

Цей винахід стосується нових 13-членних азалідів, що корисні в якості антибактеріальних і антипротозойних агентів для ссавців, включаючи людину, а також для риб і птахів. Цей винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять нові сполуки і способів лікування бактеріальних і протозойних інфекцій у ссавців, риб і птахів, шляхом призначення нових сполук ссавцям, риbam і птахам, що потребують такого лікування.

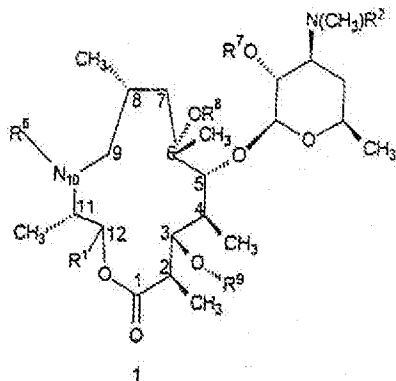
Відоме використання макролідних антибіотиків при лікуванні широкого спектру антибактеріальних інфекцій і протозойних інфекцій у ссавців, риб і птахів. Такими антибіотиками є різноманітні похідні еритроміцину А, такі як азитроміцин. Азитроміцин одержується з комерційних джерел і описується патентах Сполучених Штатів 4474768 і 4517359, обидва включені сюди в якості посилання у всій своїй повноті.

Крім того, макроліди описані в заявці на патент США №60/063676, подана 20 жовтня 1997 (Yong-Jin Wu), заявці на патент США №60/063161, подана 29 жовтня 1997 (Yong-Jin Wu), заявці на патент США №60/054866, подана 6 серпня 1997 (Hiroko Masamune, Yong-Jin Wu, Takushi Kaneko і Paul R. McGuirk), заявці на патент США №60/049980, подана 11 червня 1997 (Brian S. Bronk, Michael A. Letavic, Takushi Kaneko і Bingwei V. Yang), міжнародній заявці №PCT/IB98/00839, подана 29 травня 1998 (Brian S. Bronk, Hengmiao Cheng, E.A. Glazer, Michael A. Letavic, Takushi Kaneko і Bingwei V. Yang), заявці на патент США №60/049348, подана 11 червня 1997 (Brian S. Bronk, Hengmiao Cheng, E.A. Glazer, Michael A. Letavic, Takushi Kaneko і Bingwei V. Yang), міжнародній заявці №PCT/GB97/01810 подана 4 липня 1997 (Peter Francis Leadlay, James Stauton, Jesus Cortes і Michael Stephen Pacey), міжнародній заявці №PCT/GB97/01819 подана 4 липня 1997 (Peter Francis Leadlay, James Stauton і Jesus Cortes), заявці на патент США №60/070358, подана 2 січня 1998 (Yong-Jin Wu), заявці на патент США №60/070343, подана 2 січня 1998 (Diriam) і заявці на патент США №60/097075, подана 19 серпня 1998 (Hengmiao Cheng, Michael A. Letavic, Carl B. Ziegler, Jason K. Dutra, Brian S. Bronk), всі з яких включені сюди в якості посилання у всій своїй повноті.

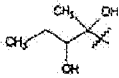
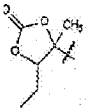
Не припускається, що вищезгадані патенти і заявки на патенти є прототипами представленого винаходу, вони потрібні для розкриття рівня техніки, що полегшує їх одержання, 13-членний азалідні антибіотики, що є активними проти широкого переліку бактерій і протозойних.

Як описано вище, подібні азитроміцини і інші макролідні антибіотики, нові макролідні сполуки представленого винаходу мають ярко виражену активність проти різноманітних бактеріальних і протозойних інфекцій.

Опис винаходу Представлений винахід стосується сполуки формули 1:



або її фармацевтично прийнятної солі, де:

R^1 є , ацетилом, 3-N,N-диметиламіно-2-пропеноїлом, , 1-N-метил-5-піразолілом, 3-піразолілом, 1-метил-N-3-піразолілом, 1-N-бензил-3-піразолілом,

1-N-(3-гідроксибензил)-3-піразоліл, 3-ізоксазоліл,

R^2 є воднем або C_1-C_4 алкілом;

R^3 є воднем, C_1-C_{10} алкілом, C_2-C_{10} алкенілом, C_2-C_{10} алкінілом, $-(CH_2)_m(C_6-C_{10}$ арилом), $-(CH_2)_m(C_6-C_{10}$ гетероциклом) або арилом, кожен, інший ніж водень, є, необов'язково, заміщеним від 1 до 3 замісників, що незалежно вибирають з галогену, ціано, нітро, трифторметилу, азидо, $-C(O)C_1-C_{10}$ алкілу, $-C(O)C_2-C_{10}$ алкенілу, $-C(O)C_2-C_{10}$ алкінілу, $-OC(O)C_1-C_{10}$ алкілу, $-OC(O)C_2-C_{10}$ алкенілу, $-OC(O)C_2-C_{10}$ алкінілу, $-N$ (водень, C_1-C_{10} алкіл, C_2-C_{10} алкеніл або C_2-C_{10} алкініл) $C(O)(C_1-C_{10}$ алкіл, C_2-C_{10} алкеніл або C_2-C_{10} алкініл), $-C(O)N$ (водень, C_1-C_{10} алкіл, C_2-C_{10} алкеніл або C_2-C_{10} алкініл)(водень, C_1-C_{10} алкіл, C_2-C_{10} алкеніл або C_2-C_{10} алкініл), $-N$ (водень, C_1-C_{10} алкіл, C_2-C_{10} алкеніл або C_2-C_{10} алкініл)(водень, C_1-C_{10} алкіл, C_2-C_{10} алкеніл або C_2-C_{10} алкініл), C_1-C_{10} алкокси, C_6-10 арилу, 5-10 членного гетероциклу, гідрокси, метокси, C_1-C_{10} алкілу, C_2-C_{10} алкенілу, C_2-C_{10} алкінілу, 2-піридилу, 3-піридилу, 4-піридилу, 2-піримідилу, 4-піримідилу, 2-піридилметилу, 3-піридилметилу, 4-піридилметилу, 2-піридилетилу, 3-піридилетилу і 4-піридилетилу;

m є цілим числом від 0 до 4;

кожен R^4 є воднем, $-(CH_2)_m(C_6-C_{10}$ арилом) або $-(CH_2)_m(C_6-C_{10}$ гетероциклом), кожен, інший ніж водень, є, необов'язково, заміщеним від 1 до 3 замісників, що незалежно вибирають з галогену, ціано, нітро, трифторметилу, азидо, $-C(O)C_1-C_{10}$ алкілу, $-C(O)C_2-C_{10}$ алкенілу, $-C(O)C_2-C_{10}$ алкінілу, $-OC(O)C_1-C_{10}$ алкілу, $-OC(O)C_2-C_{10}$ алкенілу, $-OC(O)C_2-C_{10}$ алкінілу, $-N$ (водень, C_1-C_{10} алкіл, C_2-C_{10} алкеніл або C_2-C_{10} алкініл) $C(O)(C_1-C_{10}$ алкіл, C_2-C_{10} алкеніл або C_2-C_{10} алкініл), $-C(O)N$ (водень, C_1-C_{10} алкіл, C_2-C_{10} алкеніл або C_2-C_{10} алкініл)(водень, C_1-C_{10} алкіл, C_2-C_{10} алкеніл або C_2-C_{10} алкініл), $-N$ (водень, C_1-C_{10} алкіл, C_2-C_{10} алкеніл або C_2-C_{10} алкініл)(водень, C_1-C_{10} алкіл, C_2-C_{10} алкеніл або C_2-C_{10} алкініл), C_1-C_{10} алкокси, C_6-10 арилу, 5-10 членного гетероциклу, гідрокси, метокси, C_1-C_{10} алкілу, C_2-C_{10} алкенілу, C_2-C_{10} алкінілу, 2-піридилу, 3-піридилу, 4-піридилу, 2-піримідилу, 4-піримідилу, 2-піридилметилу, 3-піридилметилу, 4-піридилметилу, 2-піридилетилу, 3-піридилетилу і 4-піридилетилу;

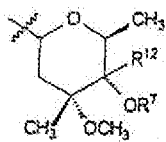
ОС(О)C₂-C₁₀ алкенілу, -ОС(О)C₂-C₁₀ алкінілу, -N(водень, C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл)C(O)(C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл), -C(O)N(водень, C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл)(водень, C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл), -N(водень, C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл)(водень, C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл), C₁-C₁₀ алкокси, C₆-C₁₀ арилу і 5-10 членного гетероциклу;

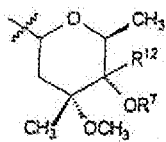
p є цілим числом від 0 до 5;

R⁶ є воднем або метилом;

кожен R⁷ є незалежно воднем, C₁-C₂₀ алкілом, C₂-C₂₀ алкенілом, C₂-C₂₀ алкінілом, -C(O)C₁-C₂₀ алкілом, -C(O)C₂-C₂₀ алкенілом, -C(O)C₂-C₂₀ алкінілом, -C(O)N(H)C₁-C₁₀ алкілом, -C(O)N(H)C₂-C₂₀ алкенілом, -C(O)N(H)C₂-C₂₀ алкінілом, -SO₂(O)C₁-C₂₀ алкілом, -SO₂(O)C₂-C₂₀ алкенілом, -SO₂(O)C₂-C₂₀ алкінілом або -PO₄²⁻;

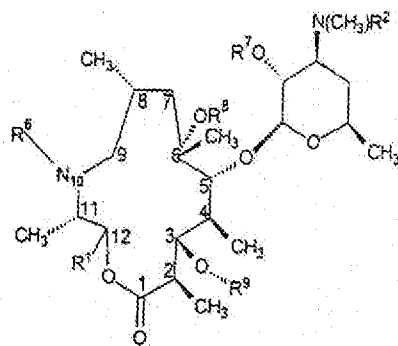
R⁸ є воднем або метилом;



R⁹ є  або 4''-оксокладінозилі; i

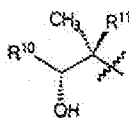
R¹² є C₁-C₁₀ алкілом, C₂-C₂₀ алкенілом, C₂-C₂₀ алкінілом, ціано, -CH₂S(O)_pC₁-C₁₀ алкілом, -CH₂S(O)_pC₂-C₁₀ алкенілом, -CH₂S(O)_pC₂-C₁₀ алкінілом, де p є цілим числом від 0 до 2, -CH₂O(C₁-C₁₀ алкілом), -CH₂O(C₂-C₁₀ алкенілом), -CH₂O(C₂-C₁₀ алкінілом), -CH₂N(водень, C₂-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл)(водень, C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл), -(CH₂)_m(C₆-C₁₀ арилом) або -(CH₂)_m(5-10 членним гетероарилом), де m є цілим числом від 0 до 4, і де вищезгадані алкільний, алкенільний, алкінільний, арильний і гетероарильний замісники є, необов'язково, заміщеними від 1 до 3 замісників, що незалежно вибирають з галогену, ціано, нітро, трифторметилу, азидо, -C(O)C₁-C₁₀ алкілу, -C(O)C₂-C₁₀ алкенілу, -C(O)C₂-C₁₀ алкінілу, -ОС(О)C₁-C₁₀ алкілу, -ОС(О)C₂-C₁₀ алкенілу, -ОС(О)C₂-C₁₀ алкінілу, -N(водень, C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл)C(O)(C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл), -C(O)N(водень, C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл)(водень, C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл), -N(водень, C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл)(водень, C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл), C₁-C₁₀ алкокси, C₆-C₁₀ арилу або 5-10 членного гетероциклу, гідрокси, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ алкокси, C₆-C₁₀ арилу і 5-10 членного гетероарилу.

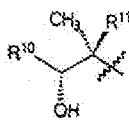
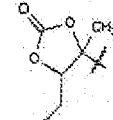
Представлений винахід в подальшому стосується сполуки формули 15:



15

або її фармацевтично прийнятної солі, де:

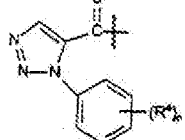


R¹ є , ацетилом, 3-N,N-диметиламіно-2-пропеноїлом, , 1-N-метил-5-піразолілом, 3-піразолілом, 1-метил-N-3-піразолілом, 1-N-бензил-3-піразолілом, 1-N-(3-гідроксибензил)-3-піразолілом, 3-



ізоксазолілі,

або



R² є воднем або C₁-C₄ алкілом;

R³ є воднем, C₁-C₁₀ алкілом, C₂-C₁₀ алкенілом, C₂-C₁₀ алкінілом, -(CH₂)_m(C₆-C₁₀ арилом), -(CH₂)_m(C₆-C₁₀ гетероциклом) або арилом, кожен, інший ніж водень, є, необов'язково, заміщеним від 1 до 3 замісників, що незалежно вибирають з галогену, ціано, нітро, трифторметилу, азидо, -C(O)C₁-C₁₀ алкілу, -C(O)C₂-C₁₀ алкенілу, -C(O)C₂-C₁₀ алкінілу, -ОС(О)C₁-C₁₀ алкілу, -ОС(О)C₂-C₁₀ алкенілу, -ОС(О)C₂-C₁₀ алкінілу, -N(водень, C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл)C(O)(C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл), -C(O)N(водень, C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл)(водень, C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл), N(водень, C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл)(водень, C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл), C₁-C₁₀ алкокси, C₆-C₁₀ арилу, 5-10 членного гетероциклу, гідрокси, метокси, C₁-C₁₀ алкілу, C₂-C₁₀ алкенілу, C₂-C₁₀ алкінілу, 2-піридилу, 3-піридилу, 4-піридилу, 2-піримідилу, 4-піримідилу, 2-піридилметилу, 3-піридилметилу, 4-піридилметилу, 2-піридилетилу, 3-піридилетилу і 4-піридилетилу;

m є цілим числом від 0 до 4;

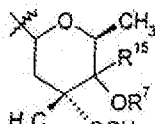
кожен R⁴ є воднем, -(CH₂)_m(C₆-C₁₀ арилом) або -(CH₂)_m(C₆-C₁₀ гетероциклом), кожен, інший ніж водень, є, необов'язково, заміщеним від 1 до 3 замісників, що незалежно вибирають з галогену, ціано, нітро, трифторметилу, азидо, -C(O)C₁-C₁₀ алкілу, -C(O)C₂-C₁₀ алкенілу, -C(O)C₂-C₁₀ алкінілу, -OC(O)C₁-C₁₀ алкілу, -OC(O)C₂-C₁₀ алкенілу, -OC(O)C₂-C₁₀ алкінілу, -N(водень, C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл)C(O)(C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл), -C(O)N(водень, C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл)(водень, C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл), -N(водень, C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл)(водень, C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл), C₁-C₁₀ алкокси, C₆-C₁₀ арилу і 5-10 членного гетероциклу;

n є цілим числом від 0 до 5;

R є воднем або метилом;

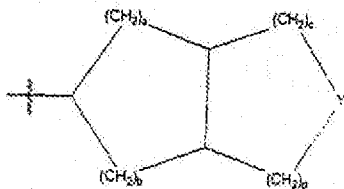
кожен R⁷ є незалежно воднем, C₁-C₂₀ алкілом, C₂-C₂₀ алкенілом, C₂-C₂₀ алкінілом, -C(O)C₁-C₂₀ алкілом, -C(O)C₂-C₂₀ алкенілом, -C(O)C₂-C₂₀ алкінілом, -C(O)N(H)C₁-C₁₀ алкілом, -C(O)N(H)C₂-C₂₀ алкенілом, -C(O)N(H)C₂-C₂₀ алкінілом, -SO₂(O)C₂-C₂₀ алкілом, -SO₂(O)C₂-C₂₀ алкенілом, -SO₂(O)C₂-C₂₀ алкінілом або -PO₄²⁻;

R⁸ є воднем або метилом;



R⁹ є H₃C або 4''-оксокладінозилі; i

R¹⁰ є альфа-розгалуженим C₂-C₈ алкілом, алкенілом, алкінілом, алкоксиалкілом або алкілтіоалкільною групою, будь яка з яких може, необов'язково, бути заміщеною однією або більшою кількістю гідроксильних груп; C₅-C₈ циклоалкілалкільною групою, де алкільна група є альфа-розгалуженою C₂-C₅ алкільною групою; C₃-C₈ циклоалкіліновою або C₅-C₈ циклоалкеніліновою групою, обидві з яких можуть, необов'язково, бути заміщеними метилом або однією або більшою кількістю гідроксилів, однією або більшою кількістю C₁-C₄ алкільних груп або атомами галогену; або 3-6 членним кисне або сірковмісним гетероциклічним кільцем, яке може бути насиченим або повністю або частково ненасиченим і яке може, необов'язково, бути заміщеним однією або більшою кількістю C₁-C₄ алкільних груп або атомів галогену; або R¹⁰ є фенілом, який може бути, необов'язково, заміщеним, принаймні, одним замісником, що вибирають з C₁-C₄ алкілу, C₁-C₄ алкілтію, атомів галогену, гідроксилу, трифторметилу і ціано; або R¹⁰ може бути радикалом формули (а), який показано нижче;

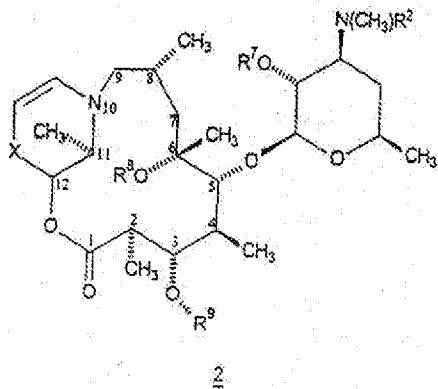


де Y є O, S або -CH₂-, a, b, c, i d кожна незалежно є цілим числом від 0 до 2 і a+b+c+d≤5;

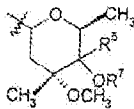
R¹¹ є воднем або -OH; i

R¹⁵ є C₁-C₁₀ алкілом, C₂-C₁₀ алкенілом, C₂-C₁₀ алкінілом, ціано, -CH₂S(O)_pC₁-C₁₀ алкілом, -CH₂S(O)_pC₂-C₁₀ алкенілом, -CH₂S(O)_pC₂-C₁₀ алкінілом, де p є цілим числом від 0 до 2, -CH₂O(C₁-C₁₀ алкілом), -CH₂O(C₂-C₁₀ алкенілом), -CH₂O(C₂-C₁₀ алкінілом), -CH₂N(водень, C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл)(водень, C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл), -(CH₂)_m(C₆-C₁₀ арилом) або -(CH₂)_m(5-10 членним гетероарилом), де m є цілим числом від 0 до 4, і де вищезгадані алкільний, алкенільний, алкінільний, арильний і гетероарильний замісники є, необов'язково, заміщеними від 1 до 3 замісників, що незалежно вибирають з галогену, ціано, нітро, трифторметилу, азидо, C(O)C₁-C₁₀ алкілу, -C(O)C₂-C₁₀ алкенілу, -C(O)C₂-C₁₀ алкінілу, -OC(O)C₁-C₁₀ алкілу, -OC(O)C₂-C₁₀ алкенілу, -OC(O)C₂-C₁₀ алкінілу, -N(водень, C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл)C(O)(C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл), -C(O)N(водень, C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл)(водень, C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл), -N(водень, C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл)(водень, C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл), C₁-C₁₀ алкокси, C₆-C₁₀ арилу або 5-10 членного гетероциклу, гідрокси, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ алкокси, C₆-C₁₀ арилу і 5-10 членного гетероарилу, за винятком, що коли R¹⁵ є H, R¹⁰ не є етилом.

Представлений винахід також стосується сполук формули 2:



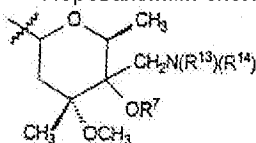
або їх фармацевтично прийнятних солей, де: X є -C(O)- або -CH(OR⁷)-; і



R² і R⁷ є такими як зазначено вище, і R⁹ є або 4"-оксокладінозил; і

R⁵ є C₁-C₁₀ алкілом, C₂-C₁₀ алкенілом, C₂-C₁₀ алкінілом, ціано, -CH₂S(O)_pC₁-C₁₀ алкілом, -CH₂S(O)_pC₂-C₁₀ алкенілом, -CH₂S(O)_pC₂-C₁₀ алкінілом, де p є цілим числом від 0 до 2, -CH₂O(C₂-C₁₀ алкілом), -CH₂O(C₂-C₁₀ алкенілом), -CH₂O(C₂-C₁₀ алкінілом), -CH₂N(водень, C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл)(водень, C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл), -(CH₂)_m(C₆-C₁₀ арилом) або -(CH₂)_m(5-10 членним гетероарилом), де m є цілим числом від 0 до 4, і де вищезгадані алкільний, алкенільний, алкінільний, арильний і гетероарильний замісники є, необов'язково, заміщеними від 1 до 3 замісників, що незалежно вибирають з галогену, ціано, нітро, трифторметилу, азидо, -C(O)C₁-C₁₀ алкілу, -C(O)C₂-C₁₀ алкенілу, -C(O)C₂-C₁₀ алкінілу, -OC(O)C₁-C₁₀ алкілу, -OC(O)C₂-C₁₀ алкенілу, -OC(O)C₂-C₁₀ алкінілу, -N(водень, C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл)C(O)(C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл), -C(O)N(водень, C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл)(водень, C₂-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл), -N(водень, C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл)(водень, C₁-C₁₀ алкіл, C₂-C₁₀ алкеніл або C₂-C₁₀ алкініл), C₁-C₁₀ алкокси, C₆-C₁₀ арилу або 5-10 членного гетероциклу, гідрокси, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ алкокси, C₆-C₁₀ арилу і 5-10 членного гетероарилу.

Переважаючими сполуками формули 2 є такі, в яких R⁷ і R⁸ є воднями, і R⁹ є

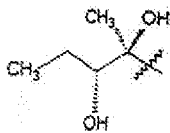


Сполуки формули 1 і формули 2 переважно знаходяться в їх ізольованій або очищеній формі.

Винахід також стосується фармацевтичної композиції, яка може використовуватись для лікування бактеріальної інфекції або протозойної інфекції у ссавця, риби або птаха, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули 1, формули 2 або формули 15 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.

Винахід також стосується способу лікування бактеріальної інфекції або протозойної інфекції у ссавця, риби або птаха, що полягає у призначенні згаданому ссавцю, рибі або птаху терапевтично ефективної кількості сполуки формули 1, формули 2 або формули 15 або її фармацевтично прийнятної солі.

В переважному втіленні, сполукою формули 1 є така в якій R¹ =



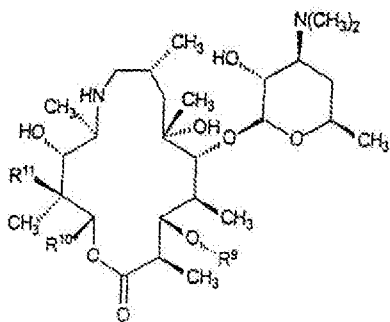
; R⁶, R⁷ і R⁸ = водень; і R³ = 4"-((R¹³)(R¹⁴)NCH₂)кладінозил.

Під терміном "лікування", що використовується тут, якщо не вказано інше, розуміють лікування або попередження бактеріальної або протозойної інфекції, як передбачається способом представленого винаходу.

Як зазначено тут, якщо не вказано інше, термін "бактеріальна інфекція" або "протозойна інфекція" включають бактеріальні інфекції або протозойні інфекції, що властиві ссавцям, риbam і птахам, а також захворювання викликані цими бактеріальними інфекціями або протозойними інфекціями, що можуть лікуватись або попереджуватись призначенням антибіотиків, таких як сполуки представленого винаходу. Такими бактеріальними інфекціями і протозойними інфекціями і захворюваннями викликаними цими інфекціями є наступний перелік: пневмонія, отит середньої оболонки стінки кровоносної судини, синусит, бронхіт, тонзиліт або мастоїдит, що викликані інфекціями *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* або *Peptostreptococcus* spp.: фарингіт, ревматоїдна лихоманка і гломерулонефрит, що викликані інфекцією *Streptococcus pyogenes*, стрептококами Груп С і G, *Clostridium diptheriae* або *Actinobacillus haemolyticum*; респіраторне захворювання, що викликане інфекціями *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* або *Chlamydia pneumoniae*; нескладна інфекція шкіри і м'яких тканин, гнійник або остеомієліт і пологова лихоманка, що викликані інфекціями *Staphylococcus aureus*, зкоагульованими-позитивними стафілококами (наприклад, *S. epidermidis*, *S. hemolyticus*, та і.), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, стрептококальними групами C-F (мілкі-колонії стрептококів), віридансними стрептококами, *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium* spp., або *Bartonella henselae*; нескладна гостра інфекція сечовивідних шляхів, що викликана *Staphylococcus saprophyticus* або *Enterococcus* spp.; уретрит і цервецит; і захворювання, що передається статевим шляхом, що викликані інфекціями *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum* або *Neisseria gonorrhoeae*; захворювання, що викликане токсинами наступних інфекцій *S. aureus* (харчове отруєння і синдром токсичного отруєння), або стрептококами Груп А, В і С; виразковикликаємі інфекції *Helicobacter pylori*; синдром постійної лихоманки, викликаний інфекцією *Borrelia recurrentis*; хвороба Ліма, що викликана інфекцією *Borrelia burgdorferi*, кон'юнктивіт, кератит і дакроцистит, що викликані інфекціями *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* або *Listeria* spp.: захворювання розсіяння *Mycobacterium avium* комплексу (MAC), що викликані інфекцією *Mycobacterium avium* або *Mycobacterium intracellulare*; гастроентерит, що викликаний інфекцією *Campylobacter jejuni*, кишкова протозоа викликана інфекцією *Cryptosporidium* spp.; одонтогенна інфекція, що викликана інфекцією віридансних стрептококів; постійний кашель, що викликаний інфекцією *Bordetella pertussis*; газова гангрена, що викликана інфекцією *Clostridium perfringens* або *Bacteroides* spp.; і атеросклероз

або кардіоваскулярне захворювання, що викликані інфекцією *Chlamydia pneumoniae*. Бактеріальні інфекції і протозойні інфекції і захворювання, що викликаються такими інфекціями, можуть бути вилікувані або попереджені у тварин і такими захворюваннями є: бичаче респіраторне захворювання, що викликане інфекцією *P. haem.*, *P. multocida*, *Mycoplasma bovis* або *Bordetella* spp.; захворювання на брюшний тиф самиць, що викликане інфекцією *E. coli* або протозойним (наприклад, кокадія, криптоспоридія, та і.); мастит молочних залоз, що викликаний інфекцією *Staph. aureus*, *Strep. uberis*, *Strep. agalactiae*, *Strep. dysgalactiae*, *Klebsiella* spp., *Corynebacterium* або *Enterococcus* spp.; респіраторне захворювання свиней, що викликане *A. pleuro.*, *P. multocida* або *Mycoplasma* spp.; захворювання брюшини свиней, що викликане інфекцією *E. coli*, *Lawsonia intracellularis*, *Salmonella* або *Serpulina hyodysenteriae*; гноїння копит, що викликане інфекцією *Fusobacterium* spp.; метрит самиць, що викликане інфекцією *E. coli*; волосяні нарости, що викликані інфекцією *Fusobacterium necrophorum* або *Bacteroides nodosus*; почервоніння очей, що викликане інфекцією *Moraxella bovis*; передчасні пологи, що викликані протозойними (наприклад, неоспориум); інфекція сечовивідних шляхів у собак і котів, що викликана інфекцією *E. coli*, інфікування шкіри і м'яких тканин у собак і котів, що викликане інфекцією *Staph. epidermidis*, *Staph. Vitermedius*, coagulase neg. *Staph* або *P. multocida* і інфекції зубів і ротової порожнини у собак і котів, що викликані інфекцією *Alcaligenes* spp., *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Enterobacter* spp., *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas* або *Prevotella*. Інші бактеріальні інфекції і протозойні інфекції і захворювання, що викликаються такими інфекціями, можуть вилікуватись або попереджатись згідно із способом представленого винаходу відповідно до описаного J.P. Sanford et al., "The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy", 26th Edition, (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996).

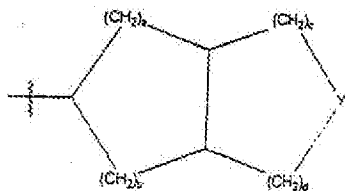
Представлений винахід також стосується способу одержання сполуки формули 1, особливо, в якій R^6 , R^7 і R^8 є воднями, і R^1 знаходиться в транс положенні відносно метальної групи в позиції 11 сполуки формули 1, або її фармацевтично прийнятної солі, який полягає у взаємодії сполуки формули 5:



5

де R^9 є такою, як зазначено для формули 1;

R^{10} є альфа-розгалуженим C_1 - C_8 алкілом, алкенилом, алкінілом, алкоксиалкілом або алкілтіоалкільною групою, будь яка з яких може, необов'язково, бути заміщеною однією або більшою кількістю гідроксильних груп; C_5 - C_8 циклоалкілалкільною групою, де алкільна група є альфа-розгалуженою C_2 - C_5 алкільною групою; C_3 - C_8 циклоалкільною або C_5 - C_8 циклоалкенільною групою, обидві з яких можуть, необов'язково, бути заміщеними метилом або однією або більшою кількістю гідроксилів, однією або більшою кількістю C_1 - C_4 алкільних груп або атомами галогену; або 3-6 членним кисне або сірковмісним гетероциклічним кільцем, яке може бути насиченим або повністю або частково ненасиченим і яке може, необов'язково, бути заміщеним однією або більшою кількістю C_1 - C_4 алкільних груп або атомів галогену; або R^{10} є фенілом, який може бути, необов'язково, заміщеним, принаймні, одним замісником, що вибирають з C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 алкілтію, атомів галогену, гідроксилу, трифторметилу і ціано; або R^{10} може бути радикалом формули (a), який показано нижче;



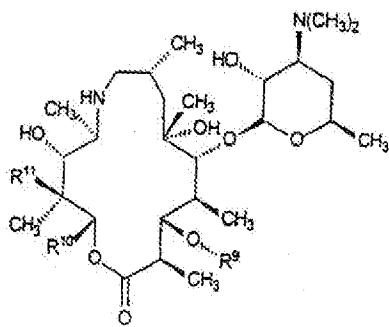
де Y є O, S або $-CH_2-$, a, b, c, і d кожна незалежно є цілим числом від 0 до 2 і $a+b+c+d \leq 5$;

R^{11} є воднем або $-OH$,

з кислотою або основою, з утворенням сполуки формули 1.

Представлений винахід в подальшому стосується способу одержання сполуки формули 1, особливо, в якій R^6 , R^7 і R^8 є воднями, і R^1 знаходиться в транс положенні відносно метильної групи в позиції 11 сполуки формули 1, або її фармацевтично прийнятної солі, який полягає у нагріванні сполуки формули 5 в присутності розчинника, з утворенням сполуки формули 1.

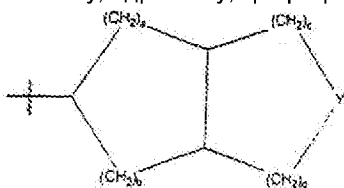
Представлений винахід також стосується способу одержання сполуки формули 15, особливо, в якій R^6 , R^7 і R^8 є воднями, і R^1 знаходиться в транс положенні відносно метильної групи в позиції 11 сполуки формули 15, або її фармацевтично прийнятної солі, який полягає у взаємодії сполуки формули 5:



5

де R^9 є такою, як зазначено для формули 15;

R^{10} є альфа-розгалуженим C_2 - C_8 алкілом, алкенілом, алкінілом, алкоксиалкілом або алкілтіоалкільною групою, будь яка з яких може, необов'язково, бути заміщеною однією або більшою кількістю гідроксильних груп; C_5 - C_8 циклоалкілалкільною групою, де алкільна група є альфа-розгалуженою C_2 - C_5 алкільною групою; C_3 - C_8 циклоалкільною або C_5 - C_8 циклоалкенільною групою, обидві з яких можуть, необов'язково, бути заміщеними метилом або однією або більшою кількістю гідроксилів, однією або більшою кількістю C_1 - C_4 алкільних груп або атомами галогену; або 3-6 членним кисне або сірковмісним гетероциклічним кільцем, яке може бути насиченим або повністю або частково ненасиченим і яке може, необов'язково, бути заміщеним однією або більшою кількістю C_1 - C_4 алкільних груп або атомів галогену; або R^{10} є фенілом, який може бути, необов'язково, заміщеним, принаймні, одним замісником, що вибирають з C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 алкілтію, атомів галогену, гідроксилу, трифторметилу і ціано; або R^{10} може бути радикалом формули (а), який показано нижче;



де $Y \in O, S$ або $-CH_2-$, a, b, c, d кожна незалежно є цілим числом від 0 до 2 і $a+b+c+d \leq 5$;

R^{11} є воднем або $-OH$,

з кислотою або основою, з утворенням сполуки формули 15. Представлений винахід в подальшому стосується способу одержання сполуки формули 15, особливо, в якій R^6, R^7 і R^8 є воднями, і R^1 знаходиться в транс положенні відносно метильної групи в позиції 11 сполуки формули 15, або її фармацевтично прийнятної солі, який полягає у нагріванні сполуки формули 5 в присутності розчинника, з утворенням сполуки формули 15.

Переважними сполуками формули 5 є такі в яких R^{10} є етилом, ізопропілом, циклопропілом, втор-бутилом, циклобутилом, циклопентилом, метилтіоетилом або фурилом, і R^{11} є воднем; і ті в яких R^{10} є циклопропілом або циклобутилом, і R^{11} є $-OH$.

Представлений винахід також стосується вищезгаданих сполук формули 5 які, як зазначено вище, є корисними при одержанні вищезгаданих сполук формули 1 або 15 і їх фармацевтично прийнятних солей.

Під терміном "гідроксизахисна група", що використовується тут, якщо не вказано інше, слід розуміти ацетил, бензилоксикарбоніл і різноманітні гідроксизахисні групи добре відомі середньому спеціалісту в цій галузі, включаючи групи описані T. W. Greene, P.G.M. Wilts, "Protective Groups In Organic Synthesis," (J.Wiley & Sons, 1991).

Під терміном "галоген", що використовується тут, якщо не вказано інше, слід розуміти хлор, фтор, бром та йод.

Під терміном "алкіл", що використовується тут, якщо не вказано інше, слід розуміти насичені моновалентні вуглеводневі радикали, які мають лінійний, розгалужений або циклічний ланцюги. Такими циклічними ланцюгами є циклопропіл, циклобутил і циклопентил. Алкільні групи можуть містити один або два подвійних або потрійних зв'язків. Зрозуміло, що у випадку циклічних замісників, згадана алкільна група, має принаймні три атоми вуглецю, і випадку, коли алкільна група містить подвійний або потрійний вуглець-вуглецевий зв'язок, вказана алкільна група містить принаймні два атоми вуглецю.

Під терміном "алкокси", що використовується тут, якщо не вказано інше, слід розуміти $-O$ -алкільну групу, в якій алкіл такий, як зазначено вище.

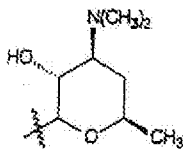
Під терміном "арил", що використовується тут, якщо не вказано інше, слід розуміти органічний радикал похідне від ароматичних вуглеводнів у якому відсутній один водень, такий як, феніл або нафтил, також як і бензоконденсовані карбоциклічні замісники, такі як 5,6,7,8-тетрагідронафтил.

Під терміном "4-10 членний гетероцикл", що використовується тут, якщо не вказано інше, слід розуміти ароматичну або неароматичну гетероциклічну групу, що містить один або більшу кількість гетероатомів, що вибирають з групи, що містить O, S і N , в якій кожна гетероциклічна група містить 4-10 атомів в цій циклічній системі. Під неароматичними гетероциклічними групами розуміють групи, що містять тільки 4 атоми в кільці, але ароматичні гетероциклічні групи повинні містити, принаймні, 5 атомів в кільці. Під гетероциклічною групою розуміють бензоконденсовані циклічні системи і циклічні системи заміщені одним або більшою кількістю замісників. Наприклад, 5 членною гетероциклічною групою є тiazоліл, і наприклад, 10 членною гетероциклічною групою є хінолініл. Прикладами неароматичних гетероциклічних груп є піролідініл,

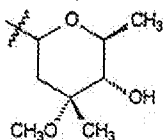
піперидин, морфолін, тіоморфолін і піперазиніл. Прикладами ароматичних гетероциклічних груп є піридиніл, імідазоліл, піримідиніл, піразоліл, тіазоліл, піразиніл, тетразоліл, фурил, тієніл, ізоксазоліл і тіазоліл. До гетероциклічних груп, що мають приконденсоване бензольне кільце, слід віднести хроман, бензодигідрофуран і бензоімідазоліл. Під гетероциклічними групами, що мають один або більшу кількість замісників, слід віднести фталімід і урацил.

Під терміном "5-10 членний гетероарил", що використовується тут, якщо не вказано інше, слід розуміти ароматичну гетероциклічну групу, що містить один або більшу кількість гетероатомів, що вибирають з групи, що містить O, S і N, в якій кожна гетероциклічна група містить 5-10 атомів в цій циклічній системі. Прикладами придатних 5-10 членних гетероарильних груп є піридиніл, імідазоліл, піримідиніл, піразоліл, (1,2,3,)- і (1,2,4)-триазоліл, піразиніл, тетразоліл, фурил, тієніл, ізоксазоліл, оксазоліл, піроліл і тіазоліл.

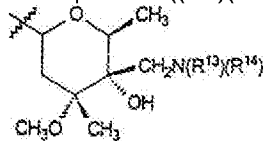
Термін "дезозамініл", що використовується тут, якщо не вказано інше, стосується групи:



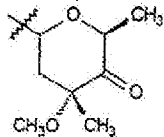
Термін "кладінозил", що використовується тут, якщо не вказано інше, стосується групи:



Термін "4"-((B¹³)(H¹⁴)YCH₂)клад1нозил", що використовується тут, якщо не вказано інше, стосується групи:



Термін "4"-оксокладінозил", що використовується тут, якщо не вказано інше, стосується групи:



Термін "ізольована або очищена форма", що використовується тут, якщо не вказано інше, означає виділену або очищену від реакційної суміші, наприклад, реакційну суміш, що містить вихідний 15-членний азалід, очищають до вмісту сполуки формули 1. принаймні, приблизно 95%; бактеріальну культуру або бульйон; або природну, наприклад, рослинні або тваринні джерела, використовуючи загальновідомі методики очищення, такі як хроматографію, перекристалізацію і інші відомі спеціалістам в цій галузі, також як і методи описані тут.

Під фразою "фармацевтично прийнятна сіль(солі)", що використовується тут, якщо не вказано інше, слід розуміти солі кислотних або основних груп, що можуть бути присутні в сполуках представленого винаходу. Сполуки представленого винаходу основної природи здатні до утворення широкого переліку солей з різноманітними неорганічними і органічними кислотами. Кислоти, що можуть використовуватись для одержання фармацевтично прийнятних кислотноадитивних солей таких основних сполук представленого винаходу з утворенням не токсичних кислотноадитивних солей, наприклад, солей, що містять фармакологічно прийнятні аніони, такі як гідрохлоридний, гідробромідний, гідройодидний, нітратний, сульфатний, бісульфатний, фосфатний, кисло-фосфатний, ізонікотинатний, ацетатний, лактатний, саліцилатний, цитратний, кисло-цитратний, тартратний, пантотенатний бітартратний, аскорбатний, сукцинатний, малеатний, гентисинатний, фумаратний, глюконатний, глюкоранатний, сахаратний, форміатний, бензоатний, глутаматний, метансульфонатний, етансульфонатний, бензолсульфонатний, п-толуолсульфонатний та памоатний (наприклад, 1,1-метилєн-біс-(2-гідрокси-3-нафтоат)). Сполуки представленого винаходу, що містять аміно замісники можуть утворювати фармацевтично прийнятні солі з різними амінокислотами, на додаток до кислот перелічених вище.

Переважно, сполуки формули 1 можуть бути використані в якості антибактеріальних і антипротозойних агентів, коли їх змішати з сполуками формули 5. В такому випадку, співвідношення сполуки формули 1 і сполуки формули 5 знаходиться в інтервалі від приблизно 2:98 до приблизно 40:60.

Сполуки представленого винаходу кислої природи здатні утворювати основні солі з різноманітними фармацевтично прийнятними катіонами. Прикладами таких солей є солі лужних і лужноземельних металів і, особливо, кальцієві, магнієві, натрієві і калієві солі сполук представленого винаходу.

Деякі сполуки представленого винаходу можуть мати асиметричний центр і існувати в різноманітних енантіомерних і діастеріомерних формах. Цей винахід стосується використання всіх оптичних ізомерів і стеріоізомерів сполук представленого винаходу і їх сумішей, а також всіх фармацевтичних композицій і способів лікування, що їх містять або в яких вони використовуються.

Представлений винахід також включає сполуки представленого винаходу і їх фармацевтично прийнятні солі, де один або більше атомів водню, вуглецю або інші атоми замінені їх ізотопом. Такі сполуки можуть бути корисні для дослідницьких і діагностичних цілей, дослідженні фармакокінетики метаболізму і у вивченні зв'язування.

Представлений винахід може бути зрозумілий більш повно з посиланням на детальний опис винаходу і ілюстративні приклади, які призначені не для обмеження втілень винаходу.

Детальний опис винаходу

Сполуки представленої винаходу можуть бути одержані згідно з Схемами 1 і 2, що приведені далі, і описом що приведений нижче. В наступних Схемах, принаймні якщо не вказано інші, замісники R¹, R², R⁵, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ і R¹⁵ є такими як зазначено вище.

Схема 1

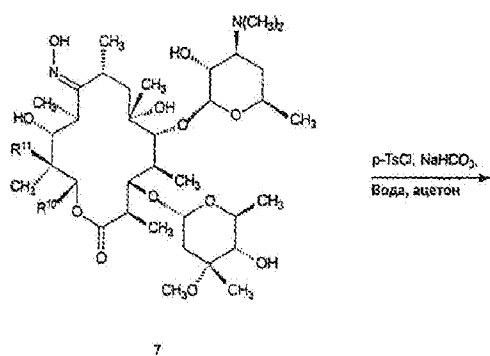
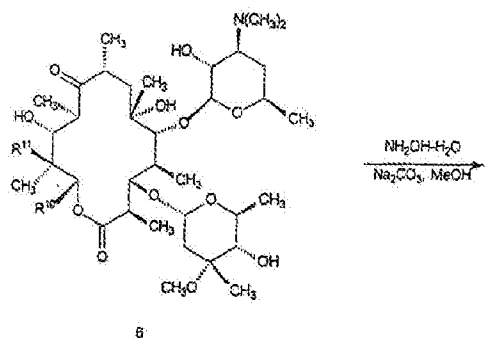
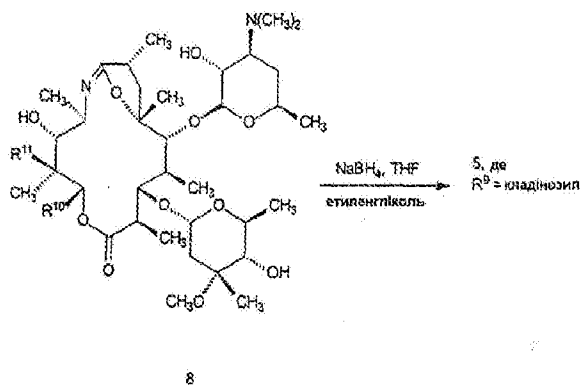
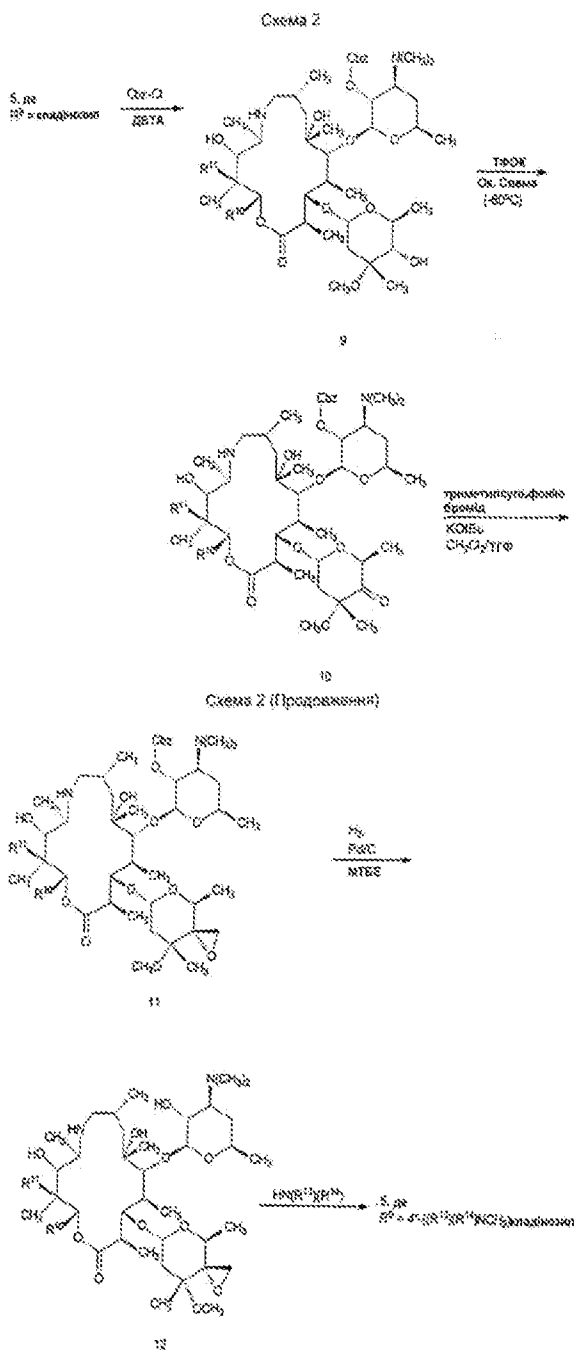


Схема 1 (Продовження)

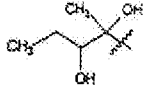


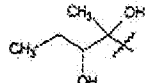


Сполуки представленого винаходу досить легко одержуються, з посиланням на Схему 1 вище, вихідні сполуки формули 6 легко одержуються або з комерційних джерел або використовуючи звичайні органічні синтети. Переважно сполукою формули 6 є еритроміцин А (R^{10} =етил; R^{11} =-ОН). Сполуки формули 6 перетворюють у сполуки формули 5, де R^9 = кладінозилум за відомими методами, такими як ті, що описані в патентах США №4474768 і 4517350. Зазвичай, сполуки формули 6 обробляють гідроксиламіном в присутності основи, переважно неорганічної основи, такої як бор гідрид, або карбонат лужного металу, або карбонат лужноземельного металу, в присутності води і водорозчинного органічного розчинника з одержанням оксимів, сполук формули 7.

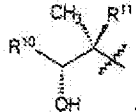
Переважаю сполукою формули 7 є така, в якій R^{10} =етилум і R^{11} =-ОН. Переважаю, неорганічною основою є карбонат натрію, і водорозчинним органічним розчинником є метанол. Сполуки формули 7 обробляють водною основою і реагентом, що перетворює гідроксильну групу оксиму сполук формули 7 в групу, що відходить, в кінці кінців, одержуючи іміноетерні сполуки формули 8. Реагенти, що використовуються при цьому включають, але не обмежуються, п-толуолсульфонілгалоїди або ангідриди, метансульфонілгалоїди або ангідриди, трифторметансульфонілгалоїди або ангідриди, п-бромбензолсульфонілгалоїди або ангідриди, і їм подібні. Переважаю, реагентом є п-толуолсульфонілхлорид. Переважаю сполуками формули 8 є такі, в яких R^{10} =етил і R^{11} =-ОН. Сполуки формули 8 відновлюють використовуючи звичайний гідридний відновлюючий агент, переважно боргідрид натрію, одержуючи сполуки формули 5, де R^9 є кладінозилум. В переважному втіленні, сполукою формули 5 є дезметилазитроміцин.

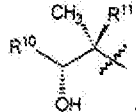
Сполуки формули 5 перетворюють у сполуки формули 1 за методами, що тут описані. Спеціалісту в цій галузі повинно бути зрозуміло, що сполуки формули 5 перетворюють у сполуки формули 1, де R^1 знаходиться

в транс положенні відносно метильної групи в позиції 11 формули 1, і є  ; R²= метил; R⁶, R⁷ і R⁸=

водні; і R⁹= кладінозил. Сполуки формули 1, де R¹=  ; R²= метил; R⁶, R⁷ і R⁸= водні; і R⁹= кладінозил можуть в подальшому бути перетворені у інші сполуками формули 1 і у сполуки формули 2, використовуючи традиційні органічні синтези і використовуючи методи, що тут описані.

Сполуки формули 5 перетворюють у сполуки формули 15 за методами, що тут описані. Спеціалісту в цій галузі повинно бути зрозуміло, що сполуки формули 5 перетворюють у сполуки формули 15, де R¹

знаходиться в транс положенні відносно метильної групи в позиції 11 формули 15, і є  ; R²= метил;

R⁶, R⁷ і R⁸= водні; і R⁹= кладінозил. Сполуки формули 15, де R¹=  ; R²= метил; R⁶, R⁷ і R⁸= водні; і R⁹= кладінозил можуть в подальшому бути перетворені у інші сполуками формули 15 і у сполуки формули 2, використовуючи традиційні органічні синтези і використовуючи методи, що тут описані.

Спеціалісту в цій галузі повинно бути зрозуміло, що на додаток до сполук формули 6, інші 14-членні макроліди чутливі до реакції збільшення кільця Бекмана, такі як, наприклад, еритроміцин В, еритроміцин С і кларитроміцин, можуть бути перетворені у попередники очікуємих 13-членних азалідів представленого винаходу.

Коли потрібні сполуки формули 1, в яких R⁹=4''-((R¹³)(R¹⁴)NCH₂)кладінозил, використовують методи приведені на Схемі 2.

Наприклад, 2' гідроксигрупу дезозамінільної групи сполук формули 5 можна спочатку захистити придатною захисною групою, переважно бензилоксикарбонільною ("Cbz") групою використовуючи Cbz-Cl, одержуючи сполуки формули 9. Таку реакцію можна проводити при температурі від приблизно -78°C до приблизно кімнатної температури, переважно приблизно при 0°C. Переважно сполуками формули 9 є такі, в яких R¹⁰=етил, і R¹¹=-ОН. 4'' гідроксигрупу кладінозильної групи сполук формули 9 можна окислити використовуючи стандартні умови окислення одержуючи сполуки формули 10, які мають 4''-оксокладінозильну групу. Переважно сполуками формули 10 є такі, в яких R¹⁰=етил, і R¹¹=-ОН. Умови проведення окислення можуть бути знайдені, наприклад, в Journal of Antibiotics, 1988, сторінки 1029-1047. Типовими умовами реакції окислення є: (а) окислення Моффатта, в якому використовують N-етил-N'-(N,N-диметиламінопропіл)карбодіїмід і ДМСО в присутності трифторацетату піридинію; або (б) окисленням Сверма в якому використовують оксалілхлорид і ДМСО в CH₂Cl₂ з наступним додаванням триетиламіну або, як альтернатива, трифтороцетовий ангідрид і ДМСО в CH₂Cl₂ з наступним додаванням триетиламіну. Переважно, використовують спосіб приблизно 60°C, і більш переважно при температурі від приблизно 30°C до приблизно 40°C. Нагрівання можна здійснювати протягом часу від приблизно 20 хвилин до приблизно 48г, переважно протягом часу від приблизно 1г до приблизно 36г.

Корисними розчинниками є такі, що достатньо добре розчиняють сполуки формули 5, і включають, але не обмежуються, нижчими спиртами, діетиловим етером, ацетоном, ацетонітрилом, тетрагідрофураном, етилацетатом, бензолом, толуолом, хлороформом, метиленхлоридом, диметилформамідом, диметилсульфоксидом, N-метилпіролідіноном, і їм подібними, і їх сумішами.

Однак, винахідники представленого винаходу неочікувано і несподівано встановили, що перетворення сполук формули 5 у сполуки формули 1 і 15 відбувається більш швидко в розчиннику, що містить протонний розчинник. Корисними протонними розчинниками є, але не обмежуються, нижчі спирти, такі як метанол, етанол, n-пропанол, ізо-пропанол, n-бутанол, ізо-бутанол і втор-бутанол; фенольні сполуки, такі як фенол, галогенфеноли, нафтоли і їм подібні; вода; і їх суміш. Однак, це очевидно, що протонним розчинником не є карбонова кислота.

Коли система розчинників містить протонний розчинник, протонний розчинник присутній в кількості від приблизно 10% до приблизно 75% загального об'єму суміші, переважно в кількості від приблизно 25% до приблизно 60% загального об'єму суміші.

Середньому спеціалісту в цій галузі повинно бути зрозуміло, що протонний розчинник буде змішуватись з розчинником в якому нагрівається сполука формули 5.

Переважно, система розчинників містить ацетонітрил. Більш переважно, система розчинників містить нижчий спирт або воду. Коли система розчинників містить нижчий спирт, нижчим спиртом є переважно метанол.

Сполуки формули 1 і 15 можуть бути виділені або очищені використовуючи загальновідомі методи, наприклад, перекристалізація; хроматографія з використанням колонки, препаративної платівки або прилад CHROMATOTRON®; або інші методи відомі спеціалісту в цій галузі. Винахідниками представленого винаходу встановили, що коли для виділення і очистки сполук формули 1 і 15 представленого винаходу використовують окислення Свема, яке проводять в присутності трифтороцетового ангідриду, при температурі від приблизно -78°C до приблизно 0°C. Більш переважно, окислення Свема проводять приблизно при -60°C.

Карбонільну групу 4''-оксокладінозильної групи сполук формули 10 перетворювали в епоксид, одержуючи

сполуки формули 11. Переважно сполуками формули 11 є такі, в яких R^{10} =етил, і R^{11} =-ОН. Сполуки формули 10 можуть бути перетворені у сполуки формули 11, принаймні, за двома методами. В першому методі (Метод А), сполуку формули 10 обробляють $(CH_3)_3S(O)X^2$, де X^2 є галогеном, $-BF_4$ або $-PF_6$, переважно йодом, в присутності основи, такої як трет-бутоксид калію, трет-бутоксид натрію, етоксид натрію, гідрид натрію, 1,1,3,3-тетраметилгуанідин, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ен, етоксид калію або метоксид натрію, переважно натрійвмісної основи, такої як гідрид натрію, в розчиннику, такому як ТГФ, ефірний розчинник, диметилформамід (ДМФА) або диметилсульфоксид (ДМСО), або суміш двох або більшої кількості згаданих розчинників, при температурі в межах від приблизно $0^\circ C$ до приблизно $60^\circ C$; альтернативно, використовуючи триметилсульфонілбромід і сильну основу, таку як трет-бутоксид калію, в присутності CH_2Cl_2 /ТГФ.

В другому методі (Метод Б), сполуки формули 10 обробляють $(CH_3)_3SX^2$, де X^2 є галогеном, $-BF_4$ або $-PF_6$, переважно $-BF_4$, в присутності основи, такої як трет-бутоксид калію, етоксид натрію, трет-бутоксид натрію, гідрид натрію, 1,1,3,3-тетраметилгуанідин, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ен, етоксид калію, гексаметилдисіазид калію (ГМДСК) або метоксид натрію, переважно ГМДСК, в розчиннику, такому як ТГФ, ефірний розчинник, ДМФА або ДМСО, або суміші двох або більшої кількості згаданих розчинників, при температурі в межах від приблизно $-78^\circ C$ до приблизно $60^\circ C$.

Переважно, в Методі Б використовують триметилсульфонілбромід і трет-бутоксид калію.

Захисну, переважно Cbz, групу дезозамінільної групи сполук формули 11 гідрують в присутності H_2 , Pd/C і будь якого придатного органічного розчинника, переважно метил-трет-бутилового етеру ("МТБЕ"), одержуючи сполуки формули 12. Переважно сполуками формули 12 є такі, в яких R^{10} =етил, і R^{11} =-ОН. В кінці кінців, розкривають кільце кладінози по епоксидній групі в 4" позиції сполук формули 12 використовуючи $HN(R^{13})(R^{14})$, переважно в присутності йодиду калію одержуючи сполуки формули 5, де $R^9=4''-((R^{13})(R^{14})NCH_2)$ кладінозил. Сполуками формули $HN(R^{13})(R^{14})$ є первинні і вторинні алкіл, алкеніл і алкіл аміни і легко одержуються спеціалістами в цій галузі. Таку реакцію переважно проводять при температурі від приблизно кімнатної температури до приблизно $80^\circ C$, переважно від приблизно $30^\circ C$ до приблизно $60^\circ C$. Сполуки формули 5, де $R^9=4''-((R^{13})(R^{14})NCH_2)$ кладінозил можуть бути перетворені у сполуки формули 1 і 15 використовуючи способи описані тут.

Очевидно, що перетворення сполук формули 11 у сполуки формули 5, де $R^9=4''-((R^{13})(R^{14})NCH_2)$ кладінозил може бути здійснено в одну стадію шляхом обробки сполук формули 10 $HN(R^{13})(R^{14})$ в присутності метанолу, який видаляє захисну групу з дезозамінільної групи сполук формули 10. Переважно, таку реакцію проводять в присутності йодиду калію.

Для того щоб одержати сполуки формули 5, де $R^9=4''-оксокладіноза$, видаляють захисну, переважно Cbz, групу з 2'-гідроксигрупи дезозамінільної групи сполук формули 10. Методики видалення таких захисних груп можна знайти, наприклад, в Greene et al., що згадана вище.

Неочікувано і несподівано винахідниками представленого винаходу було знайдено, що сполуки формули 5, які є 15-членними азалідами, перетворюються у сполуки формули 1 і 15, які є 13-членними азалідами.

Винахідники представленого винаходу встановили, що перетворення сполук формули 5 у сполуки формули 1 і 15, переважно, де R^6 , R^7 і R^8 є воднями, і переважно, де R^1 знаходиться в транс положенні відносно метильної групи в позиції 11 формул 1 і 15 може бути здійснено взаємодією сполуки формули 5 з кислотою або основою.

Кислотами, що для цього придатні є, але не обмежуються, неорганічними кислотами, такими як хлорводнева, бромводнева, йодводнева, фторводнева, сірчана і азотна кислоти; і органічні кислоти, такими як мурашина, оцтова, трифтороцтова, метансульфонова, трифторметансульфонова, бензолсульфонова і п-толуолсульфонова кислоти. Неорганічні кислоти переважно використовують у формі їх водних розчинів; більш переважно, неорганічні кислоти використовують у формі їх розведених розчинів, наприклад, <2M, водних розчинів. Органічні кислоти можуть бути використані у формі розведених водних розчинів або органічних розчинів, де органічний розчин містить розчинник, що достатньо добре розчиняє органічну кислоту і сполуку формули 5.

Основами, що для цього придатні є неорганічні основи, такі як гідроксиди натрію, літію, калію, магнію або кальцію; карбонати і бікарбонати натрію, літію або калію; і карбонати магнію або бікарбонат або карбонат кальцію. Також корисні органічні кислоти, такі як триетиламін, етилдїізопропіламін, піридин, 4-диметиламінопіридин, колідин, лютидин і їх суміші. Переважно, неорганічні кислоти використовують у формі розведених водних розчинів. Переважно органічні основи використовують у формі розведених органічних розчинів. Перевагу віддають неорганічним або органічним основам ніж неорганічним і органічним кислотам.

Сполуки формули 5 можуть бути додані до кислоти або основи або навпаки. В будь якому випадку реакції сполук формули 5 з кислотою або основою сприяє нагрівання суміші сполуки формули 5 і кислоти або основи при температурі від приблизно кімнатної температури до приблизно $100^\circ C$, переважно при температурі від приблизно кімнатної температури до приблизно $60^\circ C$, і більш переважно при температурі від приблизно $30^\circ C$ до приблизно $40^\circ C$. Таке нагрівання можна здійснювати протягом часу від приблизно 20 хвилин до приблизно 48г, переважно протягом часу від приблизно 1 години до приблизно 36г.

Представлений винахід в подальшому стосується способу одержання сполуки формули 1 і 15, або їх фармацевтично прийнятної солі, який полягає у нагріванні сполуки формули 5 в присутності розчинника.

Таке нагрівання виконують при температурі від приблизно кімнатної температури до приблизно $100^\circ C$, переважно при температурі від приблизно кімнатної температури до хроматографію система розчинників, що містить вуглеводневий розчинник і органічний амін забезпечує добрі результати розділення порівняно з іншими системами розчинників. Вуглеводневими розчинниками, що є корисними в цьому відношенні, включають, але не обмежуються, пентаном, гексаном або гексанами, гептанами, петролейним ефіром, бензолом, толуолом, ксиленами, і їм подібними. Переважно, вуглеводневим розчинником є гексан або гексани. Придатними органічними амінами є, але не обмежуються, діетиламіном, триетиламіном, етилдїізопропіламіном, піридином, 4-диметиламінопіридином, колідином, лютидином, і їх сумішами.

Переважно, органічним аміном є діетиламін.

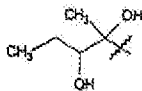
Переважно, система для елюювання, що вміщує вуглеводневий розчинник і органічний амін містить полярний органічний розчинник. Винахідники представленого винаходу встановили, що додавання полярного органічного розчинника до системи для елюювання забезпечує краще відділення сполукам формул 1 і 15 від інших сполук, порівняно з системами для елюювання, що не містять полярний органічний розчинник. Придатним полярним органічним розчинником є, але не обмежується, нижчі спирти, ацетонітрил, диметилформамід, диметилсульфоксид, N-метилпіролідион, 1,4-діоксан, тетрагідрофуран, діетиловий ефір, етилацетат, і їм подібні. Переважно, полярним органічним розчинником є ацетонітрил. Більш переважно, система для елюювання містить гексани, діетиламін і ацетонітрил.

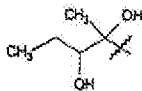
Відношення вуглеводневого розчинника, органічного аміну і, необов'язково, полярного органічного розчинника може змінюватись, але зазвичай, відношення вуглеводневого розчинника до органічного буде знаходитись в інтервалі від приблизно 10:1 до приблизно 1:1, переважно від приблизно 7:1 до приблизно 2:1. Коли система для елюювання містить полярний органічний розчинник, система для елюювання буде містити полярний органічний розчинник в межах від приблизно 1% до приблизно 15%, переважно в межах від приблизно 1,5% до приблизно 10%.

В іншому втіленні, переважними сполуками формули 1 і 15 є такі, в яких R¹ є ацетилом. Особливо переважними є сполуки формули 1, в яких R¹ є ацетилом, R⁶, R⁷ і R⁸ є воднями і R⁹ є кладінозілом ("Сполука 1B", Таблиця 1); і в яких R¹=ацетил, R⁶=метил, R⁷ і R⁸ є воднями і R⁹ є кладінозілом ("Сполука 1E", Таблиця 1).

Крім того, що сполуки формули 1 і 15, в яких R¹ є ацетилом, корисні в якості антибактеріальних і антипротозойних агентів, вони також корисні в якості проміжних сполук для одержання інших сполук формули 1 і 15, як описано нижче.

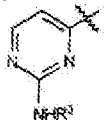
В основному, сполуки формули 1 і 15, в яких R¹ є ацетилом, одержують шляхом окислення сполук

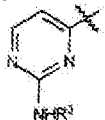


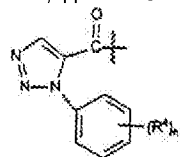
формули 1 і 15, де R¹ = , які можуть бути одержані за методами, що тут обговорюються. Реакцію окислення проводять, в присутності тетраацетату свинцю, перйодату натрію, або будь якого іншого окислюючого агента, що перетворює 1-метил-1,2-діоли у метилкетони. Умови проведення реакції окислення 1-метил-1,2-діолу до метилкетону відомі спеціалістам в цій галузі. Переважно, реакцію окислення проводять в присутності від приблизно 1,0 до приблизно 1,5 еквівалентів тетраацетату свинцю на еквівалент сполуки формули 1 і 15, і при температурі від приблизно -78°C до кімнатної температури, переважно від приблизно -10°C до приблизно 10°C, і протягом від приблизно 10 хвилин до приблизно 6г.

Сполуки формули 1 і 15, де R¹=ацетил, можуть бути перетворені у сполуками формули 1 і 15, де R¹=3-N,N-диметиламіно-2-пропеноіл. Таку реакцію зазвичай проводять в присутності надлишку диметилформаміддиметилацеталу. Переважно, цю реакцію проводять у відсутності додаткового розчинника.

Сполуки формули 1 і 15, де R¹=1-N-заміщений-3-піразоліл шляхом обробки сполук формули 1, де R¹=3-N,N-диметиламіно-2-пропеноіл приблизно від 1 до приблизно 10 еквівалентів 1-заміщений гідрозин або його сіллю. Якщо використовується кислотна сіль 1-заміщеного гідрозину, тоді реакційна суміш містить кислотну сіль і сполуку формули 1 і 15, також переважно містить слабу органічну основу або основу лужного металу для забуферення реакційної суміші. Переважно органічною основою є діізопропілетиламін, піридин, 4-диметиламінопіридин, лютинин, колідин, і їм подібні, і їх суміші. Переважно, органічною основою є діізопропілетиламін. Реакцію між сполуками формули 1 і 15, де R¹=3-N,N-диметиламіно-2-пропенот і 1-заміщеним гідрозинот або його кислотною сіллю, проводять в протонному розчиннику, такому як один з описаних вище, при температурі в межах від приблизно 50°C до приблизно 115°C, протягом часу від приблизно 1г до приблизно 5 днів. Переважно, протонним розчинником є 2-метокіетанол або 2-пропанол. Сполуки формули 1 і 15, де R¹=3-N,N-диметиламіно-2-пропеноіл можуть бути перетворені у сполуки формули




1 і 15, де R¹ = , згідно з методикою, що використовується для одержання сполук формули 1 і 15, де R¹=1-N-заміщений-3-піразоліл, за винятком того, що замість 1-заміщеного гідрозину використовують R³N(H)C(=NH)NH₂. Способи одержання R³N(H)C(=NH)NH₂ відомі спеціалістам в цій галузі. Сполуки формули 1 і 15, де R¹=3-N,N-диметиламіно-2-пропеноіл можуть бути перетворені у сполуки формули 1 і 15, де R¹ =



шляхом реакції сполук формули 1 і 15, де R¹=3-N,N-диметиламіно-2-пропеноіл, з

в апротонному розчиннику при температурі в межах від приблизно 50°C до приблизно 110°C,



протягом часу від приблизно 1 години до приблизно 5 днів. Способи одержання  відомі спеціалістам в цій галузі. Придатними апротонними розчинниками є, але не обмежується, пентан, гексани,

гептан, толуол, бензол, ксиленами, петролейний ефір, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан і їм подібні. Переважно, апротонним розчинником є толуол.

Сполуки формули 1 і 15, де $R^1=3-N,N$ -диметиламіно-2-пропеноіл можуть бути перетворені у сполуки формули 1 і 15, де $R^1=3$ -ізоксазоліл реакцією сполуки формули 1 і 15, де $R^1=3-N,N$ -диметил-2-пропенот з від приблизно 1 до приблизно 10 еквівалентами гідроксиламіну або її кислотною сіллю. Реакцію, що використовують для одержання сполук формули 1 і 15, де $R^1=3$ -ізоксазоліл, переважно, проводять в апротонному розчиннику, такому як описано вище, при кімнатній температурі, протягом часу від приблизно одного до приблизно п'яти днів. Більш переважно, апротонним розчинником є 1,4-діоксан.

Сполуки формули 1 і 15, де $R^1=$ ацетил можуть бути перетворені у сполуки формули 2, де $X=-C(O)-$ за допомогою реакції сполуки формули 1 і 15, де $R^1=$ ацетил, з надлишком диметилформаміддиметилацеталу з одержанням сполуки формули 1 і 15, де R^1 є 3-N,N-диметиламіно-2-пропенотом, описано вище. Сполуки формули 1 і 15, де R^1 є 3-N,N-диметиламіно-2-пропеноїлом піддають внутрішньомолекулярній циклізації з одержанням сполукам формули 2, де $X=-C(O)-$. Таку внутрішньомолекулярну циклізацію, переважно, проводять при високій температурі, наприклад, приблизно при $110^\circ C$ або вище. Таким чином, внутрішньомолекулярну циклізацію проводять нагріваючи суміш висококиплячого розчинника і сполуки формули 1 і 15, де R^1 є 3-N,N-диметиламіно-2-пропеноїлом при температурі від приблизно $110^\circ C$ або вище, протягом часу від приблизно 6г до приблизно 48г, переважно від приблизно 12г до приблизно 24г. Придатним висококиплячим розчинником є, але не обмежуються, толуол, ксилен, хлорбензол, диметилформамід, 2-метоксиетанол, диметилсульфоксид і їм подібними. Переважно, висококиплячим розчинником є 2-метоксиетанол.

Сполуки формули 2, де $X=-C(O)-$, перетворюють у сполуки формули 2, де $X=-CH(OH)-$ обробляючи сполуки формули 2, де $X=-C(O)-$ гібридним відновлюючим агентом, таким як $NaBH_4$, $LiAlH_4$, $NaAlH_4$, відновлюючий агент SELECTIDE® або інший гібридний реагент відомий спеціалістам в цій галузі.

Сполуки представленого винаходу можуть мати атом вуглецю і таким чином існувати в різноманітних енантіомерних і діастереомерних формах. Діастереомерні суміші можуть бути розділені на їх індивідуальні ізомери виходячи з їх фізико-хімічних відмінностей за методами, що добре відомі спеціалістам в цій галузі, наприклад, за допомогою хроматографії або фракційної кристалізації. Енантіомери можуть бути розділені перетворенням енантіомерної суміші у діастереомерну суміш внаслідок реакції з прийнятною оптично-активною сполукою (наприклад, спиртом), розділення діастереомерів і перетворення (наприклад, гідролізом) індивідуальних діастереомерів у відповідні чисті енантіомери. Зрозуміло, що використання всіх таких ізомерів, включаючи діастереомерні суміші і чисті енантіомери є частиною представленого винаходу.

Сполуки представленого винаходу основної природи здатні утворювати широкий спектр різноманітних солей з різними неорганічними і органічними кислотами. Хоча такі солі повинні бути фармацевтично прийнятними для призначення тваринам, також бажано, з практичної точки зору, спочатку виділити сполуку представленого винаходу з реакційної суміші у вигляді фармацевтично неприйнятної солі і потім просто перетворити сполуку у вільну основу обробляючи лужним реагентом і потім просто перетворити вільну основу у фармацевтично прийнятну кислотноадитивну сіль. Кислотноадитивні солі сполук цього винаходу основної природи легко одержуються взаємодією основної сполуки з прийнятною еквівалентною кількістю вибраної мінеральної або органічної кислоти у водному середовищі або прийнятному органічному розчиннику, такому як метанол або етанол. Шляхом обережного випарювання розчинника легко одержується бажана тверда сіль. Бажана кислотна сіль може також бути одержана з розчину вільної основи в органічному розчиннику додаванням до розчину прийнятної мінеральної або органічної кислоти.

Сполуки представленого винаходу кислій природи здатні утворювати основні солі з різноманітними фармацевтично прийнятними катіонами. Солі сполуки, що призначаються ссавцям, риbam або птахам повинні бути фармацевтично прийнятними. Коли необхідні фармацевтично прийнятні солі, сполуки представленого винаходу можуть, при бажанні, спочатку бути виділені з реакційної суміші, у вигляді фармацевтично неприйнятної солі і потім перетворені у фармацевтично прийнятну сіль в процесі, що подібний до описаного вище і стосується перетворення фармацевтично неприйнятних кислотноадитивних солей у фармацевтично прийнятні солі. Прикладами основних солей є солі лужних і лужноземельних металів і особливо, натрієві і калієві солі. Такі солі можуть бути одержані за відповідними методиками. В якості реагентів при одержанні фармацевтично прийнятних основних солей цього винаходу, використовують хімічні основи, що утворюють нетоксичні основні солі з сполуками представленого винаходу, що мають кислу природу. Такими нетоксичними основними солями є наступні фармацевтично прийнятні катіони, такі як натрій, калій, кальцій і магній та ін. Ці солі можуть утворюватись під час взаємодії відповідної кислотної сполуки з водним розчином, що містить бажаний фармацевтично прийнятний катіон і подальшим випарюванням одержаного розчину до суха, переважно, під вакуумом. Альтернативно, вони можуть також бути одержані змішуванням нижче спиртового розчину, кислотної сполуки і бажаного алкоголяту лужного металу і подальшим упарюванням одержаного розчину до суха за умов, що приведені вище. В будь якому випадку, переважно використовувати стехіометричні кількості реагенту для гарантування повного закінчення реакції і одержання максимального виходу бажаного продукту.

Антибактеріальна і антипротозойна активність сполук представленого винаходу проти бактеріальних і протозойних патогенів демонструється здатністю сполук інгібувати ріст згаданих штамів у людей або тварин.

Дослідження I

У Дослідженні I, що описується нижче, використовували стандартну методологію і критерії інтерпретації, що розроблені для забезпечення безпосередньої хімічної модифікації, що можуть вести до одержання сполук, які обходять деякі механізми опору макролідам. У Дослідженні I, в перелік бактеріальних штамів були включені різноманітні цільові патогенні види, включаючи представників макролідних механізмів опору, що були охарактеризовані. Використання цього переліку дає можливість визначити зв'язок між хімічною структурою і активністю, спектром активності і структурним елементом або модифікацією, що може усунути механізм опору. Бактеріальні патогени, що включені в список для досліджень показані в таблиці нижче. У багатьох

випадках, і макролід-сприймаємий материнський штам і макролід-стійкий штам одержаний з нього придатні для забезпечення більш точної оцінки здатності сполук обійти механізм захисту. Штами містять ген стійкості до макролідів, що позначається *ermA/ermB/ermC*, лінкозамідів і стрептограмін В антибіотиків, одержуються шляхом модифікації (метилування) 23S рРНК молекули Ерм метилази, таким чином взагалі попереджаючи зв'язування всіх трьох структурних класів. Описані два типи макролідних продуктів; *msrA* кодує компонент системи виходу продукту в стафілококу, що перешкоджає входу макролідів і стрептограмінів, в той час як *mefA/E* кодує трансмембранний білок, який дозволяє входженню тільки макролідів. Інактивація макролідних антибіотиків може мати місце і може бути встановлена шляхом фосфорилуванням 2'-гідроксилу (*mph*) або розщепленням макроциклічного лактону (естеразою). Штами можуть бути охарактеризовані використовуючи стандартну технологію реакції ланцюгової полімерази (PCR) і/або встановленням послідовності детермінантним опором. Використана PCR технологія, що використана в цьому описі описується J. Sutcliffe et al., "Detection Of Erythromycin-Resistant Determinants By PCR", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 40(11), 2562-2566 (1996). Дослідження проводили в мікротитрованих лотках і інтерпретували згідно Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests - Sixth Edition: Approved Standard, що опубліковано в The National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) основні принципи; для того щоб порівняти штамми використовувалась мінімальна концентрація інгібування (МКІ). Сполуки спочатку розчиняли в диметилсульфоксиді (ДМСО) з розрахунку 40мг/мл готового розчину.

Позначення штаму	Механізм(и) опору макролідів
<i>Staphylococcus aureus</i> 1116	сприйнятливий батько
<i>Staphylococcus aureus</i> 1117	<i>ermB</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> 0052	сприйнятливий батько
<i>Staphylococcus aureus</i> 1120	<i>ermC</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> 1032	<i>msrA</i> , <i>mph</i> , естераза
<i>Staphylococcus hemolyticus</i> 1006	<i>msrA</i> , <i>mph</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> 0203	сприйнятливий батько
<i>Streptococcus pyogenes</i> 1079	<i>ermB</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> 1062	сприйнятливий батько
<i>Streptococcus pyogenes</i> 1061	<i>ermB</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> 1064	<i>ermB</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i> 1024	сприйнятливий батько
<i>Streptococcus agalactiae</i> 1023	<i>ermB</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 1016	сприйнятливий
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 1046	<i>ermB</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 1095	<i>ermB</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 1175	<i>mefE</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 0085	сприйнятливий
<i>Haemophilus influenzae</i> 0131	сприйнятливий
<i>Moraxella catarrhalis</i> 0040	сприйнятливий
<i>Moraxella catarrhalis</i> 1055	еритроміцин проміжний опір
<i>Escherichia coli</i> /0266	сприйнятливий

Дослідження II використовували для перевірки активності проти *Pasteurella multocida* і Дослідження III використовували для перевірки активності проти *Pasteurella haemolytica*.

Дослідження II

Це дослідження базується на методі рідинно розведення в мікролітрових об'ємах. Одиночну колонію *P.multocida* (штам 59A067) вводили в 5 мл бульйону мізково-серцевої інфузії (ВНІ). Тестуєму сполуку одержували розчиненням 1мг сполуки в 125мкл диметилсульфоксиду (ДМСО). Розводячи тестуєму сполуку одержували придатний для використання бульйон мізково-серцевої інфузії (ВНІ). Концентрація тестуємої сполуки, що використовувалась лежала в інтервалі від 200мкг/мл до 0,098мкг/мл після двох окремих послідовних розведень. *P.multocida* вводили ВНІ розводячи з невведеним ВНІ.бульйоном одержуючи 10⁴ клітинну суспензію на 200мкл. ВНІ клітини суспензії змішували з відповідною серією розведення тестуємої сполуки і інкубували при температурі 37°C на протязі 18 годин. Мінімальна концентрація інгібування (МКІ) дорівнює концентрації сполуки, що викликає 100% інгібування росту *P.Multocida*, порівняно з непривитим контрольним зразком.

Дослідження III

Це дослідження базується на методі розведення агару, використовуючи реплікатор Стірза. Від двох до п'яти колоній, що ізолювані на агарових пластинках на які прививали ВНІ бульйон і культивували на протязі ночі при температурі 37°C і струшуванні (200 обертів у хвилину). На наступний ранок 300мкл цілком розвинутої *P.haemolytica* прекультури прививали до 3мл свіжого ВНІ бульйону і культивували при температурі 37°C і струшуванні (200 обертів у хвилину). Відповідні кількості тестуємих сполук розчиняли в етанолі і готували ряд подвійних серійних розведень. Два мл відповідного серійного розведення змішували з 18мл розплавленого ВНІ агару і давали затвердіти. Коли привита *P.haemolytica* культура досягала 0,5 стандарту щільності Макфарланда, приблизно 5мкл культури *P.haemolytica* прививали на ВНІ агарові пластинки, що містять різні концентрації тестуємої сполуки, використовуючи реплікатор Стірза і культивували протягом 18 годин при 37°C. Вихідні концентрації тестуємих сполук лежали в діапазоні від 100-200мкг/мл. Мінімальна концентрація інгібування (МКІ) дорівнює концентрації сполуки, що викликає 100% інгібування росту *P.haemolytica*, порівняно з непривитим контрольним зразком.

Дослідження IV

In vivo активність сполук формули (I) може бути визначена звичайним вивченням захищеності тварин, за методиками що добре відомі для спеціалістів в цій галузі, і в яких зазвичай використовують мишей.

Мишей розділяли по клітках (10 у клітку) по мірі їх прибуття, і дозволяли акліматизуватися, як мінімум 48 годин, перед використанням. Тваринам внутрішньочеревинно прививали по 0,5мл 3×10^3 CFU/мл суспензії бактерій (*P.multocida* штам 59A006). Кожний експеримент мав, принаймні, 3 контрольні групи, що не піддавались лікуванню, включаючи одну, інфіковану дозою введення 0,1X і дві інфіковані дозою введення 1X; може також використовуватись 10X група даних. Взагалі, усі миші в даному дослідженні можуть бути оскаржені в межах 30-90 хвилин, особливо, якщо використовується шприц для серійних упорскувань (типу шприц Корнуолла®), щоб керувати введенням. Починали через тридцять хвилин після введення, використовуючи першу сполуку. Могла б бути необхідна друга людина, щоб почати дозування сполуки, якщо усім тваринам не буде введена доза до 30 хвилин. Шляхи введення - підшкірне або ротове введення. Підшкірні дози призначають у вільну шкіру за горловиною, приймаючи до уваги, що ротові дози даються за допомогою голки, через яку вводили їжу. В обох випадках, використовували 0,2мл на мишу. Сполуки вводили через 30 хвилин, 4 години і 24 години після введення патогену. Контрольні сполуки з відомою ефективністю, призначали тим же самим шляхом, включаючи їх у кожний тест. За тваринами спостерігали кожний день і реєстрували кількість залишившихся у живих тварин у кожній групі. За моделлю *P.multocida*, слідували на протязі 96 годин (чотири дні) після введення патогену.

PD₅₀ - розрахована доза тестуємої сполуки, що 50% відсотків мишей з групи захищає від хвороби викликаной бактеріальною інфекцією, що була б смертельна у відсутності фармакотерапії.

Сполуки представленого винаходу показали антибактеріальну активність в описаних вище дослідженнях, особливо Дослідженні IV.

Сполуки представленого винаходу та їх фармацевтично прийнятні солі (надалі «активні сполуки»), можуть бути призначені будь-яким шляхом - орально, парентерально, місцево або ректально для лікуванні або попередженні бактеріальних або протозойних інфекцій. Загалом, ці сполуки найбільш бажано призначати у дозах в інтервалі від приблизно 0,2мг на кг ваги тіла на день (мг/кг/день) до приблизно 200мг/кг/день, в одиничній або розподіленій дозах (тобто від 1 до 4 доз на день), хоча зміни обов'язково будуть траплятися в залежності від виду, ваги та стану суб'єкту, якого лікують, та вибраного конкретного шляху призначення. Однак, найбільш бажано використовувати рівень доз, що лежить в інтервалі від приблизно 4мг/кг/день до приблизно 50мг/кг/день. Зміни, між тим, можуть траплятися в залежності від виду тварини, риби або птиці, яку лікують та її індивідуальної реакції на згаданий медикамент, а також від типу вибраної фармацевтичної композиції і періоду часу та інтервалу, в яких дане призначення проводять. В деяких випадках рівні доз, нижчі найнижчої межі вищезгаданого інтервалу, можуть бути більш ніж адекватними, в той час, як в інших випадках можуть бути застосовані ще вищі дози без викликання будь-якого шкідливого побічного ефекту, при умові, що такі вищі дози спочатку розподілені на декілька малих доз для призначення протягом дня.

Активні сполуки можуть бути призначені самостійно або в комбінації з фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами будь-яким з зазначених шляхів, і такі призначення можуть бути проведені в одноразовій або багаторазовій дозах. Більш конкретно, активні сполуки можуть бути призначені у великій кількості різних дозованих форм, тобто вони можуть бути скомбіновані з різними фармацевтично прийнятними носіями у формі таблеток, капсул, пігулок, пастилок, твердих льодяників, порошків, спреїв, кремів, бальзамів, супозиторіїв, желе, гелів, паст, лосьйонів, мазей, водних суспензій, розчинів для ін'єкцій, еліксирів, сиропів і т.і. Такі носії включають тверді розріджувачі або наповнювачі, стерильне водне середовище та різні нетоксичні органічні розчинники і т.д. Більш того, оральні фармацевтичні композиції можуть бути прийнятно підсолоджені і/або ароматизовані. Загалом активні сполуки даного винаходу присутні в таких дозованих формах з рівнями концентрації, що лежать в межах від приблизно 5,0ваг.% до 99ваг.%.

Для орального призначення, таблетки, що містять різноманітні екіпієнти, такі як мікрокристалічна целюлоза, цитрат натрію, карбонат кальцію, гідрофосфат кальцію та гліцин можуть бути використані разом з різноманітними дезінтегрантами, такими як крохмаль (переважно кукурудзяний, картопляний або тапіоковий крохмаль), алгінінова кислота та певні комплекси силікатів, разом зі зв'язуючими гранулятами, такими як полівінілпіролідон, цукроза, желатин та акація. Додатково змащуючі агенти, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію та тальк, є часто дуже корисними для цілей таблетування. Тверді композиції подібного типу можуть також бути застосовані як наповнювач в желатинових капсулах; переважні матеріали, у цьому зв'язку, також включають лактозу або молочний цукор, а також поліетиленгліколі з великою молекулярною вагою. Коли для орального призначення бажані водні суспензії і/або еліксири, активна сполука може бути скомбінована з різноманітними підсолоджуючими або ароматизуючими агентами, забарвлюючими речовинами або барвниками і, якщо це бажано, емульсифікуючими і/або суспендуючими агентами, а також з такими розбавниками, як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин та різні подібні їх комбінації.

Для парентерального призначення можуть бути застосовані розчини активної сполуки даного винаходу або в кунжутному чи арахісовому маслі, або у водному пропіленгліколі. Водні розчини повинні бути придатно забуферені (переважно, рН більше, ніж 8), якщо це необхідно, і рідкий розріджувач спочатку робиться ізотонічним. Такі водні розчини придатні для призначення у вигляді внутрішньовенних ін'єкцій. Масляні розчини придатні для призначення у вигляді внутрішньосуглобових, внутрішньом'язових та підшкірних ін'єкцій. Одержання всіх цих розчинів в стерильних умовах виконується за стандартними фармацевтичними методиками, добре відомими фахівцю в даній галузі.

Крім того, також можливе призначення активних сполук даного винаходу місцево при лікуванні запальних захворювань шкіри, і це може бути зроблено шляхом застосування кремів, желе, гелів, паст, пластирів, мазей і т.і. у відповідності зі стандартною фармацевтичною практикою.

Для призначення тваринам іншим ніж людина, таким як велика рогата худоба або свійські тварини, активні сполуки можуть вводитись в їжу тварин або орально у вигляді рідких композицій для вливання.

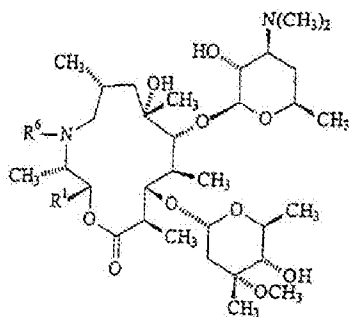
Активні сполуки можуть також призначатись у формі ліпосомної кормової системи, таких як, маленькі моношарові пухирці, великі моношарові пухирці і багатшарові пухирці. Ліпосоми можуть бути одержані з

різноманітних фосфоліпідів, таких як, холестерол, стеариламін або фосфатидилхоліні.

Активні сполуки можуть також бути зв'язані з розчинними полімерами, що використовуються в якості носія лікарського засобу. Таким полімером може бути полівінілпіролідін, співполімер пірану, полігідроксипропілметакриламідфеніл, полігідроксиетиласпартамідфенол або поліетиленоксид-полілізін заміщений залишком палмітоїлу. Крім того, активна сполука може бути об'єднана з біодеградуючими полімерами, що використовуються для контролювання вивільнення лікарського засобу, наприклад, полімолочною кислотою, полігліколевою кислотою, співполімером полімолочної і полігліколевої кислоти, полі-ε-карболоктоном, полігідроксибутировою кислотою, поліортоетерами, поліацеталами, полігідропіранами, поліціаноакрілатами і гідрогелями поперечно-зшитих або амфіпатичних блок співполімерів.

Приклади, що приведені нижче, розкривають способи і проміжні сполуки представленого винаходу. Зрозуміло, що представлений винахід не обмежується специфічними особливостями Прикладів приведених далі.

Сполуки Прикладів 1-12 мають загальну формулу 3 приведену нижче, з значеннями R¹ і R⁶ замісників вказаними в Таблиці 1, нижче. Сполуки одержувались як описано в Прикладах 1-12.



3

Таблиця 1

Сполука	R ¹	R ⁶
1A		водень
1B	ацетил	водень
1C	3-N,N-диметиламіно-2-пропеноїл	водень
1D	3-піразоліл	водень
1E	ацетил	метил
1F	3-N,N-диметиламіно-2-пропеноїл	метил
1G	3-піразоліл	метил
1H	1-N-метил-3-піразоліл	метил
1I	1-N-бензил-3-піразоліл	метил
1J	1-N-(3-гідроксибензил)-3-піразоліл	метил
1K	2-(4-фторфеніл)-3-піразоліл	метил
1L	(2-феніламіно)-3-піразоліл	метил
1M	1-N-метил-5-піразоліл	метил

Приклад 1

Сполука 1A. Дезметилазитроміцин (30г, 41ммоль) додавали до дейонізованої води (2л) і потім додавали ацетонітрил до повного розчинення (загальний об'єм становив приблизно 4,5л). Одержану суміш залишали перемішуватись при кімнатній температурі протягом 2 днів, і протягом цього часу ВЕРХ показували присутність нового піку (приблизно 22% від загальної площі піків). Ацетонітрил видаляли в вакуумі. До одержаного залишку додавали карбонат калію (30г), після чого метиленхлорид (0,3л). Суміш збовтували і органічну фазу, що знаходилась нижче видаляли. Водну фазу екстрагували метиленхлоридом (2×0,3л). Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію, і потім концентрували в вакуумі одержуючи суху піну (30г), яку очищали на колонці з силікагелем використовуючи 5/1/0,5 (об/об/об) гексани-діетиламін-ацетонітрил. Під час розділення змінювали систему розчинників від 4/1/0,1 і закінчували 3/1,5/0,5 гексани-діетиламін-ацетонітрил. Концентруванням прийнятної кінцевої фракції одержували Сполуку 1A, у вигляді сухої піни.

Приклад 2

Сполука 1B. До розчину Сполуки 1A (7,63г, 10,41ммоль) в метиленхлориді (100мл) при 0°C додавали однією порцією ацетат свинцю (IV) (5,54г, 12,49ммоль). Одержану суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0°C і потім гасили насиченим водним розчином хлориду натрію (100мл). Суміш переносили до роздільної воронки і метиленхлоридний шар видаляли. Водний шар екстрагували метиленхлоридом (2×50мл). Об'єднані метиленхлоридні фракції промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (50мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту 0,2% гідроксид амонію (10% водний)/5% метанол/94,8% метиленхлорид одержуючи Сполуку 1B (5,64г, 8,43ммоль) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 3

Сполука 1С. Сполуку 1В (100мг, 0,15ммоль) розчиняли в диметилформаміддиметилацетаті (2мл) і нагрівали із зворотнім холодильником в атмосфері азоту протягом 8г. Суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і потім розводили етилацетатом (25мл). Суміш промивали водою (10мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (10мл). Етилацетатний розчин сушили над сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту 0,2% гідроксид амонію (10% водний)/10% метанол/метиленхлорид одержуючи Сполуку 1С (вихід: 65мг, 60%).

Приклад 4

Сполука 1D. Сполуку 1С (100мг, 0,14ммоль) і моногідрат гідразину (5мл, 0,15ммоль) розчиняли в 2-метоксиетанолі (1,5мл) і нагрівали при 105°C в атмосфері азоту. Через 2г суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, і потім концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту 0,2% гідроксид амонію (10% водний)/10% метанол/метиленхлорид одержуючи Сполуку 1D у вигляді білої твердої речовини (вихід: 58мг, 60%).

Приклад 5

Сполука 1E. До розчину Сполуки 1В (3,9г, 5,8ммоль) в хлороформі (58мл) додавали мурашину кислоту (330мл, 869ммоль) і формальдегід (37% водний, 1,3мл, 17,33ммоль). Суміш нагрівали при 60°C протягом 7г. Після охолодження до кімнатної температури, суміш перенесли до воронки для розділення і промивали водний розчином бікарбонату натрію (20мл). Хлороформну фракцію сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували одержуючи Сполуку 1E (вихід: 3,9г, 98%), яку використовували без подальшої очистки.

Приклад 6

Сполука 1F. Сполуку 1E розчиняли в диметилформаміддиметилацетаті (25мл) і нагрівали із зворотнім холодильником в атмосфері азоту протягом 36г. Суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, і потім концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту 0,2%- гідроксид амонію (10% водний)/8% метанол/метиленхлорид одержуючи Сполуку 1F (вихід: 1,36г, 80%).

Приклад 7

Сполука 1G. Сполуку 1F (250мг, 0,34ммоль) і моногідрат гідразину (16мл, 0,5ммоль) розчиняли в 2-метоксиетанолі (3,4мл) і нагрівали при 105°C в атмосфері азоту. Через 4г, суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і потім концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту 0,2% гідроксид амонію (10% водний)/10% метанол/метиленхлорид одержуючи Сполуку 1G, у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 8

Сполука 1H. Сполуку 1F (250мг, 0,34ммоль), дигідрохлорид бензилгідразину (73мл, 0,37ммоль) і діізопропілетиламін (180мкл, 1,02ммоль) розчиняли в 2-метоксиетанолі (3,5мл) і нагрівали при 105°C в атмосфері азоту. Через 48г, суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і потім концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту 0,2% гідроксид амонію (10% водний)/10% метанол/метиленхлорид одержуючи Сполуку 1H, у вигляді білої твердої речовини (вихід: 137мг, 50%).

Приклад 9

Сполука 1I. Сполуку 1F (250мг, 0,34ммоль), дигідрохлорид 3-гідроксибензилгідразину (142мл, 0,68ммоль) і діізопропілетиламін (148мкл, 0,85ммоль) розчиняли в 2-пропанолі (3,5мл) і нагрівали із зворотнім холодильником в атмосфері азоту. Через 5г, суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і потім концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту 0,2% гідроксид амонію (10% водний)/10% метанол/метиленхлорид одержуючи Сполуку 1I, у вигляді білої твердої речовини (вихід: 147мг, 53%).

Приклад 10

Сполука 1K. Сполуку 1F (250мг, 0,34ммоль), 4-фторфенілгуанідинкарбонат (240мг, 0,68ммоль) і діізопропілетиламін (148мкл, 0,85ммоль) розчиняли в 2-пропанолі (3,5мл) і нагрівали із зворотнім холодильником в атмосфері азоту. Через 24г, суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і потім концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту 0,2% ацетонітрил/20% діетиламін/гексани, одержуючи Сполуку 1K, у вигляді білої твердої речовини (вихід: 120мг, 42%).

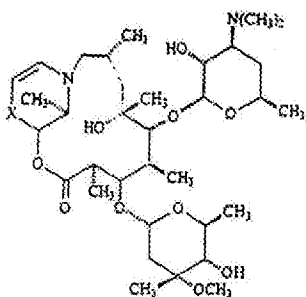
Приклад 11

Сполука 1L. Сполуку 1F (125мг, 0,168ммоль), фенілгуанідинкарбонат (84мг, 0,252ммоль) і карбонат калію (70мг, 0,5ммоль) розчиняли в 2-пропанолі (1,5мл) і нагрівали із зворотнім холодильником в атмосфері азоту. Через 48г, суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і потім розводили метиленхлоридом (25мл). Суміш потім промивали водою (10мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту 0,2% гідроксид амонію (10% водний)/10% метанол/метиленхлорид, одержуючи Сполуку 1L (54мг, 40%), у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 12

Сполуки 1N і 1M. Сполуку 1F (260мг, 0,35ммоль) і моногідрат метилгідразину (56мкл, 1,05ммоль) розчиняли в 2-метоксиетанолі (3,5мл) і нагрівали при 115°C в атмосфері азоту. Через 6h, суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і потім концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту 1% ацетонітрил/20% діетиламін/гексани, одержуючи Сполуку 1N (вихід: 42мг, 17%) і Сполуку 1M (вихід: 21мг, 8%), у вигляді твердих білих речовин.

Сполуки Прикладів 13-14 мають загальну формулу 4, що приведена нижче, і значення X замісників вказані в Таблиці 2, нижче. Сполуки одержували, як описано в Прикладах 13-14.



4

Таблиця 2

Сполука	X
2A	-C(O)-
2B	-CH(OH)-

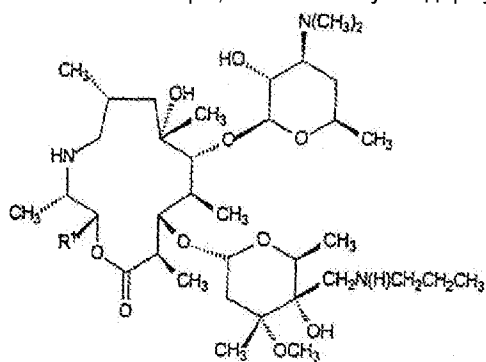
Приклад 13

Сполуки 2A і 1C. Сполуку 1B (1,5г, 2,23ммоль) розчиняли в диметилформаміддиметилацеталі (15мл) і нагрівали при 105°C протягом 16г. Після охолодження до кімнатної температури, суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в 2-метоксиетанолі (25мл) і нагрівали при 125°C протягом 16г. Суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і потім розводили етилацетатом (100мл). Суміш промивали водою (2×20мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (20мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту 0,2% гідроксид амонію (10% водний)/10% метанол/метиленхлорид, одержуючи Сполуки 2A (вихід: 221мг, 15%) і 1C (833мг, 54%).

Приклад 14

Сполука 2B. До розчину Сполуки 2A (150мг, 0,21ммоль) в етанолі (2мл) при 0°C додавали однією порцією боргідрид натрію (33мг, 0,84ммоль). Суміш перемішували при 0°C протягом 2г і потім повільно виливали у воду (25мл). Суміш переносили до воронки для розділення і екстрагували метиленхлоридом (3×20мл). Об'єднані метиленхлориди фракції сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту 0,2% гідроксид амонію (10% водний)/5% метанол/метиленхлорид, одержуючи Сполуку 2B (вихід: 103мг, 71%), у вигляді білої твердої речовини.

Сполуки Прикладів 15-17 мають загальну формулу 14, що приведена нижче, і значення R¹ замісників вказані в Таблиці 3, нижче. Сполуки одержували, як описано в Прикладах 15-17.

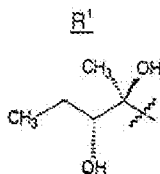


14

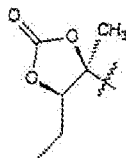
Таблиця 3

Сполука

1N



10



Приклад 15

Сполука 1N (Метод А). До 2л ерленмеєрської колби додавали дезметилазитроміцин (190,5г, 259,2ммоль), метиленхлорид (572мл) і сульфат магнію (38г). Суміш перемішували протягом 10 хв, потім фільтрували в 5л круглодонну колбу. Додавали метиленхлорид (2285мл) і розчин охолоджували до 0-5°C. Протягом 10 хвилин додавали СВЗ-Cl (58,4мл). Реакційну суміш перемішували при -0°C протягом 6 годин потім при кімнатній температурі протягом ночі. ВЕРХ аналіз показав присутність залишків вихідного матеріалу, так що реакційну суміш охолоджували до ~0°C і однією порцією додавали СВЗ-Cl (19,5мл). Реакційну суміш перемішували протягом 5,5 годин при 0°C потім протягом 2,5 годин при кімнатній температурі. ТШХ показала завершення реакції. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (953мл) і фази розділяли. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, потім фільтрували і концентрували одержуючи сполуку формули 9, де R¹⁰=етил і R¹¹=-ОН.

До 5л круглодонної колби, що містить сполуку формули 9, де R¹⁰=етил і R¹¹=-ОН (225,3г) в метиленхлориді (901мл) і ДМСО (450мл) при -65°C додавали трифтороцтовий ангідрид (82,4мл). Температуру підтримували в межах -60°C протягом додавання, яке тривало 9хв. Реакційну суміш перемішували при -65-70°C протягом 20хв. Реакційну суміш гасили триетиламіном (145мл) потім перемішували при -60~-65°C протягом 20хв. До реакційної суміші потім додавали воду (1127мл) протягом 3хв., при чому температура підіймалася до -2°C. Реакційну суміш перемішували протягом 10хв. і фази залишали для розділення. Органічну фазу промивали водою, (675мл) потім насиченим водним розчином хлориду натрію (675мл). Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, потім фільтрували і органічні розчинники видаляли перегонкою. Додавали МТБЕ і переганяли до видалення всіх слідів метиленхлориду і ДМСО. Додавали МТБЕ до загального об'єму 3380мл. Додавали моногідрат дибензоїл-D-винної кислоти (87,8г) в МТБЕ (1126мл) у вигляді тонкої суспензії. Суміш нагрівали із зворотнім холодильником і перемішували протягом ночі. Після охолодження до кімнатній температурі, тверді речовини збирали на воронці Бюхнера і промивали МТБЕ. Тверді речовини сушили при 40°C одержуючи 258,3г дибензоїлтартратної солі сполуки формули 10, де R¹⁰=етил і R¹¹=-ОН.

До 3л круглодонної колби додавали метиленхлорид (800мл) і дибензоїлтартратну сіль сполуки формули 10, де R¹⁰=етил і R¹¹=-ОН (188г). Додавали воду (400мл) і карбонат калію (45,5г) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5хв. Органічну фазу відокремлювали, потім промивали водою (250мл) і сушили над сульфатом магнію. Нерозчинні речовини видаляли фільтруванням, і одержаний розчин випарювали в потоці азоту до кінцевого об'єму 623мл, одержуючи вільно-основного кетону.

До 5л круглодонної колби додавали ТГФ (623мл) і триметилсульфонійбромід (74,7г). Одержану суспензію охолоджували до -10°C і додавали трет-бутоксид калію (54,4г). Реакційну суміш перемішували протягом 10хв. при -10°C потім охолоджували до -70°C протягом 5хв. Додавали розчин вільно-основного кетону протягом 11хв., підтримуючи температуру в межах -60~-65°C. ВЕРХ показала, що реакція завершується через 90хв. Реакційну суміш гасили при -60°C використовуючи розчин хлориду амонію (315г) в воді (1800мл). Температура під час гасіння підіймалась до -5°C. Реакційну суміш нагрівали до 5-10°C і фази розділяли. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію потім фільтрували і концентрували одержуючи сполуку формули 11, де R¹⁰=етил і R¹¹=-ОН, (117,4г) у вигляді жовтої піни. ВЕРХ показала виходячи з площі піку чистоту 61,4%.

До розчину сполуки формули 11, де R¹⁰=етил і R¹¹=-ОН (275г, 312ммоль) в сухому метанолі (2,75л) додавали йодид калію (518г, 3,12ммоль) і н-пропіламін (250мл, 3,04ммоль). Суміш перемішували протягом ночі при 45°C. ТШХ показала завершення реакції. Реакційну суміш концентрували на роторному випаровувачі і залишок розділяли між водою (2,5л) і метиленхлоридом (2,5л). Водну фазу підкислювали до рН6,7 використовуючи 3N водну HCl. Екстракцію повторювали ще раз. Об'єднані водні фази об'єднували з свіжим метиленхлоридом (1,5л) і водну фазу підлугували до рН8,5 використовуючи карбонат калію. Фази розділяли і водну фазу двічі екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію, потім фільтрували. Фільтрат концентрували на роторному випаровувачі одержуючи білу піну (230г). Очищення піни здійснювали на колонці з силікагелем використовуючи в якості мобільної фази 19/3 (об/об) гексан-діетиламін. Таким чином, з 125г неочищеного продукту одержували 72г сполуки формули 5, де R⁹=4"-(пропіламінометил)кладінозил, R¹⁰=етил, і R¹¹=-ОН, у вигляді білої аморфної піни.

Сполуку формули 5, де R⁹=4"-(пропіламінометил)кладінозил, R¹⁰=етил, і R¹¹=-ОН (10г, 12,4ммоль), розчиняли в ацетонітрилі (0,5л) при кімнатній температурі. Додавали деіонізовану воду (1л) після чого утворювався осад. Додавали ацетонітрил (0,5л) одержуючи гомогенний розчин, який перемішували при кімнатній температурі протягом 30 годин. ВЕРХ аналіз показав утворення нового компоненту, що складав 20% від загальної площі піків.

Органічний розчинник видаляли на роторному випаровувачі. До водного залишку додавали карбонат калію (30г) після чого додавали метиленхлорид (0,3л). Суміш збовтували і нижчу органічну фазу видаляли. Здійснювали дві додаткові екстракції (2×0,3л). Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію, потім фільтрували і одержаний розчин концентрували до сухої піни (-10г).

Одержану суміш сполуки формули 5, де R⁹=4''-(пропіламінометил)кладінозил, R¹⁰=етил, і R¹¹=-ОН; і Сполуки 1N, розчиняли в суміші метиленхлориду і 19/3 (об/об) гексани-діетиламін, і поміщали на колонку з силікагелем і потім елюювали 19/3 системою. Елюент змінювали на 19/6 гексани-діетиламін на фракції 56. Фракції 9-17 об'єднували і концентрували до сухої піни, яка містила тільки вихідний матеріал, що непрореагував. Фракції 52-72 об'єднували і концентрували, вони містили Сполуку 1N (79% чистота за ВЕРХ).

Приклад 16

Сполука 1N (Метод Б). Сполуку формули 5, де R⁹=4''-(пропіламінометил)кладілозил, R¹⁰=етил і R¹¹=-ОН, зважували на 6 пляшечок (25мг/пляшечка). Додавали розчинники (0,5мл), як показано нижче:

Пляшечка	Розчинник
А	2-пропанол
Б	ацетонітрил
В	ацетонітрил (0,35мл)/вод (0,35мл)
Г	ацетон
Д	метанол
Е	бензол

Всі пляшечки нагрівали при 50°C на масляній бані протягом 5 годин. ТШХ аналіз (використовуючи 6/1/0,1 (об/об/об) гексани-діетиламін-ацетонітрил) показав присутність Сполуки 1N у всіх пляшечках. Найбільша кількість, однак, була в пляшечках В і Д, які містили протонні розчинники.

Приклад 17

Сполука 10. Суміш сполуки формули 5, де R⁹=4''-(пропіламінометил)кладінозил, R¹⁰=етил і R¹¹=-ОН; і Сполуки 1N (~15%)(0,8г, 0,1ммоль) розчиняли в етилацетаті (30мл). Додавали карбонат калію (0,14г, 1ммоль) і етиленкарбонат (0,5г, 5,67ммоль) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником в атмосфері азоту протягом ночі. ТШХ аналіз використовуючи 19/3 (об/об) гексани-діетиламін показав відсутність обох вихідних матеріалів.

Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи темне масло, яке очищали в атмосфері азоту на 4мм платівках CHROMATOTRON® (Harrison Research, Palo Alto, California), використовуючи (19/3 (об/об) гексани-діетиламін, в якості елюенту. Фракції 8-13 об'єднували і концентрували; ЯМР аналіз показав, що цей продукт відповідає вихідному 11,12-циклічному карбонату. Фракції 18-39 містили менш мобільні компоненти, які очищали на 2мм платівках використовуючи 3/1 (об/об) гексани-діетиламін. Збагачені фракції (16-23) об'єднували і проганяли на 1мм платівці використовуючи вищеописану систему, одержуючи Сполуку 10 у фракції 20 (30мг). ТШХ і ВЕРХ показали, що матеріал є високо чистим.

Представлений винахід не обмежується рамками специфічних втілень описаних в Прикладах, які приведені в якості ілюстрації декількох аспектів винаходу і будь які втілення, які є функціонально еквівалентними знаходяться в межах цього винаходу. Безперечно, різноманітні модифікації винаходу будуть очевидні для спеціаліста в цій галузі виходячи з показаного і описаного тут, і вони викладені в пунктах формули, що додаються.