



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2015120376, 28.10.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
29.10.2012 EP 12306350.5

(43) Дата публикации заявки: 20.12.2016 Бюл. № 35

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **29.05.2015**

(86) Заявка РСТ:
ЕР 2013/072526 (28.10.2013)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/067904 (08.05.2014)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, 000
"Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

МЮТАБИЛИ (FR)

(72) Автор(ы):

АТАМАНЮК Дмитро (FR),

ЖЕРЮ Венсен (FR),

МОРО Франсуа (FR),

ЭНРИОН Вивьен (FR),

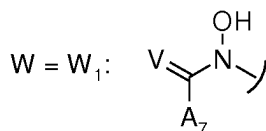
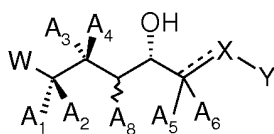
МОНБРЭН Жером (FR),

ЭРИО Этьенн (FR)

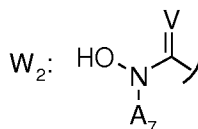
(54) **НОВЫЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ**

(57) Формула изобретения

1. Соединения общей формулы (I)



ИЛИ



(I)

В КОТОРЫХ

- A₁ и A₂, одинаковые или различные, представляют собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)фторалкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, (C₁-C₆)алкил-OR_a, (C₁-C₆)алкил-SR_a, (C₁-C₆)алкил-NR_aR_b, OR_a, SR_a, NR_aR_b или COR_a;

- A₃ представляет собой Н, ОН или образует карбонил с A₄;

- A_4 представляет собой Н, ОН или образует карбонил с A_3 ;

- A₅ представляет собой H, CR_aR_bOH, F, OH или образует двойную связь с X в случае,

когда X представляет собой CH;

- A₆ представляет собой H или F;

- X представляет собой CH₂, CHF, CF₂, CHOH, O, S, NR_a или простую связь, или X представляет собой CH в случае, когда A₅ образует с X двойную связь;

- Y представляет собой P(O)(OR_a)(OR_b) или P(O)(OR_a)(NR_aR_b);

- V представляет собой O или S;

- A₇ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)фторалкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил или (C₁-C₆)алкил-OR_a;

- A₈ представляет собой OH или H;

- R_a и R_b, одинаковые или различные, выбраны из группы, состоящей из H, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)фторалкила, (C₁-C₆)алкил-OH и (C₁-C₆)алкил-O-(C₁-C₆)алкила;

в виде чистых диастереоизомеров и смесей диастереоизомеров, а также циклические гемикетальные или циклические гемацетальные формы соединений, несущих карбонильные и гидроксильные группы,

и их соли присоединения кислот и оснований.

2. Соединения формулы (I) и их соли присоединения кислот и оснований по п. 1, в которых Y представляет собой P(O)(OH)₂.

3. Соединения формулы (I) и их соли присоединения кислот и оснований по п. 1, в которых X представляет собой CH₂, CHF, CF₂, CHOH или O.

4. Соединения формулы (I) и их соли присоединения кислот и оснований по п. 1, в которых W представляет собой W₁, определенный в п. 1.

5. Соединения формулы (I) и их соли присоединения кислот и оснований по п. 1, в которых A₁ и A₂ представляют собой H, или один из них представляет собой H и другой представляет собой (C₁-C₆)алкил, или один из них представляет собой H и другой представляет собой фтор(C₁-C₆)алкил, или один из них представляет собой H и другой представляет собой (C₁-C₆)алкил-OR_a, или один из них представляет собой H и другой представляет собой (C₁-C₆)алкил-SR_a, или один из них представляет собой H, и другой представляет собой COR_a, причем R_a имеет значения, определенные в п. 1, или один из них представляет собой H и другой представляет собой OH.

6. Соединения формулы (I) и их соли присоединения кислот и оснований по п. 1, в которых, когда A₃ образует карбонил с A₄, A₅ представляет собой OH или CR_aR_bOH, причем R_a и R_b имеют значения, определенные в п. 1, и когда A₃ не образует карбонил с A₄, A₅ представляет собой H или F.

7. Соединения формулы (I) и их соли присоединения кислот и оснований по п. 1, в которых A₇ представляет собой H или (C₁-C₆)алкил.

8. Соединения формулы (I) по п. 1, которые выбраны из:

6-(дигидрофосфата) D-альтритоногидроксамовой кислоты,

N-гидрокси-N-формиламино-1-дезоксид-рибитол-5-фосфата,

[6-(формилгидроксиамино)-(3R,4R,5S)-3,4,5-тригидроксигексил]фосфоновой кислоты,

[[6-(формилгидроксиамино)-(3R,4R,5S)-1,3,4,5-тетрагидроксигексил]фосфоновой кислоты,

[(2S,3S,4S)-5-(формилгидроксиамино)-2,3,4-тригидроксипентил]фосфоновой кислоты (1-(N-бензилокси-N-формиламино)-1,5-дидезокси-D-рибитол] 5-фосфоновой кислоты),

1-(N-бензилокси-N-формиламино)-1-дезоксид-5,6-дигидрокси-D-рибогекситол]-6-фосфоновой кислоты,

[(3R,4R,5S)-6-(формилгидроксиамино)-3,4,5,7-тетрагидроксигептил]фосфоново́й кислоты (диастереоизомеры DIA1 и DIA2),

[1-фтор-6-(формилгидроксиамино)-(3R,4R,5S)-3,4,5-тригидроксигексил]фосфоново́й кислоты,

(3R,4S,5R)-3,4,5-тригидрокси-6-(N-гидроксиформа́мидо)гексил]фосфоново́й кислоты,

(3R,4R,5R)-3,4,5-тригидрокси-6-(N-гидроксиформа́мидо)гексил]фосфоново́й кислоты,

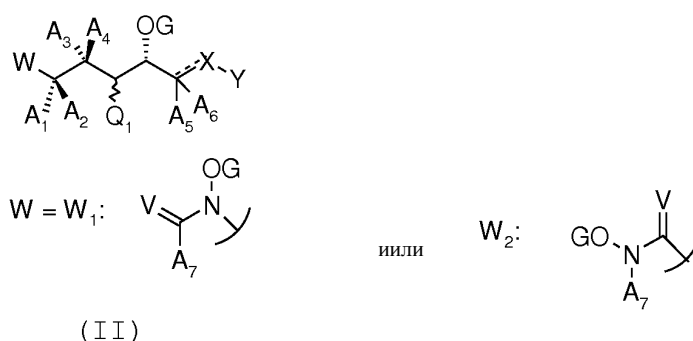
[1,1-дифтор-6-(формилгидроксиамино)-(3R,4R,5S)-3,4,5-тригидроксигексил]фосфоново́й кислоты,

[1-(N-гидрокси-N-форма́мино)-1,6-дидезокси-D-алло/L-тало-гекситол)] 6-фосфоново́й кислоты,

1-(N-бензилокси-N-форма́мино)-1-дезокси-D-рибо-5-(E)-гексенитол 6-фосфоново́й кислоты

и их солей присоединения кислот и оснований, в частности их солей натрия.

9. Способ получения соединений формулы (I) по п. 1, включающий стадию предоставления соединений формулы (II)



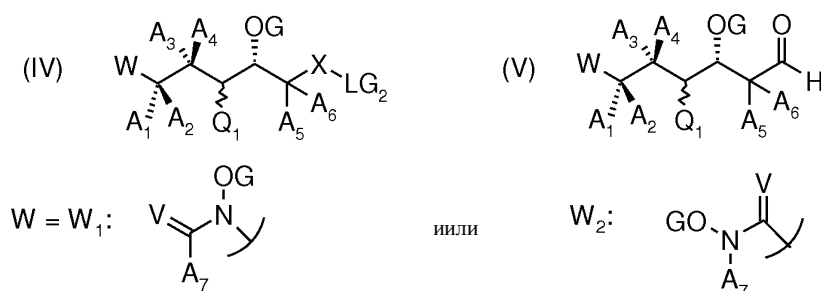
в которых X, Y, V, A₁, A₂, A₃, A₄, A₅, A₆, A₇, W₁ и W₂ имеют значения, определенные в п. 1, при необходимости все из данных групп необязательно защищены одной или несколькими одинаковыми или различными группами PG, G представляет собой H или PG, причем PG представляет собой подходящую защитную группу, Q₁ представляет собой H или OG,

для одной или более из следующих реакций, проводимых в подходящем порядке, обеспечивая требуемые превращения в W, и/или X, и/или Y, и/или A₁, и/или A₂, и/или A₃, и/или A₄, и/или A₅, и/или A₆, и/или A₇, и/или G, определенных выше:

защита реакционноспособных функций,
 деблокирование защищенных функций,
 галогенирование,
 метатезис,
 эпексидирование,
 раскрытие эпексидного цикла,
 дегалогенирование,
 деалкилирование,
 алкилирование,
 окисление,
 реакция Виттига по карбонильным группам,
 реакция Мицунобу,
 реакция дигидроксилирования углерод-углеродной двойной связи,
 восстановление нитро, эфиров, циано, карбониллов, тиоэфиров, двойных и тройных связей, гидроксиды,
 дезоксигенирование,

реакции, катализируемые переходными металлами,
 этерификация,
 ацилирование,
 сульфонилирование/введение сульфонильных групп,
 сапонификация/гидролиз эфирных связей,
 галогеновый обмен,
 нуклеофильное замещение амином, тиолом или спиртом,
 восстановительное аминирование,
 фосфорилирование,
 сульфатирование,
 фосфитилирование, реакция Арбузова, реакция Михаэлиса-Беккера,
 фосфонилирование, (фтор)метилфосфонилирование,
 амидирование,
 фосфоамидирование,
 образование оксима за счет добавления гидроксилamina к кетогруппе или через
 нитроглицальное восстановление,
 введение групп R_a , R_b в группы A_1 , A_2 , A_5 , A_7 , X или Y ;
 деблокирование G до водорода, когда G представляет собой PG ;
 разделение диастереоизомеров;
 солеобразование.

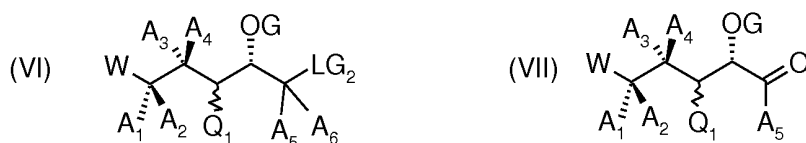
10. Способ получения соединений формулы (I) по п. 1, включающий стадию взаимодействия соединений формулы (IV) или (V) или их солей:

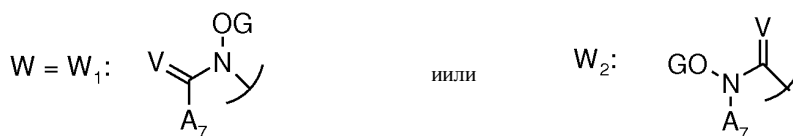


в которых A_1 , A_2 , A_3 , A_4 , A_5 , A_6 , A_7 , V , W_1 и W_2 имеют значения, определенные в п. 1, и при необходимости необязательно защищены одной или несколькими одинаковыми или различными защитными группами PG , G представляет собой H или PG , PG представляет собой подходящую защитную группу, X представляет собой CH_2 , CHF или CF_2 , и LG_2 представляет собой подходящую уходящую группу,

с $P(OR_a)_3$, $HP(O)(OR_a)(NR_aR_b)$ или $HP(O)(OR_a)(OR_b)$, причем R_a и R_b имеют значения, определенные в п. 1, необязательно в присутствии подходящего основания и/или катализатора, с последующей при необходимости одной или более реакциями, включающими реакции, перечисленные в п. 9 в контексте превращения соединений формулы (II) в соединения формулы (I).

11. Способ получения соединений формулы (I) по п. 1, включающий стадию взаимодействия соединений формулы (VI) или (VII) или их солей:

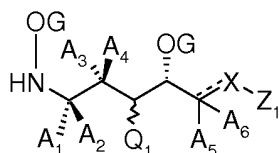




в которых Y, X, A₁, A₂, A₃, A₄, A₆, A₇, V, W₁ и W₂ имеют значения, определенные в п. 1, и при необходимости необязательно защищены одной или несколькими одинаковыми или различными защитными группами PG, G представляет собой H или PG, PG представляет собой подходящую защитную группу, и LG₂ представляет собой подходящую уходящую группу,

с Y-XH, с P(OR_a)₃, HP(O)(OR_a)(NR_aR_b), HP(O)(OR_a)(OR_b) или [P(O)(OR_a)(OR_b)]₂CH₂, причем R_a и R_b имеют значения, определенные в п. 1, необязательно в присутствии подходящего основания и/или катализатора, с последующей при необходимости одной или более реакциями, включающими реакции, перечисленные в п. 9 в контексте превращения соединений формулы (II) в соединения формулы (I).

12. Способ получения соединений формулы (I) по п. 1, включающий стадию взаимодействия соединений формулы (VIII) или их солей:

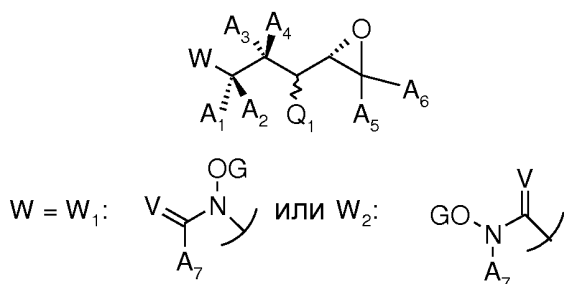


(VIII)

в которых X, Y, A₁, A₂, A₃, A₄, A₅, A₆, A₇ и V имеют значения, определенные в п. 1, Z₁ определено как Y или G, G представляет собой H или PG, и при необходимости необязательно защищены одной или несколькими одинаковыми или различными защитными группами PG, PG представляет собой подходящую защитную группу,

с A₇-C(V)LG₃ путем сочетания, причем LG₃ представляет собой подходящую уходящую группу, с последующей при необходимости одной или более реакциями, включающими реакции, перечисленные в п. 9 в контексте превращения соединений формулы (II) в соединения формулы (I).

13. Способ получения соединений формулы (I) по п. 1, включающий стадию взаимодействия соединений формулы (XIII) или их солей:

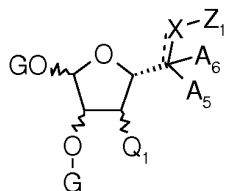


(XIII)

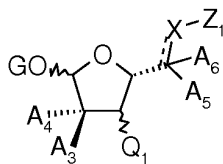
в которых X, Y, A₁, A₂, A₃, A₄, A₅, A₆, A₇, V, W₁ и W₂ имеют значения, определенные в п. 1, и при необходимости необязательно защищены одной или несколькими одинаковыми или различными защитными группами PG, G представляет собой H или PG, PG представляет собой подходящую защитную группу,

с Y-XH или P(OR_a)₃, причем R_a имеет значения, определенные в п. 1, с последующей при необходимости одной или более реакциями, включающими реакции, перечисленные в п. 9 в контексте превращения соединений формулы (II) в соединения формулы (I).

14. Способ получения соединений формулы (I) по п. 1, включающий стадию взаимодействия соединений формулы (XV) или (XVI)



(XV)



(XVI)

в которых A_3 , A_4 , A_5 , A_6 и X имеют значения, определенные в п. 1, и при необходимости все из них необязательно защищены одной или несколькими одинаковыми или различными защитными группами PG, Z_1 представляет собой G или Y, определенные в п. 1, G представляет собой H или PG, и PG представляет собой подходящую защитную группу,

с NH_2-OG , в присутствии подходящего восстанавливающего агента и необязательно в присутствии подходящего основания и/или катализатора, причем G определен выше, с последующим ацилированием $A_7-C(V)LG_3$, причем A_7 и V имеют значения, определенные в п. 1, и LG_3 имеет значения, определенные в п. 12, с последующей при необходимости одной или более реакциями, включающими реакции, перечисленные в п. 9 в контексте превращения соединений формулы (II) в соединения формулы (I).

15. Соединения общей формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот и оснований по п. 1, предназначенные для применения в качестве лекарственных средств.

16. Соединения общей формулы (I) и фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот и оснований по любому из пп. 2-7, предназначенные для применения в качестве лекарственных средств.

17. Соединения общей формулы (I) и фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот и оснований по п. 8, предназначенные для применения в качестве лекарственных средств.

18. Соединения общей формулы (I) и фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот и оснований по любому из пп. 1-8 и 15, предназначенные для применения в качестве лекарственных средств для предотвращения и/или терапевтического лечения заражений грамотрицательными бактериями у людей или животных.

19. Соединения общей формулы (I) и фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот и оснований по любому из пп. 1-8 и 15, предназначенные для применения в качестве лекарственных средств в сочетании с антибактериальным, антивирулентным агентом, лекарственным средством, укрепляющим врожденный иммунитет хозяина, или комбинацией любых из них.

20. Соединения общей формулы (I) и фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот и оснований по любому из пп. 1-8 и 15, предназначенные для применения в качестве лекарственных средств в сочетании с макролидами, стрептограминами, плевомутилинами, ингибиторами Fabi, рифамицинами, липопептидами, GM-CSF или комбинацией любых из них.

21. Фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного ингредиента соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты или основания по любому из пп. 1-8 и 15-20.

22. Смесь или фармацевтический комплекс, содержащий в качестве активных ингредиентов соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль

присоединения кислоты или основания по любому из пп. 1-8, и антибактериальный, антивирулентный агент, лекарственное средство, укрепляющее врожденный иммунитет хозяина, или комбинацию любых из них.

23. Смесь или фармацевтический комплекс, содержащий в качестве активных ингредиентов соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты или основания по любому из пп. 1-8 и макролид, стрептограмин, плевомутили, ингибитор Fabi, рифамицин, липопептид, GM-CSF или комбинацию любых из них.

RU 2015120376 A

RU 2015120376 A