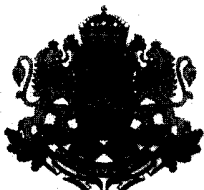


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 104425A

(51) Int.Cl.

C07H 17/00 A61K 31/70

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 104425				(71) Заявител(и):	
(22) Заявено на 11.05.2000				ABBOTT LABORATORIES , , ABBOTT	
(24) Начало на действие				PARK , CHAD-0377/AP66D-2, 100 ABBOTT	
на патента от:				PARK ROAD ILLINOIS 60064-3500 (US) ;	
Приоритетни данни				(72) Изобретател(и):	
				OR , Yat Sun . , 60048 Libertyville	
				ILLINOIS (US) ; GRIESGRABER , George . ,	
(31)	08/960,400	(32)	20.10.1997	55123 Eagan MINNESOTA (US) ; LI , Leping . ,	
	09/158,269		22.09.1998	94404 Foster City CALIFORNIA (US) ; CHU ,	
		(33)	US	Daniel T . , 95051 Santa Clara CALIFORNIA (	
			US	US) ;	
(41) Публикувана заявка в				(74) Представител по индустриална	
бюлетин № 1 31.01.2001				собственост:	
(45) Отпечатано на				Георги Цветанов Перев , 1124 София , ул.	
(46) Публикувано в бюлетин №				"Леонардо да Винчи" 3	
(56) Информационни източници:					
(62) Разделена заявка от рег. №				(86) № на PCT заявка:	
				PCT/ US1998 / 022941 , 29.10.1998	
				(87) № и дата на PCT публикация:	
				WO1999 / 021864 , 06.05.1999	

(54) 6,11-МОСТОВИ ЕРИТРОМИЦИНОВИ ПРОИЗВОДНИ

(57) Изобретението се отнася до нови еритромицинови производни и техни фармацевтично приемливи соли и естери с формула или притежаващи антибактериално действие, до състави, съдържащи терапевтично ефективно количество от съединенията в комбинация с фармацевтично приемлив носител, до метод за лечение на бактериални инфекции при бозайници чрез прилагане на фармацевтичен състав, съдържащ терапевтично ефективно количество от съединение съгласно изобретението, както и до методи за получаването им. 19 претенции

BG 104425 A

11.05.00

1456/00-ГП

6,11-МОСТОВИ ЕРИТРОМИЦИНОВИ ПРОИЗВОДНИ

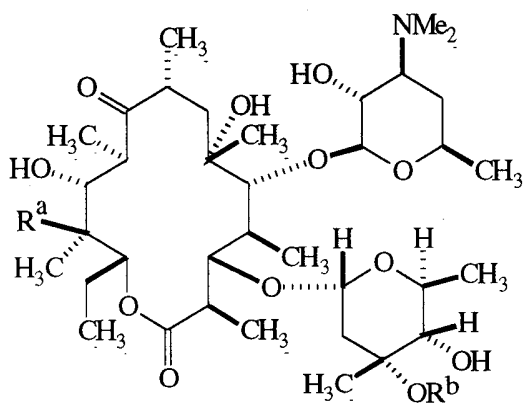
Тази заявка е частично продължение на патентна заявка No. 960,400, подадена на 29 октомври 1997 г.

Област на техниката

Това изобретение се отнася до нови полусинтетични макролиди с антибактериална активност, до фармацевтични състави, съдържащи тези съединения, и до метод за лечение. Поспециално изобретението се отнася до нови 6,11-мостови еритромицинови производни, до методи за получаването им, до състави съдържащи тези съединения и до метод за лечение на бактериални инфекции с такива състави.

Предшестващо ниво на техниката

Еритромицините А до D, представени с формулата (E)



(E)

еритромицин	R ^a	R ^b
A	-OH	-CH ₃
B	-H	-CH ₃
C	-OH	-H
D	-H	-H

са добре познати и представляват силни антибактериални средства, широко използвани за лечение и профилактика на бактериална инфекция. Както и при други антибактериални средства обаче са идентифицирани бактериални щамове, които са резистентни или недостатъчно чувствителни към еритромицин. Еритромицин А има също така само слаба активност спрямо грам-положителни бактерии. Следователно остава необходимостта от намиране на нови съединения, производни на еритромицин, които

притежават подобро антибактериално действие, имат по-слаба склонност към развитие на резистентност, имат желаната грам-отрицателна активност или които притежават неочаквана селективност към визираните микроорганизми. Затова много изследователи създадоха химически производни на еритромицин, опитвайки се да получат аналози с модифицирани или подобро профили на антибиотична активност.

В *J.Antibiotics*, 37:187 (1984) Morimoto et al., описват получаването на 6-О-метил еритромицин А. Освен това Morimoto et al., описват производни на 6-О-алкил еритромицин А в *J.Antibiotics*, 43:286 (1990) и в патент на САЩ No. 4,990,602.

Патент на САЩ No. 5,444,051 описва някои производни на 6-О-заместени-3-оксоеритромицин А. РСТ заявка WO97/10251, публикувана на 20 март 1997 г., разкрива междинни съединения подходящи за получаване на производни на 6-О-метил-3-десклагозиноза еритромицин А.

Патент на САЩ 5,403,923 разкрива някои трициклени производни на 6-О-метил еритромицин А, а патент на САЩ 5,527,780 разкрива някои бициклени производни на 6-О-метил-3-оксоеритромицин А.

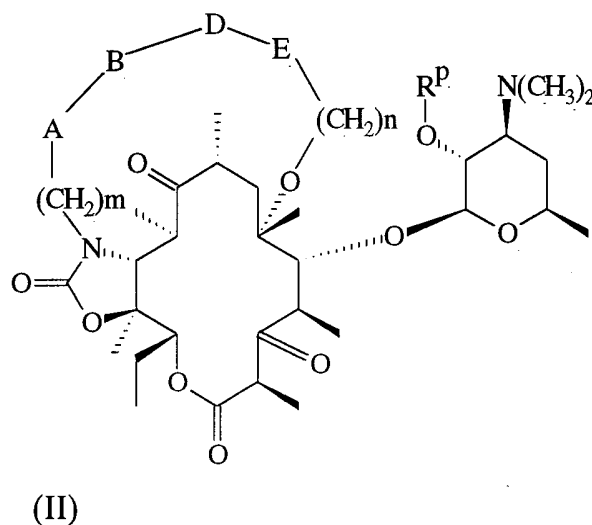
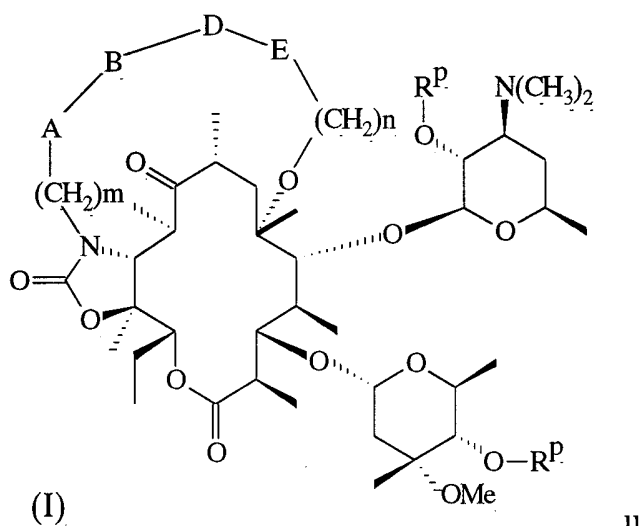
РСТ заявка WO97/17356, публикуване на 15 май 1997 г., разкрива трициклени производни на 6-О-метил еритромицин А. Някои междинни съединения от настоящето изобретение са описани в патентна заявка на САЩ No. 08/888,350.

Техническа същност на изобретението

Настоящото изобретение осигурява нов клас 6,11-мостови производни на еритромицина, които притежават антибактериална активност.

11.05.00

Един вариант на настоящето изобретение са съединенията, или техните фармацевтично приемливи соли и естери с формула избрана от групата, състояща се от



в която

m е 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7;

n е 0, 1, 2, 3 или 4;

R^P е независимо водород или хидроксилна защитна група;

A отсъства или е избран от групата, състояща се от

1) -O-, и

2) -N(R¹)-, където R¹ е водород или C₁-6-алкил, евентуално заместен с арил или хетероарил;

В липсва или е избран от групата състояща се от

- 1) $-(\text{CH}_2)_q-$, където q е 0, 1, 2, 3, 4, 5, или 6,
- 2) $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-$,
- 3) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_q-$
- 4) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^1-(\text{CH}_2)_q-$, където R^1 има значението, дадено

по-горе и

- 5) $-\text{N}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_q-$;
- 6) $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_q-$ и
- 7) $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_q-$;

D липсва или е избран от групата, състояща се от

- 1) алкенилен,
- 2) арилен,
- 3) заместен арилен,
- 4) хетероарилен,
- 5) заместен хетероарилен,
- 6) алкенилен-арилен,
- 7) арилен-арилен,
- 8) заместен арилен-арилен,,
- 9) хетероарилен-арилен,
- 10) заместен хетероарилен-арилен,
- 11) алкенилен-хетероарилен,
- 12) арилен-хетероарилен,
- 13) заместен арилен-хетероарилен,
- 14) хетероарилен-хетероарилен и
- 15) заместен хетероарилен-хетероарилен;

E липсва или е избран от групата, състояща се от

- 1) $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}$,
- 2) $-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-$, където r е 0, 1, 2, 3 или 4,
- 3) $-(\text{CH}_2)_r-\text{NR}^1-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$, където R^1 има значението,

дадено по-горе,

- 4) $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$,

11.05.00

- 5) $-(\text{CH}_2)_r\text{-N(R}^1\text{)-}$,
- 6) $-(\text{CH}_2)_r\text{-O-C(O)-}$,
- 7) $-(\text{CH}_2)_r\text{-C(O)-N(R}^1\text{)-}$, и
- 8) $-(\text{CH}_2)_r\text{-N(R}^1\text{)-C(O)-}$,

при условие, че сумата от $m+q$ не може да бъде 0, че сумата от $m+n+q+r$ е цяло число от 2 до 7, че когато A и B отсъстват, тогава m не може да бъде 0, че когато E е $-\text{CH}=\text{CH}$, а A, B и D липсват, тогава m не може да бъде 0, и че B може да бъде $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}_2$) $_q$ само когато A отсъства и m е 0.

Настоящото изобретение разкрива също фармацевтични състави включващи терапевтично ефективно количество от съединение дефинирано по-горе в комбинация с фармацевтично приемлив носител.

Изобретение се отнася освен това до метод за лечение на бактериални инфекции в бозайник гостоприемник, нуждаещ се от такова лечение, включващ прилагане към бозайник, нуждаещ се от такова лечение, на терапевтично ефективно количество от съединение дефинирано по-горе..

В друг вариант на настоящето изобретение се осигуряват методи за получаване на 6,11-мостови еритромицинови производни с формула (I).

Подробно описание на изобретението

Определения

Използваните в тази спецификация и приложените претенции понятия имат дадените значения

Понятията " $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкил}$ ", " $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$ " и " $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкил}$ ", използвани тук, се отнасят до наситени линейни или разклонени въглеродородни радикали, произхождащи от въглеродородни групи, съдържащи един до три, един до шест, и един до дванадесет въглеродни атоми съответно чрез отстраняване на един водороден атом.. Примери за $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкилови}$ радикали включват метил, етил,

пропил и изопропил, примери за C_1 - C_6 -алкилови радикали включват, но без да се ограничават от метил, етил, пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил и неопентил и н-хексил. Примери за C_1 - C_{12} -алкилови радикали включват, но без да се ограничават всички предходни примери и н-хептил, н-октил, н-нонил, н-децил, н-ундецил и н-додецил, например.

Понятието "алкилен" означава двувалентна група, произхождаща от линейна или разклонена верига на наситен въглеродород чрез отстраняване на два водородни атома, например метилен, 1,2-етилен, 1,1-етилен, 1,3-пропилен, 2,2-диметилпропилен и др.

Понятието " C_2 - C_{12} -алкенил" означава едновалентна група, произхождаща от въглеродородна група, съдържаща от два до дванадесет въглеродни атома и съдържаща поне една двойна връзка въглерод-въглерод, чрез отстраняване на един водороден атом. Алкениловите групи включват например етенил, пропенил, бутенил, 1-метил-2-бутен-1-ил и др.

Понятието " C_2 - C_{12} -алкенилен" означава двувалентна група, произхождаща от въглеродородна група, съдържаща от два до дванадесет въглеродни атома и съдържаща поне една двойна връзка въглерод-въглерод, чрез отстраняване на два водородни атома. Алкениленовите групи включват например 1,1-етенил, 1,2-пропенил, 1,4-бутенил, 1-метил-бут-1-ен-1,4-ил и др.

Понятието " C_1 - C_6 -алкокси", използвано тук, се отнася до C_1 - C_6 -алкилова група, дефинирана както по-горе, свързана с основната част на молекулата чрез кислороден атом. Примери за C_1 - C_6 -алкокси включват, но без да се ограничават, метокси, етокси, пропокси, изопропокси, н-бутокси, трет-бутокси неопентокси и н-хексокси.

Понятието " C_1 - C_3 -алкил-амино", използвано тук, се отнася до една или две C_1 - C_3 -алкилови групи, дефинирана както по-горе, свързани с основната част на молекулата чрез азотен атом.

Примери за C_1 - C_3 -алил-амино включват, но без да се ограничават метиламино, диметиламино, етиламино, диетиламино и пропиламино.

Понятието "непротонен разтворител", използвано тук, се отнася до разтворител, който е относително инертен по отношение на протонна активност, т. е. не действа като протонен донор. Примери за такива разтворители включват, но без да се ограничават въглеводороди, като хексан и толуен, например халогенирани въглеводороди като например метиленхлорид, етиленхлорид, хлороформ и др, хетероарилови съединения като тетрахидрофуран и N-метилпирролидинон, и етери като диетилетер, бис-метоксиметилетер. Такива съединения са добре известни на специалистите в областта и за тях е ясно, че за специфични съединения и реакционни условия могат да се предпочетат отделни разтворители или техни смеси, в зависимост от фактори, като например разтворимост на реагентите, реактивност на реагентите и предпочитани температурни граници. По-подробна дискусия за непротонни разтворители може да се намери в книги по органична химия или специализирани монографии, например: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4th ed., John A. Riddick et al., Vol. II in the *Techniques of Chemistry Series*, John Wiley & Sons, NY, 1986.

Понятието "арил" използвано тук, се отнася до моно- или бичиклена карбоциклена пръстенна система, произхождаща от въглеродородна група съдържаща един или два ароматни пръстена съответно, чрез отстраняване на един водороден атом. Такива арилови радикали включват, например 1,2-фенил, 1,3-фенил, 1,4-фенил, 1,2-нафтил, 1,4-нафтил, 1,6-нафтил и др.

Понятието "арилен" означава двувалентна група, произхождаща от арилова група, както е дефинирана по-горе, чрез отстраняване на два водородни атоми. Ариленовите групи

включват, например 1,2-фенил, 1,3-фенил, 1,4-фенил, 1,2-нафтил, 1,4-нафтил, 1,6-нафтил и гр.

Понятието "C₃-C₇-циклоалкил", използвано тук, се отнася до едновалентна група, произхождаща от моноциклено или бициклено наситено карбоциклично пръстенно съединение чрез отстраняване на един водороден атом. Примери представляват циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклохексил и бицикло[2.2.1]хептил.

Понятията "халогено" и "халоген", както са използвани тук, се отнасят до атом, избран измежду флуор, хлор, бром и йод.

Понятието "алкиламино" се отнася до група със структурата -NHR', в която R' е алкил, както е дефиниран по-горе. Примери за алкиламино са метиламино, етиламино, изо-пропиламино и гр.

Понятието "диалкиламино" се отнася до група със структурата -NR'R'', в която R' и R'' са независимо избрани от алкил, както е дефиниран по-горе. Освен това R' и R'' взети заедно могат да бъдат евентуално -(CH₂)_k където k е цяло число от 2 до 6. Примери за диалкиламино са диметиламино, диетиламино-карбонил, метилетиламино, пиперидино и гр.

Понятието "халогеноалкил" означава алкилова група, както е дефинирана по-горе, съдържаща един, два или три халогенни атоми свързани с нея и се илюстрира с такива група като хлорометил, бромометил, трифлуорометил и гр.

Понятието "алкоксикарбонил" представлява естерна група; например алкоксигрупа, свързана с основната молекула чрез карбонилна група като метоксикарбонил, етоксикарбонил и гр.

Понятието "тиоалкокси" се отнася до алкилова група, както е дефинирана по-горе, свързана с основната молекула чрез серен атом.

Понятието "карбоксалдехид" използвано тук се отнася до група с формула -CHO.

Понятието "карбокси", използвано тук се отнася до група с формула -CO₂H.

Понятието "карбоксамид", използвано тук, се отнася до група с формула $-\text{CONHR}'\text{R}''$, където R' и R'' са независимо избрани от водород или алкил, или R' и R'' взети заедно могат да бъдат евентуално $-(\text{CH}_2)_k$ където k е цяло число от 2 до 6.

Понятието "хетероарил", както се използва тук, се отнася до цикличен ароматен радикал с пет до десет пръстенни атоми, като единият пръстенен атом е избран измежду S, O и N; нула, един или два пръстенни атома са допълнителни хетероатоми, независимо избрани измежду S, O и N; и останалите пръстенни атоми са въглеродни, като радикалът е свързан с останалата молекула чрез кой да е от пръстенните атоми като например пиридил, пирозинил, пиримидинил, пиролил, пиразолил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, тиадиазолил, оксadiaзолил, тиюфенил, фуранил, хинолинил, изохинолинил и др.

Понятието "хетероарилен" означава двувалентна група, произхождаща от хетероарилова група, както е дефинирана по-горе, чрез отстраняване на два водородни атоми. Хетероариленовите групи включват, например 2,3-пиридил, 2,4-пиридил, 2,6-пиридил, 2,3-хинолил, 2,4-хинолил, 2,6-хинолил, 1,4-изохинолил, 1,6-изохинолил и др.

Понятието "хетероциклоалкил", както се използва тук, се отнася до неароматен, частично ненаситен или напълно наситен 3-, 10-членен пръстен, съдържащ единични пръстени с 3 до 8 атоми като би- или трициклически пръстенни системи, които могат да включват ароматен шестчленен арил, или хетероарилови пръстени, кондензирани с неароматен пръстен. Тези хетероциклически пръстени съдържат такива с един до три хетероатоми, независимо избрани между кислород, сяра и азот, където азотният и серният хетероатоми могат да бъдат евентуално окислени, а азотният хетероатом може да бъде евентуално кватернизиран. Представителни хетероцикли включват, но не се ограничават от пиролидинил, пиразолинил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил,

пиперидинил, пиперазинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил и тетрахидрофурил.

Понятието "хетероарилалкил", както се използва тук, се отнася до хетероарилова група, дефинирана по-горе и свързана с основната молекулна част чрез алкиленова група, където алкиленовата група съдържа един до четири въглеродни атома.

Понятието "хидроксизащитна група", използвано тук, се отнася до лесно отстраняема група, която защитава хидроксилната група от нежелано взаимодействие в процес на синтез и която се отстранява селективно. Използването на хидроксизащитни групи е добре известно за защита на групи от нежелани реакции в процес на синтез като са известни много такива защитни групи, като например в T.H. Green and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed., John Wiley & Sons, NY (1991). Примери за хидроксизащитни групи включват, но не се ограничават от метилтиометил, трет-диметилсилил, трет-бутилдифенилсилил, етери като метоксиметил и естери, включващи ацетилбензоил, и подобни.

Понятието "кетонзащитна група", използвано тук, се отнася до лесно отстраняема група, която е известна, че защитава кетонова група от нежелани реакции по време процеса на синтез и че може да се отстранява селективно. Използването на кетонзащитни групи е добре известно в областта на защитни групи срещу нежелани реакции по време на процеса на синтез и са известни много такива защитни групи, като например в T.H. Green and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed., John Wiley & Sons, NY (1991). Примери за кетонзащитни групи включват, но не се ограничават от кетали, оксими, О-заместени оксими, например О-бензилоксим, О-фенилтиометилоксим, 1-изопропоксициклохексилоксим, и подобни.

Понятието "оксо" означава група, където два водородни атома при един въглероден атом в алкилова група, както е

дефинирана по-горе, са заменени с един кислороден атом (т. е. карбонилна група).

Понятието "N-защитна група" или "N-защитен", както е използвано тук, се отнася до тези групи, които са предвидени да защитават аминогрупа от нежелани реакции по време на процеса на синтез. N-защитни групи включват карбамати, амиди, включително и съдържащите хетероарилови групи, N-алкилови производни, аминацеталови производни, N-бензилови производни, иминови производни, енаминови производни и N-хетеропроизводни. Предпочитани N-защитни групи са формил, ацетил, бензоил, пивалоил, фенилсулфонил, бензил, трифенилметил (тритил), трет-бутилоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Cbz), никотиноил и подобни. Обичайно използвани N-защитни групи са описани в T.H. Green and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed., John Wiley & Sons, NY (1991), дадено за справка.

Понятието "защитен амино" се отнася до аминогрупа, защитена с N-защитна група, както е дефинирана по-горе, включваща например бензоил, ацетил, триметилсилил, триетилсилил, метоксиметил.

Понятието "защитен хидроксид" се отнася до хидроксигрупа, защитена с хидроксид-защитна група, както е дефинирана по-горе, включваща например формил, ацетил, бензоил, пивалоил, фенилсулфонил, бензил, трифенилметил (тритил), трет-бутилоксикарбонил (Boc) и бензилоксикарбонил (Cbz).

Понятието "протоногенен органичен разтворител", използвано тук, се отнася до разтворител, който има склонността да отдава протони, като алкохол, например метанол, етанол, пропанол, изопропанол, бутанол, трет-бутанол и подобни. Такива разтворители са добре известни на специалист в областта и на специалиста в областта ще е ясно, че отделни разтворители или техни смеси могат да бъдат предпочитани за специфични

съединения и реакционни условия в зависимост от такива фактори като например разтворимост на реагентите, реакционна способност на реагентите и предпочитани температурни области. Допълнителни обяснения за протоногенни разтворители могат да се намерят в книгите по органична химия или в специализирани монографии, например: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4th., edited by John A. Riddick et al., Vol. II, in the *Techniques Chemistry Series*, John Wiley & Sons, NY, 1986.

Понятието "заместен арил", използвано тук, се отнася до арилова група, както е дефинирана тук, заместена чрез независима замяна на един, два или три водородни атоми с халоген, хидрокси, циано, C₁-C₃-алкил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкокси, заместен с арил, халогеноалкил, тиаалкокси, амино, алкиламино, гуалкиламино, ациламино, мерканто, нитро, карбоксалдехид, карбоксил, алкоксикарбонил, и карбоксамид. Освен това всеки един заместител може да бъде арил, хетероарил или хетероциклоалкил. Също така заместени арилови групи включват тетрафлуорофенил и пентафлуорофенил.

Понятието "заместен арилен", използвано тук, се отнася до ариленова група, както е дефинирана тук, заместена чрез независима замяна на един, два или три водородни атоми с халоген, хидрокси, циано, C₁-C₃-алкил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкокси, заместен с арил, халогеноалкил, тиаалкокси, амино, алкиламино, гуалкиламино, ациламино, мерканто, нитро, карбоксалдехид, карбоксил, алкоксикарбонил, и карбоксамид. Освен това всеки един заместител може да бъде арил, хетероарил или хетероциклоалкил. Също така заместени арилови групи включват тетрафлуорофенил или пентафлуорофенил.

Понятието "заместен хетероарил", използвано тук, се отнася до хетероарилова група, както е дефинирана тук, заместена чрез независима замяна на един, два или три водородни атоми с Cl, Br, F,

I, OH, CN, C₁-C₃-алкил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкокси заместен с арил, халогеноалкил, тиоалкокси, амино, алкиламино, гуалкиламино, мерканто, нитро, карбоксалдехид, карбокси, алкоксикарбонил, и карбоксамид. Освен това всеки един заместител може да бъде арил, хетероарил или хетероциклоалкил.

Понятието "заместен хетероарил", използвано тук, се отнася до хетероариленова група, както е дефинирана тук, заместена чрез независима замяна на един, два или три водородни атоми с Cl, Br, F, I, OH, CN, C₁-C₃-алкил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкокси заместен с арил, халогеноалкил, тиоалкокси, амино, алкиламино, гуалкиламино, мерканто, нитро, карбоксалдехид, карбокси, алкоксикарбонил, и карбоксамид. Освен това всеки един заместител може да бъде арил, хетероарил или хетероциклоалкил.

В съединенията от настоящето изобретение може да има много асиметрични центрове. Освен ако не е указано друго, настоящето изобретение разглежда различните стереоизомери и техните смеси. Съответно, когато една връзка е представена с вълнообразна линия, се подразбира, че може да присъства смес от стерео-ориентирани изомери или е налице отделен изомер с определена или неопределена ориентация.

Понятието "фармацевтично приемлива сол", използвано тук, се отнася до такива соли, които са в рамките на разумната медицинската преценка, подходящи за използване в контакт с човешките тъкани и тъканите на нисши животни, без да са токсични и без да предизвикват възпаление, алергична реакция и др. и са съизмерими с едно приемливо съотношение полза/риск. Фармацевтично приемливите соли са добре известни в областта. Например S.M. Berge, et al. описва фармацевтично приемливи соли подробно в J.Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977), включено за справка. Солиите могат да се приготвят *in situ* по време на последното изолиране и пречистване на съединенията от това

изобретение, или отделно чрез взаимодействие на свободната база с подходяща органична киселина. Примери за фармацевтично приемливи, нетоксични киселиноприсъединителни соли са соли образувани от аминокгрупа с неорганични киселини като солна, бромоводородна, фосфорна, сярна и перхлорна киселина или с органични киселини като оцетна, оксалова, малеинова, винена, лимонена, янтарна или маленова киселина или чрез използване на други методи, използвани в областта, като йонен обмен. Други фармацевтично приемливи соли са адипат, алгинат, аскорбат, аспартат, бензенсулфонат, бензоат, бисулфат, борат, бутират, камфорат, камфорсулфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсулфат, етансулфонат, формат, фумарат, глюкохептонат, глицерофосфат, глюконат, полусулфат, хептаноат, хексаноат, хидройодид, 2-хидрокси-етансулфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсулфат, малат, малеат, малонат, метансулфонат, 2-нафтален-сулфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, палмитат, памоат, пектинат, персулфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сулфат, тартарат, тиоцианат, p-толуенсулфонат, ундеканоат, валератни соли и др. Представителни соли на алкални и алкалоземни метали са натриеви, литиеви, калиеви, калциеви, магнезиеви и др. Други фармацевтично приемливи соли включват, ако е подходящо, нетоксични амониеви, четвъртични амониеви и аминок-катиони, като се използва противойони като халогенид, хидроксид, карбоксилат, сулфат, фосфат, нитрат, (нисш-алкил)-сулфонат, арилсулфонат.

Както е използвано тук, понятието "фармацевтично приемлив естер" се отнася до естери, които се хидролизират *in vivo* и включват такива, които в човешкото тяло лесно се разпадат, за да освободят съответното съединение или негова сол. Подходящи естерни групи включват, например, такива, които произлизат от

13.05.00

фармацевтично приемливи алифатни карбоксилни киселини, по-специално алканови, алкенови, циклоалканови и алкандиоли киселини, в които всяка алкилова или алкенилова група притежава преимуществено не повече от 6 въглеродни атоми. Примери на специални естери са формати, ацетати, пропионати, бутирати, акрилати и етилсукцинати.

Понятието "фармацевтично приемливи пролекарства", използвано тук, се отнася до такива пролекарства на съединенията от настоящето изобретение, които са в рамките на разумната медицинската преценка, подходящи за използване в контакт с човешките тъкани и тъканите на нисши животни, без да са токсични и без да предизвикват възпаление, алергична реакция и др. и са съизмерими с едно приемливо съотношение от полза/риск, ефективни са за предназначенията приложение, както и амфотерните форми на съединенията от изобретението, когато е възможно. Понятието "пролекарство" се отнася до съединения, които се превръща лесно *in vivo*, при което се получава съединението с горната формула, например чрез хидролиза в кръвта. Една задълбочена дискусия е дадена в T.Higuchi and V.Stella, Pro-drugs as Novel Deliver Systems, Vol.1 4 of the A.Cs Symposium Series, и в Edward B.Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, включени за справка.

Предпочитани варианти

Първи вариант на изобретението представлява съединение с формула (I). В предпочитано изпълнение на формула (I), E е -CH=CH-, а n е 1.

Втори вариант на изобретението представлява съединение с формула (II). В предпочитано изпълнение на формула (II), E е -CH=CH-, а n е 1.

11.05.00

Представителни съединения на изобретението са такива, избрани от групата, състояща се от:

Съединение с формула (I), $2'-R^P$ е H, $4''-R^P$ е ацетил, m е 2, A е NH, B е $-C(O)-(CH_2)_q$, q е 0, D е 1,3-фенилен, E е $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r е 0, n е 1;

Съединение с формула (I), $2'-R^P$ е H, $4''-R^P$ е H, m е 2, A е NH, B е $-C(O)-(CH_2)_q$, q е 0, D е 1,3-фенилен, E е $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r е 0, n е 1;

Съединение с формула (I), $2'-R^P$ е H, $4''-R^P$ е ацетил, m е 2, A е NH, B е $-C(O)-(CH_2)_q$, q е 0, D е 1,2-фенилен, E е $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r е 0, n е 1;

Съединение с формула (I), $2'-R^P$ е H, $4''-R^P$ е H, m е 2, A е NH, B е $-C(O)-(CH_2)_q$, q е 0, D е 1,2-фенилен, E е $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r е 0, n е 1;

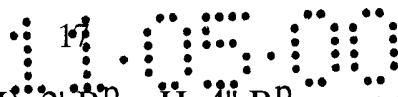
Съединение с формула (I), $2'-R^P$ е H, $4''-R^P$ е ацетил, m е 2, A е NH, B е $-C(O)-(CH_2)_q$, q е 1, D е 1,2-фенилен, E е $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r е 0, n е 1;

Съединение с формула (I), $2'-R^P$ е H, $4''-R^P$ е H, m е 2, A е NH, B е $-C(O)-(CH_2)_q$, q е 1, D е 1,2-фенилен, E е $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r е 0, n е 1;

Съединение с формула (I), $2'-R^P$ е H, $4''-R^P$ е ацетил, m е 0, A липсва, B е $-N=CH-$, D е 1,2-фенилен, E е $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r е 0, n е 1;

Съединение с формула (I), $2'-R^P$ е H, $4''-R^P$ е ацетил, m е 0, A е NH, B е $-(CH_2)_q$, q е 1, D е 1,2-фенилен, E е $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r е 0, n е 1;

Съединение с формула (I), $2'-R^P$ е H, $4''-R^P$ е ацетил, m е 0, A е NH, B е $-(CH_2)_q$, q е 1, D е 1,3-фенилен, E е $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r е 0, n е 1;



Съединение с формула (I), $2'-R^P$ е H, $4''-R^P$ е ацетил, m е 2, A е NH, B е $-(CH_2)_q$, q е 1, D е 1,3-фенилен, E е $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r е 0, n е 1;

Съединение с формула (I), $2'-R^P$ е H, $4''-R^P$ е H, m е 2, A е NH, B е $-(CH_2)_q$, q е 1, D е 1,3-фенилен, E е $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r е 0, n е 1;

Съединение с формула (II), R^P е H, m е 2, A е -O-, B е $-(CH_2)_q$, q е 1, D е 1,2-фенилен, E е $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r е 0, n е 1;

Съединение с формула (I), R^P е ацетил, m е 2, A е -O-, B липсва, D е 3,4-хинолен, E е $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r е 0, n е 1;

Съединение с формула (I), R^P е ацетил, m е 1, A липсва, B липсва, D липсва, E е $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r е 0, n е 1;

Съединение с формула (I), R^P е H, m е 3, A липсва, B липсва, D липсва, E липсва, n е 1;

Съединение с формула (II), R^P е H, m е 1, A липсва, B липсва, D липсва, E е $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r е 0, n е 1;

Съединение с формула (I), R^P е H, m е 2, A липсва, B липсва, D липсва, E е $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r е 0, n е 1;

Съединение с формула (II), R^P е H, m е 2, A липсва, B липсва, D липсва, E е $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r е 0, n е 1;

Съединение с формула (I), R^P е H, m е 1, A липсва, B е -CHON- $(CH_2)_q$, q е 1, D липсва, E е $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r е 0, n е 1;

Съединение с формула (I), R^P е ацетил, m е 1, A липсва, B е -C(O)- $(CH_2)_q$, q е 1, D липсва, E е $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r е 0, n е 1;

Съединение с формула (II), R^P е H, m е 2, A е NH, B е -C(O)- $(CH_2)_q$, q е 0, D е 1,2-фенилен, E е $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r е 0, n е 1;

Съединение с формула (I), R^P е H, m е 1, A липсва, B е -CH(OH)- $(CH_2)_q$, q е 0, D липсва, E липсва, n е 3;

Съединение с формула (I), R^P е H, m е 1, A липсва, B е -CH(OH)-CH(OH)- $(CH_2)_q$, q е 0, D липсва, E липсва, n е 1; u

Съединение с формула (I), $2'-R^P$ е H, $4''-R^P$ е H, m е 2, A е NH, B е $-C(O)-(CH_2)_q$, q е 0, D е 1,2-фенилен, E е $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r е 1, n е 1.

Антибактериална активност

Представителни съединения от настоящето изобретение се анализират *in vitro* за антибактериална активност както следва: приготвят се дванадесет петрита, съдържащи изследваното съединение в последователни разреждания, смесено с 10 ml стерилен Brain Heart Infusion (BHI) агар (Difco 0418-01-5). Всяко петри се инокулира с 1:100 ((или 1:10 за бавно растящи щамове като *Micrococcus* и *Streptococcus*) разреждания на до 32 различни микроорганизми като се използва репликаморен блок Steers. Заразените петрита се инкубират при 35-37°C за 20 до 24 часа. Допълнително се приготвя контролно петри, като се използва BHI агар, несъдържащ тестваното съединение и се инкубира в началото и в края на всеки тест.

Приготвя се и допълнително петри, съдържащо съединение с позната чувствителност към организмите, които се изследват, и принадлежащо към същия клас антибиотици, както тестваното съединение и се инкубира като допълнителна контрола за да се проведе сравнение тест-тест. За тази цел се използва еритромицин А.

След инкубиране всяко петри се оценява визуално. Минималната концентрация на инхибиране (MIC) се определя като най-ниската концентрация на лекарство, което не позволява растеж, предизвиква слабо помътняване или редки изолирани колонии при точката на заразяване в сравнение с контролата. Резултатите от този анализ, представени в таблица 1 по-долу, показват антибактериалната активност на съединенията от изобретението.

11.05.00

микроорганизъм	код на организма	Егг. А
STAPHYLOCOCCUS AUREUS ATCC 6538P	AA	0.2
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A5177	BB	3.1
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A-5278	CC	>100
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 642A	DD	0.39
STAPHYLOCOCCUS AUREUS NCTC10649M	EE	0.39
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 553	FF	0.39
STAPHYLOCOCCUS AUREUS 1775	GG	>100
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS 3519	HH	0.39
ENTEROCOCCUS FAECIUM ATCC 8043	II	0.05
STREPTOCOCCUS BOVIS A-5169	JJ	0.02
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE CMX 508	KK	0.05
STREPTOCOCCUS PYOGENES EES61	LL	0.05
STREPTOCOCCUS PYOGENES 930	MM	>100
STREPTOCOCCUS PYOGENES PIU 2548	NN	6.2
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 9341	OO	0.05
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 4698	PP	0.2
ESCHERICHIA COLI JUHL	QQ	>100
ESCHERICHIA COLI SS	RR	0.78
ESCHERICHIA COLI DC-2	SS	>100
CANDIDA ALBICANS CCH 442	TT	>100
MYCOBACTERIUM SMEGMATIS ATCC 114	UU	3.1
N. ASTEROIDES ATCC 9970	VV	0.1
HAEMOPHILIS INFLUEN DILL AMP RZAE	WW	4
STREPTOCOCCUS PHEUMONIAE ATCC6303	XX	0.06
STREPTOCOCCUS PHEUMONIAE GYR 1171	YY	0.06
STREPTOCOCCUS PHEUMONIAE 5979	ZZ	>128
STREPTOCOCCUS PHEUMONIAE 5649	ZZA	16

11.05.00

Таблица 1, продължение

Антибактериална активност (MIC) на избрани съединения

код на орг.	пример 4	пример 6	пример 10	пример 11	пример 12	пример 13
AA	1.56	0.78	6.2	3.1	0.78	1.56
BB	25	12.5	25	50	0.78	6.2
CC	>100	>100	100	>100	>100	>100
DD	1.56	1.56	6.2	3.1	0.78	1.56
EE	-	1.56	6.2	-	0.78	1.56
FF	1.56	0.78	6.2	3.1	0.78	1.56
GG	>100	>100	100	>100	>100	>100
HH	1.56	0.78	6.2	3.1	0.78	1.56
II	0.39	0.39	0.78	0.2	0.1	0.2
JJ	0.2	0.1	0.39	0.1	0.05	0.1
KK	0.2	0.1	0.39	0.1	0.1	0.39
LL	0.39	0.2	0.78	0.2	0.05	0.2
MM	>100	>100	25	>100	50	25
NN	12.5	12.5	6.2	12.5	0.39	12.5
OO	0.2	0.1	0.39	0.2	0.2	0.2
PP	1.56	0.78	1.56	3.1	0.39	0.39
QQ	100	100	>100	>100	>100	>100
RR	6.2	3.1	6.2	6.2	1.56	25
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	3.1	0.39	0.39	0.2	0.78	0.2
VV	0.2	0.39	1.56	0.2	0.78	0.78
WW	16	8	64	32	16	16
XX	0.03	0.03	0.12	0.12	0.25	0.5
YY	0.03	0.03	0.25	0.25	0.125	0.5
ZZ	>128	>128	64	>128	128	64
ZZA	16	16	8	32	1	4

* липсващи данни са обозначени с "-"

11.05.00

Таблица 1, продължение

Антибактериална активност (MIC) на избрани съединения

код на орг.	пример 14	пример 15	пример 16	пример 17	пример 18	пример 19
AA	0.2	0.39	0.39	0.1	0.78	0.39
BB	3.1	3.1	0.39	6.2	0.78	3.1
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0.2	0.39	0.39	0.2	0.78	0.78
EE	0.39	0.78	0.39	0.2	0.78	0.78
FF	0.2	0.39	0.39	0.1	0.78	0.78
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0.2	0.39	0.39	0.2	1.56	0.78
II	0.1	0.1	0.2	0.05	0.39	0.1
JJ	0.05	0.05	0.2	0.01	0.2	0.02
KK	0.05	0.05	0.2	0.01	0.2	0.05
LL	0.05	0.1	0.2	0.02	0.2	0.05
MM	>100	>100	>100	>100	>100	>100
NN	6.2	6.22	0.39	25	1.56	12.5
OO	0.05	0.05	0.2	0.02	0.39	0.05
PP	0.39	0.39	0.39	0.1	0.78	0.78
QQ	50	>100	>100	>100	>100	25
RR	0.78	3.1	0.78	0.78	1.56	0.78
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0.78	1.56	6.2	0.2	12.5	0.39
VV	0.05	0.1	0.39	0.02	0.78	0.05
WW	8	32	32	8	128	8
XX	0.03	0.03	0.25	0.015	1	0.03
YY	0.03	0.03	0.25	0.015	0.5	0.03
ZZ	>128	>128	>128	>128	>128	>128
ZZA	16	16	0=5	8	2	16

* липсващи данни са обозначени с "-"

11.05.00

22

Таблица 1, продължение

Антибактериална активност (MIC) на избрани съединения

код на орг.	пример 20	пример 21	пример 22	пример 24
AA	3.1	1.56	1.56	0.78
BB	12.5	1.56	12.5	25
CC	>100	>100	>100	>100
DD	3.1	3.1	1.56	1.56
EE	3.1	3.1	1.56	1.56
FF	3.1	3.1	1.56	0.78
GG	>100	>100	>100	>100
HH	3.1	1.56	1.56	1.56
II	0.2	0.2	0.2	0.2
JJ	0.2	0.1	0.05	0.1
KK	0.39	0.1	0.1	0.1
LL	0.2	0.1	0.1	0.1
MM	100	>100	>100	>100
NN	25	0.78	12.5	12.5
OO	0.2	0.2	0.1	0.1
PP	0.78	0.39	0.39	1.56
QQ	>100	>100	100	100
RR	3.1	1.56	0.78	6.2
SS	>100	>100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100
UU	0.39	6.2	0.78	0.39
VV	0.2	0.39	0.1	0.1
WW	8	64	4	16
XX	0.25	0.25	0.06	0.03
YY	0.25	0.25	0.06	0.03
ZZ	128	>128	>128	128
ZZA	1	2	16	16

* липсващи данни са обозначени с "-"

11.05.00

Фармацевтични състави

Фармацевтичните състави на настоящото изобретение включват терапевтично ефективно количество от съединение на настоящото изобретение заедно с един или няколко фармацевтично приемливи носители. Както е използвано тук, понятието "фармацевтично приемлив носител" означава нетоксичен, инертен твърд, полутвърд или течен пълнител, разредител, капсулиращ материал или спомагателен материал от всякакъв вид. Някои примери на материали, които могат да служат като фармацевтично приемливи носители, са захари като лактоза, глюкоза и захароза; нишесте като зърнено нишесте и картофено нишесте; целулоза и нейните производни като натриево карбоксиметилцелулоза, етилцелулоза и ацетатна целулоза; тиракант на прах; мац; желатина; талк; ексципиенти като кокосово масло и супозиторни восъци; масла като фъстъчено масло, масло от семена на памук, масло от шафраника, сусамово масло, маслиново масло, царевично масло и соево масло; гликоли като пропиленгликол; естери като етилолеат и етиллаурат, агар-агар; буферни агенти като магнезиев хидроксид и алуминиев хидроксид; алгинова киселина; апирогенна вода; изотоничен солев разтвор; разтвор на Ringer; етилов алкохол и фосфатни буферни разтвори, както и други нетоксични съвместими лубриканти като натриев лаурилсулфат и магнезиев стеарат, както и оцветители, средства за освобождаване, средства за покритие, подсладител, ароматизиращи и подобряващи вкуса средства, консерватори и антиоксиданти могат също да участват в състава в съответствие с предназначението на препарата. Фармацевтичните състави от това изобретение могат да се прилагат към хората и другите животни орално, ректално, парентерално, интрацестернално, интравагинално, интраперитонеално, топично

11.05.00

(чрез прахове, маз или kanku), бокално или като орален или назален спрей.

Течните дозирани форми за орално приложение включват фармацевтично приемливи емулсии, микроемулсии, разтвори, суспензии, сиропи и елексири. Течните дозирани форми могат да съдържат допълнително към активните компоненти обичайни инертни разредители като например вода или други разтворители, разтварящи средства и емулгатори като етилов алкохол, изопропилов алкохол, етилов карбонат, етилацетат, бензилов алкохол, бензилбензоат, пропиленгликол, 1,3-бутиленгликол, диметилформамид, масла (особено масло от семена на памук, фъстъци, пшеница, зародиши, маслини, рициново и сусамово масло), глицерол, тетрахидрофурфурилалкохол, полиетиленгликоли и естери на мастни киселини и сорбитан и техни смеси. Освен инертните разредители, оралните състави могат да съдържат и помощни средства като умокрители, емулгатори и суспендиращи средства, подсладители, ароматизатори и подобряващи вкуса средства.

Инжекционните препарати, например стерилна водна или маслени суспензии могат да се приготвят по известни начини, като се използват подходящи диспергатори или умокрители и суспендиращи средства. Стерилният инжекционен препарат може да бъде стерилен инжекционен разтвор, суспензия или емулсия в нетоксичен парентерално приемлив разредител или разтворител, например като разтвор в 1,3-бутандиол. Сред приемливите носители и разредители са вода, разтвор на Ringer, U.S.P и изотоничен разтвор на натриев хлорид. Освен това като разтворител или суспендираща среда се използват стерилни, нелетливи масла. За тази цел може да се използва всяка смес от нелетливи масла, включително синтетични моно- или диглицериди.

11.05.00

При приготвяне на инжекционните препарати се използват освен това мастни киселини като олеинова например.

Инжекционните препарати могат да се стерилизират например чрез филтриране през филтър, задържащ бактериите или чрез включване на стерилизиращи средства под формата на стерилни твърди състави, които могат да се разтворят или диспергират в стерилна вода или друга стерилна инжекционна среда преди употреба.

За да се удължи действието на лекарството, често е необходимо да се забави абсорбцията на лекарството на субкутанната или интрамускулната инжекция. Това може да се осъществи чрез използване на течна суспензия от кристалинен или аморфен материал със слаба разтворимост във вода. Скоростта на абсорбция на лекарството зависи тогава от скоростта на разтваряне, която от своя страна ще зависи от размера на кристалите и формата им. Алтернативно, забавено освобождаване на лекарствена форма, приложена парентерално, се осъществява чрез разтваряне или суспендиране в маслен носител. Инжекционни депо-форми се приготвят чрез изработване на микрокапсуловани матрици от лекарството в биоразграждащи се полимери като например полилактид-полигликолид. В зависимост от съотношението на лекарството към полимера и от естеството на използвания полимер, скоростта на освобождаване на лекарството може да се контролира. Примери за други биоразграждащи се полимери включват поли(орто)естери и поли(анхидриди). Инжекционните препарати с депо-действие могат да се приготвят и чрез включване на лекарството във липозоми или микроемулсии, които са съвместими с телесните тъкани.

Състави за ректално или вагинално приложение са предимно супозитории, които могат да се приготвят чрез смесване на на

съединенията от това изобретение с подходящи, негразнещи ексципиенти или носители като например какаово масло, полиетиленгликол, или восък за свещички, който са твърди при стайна температура, но течни при телесна температура и вследствие на това се стопяват в ректума или влагалището и освобождават активния компонент.

Твърди дозиранни форми за орално приложение са капсули, таблетки, хапчета, прахове и гранули. В такива твърди дозиранни форми активният компонент се смесва с поне един инертен, фармацевтично приемлив ексципиент или носител като натриев цитрат или дикалциев фосфат и/или а) пълнители или набухватели като нишесте, лактоза, захароза, глюкоза, манитол, и салицилова киселина, б) свързващи вещества като например карбоксиметилцелулоза, алгинати, желатин, поливинилпиролидинон, захароза и акация, с) овлажнители като глицерол, d) дезинтегратори като агар-агар, калциев карбонат, картофено нишесте или нишесте от топинак, алгинова киселина, някои силикати и натриев карбонат, е) средства, забавящи разтварянето като парафин, f) средства, ускоряващи абсорбцията като четвъртични амониеви съединения, g) умокрящи средства като например цетилов алкохол и глицерол моностеарат, h) абсорбенти като каолин и бентонит и i) лубриканти като талк, калциев стеарат, магнезиев стеарат, твърди полиетиленгликоли, натриев лаурилсулфат и техни смеси. В случай на капсули, таблетки или хапчета, дозираната форма може да съдържа и буфери.

Твърди състави от подобен тип могат да се използват за напълване на меки и твърди желатинови капсули като се използват помощни средства като лактоза или млечна захар, както и високомолекулни полиетиленгликоли и др.

11.05.00

Твърдите дозирувани форми - таблетки, гражета, капсули, хапчета и гранули могат да се покрият с ентеросолвенти покрития и други добре известни в областта на фармацевтичното препариране. Те могат да съдържат евентуално опалесциращи средства и могат да имат състав, който освобождава активния компонент(и) само или предимно в определена част от чревния тракт, евентуално забавено. Примери за приложими състави за вграждане са полимерни вещества и восъци.

Твърди състави от подобен тип могат да се използват за напълване на меки и твърди желатинови капсули като се използват помощни средства като лактоза или млечна захар, както и високомолекулни полиетиленгликоли и др.

Активните съединения могат да бъдат и микрокапсулирани с един или повече ексципиенти, както е споменато по-горе. Твърдите дозирувани форми като таблетки, гражета, капсули, хапчета и гранули могат да се покрият с ентеросолвенти покрития, покрития, контролиращи освобождаването и други покрития, добре известни в областта на фармацевтичното препариране. В такива дозирувани форми активният компонент може да бъде смесен с поне един инертен разредител като захароза, лактоза или нишесте. Такива дозирувани форми могат да съдържат, каквато е нормалната практика, и допълнителни вещества, различни от инертните разредители, например лубриканти за таблетирание и други таблетирани помощни средства като магнезиев стеарат и микрокристалнна целулоза. В случай на капсули, таблетки или хапчета, дозираните форми могат да съдържат и буфери. Те могат да съдържат евентуално опалесциращи средства и могат да имат състав, който освобождава активния компонент(и) само или предимно в определена част от чревния тракт, евентуално

забавено. Примери за приложими състави за въграждане са полимерни вещества и восъци.

Дозирани форми за локално или трансдермално приложение на съединение от това изобретение са мехлеми, пасты, кремове, лосиони, гелове, прахове, разтвори, спрейове, инхалатори или лепенки. Активното съединение се смесва при стерилни условия с фармацевтично приемлив носител и който да е необходим консервант или буфер. Офталмологични препарати, очни капки, очни мехлеми, прахове и разтвори се включват също в обхвата на това изобретение.

Мехлемите, пастите, кремове и гелове могат да съдържат допълнително към активното съединение на това изобретение, ексципиенти като животински и растителни мазнини, масла, восъци, парафини, нишесте, трагакант, целулозни производни, полиетиленгликоли, силикони, бентонити, силициева киселина, талк и цинков оксид или техни смеси.

Прахове и спрейове могат да съдържат допълнително към съединението от настоящето изобретение, ексципиенти като лактоза, талк, силициева киселина, алуминиев хидроксид, калциев силикати прахообразен полиамид или смеси от тези вещества. Спрейове могат да съдържат допълнително обичайни пропеланти като хлорофлуоровъглероди.

Трансдермалните лепенки имат предимството да осигуряват контролирано подаване на съединението. Такива дозирани форми могат да се приготвят чрез разтваряне или разпределяне на съединението в подходяща среда. Могат да се използват и средства за ускоряване на абсорбцията на съединението през кожата. Скоростта може да се контролира или чрез мембрана контролираща скоростта или чрез диспергиране на съединението в полимерна матрица или гел.

11.05.00

В съответствие с методите на лечение от настоящето изобретение, лечението или профилактиката на бактериални инфекции при хора или по-нисши бозайници се извършва чрез прилагане към пациента на терапевтично ефективно количество съединение от изобретението, в такова количество и за такова време, че да се постигне желаният резултат. Под "терапевтично ефективно количество" съединение от изобретението се разбира количество съединение за лечение на бактериални инфекции при разумно съотношение полза/риск, приложимо за всяко медицинско лечение. Ясно е, обаче че общата дневна доза на съединенията и съставите от настоящето изобретение ще се определи от лекуващия лекар в границите на разумната медицинска преценка. Специфичното ниво на терапевтично ефективна доза за всеки отделен пациент ще зависи от много фактори, включващи разстройството, което се лекува и степеня на заболяване, активността на използваното специфично съединение; от използвания специфичен състав, възрастта, телесното тегло, общото здравословно състояние, пол и предписана диета на пациента, време на прилагане, начин на прилагане, и скорост на екскреция на използваното специфично съединение, продължителността на лечение, от използваните в комбинация лекарства или лекарства, случайно съвпадащи с използването на специфичното съединение и други подобни фактори, добре известни в медицинските среди.

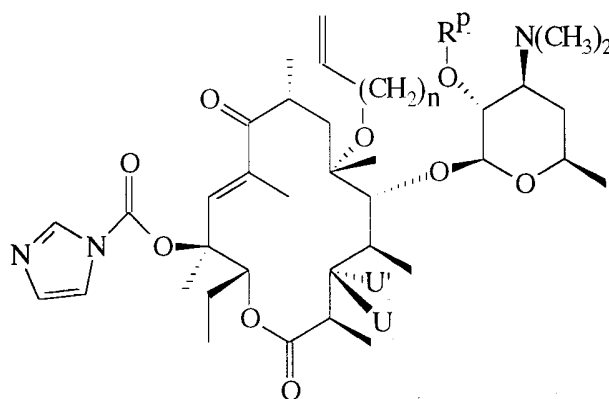
Общата дневна доза на съединенията от това изобретение, прилагани към човек или други бозайници като единични или разделни дози може да бъде в количество, например от 0.01 до 50 mg/kg телесно тегло или обикновено от 0.1 до 25 mg/kg телесно тегло. Състави под формата на единична доза могат да съдържат такива количества или подколичества, които съставляват

11.05.00

дневната доза. Режимите на лечение съгласно настоящето изобретение включват даване на пациент, нуждаещ се от такова лечение на 10 mg до около 2000 mg от съединението(та) от настоящето изобретение на ден като единични или многократни дози.

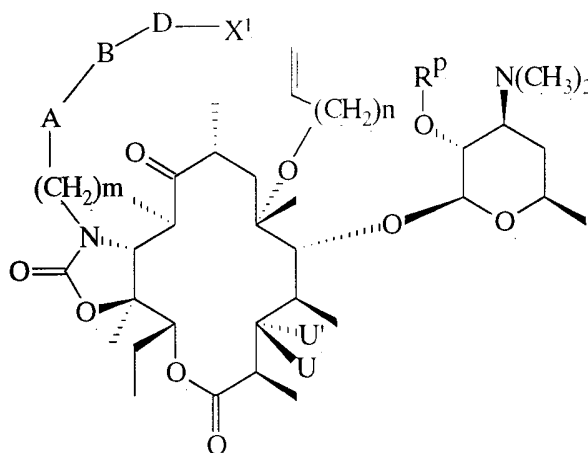
Методът за получаване на съединение с формула (I) или (II), където m, n, R^P, A, B и D са дефинирани по-горе, а E липсва или е -CH=CH-, включва

а) Взаимодействие на съединение с формула 10



10

където U е 4''-R^P-O-кладиноза, а U' е H, или U и U' заедно с въглеродния атом, с който са свързани, образуват карбонилна група, със съединение с формула H₂N-(CH₂)_m-A-B-D-X¹, където m, A, B са дефинирани по-горе, D е дефинирано по-горе, а X¹ е отцепваща се група, при което се получава съединение с формула



; u

11.05.00

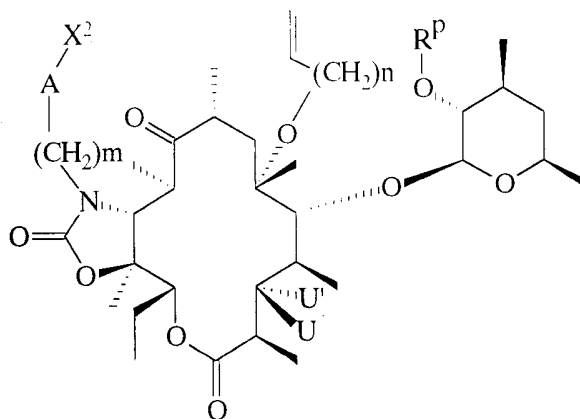
b) циклизация и евентуално редукция на съединението от етап а).

В един предпочитан метод на процеса, описан по-горе, m , n , R^P , A , B и D имат значенията, дадени по-горе, а E липсва или е $-CH=CH-$, U е $4''-R^P-O$ -кладиноза, и продуктът е съединение с формула (I).

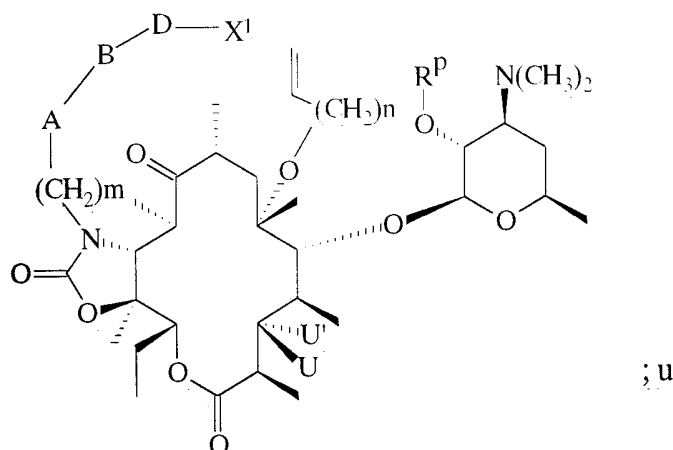
В един друг предпочитан метод на процеса, описан по-горе, m , n , R^P , A , B и D имат значенията, дадени по-горе, а E липсва или е $-CH=CH-$, U и U' заедно с въглеродния атом с който са свързани образуват карбонилна група и продуктът е съединение с формула (II). В един още по-предпочитан вариант на този метод, реактивът в етап а) е 2-((2-йодофенил)метокси)етиламин.

Друг метод за получаване на съединение с формула (I) или (II), в който m , n , R^P , A , B и D имат значенията, дадени по-горе, а E липсва или е $-CH=CH-$ е методът включващ

а) взаимодействие на съединение с формула 10, в която U е $4''-R^P-O$ -кладиноза, а U' е H или U и U' заедно с въглеродния атом с който са свързани образуват карбонилна група с първото съединение с формула $H_2N-(CH_2)_m-A-X^2$, където m и A имат значенията, дадени по-горе, а X^2 е H , при което се получава междинно съединение с формула



b) обработване на междинното съединение от етап а) с реактив с формула B^1-D-X^1 , в която X^1 е отцепваща се група, B^1 е B -прекурсорна група, а D има значението, дадено по-горе, при което се получава второ междинно съединение с формула



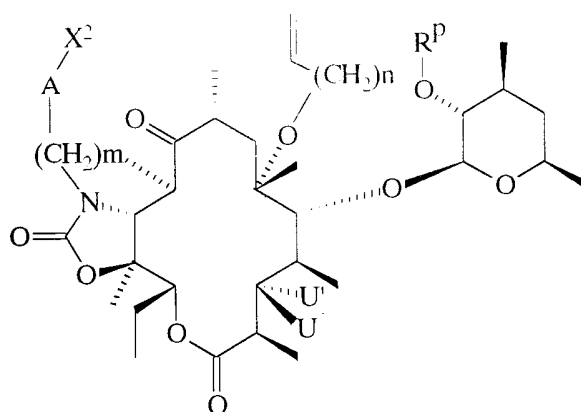
c) циклизация и евентуално редукция на съединението от етап b).

В един предпочитан пример на метода, описан непосредствено по-горе U е $4''\text{-R}^P\text{-O-}$ кладиноза и продуктът е съединение с формула (I). В по-предпочитан метод на този процес реактивът от етап а) с формулата $H_2N\text{-(CH}_2)_m\text{-A-X}^2$ е избран от групата, състояща се от хидразин и етилендиамин.

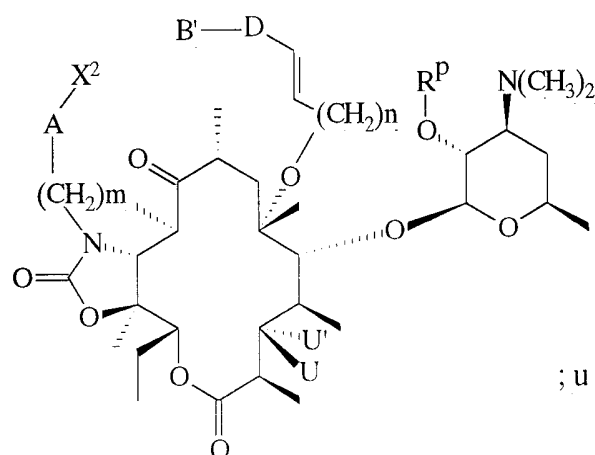
Още един метод за получаване на съединение с формула (I) или (II), в която m , n , R^P , A , B и D са дефинирани както по-горе, а E липсва или е $-\text{CH}=\text{CH}-$, включва

a) взаимодействие на съединение с формула 10, в която U е $4''\text{-R}^P\text{-O-}$ кладиноза, а U' е H или U и U' заедно с въглеродния атом с който са свързани образуват карбонилна група с първото съединение с формула $H_2N\text{-(CH}_2)_m\text{-A-X}^2$, където m и A имат значенията, дадени по-горе, а X^2 е N -защитна група, при което се получава междинно съединение с формулата

11.05.00



b) обработване на междинното съединение от етап а) с реактив с формула $B'-D-X^1$, в която X^1 е отцепваща се група, B' е В-прекурсорна група, а D има значението, дадено по-горе, при което се получава второ междинно съединение с формула



c) циклизация и евентуално редукция на съединението от етап b).

В един предпочитан метод на процеса, описан непосредствено по-горе U е 4"- R^P -O-кладиноза и продуктът е съединение с формула (I).

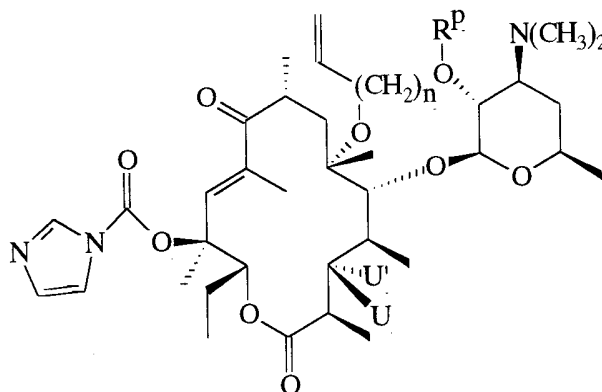
Един друг пример на метода от изобретението включва получаване на съединение, избрано от групата, състояща се от съединение с формула (I) и формула (II), където A, B и D имат

11.05.00

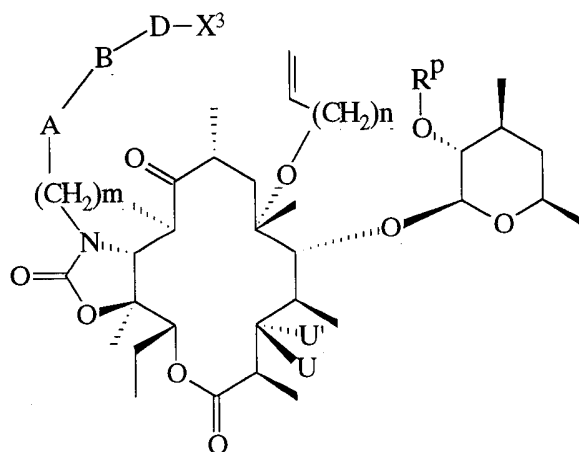
34

дадените по-горе значения, а Е е ограничено до по-горе дефинираните позиции 2) - 8), състоящ се от

а) взаимодействие на съединение с формула

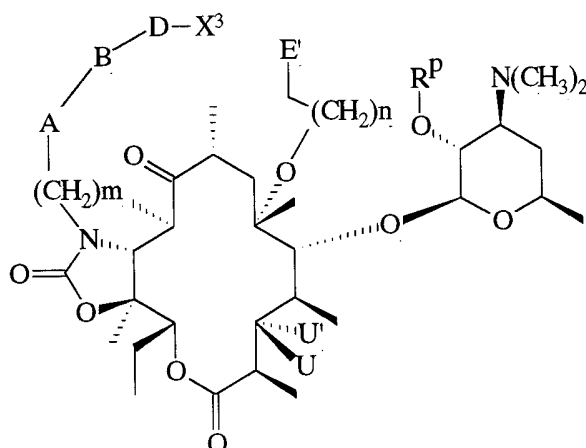


в която U е 4"-R^P-O-кладиноза, R^P е хидроксизащитна група, а U' е H, или U и U' заедно с въглеродния атом с който са свързани образуват карбонилна група с първо реактивно съединение с формула H₂N-(CH₂)_m-A-B-D-X³, където m, A, B, D имат значенията, дадени по-горе, при което се получава едно първо междинно съединение с формулата



б) взаимодействие на първото междинно съединение от етап а) с реактиви, модифициращи двойната връзка, при което се получава едно второ междинно съединение с формулата

11.05.00



където E' е един E-прекурсор; и

с) циклизация на съединението от етап b).

В един предпочитан метод на този последен процес, U е 4"-R^P-O-кладиноза и продуктът е съединение с формула (I).

Съкращения

Съкращенията, които се използват в описанието, схемите и примерите са: DMF за диметилформамид; DMSO за диметилсулфоксид; EtOH за етанол; HOAc за оцетна киселина; MeOH за метанол; NaN(TMS)₂ за натриев бис(триметилсилил)-амид; и THF за тетрахидрофуран.

Методи за синтез

Съединенията и методите от настоящето изобретение ще бъдат разбрани по-добре с помощта на схеми 1-5, които илюстрират методите, чрез които могат да се получат съединенията от изобретението. Съединенията от настоящето изобретение са получени чрез характерните методи, описани по-долу. Групи A, B, D, E, m, n, и R^P имат значенията, дадени по-горе. Схеми 1-5 са описани по-долу.

Получаването на съединенията от изобретението с формула (I)-(V) от еритромицин A е дадено в схеми 1-5. Получаването на защитен еритромицин A е описано в следните патенти на САЩ US

11.05.00

4,990,602; US 4,331,803; US 4,680,368; US 4,670,54, които са цитирани тук. В справката е включен и европейски патент EP 260,938.

Както е показано в схема 1, C-9-карбонилната група на съединение 1 е защитена с оксим, при което се получава съединение 2, в което V е $=N-O-R^a$ или $=N-O-C(R^b)(R^c)-O-R^a$, където R^a има значението, дадено по-горе, а R^b и R^c са независимо избрани от групата, състояща се от а) водород, б) незаместен C_1-C_{12} -алкил, в) C_1-C_{12} -алкил, заместен с арил и г) C_1-C_{12} -алкил, заместен със заместен арил, или R^b и R^c взети заедно с въглеродния атом, с който са свързани, образуват C_3-C_{12} -циклоалкилов пръстен. Особено предпочитана карбонил-защитна група V е O-(1-изопропоксициклохексил)оксим.

2'-и 4"-хидроксилните групи на 2 се защитават чрез реакция с подходящ хидроксизащитен реактив, като този, описан от T.W.Green and P.G.M. Wuts в Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed., John Wiley & Son, Inc., 1991, цитиран тук. Хидроксизащитните групи включват например оцетен анхидрид, анхидрид на бензоена киселина, бензил хлороформат, хексаметилдисилазан или триалкилсилил хлорид в непротонен разтворител. Примери за непротонни разтворители са дихлорометан, хлороформ, DMF, тетрахидрофуран (THF), N-метилпиролидинон, диметилсулфоксид, диетилсулфоксид, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, хексаметилфосфорен триамид, тяхна смес или смес на един от тези разтворители с етер, тетрахидрофуран, 1,2-диметоксиетан, ацетонитрил, етилацетат, ацетон и др. Непротонните разтворители не влияят отрицателно на реакцията и са предимно дихлорометан, хлороформ, DMF, тетрахидрофуран (THF), N-метилпиролидинон или тяхна смес. Защитата на 2'- и 4"-хидроксилни групи на 2 може да бъде завършена последователно или едновременно с получаване на съединение 3, в което R^P е хидроксизащитна група.

11.05.00

Предпочитани R^P защитни групи са ацетил, бензоил и триметилсилил.

След това 6-хидроксилната група на съединение 3 се алкилира чрез взаимодействие с алкилиращо средство в присъствието на база, при което се получава съединение 4. Алкилиращи средства са алкилхлориди, -бромиди, -йодиди или алкилсулфонати. Специфични примери за алкилиращи средства са алилбромид, пропаргилбромид, бензилбромид, 2-флуоретилбромид, 4-нитробензилбромид, 4-хлорбензилбромид, 4-метоксибензилбромид, *o*-бromo-*p*-толунитрил, цинамилбромид, метил-4-бромокроноат, кротилбромид, 1-бromo-2-пентен, 3-бromo-1-пропенилфенилсулфон, 3-бromo-1-триметилсилил-1-пропин, 3-бromo-2-октин, 1-бromo-2-бутин, 2-пиколилхлорид, 3-пиколил-хлорид, 4-пиколилхлорид, 4-бромометил-хинолин, bromo-ацетонитрил, епихлорохидрин, bromoфлуорометан, bromонитрометан, метилbromoацетат, метоксиметилхлорид, bromoацетамид, 2-bromoацетофенон, 1-bromo-2-бутанон, bromохлорометан, bromометилфенил-сулфон, 1,3-диbromo-1-пропен и др. Примери за алкилсулфонати са: алил-О-тозилат, 3-фенилпропил-О-трифлуорометансулфонат, *n*-бутил-О-метансулфонат и др. Примери за използвани разтворители са непротонни разтворители като диметилсулфоксид, диетилсулфоксид, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метил-2-пиролидон, хексаметилфосфорен триамид, техни смеси или смес на един от тези разтворители с етер, тетрахидрофуран, 1,2-диметоксиетан, ацетонитрил, етилацетат, ацетон и др. Примери за бази, които могат да се използват, са калиев хидроксид, цезиев хидроксид, тетраалкамониев хидроксид, натриев хидрид, калиев хидрид, калиев изопропоксид, калиев трет. бутоксид, калиев изобутоксид и др. Предпочитано междинно съединение 4 на настоящето изобретение е това, където R е алил.

Премахването на защитните групи на 2'- и 4"-хидроксилни групи се провежда съгласно методите, описани в литературата, например от T.W. Green and P.G.M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed., John Wiley & Son, Inc., 1991, включен в справката. При условията, използвани за премахването на защитата от 2'- и 4"-хидроксилните групи обикновено се стига до превръщане на X в $=N-OH$. (Използването например на оцетна киселина в ацетонитрил и вода резултира в премахване на защитата на 2'- и 4"-хидроксилни групи и превръщането на X от $=N-O-R^a$ или $=N-O-C(R^b)(R^c)-O-R^a$, в които R^a , R^b и R^c имат значенията, дадени по-горе, в $=N-OH$). Ако случаят не е такъв, превръщането се провежда в отделен етап.

Реакцията на геоксимиране може да се провежда по методите, описани в литературата, например от Green (цитиран по-горе) и др. Примери за геоксимиращи средства са неорганични сернооксидни съединения като натриев хидрогенсулфит, натриев пиросулфат, натриев тиосулфат, натриев сулфат, натриев сулфит, натриев хидросулфит, натриев метабисулфит, натриев дитионат, калиев тиосулфат, калиев метабисулфат и др. Примери за използвани разтворители са протни разтворители като вода, метанол, етанол, пропанол, изопропанол, триметилсиланол или смес от един или няколко от споменатите разтворители и др. Реакцията на геоксимиране се провежда по удобно в присъствието на органична киселина като мравчена киселина, оцетна киселина и трифлуороцетна киселина. Използваното количество киселина е от 1 до 10 еквивалента от използваното количество на съединение 5. В едно предпочитано изпълнение геоксимирането се провежда като се използва органична киселина като мравчена киселина в етанол и вода, при което се получава желаното 6-О-заместено

еритромициново съединение 6. В предпочитания метод на това изобретение R е алил в съединение 6.

Схема 2 илюстрира използваните методи за получаване на междинни съединения на изобретението. 6-О-заместеното съединение 6 може да се превърне в хидроксизащитено съединение 7 чрез цитираните по-горе методи.

Съединение 7 се хидролиза със слаба водна киселина или чрез ферментна хидролиза, при което се отстранява клагонозната група и се получава съединение 8. Представителни киселини са разредена солна киселина, сярна киселина, перхлорна киселина, хлороцетна киселина, дихлороцетна киселина или трифлуороцетна киселина. Подходящи разтворители за реакцията включват метанол, етанол, изопропанол, бутанол и др. Реакционното време е обикновено от 0.5 часа до 24 часа. Реакционната температура е предимно от -10°C до 35°C .

Съединение 8 може да се превърне в съединение 9 чрез окисление на 3-хидроксилната група до оксогрупа чрез реакция на Corey-Kim с N-хлоросукцинимиддиметилсулфид или като се използва модифициран метод на окисление по Swern с карбодиимиддиметилсулфоксид. При предпочитана реакция 8 се прибавя към предварително получен комплекс от N-хлоросукцинимид и диметилсулфид в хлориран разтворител като метиленхлорид при -10 до 25°C . След бъркане в продължение на около 0.5 до около 4 часа се прибавя третичен амин като триетиламин или база на Hunig, при което се получава кетонът 9.

След това съединения 7 и 9 могат да се третираат с излишък на натриев хексаметилдисилазит или хидридна база в присъствието на карбонилдиимидазол в непротонен разтворител за около 8 до 24 часа при около -30°C до стайна температура, за да се получат съединения 10a и 10b съответно. Хидридна база може да бъде

например натриев хидрид, калиев хидрид или литиев хидрид и непротонният разтворител може да бъде един от по-горе дефинираните. Реакцията може да изисква охлаждане или загряване от около -20°C до около 70°C , в зависимост от използваните условия и предимно от около 0°C до около стайна температура. За приключване на реакцията са необходими 0.5 часа до около 10 дни, и предимно около 10 часа до 2 дни.

Частите на тази реакционна последователност следват процедурата, описана от Baker et al., J.Org.Chem., 1988, 53, 2340, цитиран тек.

Схема 3 илюстрира няколко начина за получаване на съединения с формули (I) и (II). Специалистът в областта ще реши лесно кой начин е подходящ в зависимост от вида на желания продукт.

В един предпочитан метод, при който $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_m\text{-A-B-D-}$ прекурсорът може да се получи удобно, съединения 10a и 10b могат да взаимодействат с прекурсора в присъствието на подходяща база, за да се получат съединения 12a и 12b, съответно. Подходящо $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_m\text{-A-B-D-}$ прекурсорно съединение е такова съединение като $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_m\text{-A-B-D-X}^1$, в което A, B, D и m имат значенията, дадени по-горе, а X^1 е подходяща отцепваща се група. Подходящи бази са например, триетиламин и база на Hunig, а подходящи отцепващи се групи включват, но не се ограничават от Cl, Br, I и трифлуорометан-сулфонат. Когато D е избран от позиции 6-15, както е дефинирано по-горе, прекурсорът или прекурсорите на D групата могат да се намерят в търговската мрежа или да се получат по стандартни методи, известни на специалистите в областта.

За да се получат съединения (I) и (II), където m е 0, а A е -O-, реагентът $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_m\text{-A-B-D-X}^1$ е хидроксиламиново съединение $\text{H}_2\text{N-O-B-D-X}^1$, където m е 0 и B, D и X^1 имат значенията, дадени

по-горе. Тези съединения могат да се получат чрез двуетапна реакция, която включва взаимодействие на N-хидроксифталимид с подходящ алкохол и разцепване на междинното съединение с хидразин, както е описано например от Grochowski and Jurczak, *Synthesis*, 682-6833, (1976).

Получаването на междинните съединения и прекурсорите към желаня хидроксиламиноф реагент от стандартни изходни вещества и чрез стандартни реакции може да бъде лесно изпълнено от специалистите в областта.

За да се получат съединения (I) и (II), където m не е 0, а A е -O-, реагентът $H_2N-(CH_2)_m-A-B-D-X^1$ е аминокетерно съединение с формула $H_2N-(CH_2)_m-O-B-D-X^1$, където m не е 0, но е различно дефинирано в сравнение с по-горе, а B , D и X^1 имат значенията, дадени по-горе. Тези съединения могат да се получат чрез двуетапна реакция (Grochowski and Jurczak, цитирани тук по-горе), от подходящ аминокетер, която реакция включва първо превръщане на аминокетерната на аминокетерно съединение във фталимидно производно. След това свободната хидроксилна група на дериватизираната молекула взаимодейства с подходящ реагент при което се получава желаната група B , а фталимидната защитна група се премахва чрез третиране с хидразин, при което се получава желаното аминокетерно съединение. По този начин например могат да се получат $H_2N-(CH_2)_m-A-B-D-X^1$ реагенти с формули $H_2N-(CH_2)_m-O-(CH_2)_q-D-X^1$, $H_2N-(CH_2)_m-O-C(O)-(CH_2)_q-D-X^1$, $H_2N-(CH_2)_m-O-C(O)-O-(CH_2)_q-D-X^1$, $H_2N-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^1-(CH_2)_q-D-X^1$ и $H_2N-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^1-(CH_2)_q-D-X^1$. Получаването на желаното съединение може да се осъществи без прекомерни усилия от специалиста в областта.

На схема 3 е показан и алтернативен начин за получаване на междинни съединения 12a и 12b. Този многоетапен подход се

предпочита, когато прекурсорно съединение $H_2N-(CH_2)_m-A-B-D$ не може да се получи предварително. Това може да се случи, например, в случай, че A е $-O-$ или $-N(R^1)-$, а B е желателно да бъде $-C(O)-(CH_2)_q-$, $-C(O)-O-(CH_2)_q-$ или $-C(O)-NR^1-(CH_2)_q-$.

В един пример на този алтернативен начин съединенията 10a и 10b се обработват със съединение с формула $H_2N-(CH_2)_m-A-X^2$, където m и A имат значенията, дадени по-горе, а X^2 е H , или когато A е $-NH-$, може да бъде и N -защитна група, за да се получат междинните съединения 11a и 11b. Когато например m е 0, а A е $-N(R^1)-$, където R^1 е H , този реагент е хидразин и се получават междинни съединения 11a и 11b, където m е 0, A е $-NH-$ и X^2 е H .

Междинните съединения 11a и 11b, където m е 0, A е $-NH-$ и X^2 е H , могат след това да реагират с реактив с формула $B'-D-X^1$, където B' е прекурсор на B -групата. Например, когато $B'-D-X^1$ е алдехид с формула $H-C(O)-(CH_2)_q-D-X^1$, B' е $H-C(O)-$ и q и D са дефинирани по-горе, се получават съединения 12a и 12b, където m е 0, A отсъства и $-N=CH-$ и q и D са дефинирани по-горе. При редукция на имино-групата на тези междинни съединения с борохидриден редуктор се получават съединенията 12a и 12b, където m е 0, A е $-NH-$, B е $-NH-(CH_2)_q$, q е поне 1, а D е дефинирано по-горе.

При един друг вариант на този начин, когато съединения 10a и 10b се третираат с диаминов реактив с формула $H_2N-(CH_2)_m-A-X^2$, където m не е 0, A е $-N(R^1)-$ и X^2 е H или N -защитна група, се получават междинните съединения, където m не е 0, A е $-N(R^1)-$ и X^2 е H или N -защитна група. Ако N има защитна група, то защитната група на тези съединения може да се отстрани чрез стандартни реакции, при което се получават съединения, където X^2 е H .

Тези съединения 11a и 11b, където X^2 е Н, могат след това да реагират с реактиви с формула $B'-D-X^1$, където B' е прекурсор на B -групата, а X^1 е дефиниран по-горе, при което се получават съединенията 12a и 12b, където A е $-N(R^1)-$, а B е $-C(O)-(CH_2)_q-$. Примери за такива реактиви $B'-D-X^1$ са ацилиращи реактиви, например ацилхалогениди с формула халоген- $C(O)-(CH_2)_q-D-X^1$. Други ацилиращи реактиви могат да са киселинни анхидриди с формулата $O(C(O)-D-X^1)_2$ или свободни киселини с формулата $HO-C(O)-(CH_2)_q-D-X^1$ в присъствие на активатор като карбодиимид. Подходящ карбодиимид е 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодиимид хидрохлорид.

Други реактиви $B'-D-X^1$ са карбонизиращи реактиви от типа халоген- $C(O)-O-(CH_2)_q-D-X^1$ или $O-(C(O)-O-(CH_2)_q-D-X^1)_2$ с които се получават съединенията 12a и 12b, където A е $-NH-$ и B е $-C(O)-O-(CH_2)_q-$. Други реактиви $B'-D-X^1$ освен това са карбамамулиращи реактиви от типа халоген- $C(O)-O-N(R^1)-(CH_2)_q-D-X^1$ с които се получават съединенията 12a и 12b, където A е $-N(R^1)-$ и B е $-C(O)-N(R^1)-(CH_2)_q-$.

Междинните съединения 11a и 11b, в които m е 0, A е $-NH-$, а X^2 е Н, получени както е описано по-горе, могат също да взаимодействат с подходящи $B'-D-X^1$ ацилиращи средства, карбонизиращи или карбамилизирани средства за да се получат желаните междинни съединения 12a и 12b, в които m е 0, A е $-NH-$ и B е $-C(O)-(CH_2)_q-$, $-C(O)-O-(CH_2)_q-$ или $-C(O)-NR^1-(CH_2)_q-$.

В още един друг пример на този многоетапен метод, съединенията 10a и 11b се обработват с аминоксидол $H_2N-(CH_2)_m-OH$, където m е 2-7, при което се получават междинни съединения 11a и 11b, където m е 2-7, A е $-O-$, а X^2 е Н. Нововъведената свободна хидроксилна група на тези междинни съединения, след това може да бъде подложена на различни взаимодействия, за да се

получат допълнително междинни съединения. Свободната хидроксилна група, например, може да взаимодейства с ацилиращи реактиви, карбонизиращи реактиви или карбамизиращи реактиви, както е описано по-горе, за да се получат съединения, в които А е -О-, а В е $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-$, $\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_q-$, или $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^1-(\text{CH}_2)_q-$, съответно. Като се използват стандартни реакции, хидроксилната група може да се превърне в сулфонат, който след това се превръща в азид, който от своя страна може да се редуцира при което се получава аминосъединение. Тези новополучени 11a и 11b съединения, в които сега А е $-\text{NH}-$ и X^2 е Н, могат да се обработят с подходящи $\text{B}'\text{-D-X}^1$ ацилиращи средства, карбонизиращи или карбаматизиращи средства, както е описано по-горе, за да се получат съединения, в които В е $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-$, $\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_q-$, или $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^1-(\text{CH}_2)_q-$, съответно.

След като вече са получени съединения 12a и 12b е възможно пръстенът да се затвори и да се получат съединения 14a и 14b. В случай когато присъства D и E означава $-\text{CH}=\text{CH}-$ това става като се използва реакцията на Неск в присъствието на $\text{Pd}(\text{II})$ или $\text{Pd}(\text{O})$, фосфин и амин или неорганична база (виж Organic Reactions, 1982, 27, 345-390). Когато D е алкенилен, за затваряне на пръстена може да се използва олефинзаместваща реакция (виж R.H.Grubbs, S.J.Miller, and G.G.Fu, Acc.Chem.Res., 28, 446, (1995)). След това алкениленът може да се окисли до гликол ($-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-$) с реактиви като осмиев тетраоксид и морфолин-N-оксид.

На схема 3 е показан още един друг метод за получаване на съединения с формула (I) и (II). Съгласно този метод съединение 11a и 11b се третира с $\text{B}'\text{-D-X}^1$, където D присъства, а В' е дефинирано по-горе, по реакцията на Неск, както е описано по-горе, при което се получават съединения 13a и 13b. На този етап се постига затваряне на пръстена чрез реакция при групите X^2 и В' на 13a и

13b. Когато А е О, а X^2 е Н, затварянето на пръстена, при което се получава съединения 14a и 14b, където В е $-C(O)-(CH_2)_q-$, $C(O)-O-(CH_2)_q-$, или $-C(O)-NR^1-(CH_2)_q-$, може да се осъществи най-лесно когато В' е част от избраните ацилиращи реактиви, карбонизиращи реактиви или карбаматизиращи реактиви, както е описано по-горе. Карбонилната група на $-C(O)-(CH_2)_q-$ може да се редуцира до $-C(OH)-(CH_2)_q-$, с редуктор като $NaBH_4$, $NaBH_3CN$ и др.

След евентуално премахване на защитата от съединения 14a и 14b, описано по-горе, се получава 15a и 15b, които са съединения с формула съответно (I) и (II) от изобретението, където Е е $-CH=CH-$.

Възможно е да се редуцира двойната връзка на съединения 15a и 15b, при което се получава съответните $-CH_2-CH_2-$ съединения, които са структури на формула (I) и (II), където Е отсъства, а n е най-малко 2, когато се желаят такива съединения. Схема 4 показва получаването на други съединения от изобретението, където Е е различно от $-CH=CH-$. За да се получат тези съединения е необходимо да се модифицира двойната връзка на междинно съединение от изобретението. Това се осъществява най-лесно чрез взаимодействие най-напред на съединения 10a или 10b с нов реактив $H_2N-(CH_2)_m-A-B-D-X^3$, където m е дефинирано по-горе, а X^3 е $-(CH_2)_r-Y$, където r е 0, 1, 2, 3 или 4, а Y може да бъде N-прекурсор, ацилов прекурсор, хидроксилна група или $-CH_2-I$ -група, за да се получат новите междинни съединения 16a и 16b.

Ациловият прекурсор може да бъде група като $CO)-X^*$, където X^* е Н или отцепваща се група, или ациловият прекурсор може да бъде ацилоксигрупа.

Подходящи N-прекурсорни групи са N-защитени аминогрупи като ацил-аминогрупи, на които може да се премахне защитата и

да се получи свободна аминогрупа или групи като $-N_3$ и $-NO_2$, които могат да се редуцират до аминогрупи.

След като реакцията на Неск се осъществи, е възможно да се редуцира двойната връзка $-CH=CH-$ с водород в присъствие на Pd/C катализатор. Тази редукция позволява получаването на съединения от изобретението, където E е арилен- CH_2-CH_2- или арилен- CH_2-CH_2- .

В долната половина на схема 4 са показани групи реакции, които могат да се осъществят с реактиви, модифициращи двойната връзка, когато E е $-CH=CH-$. Групата M' е краткото обозначение на макролидната група, към която е свързана групата $6-O-(CH_2)_n-CH=CH-$. По-долу следват примери за реактиви, модифициращи двойната връзка. Например, съединенията 16a и 16b могат да се третираат с перхлорна киселина, за да се превърне групата $-CH=CH-$ в епоксигрупа, при което се получават съответно съединения 17a и 17b. Съединения 16a и 16b могат да се третират с озон или OsO_4 и $NaIO_4$, за да се получат съответните алдехиди 18a и 18b. Алдехидите 18a и 18b могат да се редуцират до съответните алкохоли 19a и 19b чрез борхидридни редуктори като натриев борхидрид или калиев борхидрид. Алтернативно, съединения 18a и 18b могат да се превърнат в съответните амини 20a и 20b чрез редукционно аминирание с амин с формула R^1NH_2 в присъствие на редуктор като $NaBH_3CN$ или H_2 и Pd/C . Или алдехидите 18a и 18b могат да се превърнат в съответните карбоксилни съединения 21a и 21b чрез окисление с реактив на Jones.

Схема 5 показва по-нататък превръщането на съединения 18a, 18b, 19a, 19b, 20a, 20b, 21a или 21b, получени в схема 4, до съединения (I) или (II) на изобретението. Променливата E' представлява E -прекурсорна група като групите, описани в схема 4, например $-CH(O)-$, $-OH$, $-NH_2$, $-C(O)OH$, или епоксипръстен на съединенията.

11.05.00

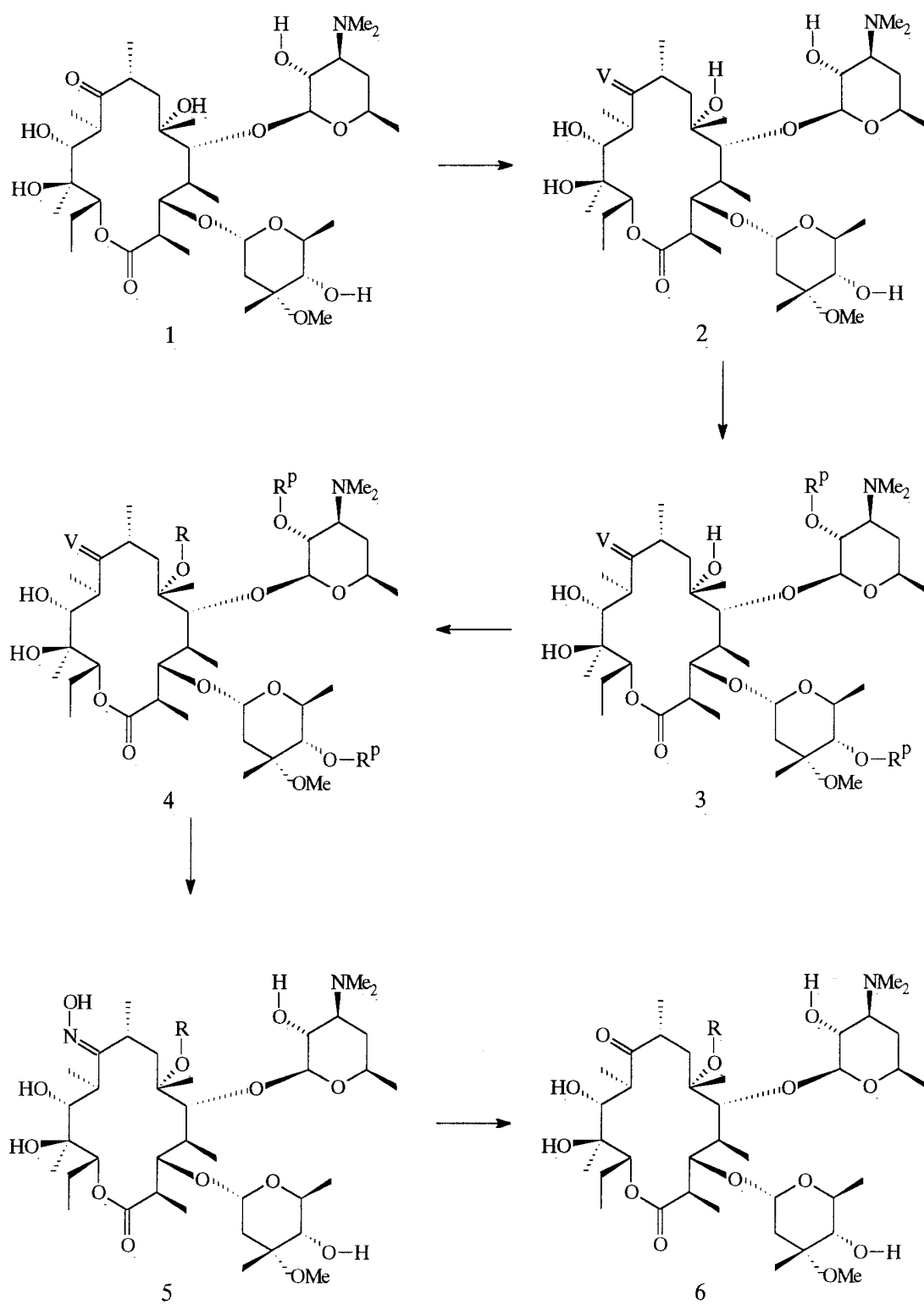
47

В съединенията 16a и 16b X^3 е $-(CH_2)_r-Y$, където r и Y са дефинирани по-горе.

Подходящи N-прекурсорни групи са N-защитени аминогрупи като ациламиногрупи, от които може да се отстрани защитната група и да се получи свободният амин или групи като $-N_3$ и $-NO_2$, които могат да се редуцират до аминогрупи. След това аминогрупите могат да се използват за реакция с новоформираната епоксигрупа на съединения 17a и 17b, за да се получат съединения с формула (I) или (II), където E е $-(CH_2)_r-NR^1-CH_2-CH(OH)-$. Аминогрупите могат да се използват и за реакции с новоформираната алдехидно група на съединения 18a и 18b, за да се получат иминови съединения, които след това се редуцират с водород в присъствие на Pd- или Pt-катализатор, за да се получат съединения с формула (I) или (II), където E е $-(CH_2)_r-N(R^1)-$. Аминогрупата може да се използва и за реакция с новоформираната карбоксилна група на съединения 21a и 21b, за да се получат съединения с формула (I) или (II), където E е $-(CH_2)_r-N(R^1)-C(O)-$. В някои е възможно N-защитените ациламиногрупи да реагират с желаните новоформиранни функционални групи, за да се получат желаните съединения с формула (I) или (II).

11.05.00
48

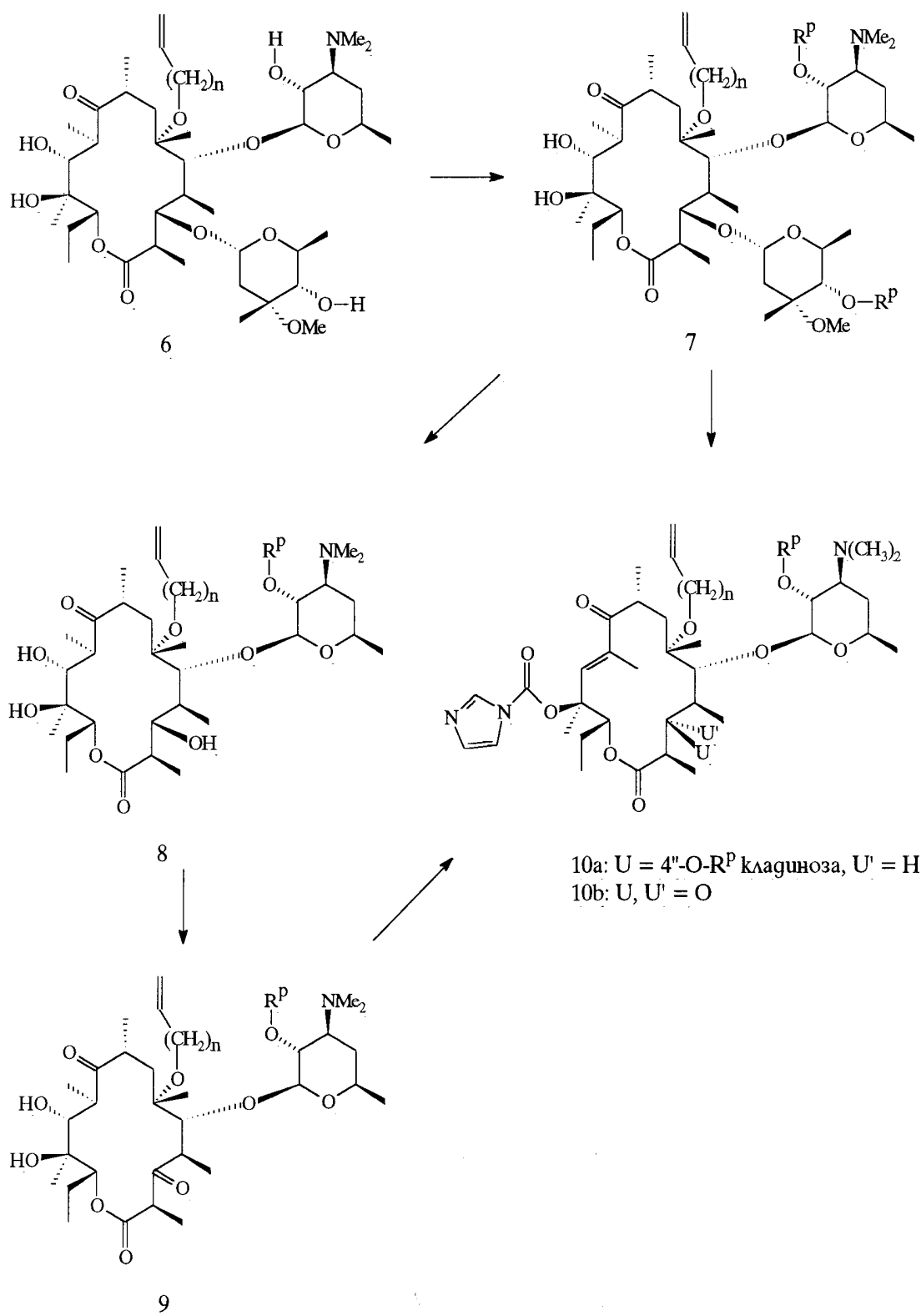
Схема 1



11.05.00

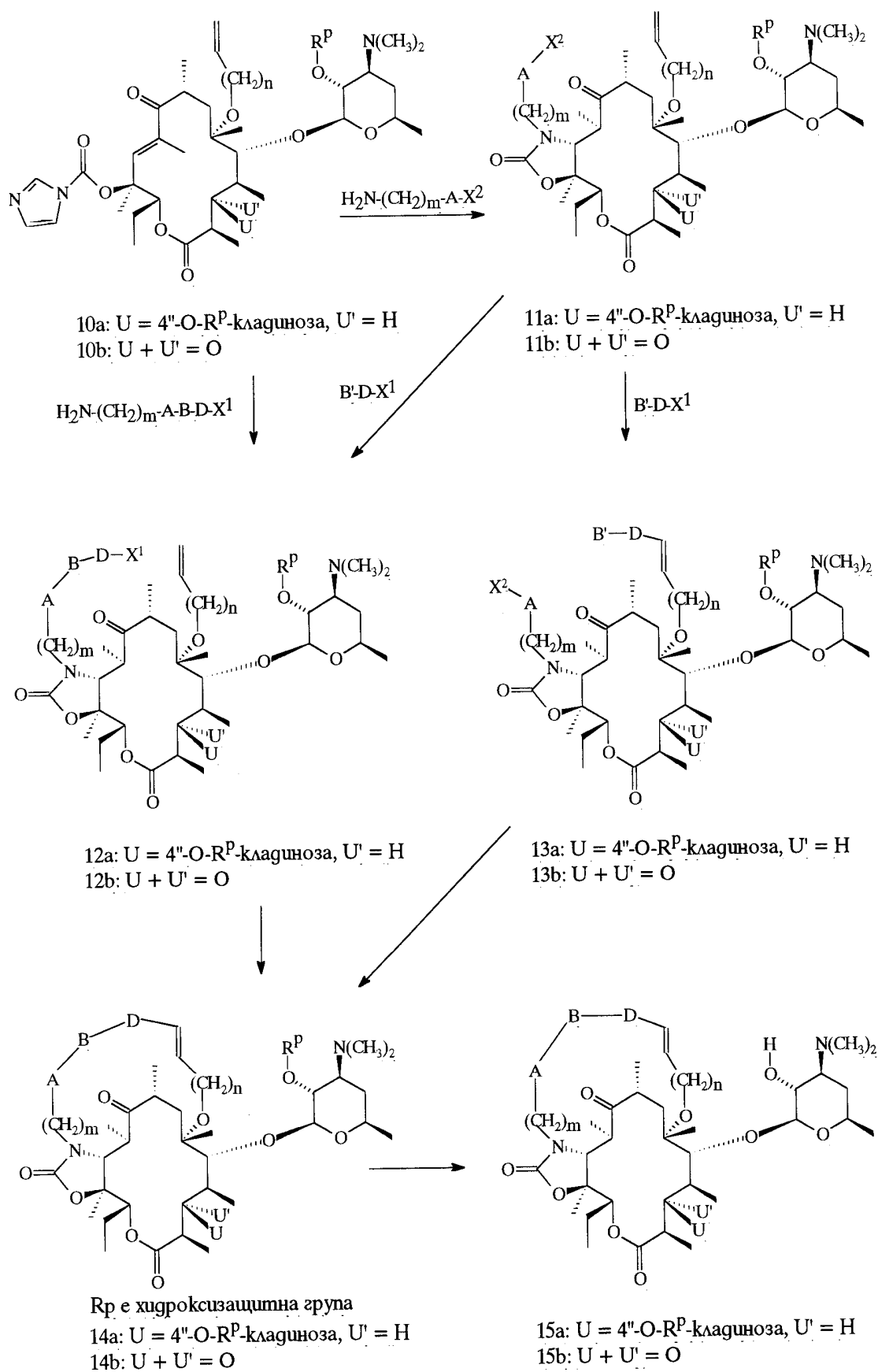
49

Схема 2



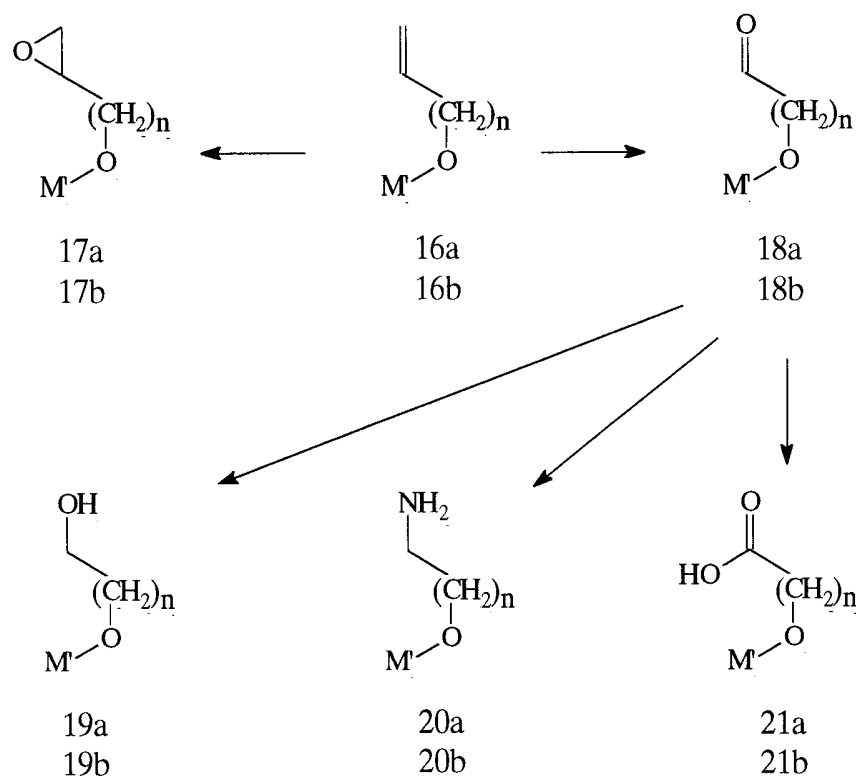
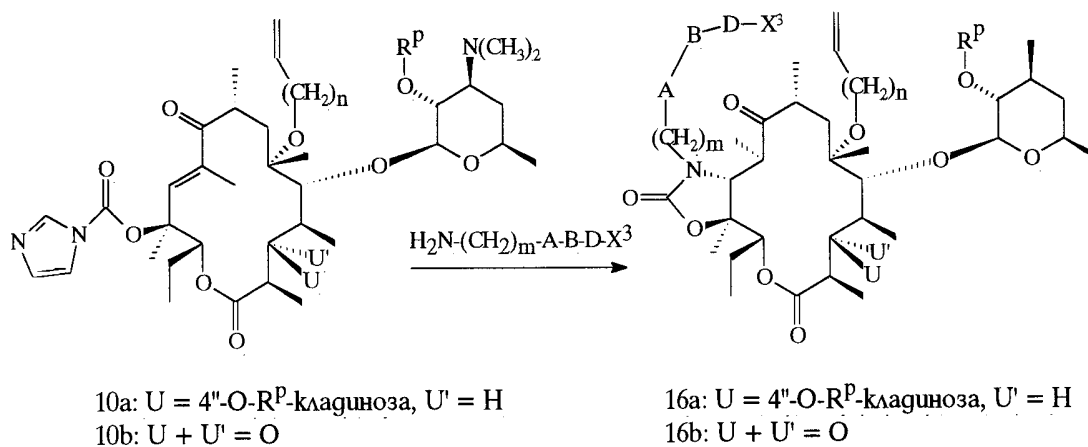
11.05.00

Схема 3



11.05.00

Схема 4



Ацилов прекурсор може да бъде група като C(O)X*, където X* е H или отцепваща се група, или ациловият прекурсор може да бъде ацилогрупа. Тези прекурсори могат да реагират с хидроксилната група на новополучените съединения 19a и 19b, при което се получават съединения с формула (I) или (II), където E е -

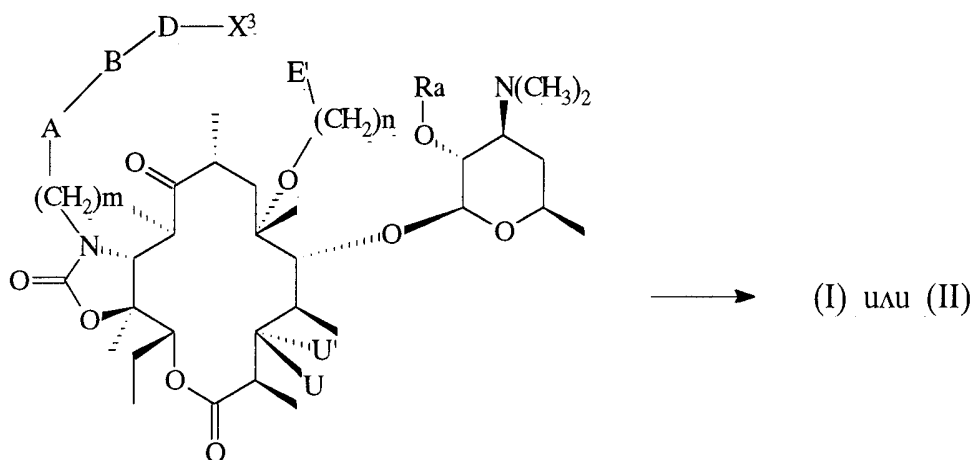
11.05.00

$(\text{CH}_2)_r\text{-C(O)-O-}$, или те могат да реагират с новополучените съединения 20a и 20b, при което се получават съединения с формула (I) или (II), където E е $-(\text{CH}_2)_r\text{-C(O)-N(R}^1\text{)-}$.

Когато Y на групата X^3 е хидроксилна група, той може да реагира с карбоксилната група на новополучените съединения 21a и 21b, при което се получават съединения с формула (I) или (II), където E е $-(\text{CH}_2)_r\text{-O-C(O)-}$.

Когато Y на групата X^3 е $-\text{CH}_2\text{-I}$ -група, той може да реагира с карбоксилната група на новополучените съединения 19a и 19b, при което се получават съединения с формула (I) или (II), където E е $-(\text{CH}_2)_r\text{-O-}$.

Схема 5



19a, 19b, 20a, 20b,
21a, 21b, 22a или 22b

Специалистът в областта ще разбере, че решението за провеждането на някои от реакциите, описани по-горе, ще зависи от наличието на реакционноспособни групи в молекулата. Затова от време на време ще е необходимо вкарването и отстраняването на защитни групи, добре известни и използвани в областта.

Примери за изпълнение на изобретението

Гореизложеното може да бъде по-добре разбрано чрез следните примери, които са представени за илюстрация и не ограничават обхвата на изобретението.

Пример 1

Съединение с формула (I), 2'-R^P е H, 4"-R^P е ацетил, m е 2, A е NH, B е -C(O)-(CH₂)_q-, q е 0, D е 1,3-фенилен, E е -(CH₂)_r-CH=CH-, r е 0, n е 1.

Етап 1a: Съединение 4 от етап 1; V е N-O-(1-изопропоксициклохексил), R е алил, R^P е триметилсилил

Към охладен до 0°C разтвор на 2', 4"-бис-О-триметилсилил-еритромицин А 9-[О-(1-изопропоксициклохексил)оксим] (1.032 g, 1.00 mmol, получен по метода на U.S. Pat. No. 4,990,602) в 5 ml THF се прибавя пресно дестилиран алилбромид (0.73 ml, 2.00 mmol). След приблизително 5 минути се прибавя на капки разтвор на калиев трет-бутоксид (1M 2.0 ml, 2.0 ml) в 5 ml DMSO и 5 ml THF в продължение на 4 часа. Реакционната смес се разтваря в етилацетат и се промива с вода и солев разтвор. Органичната фаза се концентрира под вакуум, при което се получава желаното съединение (1.062 g) като бяла пена.

Етап 1b: Съединение 5 от схема 1; V е NOH, R е алил

Към разтвор на съединението от етап 1a (1.7 g) в 17 ml ацетонитрил и 8.5 ml вода се прибавят 9 ml оцетна киселина при стайна температура. След няколко часа реакционната смес се разрежда с 200 ml толуен и се концентрира под вакуум. Беше намерено, че в остатъка се съдържа нереагирало изходно вещество, затова се прибавя допълнително ацетонитрил (15 ml), вода (70 ml) и оцетна киселина (2 ml). След два часа се прибавя още 1 ml оцетна киселина. След около три часа реакционната смес се поставя в хладилник през нощта. Реакционната смес се оставя да се затопли до стайна температура, разрежда се с 200 ml толуен и се

концентрира под вакуум. Остатъкът се промива два пъти с толуен и се суши до постоянно тегло (1.524 g).

Етан 1c: Съединение от схема 1; R е алил

Съединението от етан 1b (1.225 g) в 16 ml 1:1 етанол-вода се третира с NaHSO_3 (700 mg) и мравчена киселина (141 ml) при 86°C в продължение на 2.5 часа. Реакционната смес се оставя да се охлади до стайна температура, разрежда се с 5-6 ml вода, базифицира се с 1 N NaOH до pH 9-10 и се екстрахира с етилацетат. Обединените органични екстракти се промиват със солев разтвор, сушат се над MgSO_4 , филтруват се и се концентрират под вакуум. Суровият продукт се пречиства чрез колонна хроматография с елуент 1% MeOH в метиленхлорид, съдържащ 1% амониев хидроксид, при което се получават 686 mg (57%) от съединението от заглавието.

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 219.3 (C-9), 174.8 (C-1), 135.5 (C-17), 116.3 (C-18), 101.9 (C-1'), 95.9 (C-1''), 79.7 (C-5), 78.8 (C-6), 78.5 (C-3), 74.1 (C-12), 72.4 (C-3''), 70.6 (C-11), 68.1 (C-5'), 65.5 (C-16), 65.1 (C-2'), 49.0 (C-3" O-CH₃), 45.0 (C-2), 44.1 (C-8), 39.7 (NMe₂), 37.9 (C-4), 37.1 (C-10), 34.6 (C-2''), 28.4 (C-4'), 21.0, 20.6 (C-3" CH₃, C-6' CH₃), 20.8 (C-14), 18.3 (C-6''), 18.1 (C-8 CH₃), 15.7, 15.6 (C-2 CH₃, C-6 CH₃), 11.9 (C-10 CH₃), 10.1 (C-15), 8.9 (C-4 CH₃). MS (FAB)+ m/e 774 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 812 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

Етан 1d: Съединение 7 от схема 2; R^P е ацетил

Към разтвор на съединението от пример 1c (80 g, 103 mmol) и DMAP (4.0 g, 32.7 mmol) в дихлорометан (200 ml) се прибавя оцетен анхидрид (40 ml, 400 mmol). Разтворът се бърка 5 часа при стайна температура и сместа се разрежда с дихлорометан (800 ml). Органичната фаза се промива с 5% Na_2CO_3 , наситен разтвор на NaHCO_3 и солев разтвор и се суши над MgSO_4 . Разтворителят се отстранява под вакуум и остатъкът се суши. Остатъкът се прекристализира от ацетонитрил, при което се получава съединението от заглавието (60.0 g). MS (APCI) m/z 858 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап 1e: Съединение 10a от схема 3; R^P е ацетил

Към разтвор на съединението от пример 1d (42.85 g, 50 mmol) в THF (250 ml), охладен до -40°C в баня от сух лед и ацетонитрил, се прибавя натриев бис(триметилсилил)амид (65.0 ml, 1M в THF, 65.0 mmol) в продължение на 30 минути. След 45 минути се прибавя разтвор 32.43 g (200 mmol) карбонилдимидазол в 150 ml THF и 100 ml DMF. Сместа се бърка 2.5 часа при -40°C и 18 часа при стайна температура. Реакцията се гаси чрез прибавяне на разтвор от 0.5 M NaH₂PO₄ (500 ml). Продуктът се изолира чрез екстрахиране на реакционната смес с етилацетат. Екстрактът се суши с MgSO₄ и се концентрира, при което се получава суровият продукт, който се пречиства чрез бърза хроматография с елуент 40-60% ацетон/хексан. Получават се 46 g (100%) от съединението от заглавието. MS (APCI) m/z 934 [M+H]⁺.

Етап 1f: Съединение 11a от схема 3; R^P е ацетил, m е 2, A е NH, X² е H

Съединението от етап 1e (25 g, 26.8 mmol) и етилендиамин (18 ml, 10 eq., 0.27 mol) в 60 ml CH₃CN, 10 ml THF и 5 ml вода се загрява при 70°C в продължение на 6 часа. Разтворителите се изпаряват, а остатъкът се разтваря в етилацетат, промива се с NaHCO₃ и солев разтвор, се суши над MgSO₄ и се концентрира. Полученото вещество се използва по-нататък без допълнително пречистване. MS (ESI) m/z 926 [M+H]⁺.

Етап 1g: Съединение 12a от схема 3; R^P е ацетил, m е 2, A е NH, B е -C(O)-(CH₂)_q-, q е 0, D е 1,3-фенилен, X¹ е йог

Проба от съединението от етап 1f (3.0 g, 3.19 mmol), 3-йодобензоена киселина (1.20 g, 4.81 mmol), 1-хидроксибензотриазол хидрат (НОВТ, 0.65 g, 4.81 mmol) и N-метилморфолин (0.71 g, 7.02 mmol) се разтварят в CH₂Cl₂ (5.0 ml). Към разбърквания разтвор 0° C се прибавя 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодимид

хидрахлорид (0.95 g, 4.81 mmol). След бъркане от 0°C до стайна температура в продължение на 3 часа сместа се разрежда с CH_2Cl_2 и органичната фаза се промива с вода, NaHCO_3 и солев разтвор. Разтворителят се отстранява и суровият продукт се пречиства чрез хроматография върху силикагел с елуент 1:2 до 1:1 ацетон/хексан, при което се получава 2.50 g от продукта като бяла пена (67.0%). MS (APCI) m/z 1156 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап 1h: Съединение с формула (I); R^{P} е ацетил, m е 2, A е NH , B е $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-$, q е 0, D е 1,3-фенилен, E е $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r е 0, n е 1.

Към разтвор на съединението от етап 1g (1.16 g, 1.0 mmol) в ацетонитрил (100 ml) се прибавя паладиев ацетат (67.5 mg, 0.30 mmol), три-(*o*-толил)фосфин (137 mg, 0.45 mmol) и триетиламин (0.278 ml, 2.0 mmol). Сместа се дегазира с N_2 в продължение на 30 минути, запечатва се в епруветка под азот и се загрява 1 час при 60°C и 70 часа при 80°C. Разтворителят се изпарява, остатъкът се разтваря в етилацетат, промива се с наситен разтвор на NaHCO_3 и със солев разтвор, суши се над MgSO_4 и се концентрира. Суровият продукт се пречиства чрез хроматография върху силикагел с елуент ацетон/хексан (1:2 до 2:1), при което се получава 0.799 g от продукта като светложълта пена. MS (APCI) m/z 1028 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап 1i: Съединение с формула (I); $2'\text{-R}^{\text{P}}$ е H , $4'\text{-R}^{\text{P}}$ е ацетил, m е 2, A е NH , B е $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-$, q е 0, D е 1,3-фенилен, E е $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r е 0, n е 1.

Проба от съединението от етап 1h (50 mg, 0.049 mmol) в метанол (5 ml) се загрява под обратен хладник в продължение на 4 часа, за да се отстрани 2'-ацетиловата група. Метанолът се изпарява и суровият продукт се пречиства чрез хроматография върху силикагел с елуент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (15:1:0.05), при което се получава съединението от заглавието (43 mg, 89%). MS (APCI) m/z 986 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 2

Съединение с формула (I), 2'-R^P е H, 4''-R^P е H, m е 2, A е NH, B е -C(O)-(CH₂)_q-, q е 0, D е 1,3-фенилен, E е -(CH₂)_r-CH=CH-, r е 0, n е 1

Проба от съединението от пример 1 (0.15 g, 0.146 mmol) се третира с 1 N LiOH (1.0 ml, около 7 екв.) в метанол (5 ml) при стайна температура в продължение на 8 часа. Прибавя се 1 N солна киселина, за да се направи рН неутрално. След частично отстраняване на метанол, реакционната смес се разрежда с CH₂Cl₂. Двете фази се разделят и органичната фаза се суши над MgSO₄, филтрува се и се концентрира. Суровият продукт се пречиства чрез хроматография върху силикагел с елуент CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (10:1:0.05), при което се получава съединението от заглавието. MS (APCI) m/z 944 [M+H]⁺.

Пример 3

Съединение с формула (I), 2'-R^P е H, 4''-R^P е ацетил, m е 2, A е NH, B е -C(O)-(CH₂)_q-, q е 0, D е 1,2-фенилен, E е -(CH₂)_r-CH=CH-, r е 0, n е 1

Следвайки процедурата на пример 1, етапи g и h, с изключение на това, че се заменя 3-йodobензоената киселина с 2-йodobензоена киселина в етап 1g, и пречиствайки междинното съединение чрез хроматография, се получават две междинни съединения (съединения A и B). Междинно съединение A се обработва съгласно метода на пример 1 етап i, при което се получава съединението от заглавието. MS (APCI) m/z 986 [M+H]⁺.

Пример 4

Съединение с формула (I), 2'-R^P е H, 4''-R^P е H, m е 2, A е NH, B е -C(O)-(CH₂)_q-, q е 0, D е 1,2-фенилен, E е -(CH₂)_r-CH=CH-, r е 0, n е 1

Следвайки процедурата на пример 2, с изключение на това, че се заменя съединението от пример 1, етап 1i със съединението от пример 3, се получава съединението от заглавието. MS (APCI) m/z

11.05.00

58

944 $[M+H]^+$. HRMS $C_{50}H_{78}N_3O_{14}$: изчислено 944.5478; измерено 944.5484.

Пример 5

Съединение с формула (I), $2'-R^P$ е H, $4''-R^P$ е ацетил, m е 2, A е NH, B е $-C(O)-(CH_2)_q-$, q е 1, D е 1,2-фенилен, E е $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r е 0, n е 1

Следвайки процедурата на пример 1, етапи g, h и i, с изключение на това, че се заменя 3-йodobензоената киселина с 2-йodobензоена киселина в етап 1g, се получава съединението от заглавието. MS (APCI) m/z 1000 $[M+H]^+$.

Пример 6

Съединение с формула (I), $2'-R^P$ е H, $4''-R^P$ е H, m е 2, A е NH, B е $-C(O)-(CH_2)_q-$, q е 1, D е 1,2-фенилен, E е $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r е 0, n е 1

Следвайки процедурата на пример 2, с изключение на това, че продуктът от пример 1, етап 1i се заменя с продукта от пример 5, се получава съединението от заглавието. MS (APCI) m/z 958 $[M+H]^+$.

Пример 7

Съединение с формула (I), $2'-R^P$ е H, $4''-R^P$ е ацетил, m е 0, A отсъства, B е $-N=CH-$, D е 1,2-фенилен, E е $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r е 0, n е 1

Етап 7a: Съединение 11a от схема 3, $2'-R^P$ е H, $4''-R^P$ е ацетил, m е 0, A е NH, X^2 е H

Към разтвор на съединението от пример 1, етап 1e (15 g, 16.1 mmol) в ацетонитрил (100 ml) се прибавя хидразин (2.54 ml, 80.9 mmol) и разтворът се бърка при стайна температура в продължение на 48 часа. Разтворителят се отстранява под вакуум, при което се получават 15.4 g жълта пена. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография (95:5:1 дихлорометан:

метанол:амониев хидроксид), след това чрез прекристализиране от ацетонитрил, при което се получава бяла пяна.

Етап 7b: Съединение 11a от схема 3, 2'-R^P е H, 4''-R^P е ацетил, m е 0, A отсъства, B е -N=CH-, D е 1,2-фенилен, X¹ е йод

Съединението от етап 7a (0.25 g, 0.292 mmol), 4Å молекулярна сита (1 g) и 2-йодобензалдехид (2.92 mmol) се разтварят в толуен (5 ml) и се загряват под азот при 90°C в продължение на 10 дни. Кашата се филтрува и се пречиства чрез колонна хроматография (95:5:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH), при което се получават 0.138 g (44%) бяла пяна.

Етап 7c: Съединение с формула (I), 2'-R^P е H, 4''-R^P е ацетил, m е 0, A отсъства, B е -N=CH-, D е 1,2-фенилен, E е -(CH₂)_r-CH=CH-, r е 0, n е 1

Към разтвор на съединението от етап 7b (0.20 g, 0.175 mmol) в ацетонитрил (18 ml) се прибавят паладиев ацетат (12 mg, 0.053 mmol), три-(о-толил)фосфин (16 mg, 0.053 mmol) и триетиламин (30 mg, 0.35 mmol). Сместа се дегазира с N₂ в продължение на 30 минути, запечатва се в епруветка под азот и се загрява 1 час при 60°C и 70 часа при 80°C. Разтворителят се изпарява и остатъкът се разтваря в етилацетат, промива се с наситен разтвор на NaHCO₃ и със солев разтвор, суши се над MgSO₄ и се концентрира. Суровият продукт се пречиства чрез хроматография върху силикагел с елуент ацетон/хексан (1:2 до 2:1), при което се получава чист продукт (56.6%) като жълта пяна. MS (APCI) m/z 942 [M+H]⁺.

Пример 8

Съединение с формула (I), 2'-R^P е H, 4''-R^P е ацетил, m е 0, A е NH, B е -(CH₂)_q-, q е 1, D е 1,2-фенилен, E е -(CH₂)_r-CH=CH-, r е 0, n е 1

Етап 8a: Съединение 11a от схема 3, 2'-R^P е H, 4''-R^P е ацетил, m е 0, A е NH, B е -(CH₂)_q-, q е 1, D е 1,2-фенилен, X¹ е йод.

11.05.00

60

Към разтвор на съединението от пример 7, етап 7b (0.109 g) в метанол (5 ml) се прибавя оцетна киселина (0.1 ml) и NaBH_3CN (68 mg, 1.08 mmol). Разтворът се бърка под обратен хладник в продължение на 18 часа, гаси се с наситен разтвор на NaHCO_3 (20 ml), разрежда се с етилацетат (20 ml), след това се промива с вода (20 ml) и солев разтвор, суши се Na_2SO_4 , концентрира се под вакуум и се пречиства чрез колонна хроматография (95:5:1 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH), при което се получават 0.091 g (78%) бяла пяна.

Етап 8b: Съединение 14a от схема 3, 2'-R^P е H, 4''-R^P е ацетил, m е 0, A е NH, B е $-(\text{CH}_2)_q-$, q е 1, D е 1,2-фенилен

Следвайки процедурата на пример 7, етап 7c, с изключение на това, че съединението от етап 7b се заменя със съединението от етап 8a, се получава съединението от заглавието.

Етап 8c: Съединение 14a от схема 3, 2'-R^P е H, 4''-R^P е H, m е 0, A е NH, B е $-(\text{CH}_2)_q-$, q е 1, D е 1,2-фенилен

Следвайки процедурата на пример 2, с изключение на това, че продуктът от пример 1, етап 1i се заменя с продукта от пример 8, етап 8b, се получава съединението от заглавието.

Пример 9

Съединение с формула (I), 2'-R^P е H, 4''-R^P е ацетил, m е 0, A е NH, B е $-(\text{CH}_2)_q-$, q е 1, D е 1,3-фенилен, E е $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r е 0, n е 1

Следвайки процедурите на пример 7, етапи 7a и 7b, с изключение на това, че 2-йodobензалдехид от етап 7b се заменя с 3-йodobензалдехид, и третирайки продукта с NaBH_3CN съгласно метода на пример 8, етап a и след това провеждайки реакцията на Неск, както в пример 7, етап c, се получава съединението от заглавието. MS (APCI) m/z 944 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 10

Съединение с формула (I), 2'-R^P е H, 4''-R^P е ацетил, m е 2, A е NH, B е -(CH₂)_q-, q е 1, D е 1,3-фенилен, E е -(CH₂)_r-CH=CH-, r е 0, n е 1

Следвайки процедурите на пример 7, с изключение на това, че хидразинът от етап 7a се заменя с етилендиамин и 2-йodobензалдехид от етап 7b се заменя с 3-йodobензалдехид, след това третирайки продукта с NaBH₃CN съгласно метода на пример 8, етап 8a и след това провеждайки реакцията на Неск, съгласно пример 7, етап c, се получава съединението от заглавието.

MS (ESI) m/z 972 [M+H]⁺.

Пример 11

Съединение с формула (I), 2'-R^P е H, 4''-R^P е H, m е 2, A е NH, B е -(CH₂)_q-, q е 1, D е 1,3-фенилен, E е -(CH₂)_r-CH=CH-, r е 0, n е 1

При третиране на съединението от пример 10, съгласно процедурите на пример 1, етап j и пример 2 се получава съединението от заглавието. MS (ESI) m/z 930 [M+H]⁺.

Пример 12

Съединение с формула (II), R^P е H, m е 2, A е -O-, B е -(CH₂)_q-, q е 1, D е 1,2-фенилен, E е -(CH₂)_r-CH=CH-, r е 0, n е 1

Етап 12a: съединение 8 от схема 2, R^P е H

Към суспензия на съединението, получено в пример 1 етап 1c, (7.73 g, 10.0 mmol) в етанол (25 ml) и вода (75 ml) се прибавя 1M воден разтвор на HCl (18 ml) в продължение на 10 минути. Реакционната смес се бърка 9 часа при стайна температура и след това се оставя през нощта в хладилника. Прибавя се 2M NaOH (9 ml, 18 mmol), вследствие на което се образува бяла утайка. Сместа се разрежда с вода и се филтрува. Твърдото вещество се промива с вода и се суши под вакуум, при което се получава дес-кладинозиловото съединение 7 (3.11 g).

11.05.00

Етап 12b: съединение 8 от схема 2, R^P е бензоил

Към разтвор на продукта от разтвор 12a (2.49 g, 4.05 mmol) в дихлорометан (20 ml) се прибавя бензоен анхидрид (98%, 1.46 g, 6.48 mmol) и триетиламин (0.90 ml, 6.48 mmol) и бялата суспензия се бърка 26 часа при стайна температура. Прибавя се 5% воден разтвор на натриев карбонат и сместа се бърка 20 минути. Сместа се екстрахира с дихлорометан. Органичната фаза се промива с 5%-ен воден разтвор на натриев бикарбонат и със солев разтвор, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум, при което се получава бяла пена. След хроматография върху силикагел (30% ацетон-хексан) се получава съединението от заглавието (2.46 g) като бяло твърдо вещество.

Етап 12c: съединение 9 от схема 2, R^P е бензоил

Към охладен до -10°C разтвор на N-хлоросукцинимид (0.68 g, 5.07 mmol) в дихлорометан (20 ml) под азот се прибавя диметилсулфид (0.43 ml, 5.92 mmol) в продължение на 5 минути. Получената бяла каша се бърка 20 минути при -10°C и след това се прибавя разтвор на съединението от етап 12b (2.43 g, 3.38 mmol) в дихлорометан (20 ml) и реакционната смес се бърка 30 минути при -10 до -5°C. Прибавя се на капки триетиламин (0.47 ml, 3.38 mmol) в продължение на 5 минути и реакционната смес се бърка в продължение на 30 минути при 0°C. Реакционната смес се екстрахира с дихлорометан. Органичната фаза се промива два пъти с 5%-ен воден разтвор на натриев бикарбонат и веднъж със солев разтвор, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум, при което се получава бяла пена. След хроматография върху силикагел (30% ацетон-хексан) се получава съединението от заглавието (2.27 g) като бяла пена.

Етап 12d: съединение 10b от схема 2, R^P е бензоил

Следвайки процедурата на пример 1, етап е, с изключение на това, че съединението от пример 1, етап d се заменя със съединението от етап 12c, се получава съединението от заглавието.

Етап 12e: съединение 12b от схема 3, R^P е бензоил, m е 2, A е -O-, B е -(CH₂)_q-, q е 1, D е 1,2-фенилен, X е йог

Съединението от етап 12d (1.13 g, 1.42 mmol) и 2-((2-йодофенил)метокси)етиламин (1.18 g, 4.26 mmol) се разтварят в 3 ml 10% воден разтвор на CH₃CN и се бъркат под азот при 60°C в продължение на 20 часа. Сместа се разрежда с дихлорометан и се гаси с 50 ml 5% KH₂PO₄. Органичната фаза се промива със солев разтвор и се суши над Na₂SO₄. Разтворителят се отстранява и остатъкът се хроматографира върху силикагел с елуент 25% ацетон в хексан, при което се получава съединението от заглавието.

Етап 12f: съединение 14b от схема 3, R^P е бензоил, m е 2, A е -O-, B е -(CH₂)_q-, q е 1, D е 1,2-фенилен

Към разтвор на съединението от етап 12e (0.75 g, 0.948 mmol) в ацетонитрил (50 ml) се прибавят паладиев ацетат (85 mg, 0.379 mmol), три-(o-толил)фосфин (228 mg, 0.750 mmol) и триетиламин (0.50 ml, 3.687 mmol). Сместа се дегазира с N₂ в продължение на 30 минути, запечатва се в епруветка под азот и се загрява 16 часа при 50°C. Разтворителят се изпарява, остатъкът се разтваря в етилацетат, промива се с наситен разтвор на NaHCO₃ и със солев разтвор, суши се над MgSO₄. Разтворителите се отстраняват и суровият продукт се пречиства чрез хроматография върху силикагел с елуент ацетон/хексан/трет-бутанол (1:4:1 до 1:3:1), при което се получават 332 mg от съединението от заглавието.

Етап 12g: съединение с формула (II), R^P е H, m е 2, A е -O-, B е -(CH₂)_q-, q е 1, D е 1,2-фенилен, E е -(CH₂)_r-CH=CH-, r е 0, n е 1

11.05.00

Разтвор на съединението от етап 12f (50 mg) в метанол се бърка 2 гена. Разтворителят се отстранява и продуктът се пречиства чрез хроматография върху силикагел с елуент 5% метанол в дихлорометан, съдържащ 0.5% NH_4OH , при което се получава съединението от заглавието (29 mg). MS (APCI) m/z 771 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 13

Съединение с формула (I), R^{P} е ацетил, m е 2, A е -O-, B отсъства, D е 3,4-хинолен, E е $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r е 0, n е 1

Етап 13a: съединение 11a от схема 3, m е 2, A е -O-, X^2 е H

Към суспензия на имидазалид (съединение 10a от схема 3, 15 g, 16.6 mmol) в ацетонитрил (200 ml) и вода (20 ml), се прибавя 2-аминоетанол (6.91 g, 113 mmol). Разтворът се бърка при стайна температура 48 часа. Разтворителят се отстранява под вакуум и материалът се пречиства върху кварцова колона FSC (95:5:0.1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$), след това се прекристализира от ацетонитрил, при което се получават 8.7 g (56%) от бяла пяна. MS ESI) m/z 27 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап 13b: съединение 12a от схема 3, m е 2, A е -O-, B отсъства, D е 3,4-хинолен, X^1 е I.

Към суспензията на съединението от етап 13a (2.5 g, 2.70 mmol), 2-йодо-3-хидрокси-хинолин (0.74 g, 2.72 mmol) и трифенилфосфин (1.06g, 4.72 mmol) в THF (40 ml) се прибавя DEAD (0.74 ml, 4.72 mmol). Разтворът става бързо хомогенен и се бърка 18 часа. Разтворът се гаси с наситен разтвор на натриев бикарбонат и разтворителят се отделя под вакуум. Остатъкът се разтваря в етилацетат (75 ml), измива се с наситен разтвор на натриев бикарбонат (50 ml), вода (50 ml), солев разтвор (50 ml), суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Жълтата пяна се пречиства чрез средноефективна течна хроматография (MPLC)

11.05.00

(95:5:0.1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH). След второ пречистване с средноефективна течна хроматография (MPLC) (7:3:0.1 ацетон:хексан:триетиламин) се получават 2.96 g (93%) бяла пяна. (ESI) m/z 1178 [M+H]⁺.

Етап 13c: съединение с формула (I), R^P е ацетил, m е 2, A е -O-, B отсъства, D е 3,4-хинолен, E е -(CH₂)_r-CH=CH-, r е 0, n е 1

Съединението от етап 13b се третира по метода на пример 1, етап g, при което се получава съединението от заглавието. (ESI) m/z 1010 [M+H]⁺.

Пример 14

Съединение с формула (I), R^P е H, m е 1, A отсъства, B отсъства, D отсъства, E е -(CH₂)_r-CH=CH-, r е 0, n е 1

Етап 14a: съединение 11a от схема 3, R^P е ацетил, m е 1, A отсъства, X² е CH=CH-H

Съединението от пример 1, етап e (съединение 10a от схема 33, 25 g, 26.8 mmol) и алиламин (15 ml) в 50 ml и 5 ml вода се загряват 6 часа при 70°C. Разтворителите се изпаряват и остатъкът се разтваря в етилацетат, който се измива с NaHCO₃, солев разтвор, суши се над MgSO₄ и се концентрира. Суровото вещество се пречиства хроматографски върху силикагел с елуент ацетон/хексан от 1:2 до 1:1, при което се получава желаното вещество (15 g, 60.7%). Продуктът се пречиства допълнително чрез прекристализация от етилацетат. MS (ESI) m/z 926 [M+H]⁺.

Етап 14b: съединение с формула (I), R^P е ацетил, m е 1, A отсъства, B отсъства, D отсъства, E е -(CH₂)_r-CH=CH-, r е 0, n е 1

Разтворът на съединение от етап 14a (2.50 g, 2.71 mmol) и бис(трициклохексилфосфин)бенилидин рутениев (IV) дихлорид (катализатор на Grubb, 0.25 g в дихлорометан (500 ml) се бърка при стайна температура под азот в продължение на 24 часа. Разтворителят се изпарява, черният остатък се пречиства чрез

11.05.00

хроматография върху силикагел с елуент ацетон/хексан от 1:2 до 2:1, при което се получава продуктът (2.36 g, 97.4%).

Етап 14с: съединение с формула (I), R^P е H, m е 1, A отсъства, B отсъства, D отсъства, E е $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r е 0, n е 1

Разтворът на съединението от етап 14b (75 mg) в метанол (2 ml) се загрява 3 часа под обратен хладник за да се отстрани ацетиловата група при C2'. След това охладеният разтвор се обработва с LiOH (0.9 ml) при стайна температура в продължение на 5 часа за отстраняване на ацетиловата група в позиция C4". След неутрализиране с 1N HCl, сместа се екстрахира два пъти с AcOEt. Обединените екстракти се сушат над MgSO₄, концентрира се и се пречиства върху колона със силикагел и се елуира с 10% MeOH в метиленхлорид, съдържащ 0.5% амониев хидроксид, при което се получават 55 mg (57%) от съединението от заглавието. MS (ESI) m/z 811 [M+H]⁺.

Високоефективна масспектроскопия HRMS

изчислено за: C₄₂H₇₁N₂O₁₃, 811.4856; измерено: 811.4968.

NMR¹³C (CDCl₃) δ 216.1, 167.8, 157.6, 130.4, 130.1, 103.0, 95.4, 83.9, 80.3, 77.9, 77.2, 75.0, 72.7, 70.6, 69.1, 65.7, 65.6, 56.0, 55.4, 49.5, 45.4, 45.2, 42.3, 40.2, 39.2, 38.7, 38.4, 34.6, 30.8, 28.5, 22.9, 21.5, 21.4, 20.2, 18.5, 17.5, 14.2, 13.4, 13.2, 11.2, 8.50.

Пример 15

Съединение с формула (I), R^P е H, m е 3, A отсъства, B отсъства, D отсъства, E отсъства, n е 1

Проба от съединението от пример 14 (25 mg) се редуцира с водород (1 atm) и 20% паладий/въглен (10 mg) в етанол. Катализаторът се отделя чрез филтруване и филтратът се концентрира и се пречиства върху колона със силикагел с елуент 10% MeOH в метиленхлорид, съдържащ 0.5% амониев хидроксид, при което се получават 24 mg (96%) от съединението от

11.05.00

заглавието. (APCI) m/z 813 $[M+H]^+$. HRMS изчислено за: $C_{42}H_{73}N_2O_{13}$, 813.5113; измерено: 813.5120.

Пример 16

Съединение с формула (II), R^p е H, m е 1, A отсъства, B отсъства, D отсъства, E е $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r е 0, n е 1

Проба от съединението от пример 14, етап b (1.25 g, 1.40 mmol) се обработва с 2N солна киселина (18 ml) в EtOH (15 ml) в продължение на общо 120 часа. Сместа се неутрализира с 2N NaOH, след това се екстрахира два пъти с CH_2Cl_2 . Обединените CH_2Cl_2 -екстракти се сушат над $MgSO_4$ и се концентрират. Суровото вещество се пречиства чрез бърза хроматография върху силикагел с елуент ацетон/хексан 1:1 до 2:1, при което се получава междинното C-3 хидроксилово съединение (0.65 g, 81.2%) заедно с 0.21 g нереагирал изходен продукт (16.8%).

Към охладен до $-10^\circ C$ разтвор на N-хлоросукцинимид (0.173 g, 1.30 mmol) в дихлорометан (3 ml), под азот се добавя за 5 минути диметилсулфид (0.12 ml, 1.63 mmol). Получената бяла утайка се бърка 20 минути при $-10^\circ C$ и след това се добавя разтвор на междинното C-3 хидроксилово съединение (0.45 g, 0.65 mmol) в дихлорометан (2 ml) и реакционната смес се бърка 30 минути при $-10^\circ C$ до $-5^\circ C$. За 5 минути се добавя на капки триетиламин (0.23 ml, 1.63 mmol) и реакционната смес се бърка 30 минути при $0^\circ C$. Реакционната смес се екстрахира с дихлорометан. Органичната фаза се промива два пъти с воден 5% разтвор на натриев бикарбонат и веднъж със солев разтвор, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум, при което се получава бяла пяна (370 mg). Второто междинно съединение се загрява в метанол в продължение на 4 часа за да се отстрани ацетиловата група при C-2'. Разтворителят се изпарява и остатъкът се пречиства чрез хроматография върху силикагел с елуент 5% MeOH в

11.05.00

метиленхлорид, съдържащ 0.5% амониев хидроксид, при което се получава съединението от заглавието (301 mg, 71.4% добив за двата етана). MS (APCI) m/z 651 $[M+H]^+$. HRMS изчислено за: $C_{34}H_{54}N_2O_{10}$, 651.3857; измерено: 651.3843.

Пример 17

Съединение с формула (I), R^P е H, m е 2, A отсъства, B отсъства, D отсъства, E е $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r е 0, n е 1

Етап 17a: съединение 11a от схема 3, m е 1, A отсъства, X^2 е $-CH_2-CH=CH-H$

Съединението 11-N хомоалилов цикличен карбамат се получава от съединението на пример 1, етап е (съединение 10a от схема 3, 1.0 g, 0.931 mmol), като се следва описанието в пример 16a, с изключение на това алиламин се замества с хомоалиламин (3-бутенамин, 2.0 g, около 20 екв., получен съгласно Koziara et al., Synthesis, 1984, 202-204) с добив 55%. MS (ESI) m/z 937 $[M+H]^+$. HRMS изчислено за: $C_{49}H_{81}N_2O_{15}$, 937.5361; измерено: 937.5636.

Етап 17b. Съединение с формула (I), R^P е ацетил, m е 2, A отсъства, B отсъства, D отсъства, E е $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r е 0, n е 1

Разтворът на съединение от етап 17a се обработва съгласно описанието на пример 14b, при което се получава съединението от заглавието. MS (ESI) m/z 909 $[M+H]^+$. HRMS изчислено за: $C_{47}H_{77}N_2O_{15}$, 909.5324; измерено: 909.5342.

Етап 17c. Съединение с формула (I), R^P е H, m е 2, A отсъства, B отсъства, D отсъства, E е $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r е 0, n е 1

Разтворът на съединението от етап 17b се хидролизира съгласно описанието на пример 14c, при което се получава съединението от заглавието. MS (ESI) m/z 825 $[M+H]^+$

Пример 18

Съединение с формула (II), R^P е H, m е 2, A отсъства, B отсъства, D отсъства, E е $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r е 0, n е 1

11.05.00

Етап 18а: съединение 12b от схема 3, R^P е H, m е 2, A отсъства, B отсъства, D отсъства

Кладинозната група на съединението от етап 17а (265 mg) се отстранява с помощта на 3.0 ml 2N HCl и 3.0 ml EtOH, като се следват процедурите, описани по-горе, при което се получава 3-хидрокси междинното съединение.

Към охладен до -10°C разтвор на N-хлоросукцинимид (57 mg, 0.427 mmol) в дихлорометан (2 ml), под азот се добавя диметилсулфид (37 ml, 0.704 mmol). Получената бяла утайка се бърка 20 минути при -10°C и след това се добавя разтвор на 3-хидрокси междинно съединение (120 mg, 0.163 mmol) в дихлорометан (1 ml) и реакционната смес се бърка 30 минути при -10°C до -5°C. Добавя на канки триетиламин на канки (0.71 ml, 0.509 mmol) и реакционната смес се бърка 30 минути при 0°C. Реакционната смес се екстрахира с дихлорометан. Органичната фаза се промива два пъти с 5% воден разтвор на натриев бикарбонат и веднъж със солев разтвор, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум, при което се получава бяла пена. След хроматография върху силикагел (30%ацетон-хексан) се получава съединението от заглавието (70 mg, 60.8% добив за двата етапа). MS (APCI) m/z 735 [M+H]⁺.

Етап 18b. Съединение 12b от схема 3, R^P е H, m е 2, A отсъства, B отсъства, D отсъства

Като се следва описанието на пример 16, етап b, съединението от етап 18а (70 mg, 0.256 mmol) се обработва с рутениев катализатор (15 mg) в CH₂Cl₂ (40 ml), при което след пречистване се получават 64 mg от съединението от заглавието. MS (ESI) m/z 707 [M+H]⁺.

Етап 18с. Съединение с формула (II), R^P е H, m е 2, A отсъства, B отсъства, D отсъства, E е -(CH₂)_r-CH=CH-, r е 0, n е 1

11.05.00

Съединението от етап 18b се обработва в горещ метанол, последвано от пречистване върху колона със силикагел и елуент 5% MeOH в метиленхлорид, съдържащ 0.5% амониев хидроксид, при което се получава съединението от заглавието (36 mg, 60% добив). MS (ESI) m/z 665 $[M+H]^+$.

Пример 19

Съединение с формула (I), R^p е H, m е 1, A отсъства, B е $-\text{CHOH}-(\text{CH}_2)_q-$, q е 1, D отсъства, E е $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r е 0, n е 1

Етап 19a: съединение 11a от схема 3, m е 1, A отсъства, X^2 е $-\text{C}(\text{O})-$, $(\text{CH}_2)_q-\text{H}$, q е 0

Към разтвор на оксалилхлорид (0.68 ml, 7.85 mmol) в дихлорометан (30 ml), охладен до -78°C се прибавя DMSO (1.11 ml, 15.7 mmol) в дихлорометан (10 ml). Разтворът се бърка 10 минути, след което посредством канюла се добавя съединението от пример 13, етап а (4.85 g, 5.23 mmol) в дихлорометан, охладено до -78°C . Разтворът се бърка 3 часа при -78°C , след това се прекъсва с триетиламин (3.65 ml, 26.2 mmol) и се загрява до стайна температура. Разтворът се разрежда с дихлорометан (30 ml), измива се с вода (75 ml), суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум, при което се получава 4.7 g бяла пяна (97%), която се използва без допълнително пречистване MS (ESI) m/z 925 $[M+H]^+$.

Етап 19b: Съединение 12a от схема 3, m е 1, A отсъства, B отсъства, D е $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, X^1 е H

Към двуфазов разтвор на съединение от етап 19a (1.2 g, 1.30 mmol) и алилбромид (0.63 g, 5.19 mmol) в THF (10 ml) и наситен разтвор на амониев хлорид (25 ml) се добавя наведнъж цинков прах (0.34 g, 5.19 mmol). Разтворът се бърка интензивно в продължение на 4 часа, разрежда се с етилацетат (100 ml), измива се с вода (2x50 ml), солев разтвор (50 ml), суши се над натриев сулфат и се концентрира

11.05.00

под вакуум. Материалът се пречиства чрез кварцова колона FSC (95:5:0.1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH), при което се получава 0.99 g (78.6%) бяла пена. MS (ESI) m/z 967 [M+H]⁺.

Етап 19c. Съединение с формула (I), R^P е H, m е 1, A отсъства, B е -CHON-(CH₂)_q⁻, q е 1, D отсъства

Съединението от етап 19b се обработва с катализатор на Grubb съгласно описанието на пример 14b, след това чрез допълнително третиране с горещ метанол и LiOH, съгласно описанието в пример 1, етап i и пример 2, се отстраняват ацетил-защитните групи при което се получава съединението от заглавието. MS (ESI) m/z 855 [M+H]⁺. HRMS изчислено за: C₄₄H₇₅N₂O₁₄, 855.5213; измерено: 855.5212.

Пример 20

Съединение с формула (I), R^P е ацетил, m е 1, A отсъства, B е -C(O)-(CH₂)_q⁻, q е 1, D отсъства, E е -(CH₂)_r-CH=CH-, r е 0, n е 1

Етап 20a: съединение с формула (I), R^P е ацетил, m е 1, A отсъства, B е -C(O)-(CH₂)_q⁻, q е 1, D отсъства, E е -(CH₂)_r-CH=CH-, r е 0, n е 1

Съединението от етап 19c се окислява с реактиви на Swern съгласно описанието на пример 19a, при което се получава съединението от заглавието. MS (ESI) m/z 895 [M+H]⁺.

Етап 20b: съединение с формула (I), R^P е H, m е 1, A отсъства, B е -C(O)-(CH₂)_q⁻, q е 1, D отсъства, E е -(CH₂)_r-CH=CH-, r е 0, n е 1

Съединението 20a се хидролизира чрез допълнителна третиране с горещ метанол и LiOH съгласно описанието на пример 1, етап i, при което се получава съединението от заглавието. MS (ESI) m/z 853 [M+H]⁺.

Пример 21

Съединение с формула (II), R^P е H, m е 2, A е -NH-, B е -C(O)-(CH₂)_q-, q е 0, D е 1,2-фенилен, E е -(CH₂)_r-CH=CH-, r е 0, n е 1

Проба от съединението на пример 3 (200 mg, 0.195 mmol) се обработва с 2N солна киселина (4 ml) в EtOH (6 ml) в продължение на общо 40 часа. Сместа се неутрализира с 2N NaOH, екстрахира се два пъти с CH₂Cl₂. Обединените CH₂Cl₂-екстракти се концентрират. Суровото вещество се пречиства чрез бърза хроматография върху силикагел с елуент CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (10:1:0.05), при което се получава междинното C-3-хидроксилово съединение (73.5 mg, 45.6%).

Към охладен до -10°C разтвор на N-хлоросукцинимид (28 mg, 0.211 mmol) в дихлорометан (1 ml) под азот се прибавя диметилсулфид (18.6 µl, 0.254 mmol). Получената бяла каша се бърка 20 минути при -10°C и след това се прибавя разтвор на междинното C-3-хидроксилово съединението (70 mg, 0.0845 mmol) в дихлорометан (1 ml) и реакционната смес се бърка 30 минути при -10 до -5°C. Прибавя се на капки триетиламин (35.4 µl, 0.254 mmol) и реакционната смес се бърка в продължение на 30 минути при 0°C. Реакционната смес се екстрахира с дихлорометан. Органичната фаза се промива два пъти с 5%-ен воден разтвор на натриев бикарбонат и един път със солев разтвор, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум, при което се получава бяла пяна.

Суровото вещество (30 mg) се загрява в метанол в продължение на 4 часа за да се отстрани ацетиловата група при C-2', при което се получава съединението от заглавието (27 mg). MS (ESI) m/z 874 [M+H]⁺.

Пример 22

Съединение, с формула (I), R^P е H, m е 1, A отсъства, B е $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_q-$, q е 0, D отсъства, E отсъства, n е 3

Хидриране на съединението от пример 19 с H_2 и катализатор Pd/C води до получаване на съединението от заглавието. MS (ESI) m/z 857 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 23

Съединение с формула (I), R^P е H, m е 1, A отсъства, B е $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_q-$, q е 0, D отсъства, E отсъства, n е 1

При разбъркване към разтвор на междинно съединение от пример 14, етап b със защитени ацетилови групи (900 mg, 0.976 mmol) и N-метил-морфолин-N-оксид (120 mg, 1.02 mmol) в смесени разтворители, съдържащи ацетон/THF/ H_2O (5/2/1/ml) при 0°C , се прибавя осмиев тетраоксид (24 g, 0.094 mmol). Сместа се бърка при 0°C до стайна температура в продължение на 5 часа за да приключи реакцията. След прекъсване с разтвор на NaHSO_3 , сместа се разпределя между метиленхлорид и вода. Органичната фаза се изсушава и се концентрира, при което се получава междинно съединение със защитени ацетилови групи (920 mg, 99.0%).

Порция от ацетил-защитеното междинно съединение (120 mg, 0.129 mmol) се загрява в метанол (5 ml) под обратен хладник в продължение на 4 часа, след което разтворът се третира с 1N LiOH (0.8 ml, 7.0 екв.) в продължение на 7 часа. Сместа се екстрахира два пъти с метиленхлорид, обединените органични фази се сушат над MgSO_4 и се концентрират. Суровото вещество се пречиства през колона със силикагел с елуент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (10:1:0.05), при което се получава съединението от заглавието. MS (ESI) m/z 845 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

11.05.00

Пример 24

Съединение с формула (I), 2'-R^p е H, 4''-R^p е H m е 2, A е NH, B е -C(O)-(CH₂)_q, q е 0, D е 1,2-фенилен, E е -(CH₂)_r-CH=CH-, r е 1, n е 1

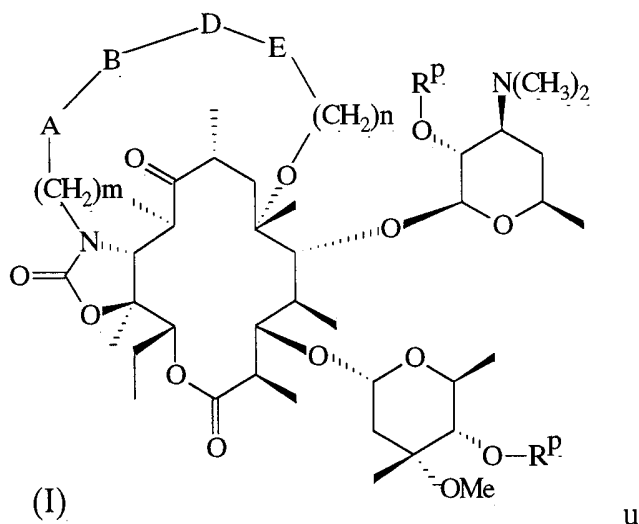
Проба от съединение B на пример 3 (85 mg, 0.083 mmol) в метанол (10 ml) се загрява под обратен хладник в продължение на 4 часа за да се отстрани 2'-ацетиловата група. Реакционната смес се охлажда до стайна температура. Сместа се третира с 1N LiOH (1.0 ml, около 10 екв.) при стайна температура в продължение на 7 часа. Добавя се 1N солна киселина за да се регулира pH до приблизително неутрално. След частично отстраняване на метанол, реакционната смес се разрежда с CH₂Cl₂. Двата слоя се разделят и органичната фаза се суши над MgSO₄, филтрува се и се концентрира. Суровото вещество се пречиства хроматографски върху силикагел с елуент CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (10:1:0.05), при което се получава съединението от заглавието, 74.5 mg, 96.1%. MS (ESI) m/z 944 [M+H]⁺. HRMS изчислено за: C₅₀H₇₈N₃O₁₄, 944.5478; измерено: 944.5479.

11.05.00

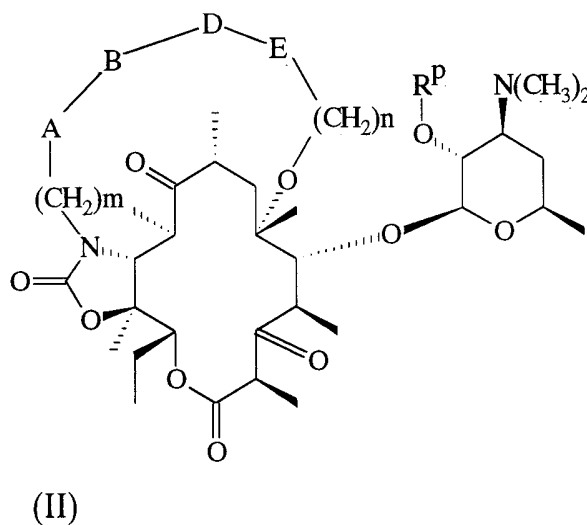
75

Патентни претенции

1. Съединение, избрано от групата, състояща се от



u



В която

m е 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7;

n е 0, 1, 2, 3 или 4;

RP е независимо водород или хидроксилна защитна група;

A отсъства или е избран от групата, състояща се от

1) -O-, и

2) -N(R¹)-, където R¹ е водород или C₁-6-алкил, евентуално заместен с арил или хетероарил;

В липсва или е избран от групата, състояща се от

- 1) $-(\text{CH}_2)_q-$, където q е 0, 1, 2, 3, 4, 5, или 6,
- 2) $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-$,
- 3) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_q-$
- 4) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^1-(\text{CH}_2)_q-$, където R^1 има значението, дадено

по-горе и

- 5) $-\text{N}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_q-$;
- 6) $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_q-$ и
- 7) $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_q$;

D липсва или е избран от групата, състояща се от

- 1) алкенилен,
- 2) арилен,
- 3) заместен арилен,
- 4) хетероарилен,
- 5) заместен хетероарилен,
- 6) алкенилен-арилен,
- 7) арилен-арилен,
- 8) заместен арилен-арилен,,
- 9) хетероарилен-арилен,
- 10) заместен хетероарилен-арилен,
- 11) алкенилен-хетероарилен,
- 12) арилен-хетероарилен,
- 13) заместен арилен-хетероарилен,
- 14) хетероарилен-хетероарилен и
- 15) заместен хетероарилен-хетероарилен;

E липсва или е избран от групата, състояща се от

- 1) $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}$,
- 2) $-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-$, където r е 0, 1, 2, 3 или 4,
- 3) $-(\text{CH}_2)_r-\text{NR}^1-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$, където R^1 има значението,

дадено по-горе,

- 4) $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$,
- 5) $-(\text{CH}_2)_r-\text{N}(\text{R}^1)-$,
- 6) $-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$,
- 7) $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^1)-$, и
- 8) $-(\text{CH}_2)_r-\text{N}(\text{R}^1)-\text{C}(\text{O})-$,

при условие, че сумата от $m+q$ не може да бъде 0, че сумата от $m+n+q+r$ е цяло число от 2 до 7, че когато А и В отсъстват, тогава m не може да бъде 0, че когато Е е $-\text{CH}=\text{CH}-$, а А, В и D липсват, тогава m не може да бъде 0, и че В може да бъде $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}_2)_q$ само когато А отсъства и m е 0.

2. Съединение съгласно претенция 1, което е избрано от групата, състояща се от:

Съединение с формула (I), $2'-\text{R}^p$ е H, $4''-\text{R}^p$ е ацетил, m е 2, А е NH, В е $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q$, q е 0, D е 1,3-фенилен, Е е $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r е 0, n е 1;

Съединение с формула (I), $2'-\text{R}^p$ е H, $4''-\text{R}^p$ е H, m е 2, А е NH, В е $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q$, q е 0, D е 1,3-фенилен, Е е $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r е 0, n е 1;

Съединение с формула (I), $2'-\text{R}^p$ е H, $4''-\text{R}^p$ е ацетил, m е 2, А е NH, В е $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q$, q е 0, D е 1,2-фенилен, Е е $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r е 0, n е 1;

Съединение с формула (I), $2'-\text{R}^p$ е H, $4''-\text{R}^p$ е H, m е 2, А е NH, В е $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q$, q е 0, D е 1,2-фенилен, Е е $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r е 0, n е 1;

Съединение с формула (I), $2'-\text{R}^p$ е H, $4''-\text{R}^p$ е ацетил, m е 2, А е NH, В е $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q$, q е 1, D е 1,2-фенилен, Е е $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r е 0, n е 1;

Съединение с формула (I), $2'-\text{R}^p$ е H, $4''-\text{R}^p$ е H, m е 2, А е NH, В е $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q$, q е 1, D е 1,2-фенилен, Е е $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r е 0, n е 1;

11.05.00

Съединение с формула (I), 2'-R^P е H, 4"-R^P е ацетил, m е 0, A липсва, B е -N=CH-, D е 1,2-фенилен, E е -(CH₂)_r-CH=CH-, r е 0, n е 1;

Съединение с формула (I), 2'-R^P е H, 4"-R^P е ацетил, m е 0, A е NH, B е -(CH₂)_q, q е 1, D е 1,2-фенилен, E е -(CH₂)_r-CH=CH-, r е 0, n е 1;

Съединение с формула (I), 2'-R^P е H, 4"-R^P е ацетил, m е 0, A е NH, B е -(CH₂)_q, q е 1, D е 1,3-фенилен, E е -(CH₂)_r-CH=CH-, r е 0, n е 1;

Съединение с формула (I), 2'-R^P е H, 4"-R^P е ацетил, m е 2, A е NH, B е -(CH₂)_q, q е 1, D е 1,3-фенилен, E е -(CH₂)_r-CH=CH-, r е 0, n е 1;

Съединение с формула (I), 2'-R^P е H, 4"-R^P е H, m е 2, A е NH, B е -(CH₂)_q, q е 1, D е 1,3-фенилен, E е -(CH₂)_r-CH=CH-, r е 0, n е 1;

Съединение с формула (II), R^P е H, m е 2, A е -O-, B е -(CH₂)_q, q е 1, D е 1,2-фенилен, E е -(CH₂)_r-CH=CH-, r е 0, n е 1;

Съединение с формула (I), R^P е ацетил, m е 2, A е -O-, B липсва, D е 3,4-хинолен, E е -(CH₂)_r-CH=CH-, r е 0, n е 1;

Съединение с формула (I), R^P е ацетил, m е 1, A липсва, B липсва, D липсва, E е -(CH₂)_r-CH=CH-, r е 0, n е 1;

Съединение с формула (I), R^P е H, m е 3, A липсва, B липсва, D липсва, E липсва, n е 1;

Съединение с формула (II), R^P е H, m е 1, A липсва, B липсва, D липсва, E е -(CH₂)_r-CH=CH-, r е 0, n е 1;

Съединение с формула (I), R^P е H, m е 2, A липсва, B липсва, D липсва, E е -(CH₂)_r-CH=CH-, r е 0, n е 1;

Съединение с формула (II), R^P е H, m е 2, A липсва, B липсва, D липсва, E е -(CH₂)_r-CH=CH-, r е 0, n е 1;

Съединение с формула (I), R^P е H, m е 1, A липсва, B е -CHOH-(CH₂)_q, q е 1, D липсва, E е -(CH₂)_r-CH=CH-, r е 0, n е 1;

11.05.00

Съединение с формула (I), R^P е ацетил, m е 1, A липсва, B е $-C(O)-(CH_2)_q$, q е 1, D липсва, E е $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r е 0, n е 1;

Съединение с формула (II), R^P е H , m е 2, A е NH , B е $-C(O)-(CH_2)_q$, q е 0, D е 1,2-фенилен, E е $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r е 0, n е 1;

Съединение с формула (I), R^P е H , m е 1, A липсва, B е $-CH(OH)-(CH_2)_q$, q е 0, D липсва, E липсва, n е 3;

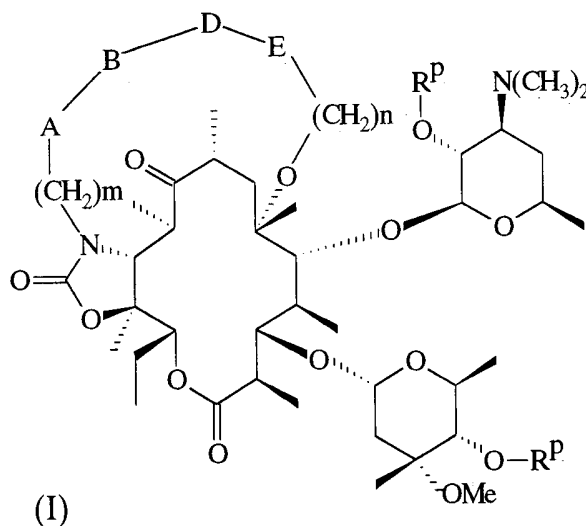
Съединение с формула (I), R^P е H , m е 1, A липсва, B е $-CH(OH)-CH(OH)-(CH_2)_q$, q е 0, D липсва, E липсва, n е 1; и

Съединение с формула (I), $2'-R^P$ е H , $4''-R^P$ е H , m е 2, A е NH , B е $-C(O)-(CH_2)_q$, q е 0, D е 1,2-фенилен, E е $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r е 1, n е 1.

3. Фармацевтичен състав за лечение на бактериални инфекции, характеризиращ се с това, че включва терапевтично ефективно количество от съединение съгласно претенция 1 или негова фармацевтично приемлива сол или негов фармацевтично приемлив естер в комбинация с фармацевтично приемлив носител.

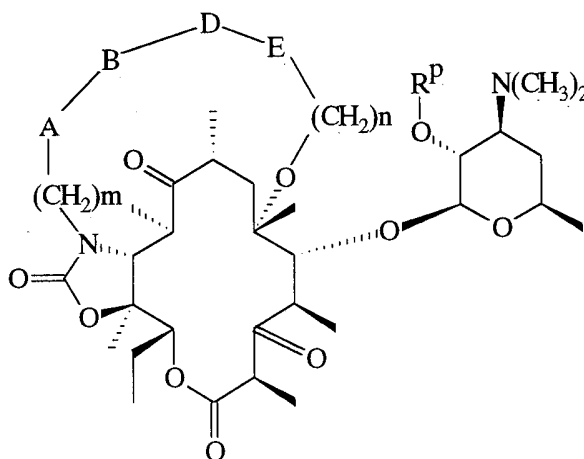
4. Метод за лечение на бактериална инфекция, характеризиращ се с това, че включва прилагане към бозайник, нуждаещ се от такова лечение, на фармацевтичен състав, съдържащ терапевтично ефективно количество от съединение съгласно претенция 1 или негова фармацевтично приемлива сол, или негов фармацевтично приемлив естер.

5. Съединение съгласно претенция 1 с формула (I)



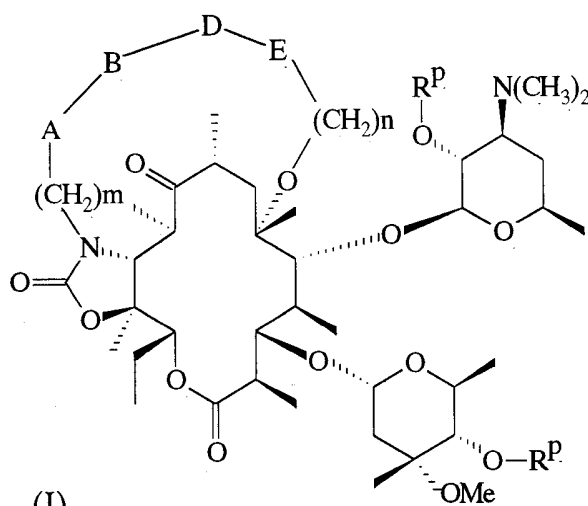
11.05.00

6. Съединение съгласно претенция 5, където E е $-\text{CH}=\text{CH}-$, а n е 1.
7. Съединение съгласно претенция 1 с формула (II)



(II)

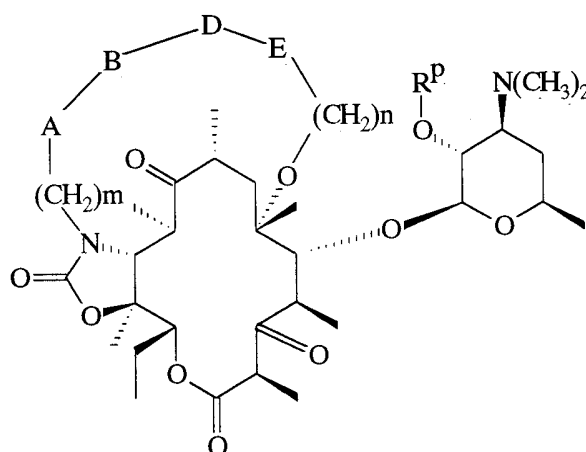
8. Съединение съгласно претенция 7, където E е $-\text{CH}=\text{CH}-$, а n е 1.
9. Метод за получаване на съединение, избрано от групата, състояща се от



(I)

u

11.05.00
81



(II)

В която

m е 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7;

n е 0, 1, 2, 3 или 4;

R^P е независимо водород или хидроксилна защитна група;

A отсъства или е избран от групата, състояща се от

- 1) -O-, и
- 2) -N(R¹)-, където R¹ е водород или C₁-6-алкил, евентуално заместен с арил или хетероарил;

B липсва или е избран от групата, състояща се от

- 1) -(CH₂)_q-, където q е 0, 1, 2, 3, 4, 5, или 6,
- 2) -C(O)-(CH₂)_q-,
- 3) -C(O)-O-(CH₂)_q-,
- 4) -C(O)-NR¹-(CH₂)_q-, където R¹ има значението, дадено

по-горе и

- 5) -N=CH-(CH₂)_q-;
- 6) -CH(OH)-(CH₂)_q- и
- 7) -CH(OH)-CH(OH)-(CH₂)_q;

D липсва или е избран от групата, състояща се от

- 1) алкенилен,
- 2) арилен,
- 3) заместен арилен,

- 4) хетероарилен,
- 5) заместен хетероарилен,
- 6) алкенилен-арилен,
- 7) арилен-арилен,
- 8) заместен арилен-арилен,,
- 9) хетероарилен-арилен,
- 10) заместен хетероарилен-арилен,
- 11) алкенилен-хетероарилен,
- 12) арилен-хетероарилен,
- 13) заместен арилен-хетероарилен,
- 14) хетероарилен-хетероарилен и
- 15) заместен хетероарилен-хетероарилен;

Е липсва или е избран от групата, състояща се от

- 1) $-(CH_2)_r-CH=CH$,
- 2) $-(CH_2)_r-O-$, където r е 0, 1, 2, 3 или 4,
- 3) $-(CH_2)_r-NR^1-CH_2-CH(OH)-$, където R^1 има значението,

гадено по-горе,

- 4) $-(CH_2)_r-C(O)-O-$,
- 5) $-(CH_2)_r-N(R^1)-$,
- 6) $-(CH_2)_r-O-C(O)-$,
- 7) $-(CH_2)_r-C(O)-N(R^1)-$, и
- 8) $-(CH_2)_r-N(R^1)-C(O)-$,

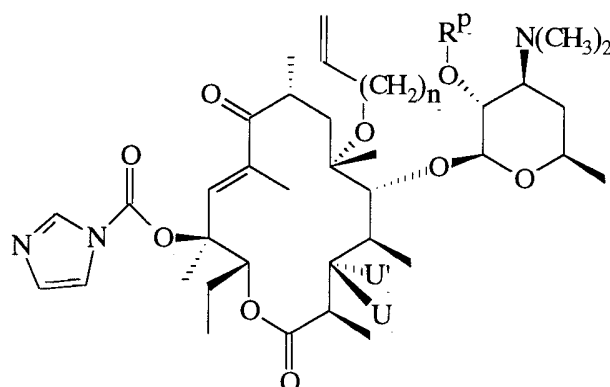
при условие, че сумата от $m+q$ не може да бъде 0, че сумата от $m+n+q+r$ е цяло число от 2 до 7, че когато А и В отсъстват, тогава m не може да бъде 0, че когато Е е $-CH=CH$, а А, В и D липсват, тогава m не може да бъде 0, и че В може да бъде $-N=CH-(CH_2)_q$ само когато А отсъства и m е 0,

характеризиращ се с това, че включва

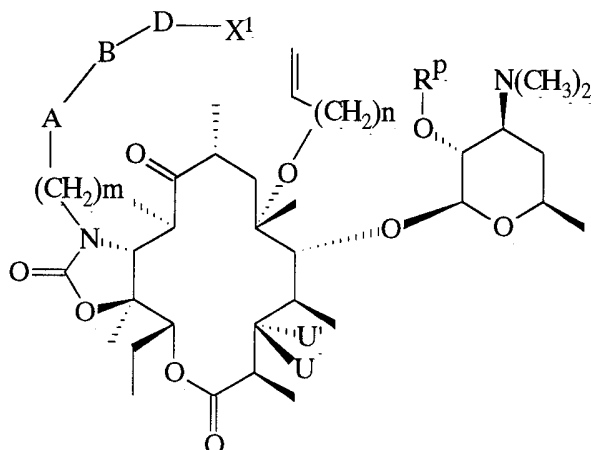
- а) взаимодействие на съединение с формула

11.05.00

83



където U е 4''-R^P-O-кладиноза, а U' е H, или U и U' заедно с въглеродния атом, с който са свързани, образуват карбонилна група, със съединение с формула H₂N-(CH₂)_m-A-B-D-X¹, където m, A, B са дефинирани по-горе, D е дефинирано по-горе, а X¹ е отцепваща се група, избрана от хлор, бром, йод, и трифлуорометансулфонат, при което се получава съединение с формула



; и

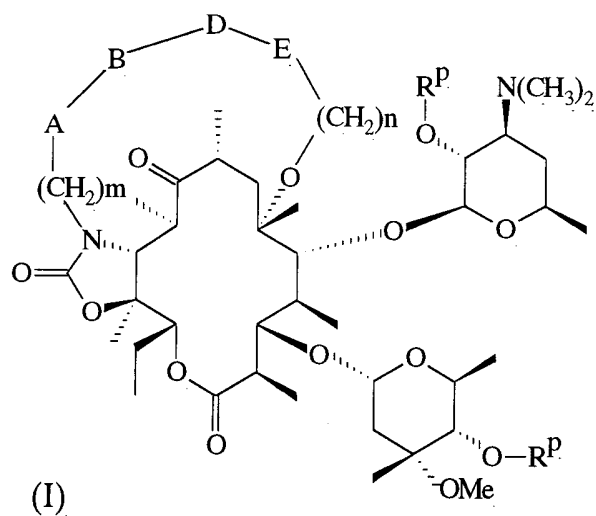
b) циклизация и евентуално редукция на съединението от етап а).

10. Методът съгласно претенция 9, характеризиращ се с това, че U е 4''-R^P-O-кладиноза, и продуктът е съединение с формула (I).

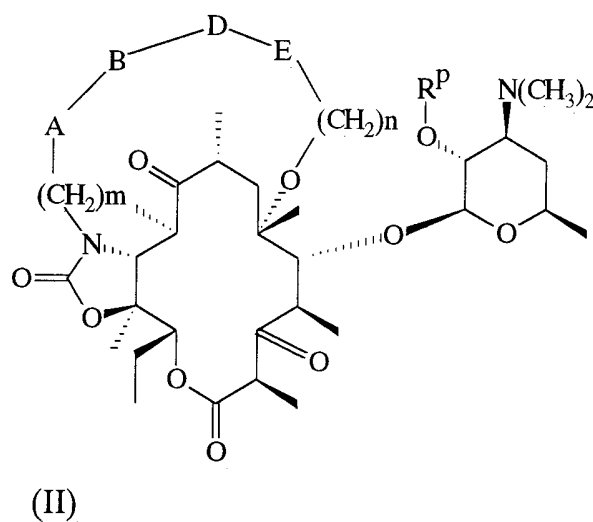
11. Методът съгласно претенция 9, характеризиращ се с това, че U и U' заедно с въглеродния атом, с който са свързани, образуват карбонилна група и продуктът е съединение с формула (II).

12. Методът съгласно претенция 11, характеризиращ се с това, че реактивът от етап а) е 2-((2-йодофенил)метокси)етиламино.

13. Метод за получаване на съединение, избрано от групата, състояща се от



и



в която

m е 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7;

n е 0, 1, 2, 3 или 4;

R^P е независимо водород или хидроксилна защитна група;

A отсъства или е избран от групата, състояща се от

1) $-O-$, и

2) $-N(R^1)-$, където R^1 е водород или C_{1-6} -алкил, евентуално заместен с арил или хетероарил;

B липсва или е избран от групата, състояща се от

1) $-(CH_2)_q-$, където q е 0, 1, 2, 3, 4, 5, или 6,

- 2) $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-$,
- 3) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_q-$
- 4) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^1-(\text{CH}_2)_q-$, където R^1 има значението, дадено

по-горе и

- 5) $-\text{N}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_q-$;
- 6) $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_q-$ и
- 7) $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_q-$;

D липсва или е избран от групата, състояща се от

- 1) алкенилен,
- 2) арилен,
- 3) заместен арилен,
- 4) хетероарилен,
- 5) заместен хетероарилен,
- 6) алкенилен-арилен,
- 7) арилен-арилен,
- 8) заместен арилен-арилен,,
- 9) хетероарилен-арилен,
- 10) заместен хетероарилен-арилен,
- 11) алкенилен-хетероарилен,
- 12) арилен-хетероарилен,
- 13) заместен арилен-хетероарилен,
- 14) хетероарилен-хетероарилен и
- 15) заместен хетероарилен-хетероарилен;

E липсва или е избран от групата, състояща се от

- 1) $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}$,
- 2) $-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-$, където r е 0, 1, 2, 3 или 4,
- 3) $-(\text{CH}_2)_r-\text{NR}^1-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$, където R^1 има значението,

дадено по-горе,

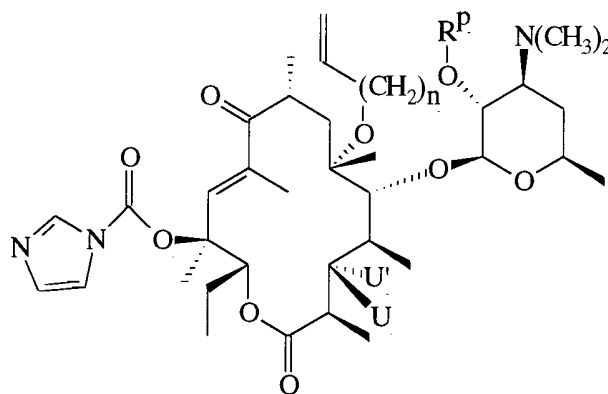
- 4) $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$,
- 5) $-(\text{CH}_2)_r-\text{N}(\text{R}^1)-$,

- 6) $-(CH_2)_r-O-C(O)-$,
- 7) $-(CH_2)_r-C(O)-N(R^1)-$, и
- 8) $-(CH_2)_r-N(R^1)-C(O)-$,

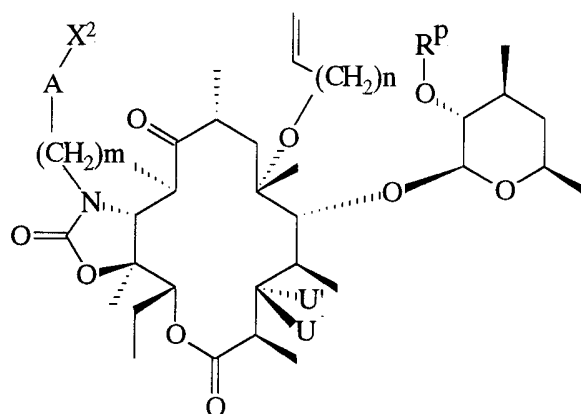
при условие, че сумата от $m+q$ не може да бъде 0, че сумата от $m+n+q+r$ е цяло число от 2 до 7, че когато A и B отсъстват, тогава m не може да бъде 0, че когато E е $-CH=CH-$, а A, B и D липсват, тогава m не може да бъде 0, и че B може да бъде $-N=CH-(CH_2)_q-$ само когато A отсъства и m е 0,

характеризиращ се с това, че включва

- a) Взаимодействие на съединение с формула,



в която U е 4''-RP-O-кладиноза, а U' е H или U и U' заедно с въглеродния атом с който са свързани образуват карбонилна група, с първо съединение с формула $H_2N-(CH_2)_m-A-X^2$, където m и A имат значенията, дадени по-горе, а X^2 е H, при което се получава междинно съединение с формула



87

б) взаимодействие на междинното съединение от етап а) с реактив с формула $B'-D-X^1$, в която X^1 е отцепваща се група, избрана от хлор, бром, йод и трифлуорометансулфонат, B' е B -прекурсорна група, а D има значението, дадено по-горе, при което се получава второ междинно съединение с формула



с) циклизация и евентуално редукция на съединението от етап b).

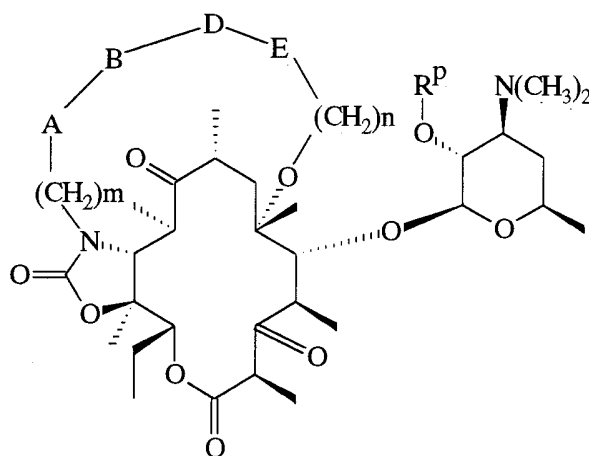
14. Методът съгласно претенция 13, характеризиращ се с това, че U е 4"-R^P-O-кладиноза, и продуктът е съединение с формула (I).

15. Методът съгласно претенция 14, характеризиращ се с това, че реактивът от етап а) с формула $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_m\text{-A-X}^2$ е избран от групата, състояща се от хидразин и етилендиамин.

16. Метод за получаване на съединение, избрано от групата, състояща се от



4



(II)

В която

m е 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7;

n е 0, 1, 2, 3 или 4;

R^P е независимо водород или хидроксилна защитна група;

A отсъства или е избран от групата, състояща се от

- 1) -O-, и
- 2) -N(R¹)-, където R¹ е водород или C₁-6-алкил, евентуално заместен с арил или хетероарил;

B липсва или е избран от групата, състояща се от

- 1) -(CH₂)_q-, където q е 0, 1, 2, 3, 4, 5, или 6,
- 2) -C(O)-(CH₂)_q-,
- 3) -C(O)-O-(CH₂)_q-,
- 4) -C(O)-NR¹-(CH₂)_q-, където R¹ има значението, дадено

по-горе и

- 5) -N=CH-(CH₂)_q;
- 6) -CH(OH)-(CH₂)_q- и
- 7) -CH(OH)-CH(OH)-(CH₂)_q;

D липсва или е избран от групата, състояща се от

- 1) алкенилен,
- 2) арилен,

- 3) заместен арилен,
- 4) хетероарилен,
- 5) заместен хетероарилен,
- 6) алкенилен-арилен,
- 7) арилен-арилен,
- 8) заместен арилен-арилен,,
- 9) хетероарилен-арилен,
- 10) заместен хетероарилен-арилен,
- 11) алкенилен-хетероарилен,
- 12) арилен-хетероарилен,
- 13) заместен арилен-хетероарилен,
- 14) хетероарилен-хетероарилен и
- 15) заместен хетероарилен-хетероарилен;

Е липсва или е избран от групата, състояща се от

- 1) $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$,
- 2) $-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-$, където r е 0, 1, 2, 3 или 4,
- 3) $-(\text{CH}_2)_r-\text{NR}^1-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$, където R^1 има значението,

гадено по-горе,

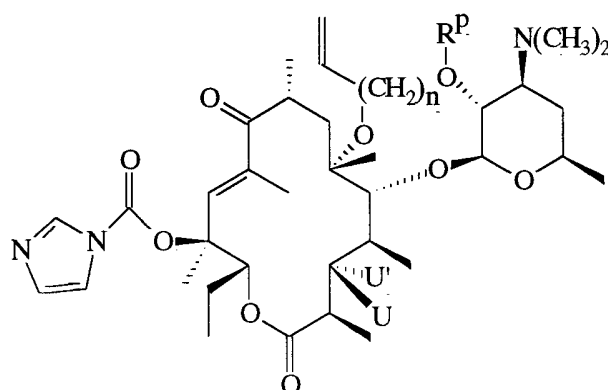
- 4) $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$,
- 5) $-(\text{CH}_2)_r-\text{N}(\text{R}^1)-$,
- 6) $-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$,
- 7) $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^1)-$, и
- 8) $-(\text{CH}_2)_r-\text{N}(\text{R}^1)-\text{C}(\text{O})-$,

при условие, че сумата от $m+q$ не може да бъде 0, че сумата от $m+n+q+r$ е цяло число от 2 до 7, че когато А и В отсъстват, тогава m не може да бъде 0, че когато Е е $-\text{CH}=\text{CH}-$, а А, В и D липсват, тогава m не може да бъде 0, и че В може да бъде $-\text{N}=\text{CH}-$ $(\text{CH}_2)_q-$ само когато А отсъства и m е 0,

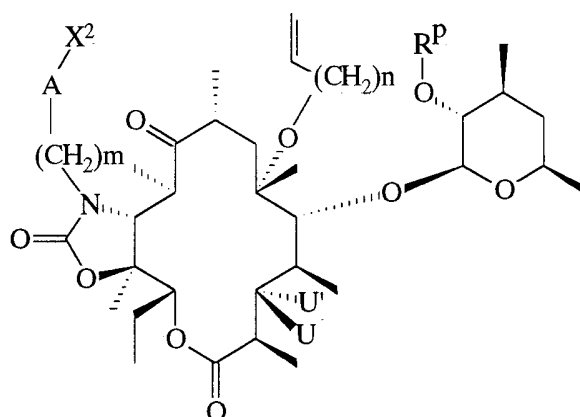
характеризиращ се с това, че включва

- а) взаимодействие на съединение с формула,

11.05.00

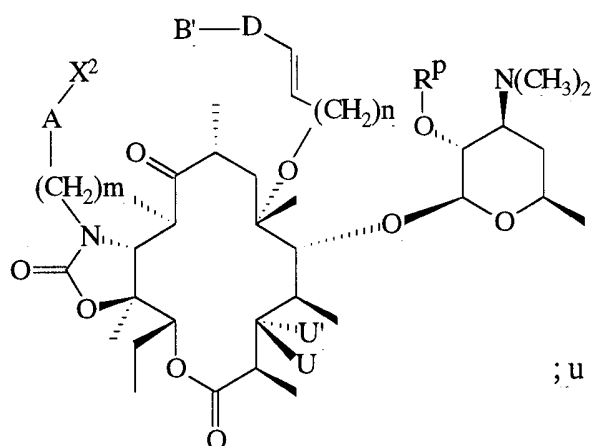


в която U е 4''- R^P -O-кладиноза, а U' е H или U и U' заедно с въглеродния атом с който са свързани образуват карбонилна група, с първо съединение с формула $H_2N-(CH_2)_m-A-X^2$, където m и A имат значенията, дадени по-горе, а X^2 е N -защитна група, при което се получава междинно съединение с формула



б) Взаимодействие на междинното съединение от етап а) с реактив с формула $B'-D-X^1$, в която X^1 е отцепваща се група, избрана от хлор, бром, йод и трифлуорометансулфонат, B' е B -прекурсорна група, а D има значението, дадено по-горе, при което се получава второ междинно съединение с формула

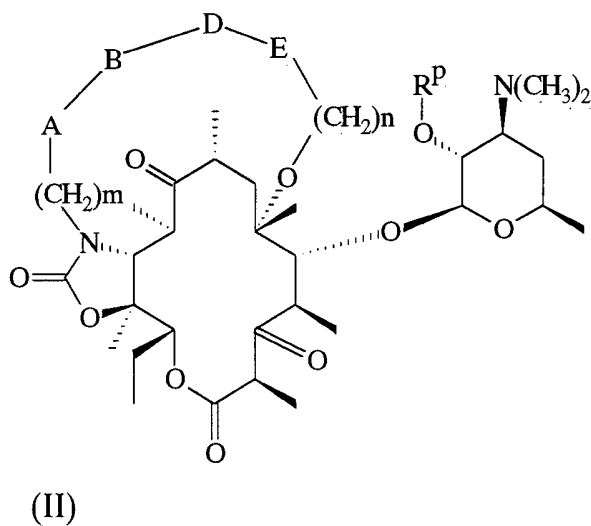
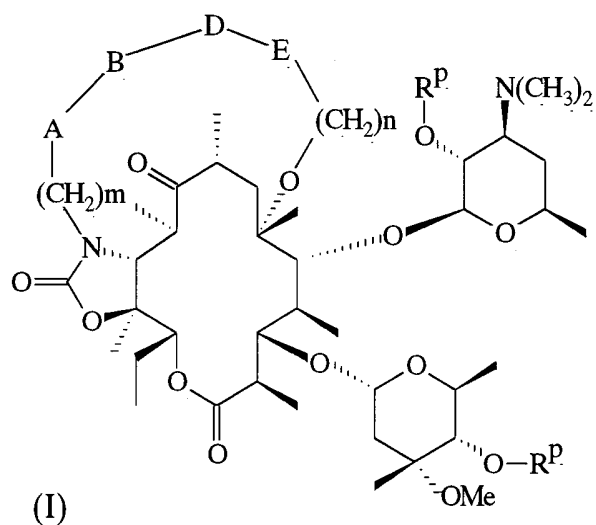
11.05.00



с) циклизация и евентуално редуция на съединението от етап b).

17. Методът съгласно претенция 16, характеризиращ се с това, че U е 4''-R^P-O-кладиноза, и продуктът е съединение с формула (I).

18. Метод за получаване на съединение, избрано от групата, състояща се от



11.05.00

92

В която

m е 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7;

n е 0, 1, 2, 3 или 4;

RP е независимо водород или хидроксилна защитна група;

A отсъства или е избран от групата, състояща се от

1) -O-, и

2) -N(R¹)-, където R¹ е водород или C₁-6-алкил, евентуално заместен с арил или хетероарил;

B липсва или е избран от групата, състояща се от

1) -(CH₂)_q-, където q е 0, 1, 2, 3, 4, 5, или 6,

2) -C(O)-(CH₂)_q-,

3) -C(O)-O-(CH₂)_q-,

4) -C(O)-NR¹-(CH₂)_q-, където R¹ има значението, дадено

по-горе и

5) -N=CH-(CH₂)_q-;

6) -CH(OH)-(CH₂)_q- и

7) -CH(OH)-CH(OH)-(CH₂)_q-;

D липсва или е избран от групата, състояща се от

1) алкенилен,

2) арилен,

3) заместен арилен,

4) хетероарилен,

5) заместен хетероарилен,

6) алкенилен-арилен,

7) арилен-арилен,

8) заместен арилен-арилен,,

9) хетероарилен-арилен,

10) заместен хетероарилен-арилен,

11) алкенилен-хетероарилен,

12) арилен-хетероарилен,

11.05.00

- 13) заместен арилен-хетероарилен,
- 14) хетероарилен-хетероарилен и
- 15) заместен хетероарилен-хетероарилен;

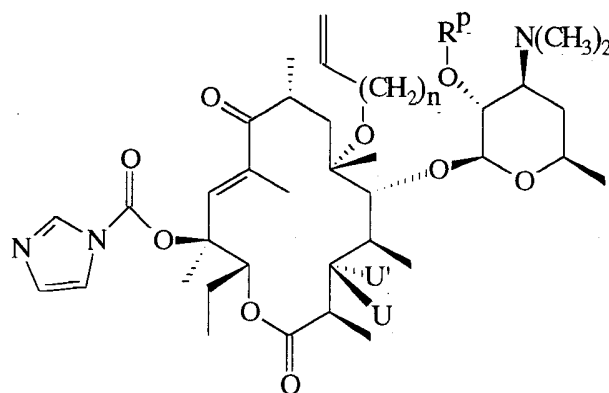
Е липсва или е избран от групата, състояща се от

- 1) $-(CH_2)_r-CH=CH-$,
- 2) $-(CH_2)_r-O-$, където r е 0, 1, 2, 3 или 4,
- 3) $-(CH_2)_r-NR^1-CH_2-CH(OH)-$, където R^1 има значението, дадено по-горе,

- 4) $-(CH_2)_r-C(O)-O-$,
- 5) $-(CH_2)_r-N(R^1)-$,
- 6) $-(CH_2)_r-O-C(O)-$,
- 7) $-(CH_2)_r-C(O)-N(R^1)-$, и
- 8) $-(CH_2)_r-N(R^1)-C(O)-$,

при условие, че сумата от $m+q$ не може да бъде 0, че сумата от $m+n+q+r$ е цяло число от 2 до 7, че когато А и В отсъстват, тогава m не може да бъде 0, че когато Е е $-CH=CH-$, а А, В и D липсват, тогава m не може да бъде 0, и че В може да бъде $-N=CH-(CH_2)_q-$ само когато А отсъства и m е 0, характеризиращ се с това, че включва

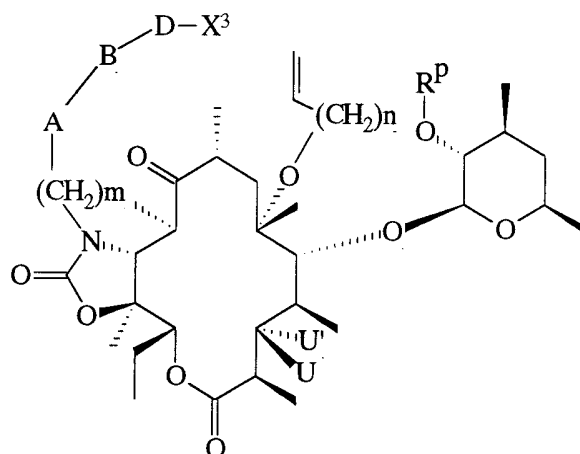
а) взаимодействие на съединение с формула,



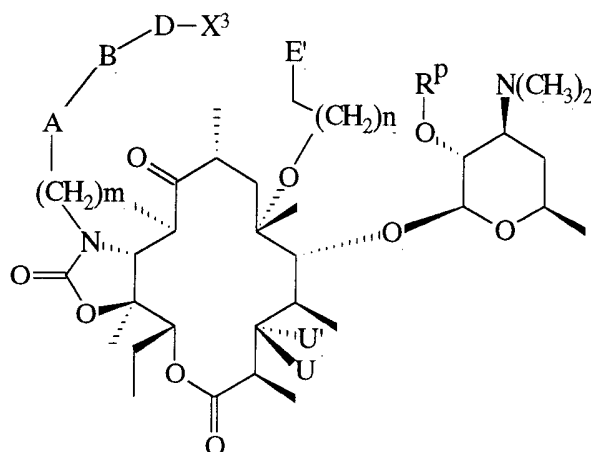
в която U е 4'- R^P -O-кладиноза, R^P е хидроксизащитна група, а U' е H, или U и U' заедно с въглеродния атом с който са свързани образуват карбонилна група,

11.05.00

с първо съединение с формула $H_2N-(CH_2)_m-A-B-D-X^3$, където m , A , B , D имат значенията, дадени по-горе, а X^3 е $-(CH_2)_r-Y$, където R е дефинирано по-горе, а Y може да бъде N -прекурсорна група, ацил-прекурсорна група, хидроксилна група или $-CH_2-I$, при което се получава първо междинно съединение с формулата



b) взаимодействие на първото междинно съединение от етап а) с реактиви, модифициращи двойната връзка, при което се получава второ междинно съединение с формулата



където E' е E -прекурсор, притежаващ реакционно способна група, избрана от групата, състояща се от $-CH(O)$, $-OH$, $-NH_2$, $-C(O)OH$ и епокси-пръстен; и

c) циклизация на съединението от етап b).

19. Методът съгласно претенция 18, характеризира се с това, че U е $4''-R^P-O$ -кладиноза и продуктът е съединение с формула (I).