



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2006143051/04, 02.05.2005

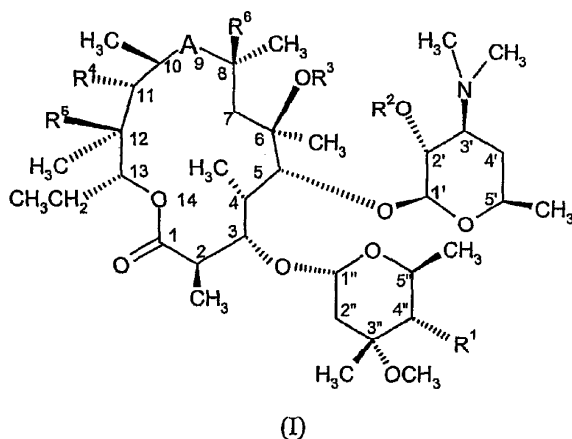
(30) Конвенционный приоритет:
06.05.2004 US 60/569,402
18.06.2004 US 60/581,118

(43) Дата публикации заявки: 20.06.2008 Бюл. № 17

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
06.12.2006(86) Заявка РСТ:
IB 2005/001186 (02.05.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/108412 (17.11.2005)Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Г.Б. Егоровой(71) Заявитель(и):
ГЛАКСОСМИТКЛАЙН ИНСТРАЖИВАЦКИ
ЦЕНТАР ЗАГРЕБ Д.О.О. (HR)(72) Автор(ы):
АЛИХОДЖИЧ Сулейман (HR),
МУТАК Степан (HR),
ПАВЛОВИЧ Дражен (HR),
ПАЛЕЙ Ивана (HR),
СТИМАЧ Владо (HR),
КАПИЧ Самра (HR),
ВИНТЕР Адриана (HR),
МАТАНОВИЧ СКУГОР Мая (HR)(54) СЛОЖНОЭФИРНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ МАКРОЛИДОВ, ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
МИКРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)



где A представляет двухвалентный радикал, выбранный из -C(O)-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -N(R⁷)-CH₂-, -CH₂-N(R⁷)-, -CH(NR⁸R⁹)- и -C(=NR¹⁰)-;

R¹ представляет -OC(O)(CH₂)_dXR¹¹;

R² представляет водород или защитную группу гидроксила;

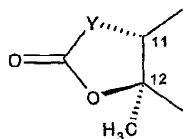
R³ представляет водород, C₁₋₄алкил или C₂₋₆алкенил, необязательно замещенный 9-10-

членным конденсированным бициклическим гетероарилом;

R^4 представляет гидрокси, C_{2-6} алкенилокси, необязательно замещенный 9-10-членным конденсированным бициклическим гетероарилом, или C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный C_{1-6} алкоксигруппой или $-O(CH_2)_eNR^7R^{12}$,

R^5 представляет гидрокси или

R^4 и R^5 , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют циклическую группу, имеющую следующую структуру:



где Y представляет двухвалентный радикал, выбранный из $-CH_2-$, $-CH(CN)-$, $-O-$, $-N(R^{13})-$ и $-CH(SR^{13})-$;

R^6 представляет водород или фтор;

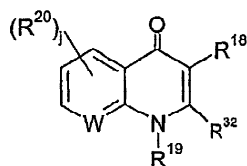
R^7 представляет водород или C_{1-6} алкил;

R^8 и R^9 , каждый независимо, представляют водород, C_{1-6} алкил, $-C(=NR^{10})NR^{14}R^{15}$ или $-C(O)R^{14}$, или

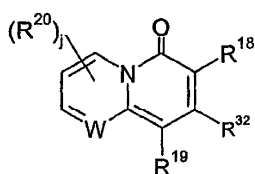
R^8 и R^9 вместе образуют $=CH(CR^{14}R^{15})_f$ арил, $=CH(CR^{14}R^{15})_f$ гетероцикл, $=CR^{14}R^{15}$ или $=C(R^{14})C(O)OR^{14}$, где алкильная, арильная и гетероциклическая группы необязательно замещены не более чем тремя группами, независимо выбранными из R^{16} ;

R^{10} представляет $-OR^{17}$, C_{1-6} алкил, $-(CH_2)_g$ арил, $-(CH_2)_g$ гетероцикл или $-(CH_2)_hO(CH_2)_iOR^7$, где каждая группа R^{10} необязательно замещена не более чем тремя группами, независимо выбранными из R^{16} ;

R^{11} представляет гетероциклическую группу, имеющую следующую структуру:



или



R^{12} представляет водород или C_{1-6} алкил;

R^{13} представляет водород или C_{1-4} алкил, замещенный группой, выбранной из необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 5- или 6-членного гетероарила и необязательно замещенного 9-10-членного конденсированного бициклического гетероарила;

R^{14} и R^{15} , каждый независимо, представляют водород или C_{1-6} алкил;

R^{16} представляет галоген, циано, нитро, трифторметил, азио, $-C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$, $-OC(O)R^{21}$, $-OC(O)OR^{21}$, $-NR^{22}C(O)R^{23}$, $-C(O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}R^{23}$, гидрокси, C_{1-6} алкил, $-S(O)_kC_{1-6}$ алкил, C_{1-6} алкокси, $-(CH_2)_m$ арил или $-(CH_2)_m$ гетероарил, где алкоксигруппа необязательно замещена не более чем тремя группами, независимо выбранными из $-NR^{14}R^{15}$, галогена и $-OR^{14}$, и арильная и гетероарильная группы необязательно замещены не более чем пятью группами, независимо выбранными из галогена, циано, нитро, трифторметила, азио, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{24}$, $-OC(O)OR^{24}$, $-NR^{25}C(O)R^{26}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{25}R^{26}$, гидрокси, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси;

R^{17} представляет водород, C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-6} алкенил или 5- или 6-членную гетероциклическую группу, где алкильная, циклоалкильная, алкенильная и гетероциклическая группы необязательно замещены не более чем тремя заместителями, независимо выбранными из необязательно замещенной 5- или 6-членной гетероциклической группы, необязательно замещенного 5- или 6-членного гетероарила, $-OR^{27}$, $-S(O)_nR^{27}$, $-NR^{27}R^{28}$, $-CONR^{27}R^{28}$, галогена и циано;

R^{18} представляет водород, $-C(O)OR^{29}$, $-C(O)NHR^{29}$, $-C(O)CH_2NO_2$ или $-C(O)CH_2SO_2R^7$;

R^{19} представляет водород; C_{1-4} алкил, необязательно замещенный гидроксидом, циано, NH_2 , $-NH(C_{1-4}алкил)$ или $-N(C_{1-4}алкил)_2$; C_{2-4} алкенил, необязательно замещенный гидроксидом, циано, NH_2 , $-NH(C_{1-4}алкил)$ или $-N(C_{1-4}алкил)_2$; C_{1-4} алкокси, C_{3-7} циклоалкил, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$ или $-N(C_{1-4}алкил)_2$; $(C_{1-4}алкил)OC(O)N(C_{1-4}алкил)$ или необязательно замещенный фенил или бензил;

R^{20} представляет галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} тиоалкил, C_{1-4} алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$ или $-N(C_{1-4}алкил)_2$;

R^{21} представляет водород, C_{1-10} алкил, $-(CH_2)_p$ арил или $-(CH_2)_p$ гетероарил;

R^{22} и R^{23} , каждый независимо, представляют водород, $-OR^{14}$, C_{1-6} алкил, $-(CH_2)_q$ арил или $-(CH_2)_q$ гетероцикл;

R^{24} представляет водород, C_{1-10} алкил, $-(CH_2)_r$ арил или $-(CH_2)_r$ гетероарил;

R^{25} и R^{26} , каждый независимо, представляют водород, $-OR^{14}$, C_{1-6} алкил, $-(CH_2)_s$ арил или $-(CH_2)_s$ гетероцикл;

R^{27} и R^{28} , каждый независимо, представляют водород, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкил;

R^{29} представляет водород или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный не более чем тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкокси, $-OC(O)C_{1-6}$ алкила и $-OC(O)OC_{1-6}$ алкила, $-(CH_2)_q$ гетероцикла, $-(CH_2)_q$ гетероарила, $-(CH_2)_q$ арила или $-(CH_2)_qC_{3-7}$ циклоалкила;

R^{30} представляет водород, C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил, необязательно замещенный фенил или бензил, ацетил или бензоил;

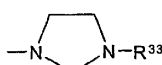
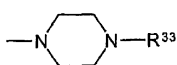
R^{31} представляет водород или R^{20} , или R^{31} и R^{19} связаны с образованием двухвалентного радикала $-O(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_t-$; $-NR^7(CH_2)_a-$, $-OCH_2NR^7-$, $-SCH_2NR^7-$, $-CH_2NR^7CH_2-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2SCH_2-$, $-(CH_2)_aNR^7-$;

R^{32} представляет водород, или R^{32} и R^{19} связаны с образованием двухвалентного радикала, выбранного из группы $-S(CH_2)_b-$, $-N(R^7)(CH_2)_b-$ и $-O(CH_2)_b-$;

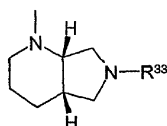
R^{33} представляет C_{1-8} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил;

X представляет $-U(CH_2)_V B(CH_2)_V D-$, $-U(CH_2)_V B-R^{33}-$, $-U(CH_2)_V B(CH_2)_V D(CH_2)_V E-$ или $U(CH_2)_V B(CH_2)_V D-R^{33}-$;

или X представляет группу, выбранную из:



и



U, B, D и E независимо представляют двухвалентные радикалы, выбранные из $-N(R^{30})-$, $-O-$, $-S(O)_Z-$, $-N(R^{30})C(O)-$, $-C(O)N(R^{30})-$ и $-N[C(O)R^{30}]-$;

W представляет $-C(R^{31})-$ или атом азота;

a означает 1 или 2

b означает целое число от 1 до 3;

d означает целое число от 1 до 5;

e означает целое число от 2 до 4;

f, g, h, m, p, q, r и s, каждое независимо, означают целые числа от 0 до 4;

i означает целое число от 1 до 6;

j, k и z, каждый независимо, представляют целые числа от 0 до 2;

t представляет 2 или 3;

v представляет целое число от 1 до 8,

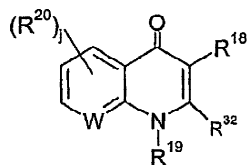
и его фармацевтически приемлемые производные.

2. Соединение по п.1, где A представляет -C(O)- или -N(R⁷)-CH₂-.

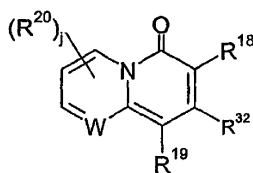
3. Соединение по п.1 или 2, где d означает 2.

4. Соединение по п.1, где v означает 2.

5. Соединение по п.1, где R¹¹ представляет гетероциклическую группу следующей формулы:



или



где гетероциклическая группа присоединена в положении 6 или 7 и j, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ и R³² имеют значения, указанные в п.1.

6. Соединение по п.5, где R¹⁹ представляет C₁₋₄алкил или C₃₋₇циклоалкил.

7. Соединение по п.5, где R³² представляет H.

8. Соединение по п.5, где R¹⁸ представляет -C(O)OR²⁹.

9. Соединение по п.1, где R³ представляет водород, R⁴ представляет гидроксигруппу и R⁵ представляет гидроксигруппу.

10. Соединение по п.1, где X представляет -U(CH₂)_vB(CH₂)_vD- или -U(CH₂)_vB-R³³-.

11. Соединение по п.10, где U представляет -O- и B представляет -O-.

12. Соединение по п.1, которое определено в любом из примеров 1-77, или его фармацевтически приемлемое производное.

13. Соединение по п.1, выбранное из следующих:

4"-О-(3-{4-[3-(3-этоксикарбонил-1-этил-4-оксо-1,4-дигидро-хинолин-6-ил)проп-2-инил]пиперазин-1-ил}пропионил)азитромицин,

4"-О-(3-{4-[3-(3-этоксикарбонил-1-этил-4-оксо-1,4-дигидро-хинолин-6-ил)пропил]пиперазин-1-ил}пропионил)азитромицин,

4"-О-(3-{4-[3-(3-этоксикарбонил-1-этил-4-оксо-1,4-дигидро-хинолин-6-ил)проп-2-инил]пиперазин-1-ил}пропионил)-6-О-метил-эритромицин А,

4"-О-(3-{4-[3-(3-этоксикарбонил-1-этил-4-оксо-1,4-дигидро-хинолин-6-ил)-проп-2-инил]пиперазин-1-ил}пропионил)-11-О-метил-азитромицин,

4"-О-(3-{4-[3-(3-этоксикарбонил-1-этил-4-оксо-1,4-дигидро-хинолин-6-ил)пропил]пиперазин-1-ил}пропионил)-11-О-метил-азитромицин,

4"-О-(3-{2-[2-(3-карбокси-7-хлор-1-циклопропил-4-оксо-1,4-дигидро-хинолин-6-иламино)этокси]этокси}пропионил)рокситромицин,

4"-О-(3-{2-[2-(3-карбокси-7-хлор-1-циклопропил-4-оксо-1,4-дигидро-хинолин-6-иламино)этокси]этокси}пропионил)-6-О-метил-эритромицин А,

4"-О-(3-{2-[2-(3-карбокси-7-хлор-1-циклопропил-4-оксо-1,4-дигидро-хинолин-6-иламино)этокси]этокси}пропионил)азитромицин,

4"-О-(3-{2-[2-(3-карбокси-7-хлор-1-циклопропил-4-оксо-1,4-дигидро-хинолин-6-иламино)этокси]этокси}пропионил)-11-О-метил-азитромицин,

4"-О-(3-{2-[2-(3-карбокси-1-циклопропил-4-оксо-1,4-дигидро-хинолин-6-иламино)этокси]этокси}пропионил)азитромицин,

[illegible]

RU 2006143051 A

RU 2006143051 A

2006143051

UR

2006143051

2006143051

2006143051

2006143051

2006143051

2006143051

2006143051

2006143051

2006143051

2006143051

2006143051

2006143051

2006143051

2006143051

2006143051

2006143051

2006143051

2006143051

2006143051

2006143051

2006143051

2006143051

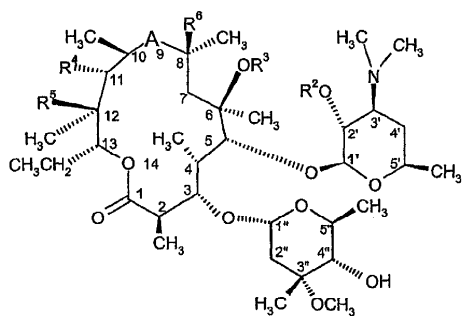
2006143051

2006143051

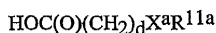
иламино)этоксизэтоксизэтиламино)пропионил]-6-О-метил эритромицин А,
 4"-О-(3-{2-[2-(3-карбокси-7-хлор-1-циклопропил-4-оксо-1,4-дигидро-хинолин-6-иламино)этоксизэтоксизпропионил]-6-О-метил-8а-аза-8а-гомозэритромицин А,
 4"-О-[3-(2-{2-[2-(3-карбокси-7-хлор-1-циклопропил-4-оксо-1,4-дигидро-хинолин-6-иламино)этоксизэтоксизэтиламино)пропионил]азитромицин,
 4"-О-[3-(2-{[2-(3-карбокси-7-хлор-1-циклопропил-4-оксо-1,4-дигидро-хинолин-6-иламино)этил]метиламино}этоксизпропионил]азитромицин,
 4"-О-(3-{2-[2-(3-карбокси-1-циклопропил-4-оксо-1,4-дигидро-хинолин-6-илокси)этоксизэтоксизпропионил]азитромицин,
 4"-О-(3-{2-[2-(3-карбокси-7-хлор-4-оксо-1,4-дигидро-хинолин-6-илокси)этоксизэтоксизпропионил]азитромицин,
 4"-О-(3-{2-[2-(3-карбокси-7-хлор-4-оксо-1,4-дигидро-хинолин-6-иламино)этоксизэтоксизпропионил]азитромицин,
 4"-О-{{6-({2-[(2-аминоэтил)(метил)амино]этил}тио)-1-этил-4-оксо-1,4-дигидро-3-хинолинкарбоновая кислота]пропионил}-6-О-метилэритромицин А,
 4"-О-{{6-({2-[(2-аминоэтил)(метил)амино]этил}тио)-1-этил-4-оксо-1,4-дигидро-3-хинолинкарбоновая кислота]пропионил}азитромицин,
 4"-О-{{6-({2-[(2-аминоэтил)окси]этил}окси)-1-этил-4-оксо-1,4-дигидро-3-хинолинкарбоновая кислота]пропионил}-6-О-метилэритромицин А,
 4"-О-{{6-({2-[(2-аминоэтил)окси]этил}окси)-1-этил-4-оксо-1,4-дигидро-3-хинолинкарбоновая кислота]пропионил}-О-(9Е)-метоксиметил оксимино эритромицин А,
 4"-О-{{6-({2-[(2-аминоэтил)окси]этил}окси)-1-этил-4-оксо-1,4-дигидро-3-хинолинкарбоновая кислота]пропионил}-О-(9Е)-гидроксимино эритромицин А,
 4"-О-{{1-этил-6-(3-{[2-аминоэтил]окси}пропил)-4-оксо-1,4-дигидро-3-хинолинкарбоновая кислота]пропионил}-О-(9Е)-гидроксимино эритромицин А,
 4"-О-{{1-этил-6-(3-{[2-(метиламино)этил]окси}пропил)-4-оксо-1,4-дигидро-3-хинолинкарбоновая кислота]пропионил}-О-(9Е)-гидроксимино эритромицин А и
 4"-О-{{6-({2-[(2-аминоэтил)окси]этил}окси)-1-этил-4-оксо-1,4-дигидро-3-хинолинкарбоновая кислота]пропионил}-6-О-метилэритромицин А
 или их фармацевтически приемлемые производные.

14. Способ получения соединения по п.1, включающий:

а) взаимодействие соединения формулы (II)

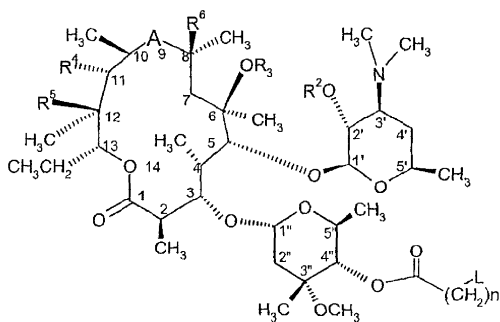


(II)



(III)

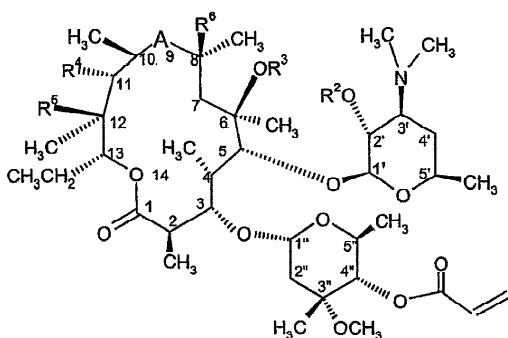
с подходящим активированным производным кислоты (III), где X^a и R^{11a} представляют X и R^{11} , значения которых определены в п.1, или группы, способные превращаться в X и R^{11} , с образованием соединения формулы (I), где d означает целое число от 1 до 5;
 б) взаимодействие соединения формулы (V)



(V)

с соединением формулы $X^a R^{11a}$ (IV), где R^{11a} представляет R^{11} , значения которого определены в п.1, или группу, способную превращаться в R^{11} , и X^a представляет $-U(CH_2)_V B-$ или группу, способную превращаться в $-U(CH_2)_V B-$, в которой U представляет $-N(R^{30})-$, и L представляет подходящую уходящую группу, с образованием соединения формулы (I), где U представляет $-N(R^{30})-$; или

с) взаимодействие соединения формулы (VII) с соединением формулы $X^a R^{11a}$ (IV),



(VII)

где R^{11a} представляет R^{11} , значения которого определены в п.1, или группу, способную превращаться в R^{11} , и X^a представляет $-U(CH_2)_V B-$ или группу, способную превращаться $-U(CH_2)_V B-$, в которой U представляет $-N(R^{30})-$, с образованием соединения формулы (I), где d равно 2 и U означает $-N(R^{30})-$, и затем, если необходимо, проведение с полученным соединением одной или нескольких следующих операций:

- i) удаление защитной группы R^2 ,
- ii) превращение $X^a R^{11a}$ в XR^{11} ,
- iii) превращение $B^a R^{11a}$ в BR^{11} ,
- iv) превращение полученного соединения формулы (I) в его фармацевтически приемлемое производное.

15. Соединение по п.1 для применения в терапии.

16. Применение соединения по любому из пп.1-13 для получения лекарственного средства для лечения или профилактики системных или местных микробных инфекций в организме человека или животного.

17. Применение соединения по любому из пп.1-13 для лечения или профилактики системных или местных микробных инфекций в организме человека или животного.

18. Способ лечения человека или животного для борьбы с микробной инфекцией, включающий введение в организм, нуждающийся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп.1-13.

19. Фармацевтическая композиция, включающая по меньшей мере одно соединение по любому из пп.1-13 в сочетании с фармацевтически приемлемым наполнителем, разбавителем и/или носителем.