



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2005133660/04, 01.04.2004

(30) Конвенционный приоритет:
02.04.2003 US 60/459,726

(43) Дата публикации заявки: 10.06.2006 Бюл. № 16

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: **02.11.2005**

(86) Заявка РСТ:
ЕР 2004/003478 (01.04.2004)

(87) Публикация РСТ:
WO 2004/087133 (14.10.2004)

Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов. И.А.
Веселицкой, рег. № 11

(71) Заявитель(и):
НОВАРТИС АГ (CH)

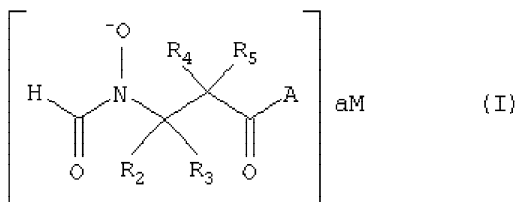
(72) Автор(ы):
СЛЕЙД Джоэл (US),
МЮЛЛЕР Мартин (CH),
ЛЮ Сюй (US),
БАЙВА Джоджиндер Сингх (US)

(74) Патентный поверенный:
Веселицкая Ирина Александровна

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ N-ФОРМИЛГИДРОКСИЛАМИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(57) Формула изобретения

1. Кристаллическая соль формулы (I)

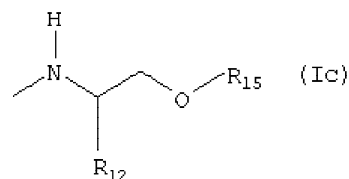
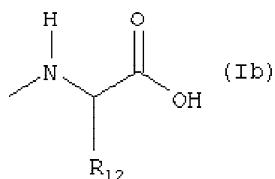
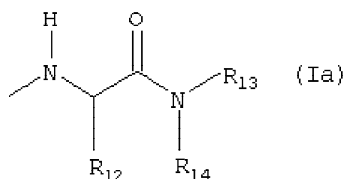


где М обозначает одно- или двухвалентный металл;

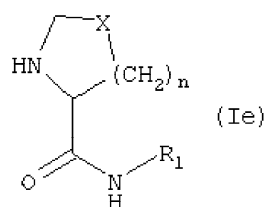
а обозначает $1/2$ или 1 ;

каждый из R₂, R₃, R₄ и R₅, независимо, обозначают водород или алифатическую группу, или (R₂ или R₃) и (R₄ или R₅), вместе, образуют C₄-C₇циклоалкил;

A обозначает одну из формул (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Ie)



—NR₁₃R₁₄ (Id)



где R₁₂ обозначает боковую цепь природной или синтетической α-аминокислоты;
R₁₃ и R₁₄, независимо, обозначают водород, или необязательно замещенный C₁-C₈алкил, циклоалкил, арил, арил(C₁-C₆алкил), гетероциклическую группу или гетероцикл(C₁-C₆алкил);

R₁₅ обозначает водород, C₁-C₆алкильную или ацильную группу;

X обозначает -CH₂-, -S-, -CH(OH)-, -CH(OR)-, -CH(SH)-, -CH(SR)-, -CF₂-, -C=N(OR)- или -CH(F)-, где R обозначает алкил;

R₁ обозначает арил или гетероарил; и

n обозначает 0-3, при условии что, если n обозначает 0, X обозначает -CH₂-.

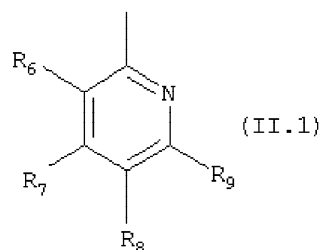
2. Кристаллическая соль согласно п.1, где A обозначает формулу (Ie).

3. Кристаллическая соль согласно п.3, где a обозначает ¹/₂; и M обозначает Ca, Zn или Mg.

4. Кристаллическая соль согласно п.2 или 3,

где A обозначает формулу (Ie); и

R₁ обозначает гетероарил формулы (II.1)



где R₆, R₇ и R₉ обозначают водород; и

R₈ обозначает метил или трифторметил; или

R₆, R₇ и R₈ обозначают водород; и

R₉ обозначает фтор; или

R₆, R₈ и R₉ обозначают водород; и

R₇ обозначает этил или метокси-; или

R₇, R₈ и R₉ обозначают водород; и

R₆ обозначает гидроксид-; или

R₇ и R₈ обозначают водород; и

R₆ обозначает метокси-; и

R₉ обозначает метил.

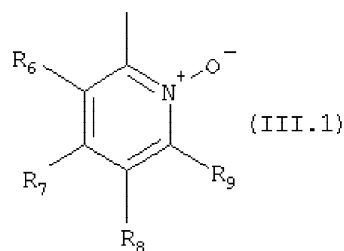
5. Кристаллическая соль согласно п.4, где

R₆, R₈ и R₉ обозначают водород; и

R₇ обозначает этил.

6. Кристаллическая соль согласно п.2 или 3, где A обозначает формулу (Ie); и

R₁ обозначает формулу (III.1)



где R₆, R₇ и R₉ обозначают водород; и

R₈ обозначает фтор или трифторметил; или

R₆, R₈ и R₉ обозначают водород; и

R₇ обозначает этил.

7. Кристаллическая соль согласно п.6, где

R₆, R₇ и R₉ обозначают водород; и

R₈ обозначает фтор.

8. Кристаллическая соль согласно п.7, где

a обозначает 1/2; и

M обозначает Ca, Zn или Mg.

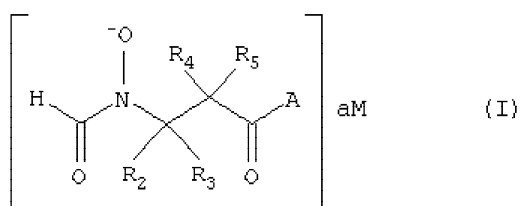
9. Кристаллическая соль по п.1, содержащая, по крайней мере, 2% воды.

10. Кристаллическая соль согласно п.1, содержащая приблизительно от 8 до 9% воды.

11. Кристаллическая соль по п.1, где порошковая рентгенограмма содержит кристаллические пики с 2-θ углами (Cu-K_α излучение), по крайней мере, в пяти из следующих положений: 6,8±0,1, 13,7±0,1, 12,2±0,1, 14,5±0,1, 15,2±0,1, 18,1±0,1, 20,6±0,1, 22,0±0,1, 22,4±0,1, 24,5±0,1 и 30,9±0,1.

12. Гидратированная кристаллическая магниевая соль (5-фтор-1-оксипиридин-2-ил)амида 1-{2-R-[(формилгидроксиамино)метил]гексаноил}пирролидин-2-S-карбоновой кислоты.

13. Способ получения кристаллической соли формулы (I)

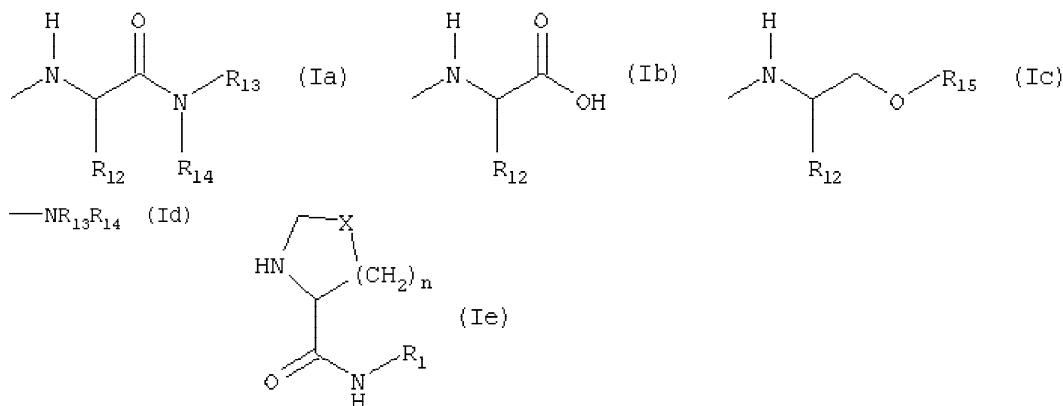


где M обозначает одно- или двухвалентный металл;

a обозначает 1/2 или 1;

каждый из R₂, R₃, R₄ и R₅, независимо, обозначают водород или алифатическую группу, или (R₂ или R₃) и (R₄ или R₅), вместе, образуют C₄-C₇циклоалкил;

A обозначает одну из формул (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Ie)



где R₁₂ обозначает боковую цепь природной или синтетической α-аминокислоты;

R₁₃ и R₁₄, независимо, обозначают водород, или необязательно замещенный C₁-C₈алкил, циклоалкил, арил, арил(C₁-C₆алкил), гетероциклическую группу или гетероциклил(C₁-C₆алкил);

R₁₅ обозначает водород, C₁-C₆алкильную или ацильную группу;

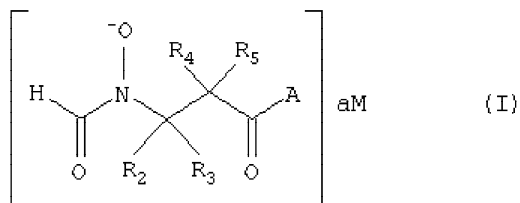
X обозначает -CH₂-, -S-, -CH(OH)-, -CH(OR)-, -CH(SH)-, -CH(SR)-, -CF₂-, -C=N(OR)- или -CH(F)-, где R обозначает алкил;

R₁ обозначает арил или гетероарил; и

n обозначает 0-3, при условии что, если n обозначает 0, X обозначает -CH₂-, включающий растворение аморфной, несолевой формы соединения формулы (I) в приемлемом растворителе, взаимодействие растворенного соединения с основанием и солью металла в условиях, соответствующих образованию желаемой кристаллической

соли формулы (I).

14. Способ лечения и/или профилактики инфекционного расстройства у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества кристаллической соли формулы (I)

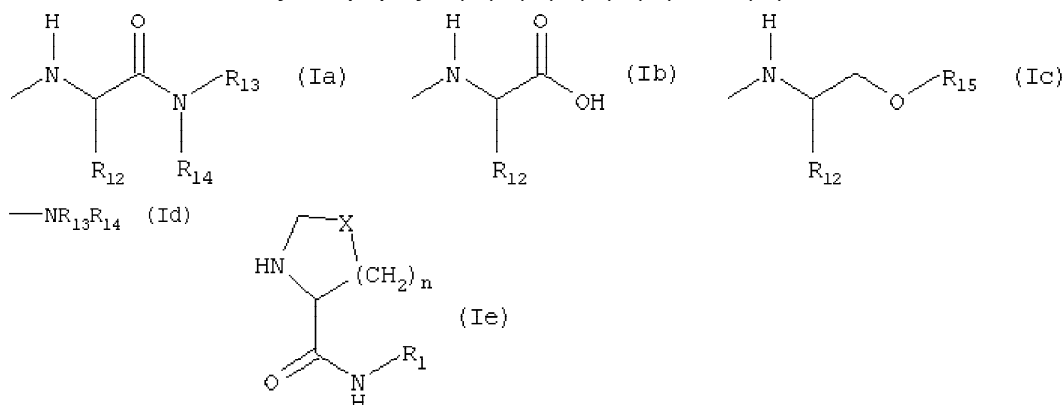


где M обозначает одно- или двухвалентный металл;

a обозначает $1/2$ или 1;

каждый из R_2 , R_3 , R_4 и R_5 , независимо, обозначают водород или алифатическую группу, или (R_2 или R_3) и (R_4 или R_5), вместе, образуют C_4 - C_7 циклоалкил;

A обозначает одну из формул (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Ie)



где R_{12} обозначает боковую цепь природной или синтетической α -аминокислоты;

R_{13} и R_{14} , независимо, обозначают водород, или необязательно замещенный C_1 - C_8 алкил, циклоалкил, арил, арил(C_1 - C_6 алкил), гетероциклическую группу или гетероциклил(C_1 - C_6 алкил);

R_{15} обозначает водород, C_1 - C_6 алкильную или ацильную группу;

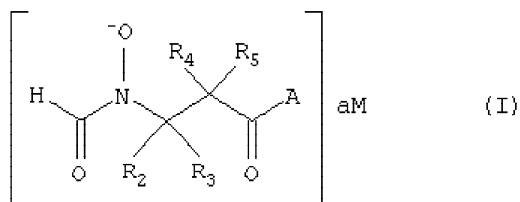
X обозначает $-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OR})-$, $-\text{CH}(\text{SH})-$, $-\text{CH}(\text{SR})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{C}=\text{N}(\text{OR})-$ или $-\text{CH}(\text{F})-$, где R обозначает алкил;

R_1 обозначает арил или гетероарил; и

n обозначает 0-3, при условии что, если n обозначает 0, X обозначает $-\text{CH}_2-$, или его пролекарство.

15. Способ согласно п.14, включающий совместное введение терапевтически эффективного количества кристаллической соли формулы (I) или его пролекарств, и второго терапевтического агента.

16. Фармацевтическая композиция, включающая кристаллическую соль формулы (I)

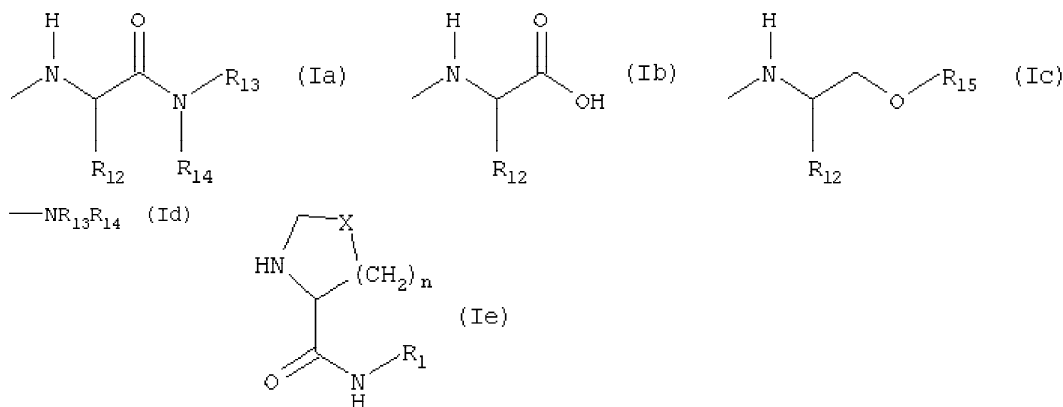


где M обозначает одно- или двухвалентный металл;

a обозначает $1/2$ или 1;

каждый из R_2 , R_3 , R_4 и R_5 , независимо, обозначают водород или алифатическую группу, или (R_2 или R_3) и (R_4 или R_5), вместе, образуют C_4 - C_7 циклоалкил;

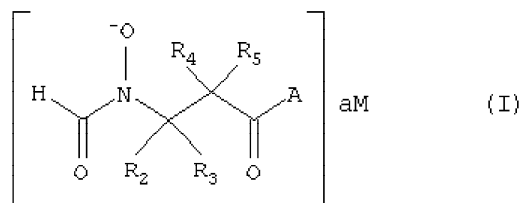
A обозначает одну из формул (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Ie)



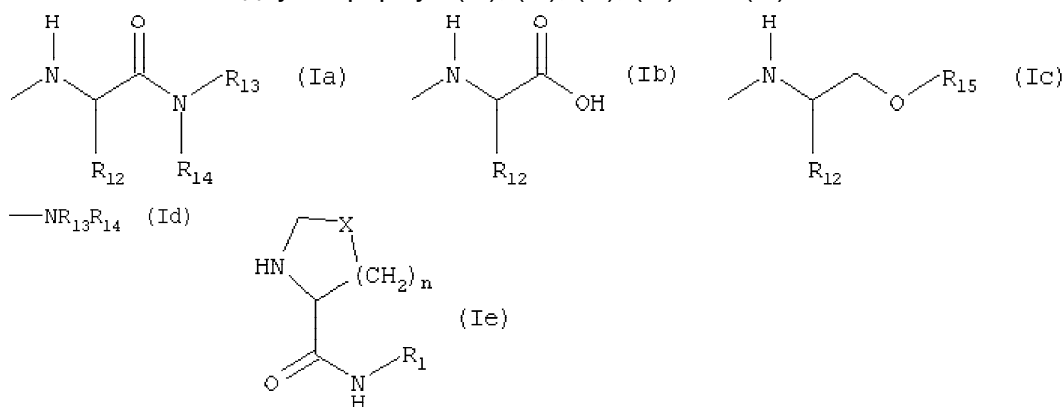
где R_{12} обозначает боковую цепь природной или синтетической α -аминокислоты;
 R_{13} и R_{14} , независимо, обозначают водород, или необязательно замещенный C_1 - C_8 алкил, циклоалкил, арил, арил(C_1 - C_6 алкил), гетероциклическую группу или гетероциклил(C_1 - C_6 алкил);
 R_{15} обозначает водород, C_1 - C_6 алкильную или ацильную группу;
 X обозначает $-CH_2-$, $-S-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OR)-$, $-CH(SH)-$, $-CH(SR)-$, $-CF_2-$, $-C=N(OR)-$ или $-CH(F)-$, где R обозначает алкил;
 R_1 обозначает арил или гетероарил; и
 n обозначает 0-3, при условии что, если n обозначает 0, X обозначает $-CH_2-$, или его пролекарство, в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

17. Композиция согласно п.16, включающая дополнительно второй терапевтический агент.

18. Применение кристаллической соли формулы (I)



где M обозначает одно- или двухвалентный металл;
 a обозначает $1/2$ или 1;
каждый из R_2 , R_3 , R_4 и R_5 , независимо, обозначают водород или алифатическую группу, или (R_2 или R_3) и (R_4 или R_5), вместе, образуют C_4 - C_7 циклоалкил;
 A обозначает одну из формул (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Ie)



где R_{12} обозначает боковую цепь природной или синтетической α -аминокислоты;
 R_{13} и R_{14} , независимо, обозначают водород, или необязательно замещенный C_1 - C_8 алкил, циклоалкил, арил, арил(C_1 - C_6 алкил), гетероциклическую группу или гетероциклил(C_1 - C_6 алкил);
 R_{15} обозначает водород, C_1 - C_6 алкильную или ацильную группу;
 X обозначает $-CH_2-$, $-S-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OR)-$, $-CH(SH)-$, $-CH(SR)-$, $-CF_2-$, $-C=N(OR)-$

или -CH(F)-, где R обозначает алкил;

R₁ обозначает арил или гетероарил; и

n обозначает 0-3, при условии что, если n обозначает 0, X обозначает -CH₂-, его пролекарство, необязательно вместе со вторым терапевтическим агентом, в проведении медикаментозного способа лечения и/или профилактики инфекционного расстройства.

RU 2 0 0 5 1 3 3 6 6 0 A

RU 2 0 0 5 1 3 3 6 6 0 A