za sterilných podmienok

zmiešaný s farmaceuticky prijateľným nosičom a podľa toho, čo sa požaduje s akýmikoľvek nutnými ochrannými prostriedkami alebo puframi. Oftalmologické formulácie, ušné kvapky, očné masti, prášky a roztoky sa považujú, že patria tiež do rozsahu tohto vynálezu.

Masti, pasty, krémy a gély môžu popri účinnej zlúčenine podľa tohto vynálezu obsahovať excipienty ako živočíšne a rastlinné tuky, oleje, vosky, parafíny, škrob, tragant, celulóзовé deriváty, polyetylén glykoly, silikóny, bentonity, kremičitú kyselinu, mastenec a oxid zinočnatý alebo ich zmesi.

Prášky a spreje môžu popri účinnej zlúčenine podľa tohto vynálezu obsahovať excipienty ako laktózu, mastenec, kremičitú kyselinu, hydroxid hlinitý, vápenaté silikáty a práškový polyamid alebo zmesi týchto látok. Spreje môžu okrem toho obsahovať obvyklé hnacie činidlá ako sú chlórfluóruhl'ovodíky.

Transdermálne náplasti majú navyše výhodu v poskytovaní kontrolovaného dodávania zlúčeniny telu. Také formy dávok sa pripravujú rozpustením alebo rozdelením zlúčeniny vo vhodnom prostredí. Na zvýšenie prestupu zlúčeniny cez kožu môžu byť tiež použité prostriedky na zväčšenie absorpcie. Miera môže byť kontrolovaná buď membránou, ktorá stupeň prestupu riadi, alebo dispergovaním zlúčeniny v polymérnej matrici alebo géle.

Podľa spôsobov ošetrovania podľa predkladaného vynálezu sa u pacientov, ako sú ľudia alebo nižšie cicavce, bakteriálne infekcie ošetrujú alebo sa im preventívne predchádza tak, že sa pacientovi podáva terapeuticky efektívne množstvo zlúčeniny podľa vynálezu v takom množstve a v takej dobe ako je nutné na dosiahnutie požadovaného výsledku. Pod "terapeuticky účinným množstvom" zlúčeniny podľa vynálezu sa mieni dostatočné množstvo zlúčeniny na ošetrovanie bakteriálnych infekcií pri rozumnej miere pomeru prospech/riziko, ktorý sa vzťahuje na akékoľvek medicínske ošetrovanie. Avšak rozumie sa, že o celkovom dennom použití zlúčenín a kompozícií podľa predkladaného vynálezu rozhodne ošetrujúci lekár v rámci platného medicínského posudzovania. Speci-

fická terapeuticky účinná úroveň dávky pre každého jednotlivého pacienta bude závisieť od rozličných faktorov vrátane choroby, ktorá je liečená a závažnosti ochorenia; od účinnosti aplikovanej konkrétnej zlúčeniny; od použitej špecifickej kompozície; od veku, telesnej hmotnosti, celkového zdravia, od pohlavia a výživy pacienta; od doby podávania, cesty podania, spôsobu aplikácie a rýchlosti vylučovania konkrétnej použitej zlúčeniny; od trvania liečenia; od liečiv užívaných v kombinácii alebo v koincidencii s určitou použitou zlúčeninou a podobných faktorov, ktoré sú v medicínskej praxi všeobecne známe.

Celková denná dávka zlúčenín podľa predkladaného vynálezu podávaných ľudom alebo iným cicavcom v jednotlivých alebo delených dávkach, môže byť napríklad v množstvách od 0,01 do 50 mg/kg telesnej hmotnosti alebo obvyklejšie od 0,1 do 25 mg/kg telesnej hmotnosti. Jednotlivá dávka kompozícií môže obsahovať také množstvá alebo ich alikvotné podiely, aby vytvorili dennú dávku. Všeobecne liečebné režimy podľa predloženého vynálezu predstavujú pre pacienta, ktorý také ošetrovanie potrebuje, podávanie od okolo 10 mg do okolo 1000 mg zlúčeniny (zlúčenín) podľa tohto vynálezu denne v jednotlivých alebo násobných dávkach.

Skratky, ktoré sú použité v opisoch reakčnej schémy a príkladov, ktoré nasledujú sú: AIBN pre azo-bis-izobutyronitril; Bu_3SnH pre tributylcínhydrid; CDI pre karbonyldiimidazol; THF pre tetrahydrofurán.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sa pripravujú podľa reprezentatívnych príkladov opísaných v schémach 1 až 4 ďalej, nachádzajúcich sa za textom opisujúcim schémy.

Schéma 1 ilustruje prípravu zlúčenín vzorcov I, t.j. zlúčenín 6. Tieto zlúčeniny sú tiež užitočné ako východiskové materiály na prípravu zlúčenín vzorcov II a III.

Erytromycín A (1), dostupný od Abbot Laboratories sa najprv chráni v C-9 karbonylovej polohe za vzniku zlúčeniny 2. Príprava chráneného erytromycínu A je opísaná v nasledujúcich patentoch Spojených štátov: US 4,990,602; US 4,331,803; US 4,680,368 a US 4,670,549, ktoré sú tu uvádzané ako odkaz. Cituje sa tiež európska patentová prihláška EP 260,938. Obvykle sa 9-karbonylová skupina zlúčeniny 1 chráni ako oxím, (V je $=N-O-R^1$ alebo $=N-O-C(R^2)(R^3)-O-R^1$, kde R^1 je vybraný zo skupiny zahrnujúcej (c-1) alkyl C_1-C_6 , (c-2) alkyl C_1-C_6 substituovaný jednou alebo viac skupinami vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa skupinu (c-2-a) aryl, (c-2-b) substituovaný aryl, (c-2-c) heteroaryl, (c-2-d) substituovaný heteroaryl, (c-2-e) heterocykloalkyl a (c-2-f) alkoxy C_1-C_6 . R^2 a R^3 sú každé nezávisle vybrané zo súboru zahrnujúceho (a) vodík, (b) nesubstituovaný alkyl C_1-C_{12} , (c) alkyl C_1-C_{12} substituovaný arylom a (d) alkyl C_1-C_{12} substituovaný substituovaným arylom alebo R^2 a R^3 tvoria spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané C_3-C_{12} cykloalkylový kruh. Zvlášť výhodná karbonylová chrániaca skupina V je O-(1-izopropoxycyklohexyl)oxím.

Hydroxylové skupiny 2'- a prípadne 4"- zlúčeniny 2 sa chránia reakciou s vhodným činidlom na chránenie hydroxyskupín, ktoré sú opisované, ako je tu citované, v T. W. Greene a P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2. vyd., John Wiley & Sons, Inc., 1991, ktoré sú tu uvádzané ako odkaz. Ako príklad sa uvádza acetanhydrid, anhydrid kyseliny benzoovej, benzylchlórformiát, hexametyl disilazán alebo trialkylsilylchlorid v aprotickom rozpúšťadle. Príklady aprotických rozpúšťadiel sú dichlórmetán, chloroform, DMF, tetrahydrofurán (THF), N-metylpyrolidinón, dimetylsulfoxid, dietylsulfoxid, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, triamid kyseliny hexametylfosforečnej, ich zmesi alebo zmes jedného z týchto rozpúšťadiel s éterom, tetrahydrofuránom, 1,2-dimetoxyetánom, acetonitrilom, etylacetátom, acetónom a tak podobne. Aprotické rozpúšťadlá neovplyvňujú nepriaznivo reakciu a preferované sú dichlórmetán, chloroform, DMF, tetrahydrofurán (THF), N-metylpyrolidinón a ich zmesi. Chránenie hydroxylových skupín 2'- a 4"- u zlúčeniny 2 môže byť uskutočnené postupne alebo súčasne za poskytnutia zlúčeniny 3, kde R^p je chrá-

niaca skupina hydroxylovej skupiny. V preferovanom uskutočnení postupu je $R^{P'}$ trimetylsilyl.

6-Hydroxyskupina zlúčeniny 3 sa potom fluórmetyluje reakciou s bróm-fluórmetanom v prítomnosti bázy za získania zlúčeniny 4. Príklady užitočných rozpúšťadiel pre reakciu sú aprotické rozpúšťadlá, ako dimetylsulfoxid, dietylsulfoxid, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, N-metyl-2-pyrolidón, triamid kyseliny hexametylfosforečnej a ich zmesi alebo zmesi jedného z týchto rozpúšťadiel s éterom, tetrahydrofuránom, 1,2-dimetoxyetánom, acetonitrilom, etylacetátom, acetónom a podobne. Príklady báz, ktoré môžu byť použité zahŕňujú hydroxid draselný, hydroxid cesný, hydroxid tetraalkylamónny, hydrid sodný, hydrid draselný, izopropoxid draselný, terc.butoxid draselný, izobutoxid draselný a podobne.

Zlúčenina 4 sa potom prevedie na nechránenú oxímovú zlúčeninu 5 pôsobením organickej kyseliny vo vhodnom rozpúšťadle alebo v zmesi vody a vhodného rozpúšťadla. Ako príklady vhodných rozpúšťadiel sa uvádzajú metanol, etanol, propanol, izopropanol, acetonitril alebo vodné zmesi jedného alebo viacerých z uvedených rozpúšťadiel.

Medziproduktová zlúčenina 5 sa rýchlo cyklizuje pri kyslých podmienkach deoximačného stupňa opísaného vyššie za vzniku 6,9-mostíkovej zlúčeniny, ktorá je zlúčeninou vzorca I podľa vynálezu. Avšak môže byť pridaná ďalšia kyselina k dokončeniu reakcie. Pre túto reakciu je dostatočná okolitá teplota. Ako kyselina sa môže použiť kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina mravčia, kyselina octová, kyselina chlóractová a podobne.

V schéme 2 sa opisuje postup, kde sa zlúčenina 6 prevádza na zlúčeniny II a III podľa vynálezu. Hydroxylové skupiny 2' a prípadne 4" zlúčeniny 6 sa najprv chránia reakciou s vhodným činidlom na chránenie hydroxylovej skupiny, ako je opísané vyššie, za získania zlúčeniny 7. Zlúčenina 7 sa potom prevedie na cyklický karbonát 8, čo je zlúčenina vzorca II podľa vynálezu, kde $R^{P'}$ je chrá-

niaca skupina pre hydroxylovú skupinu, reakciou s karbonyldiimidazolom a hexametyldisilazínom sodným. Cyklické karbonáty vzorca II sa môžu tiež pripraviť zo 7 reakciou s hydridom alkalického kovu, ako je hydrid sodný alebo hydrid lít-ny a karbonylačným činidlom, ako je fosgén, difosgén alebo trifosgén pri bezvo-dých podmienkach a následným spracovaním vodou. Zlúčenina 9, zlúčenina vzor-ca II podľa vynálezu, kde R^p je H sa môže pripraviť zo zlúčeniny 8 odstránením chrániacej skupiny u 2'-hydroxylovej skupiny podľa spôsobov, ktoré opísali Greene a Wuts.

Ďalej, podľa schémy 2 sa zlúčenina 7 prevedie na cyklickú zlúčeninu 10 reakciou s formaldehydom v prítomnosti kyseliny alebo s chlórjódmetánom v prítomnosti bázy (podľa postupu, ktorý opísali Hunt *a kol.*, *J. Antibiotics*, (1988), 41: 1644). Zlúčenina 10 je zlúčenina vzorca II podľa vynálezu, kde $R^{p'}$ je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny. Zlúčenina 11, zlúčenina vzorca II podľa vynálezu kde R^p je H sa môže pripraviť zo zlúčeniny 10 odstránením chrá-niacej skupiny 2' -hydroxylovej skupiny podľa postupov, ktoré opísali Greene a Wuts.

V schéme 3 sú opísané postupy na prípravu zlúčenín vzorcov II, kde Z je iné než kladinóza. Kladinózová časť môže byť odstránená zo zlúčenín vzorca II (zlúčenina (8)) buď miernou vodnou kyslou hydrolýzou alebo enzymatickou hyd-rolýzou za vzniku dekladinózovej zlúčeniny 19, ktorá je zlúčeninou vzorca II, kde Z je hydroxy. Reprezentatívne kyseliny zahŕňujú zriedenú kyselinu chloro-vodíkovú, kyselinu sírovú, kyselinu chloristú, kyselinu chlóractovú, kyselinu dichlóractovú alebo kyselinu trifluóractovú. Vhodné rozpúšťadlá pre reakciu za-hrňujú metanol, etanol, izopropanol, butanol a pod. Reakčná doba je typicky 0,5 až 24 hodín. Reakčná teplota je medzi -10 až 35 °C.

3-Hydroxylová skupina zlúčeniny vzorca II, kde Z je hydroxy (19) sa mô-že chrániť za získania zlúčeniny vzorca II, kde Z je chránená hydroxylová skupi-na (neukázané) s použitím vhodného činidla na chránenie hydroxylovej skupiny, ako je anhydrid kyseliny octovej, anhydrid kyseliny benzoovej, benzylchlórfor-

miät alebo trialkylsilylchlorid v aprotickom rozpúšťadle, ako je definované vyššie, výhodne dichlórmétáne, chloroforme, DMF, tetrahydrofuráne (THF), N-metylpyrolidinóne alebo ich zmesiach. Zvlášť výhodnou chrániacou skupinou R^p je benzoát.

Alternatívne, 3-hydroxyskupina zlúčeniny vzorca II, kde Z je hydroxy (19) sa môže oxidovať na ketón, zlúčeninu vzorca II, kde Y a Z tvoria spoločne s atómom ku ktorému sú viazané oxoskupinu (zlúčenina 20), s použitím modifikovaného Swernovho oxidačného postupu. Vhodné oxidačné činidlá sú N-chlórsukcínimid-dimetylsulfid alebo karbodiimid-dimetylsulfoxid. V typickom prípade sa 19 pridá do vopred pripraveného komplexu N-chlórsukcínimidu a dimetylsulfoxidu v chlórovanom rozpúšťadle, ako je metylénchlorid, pri teplote -10 až 25 °C. Zmes sa mieša asi 0,5 až asi 4 hodiny a pridá sa terciárny amín, ako je trietylamin alebo Hunigova báza, za získania žiadanej zlúčeniny 20.

Na prípravu zlúčenín vzorca II, kde Y a Z znamenajú oba H, sa zlúčenina 19 rozpustí v aprotickom rozpúšťadle, ako je THF, potom reaguje s prebytkom NaH pri 0 až 30 °C v inertnej atmosfére a nasleduje reakcia medziproduktového aniónu s CS_2 a CH_3I pri -5 až 10 °C za vzniku 3-O-xantylovej zlúčeniny 21. Tento xantátový medziprodukt potom reaguje s 1,1 až 1,3 ekvivalentami Bu_3SnH v inertnej atmosfére v prítomnosti katalytického množstva AIBN alebo iného vhodného radikálového iniciátora, v rozpúšťadle vhodnom pre reakciu s voľným radikálom, ako je benzén alebo toluén, pri podmienkach spätného toku za získania žiadanej zlúčeniny 22 vzorca II, kde Y a Z sú oba H.

V schéme 4 sú opísané postupy prípravy zlúčenín vzorcov III, kde Z je iné než kladinóza. Ilustrované postupy sú analogické postupom opísaným v schéme 3 na prípravu zlúčenín vzorca II. Tak môže byť kladinózová časť odstránená zo zlúčeniny vzorca III (zlúčenina 10) buď mierňou vodnou kyslou hydrolýzou alebo enzymatickou hydrolýzou za vzniku deskladinózovej zlúčeniny 23, ktorá je zlúčeninou vzorca III, kde Z je hydroxy.

3-Hydroxyskupina zlúčeniny vzorca III, kde Z je hydroxy (23) sa môže potom chrániť za vzniku zlúčeniny vzorca III, kde Z je chránená hydroxylová skupina (neukázané).

Alternatívne, 3-hydroxyskupina zlúčeniny vzorca III, kde Z je hydroxy (23) sa môže oxidovať na ketón, zlúčeninu vzorca III, kde Y a Z tvoria spoločne s atómom, ku ktorému sú viazané, oxoskupinu (zlúčenina 24).

Na prípravu zlúčenín vzorca III, kde Y a Z sú oba vodík, sa zlúčenina 23 prevedie na 3-O-xantylovú zlúčeninu 25 a tento xantátový medziprodukt sa potom redukuje s Bu_3SnH , za vzniku žiadanej zlúčeniny 26. Metódy sú zhodné s metódami opísanými v schéme 3.

Schéma 1

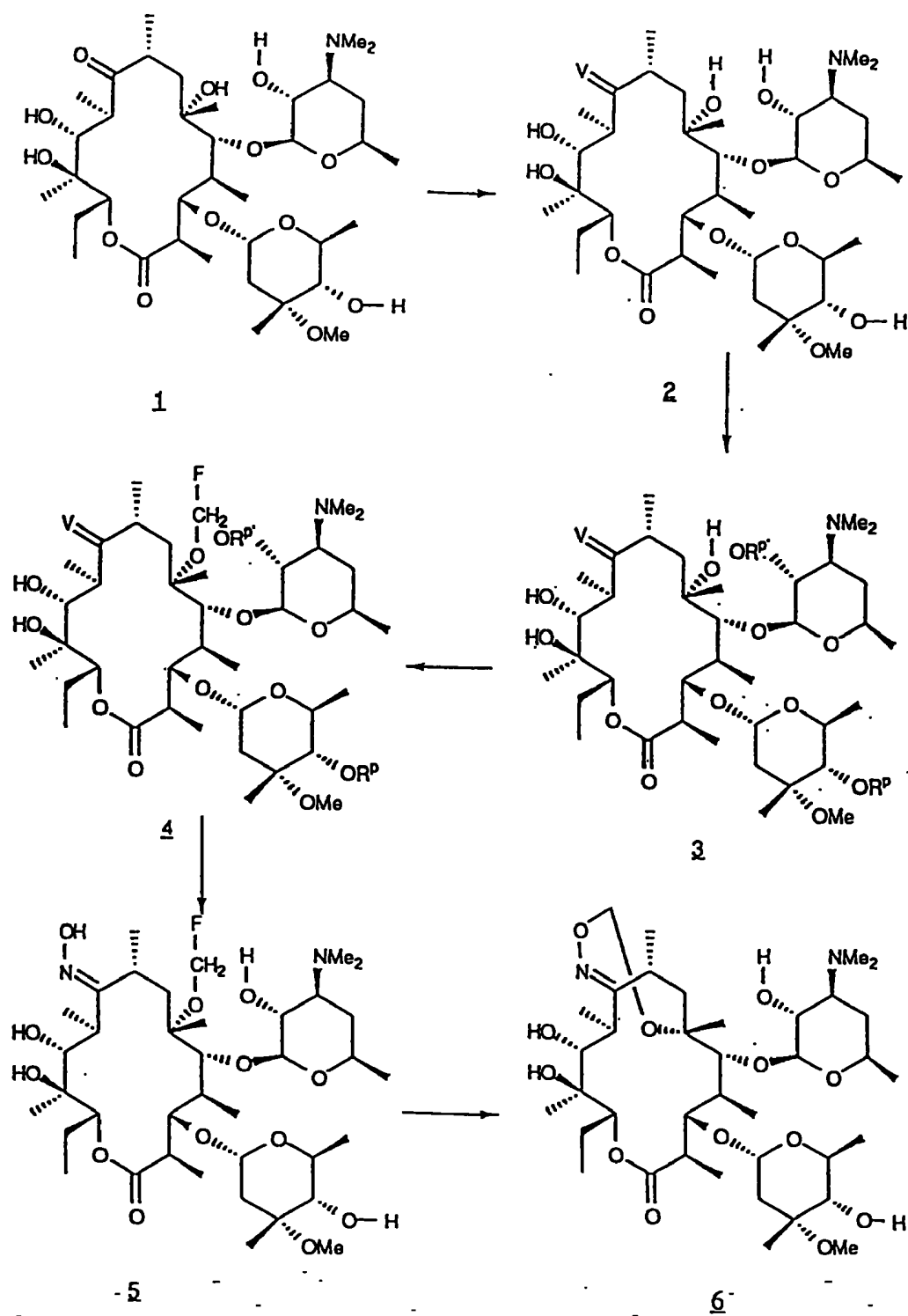


Schéma 2

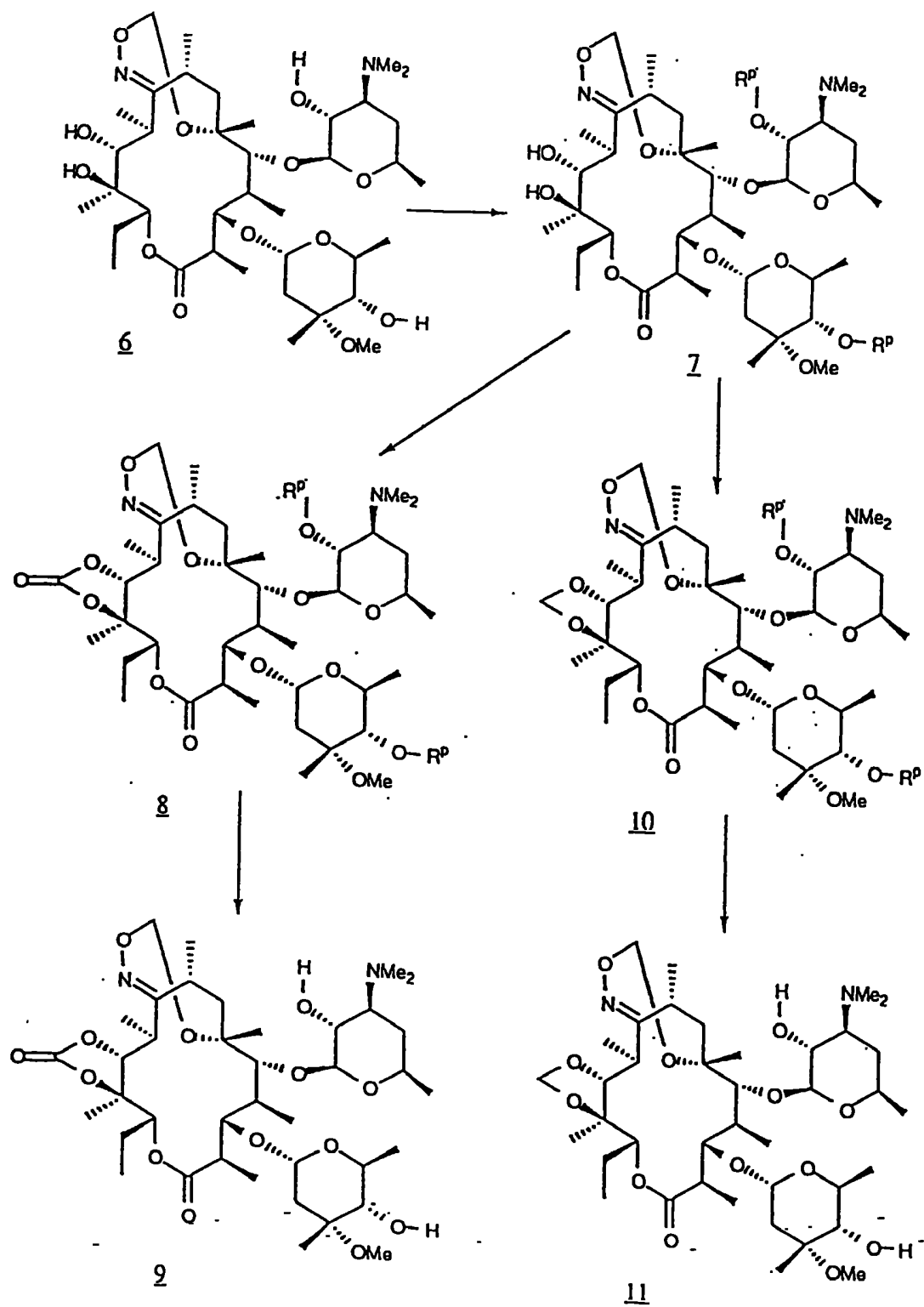


Schéma 3

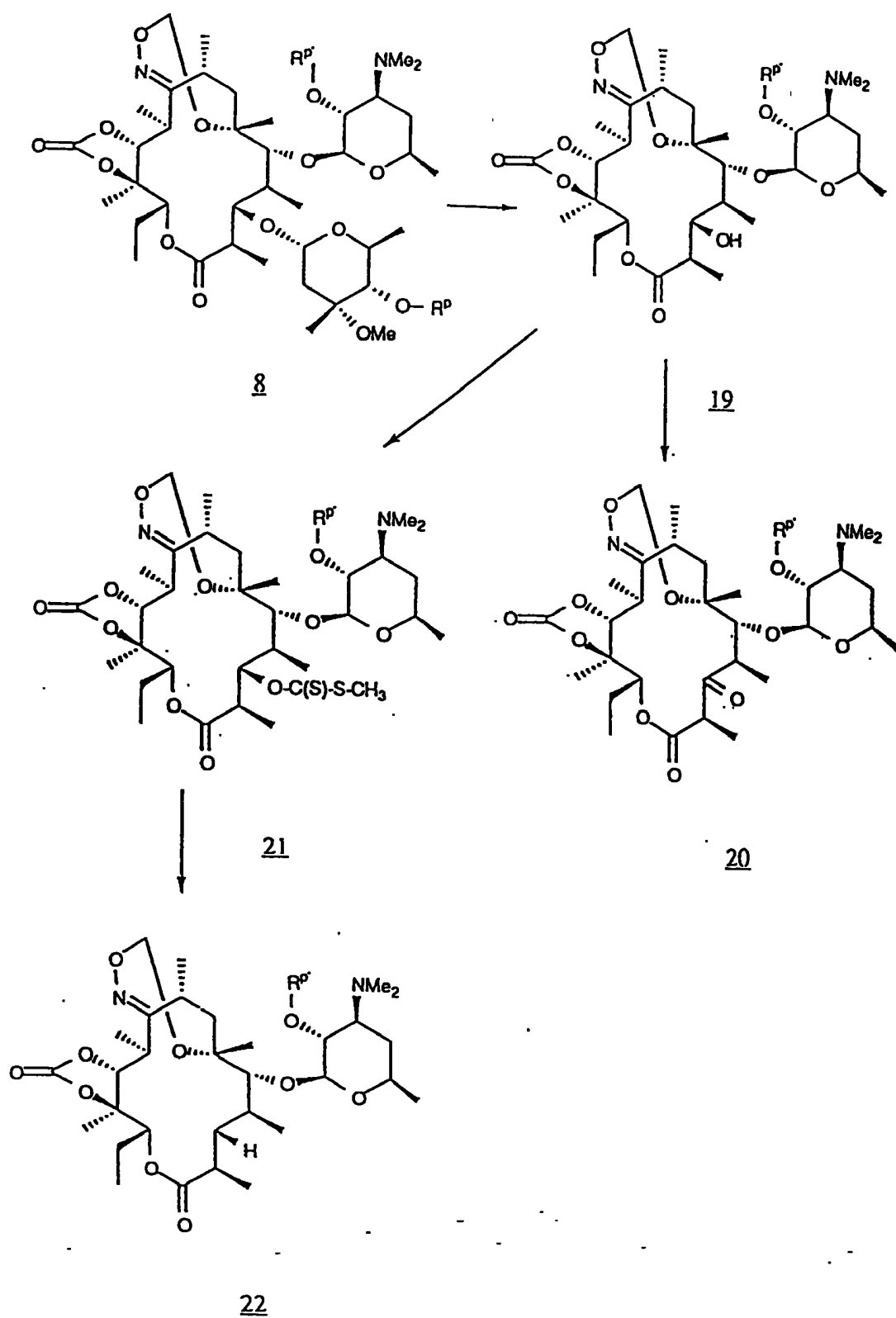
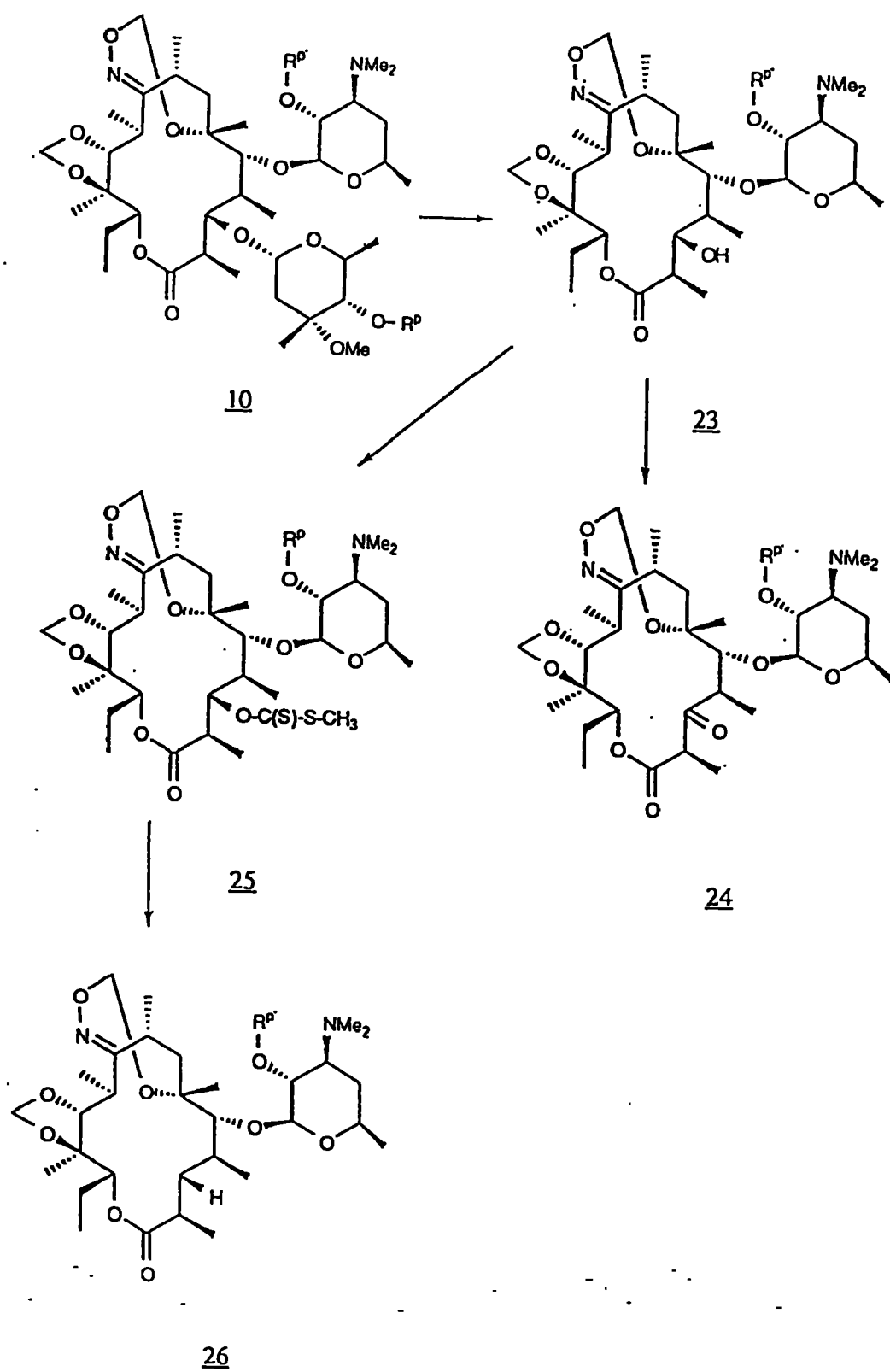


Schéma 4



Predchádzajúce schémy sa lepšie pochopia odkazom na nasledujúce príklady, ktoré sú uvedené len pre ilustráciu a v žiadnom prípade neobmedzujú rozsah vynálezu. Je zrejmé, že odborník môže uskutočniť rad zmien a modifikácií predkladaného vynálezu. Také zmeny a modifikácie, zahrnujúce, nie však s obmedzením, chemické štruktúry, substituenty, deriváty, medziprodukty, syntézy, formulácie a/alebo metódy použitia vynálezu môžu byť uskutočnené bez toho, aby došlo k odchýlke od ducha a rozsahu vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Zlúčenina vzorca I, kde R^P je H, Y je H, Z je kladinóza

Stupeň 1a: Zlúčenina 4 zo schémy 1; V je N-O-(1-izopropoxycyklohexyl), R je fluórmetyl; R^P je trimetylsilyl

K 0 °C roztoku 2',4''-bis-O-trimetylsilylerytromycínu A 9-[O-(1-izopropoxycyklohexyl)oxímu (zlúčenina 3 schémy 1, 15 g, 14,5 mmol, pripravená podľa metódy uvedenej v U.S. pat. č. 4,990,602) v 150 ml 1:1 THF/DMSO sa pod dusíkom pridá brómfluórmetylán (2,4 ml, 34,9 mmol). Potom sa pridá po kvapkách počas 5 hodín pri 0 °C a pod dusíkom druhý roztok terc.butoxidu draselného (1 M v zmesi 1:1 THF/DMF, 25,4 ml). Reakčná zmes sa udržiava cez noc v mrazničke a potom sa schladí alylamínom na 0 °C počas 5 minút. Zmes sa zriedi vodou a extrahuje sa etylacetátom. Organická fáza sa premyje vodou a soľankou, suší sa nad $MgSO_4$ a koncentráciou vo vákuu sa získa žiadaná zlúčenina (16,25 g). MS APCI m/e 731 ($M+H$)⁺.

Stupeň 1b: Zlúčenina vzorca I, R^P je H, Y je H, Z je kladinóza

K roztoku zlúčeniny zo stupňa 1a (16 g) v acetonitrile (60 ml) a vode (30 ml) sa pridá pri teplote okolia kyselina octová (45 ml). Po 30 minútach pri teplote okolia sa reakčná zmes udržiava pri 0 °C počas 16 hodín a koncentruje sa vo

vákuu pri 40 °C. Zvyšok sa preženie dvakrát s toluénom a suší sa do konštantnej hmotnosti (13,7 g). Zvyšok sa čistí chromatografiou na silikagéli, eluovaním zmesou metanolu, dichlórmetánu a hydroxidu amónneho 1:98:1 a získa sa zlúčenina uvedená v názve (510 mg), ktorá sa kryštalizuje z acetonitrilu. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 175,3 (C-1), 44,7 (C-2), 16,4 (C-2Me), 79,9 (C-3), 38,9 (C-4), 9,2 (C-4Me), 82,0 (C-5), 80,7 (C-6), 19,7 (C-6Me), 38,2 (C-7), 28,6 (C-8), 16,7 (C-8Me), 188,3 (C-9), 33,6 (C-10), 12,7 (C-10Me), 72,5 (C-11), 74,7 (C-12), 16,3 (C-12Me), 77,6 (C-13), 20,7 (C-14), 10,6 (C-15), 102,3 (C-1'), 70,9 (C-2'), 65,5 (C-3'), 40,1 (C-3'NMe), 28,5 (C-4'), 68,6 (C-5'), 21,4 (C-6'), 96,2 (C-1''), 35,1 (C-2''), 72,7 (C-3''), 49,4 (C-3'' OMe), 21,4 (C-3'' Me), 77,9 (C-4''), 65,4 (C-5''), 18,6 (C-6''), 89,5 (dioxymetylén). MS FAB vysoké rozlíšenie ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: vypočítané pre $\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{N}_2\text{O}_{13}$: 761,4800; nájdené: 761,4797.

Príklad 2

Zlúčenina vzorca II, R^p je H, Y je H, Z je kladinóza

Stupeň 2a: Zlúčenina 7 schémy 2, R^p je trimetylsilyl

K roztoku zlúčeniny zo stupňa 1b (280 mg) v suchom dichlórmetáne (7 ml) sa pod dusíkom a pri teplote okolia pridá roztok trimetylsilylchloridu (0,070 ml) a trimetylsilylimidazolu (0,081 ml) v suchom dichlórmetáne (1,3 ml). Po 30 minútach sa reakčná zmes schladí nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická fáza sa premyje vodou a soľankou, suší sa nad MgSO_4 a koncentráciou vo vákuu sa získa žiadaná zlúčenina (318 mg). MS ESI m/e : 905 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Stupeň 2b: Zlúčenina 8 schémy 2, R^p je trimetylsilyl

K roztoku s teplotou -40 °C zlúčeniny zo stupňa 2a (300 mg) v suchom THF (7,5 ml) sa pridá 1 M trimetylsilylamid sodný (0,386 ml). Zmes sa mieša 10 minút a pridá sa oddelený roztok karbonyldiimidazolu (212 mg) v THF (3,5 ml). Zmes sa potom mieša 5 minút pri teplote miestnosti a 15 minút pri teplote 22 °C. Zmes sa ochladí na 0 °C, schladí sa 1 M roztokom dihydrogénfosforečnanu

sodného a extrahuje sa etylacetátom. Organická fáza sa premyje vodou a soľankou, suší sa nad MgSO_4 a koncentruje sa vo vákuu a získa sa žiadaná zlúčenina (335 mg). MS ESI m/e : 931 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Stupeň 2c: Zlúčenina vzorca II, R^p je H, Y je H, Z je kladinóza.

Vzorka zlúčeniny zo stupňa 2b (330 mg) sa mieša v roztoku vody (0,5 ml) a kyseliny octovej (0,25 ml) v acetonitrile (2 ml) počas 2 hodín. Zmes sa zriedi etylacetátom a premyje sa nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného. Organická fáza sa premyje vodou a soľankou, suší sa nad MgSO_4 a koncentruje sa vo vákuu. Zvyšok sa znovu spracuje rovnakým spôsobom (4 hodiny) kvôli hydrolyze zostávajúcich chrániacich skupín. Produkt sa znovu izoluje ako je opísané, potom sa čistí chromatografiou na silikagéli eluovaním zmesou metanolu, dichlórmetánu, hydroxidu amónneho 1:98:1 a získa sa zlúčenina uvedená v názve (78 mg). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 182,6 (C-9), 175,4 (C-1), 153,4 (uhlík v karbonyle karbonátu), 102,9, 96,2, 88,6, 85,8, 84,0, 82,8, 80,3, 79,7, 77,9, 76,8, 72,6, 70,9, 68,9, 65,6, 65,4, 49,4, 44,9, 40,2, 39,6, 39,2, 34,9, 34,4, 28,6, 28,5, 21,8, 21,5, 21,4, 19,8, 18,6, 17,8, 16,5, 15,9, 15,5, 9,9, 9,2.

MS FAB vysoké rozlíšenie ($\text{M}+\text{H}$)⁺: vypočítané: 787,4592; nájdené: 787,4606.

Príklad 3

Zlúčenina vzorca II, R^p je H, Y a Z tvoria spolu s atómom ku ktorému sú viazané oxoskupinu

Stupeň 3a: Zlúčenina 19 schémy 3, R^p je H

K 0 °C roztoku zlúčeniny z príkladu 2 (zlúčenina 9 schémy 2, 1,36 g) v zmesi etanolu a vody 1:2 (27,8 ml) sa pridá počas niekoľkých minút 1 M HCl (3,1 ml). Zmes sa mieša pri teplote miestnosti 9 hodín, chladí sa cez noc, potom sa mieša pri teplote miestnosti ďalších 6 hodín. Zmes sa zriedi etylacetátom. Organická fáza sa oddelí, premyje sa nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a soľankou, suší sa nad MgSO_4 a koncentruje. Zvyšok sa čistí

chromatografiou na silikagéli eluovaním zmesou metanolu, dichlórmetánu a hydroxidu amónneho 1:98:1 a získa sa zlúčenina uvedená v názve (620 mg). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 183,1 (C-9), 175,0 (C-1), 153,6 (uhlík v karbonyle karbonátu), 106,1, 92,0, 89,3, 88,9, 85,2, 84,0, 80,2, 78,2, 76,0, 70,6, 70,2, 65,5, 44,3, 40,2, 37,9, 37,7, 34,0, 28,4, 28,1, 21,8, 21,2, 18,6, 17,2, 15,2, 14,4, 14,0, 9,9, 8,2, MS ESI m/e : 629 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Stupeň 3b: Zlúčenina 19 schémy 3, R^p je benzoyl

K roztoku zlúčeniny zo stupňa 3a (615 mg) v dichlórmetáne (5 ml) sa pridá anhydrid kyseliny benzoovej (354 mg). Po 10 minútach sa pridá trietylamín (0,218 ml) a zmes sa mieša 40 hodín pod dusíkom pri teplote okolia. Reakcia sa schladí vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická fáza sa premyje vodou a soľankou, suší sa nad MgSO_4 a koncentruje. Zvyšok sa čistí chromatografiou na silikagéli, eluovaním 25% acetónom v hexánoch a získa sa zlúčenina uvedená v názve (550 mg). MS ESI m/e : 733 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Stupeň 3c: Zlúčenina 20 schémy 3, R^p je benzoyl

K $-10\text{ }^\circ\text{C}$ roztoku N-chlórsukcínimidu (168 mg) v dichlórmetáne (4,5 ml) sa pod dusíkom pridá počas 10 minút dimetylsulfid (0,108 ml). K tomuto roztoku sa pridá počas 25 minút roztok zlúčeniny zo stupňa 3b (530 mg) v dichlórmetáne (6 ml) a zmes sa mieša pri -10 až $-5\text{ }^\circ\text{C}$ počas 30 minút. Pridá sa trietylamín (0,117 ml) a zmes sa mieša pod dusíkom pri -10 až $-5\text{ }^\circ\text{C}$ počas 40 minút. Reakcia sa ochladí vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická fáza sa premyje vodou, soľankou, suší sa nad MgSO_4 a koncentraciou sa získa zlúčenina uvedená v názve (490 mg). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 204,98 (C-3), 180,82 (C-9), 168,61 (C-1), 165,26, 152,79 (uhlík v karbonyle karbonátu), 132,86, 130,45, 129,66, 128,33, 101,87, 88,05, 87,16, 84,0, 81,92, 79,10, 78,10, 76,58, 71,97, 69,35, 63,80, 50,90, 46,06,

40,74, 40,58, 35,24, 31,12, 28,66, 22,16, 20,96, 20,54, 19,60, 18,91, 17,76, 14,36, 12,73, 9,49. MS APCI m/e : 731 ($M+H$)⁺.

Stupeň 3d: Zlúčenina vzorca II, R^P je H, Y a Z tvoria spoločne s atómom, ku ktorému sú viazané oxoskupinu

Roztok zlúčeniny zo stupňa 3c (490 mg) v metanole (12 ml) sa mieša pod dusíkom pri teplote spätného toku počas 3 hodín a pri teplote miestnosti cez noc. Rozpúšťadlo sa odstráni a zvyšok sa čistí chromatografiou na silikagéli, eluovaním zmesou acetónu a hexánov 1:1 a získa sa zlúčenina uvedená v názve (375 mg).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 204,7 (C-3), 180,81 (C-9), 168,63 (C-1), 152,80 (uhlík v karbonyle karbonátu), 104,04, 88,01, 87,15, 84,22, 82,67, 79,01, 76,58, 70,36, 69,70, 65,93, 50,98, 46,76, 41,14, 40,19, 35,41, 28,76, 28,19, 22,22, 21,10, 20,61, 19,67, 19,04, 17,88, 14,36, 13,12, 9,51. MS FAB vysoké rozlíšenie ($M+H$)⁺: vypočítané: 627,3493; nájdené: 627,3478.

Príklad 4

Zlúčenina vzorca III, R^P je H, Y je H a Z je hydroxy

Na vzorku zlúčeniny z príkladu 2, stupňa 2a sa pôsobí chlórjódmetánom v prítomnosti bázy podľa postupu, ktorý opísal Hunt *a kol.*, *J. Antibiotics*, (1988), 41: 1644, hydrolyzuje sa s HCl v etanole a potom sa hydrolyzovaná zlúčenina zahrieva s metanolom a získa sa žiadaná zlúčenina.

Príklad 5

Zlúčenina vzorca III, R^P je H, Y a Z sú H

Stupeň 5a. Zlúčenina vzorca III, R^P je H, Y je H a Z je O-xantyl

Na vzorku zlúčeniny z príkladu 4 sa pôsobí prebytkom NaOH pri teplote od 0 do -30 °C pod inertnou atmosférou a potom nasleduje reakcia medziproduktového aniónu s CS₂ a CH₃I pri teplote -5 až 10 °C za vzniku xantátového

medziproduktu. Xantátový medziprodukt reaguje s 1,1 až 1,3 ekvivalentami Bu_3SnH v inertnej atmosfére v prítomnosti katalytického množstva AIBN v toluéne pri spätnom toku a získa sa zlúčenina, kde R^p je trimetylsilyl. Táto zlúčenina sa zahrieva s metanolom a získa sa žiadaná zlúčenina.

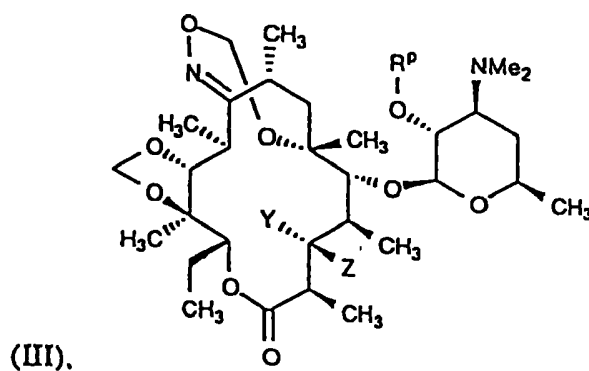
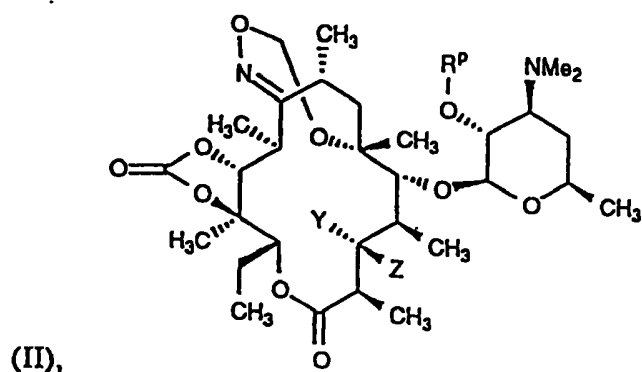
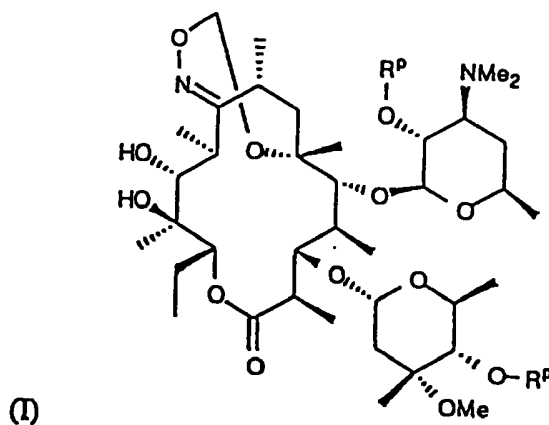
Príklad 6

Zlúčenina vzorca III, R^p je H, Y a Z tvoria spoločne s atómom ku ktorému sú viazané oxoskupinu

Vzorka zlúčeniny príkladu 4 sa spracuje podľa postupov príkladu 3 a získa sa zlúčenina uvedená v názve.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zlúčenina vybraná zo skupiny zahrnujúcej:

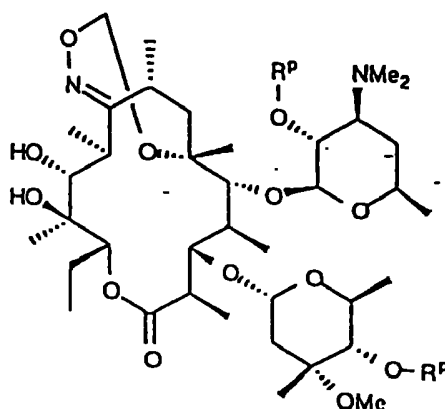


a jej farmaceuticky prijateľné soli, estery a prekurzory liečiv,
 kde R^P je vodík alebo chrániaca skupina hydroxyskupiny;
 jedno z Y a Z je vodík a zostávajúce je vybrané zo súboru, ktorý zahrnuje
 vodík, hydroxy, chránený hydroxy a O-kladinózu,

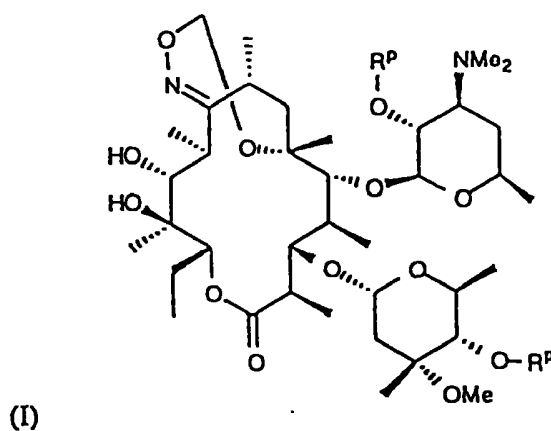
alebo

Y a Z spoločne s atómom ku ktorému sú viazané znamenajú oxoskupinu.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorá je vybraná zo skupiny zahrnujúcej:
zlúčeninu všeobecného vzorca I, kde R^P je H;
zlúčeninu všeobecného vzorca II, kde R^P je H, Y je H a Z je kladinóza;
zlúčeninu všeobecného vzorca II, kde R^P je H, Y a Z spoločne s atómom ku ktorému sú viazané tvoria oxoskupinu;
zlúčeninu všeobecného vzorca III, kde R^P je H, Y je H a Z je hydroxy;
zlúčeninu všeobecného vzorca III, kde R^P je H, Y a Z sú H; a
zlúčeninu všeobecného vzorca III, kde R^P je H, Y a Z spoločne s atómom ku ktorému sú viazané tvoria oxoskupinu.
3. Farmaceutická kompozícia na ošetrovanie bakteriálnych infekcií vyznačujúca sa tým, že zahŕňa terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa nároku 1 alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ alebo ester v kombinácii s farmaceuticky prijateľným nosičom.
4. Spôsob ošetrovania bakteriálnych infekcií vyznačujúci sa tým, že sa podáva cicavcovi v prípade potreby takého ošetrovania farmaceutická kompozícia obsahujúca terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa nároku 1 alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo esteru.
5. Zlúčenina podľa nároku 1, majúca nasledujúci všeobecný vzorec I

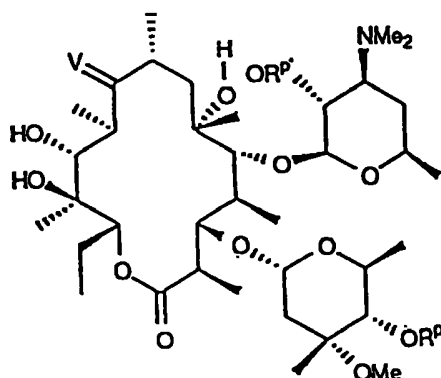


6. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I



kde R^P je vodík alebo chrániaca skupina hydroxylovej skupiny vyznačujúci sa tým, že spôsob zahrnuje:

a) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca



kde R^P je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny; a

V je $=N-O-R^1$ alebo $=N-O-C(R^2)(R^3)-O-R^1$,

kde

R^1 je vybrané zo súboru zahrnujúceho

(c-1) alkyl C_1-C_6 ,

(c-2) alkyl C_1-C_6 substituovaný jednou alebo viac skupinami vybranými zo skupiny zahrnujúcej

(c-2-a) aryl,

(c-2-b) substituovaný aryl,

(c-2-c) heteroaryl,

(c-2-d) substituovaný heteroaryl,

(c-2-e) heterocykloalkyl,

(c-2-f) alkoxy C_1-C_6 ,

R^2 a R^3 sú nezávisle vybrané zo súboru, ktorý zahrnuje

(a) vodík,

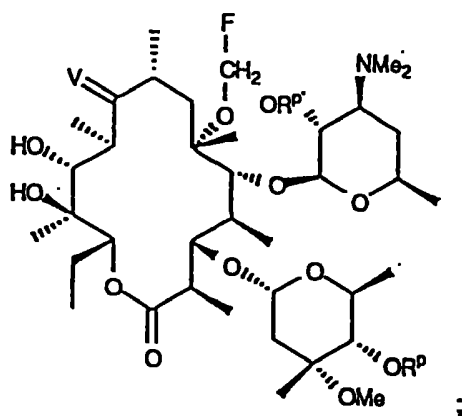
(b) nesubstituovaný alkyl C_1-C_{12} ,

(c) alkyl C_1-C_{12} substituovaný arylom, a

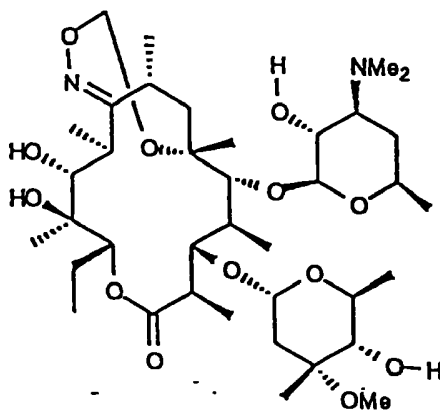
(d) alkyl C_1-C_{12} substituovaný substituovaným arylom, alebo

R^2 a R^3 spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané tvoria C_3-C_{12} cykloalkylový kruh;

s brómfluórmétanom v prítomnosti bázy za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca

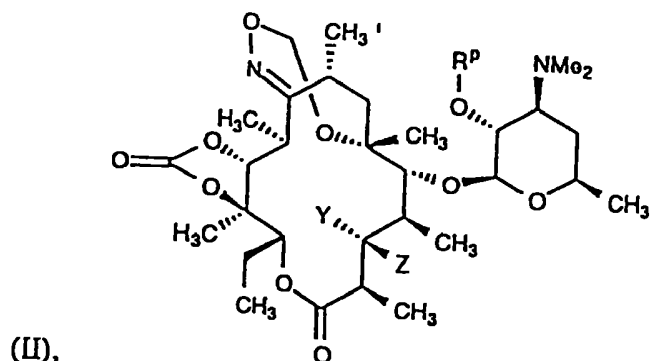


(b) pôsobenie na zlúčeninu zo stupňa (a) hydrolyticky s kyselinou za vzniku zlúčeniny vzorca

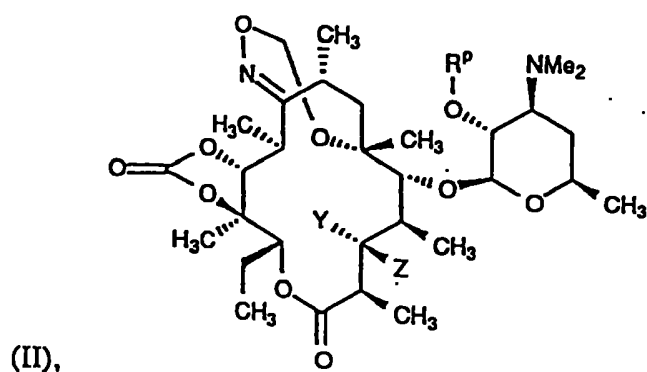


(c) prípadne pôsobenie na zlúčeninu zo stupňa (b) chrániacim činidlom pre hydroxyskupinu za vzniku žiadanej zlúčeniny, kde $R^{P'}$ je chrániaca skupina hydroxyskupiny.

7. Zlúčenina podľa nároku 1 majúca všeobecný vzorec II



- ## 8. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca II



kde

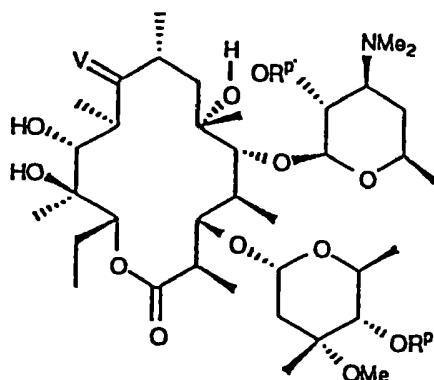
R^p je vodík alebo chrániaca skupina hydroxylovej skupiny;

jedno z Y a Z je vodík a zostávajúce je vybrané zo skupiny zahrnujúcej vodík, hydroxy, chránený hydroxy a -O-kladinózu,

alebo

Y a Z spoločne tvoria s atómom, ku ktorému sú viazané oxoskupinu, vyznačujúci sa tým, že zahrnuje

- a) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca



kde $R^{P'}$ je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny; a

V je $=N-O-R^1$ alebo $=N-O-C(R^2)(R^3)-O-R^1$,

kde

R^1 je vybrané zo súboru zahrnujúceho

(c-1) alkyl C_1-C_6 ,

(c-2) alkyl C_1-C_6 substituovaný jednou alebo viac skupinami
vybranými zo skupiny zahrnujúcej

(c-2-a) aryl,

(c-2-b) substituovaný aryl,

(c-2-c) heteroaryl,

(c-2-d) substituovaný heteroaryl,

(c-2-e) heterocykloalkyl,

(c-2-f) alkoxy C_1-C_6 ,

R^2 a R^3 sú nezávisle vybrané zo súboru, ktorý zahrnuje

(a) vodík,

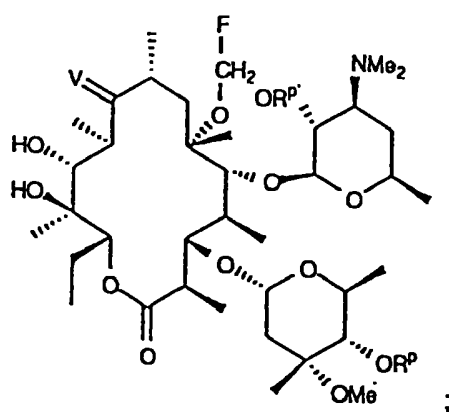
(b) nesubstituovaný alkyl C_1-C_{12} ,

(c) alkyl C_1-C_{12} substituovaný arylom, a

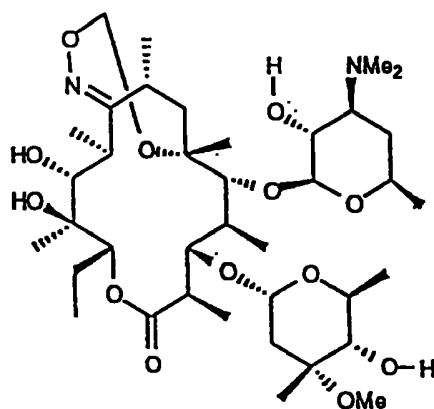
(d) alkyl C_1-C_{12} substituovaný substituovaným arylom, alebo

R^2 a R^3 spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané tvoria C_3-C_{12} cykloalkýlový kruh;

s brómfluórmétanom v prítomnosti bázy za vzniku zlúčeniny všeobecného
vzorca



(b) pôsobenie na zlúčeninu zo stupňa (a) hydrolyticky s kyselinou za vzniku zlúčeniny vzorca



(c) pôsobenie na zlúčeninu zo stupňa (b) chrániacim činidlom pre hydroxyskupinu za vzniku žiadanej zlúčeniny, kde $R^{P'}$ je chrániaca skupina hydroxyskupiny,

(d) pôsobenie na zlúčeninu zo stupňa (c) s reakčným činidlom vybraným zo súboru zahrnujúceho

(i) karbonyldiimidazol a hexametyldisilazin sodný, a

(ii) hydrid alkalického kovu a karbonylačné činidlo pri bezvodých podmienkach, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde Y je H, Z je kladinóza a $R^{P'}$ je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny,

(e) prípadne hydrolytické pôsobenie kyselinou na zlúčeninu všeobecného vzorca II, kde Y je H, Z je kladinóza a $R^{P'}$ je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny (zlúčenina zo stupňa (d)) za vzniku zlúčeniny vzorca II, kde Y je H, Z je hydroxy a R^P je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny,

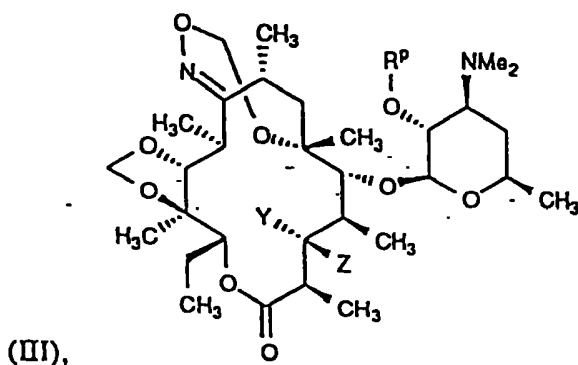
(f) prípadne pôsobenie na zlúčeninu všeobecného vzorca II, kde Y je H, Z je hydroxy a $R^{P'}$ je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny (zlúčenina zo stupňa (e)) činidlom na chránenie hydroxylovej zlúčeniny za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde Y je H, Z je chránená hydroxy a $R^{P'}$ je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny,

(g) prípadne oxidáciu zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde Y je H, Z je hydroxy a $R^{P'}$ chrániaca skupina hydroxylovej skupiny (zlúčenina zo stupňa (e)), za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde Y a Z spoločne tvoria s atómom, ku ktorému sú viazané, oxoskupinu a $R^{P'}$ je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny,

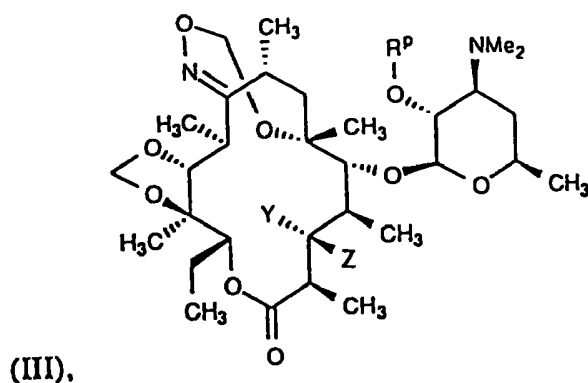
(h) prípadne pôsobenie na zlúčeninu všeobecného vzorca II, kde Y je H, Z je hydroxy a $R^{P'}$ je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny (zlúčenina zo stupňa (e)) prebytkom NaH v aprotickom rozpúšťadle a následne reakciu medziproduktového aniónu s CS_2 a CH_3I za vzniku xantátového medziproduktu, na ktorý sa potom pôsobí Bu_3SnH v inertnej atmosfére v prítomnosti katalytického množstva vhodného radikálového iniciátora za vzniku žiadanej zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde Y a Z sú H a $R^{P'}$ je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny,

(i) prípadne odstránenie chrániacej skupiny za získania zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde R^P je H; a izoláciu žiadanej zlúčeniny.

9. Zlúčenina podľa nároku 1, majúca všeobecný vzorec III



10. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca III



kde

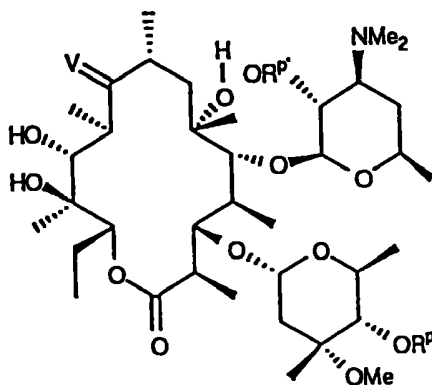
R^P je vodík alebo chrániaca skupina hydroxylovej skupiny;

jedno z Y a Z je vodík a zostávajúce je vybrané zo skupiny zahrnujúcej vodík, hydroxy, chránený hydroxy a $-O$ -kladinózu,

alebo

Y a Z spoločne tvoria s atómom, ku ktorému sú viazané oxoskupinu, vyznačujúci sa tým, že zahrnuje:

a) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca



kde $R^{P'}$ je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny; a

V je $=N-O-R^1$ alebo $=N-O-C(R^2)(R^3)-O-R^1$,

kde

R^1 je vybrané zo súboru zahrnujúceho

(c-1) alkyl C_1-C_6 ,

(c-2) alkyl C_1-C_6 substituovaný jednou alebo viac skupinami

vybranými zo skupiny zahrnujúcej

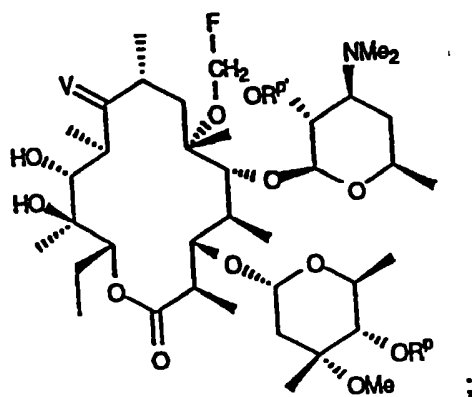
- (c-2-a) aryl,
- (c-2-b) substituovaný aryl,
- (c-2-c) heteroaryl,
- (c-2-d) substituovaný heteroaryl,
- (c-2-e) heterocykloalkyl,
- (c-2-f) alkoxy C_1-C_6 ,

R^2 a R^3 sú nezávisle vybrané zo súboru, ktorý zahrnuje

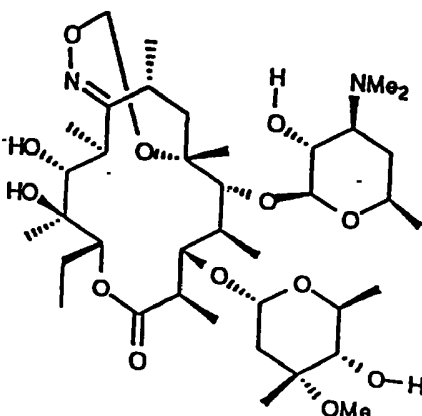
- (a) vodík,
- (b) nesubstituovaný alkyl C_1-C_{12} ,
- (c) alkyl C_1-C_{12} substituovaný arylom, a
- (d) alkyl C_1-C_{12} substituovaný substituovaným arylom, alebo

R^2 a R^3 spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané tvoria C_3-C_{12} cykloalkylový kruh;

s brómfluórmétanom v prítomnosti bázy za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca



(b) pôsobenie na zlúčeninu zo stupňa (a) hydrolyticky s kyselinou za vzniku zlúčeniny vzorca



(c) pôsobenie na zlúčeninu zo stupňa (b) chrániacim činidlom pre hydroxyskupinu za vzniku žiadanej zlúčeniny, kde $R^{P'}$ je chrániaca skupina hydroxyskupiny,

(d) pôsobenie na zlúčeninu zo stupňa (c) s reakčným činidlom vybraným zo súboru zahrnujúceho

(i) formaldehyd v prítomnosti kyseliny, a

(ii) chlórjódmetán v prítomnosti bázy,

za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca III, kde Y je H, Z je kladinóza a $R^{P'}$ je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny,

(e) prípadne hydrolytické pôsobenie kyselinou na zlúčeninu všeobecného vzorca III, kde Y je H, Z je kladinóza a $R^{P'}$ je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny (zlúčenina zo stupňa (d)) za vzniku zlúčeniny vzorca III, kde Y je H, Z je hydroxy a $R^{P'}$ je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny,

(f) prípadne pôsobenie na zlúčeninu všeobecného vzorca III, kde Y je H, Z je hydroxy a $R^{P'}$ je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny (zlúčenina zo stupňa (e)) činidlom na chránenie hydroxylovej zlúčeniny za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca III, kde Y je H, Z je chránená hydroxy a $R^{P'}$ je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny,

(g) prípadne oxidáciu zlúčeniny všeobecného vzorca III, kde Y je H, Z je hydroxy a $R^{P'}$ je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny (zlúčenina zo stupňa (e)), za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca III, kde Y a Z spoločne tvoria s atómom, ku ktorému sú viazané, oxoskupinu a $R^{P'}$ je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny,

(h) prípadne pôsobenie na zlúčeninu všeobecného vzorca III, kde Y je H, Z je hydroxy a $R^{P'}$ je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny (zlúčenina zo stupňa (e)) prebytkom NaH v aprotickom rozpúšťadle a následne reakciu medziproduktového aniónu s CS_2 a CH_3I za vzniku xantátového medziproduktu, na ktorý sa potom pôsobí Bu_3SnH v inertnej atmosfére v prítomnosti katalytického množstva vhodného radikálového iniciátora za

vzniku žiadanej zlúčeniny všeobecného vzorca III, kde Y a Z sú H a $R^{P'}$ je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny,

(i) prípadne odstránenie chrániacej skupiny za získania zlúčeniny všeobecného vzorca III, kde R^P je H; a izoláciu žiadanej zlúčeniny.