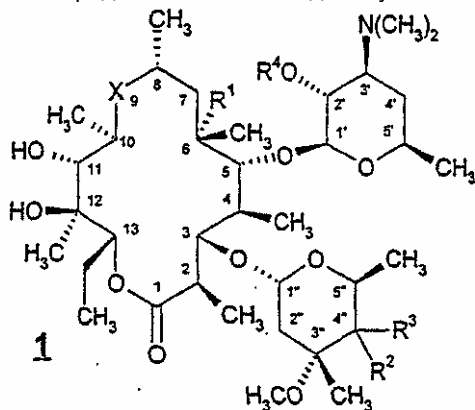


Цей винахід стосується нових похідних С-4"-заміщених макролідів, що використовуються в якості антибіотичних і антипротозойних агентів для ссавців, включаючи людину, а також для риб і птахів. Цей винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять нові сполуки і способів лікування бактеріальних і протозойних інфекцій у ссавців, риб і птахів, шляхом призначення нових сполук ссавцям, рибі і птахам, що потребують такого лікування.

Відомо використання макролідних антибіотиків при лікуванні широкого спектру бактеріальних і протозойних інфекцій у ссавців, риб і птахів. Такі антибіотики представляють собою різноманітні похідні еритроміцину А, такі як, азитроміцин, який є комерційно досяжним і описаний у патентах US 4474768 і 4517359, обидва з яких включені в цей опис в якості посилань. Подібні азитроміцини і інші макролідні антибіотики є новими макролідними сполуками представленого винаходу проявляючи потенційну активність проти різноманітних бактеріальних і протозойних інфекцій, як описано нижче.

Представлений винахід стосується сполук формули:



і їх фармацевтично прийнятних солей, в яких:

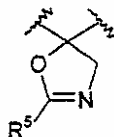
X представляє собою  $-\text{CH}(\text{NR}^9\text{R}^{10})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(=\text{NOR}^9)-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NR}^9-$  або  $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})\text{CH}_2-$ , в якому перша рисочка, кожного значення групи X, приєднана до С-10 вуглецю сполуки формули 1 і остання рисочка кожного значення групи X приєднана до С-8 вуглецю сполуки формули 1;

$\text{R}^1$  представляє собою H, гідрокси або метокси;

$\text{R}^2$  представляє собою гідрокси;

$\text{R}^3$  представляє собою  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкіл,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкеніл,  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ алкініл, ціано,  $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$ , в якій n лежить в інтервалі від 0 до 2,  $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ ,  $-\text{CH}_2\text{M}(\text{COR}^9)\text{R}^8$ ,  $-\text{CH}_2\text{NR}^8\text{R}^{15}$ ,  $-(\text{CH}_2)_m(\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{арил})$  або  $-(\text{CH}_2)_m(5\text{-}10\text{ членний гетероарил})$ , в якій m лежить в інтервалі від 0 до 4, і в якому раніше загадані  $\text{R}^3$  групи необов'язково заміщені від 1 до 3 груп  $\text{R}^{16}$ ;

або  $\text{R}^2$  і  $\text{R}^3$  узяті разом утворюють оксазолінове кільце, яке показано нижче:



$\text{R}^4$  представляє собою H,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$  або гідрокси захищеної групи;

$\text{R}^5$  представляє собою  $-\text{SR}^8$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ , в якій n дорівнює 0 або 1,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкіл,

$\text{C}_2\text{-C}_{10}$ алкеніл,  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ алкініл,  $-(\text{CH}_2)_m(\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{арил})$  або  $-(\text{CH}_2)_m(5\text{-}10\text{ членний гетероарил})$ , в якій m лежить в інтервалі від 0 до 4, і в якому раніше загадані  $\text{R}^5$  групи необов'язково заміщені від 1 до 3 груп  $\text{R}^{16}$ ;

кожний  $\text{R}^6$  і  $\text{R}^7$  незалежно один від одного H, гідрокси,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкеніл,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкініл,  $-(\text{CH}_2)_m(\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{арил})$  або  $-(\text{CH}_2)_m(5\text{-}10\text{ членний гетероарил})$ , в якій m лежить в інтервалі від 0 до 4;

кожний  $\text{R}^8$  незалежно  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкіл,  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ алкеніл,  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ алкініл,  $(\text{CH}_2)_q\text{CR}^{11}\text{R}^{12}(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ , в якій q і r кожний незалежно лежать в інтервалі від 0 до 3, при умові, що q і r одночасно обидва не дорівнюють 0,  $-(\text{CH}_2)_m(\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{арил})$  або  $-(\text{CH}_2)_m(5\text{-}10\text{ членний гетероарил})$ , в якій m лежить в інтервалі від 0 до 4, і в якому раніше загадані  $\text{R}^8$  групи, за виключенням H, необов'язково заміщені від 1 до 3 груп  $\text{R}^{16}$ ;

або в якій  $\text{R}^8$  представляє собою  $-\text{CH}_2\text{NR}^8\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{15}$  і  $\text{R}^8$  можуть бути узяті разом утворюючи 4-10 членний насичений моноциклічне або поліциклічне насичене кільце або 5-10 членне гетероарильне кільце, необов'язково містить крім атому азоту до якого приєднані  $\text{R}^{13}$  і  $\text{R}^{14}$  1 або 2 гетероатоми, що вибрані O, S і  $-\text{N}(\text{R}^8)-$ , вищезгадане насичене кільце необов'язково включає 1 або 2 вуглець-вуглецеві подвійні або потрійні зв'язки, і вищезгадане насичене і гетероарильне кільце необов'язково заміщені від 1 до 3 груп  $\text{R}^{16}$ ;

кожний  $\text{R}^9$  і  $\text{R}^{10}$  незалежно H або  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл;

кожний  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$  і  $\text{R}^{14}$  незалежно вибирають з H,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкіл,  $-(\text{CH}_2)_m(\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{арил})$  і  $-(\text{CH}_2)_m(5\text{-}10\text{ членний гетероарил})$ , в якій m лежить в інтервалі від 0 до 4, і в якому раніше загадані  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$  і  $\text{R}^{14}$  групи, за виключенням H, необов'язково заміщені від 1 до 3 груп  $\text{R}^{16}$ ;

або  $\text{R}^{11}$  і  $\text{R}^{13}$  узяті разом утворюють  $-(\text{CH}_2)_p-$ , в якій p лежить в інтервалі від 0 до 3, так що 4-7 членне насичене кільце, що вони утворюють, необов'язково включає 1 або 2 вуглець-вуглецеві подвійні або потрійні зв'язки;

або  $\text{R}^{13}$  і  $\text{R}^{14}$  узяті разом утворюють 4-10 членне насичене моноциклічне або поліциклічне насичене кільце або 5-10 членне гетероарильне кільце, в якому насичене і гетероарильне кільце, необов'язково містить крім атому азоту до якого приєднані  $\text{R}^{13}$  і  $\text{R}^{14}$ , 1 або 2 гетероатоми, що вибрані O, S і  $-\text{N}(\text{R}^8)-$ . вищезгадане насичене

кільце необов'язково включає 1 або 2 вуглець-вуглецеві подвійні або потрійні зв'язки, і вищезгадане насичене і гетероарильне кільце необов'язково заміщені від 1 до 3 груп  $R^{16}$ ;

$R^{15}$  представляє собою  $H$ ,  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкеніл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкініл, в якому раніше згадані групи  $R^{15}$  необов'язково заміщені від 1 до 3 замісників, незалежно вибраних з галогену і  $-OR^9$ ;

кожний  $R^{16}$  незалежно вибирають з галогену, ціано, нітро, трифторметил, азидо,  $-C(O)R^{17}$ ,  $-C(O)OR^{17}$ ,  $-C(O)OR^{17}$ ,  $-OC(O)OR^{17}$ ,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ , гідрокси,  $C_1$ - $C_6$ алкіл,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $-(CH_2)_m(C_6-C_{10}арил)$  і  $-(CH_2)_m(5-10$  членний гетероарил), в якій  $m$  лежить в інтервалі від 0 до 4, і в яких згадані арильні і гетероарильні замісники необов'язково заміщені від 1 до 2 замісників незалежно вибраних з галогену, ціано, нітро, трифторметил, азидо,  $-C(O)R^{17}$ ,  $-C(O)OR^{17}$ ,  $-C(O)OR^{17}$ ,  $-OC(O)OR^{17}$ ,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ , гідрокси,  $C_1$ - $C_6$ алкіл і  $C_1$ - $C_6$ алкокси;

кожний  $R^{17}$  незалежно вибирають з  $H$ ,  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкеніл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкініл,  $-(CH_2)_m(C_6-C_{10}арил)$  або  $-(CH_2)_m(5-10$  членний гетероарил), в якій  $m$  лежить в інтервалі від 0 до 4;

при умові, що  $R^8$  не є  $H$ , коли  $R^3$  представляє собою  $-CH_2S(O)_nR^8$ .

Переважними сполуками формули 1 є сполуки, в яких  $R^1$  є гідрокси,  $R^2$  є гідрокси,  $R^3$  є  $-CH_2NR^8R^{15}$  або  $-CH_2SR^8$  і  $R^4$  є  $H$ .

іншими переважними сполуками формули 1 є сполуки, в яких  $R^1$  є гідрокси,  $R^2$  гідрокси,  $R^3$  є  $-CH_2NR^8R^{15}$ ,  $R^4$  є  $H$ ,  $R^{15}$  і  $R^8$  кожний незалежно вибирають з  $H$ ,  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкеніл і  $C_2$ - $C_{10}$ алкініл, в яких згадані групи  $R^{15}$  і  $R^8$ , за винятком  $H$ , необов'язково заміщені від 1 до 2 замісників незалежно вибраних з гідрокси, галогену і  $C_1$ - $C_6$ алкокси. Особливо переважні сполуки мають перераховані основні структури в яких  $R^{15}$  є  $H$  або вибирають з наступних груп в яких  $R^8$ , також незалежно вибирають з метилу, етилу, алілу, н-бутилу, ізобутилу, 2-метоксиетилу, циклопентилу, 3-метоксипропілу, 3-етоксипропілу, н-пропілу, ізопропілу, 2-гідроксиетилу, циклопропілу, 2,2,2-трифторетилу, 2-пропінілу, втор-бутилу, терт-бутилу і н-гексилу.

Іншими переважними сполуками формули 1 є сполуки, в яких  $R^1$  є гідрокси,  $R^2$  є гідрокси,  $R^3$  є  $-CH_2NHR^8$ ,  $R^4$  є  $H$ , і  $R^8$  є  $-(CH_2)_m(C_6-C_{10}арил)$ , в якій  $m$  лежить в інтервалі від 0 до 4. Особливо переважні сполуки мають згадану основну структурну формулу, в якій  $R^8$  є фенілом або бензилом.

Іншими переважними сполуками формули 1 є ті сполуки, в яких  $R^1$  є гідрокси,  $R^2$  є гідрокси,  $R^3$  є  $-CH_2NR^{15}R^8$ ,  $R^4$  є  $H$  і  $R^{15}$  і  $R^8$  узяті разом утворюють насичене кільце. Особливо переважні сполуки мають згадану основну структурну формулу, в якій  $R^{15}$  і  $R^8$  узяті разом утворюють піперидинове, триметиленімінове або морфолінове кільце.

іншими переважними сполуками формули 1 є ті сполуки, в яких  $R^1$  є гідрокси,  $R^2$  є гідрокси,  $R^3$  є  $-CH_2NR^{15}R^8$ ,  $R^4$  є  $H$  і  $R^{15}$  і  $R^8$  узяті разом утворюють гетероарильне кільце, необов'язково заміщене 1 або 2  $C_1$ - $C_6$ алкільними групами. Особливо переважні сполуки мають згадану основну структурну формулу, в якій  $R^{15}$  і  $R^8$  узяті разом утворюють піролідинове, триазольне або імідазольне кільце, в якому згадана гетероарильна група необов'язково заміщена 1 або 2 метильними групами.

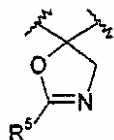
Іншими переважними сполуками формули 1 є ті сполуки, в яких  $R^1$  є гідрокси,  $R^2$  є гідрокси,  $R^3$  є  $-CH_2SR^8$ ,  $R^4$  є  $H$  і  $R^8$  вибирають з  $C_1$ - $C_{10}$ алкілу,  $C_2$ - $C_{10}$ алкенілу і  $C_2$ - $C_{10}$ алкінілу, в яких згадана група  $R^8$  необов'язково заміщена 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, галогену і  $C_1$ - $C_6$ алкокси. Особливо переважні сполуки мають згадану основну структурну формулу, в якій  $R^8$  є метилом, етилом або 2-гідроксиетилом.

Іншими переважними сполуками формули 1 є ті сполуки, в яких  $R^1$  є гідрокси,  $R^2$  є гідрокси,  $R^4$  є  $H$  і  $R^3$  вибирають з  $C_1$ - $C_{10}$ алкілу,  $C_2$ - $C_{10}$ алкенілу і  $C_2$ - $C_{10}$ алкінілу, в яких згадана група  $R^3$  необов'язково заміщена 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси,  $-C(O)R^{17}$ ,  $-NR^6R^7$ , галогену, ціано, азидо, 5-10 членного гетероарилу і  $C_1$ - $C_6$ алкокси. Особливо переважні сполуки мають згадану основну структурну формулу, в якій  $R^3$  є метилом, алілом, винілом, етінілом, 1-метил-1-препенілом, 3-метокси-1-пропінілом, 3-диметиламіно-1-пропінілом, 2-піридилетинілом, 1-пропінілом, 3-гідрокси-1-пропінілом, 3-гідрокси-1-пропенілом, 3-гідроксипропілом, 3-метокси-1-пропенілом, 3-метоксипропілом, 1-пропінілом, н-бутилом, етилом, пропілом, 2-гідроксиетилом, формілметилом, 6-ціано-1-пентинілом, 3-диметиламіно-1-пропенілом або 3-диметиламінопропілом.

Іншими переважними сполуками формули 1 є ті сполуки, в яких  $R^1$  є гідрокси,  $R^2$  є гідрокси,  $R^4$  є  $H$  і  $R^3$  є  $-(CH_2)_m(5-10$  членний гетероарил), в якому  $m$  лежить в інтервалі від 0 до 4. Особливо переважні сполуки мають згадану основну структурну формулу, в якій  $R^3$  є 2-тієнілом, 2-піридилом, 1-метил-2-імідазолілом, 2-фурилом або 1-метил-2-піролілом.

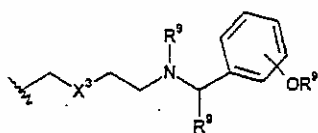
Іншими переважними сполуками формули 1 є ті сполуки, в яких  $R^1$  є гідрокси,  $R^2$  є гідрокси,  $R^4$  є  $H$  і  $R^3$  є  $-(CH_2)_m(C_6-C_{10}арил)$ , в якому  $m$  лежить в інтервалі від 0 до 4, Особливо переважні сполуки мають згадану основну структурну формулу, в якій  $R^3$  є фенілом.

Особливо переважними сполуками формули 1 є ті сполуки, в яких  $R^2$  і  $R^3$  узяті разом утворюють оксазолінове кільце, яке показано нижче



в якій  $R^5$  такий як зазначено вище.

Особливі сполуки формули 1 включають сполуки, в яких  $R^3$  вибирають із наступних:



в якій  $X^3$  є  $O$ ,  $S$  або  $-N(R^{15})-$ , і в якій  $-OR^9$  група може бути приєднана до будь якого атому вуглецю

фенільної групи.

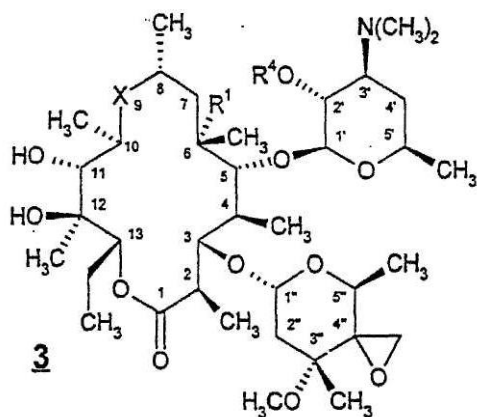
Винахід також стосується фармацевтичних композицій для лікування бактеріальних інфекцій або протозойних інфекцій у ссавців, риби або птиці, що містять терапевтично ефективну кількість сполуки формули 1 або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятний носій.

Винахід також стосується способу лікування бактеріальних інфекцій або протозойних інфекцій у ссавців, риб або птиць, що полягає у призначенні згаданому ссавцю, рибі або птиці терапевтично ефективної кількості сполуки формули 1 або її фармацевтично прийнятної солі.

Під терміном «лікування», що використовується тут, якщо не вказано інше, розуміють лікування або попередження бактеріальних інфекцій або протозойних інфекцій, як передбачено способом представленого винаходу.

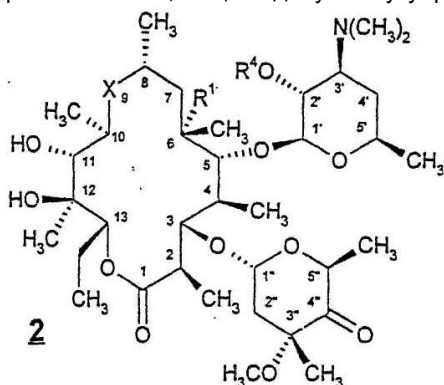
Як зазначено тут, якщо не вказано інше, термін «бактеріальна інфекція» або «протозойна інфекція» включають бактеріальні інфекції або протозойні інфекції, що властиві ссавцям, рибі і птиці, а також захворювання викликані цими бактеріальними інфекціями або протозойними інфекціями, можуть лікуватись або попереджуватись призначенням антибіотиків, таких як, сполуки представленого винаходу. Такими бактеріальними інфекціями і протозойними інфекціями і захворюваннями викликаними цими інфекціями є наступний перелік: пневмонія, отити середньої оболонки стінки кровоносної судини, синусити, бронхіти, тонзиліти і мастоїдити, що викликані інфекціями *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* або *Peptostreptococcus* spp.: фарингіти, ревматоїдна лихоманка і гломерулонефрити, що викликані інфекцією *Streptococcus pyogenes*, стрептококами Групи C і G, *Clostridium diphtheriae* або *Aerobacillus haemolyticum*; респіраторні захворювання, що викликані інфекціями *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* або *Chlamydia pneumoniae*; нескладні інфекції шкіри і м'яких тканин, гнійні і остеомієліти, і пологова лихоманка, що викликана інфекціями *Staphylococcus aureus*, зоогульовані-позитивні стафілококи (наприклад, *S.epidermidis*, *S.hemolyticus*, та і.), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, стрептококальні групи C-F (мілкі-колонії стрептококів), віриданські стрептококи, *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium* spp., або *Bartonella henselae*; нескладні гострі інфекції сечовивідних шляхів, що викликані *Staphylococcus saprophyticus* або *Enterococcus* spp.: уретрити і цервіцити; і захворювання, що передаються статевим шляхом, що викликані інфекціями *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum* або *Neisseria gonorrhoeae*; захворювання викликані токсинами наступних інфекцій *S.aureus* (харчове отруєння і синдром токсичного отруєння), або стрептококами Групи A, B і C; виразковикликаємі інфекції *Helicobacter pylori*; синдром постійної лихоманки, викликаний інфекцією *Borrelia recurrentis*; хвороба Ліма, що викликана інфекцією *Borrelia burgdorferi*; кон'юнктивіт, кератити і дакроцітити, що викликані інфекціями *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S.aureus*, *S.pneumoniae*, *S.pyogenes*, *H.influenzae* або *Usheria* spp.; захворювання розсіяння *Mycobacterium avium* комплексу (MAC), що викликані інфекцією *Mycobacterium avium* або *Mycobacterium intracellulare*; гастроентерити, що викликані інфекцією *Campylobacter jejuni*; кишкові протозоа викликані інфекцією *Cryptosporidium* spp.; одонтогенні інфекції, що викликані інфекцією віриданських стрептококів; постійний кашель, що викликаний інфекцією *Bordetella pertussis*; газова гангрена, що викликана інфекцією *Clostridium perfringens* або *Bacteroides* spp.; і атеросклероз, що викликаний інфекцією *Helicobacter pylori* або *Chlamydia pneumoniae*. Бактеріальні інфекції і протозойні інфекції і захворювання, що викликаються такими інфекціями, можуть бути лікувані або попереджені у тварин і такими захворюваннями є: бичачі респіраторні захворювання, що викликані інфекціями *P.haem.*, *P.multocida*, *Mycoplasma bows* або *Bordetella* spp.; захворювання на брюшний тиф самиць, що викликані інфекціями *E.coli* або протозойними (наприклад, кокадія, криптоспоридія, та і.); мастити молочних залоз, що викликані інфекціями *Staph. aureus*, *Staph. uberis*, *Staph. agalactiae*, *Strep. dysgalactiae*, *Klebsiella* spp., *Corynebacterium* або *Enterococcus* spp.; респіраторні захворювання свиней, що викликані *A.pleuro.*, *P. Multocida* або *Mycoplasma* spp.; захворювання брюшини свиней, що викликані інфекцією *E. coli*, *Lawsonia intracellularis*, *Salmonella* або *Serpulina hyodysenteriae*; гнійня коптит, що викликане інфекцією *Fusobacterium* spp.; метрити самиць, що викликані 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); інфекції сечовивідних шляхів у собак і котів, що викликані інфекцією *E.coli*; інфікування шкіри і м'яких тканин у собак і котів, що викликані 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 лікуватись 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 вищезгаданої сполуки формули 1 або її фармацевтично прийнятної солі, в якій  $R^3$  є  $-CH_2S(O)_nR^8$ ,  $-CH_2OR^8$  або  $-CH_2NR^8R^{15}$ , в яких n,  $R^{15}$  і  $R^8$  такі як зазначено вище, при умові, що  $R^8$  не є H, коли  $R^3$  є  $-CH_2S(O)_nR^8$ , який полягає у взаємодії сполуки формули:



в якій X, R<sup>1</sup> і R<sup>4</sup> такі, як зазначено вище, з сполукою формули HSR<sup>8</sup>, HOR<sup>8</sup> або HNR<sup>8</sup>R<sup>15</sup>, в яких R<sup>15</sup> і R<sup>8</sup> такі, як зазначено вище, необов'язково надалі окислюють, у випадку -SR<sup>8</sup> замісника, для одержання -S(O)R<sup>3</sup> або -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>.

Ще в одному аспекті вищезгаданого процесу одержання сполуки формули 1 або її фармацевтично прийнятної солі, вищезгадану сполуку формули 3 одержують взаємодією сполуки формули:



в якій X, R<sup>1</sup> і R<sup>4</sup> такі як зазначено вище, з (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>S(O)<sub>n</sub>X<sup>2</sup>, в якій η дорівнює 0 або 1 і X<sup>2</sup> є галогеном, -BF<sub>4</sub> або -PF<sub>6</sub>, переважно йодом або -BF<sub>4</sub>, в присутності основи, такої як: трет-бутоксид калію, трет-бутоксид натрію, етоксид натрію, гідрид натрію, 1,1,3,3-тетраметилгуанідину, 1,8-діазобіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, 1,5-діазобіцикло[4.3.0]нон-5-ен, гексаметилдисилазид калію (КГМДС), етоксид калію або метоксид натрію, переважно, КГМДС або натрій вмістна основа, така як, гідрид натрію.

Представлений винахід також стосується сполук формул 2 і 3, формули яких вказані вище, що використовуються для одержання вищезгаданих сполук формули 1 і їх фармацевтично прийнятних солей.

Під терміном "гідроксизахисна група", що використовується тут, якщо не вказано інше, слід розуміти ацетильну, бензилоксикарбонільну і різноманітні гідрокси захисні групи, що добре відомі спеціалістам в цій галузі, включаючи групи, що вказані T.W.Greene, P.G.M.Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," (J.Wiley & Sons, 1991).

Під термін "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 або їх комбінацію. Зрозуміло, що у випадку циклічних замісників, згадана алкільна група, має принаймні три атоми вуглецю. Такими циклічними замісниками є циклопропіл, циклобутил і циклопентил.

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, такі як, феніл або нафтіл.

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

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 можуть використовуватись для одержання фармацевтично прийнятних кислотноадитивних солей основних сполук з утворенням не токсичних кислотноадитивних солей, наприклад, солей, що містять фармакологічно прийнятні аніони, такі як гідрохлоридні, гідробромідні, гідройодидні, нітратні, сульфатні, бісульфатні, фосфатні, кисло-фосфатні, ізонікотинатні, ацетатні, лактатні, саліцилатні, цитратні, кисло-цитратні, тартратні, пантотенатні бітартратні,

аскорбатні, сукцинатні, малеатні, гентисинатні, фумаратні, глюконатні, глюкоранатні, сахаратні, форміатні, бензоатні, глутаматні, метансульфонатні, етансульфонатні, бензолсульфонатні, п-толуолсульфонатні та памоатні (наприклад, 1,1-метилєн-біс-(2-гідрокси-3-нафтоат)) солі. Сполуки представленоґо винаходу, що містять аміно замісники можуть утворювати фармацевтично прийнятні солі з різноманітними амінокислотами, на додаток з кислотами вказаними вище.

Деякі сполуки представленоґо винаходу кислій природи здатні утворювати основні солі з різноманітними фармацевтично прийнятними катіонами. Прикладами таких солей є солі лужних і лужноземельних металів і особливо, кальційєві, магнійєві, натрійєві і калійєві солі сполук представленоґо винаходу.

Деякі сполуки представленоґо винаходу можуть мати асиметричний центр і існувати в різноманітних енантіомєрних формах. Цей винахід стосується використання всіх оптичних ізомерів і стеріоізомерів сполук представленоґо винаходу і їх сумішей, і всіх фармацевтичних композицій і способів лікування, в яких вони можуть використовуватись або міститись.

Представлений винахід включає сполуки представленоґо винаходу і їх фармацевтично прийнятні солі, в яких один або більша кількість атомів водню, вуглецю або інших атомів замієнена їх ізотопом. Такі сполуки можуть використовуватись для дослідження і в якості діагностичного інструментарію при дослідженні фармакокінетики метаболізму і в дослідженнях по зв'язуванню.

Сполуки представленоґо винаходу можуть бути одержані згідно до Схем 1-3, що показані нижче і описаних далі. В наступних Схемах, якщо не вказано інше, замісники X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> і R<sup>17</sup> такі як вказано вище.

Схема 1

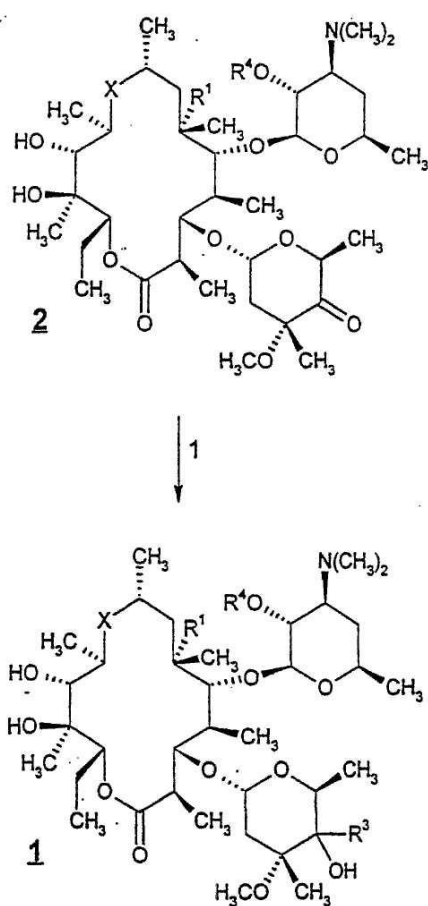
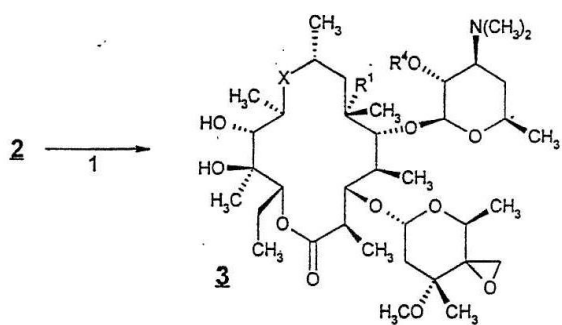


Схема 2



2

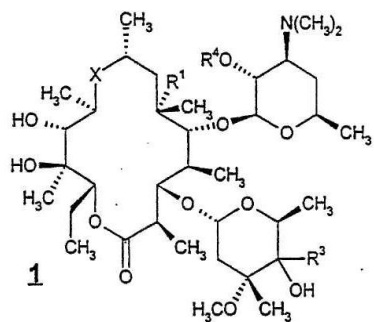
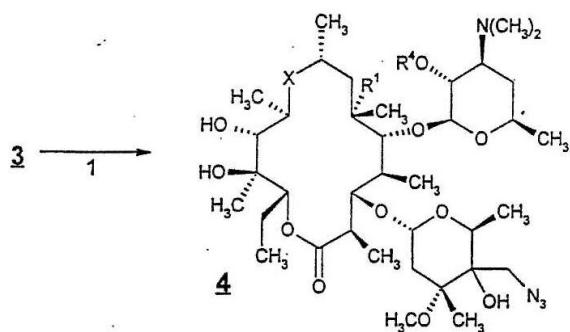


Схема 3



2

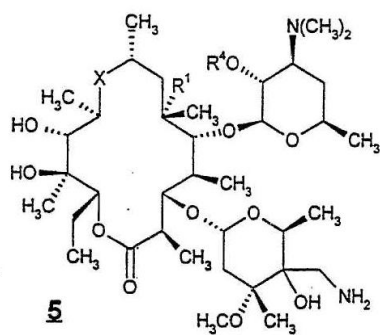
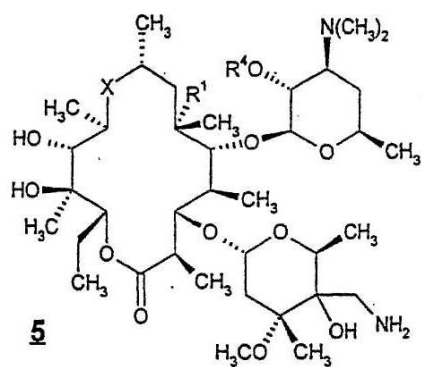


Схема 3 продолжения



3

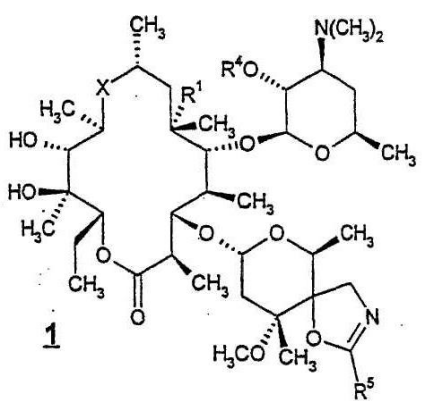
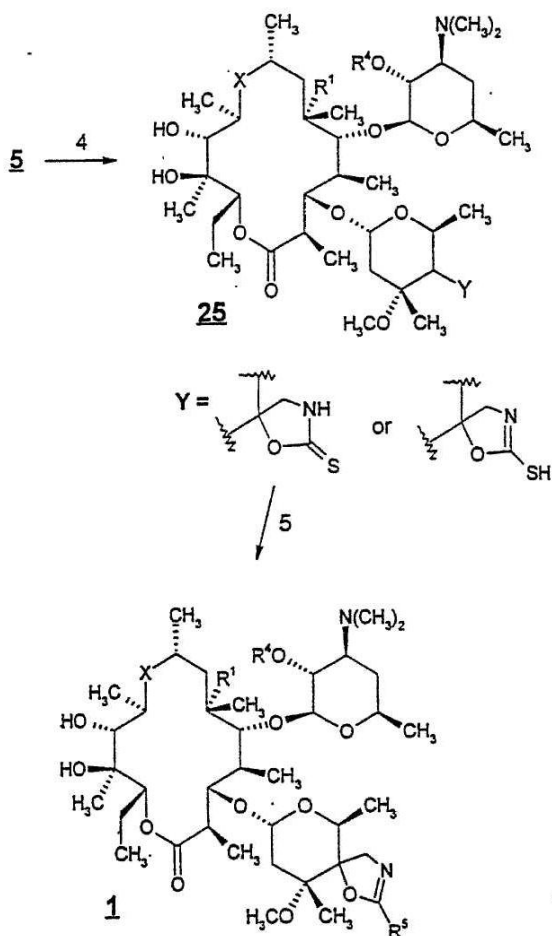


Схема 3 продовження



В цьому винаході в якості вихідних сполук використовуються різноманітні зразки макролідів. Ці макроліди представляють собою азитророміцин, еритроміцин, кларитроміцин, еритроміциламін, а також їх аналоги. Азитроміцин може бути одержаний згідно методики описаної в патентах US 4474768 і 4517359, згаданих вище. Еритроміцин може бути одержаний або виділений згідно з методикою описаною в патентах US 2653899 і 2823203. Кларитроміцин може бути одержаний згідно з методикою описаною в патенті US 4331803.

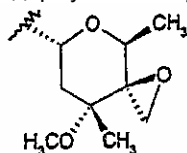
Вищезгадані вихідні матеріали потребують захисту функціональних груп від можливих модифікацій, що можуть мати місце і зняття захисту після завершення модифікацій. Більш загально, для захисту амінозамісників в макролідних сполуках цього винаходу використовують бензілоксикарбонільні (Cbz) і т-бутилоксикарбонільні (Boc) групи. Гідрокси групи захищаються у вигляді ацетатів або Cbz карбонатів. В цьому винаході була встановлена відносна реакційна здатність різних гідроксильних груп заявляємих молекул макролідів. Така різниця в реакційній здатності дозволяє вибірково модифікацію різних частин сполук цього винаходу.

У вищезгаданих Схемах, С-2' гідрокси група ( $R^4$  є Н), вибірково захищалась, обробкою макролідної сполуки одним еквівалентом оцтового ангідриду в дихлоретані у відсутності зовнішньої основи, для одержання відповідної сполуки, в якій  $R^4$  є ацетилом. Ацетильна захисна група може бути видалена, обробкою сполуки формули 3 метанолом при температурі 23-65°C протягом 10-48 годин. С-2' гідрокси група може також бути захищена іншою захисною групою відомою спеціалістам в цій галузі, типу групи Cbz. У випадку, коли Х є -CH<sub>2</sub>NH-, С-9 аміно група може також вимагати захисту, коли потрібно виконати подальші синтетичні модифікації. Відповідні захисні групи для амінозамісників -групи Boc і Cbz. Для захисту С-9 аміно групи, макролід може бути оброблений бікарбонатом т-бутилу в безводному тетрагідрофурані (ТГФ), або бензілоксикарбоніл естером N-гідроксисукциніміду, або бензилхлорформіатом, щоб захистити аміногрупу у вигляді її т-бутилу або бензилкарбамату. С-9 аміно і С-2' гідрокси групи можуть бути вибірково захищені групою Cbz в одну стадію, обробкою сполуки формули 2 бензилхлорформіатом у ТГФ і воді. Група Boc може бути знята додаванням кислоти і група Cbz може бути знята звичайним каталітичним гідруванням. У наступному описі, приймається, що у випадку, коли Х є -CH<sub>2</sub>NH-, С-9 амінозамісник, також як і С-2' гідрокси група були захищені і потім з них був знятий захист, як вважав би за потрібне кваліфікований спеціаліст у цій галузі.

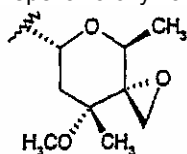
В схемі 1, сполука формули 2 може бути одержана згідно з методиками добре відомими для спеціалістів в цій галузі, включаючи одну або більшу кількість методик описаних в Journal of Antibiotics, 1988, стор. 1029-1047. На стадії 1 Схеми 1, сполука формули 2 взаємодіяла з  $R^3MgX^1$  або  $R^3Li$  і  $Mg(X^1)_2$ , в якій  $X^1$  є галоїдом, таким як, хлор або бром, в розчиннику, такому як, ТГФ, диметилловий етер етиленгліколю (ДМЕ), діізопропіловий етер, толуол, діетиловий етер або тетраметилетилендіамін (ТМЕДА), гексан або суміш двох або більшої кількості згаданих розчинників, переважно в ефірному розчиннику, при температурі, що лежить в інтервалі від приблизно -78°C до приблизно кімнатної температури (20-25°C), одержуючи сполуку формули 1,

в якій  $R^2$  є гідроксигрупою і  $R^1$ ,  $R^3$  і  $R^4$  такі, як зазначено вище.

Схема 2 ілюструє одержання сполук формули 1 через використання проміжного епоксиду. На стадії 1 Схеми 2, сполука формули 3 може бути одержана за двома методиками. За першим способом (Спосіб А), сполука формули 2 взаємодіяла з  $(CH_3)_3S(O)X^2$ , в якій  $X^2$  є галогеном,  $-BF_4$  або  $-PF_6$ , переважно йодом, в присутності основи, такої як, трет-бутоксид калію, етоксид натрію, трет-бутоксид натрію, гідрид натрію, 1,1,3,3-тетраметилгуанідин, 1,8-діазобіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, 1,5-діазобіцикло[4.3.0]нон-5-ен, етоксид калію або метоксид натрію, переважно натрій вмістної основи, такої як, гідрид натрію, в розчиннику, такому як, ТГФ, ефірний розчинник, диметилформамід (ДМФА) або диметилсульфоксид (ДМСО), або суміші двох або більшої кількості згаданих розчинників, при температурі, що лежить в інтервалі від приблизно  $0^\circ C$  до приблизно  $60^\circ C$ , одержуючи сполуку формули 3, що має наступну конфігурацію епоксиду, що складає переважачу частку:



У другому способі (Спосіб Б), сполука формули 2 взаємодіяла з  $(CH_2)_3SX^2$ , в якій  $X$  є галогеном,  $-BF_4$  або  $-PF_6$ , переважно  $-BF_4$ , в присутності основи, такої як, трет-бутоксид калію, трет-бутоксид натрію, етоксид натрію, гідрид натрію, 1,1,3,3-тетраметилгуанідин, 1,8-діазобіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, 1,5-діазобіцикло[4.3.0]нон-5-ен, етоксид калію, гексаметилдісилілазид калію (КГМДС) або метоксид натрію, переважно КГМДС, в розчиннику, такому як, ТГФ, ефірний розчинник, ДМФА або ДМСО, або суміші двох або більшої кількості згаданих розчинників, при температурі, що лежить в інтервалі від приблизно  $0^\circ C$  до приблизно  $60^\circ C$ , одержуючи сполуку формули 3, що має наступну конфігурацію епоксиду, що складає переважачу частку:



На стадії 2 Схеми 2, сполука формули 3 може бути перетворена у сполуку формули 1, в якій  $R^2$  є гідрокси і  $R^3$  є група, що приєднана до вуглецю C-4" через метиленову групу, така в якій  $R^3$  є  $-CH_2NR^{15}R^8$  або  $-CH_2S(O)_nR^8$ , в якій  $n$ ,  $R^{15}$  і  $R^8$  такі, як зазначено вище. Для одержання сполуки формули 1, в якій  $R^3$  є  $-CH_2NR^{15}R^8$ , сполуку формули 3 можна піддати взаємодії з сполукою формули  $HNR^{15}R^8$ , в якій  $R^{15}$  і  $R^8$  такі, як зазначено вище, у відсутності або у присутності полярного розчинника, такого як, вода, метанол або ТГФ, або в суміші згаданих розчинників, при температурі, що лежить в інтервалі від приблизно кімнатної до приблизно  $100^\circ C$ , переважно при температурі приблизно  $60^\circ C$ , необов'язково в присутності галогідного реагенту, такого як, йодид калію, перхлорат літію, перхлорат магнію, тетрафторборат літію, гідрохлорид піридинію або тетраалкіламоній галогідного реагенту, такого як, тетрабутиламоніййодиду. Для одержання сполуки формули 1, в якій  $R^3$  є  $-CH_2S(O)_nR^8$ , в якій  $n$  і  $R^8$  такі, як зазначено вище, сполуку формули 3 можна піддати взаємодії з сполукою формули  $HSR^8$  в присутності  $K_2CO_3$ ,  $KI$  або вище, сполуку формули 3 можна піддати взаємодії з сполукою формули  $HSR^3$  в присутності  $K_2CO_3$ ,  $KI$  або метоксиду натрію, в ароматичному розчиннику, такому як, метанол, бензол або толуол, при температурі, що лежить в інтервалі від приблизно кімнатної температури до приблизно  $120^\circ C$ . При потребі, сірчаний замісник може бути окислений до  $-SO-$  або  $-SO_2-$  згідно з методикою, що добре відома спеціалісту в цій галузі. Для одержання сполуки формули 1, в якій  $R^3$  є  $-CH_2SR^8$  і  $R^8$  є  $-(CH_2)_qCR^{11}R^{12}(CH_2)_rNR^{13}R^{14}$ , в якій замісники згаданої групи  $R^8$  такі, як зазначено вище, сполука формули 3 може бути оброблена сполукою формули  $HS-(CH_2)_qCR^{11}R^{12}(CH_2)_rNPhth$ , де  $NPhth$  представляє собою фталімідо і йодидом калію, для одержання після видалення фталімідо групи сполуки формули 1, в якій  $R^3$  є  $-CH_2S(CH_2)_qCR^{11}R^{12}(CH_2)_rNH_2$ , яка в подальшому може бути модифікована, якщо це потрібно. За аналогічною методикою, сполука формули 1, в якій  $R^3$  є  $-CH_2NR^{15}R^8$  і  $R^8$  є  $-(CH_2)_qCR^{11}R^{12}(CH_2)_rNR^{13}R^{14}$  можуть бути одержані взаємодією сполуки формули 3 з сполукою формули  $HNR^8-(CH_2)_qCR^{11}R^{12}(CH_2)_rNR^{13}R^{14}$  або з сполукою формули  $H_2N-(CH_2)_qCR^{11}R^{12}(CH_2)_rNH_2$  з наступним відновним алкілюванням атому азоту. Використовуючи ці ж самі або аналогічні методи, може бути одержана сполука формули 1, в якій  $R^3$  є  $-CH_2OR^8$  і  $R^8$  такі, як зазначено вище, взаємодією сполуки формули 3 з сполукою формули  $HOR^8$ .

Схема 3 розкриває одержання сполуки формули 1, в якій  $R^2$  і  $R^3$  узяті разом утворюють оксазолільний замісник. На стадії 1 Схеми 3 сполуку формули 2 піддавали взаємодії з азидом натрію в присутності  $NH_4Cl$  в метанолі або воді, або в суміші цих двох розчинників, при температурі, що лежить в інтервалі від приблизно  $0^\circ C$  до приблизно  $100^\circ C$ , переважно приблизно при  $80^\circ C$ , одержуючи сполуку формули 4. На стадії 2 Схеми 3, сполука формули 4 може бути перетворена у відповідний амін формули 5, шляхом каталітичного гідрування. Переважно, при такому гідруванні використовують порошок  $Pd$  (10% на вугіллі) в атмосфері  $H_2$  (з тиском 1атм). Одержаний амін формули 5 може бути перетворений у різноманітні сполуки формули 1, в яких  $R^3$  є  $-CH_2NR^{15}R^8$  використовуючи загальноприйняті синтетичні методи, такі як, зняття аміногрупи.

На стадії 3 Схеми 3, сполука формули 5 може бути перетворена у сполуку формули 1, в якій  $R^2$  і  $R^3$  узяті разом, як показано, піддають взаємодії сполуку формули 5 з сполукою формули  $R^5-CN$ ,  $R^5-C=N(OCH_3)$ ,  $R^5-C=N(OC_2H_5)$ ,  $R^5-C(O)Cl$  або  $R^5-CO_2H$ , в якій  $R$  такий, як зазначено вище, за винятком  $R^5$  не є  $NH_2$ , в присутності або у відсутності кислоти, такої як,  $HCl$  або кислота Л'юїса, така як,  $ZnCl_2$  або  $BF_4Et_3O$ , або основи, такої як,  $NaOH$  або  $TEA$ , в розчиннику, такому як, ТГФ, хлорвуглеводень (такий як,  $CH_2Cl_2$  або хлорбензол), при температурі, що лежить в інтервалі від приблизно кімнатної температури до приблизно температури кипіння. Для одержання відповідної сполуки, в якій  $R^5$  - аміно група, сполуку формули 5 піддають взаємодії з  $BrCN$  і ацетатом натрію в метанолі, при температурі, що лежить в інтервалі від приблизно кімнатної температури до

приблизно температури кипіння. Альтернативно, сполука формули 5 може одержуватись, як показано на стадіях 4 і 5 Схеми 3. На стадії 4 Схеми 3, сполуку формули 5 піддавали взаємодії з тіокарбонілдіімідазолом в метиленхлориді при температурі, що лежить в інтервалі від приблизно 0°C до кімнатної температури, одержуючи сполуку формули 25. На стадії 5 Схеми 3, сполуку формули 25 обробляли R<sup>5</sup>-X<sup>1</sup>, в якій X<sup>1</sup> є галогеном, таким як, бром або йод, і основою, такою як, метоксид натрію в розчиннику такому як, метанол або ацетон, при температурі, що лежить в інтервалі від приблизно 0°C до кімнатної температури.

Сполуки представленого винаходу можуть мати асиметричний атом вуглецю і існувати у різноманітних енантіомерних і діастеріомерних формах. Діастереомерні суміші можуть бути розділені на окремі діастереомери використовуючи їхні фізико-хімічні відмінності, за методиками, що добре відомі спеціалістам в цій галузі, наприклад, хроматографією або фракційною кристалізацією. Енантіомери можуть бути розділені перетворенням енантіомерної суміші у діастеріомерну суміш взаємодією з придатною оптично-активною сполукою (наприклад, спиртом), розділенням діастеріомерів і перетворенням (наприклад, гідролізом) індивідуальних діастеріомерів у відповідні чисті енантіомери. Таке розділення може також бути здійснене використовуючи стандартну хіральну ВСПХ. Використання всіх таких ізомерів, включаючи діастеріомерні суміші і чисті енантіомери розглядається як частина представленого винаходу.

Сполуки представленого винаходу основної природи здатні утворювати широкий спектр різноманітних солей з різними неорганічними і органічними кислотами. Крім того, такі солі повинні бути фармацевтично прийнятними для призначення тваринам, також бажано з практичної точки зору спочатку виділити сполуки представленого винаходу з реакційної суміші у вигляді фармацевтично неприйнятної солі і потім просто перетворити сполуку у вільну основу обробляючи лужним реагентом і надалі перетворити вільну основу у фармацевтично прийнятну кислотноадитивну сіль. Кислотноадитивні солі сполук цього винаходу основної природи легко одержується 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.

Таким чином сполуки представленого винаходу кислоти природи здатні утворювати основні солі з різноманітними фармацевтично прийнятними катіонами. Для сполук, що призначаються ссавцям, рибі або птахам, такі солі повинні бути фармацевтично прийнятними. Коли потрібні фармацевтично прийнятні солі, вони можуть при бажанні одержані ізолюванням сполуки представленого винаходу з реакційної суміші у вигляді фармацевтично неприйнятної солі і потім просто перетворені у фармацевтично прийнятну сіль за методикою, що описана вище, для перетворення фармацевтично прийнятних кислотноадитивних солей у фармацевтично прийнятні солі. Прикладами основних солей є солі лужних і лужноземельних металів і особливо, натрієві, амінні 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 кислотну природу. Такими нетоксичними основними солями є наступні фармацевтично прийнятні катіони, як натрій, калій, кальцій, магній, різні аміно катіони та ін. Ці солі можуть утворюватись під час взаємодії відповідної кислотної сполуки з водним розчином, що містить бажаний фармацевтично прийнятний катіон, такий як, натрій, калій, кальцій, магній, різні аміно катіони та ін. 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 використовували стехіометричні кількості реагенту для гарантування повного закінчення реакції і одержання максимального виходу бажаного продукту.

Активність сполук представленого винаходу проти бактеріальних і протозойних патогенів продемонстрована здатністю сполук інгібувати ріст згаданих патогенів у людей (Дослідження I) або тварин (Дослідження II і III).

#### Дослідження I

В Дослідженні I, що описується нижче, використовували стандартну методологію і критерії інтерпретації, що розроблені для забезпечення напрямків хімічної модифікації, що можуть вести до одержання сполук, які обходять деякі механізми опору макролідам. У Дослідженні I, в перелік бактеріальних штамів були включені різноманітні цілі патогенних видів, 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 а таблиці нижче. В 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 (метилювання) 23S rPHK молекули Erm метилази, таким чином взагалі попереджаючи зв'язування всіх трьох структурних класів. Описуються два типи макролідних продуктів; msrA кодує компонент системи продукту в стафілококу, які перешкоджають входу макролідів і стрептограмінів, в той час як mefA/E кодує трансмембранний білок, який проявляє продукування тільки макролідів. Інактивація макролідних антибіотиків може мати місце і може бути встановлена шляхом фосфорилуванням 2'-гідроксилу (mph) або розщепленням макроциклічного лактону (естерази). 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 The

National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) основні принципи; для того щоб порівняти штами використовувалась мінімальна концентрація інгібування (MKI). 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	ermB
<i>Staphylococcus aureus</i> 0052	сприйнятливий батько
<i>Staphylococcus aureus</i> 1120	ermC
<i>Staphylococcus aureus</i> 1032	msrA, mph, естераза
<i>Staphylococcus hemolyticus</i> 1006	msrA, mph
<i>Streptococcus pyogenes</i> 0203	сприйнятливий батько
<i>Streptococcus pyogenes</i> 1079	ermB
<i>Streptococcus pyogenes</i> 1062	сприйнятливий батько
<i>Streptococcus pyogenes</i> 1061	ermB
<i>Streptococcus pyogenes</i> 1064	ermB
<i>Streptococcus agalactiae</i> 1024	сприйнятливий батько
<i>Streptococcus agalactiae</i> 1023	ermB
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 1016	сприйнятливий
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 1046	ermB
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 1095	ermB
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 1175	mefE
<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 рідкісного розведення в мікролітрових об'ємах. Одинокну колонію *P. multocida* (штам 59A067) вводили в 5мл 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  $10^4$  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 (MKI) дорівнює концентрації сполуки, що викликає 100% інгібування росту *P. Multocida*, порівняно з неприцитим контролем.

#### 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 300 мкл цілком розвинutoї *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 приви́та *P. haemolytica* культура досягала 0,5 стандарту щільності Макфарланда, приблизно 5 мкл 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 (MKI) дорівнює концентрації сполуки, що викликає 100% інгібування росту *P. haemolytica*, порівняно з неприцитим контрольним.

In vivo активність сполук формули (1) 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  $3 \times 10^3$  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.

PD<sub>50</sub> - розрахована доза тестуємої сполуки, що 50% відсотків мишей з групи захищає від хвороби викликані бактеріальною інфекцією, що була б смертельна у відсутності фармакотерапії.

Сполуки формули 1 та їх фармацевтично прийнятні солі (надалі «активні сполуки»), можуть бути призначені будь-яким шляхом - оральним, парентеральним, місцево або ректальним при 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 (мг/кг/день) до приблизно 250мг/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.ін. Такі носії включають тверді розріджувачи 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 70ваг.%.

Для орального призначення, таблетки, що містять ріноманітні екціпієнти, такі як мікрокристалічна целюлоза, цитрат натрію, карбонат кальцію, гідрофосфат кальцію та гліцин можуть бути використані разом різноріноманітними дезінтегрантами, такими як крохмаль (переважно кукурудзяний, картопляний або тапіоковий крохмаль), алгінінова кислота та певні комплексні силікати, 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 різноріноманітними 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 внутрішньовених 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 методами, добре відомими фахівцю в даній галузі.

Крім того, також можливо призначати активні сполуки 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.

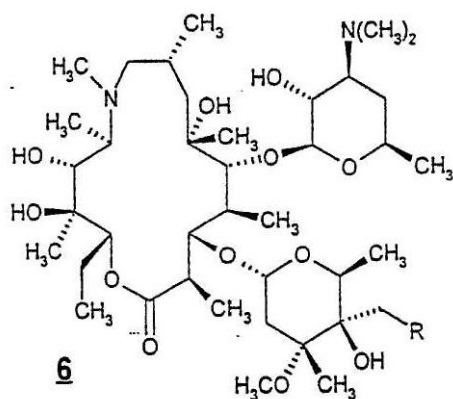
Для призначення тваринам іншим ніж людина, таким як, велика рогата худоба або свійським тваринам, активну сполуку можуть призначати в їжу тварин або орально у вигляді рідких композицій для вливання.

Активні сполуки можуть також призначатись у формі ліпосомної кормової системи, таких як, маленьких моношарових пухирців, великих моношарових пухирців і багатшарових пухирців. Ліпосоми можуть бути одержані з різноріноманітних фосфоліпідів, таких як, холестерол, стеариламін або фосфатідилхолінів.

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 з'єднана з класом біодеградуючих полімерів, що використовуються для контрольованого вивільнення лікарського засобу, наприклад, полімолочна кислота, полігліколева кислота, співполімер полімолочної і полігліколевої кислоти, полі-ε-карбонлактонів, полігідроксibuтирової кислоти, поліортоєтерів, поліацеталів, полідигідропіринів, поліціаноакрилатів і гідрогелів поперечно-зшитих або амфіпатичних блок співполімерів.

Наступні приклади, що далі приведені ілюструють способи і використання проміжних продуктів представленого винаходу. Зрозуміло, що представлений винахід не обмежується рамками конкретних Прикладів, що приведені нижче.

Сполуки Прикладів 1-18 мають структурну формулу 6, що приведена нижче, в якій значення R замісників показані в таблиці (див. нижче). Сполуки одержували, як описано нижче в Приготуваннях 1-6. В таблиці вказано вихід і данні маспектру для кінцевих продуктів.



Таблиця 1

Приклад	R Замісник	Приготування	Вихід	Масспектр
1	н-бутиламіно	1	67%	835
2	пропіламіно	2	15%	821
3	метоксиетиламіно	1	27%	836
4	диметиламіно	1	87%	806
5	циклопропіламіно	1	59%	818
6	аліламіно	2	53%	818
7	імідазол-1-іл	3	48%	829
8	2,2,2-трифторетиламіно	2	19%	860
9	біс(2-гідроксиетил)аміно	4	58%	866
10	біс(2-метоксиетил)аміно	1	49%	895
11	2-гідроксиетилтіо	5	83%	840
12	меркапто	6	13%	795
13	4-метилімідазол-1-іл	3	45%	843
14	2-пропініламіно	2	43%	816
15	діаліламіно	2	41%	858
16	1,2,3-тріазол-1-іл	4	40%	830
17	2-метилімідазол-1-іл	3	21%	843
18	1,2,4-тріазол-1-іл	4	67%	835

Способи приготування для Таблиці 1

Приготування 1

250-500мг сполуки формули 3, в якій X є -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, R<sup>1</sup> є гідрокси, і R<sup>4</sup> є H, одержали згідно з Способом А, що описаний вище, розчиняли в 1-2мл аміну, відповідні значення R груп показані в Таблиці 1 вище. Додавали каталітичну кількість (20мг) гідрохлориду піридинію і розчин нагрівали при 50-75°C, приблизно, на протязі від чотирьох до восьми днів. Реакційну суміш гасили 50мл насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар екстрагували 3x50мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фільтрували, фільтрат концентрували і сушили одержуючи неочищене масло або тверду речовину. Наступним очищенням на колонці, що містила силікагель (1,5-4%MeOH/CHCl<sub>3</sub>, 0,2%NH<sub>4</sub>OH) одержували кінцевий аміноспиртовий продукт.

Приготування 2

250-500мг сполуки формули 3, в якій X є -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, R<sup>1</sup> є гідрокси, і R<sup>4</sup> є H, одержали згідно з Способом А, що описаний вище, розчиняли в 1-2мл аміну, відповідні значення R груп показані в Таблиці 1 вище. Додавали каталітичну кількість (20мг) гідрохлориду піридинію і розчин нагрівали при 40-75°C, приблизно, на протязі від чотирьох до восьми днів. Реакційну суміш гасили 50мл насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар екстрагували 3x50мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фільтрували, фільтрат концентрували і сушили одержуючи неочищене масло або тверду речовину. Наступним очищенням на колонці, що містила силікагель (1,5-4%MeOH/CHCl<sub>3</sub>, 0,2%NH<sub>4</sub>OH) одержували кінцевий аміноспиртовий продукт.

Приготування 3

300мг сполуки формули 3, в якій X є -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, R<sup>1</sup> є гідрокси, і R<sup>4</sup> є H, одержали згідно з Способом А, що описаний вище, розчиняли в 2-4мл MeOH/H<sub>2</sub>O. Додавали імідазольний реагент, відповідні значення R груп показані в Таблиці 1, вище, (25екв) і каталітичну кількість (20мг) гідрохлориду піридинію. Реакційну суміш кип'ятили із зворотнім холодильником при 45-50°C на протязі від трьох до чотирьох днів. Реакційну суміш гасили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, екстрагували 3x50мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували до твердої речовини. Твердий продукт розчиняли в 500мл EtOAc і промивали 3x150мл 2N NaOH для видалення надлишку імідазолу. Наступним очищенням на колонці, що містила силікагель (2-4%MeOH/CHCl<sub>3</sub>, 0,2%NH<sub>4</sub>OH) одержували кінцевий аміноспиртовий продукт.

Приготування 4

200-500мг сполуки формули 3, в якій X є -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, R<sup>1</sup> є гідрокси, і R<sup>4</sup> є H, одержали згідно з Способом А, що описаний вище, розчиняли в 1-2мл 2-пропанолу або метанолу. До одержаного розчину додавали надлишок реагенту і каталітичну кількість (20мг) гідрохлориду піридинію. Розчин нагрівали при 40-75°C, приблизно, на протязі від двох до семи днів. Реакційну суміш концентрували одержуючи неочищений продукт.

Наступним очищенням на колонці, що містила силікагель (2-4%MeOH/CHCl<sub>3</sub> 0,2%NH<sub>4</sub>OH) одержували кінцевий аміноспиртовий продукт.

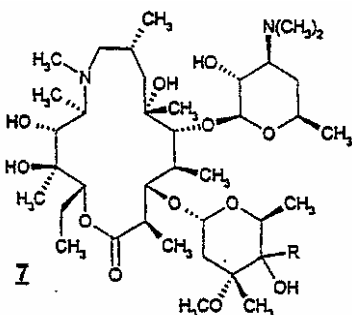
#### Приготування 5

180мг сполуки формули 3, в якій X є -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, R<sup>1</sup> є гідрокси, і R<sup>4</sup> є H, одержали згідно з Способом А, що описаний вище, розчиняли в 2мл бензолу. До одержаного розчину додавали надлишок K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і 0,5мл тіолу. Суміш перемішували при кімнатній температурі на протязі 16 годин. Реакційну суміш гасили 100мл насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub>, екстрагували 3x25мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували до твердої речовини. Наступним очищенням на колонці, що містила силікагель (2%MeOH/CHCl<sub>3</sub>, 0,2%NH<sub>4</sub>OH) одержували кінцевий аміноспиртовий продукт.

#### Приготування 6

150мг сполуки формули 3, в якій X є -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, R<sup>1</sup> є гідрокси, і R<sup>4</sup> є H, одержали згідно з Способом А, що описаний вище, розчиняли в 3мл етанолу. До одержаного розчину додавали надлишок тіолу. Суміш перемішували при температурі 50°C на протязі 4 годин. Реакційну суміш гасили 100мл насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub>, екстрагували 3x25мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували до твердої речовини. Наступним очищенням на колонці, що містила силікагель (2-4%MeOH/CHCl<sub>3</sub>, 0,2%NH<sub>4</sub>OH) одержували кінцевий аміноспиртовий продукт.

Приклади 19-35, що показані нижче описують одержання сполук структурної формули 7, що показана нижче, в якій R такі, як зазначено в прикладах.



#### Приклад 19

До розчину метилмагнійброміду в Et<sub>2</sub>O (3,0М, 1,7мл) при 0°C додавали розчин метилового естеру пропаргілу (0,421г, 6ммоль) в ТГФ (5мл). Після перемішування при температурі 0°C на протязі 6 годин, при кімнатній температурі додавали розчин 4"-деоксі-4"-оксо-9-деоксо-9а-аза-9а-метил-9а-гомоеритроміцину А (0,224г, 0,3ммоль) в ДМЕ (10мл). Після перемішування на протязі 1 години реакційну суміш розводили водою (50мл) і EtOAc (50мл). Після розділення, водний шар промивали EtOAc (3x30мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (40мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (40мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі за допомогою MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH (6:93,5:0,5 до 8:91,5:0,5), одержували 0,095г (вихід 39%) сполуки формули 7, в якій R є 3-метокси-1-пропінілом; МС: 817 (API).

#### Приклад 20

До розчину метилмагнійброміду в Et<sub>2</sub>O (3,0М, 1,7мл) при 0°C додавали розчин 1-діметиламіно-2-пропіну (0,499г, 6ммоль) в ТГФ (5мл). Після перемішування при температурі 0°C на протязі 6 годин, при кімнатній температурі додавали розчин 4"-деоксі-4"-оксо-9-деоксо-9а-аза-9а-метил-9а-гомоеритроміцину А (0,224г, 0,3ммоль) в ДМЕ (10мл). Після перемішування на протязі 1 години, реакційну суміш розводили водою (50мл) і EtOAc (40мл). Після розділення, водний шар промивали EtOAc (3x30мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (40мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (40мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі за допомогою MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH (6:93,5:0,5 до 10:89,5:0,5) одержували 0,093г (вихід 37%) сполуки формули 7, в якій R є 3-діметиламіно-1-пропінілом; МС: 831 (API).

#### Приклад 21

До суспензії тетрафторборату триметилсульфонію (1,03г, 6,3ммоль) в ТГФ (40мл) при -10°C додавали КГМДС (1,20г, 6,0ммоль). Після перемішування при температурі нижче 0°C протягом 0,5 годин, реакційну колбу охолоджували до -78°C і додавали розчин сполуки формули IV, в якій X є -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, і R<sup>13</sup> є бензилоксикарбонілом (2,60г, 3ммоль) в ДМЕ (10мл). Через 0,5 годин, реакційну суміш розводили насиченим водним розчином хлориду амонію (40мл) і EtOAc (50мл). Після розділення, водний шар промивали EtOAc (3x30мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (40мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі за допомогою MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH (2:97,6:0,4 до 4:95,6:0,4) одержували 0,834г (вихід 32%) сполуки формули 3, в якій X є -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, і R<sup>13</sup> є бензилоксикарбонілом; МС: 881 (API). Конфігурація епоксидного замісника є такою, як передбачено для Способу Б відповідно до Схеми 2, що приведена вище.

#### Приклад 22

До розчину сполуки Прикладу 21 (0,101г, 0,115) в ДМЕ (3мл) по краплям додавали LiAlH<sub>4</sub> (1,0М, 2,1мл). Через 10 хвилин реакційну суміш послідовно обробляли водою (0,044мл), 15% розчином NaOH (0,044мл) і водою (0,132мл) і потім перемішували при кімнатній температурі на протязі 0,5 годин. Реакційну суміш розводили EtOAc (20мл) і водою (20мл). Після розділення, водний шар екстрагували EtOAc (3x30мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (60мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі за допомогою MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH (3:96,5:0,5 до 3,5:95:0,5) одержували 0,042г (вихід 49%) проміжної сполуки; МС: 749 (API).

До розчину проміжної сполуки описаної вище (0,151г, 0,202ммоль) і формальдегіду (0,17мл, 2,02ммоль) в метанолі (20мл) додавали паладієвий каталізатор (0,075г, 10% Pd/C). Реакційну колбу промивали і заповнювали воднем (50псі) і збовтували при кімнатній температурі на протязі 24 годин. Реакційну суміш фільтрували крізь Целіт™ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі за допомогою гексан-ацетон-н-пропанол-NH<sub>4</sub>OH (100:10:3:0,5 до 50:10:3:0,5) одержували 0,098 г (вихід 64%) of 4"S-метил-9-деоксо-9а-аза-9а-метил-9а-гомоеритроміцину A: МС: 763 (API).

#### Приклад 23

До розчину 4"-деоксі-4"-оксо-9-деоксо-9а-аза-9а-метил-9а-гомоеритроміцину A (1,0г, 1,34ммоль) в ДМЕ (50мл) при 0°C додавали етилмагнійбромід в ТГФ (0,5М, 40,2мл). Після перемішування при 0°C на протязі 0,5 годин, реакційну суміш розводили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (100мл) і EtOAc (100мл). Після розділення, водний шар промивали EtOAc (3x100мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (100мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (100мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі за допомогою MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH (4:95,5:0,5) одержували 0,089г (вихід 9%) сполуки формули 7, в якій R є етинілом: МС: 774 (API).

#### Приклад 24

До розчину N-метилпіролу (0,217г, 2,68ммоль) в ТГФ (5мл) при -78°C додавали BuLi (2,5М, 1,08мл). Розчин нагрівали до кімнатної температури протягом 2 годин і потім через канюлю у колбу при кімнатній температурі додавали МдCl<sub>2</sub> (0,38г, 4,02ммоль) і ТГФ (5мл). Після витримання при кімнатній температурі на протязі 1 години, у реакційну суміш вводили розчин 4"-деоксі-4"-оксо-9-деоксо-9а-аза-9а-метил-9а-гомоеритроміцину A (0,200г, 0,268ммоль) в ТГФ (2мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі на протязі 45 хвилин. Реакційну суміш розводили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50мл) і EtOAc (50мл). Після розділення, водний шар промивали EtOAc (3x50мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (50мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH (1:98:1 до 8:91:1) одержували 0,032г (вихід 14%) сполуки формули 7, в якій R є 1-метил-2-піролілом: МС: 829 (API).

#### Приклад 25

До розчину N-метилімідазолу (0,440г, 5,36ммоль) в ТГФ (5мл) при -78°C додавали BuLi (2,5М, 2,15мл). Розчин нагрівали до кімнатної температури протягом 1 години і потім через канюлю у колбу при кімнатній температурі додавали МдCl<sub>2</sub> (0,6374г, 6,69ммоль) і ТГФ (5мл). Після витримання при кімнатній температурі на протязі 1 години у реакційну суміш вводили розчин 4"-деоксі-4"-оксо-9-деоксо-9а-аза-9а-метил-9а-гомоеритроміцину A (0,200г, 0,268ммоль) в ДМЕ (2мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі на протязі 45 хвилин. Реакційну суміш розводили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50мл) і EtOAc (50мл). Після розділення, водний шар промивали EtOAc (3x50мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (50мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH (1:98:1 до 8:91:1) одержували 0,042г (вихід 19%) сполуки формули 7, в якій R є 1-метил-2-імідазолілом: МС: 830 (API).

#### Приклад 26

До розчину неочищеного зразку сполуки одержаної в Прикладі 20 (0,360г) в ізопропанолі (40мл) додавали оксид платини (0,076г, 0,335ммоль). Реакційну колбу промивали і заповнювали воднем (50псі) і збовтували при кімнатній температурі на протязі 24 годин. Фільтруванням аліквотної частини реакційної суміші крізь Целіт™ і концентруванням під вакуумом одержували сполуку формули 7, в якій R є 3-диметиламіно-1-пропенілом: МС: 833 (API).

#### Приклад 27

Оксид платини (0,076г, 0,335ммоль) додавали до розчину, що залишився з Прикладу 26 і реакційну колбу промивали і заповнювали воднем (50псі) і збовтували при кімнатній температурі на протязі 96 годин. Реакційну суміш фільтрували крізь Целіт™ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH (1:98:1 до 8:91:1) одержували 0,027г (вихід 5%) сполуки формули 7, в якій R є 3-диметиламінопропілом: МС: 835 (API).

#### Приклад 28

До розчину неочищеного зразку сполуки одержаної в Прикладі 19 (0,40г) в ізопропанолі (40мл) додавали оксид платини (0,076г, 0,335ммоль). Реакційну колбу промивали і заповнювали воднем (50псі) і збовтували при кімнатній температурі на протязі 24 годин. Фільтруванням аліквотної частини реакційної суміші крізь Целіт™ і концентруванням під вакуумом одержували сполуку формули 7, в якій R є 3-метокси-1-пропенілом: МС: 819 (API).

#### Приклад 29

Оксид платини (0,076г, 0,335ммоль) додавали до розчину, що залишився з Прикладу 28 і реакційну колбу промивали і заповнювали воднем (50псі) і збовтували при кімнатній температурі на протязі 96 годин. Реакційну суміш фільтрували крізь Целіт™ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH (1:98:1 до 8:91:1) одержували 0,119г (вихід 21%) сполуки формули 7, в якій R є 3-метоксипропілом: МС: 822 (API).

#### Приклад 30

До колби, що містила MgBr<sub>2</sub>-OEt<sub>2</sub> (2,28г, 8,84ммоль) в ДМЕ (5мл) при 0°C додавали літійпропініл (1,865г, 8,03ммоль). Після 6 годин витримання при температурі 0°C, до реакційної суміші вводили розчин 4"-деоксі-4"-оксо-9-деоксо-9а-аза-9а-метил-9а-гомоеритроміцину A (0,300г, 0,402ммоль) в ДМЕ (2мл) і вміст колби перемішували при 0°C протягом 1 години і потім при кімнатній температурі протягом 0,5 годин. Реакційну суміш розводили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (75мл) і EtOAc (75мл). Після розділення, водний шар промивали EtOAc (3x75мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (75мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (75мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі за допомогою MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH (1:98:1 до

8:91:1) одержуючи 0,099г (вихід 31%) сполуки формули 7, в якій R є 1-пропінілом, у вигляді суміші ізомерів: МС: 788 (API).

#### Приклад 31

До розчину 4"-деоксі-4"-оксо-9-деоксо-9а-аза-9а-метил-9а-гомоеритроміцину А (0,59г, 0,79ммоль) в ТГФ (20мл) додавали розчин MeMgBr в Et<sub>2</sub>O (1,7мл, 5,1ммоль, 3,0М Et<sub>2</sub>O розчин) при температурі 0°C. Суспензію перемішували при 0°C на протязі однієї години і поступово нагрівали до кімнатної температури. Через 3 години, реакційну суміш гасили насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl (10мл). Органічний розчинник відганяли під вакуумом до його повного видалення. Залишившийся водний розчин підлговували до рН 9,5 насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> після чого додавали етилацетат (30мл). Водний шар, після відділення, екстрагували етилацетатом (2x30мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію і концентрували одержуючи неочищений продукт. Очищаючи, за допомогою хроматографії (силікагель і MeOH/CHCl<sub>3</sub>/NH<sub>4</sub>OH (4:95,9:0,1) в якості елюенту) одержуючи 4"-метил-9-деоксо-9а-аза-9а-метил-9а-гомоеритроміцин А (який є сполукою формули 7, в якій R є метилом і має R конфігурацію) у вигляді білою твердої речовини, 240мг (0,315ммоль, вихід 40%): FABМС: м/е 763 (МН<sup>+</sup>).

#### Приклад 32

Відповідно до методики Прикладу 31, піддавали взаємодії 4"-деоксі-4"-оксо-9-деоксо-9а-аза-9а-метил-9а-гомоеритроміцин А (299мг, 0,403ммоль) і фенілмагнійбромід (0,87мл, 2,61ммоль, 3,0М ТГФ розчин) одержуючи сполуки формули 7, в якій R є фенілом, 74мг (0,09ммоль, вихід 22%): FABМС: м/е 825 (МН<sup>+</sup>).

#### Приклад 33

Відповідно до методики Прикладу 31, піддавали взаємодії 4"-деоксі-4"-оксо-9-деоксо-9а-аза-9а-метил-9а-гомоеритроміцин А (482мг, 0,646ммоль) і вінілмагнійбромід (4,2мл, 4,2ммоль, 1,0М ТГФ розчин), одержуючи сполуки формули 7, в якій R є вінілом, 133мг (0,172ммоль, вихід 26,6%): FABМС: м/е 774 (МН<sup>+</sup>).

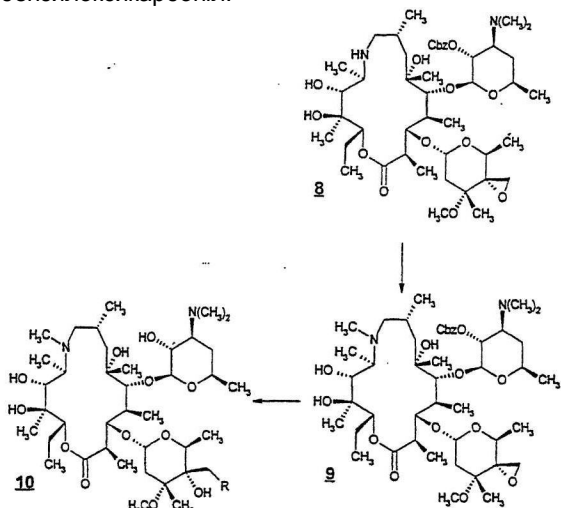
#### Приклад 34

Відповідно до методики Прикладу 31, піддавали взаємодії 4"-деоксі-4"-оксо-9-деоксо-9а-аза-9а-метил-9а-гомоеритроміцин А (494мг, 0,662ммоль) і бензилмагнійбромід (4,4мл, 4,4ммоль, 1,0М ТГФ розчин) одержуючи сполуки формули 7, в якій R є бензилом, 133мг (0,172ммоль, вихід 5,4%): FABМС: м/е 839 (МН<sup>+</sup>).

#### Приклад 35

До розчину 4"-деоксі-4"-оксо-9-деоксо-9а-аза-9а-метил-9а-гомоеритроміцину А (602мг, 0,806ммоль) в хлороформі (8мл) додавали TMSCN (220мл, 1,64ммоль) і потім додавали ZnI<sub>2</sub> (13мг, 0,04ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі на протязі 30 хвилин. Додавали 10% водний розчин K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10мл). Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували під вакуумом одержуючи неочищений продукт. Після хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту CHCl<sub>3</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH (97:3:0,1), одержували сполуку формули 7, в якій R є ціано, у вигляді білої твердої речовини, 94,4мг (0,122ммоль, вихід 15%): FABМС: м/е 774 (МН<sup>+</sup>).

Наступна схема ілюструє одержання сполук вказаних у Таблиці 2, нижче. У наступних схемах Cbz означає бензилоксикарбоніл.

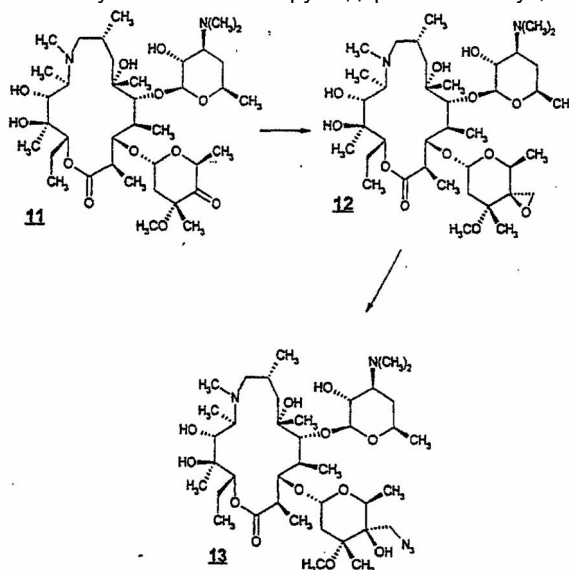


Сполуку формули 8, що зазначена на схемі вище, (20,0г, 22,7ммоль) розчиняли в хлороформі (150мл) і потім додавали формальдегід (5,1мл 37% розчину 68,1ммоль) і мурашину кислоту (2,8мл, 74,9ммоль). Одержаний розчин нагрівали при 60°C на протязі ночі, одержуючи сполуку формули 9. Реакційну суміш виливали у воду (150мл) і метиленхлорид (50мл). Органічний шар промивали водою (150мл) більше одного разу, і водні шари об'єднували, рН розчину доводили до 9, додаванням 5N розчину NaOH. Продукт екстрагували метиленхлоридом (3x100мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і органічний розчинник відганяли під вакуумом одержуючи сполуку формули 9 (19,6г, 96%). МС (ТС) m/z 895.

1-2г Сполуки формули 9 розчиняли в метанолі (10мл) і після цього додавали KI (10ек.) і амін, відповідні R групи зазначені у Таблиці 2, нижче (10ек.). Після встановлення завершення реакції, реакційну суміш розводили водою (10мл) і екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x15мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і очищали флеш-хроматографією одержуючи сполуку формули 10, з R групою вказаною в Таблиці 2, нижче.

Приклад	R	Час реакції (години)	Вихід (%)	Масспектр
36	аліламіно	24	29	818
37	пропіламіно	48	42	820
38	ізопропіламіно	72	44	820
39	циклопропіламіно	48	33	818
40	ізобутиламіно	48	43	834
41	втор-бутиламіно	72	38	834
42	диметиламіно	24	35	806
43	триметиленіміно	24	30	818
44	бутиламіно	48	34	834
45	діетиламіно	168	44	834
46	етиламіно	48	31	806
47	N-етилметиламіно	48	36	820
47(a)	піролідіно	96	60	832,7
47(b)	піперидино	96	60	846,7
47(c)	3,4-дифторбензиламіно	48	18,7	904,8
47(d)	4-метоксибензиламіно	48	17,1	898,5
47(e)	4-трифторметилбензиламіно	48	44,8	936,7
47(f)	аніліно	120	31	865,7
47(g)	4-фторбензиламіно	60	30	886,7
47(h)	3-фторбензиламіно	48	42,8	886,7
47(i)	2-фторбензиламіно	48	55,8	886,7
47(j)	2,4-дифторбензиламіно	48	41,4	904,1
47(k)	2,5-дифторбензиламіно	48	33,7	904,1
47(l)	3,5-дифторбензиламіно	48	44,4	904,1
47(m)	1-(4-фторфеніл)піперазин	48	25,9	941,1
47(n)	2-трифторметилбензиламіно	48	41,6	936,1
47(o)	4-трифторметоксибензиламіно	48	39,7	952,1
47(p)	3-трифторметоксибензиламіно	48	38,3	936,1
47(q)	2-фторфенілетиламіно	48	31,2	900,2
47(r)	3-фторфенілетиламіно	48	25,5	900,2
47(s)	4-піридилметиламіно	48	37,9	869,6
47(t)	(метил)(3-піридилметил)аміно	72	11	883,5
47(u)	4-гідрокси-3-метоксибензиламіно	48	8	914,1
47(v)	піпероніламіно	48	25	912,1
47(w)	3-метоксибензиламіно	48	24	898,1
47(x)	2-метоксибензиламіно	48	25	898,5
47(y)	4-фторфенілетиламіно	48	62	900,1
47(z)	3-піридилметиламіно	48	30,5	869,3
47(aa)	2-піридилметиламіно	48	49,9	869,3
47(ab)	бензиламіно	48	28	868,6

Наступна схема ілюструє одержання сполук, що вказані нижче в Прикладах 48-49.



Приклад 48

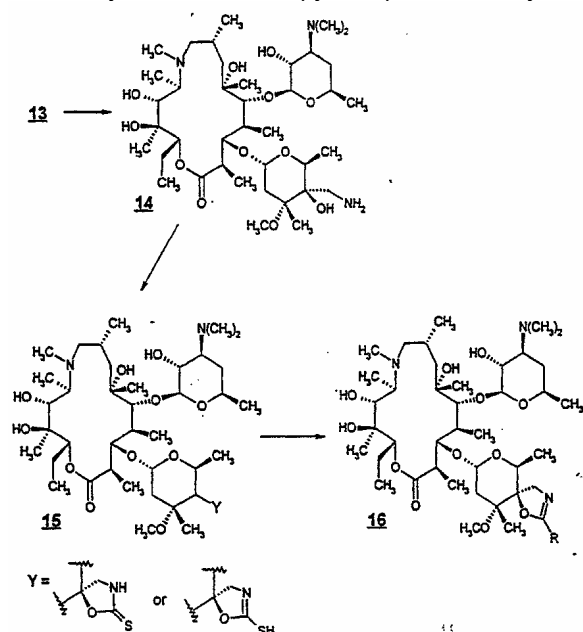
До розчину гідриду натрію (41,5мг, 1,73ммоль) в ДМФА (5мл) додавали триметилсульфоксоніййодид

(399мг, 1,77ммоль). Через 15 хвилин, мутна реакційна суміш ставала прозорою. До неї повільно додавали розчин 4"-деоксі-4"-оксо-9-деоксо-9а-аза-9а-метил-9а-гомоеритроміцину А (940мг, 1,26ммоль) в ДМСО (3мл). Одержаний жовтий розчин перемішували 15 хвилин при кімнатній температурі і 45 хвилин при температурі 55°C і потім при кімнатній температурі на протязі ночі. Реакційну суміш переносили у воду (20мл) і етилацетат (20мл). Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і концентрували одержуючи неочищений продукт, який піддавали хроматографії на силікагелі ( $\text{CHCl}_3\text{-MeOH-NH}_4\text{OH}$  (97/3/0,1)) одержуючи сполуку формули 12, у вигляді білою твердої речовини, 362мг (0,476ммоль, вихід 38%): FABMS: м/е 761 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Приклад 49

До розчину сполуки одержаної в Прикладі 48 (95мг, 0,12ммоль) в 9мл  $\text{MeOH-H}_2\text{O}$  (8/1) додавали азид натрію (39мг, 0,60ммоль) після чого додавали  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (19мг, 0,36ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80°C на протязі 24 годин. Метанол відганяли під вакуумом на роторному випаровувачі. Одержану суміш переносили у етилацетат (15мл) і  $\text{H}_2\text{O}$  (15мл). Водний шар, після відділення, екстрагували етилацетатом (15мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію і концентрували одержуючи сполуку формули 13, у вигляді білої твердої речовини, 90мг (0,11ммоль, вихід 93%): FABMS: м/е 804 ( $\text{MH}^+$ ).

Наступна схема ілюструє одержання сполук, що вказані нижче в Прикладах 50-54.



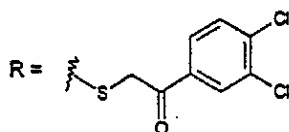
#### Приклад 50

До розчину сполуки одержаної в Прикладі 49 (709мг, 0,882ммоль) додавали порошок Pd (10% на вугіллі) (94мг, 0,088ммоль). Суспензію перемішували в атмосфері  $\text{H}_2$  (1атм) протягом 18 годин. Реакційну суміш фільтрували крізь Целіт™. Випарюванням фільтрату одержували сполуку формули 14, у вигляді білої твердої речовини, 670мг (0,88ммоль, вихід 100%): FABMS: м/е 778 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Приклад 51

До розчину сполуки одержаної в Прикладі 50 (163мг, 0,209ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) при 0°C додавали тіокарбонілдімідазол (43мг, 0,242ммоль). Льодяну ванну прибирали і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі на протязі ночі. Розчинник відганяли. Продукт суміші переносили у етилацетат і воду. Органічний шар промивали 5% розчином  $\text{K}_2\text{CO}_3$  і потім насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію і концентрували одержуючи сполуку формули 15, у вигляді білої твердої речовини, 170мг (0,207ммоль, вихід 99%).

Сполуку формули 15 (168мг, 0,205ммоль) розчиняли в ацетоні (6мл) після чого додавали 3,4-дихлорфенацилбромід (63мг, 0,234ммоль) і розчин бікарбонату натрію (38мг, 0,417ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Органічний розчинник відганяли. Продукт суміші переносили у етилацетат і промивали 5% розчином  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію і концентрували одержуючи неочищений продукт. Хроматографією на силікагелі ( $\text{CHCl}_3\text{-MeOH-NH}_4\text{OH}$ =98/2/0,1) одержували сполуку формули 16, в якій R є таким, як вказано нижче, у вигляді білої твердої речовини, 90мг (0,09ммоль, вихід 44%): FABMS: м/е 1006 ( $\text{MH}^+$ ).



#### Приклад 52

До розчину сполуки формули 15 (225мг, 0,274ммоль) в безводному метанолі (10мл) додавали метоксид натрію (50мг, 0,926ммоль). Розчин перемішували на протязі 10 хвилин і охолоджували до 0°C. По краплям додавали метилйодид (60мл, 0,99ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували

при кімнатній температурі на протязі 7 годин. Органічний розчинник відганяли. Продукт суміші переносили у етилацетат і промивали 5% розчином  $K_2CO_3$ , насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію і концентрували одержуючи неочищений продукт. Хроматографією на силікагелі ( $CHCl_3$ -MeOH- $NH_4OH$ =97/3/0,1) одержували сполуку формули 16, в якій R є тіометил, у вигляді білої твердої речовини, 231мг (0,277ммоль, вихід 36%); FABMS: м/е 834 ( $MH^+$ ).

#### Приклад 53

До розчину сполуки формули 14 (250мг, 0,321ммоль) в дихлоретані (10мл) додавали гідрохлорид етил 2-тіофенкарбоксимідату (72мг, 0,461ммоль), який одержали шляхом пропускання газоподібного HCl крізь бензольний розчин 2-тіофенкарбонітрилу і етанолу (1,1 еквівалент) на протязі 2 годин і перемішування при кімнатній температурі на протязі ночі. Мутна реакційна суміш ставала світлою після додавання триетиламіну (65мл, 0,467ммоль). Одержану суміш кип'ятили із зворотнім холодильником на протязі ночі. Суміш переносили в етилацетат і воду, і pH доводили до 1,9 додаванням 10% розчину HCl. Водний шар підлугувували до pH 9,5 і екстрагували етилацетатом. Органічний екстракт промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію і концентрували одержуючи неочищений продукт. Хроматографією на силікагелі ( $CHCl_3$ -MeOH- $NH_4OH$ =99/1/0,1) одержували сполуку формули 16, в якій R є тієнілом, у вигляді білої твердої речовини, 92мг (0,106ммоль, вихід 33%); FABMS: м/е 870 ( $MH^+$ ).

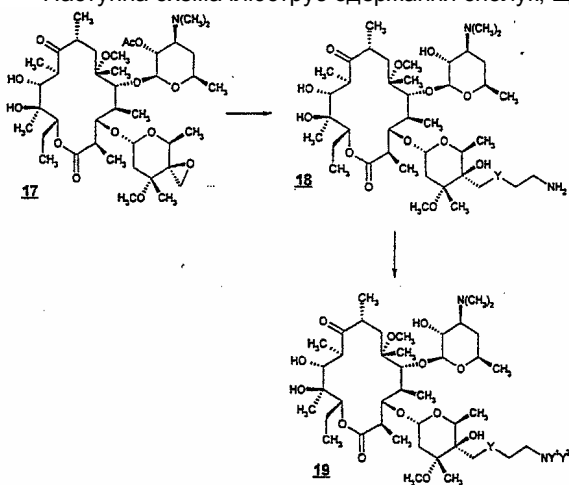
#### Приклад 54

$ZnCl_2$  (2мг) завантажували у круглодонну колбу і нагрівали у вакуумі до утворення розплаву. Після охолодження до кімнатної температури додавали розчин сполуки формули 14 (236мг, 0,303ммоль) і 2-ціанопіридину (49мг, 0,467ммоль) в хлорбензолі (10мл). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником на протязі ночі. Додавали воду до одержання pH 2. Після розділення, водний шар підлугувували до pH 9,5 і розчин екстрагували етилацетатом. Органічний екстракт промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію і концентрували одержуючи неочищений продукт. Хроматографією на силікагелі ( $CHCl_3$ -MeOH- $NH_4OH$ =98/2/0,1) одержували сполуку формули 16, в якій R є 2-піридил, у вигляді білої твердої речовини, 47мг (0,054ммоль, вихід 18%); FABMS: м/е 865 ( $MH^+$ ).

#### Приклад 55

До розчину сполуки формули 14 (383мг, 0,492ммоль) в метанолі (5мл) по краплям додавали розчин ціаноброміду (57мг, 0,538ммоль) і ацетат натрію (90мг, 1,097ммоль) в метанолі (5мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі на протязі ночі. Розчинник відганяли під вакуумом і твердий залишок переносили у етилацетат і воду, pH доводили до pH 9,5 10% розчином  $K_2CO_3$ . Органічний екстракт промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію і концентрували одержуючи неочищений продукт. Хроматографією на силікагелі ( $CHCl_3$ -MeOH- $NH_4OH$ =96/4/0,1) одержували сполуку формули 16, в якій R є аміно, у вигляді білої твердої речовини, 124мг (0,155ммоль, вихід 31%); FABMS: м/е 803 ( $MH^+$ ).

Наступна схема ілюструє одержання сполук, що вказані нижче в Прикладах 56-63.



#### Приклад 56

Розчин сполуки формули 17 (3г, 3,7ммоль) в 30мл MeOH нагрівали при температурі 50°C на протязі ночі з 2,25г (37,5ммоль) етилендіаміну і 6,21г (37,1ммоль) йодиду калію. MeOH відганяли від одержаної суміші і залишок розчиняли в  $CH_2Cl_2$  і промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Після висушування над  $Na_2SO_4$ ,  $CH_2Cl_2$  відганяли під вакуумом. Залишок хроматографували на  $SiO_2$  (5%MeOH- $CH_2Cl_2$ -0,5%  $NH_4OH$ -10%MeOH- $CHCl_3$ -1% $NH_4OH$ ) одержуючи 2,72г (89%) сполуки формули 18, в якій Y є -NH-; МС м/е 821 (M+1).

#### Приклад 57

Розчин сполуки одержаної в Прикладі 56 (1,0г, 1,2ммоль), о-анісовий альдегід (174мг, 1,3ммоль) і ацетат натрію (100мг, 1,2ммоль) в 20мл  $CH_2Cl_2$  перемішували при кімнатній температурі на протязі 1 години. До цього розчин додавали 388мг (1,8ммоль) триацетоксидборгідрид натрію. Після 2,5 годин перемішування при кімнатній температурі, реакційну суміш розводили  $CH_2Cl_2$  і промивали насиченим водним розчином  $NaHCO_3$  і насиченим водним розчином хлориду натрію. Після висушування над  $Na_2SO_4$  органічний розчинник відганяли. Залишок двічі хроматографували на  $SiO_2$  (2% MeOH- $CH_2Cl_2$ -0,2%  $NH_4OH$ ). Матеріал потім очищали на препаративній платівці  $SiO_2$  (10% MeOH- $CH_2Cl_2$ -1%  $NH_4OH$ ) одержуючи 660мг (58%) сполуки формули 13, в якій Y є -NH-, Y<sup>1</sup> є H, і Y<sup>2</sup> є 2-метоксибензілом: МС м/е 940 (M+1).

#### Приклади 58-59

В методиках аналогічних тій, що описана в Прикладі 57, для сполук Прикладів 58 і 59, заміняли о-анісовий

альдегід на п-трифторметилбензальдегід і п-феноксibenзальдегід, відповідно, одержуючи згадані сполуки, що мали структурну формулу 19 і  $Y^1$  і  $Y^2$  були такими, як зазначено вище, для сполуки Прикладу 57 і  $Y^2$  був таким, як зазначено нижче.

Приклад	$Y^2$	Масспектр	Вихід
58	4-трифторметилбензил	978 (M+1)	33%
59	4-феноксibenзил	1002 (M+1)	46%

#### Приклад 60

Розчин сполуки одержаної в Прикладі 57 вище (468мг, 0,5ммоль), ізобутиральдегід (36мг, 0,5ммоль) і ацетат натрію (42мг, 0,5ммоль) в 5мл  $CH_2Cl_2$  перемішували при кімнатній температурі на протязі 1,5 годин. До цього розчину додавали 164мг (0,77ммоль) триацетоксиборгидриду натрію. Після перемішування при кімнатній температурі на протязі 0,5 годин, реакційну суміш розводили  $CH_2Cl_2$  і промивали розчином  $NaHCO_3$  і насиченим водним розчином хлориду натрію. Після висушування над  $MgSO_4$ , розчинник відганяли під вакуумом. Залишок хроматографували на  $SiO_2$  (4%  $MeOH-CH_2Cl_2-0,4\% NH_4OH$ ) одержуючи 256мг (51%) сполуки формули 13, в якій  $Y$  є  $-NH-$ ,  $Y^1$  є 2-метилпропілом, і  $Y^2$  є 2-метоксибензилом: МС м/е 996 (M+1).

#### Приклад 61

Розчин сполуки формули 20 (522мг, 0,65ммоль), 2-фталімідоетантію (1,08г, 5,2ммоль) і йодиду калію (865мг, 5,2ммоль) в 5мл  $MeOH$  нагрівали під азотом протягом 48 годин.  $MeOH$  відганяли під вакуумом і залишок розчиняли в  $CH_2Cl_2$  і промивали розчином  $NaHCO_3$  і насиченим водним розчином хлориду натрію. Після висушування над  $MgSO_4$ ,  $CH_2Cl_2$  відганяли під вакуумом. Одержаний залишок розчиняли в 10мл  $EtOH$  і обробляли 7,5мл гідразин гідрату. Після перемішування при кімнатній температурі на протязі 3 годин  $EtOH$  відганяли під вакуумом і залишок екстрагували  $CH_2Cl_2$ . Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію і сушили над  $MgSO_4$ . Залишок хроматографували на  $SiO_2$  (4% $MeOH-CH_2Cl_2-0,4\%NH_4OH$  до 5% $MeOH-CH_2Cl_2-0,5\%NH_4OH$ ) одержуючи 287мг (53%) сполуки формули 18, в якій  $Y$  є S: МС м/е 837 (M+1).

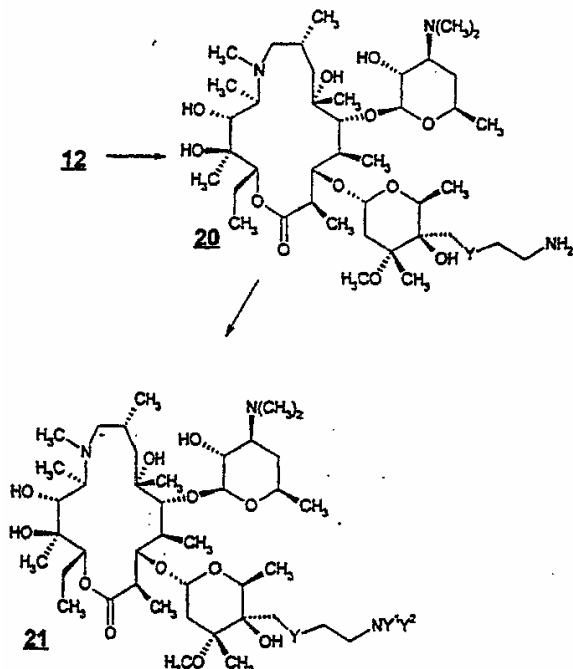
#### Приклад 62

За методом аналогічним тому, що описаний в Прикладі 57 використовуючи в якості вихідної сполуку Прикладу 60, одержувалась сполука формули 19, в якій  $Y$  є S,  $Y^1$  і  $Y^2$  обидва 2-метоксибензили (вихід 79%, МС м/е 957 (M+1)), і сполука формули 19, в якій  $Y$  є S,  $Y^1$  є Н і  $Y^2$  є 2-метоксибензилом (вихід 3%, МС м/е 1077 (M+1)).

#### Приклад 63

За методом аналогічним тому, що описаний в Прикладі 60 і вихідної сполуки формули 19, в якій  $Y$  є S,  $Y^1$  є Н і  $Y^2$  є 2-метоксибензилом і пропіональдегід, одержувалась сполука формули 19, в якій  $Y$  є S,  $Y^1$  є н-пропілом і  $Y^2$  є 2-метоксибензилом, вихід 70%, МС м/е 999 (M+1).

Наступна схема ілюструє одержання сполук, що вказані нижче в Прикладах 64-72.



#### Приклад 64

Сполуку формули 20 одержували з вихідної сполуки формули 12 в якій,  $Y=NH$ , використовуючи методику аналогічну до методики описаної в Прикладі 56, вихід 35%: МС м/е821 (M+1).

#### Приклад 65

Використовуючи методику подібну до описаної в Прикладі 63 і в якості вихідної сполуки, продукт Прикладу 64, одержували сполуку формули 21, в якій  $Y$  є NH,  $Y^1$  є Н, і  $Y^2$  є 2-метоксибензилом, вихід 16%; МС м/е 942 (M+1).

#### Приклад 66

Використовуючи методику подібну до описаної в Прикладі 63 і в якості вихідної сполуки, продукт Прикладу

64 і п-трифторметилбензальдегід, одержували сполуку формули 21, в якій Y є NH, Y<sup>1</sup> є H, і Y<sup>2</sup> є 4-трифторметилбензилом, вихід 18%; МС м/е 980 (M+1).

#### Приклад 67

Розчин продукту з Прикладу 64 (145мг, 0,18ммоль) і о-анісовийальдегід (122мг, 0,9ммоль) в 10мл EtOH перемішували на протязі ночі при кімнатній температурі. EtOH відганяли під вакуумом і залишок розчиняли в 5мл MeOH. До суміші додавали боргідрид натрію (34мг, 0,9ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі на протязі 2 годин. MeOH відганяли під вакуумом і залишок розчиняли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і випаровували. Залишок хроматографували на SiO<sub>2</sub> (5% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-0,2% NH<sub>4</sub>OH) одержуючи 104мг (54%) сполуки формули 21, в якій Y є NH і Y<sup>1</sup> і Y<sup>2</sup> є 2-метоксibenзилом, вказаною сполукою; МС м/е 1061 (M+1).

#### Приклад 68

За допомогою методики, що подібна до описаної в Прикладі 61, одержували сполуку формули 20, в якій Y є S, вихід 63%; МС м/е 838 (M+1).

#### Приклад 69

За допомогою методики, що подібна до описаної в Прикладі 57, одержували сполуку формули 21, в якій Y є S, Y<sup>1</sup> є H і Y<sup>2</sup> є 2-метоксibenзилом, вихід 28%; МС м/е 958 (M+1).

#### Приклад 70

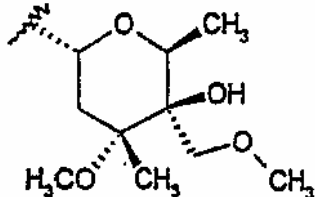
Розчин продукту з Прикладу 64 (80мг, 0,1ммоль), о-анісового альдегіду (136мг, 1ммоль), ацетат натрію (64мг, 0,78ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (64мг, 0,3ммоль) перемішували на протязі ночі при кімнатній температурі. Одержаний розчин розводили CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і промивали насиченим розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний шар сушили над K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і випарювали. Залишок хроматографували на SiO<sub>2</sub> платівці (2,5% MeOH-метил4-бутилтер-2,5% триетиламін) одержуючи 20мг (19%) сполуки формули 21, в якій Y є S і Y<sup>1</sup> і Y<sup>2</sup> є 2-метоксibenзилом, МС м/е 1078 (M+1).

#### Приклад 71

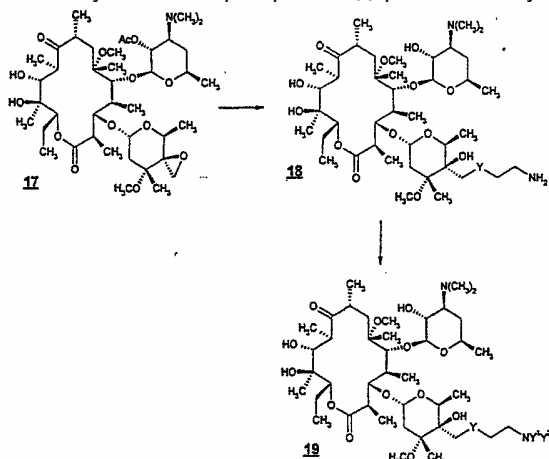
Розчин продукту з Прикладу 70 (31мг, 0,03ммоль), формальдегід (37% водний розчин, 83мкл, 1ммоль) і мурашину кислоту (18мкл, 0,47ммоль) в 2мл CHCl<sub>3</sub> нагрівали при температурі 61°C на протязі 1 години. Реакційну суміш розводили CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і промивали насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> і насиченим водним розчином хлориду натрію. Після висушування над K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, розчинник відганяли під вакуумом. Залишок хроматографували на SiO<sub>2</sub> платівці (5% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-2,5% триетиламін) одержуючи 14мг (45%) сполуки формули 21, в якій Y є S, Y<sup>1</sup> є метилом і Y<sup>2</sup> є 2-метоксibenзилом; МС м/е 972 (M+1).

#### Приклад 72

Розчин сполуки формули 12 (380мг, 0,5ммоль) і перхлорат магнію (223мг, 1ммоль) в 5мл MeOH кип'ятили із зворотнім холодильником під N<sub>2</sub> протягом 9 днів. MeOH відганяли під вакуумом і залишок розчиняли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію. Залишок хроматографували на SiO<sub>2</sub> (2,5% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-0,5% NH<sub>4</sub>OH) одержуючи 25мг (6%) конфігурації вказаної нижче (МС м/е 793 (M+1)):



Наступна схема розкриває одержання сполук вказаних нижче в Прикладах 73-75.



#### Приклад 73

Розчин сполуки формули 17 (500мг, 0,62ммоль), азиду натрію (80мг, 1,23ммоль) і перхлорат літію (135мг, 1,27ммоль) в 5мл ацетонітрилу кип'ятили із зворотнім холодильником на протязі 4 днів. Після випарювання ацетонітрилу залишок розчиняли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> шар сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок розчиняли в 5мл MeOH і кип'ятили із зворотнім холодильником на протязі ночі. Залишок одержаний після випарювання розчинника хроматографували на SiO<sub>2</sub> (4% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-0,4% NH<sub>4</sub>OH) одержуючи 218мг (44%) сполуки формули 22: м/е 803 (M+1).

#### Приклад 74

Розчин сполуки формули 22 (250мг, 0,311ммоль) в 15мл EtOH гідрували в присутності 30мг 10% Pd/C в

апараті Парра. Після видержування на протязі 2 годин при кімнатній температурі реакційну суміш фільтрували крізь Целіт™ і розчинник відганяли під вакуумом. Залишок хроматографували на  $\text{SiO}_2$  98%  $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ -0,8  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) одержуючи 140мг (58%) сполуки формули 23; МС м/е 777 (M+1).

#### Приклад 75

За методикою подібною до тієї, що описана в Прикладі 57 і використовуючи в якості вихідного, сполуку формули 26, одержували сполуку формули 24, в якій  $\text{Y}^1$  є Н і  $\text{Y}^2$  є 2-метоксибензилом, вихід 43%; МС м/е 897 (M+1).