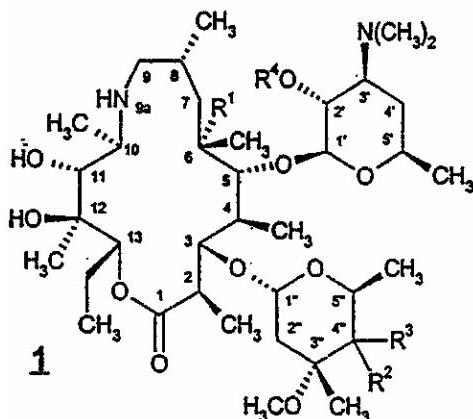


Цей винахід стосується нових С-4"-заміщених похідних 9-оксо-9а-аза-9а-гомоеритроміцину А, що використовуються в якості антибіотичних і антипротозойних агентів для ссавців, включаючи людину, а також для риб і птахів. Цей винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять нові сполуки і способів лікування бактеріальних і протозойних інфекцій у ссавців, риб і птахів, шляхом призначення нових сполук ссавцям, рибам 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:



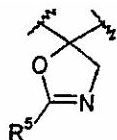
і їх фармацевтично прийнятних солей, в яких:

R^1 представляє собою Н, гідрокси або метокси;

R^2 представляє собою гідрокси;

R^3 представляє собою C_1 - C_{10} алкіл, C_2 - C_{10} алкеніл, C_2 - 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, $-\text{CH}_2\text{OR}^8$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{COR}^9)\text{R}^8$, $-\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^{15}$, $-(\text{CH}_2)_m(\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{арил})$ 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 зазначені R^3 групи, необов'язково, заміщені від 1 до 3 груп R^{16} ;

або R^2 і R^3 узяті разом утворюють оксазолінове кільце, яке показано нижче:



R^4 представляє собою Н, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ або гідрокси захищуєму групу;

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, C_1 - C_{10} алкіл, C_2 - C_{10} алкеніл, C_2 - 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 зазначені R^5 групи, необов'язково, заміщені від 1 до 3 груп R^{16} ;

кожний R^6 і R^7 незалежно один від одного Н, гідрокси, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - 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 R^8 незалежно C_1 - C_{10} алкіл, C_2 - C_{10} алкеніл, C_2 - 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 зазначені R^8 групи, за виключенням Н, необов'язково, заміщені від 1 до 3 груп R^{16} ;

або в якій R^8 представляє собою $-\text{CH}_2\text{NR}^8\text{R}^{15}$, R^{15} і R^8 можуть бути узяті разом утворюючи 4-10 членне моноциклічне або поліциклічне насичене кільце або 5-10 членне гетероарильне кільце, необов'язково, містить крім атому азоту до якого приєднані R^{13} і R^{14} 1 або 2 гетероатоми, що вибрані О, 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^{18} ;

кожний R^9 і R^{10} незалежно Н або C_1 - C_6 алкіл;

кожний R^{11} , R^{12} , R^{13} і R^{14} незалежно вибирають з Н, C_1 - 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 зазначені R^{11} , R^{12} , R^{13} і R^{14} групи, за виключенням Н, необов'язково, заміщені від 1 до 3 груп R^{16} ;

або R^{11} і 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 R^{13} і R^{14} узяті разом утворюють 4-10 членне 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 R^{13} і R^{14} , 1 або 2 гетероатоми, що вибрані О, 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 Н, C_1 - C_{10} алкіл, C_2 - C_{10} алкеніл, C_2 - C_{10} алкініл, в якому раніше зазначені 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, трифторметилу, 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 , d - 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 d - C_{10} 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, n -бутилу, ізобутилу, 2-метоксиетилу, циклопентилу, 3-метоксипропілу, 3-етоксипропілу, n -пропілу, ізопропілу, 2-гідроксиетилу, циклопропілу, 2,2,2-трифторетилу, 2-пропінілу, втор-бутилу, терт-бутилу і n -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.

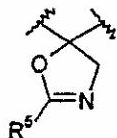
Іншими переважними сполуками формули 1 є ті сполуки, в яких R^1 є гідрокси, R^2 є гідрокси, R^3 є $-CH_2SR^8$, R^4 є H і R^8 вибирають з C_1 - C_{10} алкілу, C_2 - C_{10} алкенілу і C_2 - C_{10} алкінілу, в яких згадана група R^8 , необов'язково, заміщена 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, 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, вінілом, етінілом, 1-метил-1-пропенілом, 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, n -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.

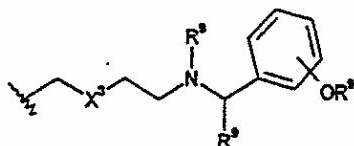
Іншими переважними сполуками формули 1 є ті сполуки, в яких R^1 є гідрокси, R^2 є гідрокси, R^4 є H і R^3 є $-(CH_2)_m(C_6-C_{10}арил)$, в якому m лежить в інтервалі від 0 до 4. Особливо переважні сполуки мають згадану основну структурну формулу, в якій R^3 є фенілом.

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

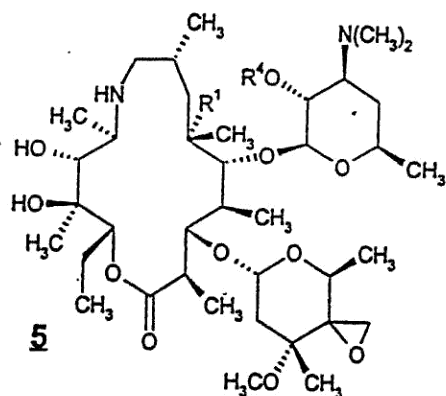
формули і або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятний носій.

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 і 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.

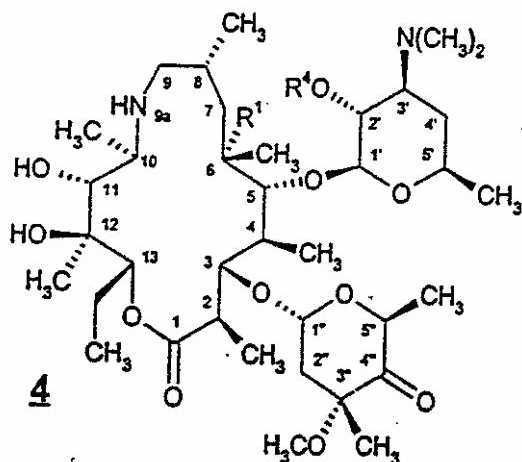
Як зазначено тут, якщо не вказано інше, термін «бактеріальна інфекція» або «протозойна інфекція» включають бактеріальні інфекції або протозойні інфекції, що властиві ссавцям, рибі і птиці, а також захворювання викликані цими бактеріальними інфекціями або протозойними інфекціями, можуть лікуватись або 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 diptheriae* 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, пійні і остеомієліти, і пологова лихоманка, що викликана інфекціями *Staphylococcus aureus*, зкоагульовані-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 цервечити; 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 дакроцистити, що викликані інфекціями *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* або *Ureaplasma* spp.; захворювання розсіяння *Mycobacterium avium* комплексу (MAC), що викликані інфекцією *Mycobacterium avium* або *Mycobacterium intracellulare*; гастроентерити, що викликані інфекцією *Campylobacter jejuni*; кишкові протозої 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 виліковані або попереджені у тварин і такими захворюваннями є: бичачі респіраторні захворювання, що викликані інфекціями *P. haem.*, *P. multocida*, *Mycoplasma bovis* 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*, *Staph. dysgalactiae*, *Klebsiella* spp. *Corynebacterium* або *Enterococcus* spp.; респіраторні захворювання свиней, що викликані *L. pleuro.*, *P. Multocida* або *Mycoplasma* spp.; захворювання брюшини свиней, що викликані інфекцією *E. coli*, *Lawsonia intracellularis*, *Salmonella* або *Serpulina hyodysenteriae*; гнійня копит, 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, неоспоріум); 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 виліковуватись 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 і 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 R^1 і R^4 такі, як зазначено вище, з сполукою формули HSR^8 , HOR^8 або HNR^8R^{15} , в яких n , R^{15} і R^8 такі, як зазначено вище, необов'язково, надалі окислюють, у випадку $-SR^8$ замісника, для одержання $-S(O)R^8$ або $-S(O)_2R^8$.

Ще в одному аспекті вищезгаданого способу одержання сполуки формули і або її фармацевтично прийнятної солі, вищезгадану сполуку формули 5 одержують взаємодією сполуки формули:



в якій R^1 і R^4 такі як зазначено вище, з $(CH_3)_3S(O)_nX^2$, в якій n дорівнює 0 або 1 і X^2 є галогеном, $-BF_4$ або $-PF_6$, переважно йодом або $-BF_4$, 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 4 і 5, 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 ланцюг 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 піридиніл, імідазоліл, піримідиніл, піразоліл, (1,2,3)- і (1,2,4)-триазоліл, 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 представленого винаходу, що містять зміно замісники можуть утворювати фармацевтично прийнятні солі з різноманітними амінокислотами, на додаток з кислотами вказаними вище.

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

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

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

Сполуки представленого винаходу можуть бути одержані згідно до Схем 1-3, що показані нижче і описаних далі.

Схема 1

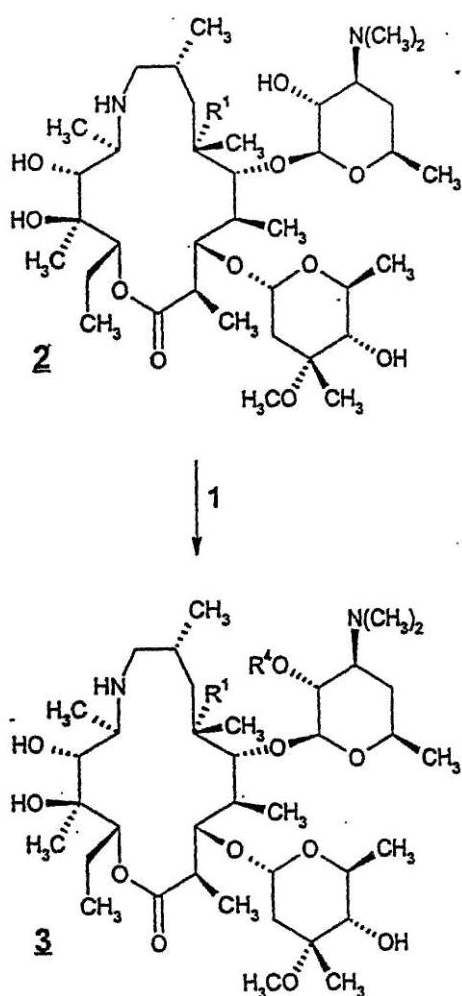


Схема 1 продолжения

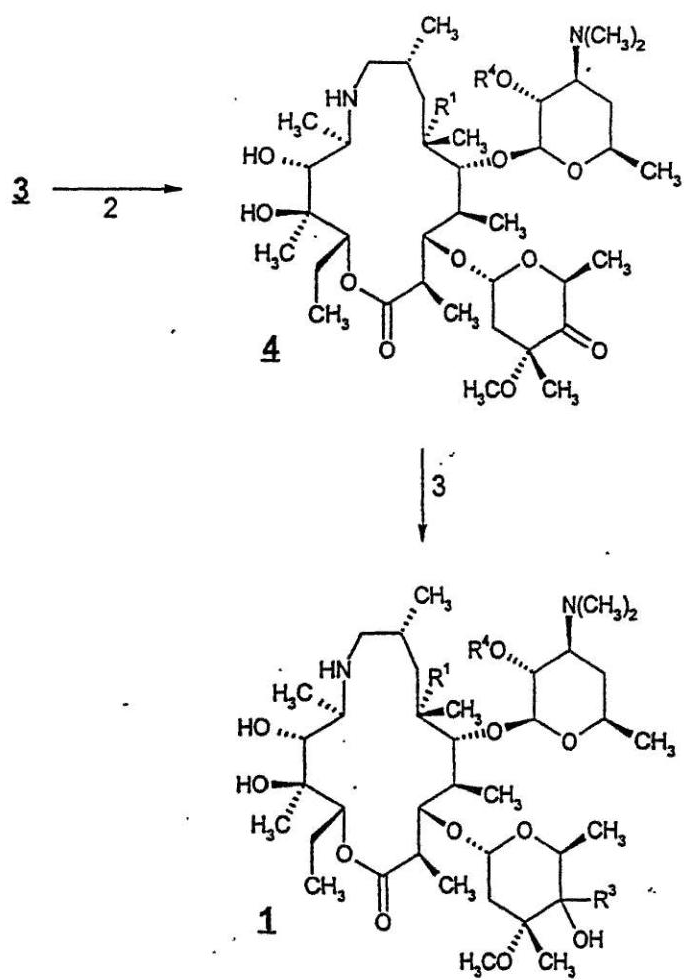


Схема 2

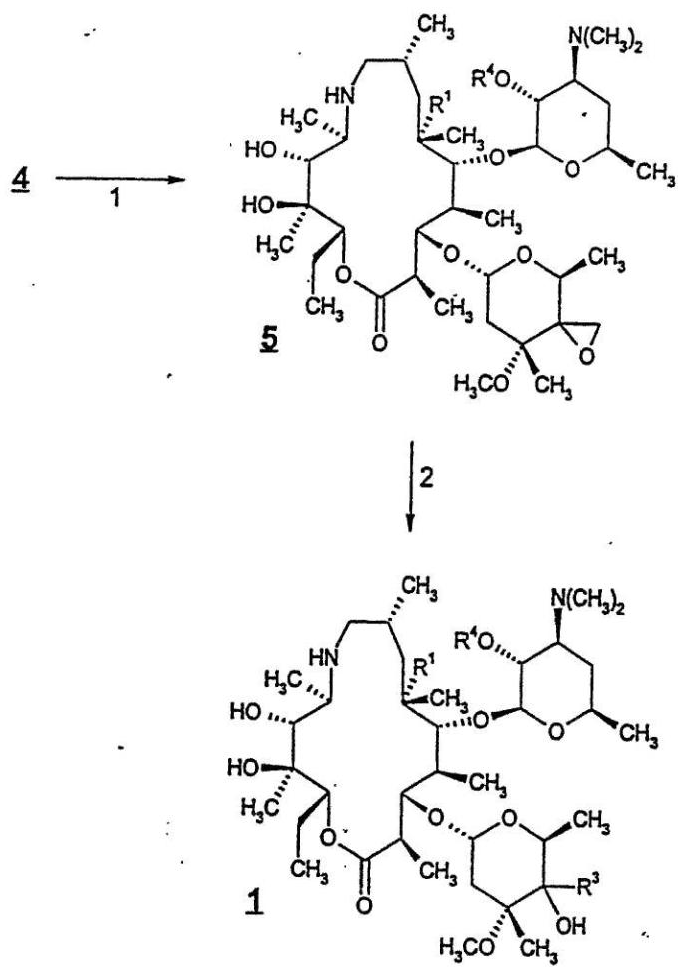


Схема 3

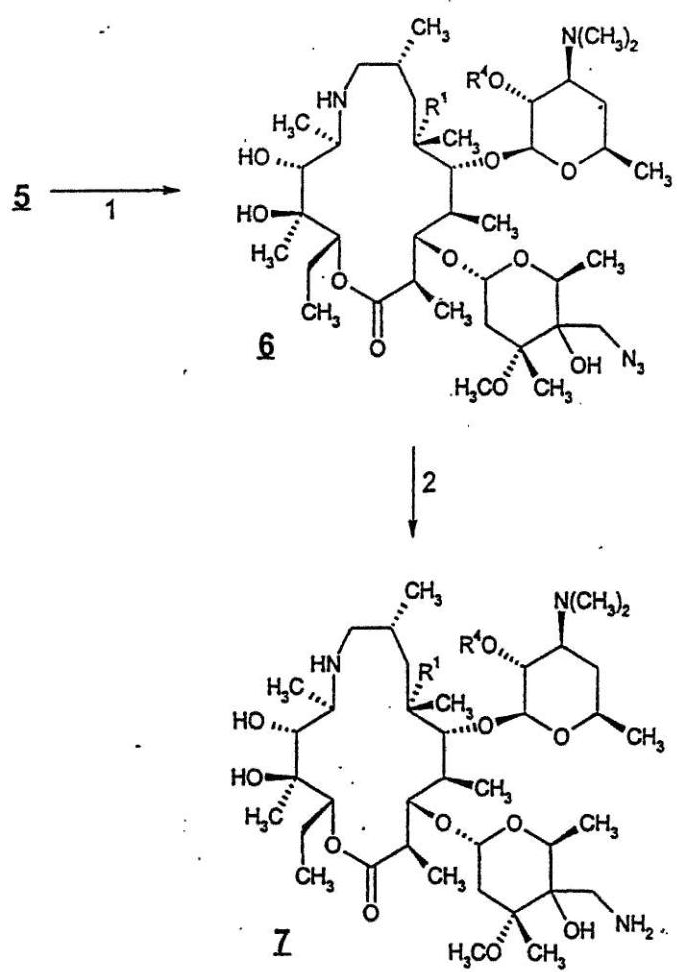


Схема 3 продолжения

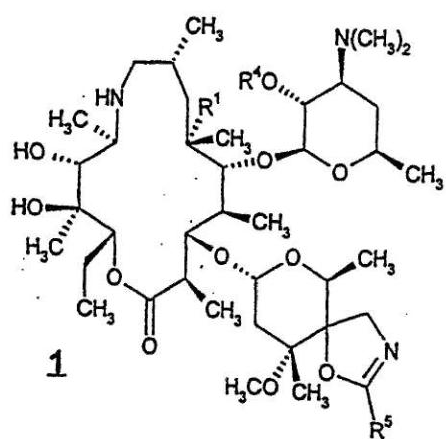
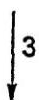
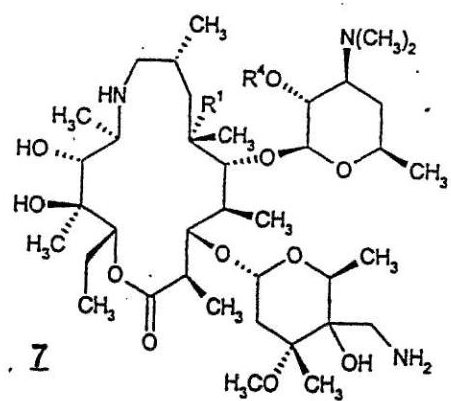
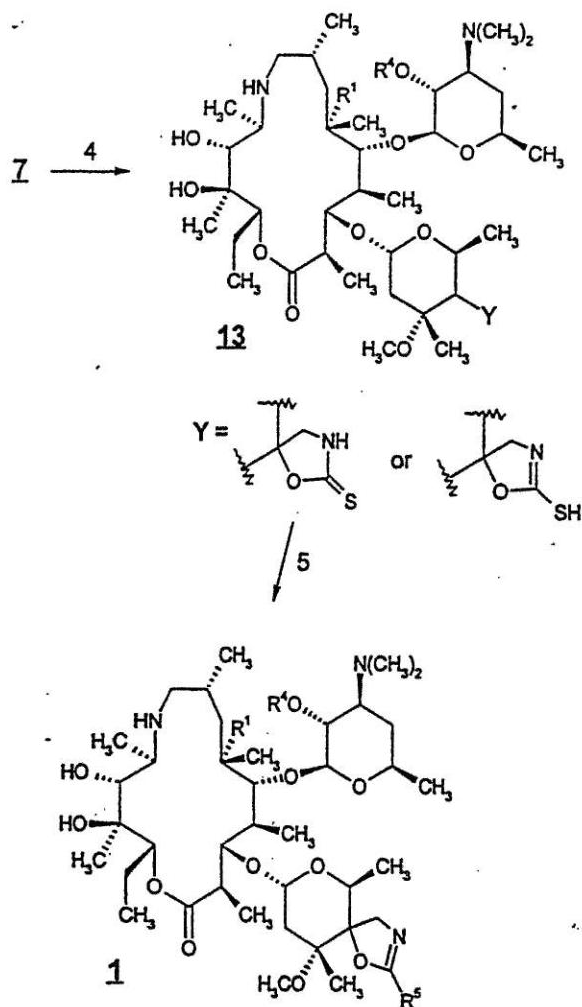


Схема 3 продовження

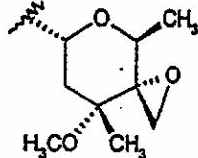


Сполуки представленого винаходу досить легко одержуються. Звернемося до Схем, що показані вище, вихідна сполука формули 2 може бути одержана згідно з одним або більшою кількістю методів, що відомі спеціалістам в цій галузі, включаючи методи описані в патентах US 4474768 і 4517359, згаданих вище.

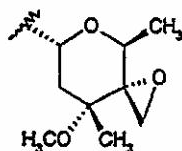
На стадії 1 Схеми 1, С-2' гідрокси група може бути вибірково захищена, обробкою сполуки формули 2 одним еквівалентом оцтового ангідриду в дихлорметані у відсутності зовнішньої основи, для одержання відповідної сполуки формули 3, в якій R^4 є ацетилом. Ацетильна захисна група може бути видалена, обробкою сполуки формули 3 метанолом при температурі 23-65°C протягом 10-48 годин. С-2' гідрокси група може також бути захищена іншою захисною групою, що відома спеціалістам в цій галузі, такої як, бензилоксикарбонільна (Cbz) група. С-9 аміно група може також вимагати захисту, коли потрібно виконати подальші синтетичні модифікації. Відповідні захисні групи для амінозамісників - t-бутилоксикарбонільна (Boc) група і Cbz. Для захисту С-9 аміно групи, макролід може бути оброблений бікарбонатом t-бутилу в безводному тетрагідрофурані (ТГФ), або бензилоксикарбоніль естером N-гідроксисукциніміду, або бензилхлорформіатом, щоб захистити аміногрупу у вигляді її t-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, 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.

На стадії 2 Схеми 1, С-4" гідрокси групу сполуки формули 3 окислювали до відповідного кетону, за методиками добре відомими для спеціалістів в цій галузі, включаючи одну або більшу кількість методик описаних в Journal of Antibiotics, 1988, стор.1029-1047. Наприклад, кетон формули 4 може бути одержаний з ДМСО і придатного активуючого агенту. Типові умови реакції окислення наступними: (а) окислення Моффатта в якому використовують N-етил-N'-(N,N-диметиламінопропіл)карбодіїмід і ДМСО в присутності трифторацетату піридинію; або (б) окислення Схеми в якому використовують оксалілхлорид і ДМСО в CH_2Cl_2 з наступним додаванням триетиламіну або трифтороцетовий ангідрид і ДМСО в CH_2Cl_2 з наступним додаванням триетиламіну. На стадії 3 Схеми 1, сполука формули 4 взаємодіяла з R^3MgX^1 або R^3-Li і $Mg(X^1)_2$, в якій X^1 є галогідом, таким як, хлор або бром, в розчиннику, такому як, ТГФ, диметиловий 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 5 може бути одержана за двома методиками. За першим способом (Спосіб А), сполука формули 4 взаємодіяла з $(\text{CH}_3)_3\text{S}(\text{O})\text{X}^2$, в якій X^2 є галогеном, $-\text{BF}_4$ або $-\text{PF}_6$, 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°C до приблизно 60°C , одержуючи сполуку формули 5, що має наступну конфігурацію епоксиду, що складає переважачу частку:



У другому способі (Спосіб Б), сполука формули 4 взаємодіяла з $(\text{CH}_3)_3\text{bSX}^2$, в якій X^2 є галогеном, $-\text{BF}_4$ або $-\text{PF}_6$, переважно $-\text{BF}_4$, 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, гексаметилдісिलілазид 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 -78°C до приблизно 60°C , одержуючи сполуку формули 5, що має наступну конфігурацію епоксиду, що складає переважачу частку:



На стадії 2 Схеми 2, сполука формули 5 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 $-\text{CH}_2\text{NR}^{15}\text{R}^8$ або $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, в якій n , R^{15} і R^8 такі, як зазначено вище. Для одержання сполуки формули 1, в якій R^3 є $-\text{CH}_2\text{NR}^{15}\text{R}^8$, сполуку формули 5 можна піддати взаємодії з сполукою формули $\text{HNR}^{15}\text{R}^8$, в якій R^{15} і R^3 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°C , переважно при температурі приблизно 60°C , необов'язково, в присутності галогенного реагенту, такого як, йодид калію, перхлорат літію, перхлорат магнію, тетрафторборат літію, гідрохлорид піридинію або тетраалкіламоній галогенного реагенту, такого як, тетрабутиламоніййодиду. Для одержання сполуки формули 1, в якій R^3 є $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, в якій n і R^8 такі, як зазначено вище, сполуку формули 5 можна піддати взаємодії з сполукою формули HSR^8 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°C . При потребі, сірчаний замісник може бути окислений до $-\text{SO}-$ або $-\text{SO}_2-$ згідно з методикою, що добре відома спеціалісту в цій галузі. Для одержання сполуки формули 1, в якій R^3 є $-\text{CH}_2\text{SR}^8$ і R^8 є $-(\text{CH}_2)_q\text{CR}^{11}\text{R}^{12}(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, в якій замісники згаданої групи R^8 такі, як зазначено вище, сполука формули 5 може бути оброблена сполукою формули $\text{HS}-(\text{CH}_2)_q\text{CR}^{11}\text{R}^{12}(\text{CH}_2)_r\text{NPhth}$, де NPhth представляє собою фталімідо і йодидом калію, для одержання після видалення фталімідо групи сполуки формули 1, в якій R^3 є $-\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_q\text{CR}^{11}\text{R}^{12}(\text{CH}_2)_r\text{NH}_2$, яка в подальшому може бути модифікована, якщо це потрібно. За аналогічною методикою, сполука формули 1, в якій R^3 є $-\text{CH}_2\text{NR}^{15}\text{R}^8$ і R^8 є $-(\text{CH}_2)_q\text{CR}^{11}\text{R}^{12}(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ можуть бути одержані взаємодією сполуки формули 5 з сполукою формули $\text{HNR}^9-(\text{CH}_2)_q\text{CR}^{11}\text{R}^{12}(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ або з сполукою формули $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_q\text{CR}^{11}\text{R}^{12}(\text{CH}_2)_r\text{NH}_2$ з наступним відновним алкілуванням атому азоту. Використовуючи ці ж самі або аналогічні методи, може бути одержана сполука формули 1, в якій R^3 є $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ і R^8 такі, як зазначено вище, взаємодією сполуки формули 5 з сполукою формули HOR^8 .

Схема 3 розкриває одержання сполуки формули 1, в якій R^2 і R^3 узяті разом утворюють оксазоліний замісник. На стадії 1 Схеми 3 сполуку формули 5 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°C до приблизно 100°C , переважно приблизно при 80°C , одержуючи сполуку формули 6. На стадії 2 Схеми 3, сполука формули 6 може бути перетворена у відповідний амін формули 7, шляхом каталітичного гідрування. Переважно, при такому гідруванні використовують порошок Pd (10% на вугіллі) в атмосфері H_2 (з тиском 1атм). Одержаний амін формули 7 може бути перетворений у різноманітні сполуки формули 1, в яких R^3 є $-\text{CH}_2\text{NR}^{15}\text{R}^8$ використовуючи загальноприйняті синтетичні методи, такі як, зняття аміногрупи.

На стадії 3 Схеми 3, сполука формули 7 може бути перетворена у сполуку формули 1, в якій R^2 і R^3 узяті разом, як показано, піддають взаємодії сполуку формули 7 з сполукою формули $\text{R}^5\text{-CN}$, $\text{R}^5\text{-C=N}(\text{OCH}_3)$, $\text{R}^5\text{-C=N}(\text{OC}_2\text{H}_5)$, $\text{R}^5\text{-C(O)Cl}$ або $\text{R}^5\text{-CO}_2\text{H}$, в якій R^5 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 $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$, 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. Альтернативно, сполука формули 7 може одержуватись, як показано на стадіях 4 і 5 Схеми 3. На стадії 4 Схеми 3, сполуку формули 7 піддавали взаємодії з тіокарбонілдімідазолом в метилехлориді при температурі, що лежить в інтервалі від приблизно 0°C до кімнатної температури, одержуючи сполуку формули

13. На стадії 5 Схеми 3, сполуку формули 13 обробляли R^5-X^1 , в якій X^1 є галогеном, таким як, бром або йод, і основою, такою як, метоксид натрію в розчиннику такому як, метанол або ацетон, або в суміші цих двох розчинників, 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 енантімерних і діастереімерних формах. Діастереімерні суміші можуть бути розділені на окремі діастереімери використовуючи їхні фізико-хімічні відмінності, за методиками, що добре відомі спеціалістам в цій галузі, наприклад, хроматографією або фракційною кристалізацією. Енантімери можуть бути розділені перетворенням енантімерної суміші у діастереімерну суміш взаємодією з придатною оптично-активною сполукою (наприклад, спиртом), розділенням діастереімерів і перетворенням (наприклад, гідролізом) індивідуальних діастереімерів у відповідні чисті енантімери. Використання всіх таких ізомерів, включаючи діастереімерні суміші і чисті енантімери 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 одержуються взаємодією основної сполуки з прийнятною еквівалентною кількістю вибраної мінеральної або органічної кислоти у водному середовищі або прийнятному органічному розчиннику, такому як, метанол або етанол. Шляхом обережного випарювання розчинника легко одержується бажана тверда сіль. Бажана кислотна сіль може також бути одержана з розчину вільної основи в органічному розчиннику додаванням до розчину прийнятної мінеральної або органічної кислоти.

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, амонієві 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 кислоту 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 в таблиці нижче. В багатьох випадках, і макролід-стійкий материнський штам і макролід-стійкий штам одержаний з нього придатні для забезпечення більш точної оцінки здатності сполук обійти механізм захисту. Штами містять ген стійкості до макролідів, що позначається *ermA/ermB/ermC*, лінкозамідів і стрептограмін В антибіотиків, одержуються шляхом модифікації (метилування) 23S рРНК молекули *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 40 мг/мл готового розчину.

Позначення штаму	Механізм(и) опору макроліду
<i>Staphilococcus aureus</i> 1116	сприйнятливий батько
<i>Staphilococcus aureus</i> 1117	ermB
<i>Staphilococcus aureus</i> 0052	сприйнятливий батько
<i>Staphiilococcus aureus</i> 1120	ermC
<i>Staphilococcus aureus</i> 1032	msrA, mph, естераза
<i>Staphilococcus hemoliticus</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 catanmalis</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. Одиночну колонію *P. multocida* (штам 59A067) вводили в 5мл бульйону мізково серцевої інфузії (ВНІ). Тестуєму сполуку одержували розчиненням 1 мг 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 протягом 18 годин. Мінімальна концентрація інгібування (МКІ) дорівнює концентрації сполуки, що викликає 100% інгібування росту *P. Multocida*, порівняно з непривитим 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 протягом ночі при температурі 37°C і струшуванні (200 обертів у хвилину). На наступний ранок 300мкл цілком розвинутої *P. haemolytica* прекультури прививали до 3мл свіжого ВНІ бульйону і культивували при температурі 37°C і струшуванні (200 обертів у хвилину). Відповідні кількості тестуємих сполук розчиняли в етанолі і готували ряд подвійних серійних розведень. Два мл відповідного серійного розведення змішували з 18 мл розплавленого ВНІ агару і давали затвердіти. Коли приви́та *P. haemolytica* культура досягала 0,5 стандарту щільності Макфарланда, приблизно 5мкл культури *P. haemolytica* прививали на ВНІ агарові пластинки, що містять різні концентрації тестуємої сполуки, використовуючи реплікатор Стірза і культивували протягом 18 годин при 37°C. Вихідні концентрації тестуємих сполук лежали в діапазоні від 100-200мкг/мл. Мінімальна концентрація інгібування (МКІ) дорівнює концентрації сполуки, що викликає 100% інгібування росту *P. haemolytica*, порівняно з непривитим контрольним.

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 3×10^3 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 0,2 мл 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 залишених у живих тварин у кожній групі. За моделлю *P.multocida*, сліdkували протягом 96 годин (чотири дні) після введення патогену.

PD₅₀ - 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 і 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 0,2 мг на кг ваги тіла (мг/кг/день) до приблизно 250 мг/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 4 мг/кг/день до приблизно 50 мг/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 заздалегідь вказаних шляхів, і такі призначення можуть бути проведені в одноразовій або багаторазовій дозах. Більш конкретно, активні сполуки можуть бути призначені у великій кількості різних дозованих форм, тобто вони можуть бути скомбіновані з різними фармацевтично прийнятними носіями у формі таблеток, капсул, пігулок, пастилок, твердих льодяників, порошків, спреїв, кремів, бальзамів, супозиторіїв, желе, гелів, паст, лосьйонів, мазей, водних суспензій, розчинів для ін'єкцій, еліксирів, сиропів і т.і. Такі носії включають тверді розріджувачі або наповнювачі, стерильне водне середовище та різні нетоксичні органічні розчинники і т.д. Більш того, оральні фармацевтичні композиції можуть бути прийнятно підсолоджені і/або ароматизовані. Загалом активні сполуки даного винаходу присутні в таких дозованих формах з рівнями концентрації, що лежать в межах від приблизно 5,0 ваг.% до 70 ваг.%.

Для орального призначення, таблетки, що містять різноманітні екіпіенти, такі як мікрокристалічна целюлоза, цитрат натрію, карбонат кальцію, гідрофосфат кальцію та гліцин можуть бути використані разом різноманітними - дезінтегрантами, такими як крохмаль (переважно кукурудзяний, картопляний або тапіоковий крохмаль), алп'їнова 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 різноманітними підсолоджуючими або ароматизуючими агентами, забарвлюючими речовинами або барвниками і, якщо це бажано, емульсифікуючими і/або суспендуючими агентами, а також з такими розбавниками, як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин та різні подібні їх комбінації.

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

Крім того, також 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.

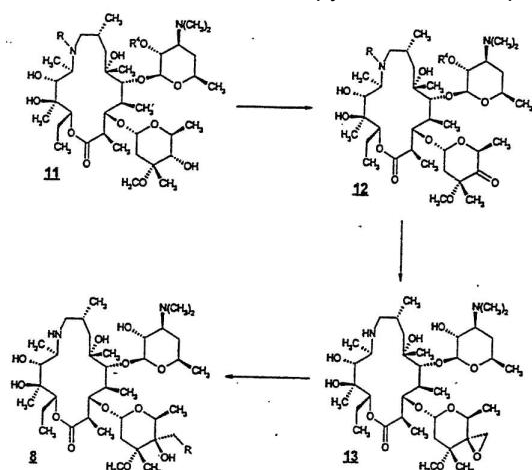
Активні сполуки можуть також призначатись у формі ліпосомної кормової системи, таких як, маленьких моношарових пухирців, великих моношарових пухирців і багатошарових пухирців. Ліпосоми можуть бути одержані з різноманітних фосфоліпідів, таких як, холестерол, стеариламін або фосфатидилхолінів.

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, полігідроксисетиласпартамідфеніл або поліетиленоксид-полілізін заміщений залишком палмітоїлу. Крім того, активна сполука може бути з'єднана з класом біодеградуєчих полімерів, що використовуються для контрольованого вивільнення лікарського засобу, наприклад, полімолочна кислота, полігліколева кислота, співполімер полімолочної і полігліколевої кислоти, полі-ε-карболактонів, полігідроксibuтирової кислоти, поліортоєтерів, поліацетатів, полігідропіринів, поліціаноакрілатів і гідрогелі поперечно-зшитих або амфіпатичних блок співполімерів.

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

Таблиця 1

Сполуки Прикладів 1-32 мають структурну формулу 8, що приведена нижче, в якій значення R замісників показані в таблиці (див. нижче). Сполуки одержували, як описано нижче в Приготуваннях 1-7. В таблиці вказано вихід і данні маспектру для кінцевих продуктів.



Приклад	R Замісник	Приготування	Вихід	Масспектр
1	н-бутиламіно	1	48%	820
2	2-метоксиетиламіно	1	52%	822
3	піперидино	1	61%	832
4	морфліно	1	39%	834
5	t-бутиламіно	1	23%	821
6	бензиламіно	1	34%	854
7	циклопентиламіно	2	23%	832
8	пропіламіно	2	11%	806
9	аніліно	1	21%	841
10	2-метоксипропіламіно	1	46%	835
11	азидо	3	46%	790
12	гексиламіно	1	56%	847
13	3-етоксипропіламіно	1	52%	851
14	діетиламіно	2	53%	821
15	N-метилбутиламіно	1	76%	835
16	N-метилпропіламіно	2	59%	819
17	етиламіно	5	18%	792
18	циклопропіламіно	2	50%	804
19	етилметиламіно	2	92%	806
20	2,2,2-трифторетиламіно	2	67%	846
21	аліламіно	1	59%	804
22	2-гідроксиетилтіо	6	44%	826
23	диметиламіноаміно	1	71%	793
24	імідазол-1-іл	4	42%	815
25	біс(2-гідроксиетил)аміно	7	21%	853
26	піролидино	2	40%	818
27	2-гідроксиетилметиламіно	2	23%	822
28	1,2,3-триазол-1-іл	4	69%	817
29	2-пропініламіно	2	51%	802
30	2-метиламідазол-1-іл	4	14%	829
31	діаліламіно	2	29%	844
32	1,2,4-триазол-1-іл	4	34%	816

Способи приготування для Таблиці 1

Спираючись на Схему, що показана вище, сполуку формули 11, в якій R є H і R⁴ є H (25г, 34,01ммоль, 1,0екв.) змішували з розчином червоного фенолу в 250мл ТГФ і 125мл води. До цього рожевого розчину повільно додавали 29мл (204,1ммоль, 6,0екв.) бензилхлорформіату і 2N розчин NaOH до одержання основного розчину. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували виділяючи ТГФ і водний шар підлогували до pH9,5 і екстрагували 3x500 мл EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали 500мл насиченого водного розчину хлориду натрію і сушили над Na₂CO₃. Фільтруванням, концентруванням фільтрату і висушуванням одержували неочищений матеріал. Подальшою очисткою використовуючи колонкову хроматографію (100% CH₂Cl₂ вимивали домішки і потім 5% MeOH/CH₂Cl₂ вимивали бажаний продукт) одержуючи 32,6г (96%) жовтуватої твердої речовини, яка була сполукою формули 11, в якій R і R⁴ обидва Cbz (MS (FAB) m/z 1003). 32,6г (32,49ммоль, 1,0екв.) цього продукту розчиняли в 216,6мл CH₂Cl₂ і 27,3мл ДМСО. До цього розчину додавали 21,2г (110,5ммоль, 3,4екв.) EDC і 24,1г (124,8ммоль, 3,8екв.) PTFA. Після перемішування протягом ночі реакційну суміш гасили 150мл води і pH доводили до 9,5 додаванням 2N розчину NaOH. Органічний шар екстрагували 3x150мл CH₂Cl₂ і сушили над Na₂SO₄. Фільтруванням, концентруванням фільтрату і висушуванням одержували неочищене жовте масло. Подальшою очисткою на колонці з силікагелем (2% MeOH/CHCl₃) одержували 25,6г (79%) жовтуватої твердої речовини, яка є сполукою формули 12, в якій обидва R і R⁴ є Cbz.

14г (13,98ммоль, 1,0екв.) сполуки формули 12 одержували, як описано вище, розчиняючи в 1л 2-пропанолу і до цього розчину додавали 14г 10% Pd/C. Суміш гідрували при 50psi протягом трьох днів. До

реакційної суміші додавали 14г 10% Pd/C і перемішували весь наступний день. Це повторювали знову і перемішували весь наступний день. Каталізатор відділяли фільтруванням крізь Целіт і промивали мінімальною кількістю 2-пропанолу, одержуючи 4,8г (47%) сполуки формули 12, в якій R і R⁴ були H (MC (APCi) m/z 734).

6,7г (169,17ммоль, 6,2екв.) NaN (60% дисперсія в маслі) двічі промивали 150мл гексану і відділяли мінеральне масло. Тверду речовину розводили 335мл ДМСО і трьома порціями додавали 38,4г (174,62ммоль, 6,4екв.) Me₃SOI. Розчин перемішували протягом чотирьох годин або до зміну кольору. 20г (27,29ммоль, 1,0екв.) сполуки формули 12, в якій R і R⁴ є H розчиняли в 200мл ТГФ. Кетон додавали через канюлю до реакційно колби і потім перемішували протягом 20 хвилин. Реакційну суміш гасили 500мл насиченого NaHCO₃, екстрагували 4x500мл EtOAc і сушили над Na₂SO₄. Фільтруванням, концентруванням фільтрату і його висушуванням одержували неочищене масло. Подальшою очисткою на 750г силікагелю (5% MeOH/CHCl₃, 0,3% NH₄OH) одержували 8,8г (43%) білої твердої речовини, яка була сполукою формули 13 (MC (TC) m/z 747).

Приготування 1

250-500мг вищезгаданої сполуки формули 13, розчиняли в 1-2мл аміну, відповідні значення R груп показані в Таблиці 1. Додавали каталітичну кількість (20мг) гідрохлориду піридинію і розчин нагрівали при 50-85°C, протягом від одного до семи днів. Реакційну суміш гасили 50мл насиченого розчину NaHCO₃, екстрагували 3x50мл CH₂Cl₂ і сушили над Na₂SO₄. Фільтруванням, фільтрат концентрували і сушили, одержуючи неочищене масло або тверду речовину. Наступним очищенням на колонці, що містила силікагель (2-4%MeOH/CHCl₃, 0,2%NH₄OH) одержували кінцевий продукт.

Приготування 2

250-500мг вищезгаданої сполуки формули 13, розчиняли в 1-2мл аміну, відповідні значення R груп показані в Таблиці 1 в тубику з затвором. Додавали каталітичну кількість (20мг) гідрохлориду піридинію і розчин нагрівали при 40-75°C, протягом від одного до п'яти днів. Реакційну суміш гасили 50мл насиченого розчину NaHCO₃, екстрагували 3x50мл CH₂Cl₂ і сушили над Na₂SO₄. Фільтрували, фільтрат концентрували і сушили одержуючи неочищене масло або тверду речовину. Наступним очищенням на колонці, що містила силікагель (2-4%MeOH/CHCl₃, 0,2%NH₄OH) одержували кінцевий продукт.

Приготування 3

100мг вищезгаданої сполуки формули 13, розчиняли в MeOH/H₂O (8:1). Додавали азид натрію (7екв.) і хлорид амонію (5,5екв.) і розчин нагрівали при 60°C, протягом двох днів. Реакційну суміш гасили 50мл насиченого розчину NaHCO₃, екстрагували 3x50мл CH₂Cl₂ і сушили над Na₂SO₄. Фільтрували, фільтрат концентрували і сушили одержуючи неочищене масло або тверду речовину. Наступним очищенням на колонці, що містила силікагель (2%MeOH/CHCl₃, 0,2%NH₄OH) одержували кінцевий продукт.

Приготування 4

150-250мг вищезгаданої сполуки формули 13, розчиняли в 1-2мл MeOH/H₂O або MeOH. До цього розчину гетероароматичний реагент, відповідні значення R груп показані в Таблиці 1 (10-50екв.) і каталітичну кількість (20мг) гідрохлориду піридинію. Реакційну суміш нагрівали при 45-50°C протягом від одного до трьох днів. Реакційну суміш гасили 100мл насиченого розчину NaHCO₃, екстрагували 3x50мл CH₂Cl₂, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували до твердої речовини. Твердий продукт розчиняли в 100мл EtOAc і промивали 3x25мл 2N розчином NaOH для видалення надлишку реагенту. Наступним очищенням на колонці, що містила силікагель (2-5%MeOH/CHCl₃, 0,2%NH₄OH) одержували кінцевий продукт.

Приготування 5

50мг вищезгаданої сполуки формули 13, розчиняли в 1мл аміну, відповідні значення R груп показані в Таблиці 1. До одержаного розчину додавали маленьку ложечку нейтрального алюмінію і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом семи днів. Реакційну суміш фільтрували крізь Целіт™ (діатомова земля) і концентрували одержуючи неочищену тверду речовину. Наступним очищенням на колонці, що містила силікагель (5%MeOH/CHCl₃, 0,2%NH₄OH) одержували кінцевий продукт.

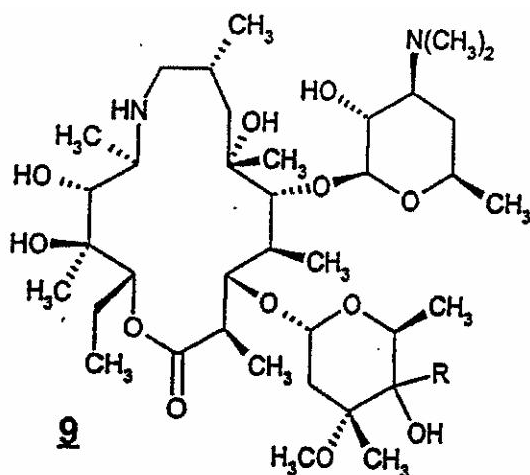
Приготування 6

270мг вищезгаданої сполуки формули 13, розчиняли в 4мл бензолу. До одержаного розчину додавали надлишок K₂CO₃ і 0,5мл тіолу. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш гасили 100мл насиченого розчину NaHCO₃, екстрагували 3x25мл CH₂Cl₂, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували до твердої речовини. Наступним очищенням на колонці, що містила силікагель (2%MeOH/CHCl₃, 0,2%NH₄OH) одержували кінцевий продукт.

Приготування 7

250мг вищезгаданої сполуки формули 13, розчиняли в 0,5мл біс(2-гідроксиетил)аміну і 2мл 2-пропанолу в колбі з затвором. До одержаного розчину додавали каталітичну кількість гідрохлориду піридинію (20мг) і розчин нагрівали при температурі 75°C протягом семи днів. Реакційну суміш гасили 50мл насиченого розчину NaHCO₃, екстрагували 3x50мл CH₂Cl₂ і сушили над Na₂SO₄. Фільтруванням, концентруванням фільтрату і висушуванням одержували неочищене масло або тверду речовину. Наступним очищенням на колонці, що містила силікагель (2%MeOH/CHCl₃, 0,2%NH₄OH) одержували кінцевий продукт.

Приклади 33-68, що показані нижче описують одержання сполук структурної формули 9, що показана нижче, в якій R такі, як зазначено в прикладах.



Приклад 33

До розчину сполуки формули 4, в якій R^4 є Н (0,059г, 0,08ммоль) в ТГФ (2мл) при 0°C додавали алілмагнійбромід в Et₂O (1,0М, 0,5мл). Після витримання при 0°C 2 години реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційну суміш розводили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (10мл) і EtOAc (20мл). Після розділення, водний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (20мл) і EtOAc (2x15мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (20мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (25мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH (6:93:1 до 10:89:1), одержували 0,011г (вихід 18%) сполуки формули 9, в якій R є алілом: МС: 776 (ТС).

Приклад 34

До розчину сполуки формули 4, в якій R^4 є Н (0,059г, 0,08ммоль) в ДМЕ (3мл) при 0°C додавали вінілмагнійбромід в ТГФ (1,0М, 0,56мл). Після перемішування при 0°C 1 годину і при кімнатній температурі протягом 1 години, реакційну суміш розводили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (10мл) і EtOAc (10мл). Після розділення, водний шар промивали EtOAc (3x10мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (15мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (20мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH (6:93:1), одержували 0,016г (вихід 26%) сполуки формули 9, в якій R є вінілом: МС: 762 (FAB).

Приклад 35

До колби, що містила MgCl₂ (0,095г, 1ммоль) і ДМЕ (1мл) при 0°C додавали 2-тієніллітію (1,0М, 1,0мл). Через 0,5 години, вводили розчин сполуки формули 4, в якій R^4 є Н (0,073г, 0,1ммоль) 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 (10мл) і EtOAc (15мл). Після розділення, водний шар промивали EtOAc (3x10мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (15мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (20мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH (6:93:1), одержували 0,012г (вихід 15%) сполуки формули 9, в якій R є 2-тієнілом: МС: 817 (ТС).

Приклад 36

До розчину сполуки формули 4, в якій R^4 є Н (0,147г, 0,2ммоль) в ДМЕ (10мл) при 0°C додавали етілмагнійбромід в ТГФ (0,5М, 2,8мл). Після перемішування при 0°C 1 годину і при кімнатній температурі протягом 1 години, реакційну суміш розводили водою (20мл) і EtOAc (35мл). Після розділення, водний шар промивали EtOAc (3x25мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (30мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (30мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH (6:93:1 до 10:89:1), одержували 0,068г (вихід 45%) сполуки формули 9, в якій R є етінілом: МС: 759 (API).

Приклад 37

До розчину сполуки формули 4, в якій R^4 є Н (0,220г, 0,3ммоль) в ДМЕ (15мл) при 0°C додавали 1-метил-1-пропенілмагнійбромід в ТГФ (0,5М, 4,2мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 годин, реакційну суміш розводили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (20мл) і EtOAc (30мл). Після розділення, водний шар промивали EtOAc (3x10мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (25мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (30мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH (6:93:1 до 10:89:1), одержували 0,068 г (вихід 26%) сполуки формули 9, в якій R є 1-метил-1-пропенілом: МС: 790 (API).

Приклад 38

До розчину бутилмагнійброміду в ТГФ (2,0М, 1,0мл) при 0°C додавали розчин метилпропаргілового етеру (0,154г, 0,2ммоль) в ДМЕ (3мл). Після перемішування при 0°C протягом 0,5 годин додавали розчин сполуки формули 4, в якій R^4 є Н (0,147г, 0,2ммоль) в ДМЕ (7мл). Після перемішування при 0°C протягом 0,5 годин і потім при кімнатній температурі протягом 4 годин, реакційну суміш розводили водою (20мл) і EtOAc (25мл). Після розділення, водний шар промивали EtOAc (3x20мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (20мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (25мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи

MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH (6:93:1 до 10:89:1), одержували 0,081г (вихід 50%) сполуки формули 9, в якій R є 3-метокси-1-пропінілом: MC: 803 (API).

Приклад 39

До розчину метилмагнійброміду в Et₂O (3,0М, 1,8мл) при 0°C додавали розчин 1-диметиламіно-2-пропіну (0,154г, 0,2ммоль) в ТГФ (5мл). Після перемішування при 0°C протягом 6 годин додавали розчин сполуки формули 4, в якій R⁴ є Н (0,147г, 0,2ммоль) в ДМЕ (10мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 годин, реакційну суміш розводили водою (40мл) і EtOAc (50мл). Після розділення, водний шар промивали EtOAc (3x50мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (40мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (50мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH (6:93:1 до 10:89:1), одержували 0,140г (вихід 57%) сполуки формули 9, в якій R є 3-диметиламіно-1-пропінілом: MC: 817 (API).

Приклад 40

До розчину метилмагнійброміду в Et₂O (3,0М, 1,8мл) і ДМЕ (1мл) при 0°C додавали розчин 2-етинілпіридину (0,186г, 1,8ммоль) в ДМЕ (2мл). Після перемішування при 0°C протягом 1 години і при кімнатній температурі протягом 1 години, при кімнатній температурі додавали розчин сполуки формули 4, в якій R⁴ є Н (0,110г, 0,15ммоль) в ДМЕ (7мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 годин, реакційну суміш розводили водою (20мл) і EtOAc (40мл). Після розділення, водний шар промивали EtOAc (3x30мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (50мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH (6:93:1 до 10:89:1), одержували 0,066г (вихід 53%) сполуки формули 9, в якій R є 2-піридилетинілом: MC: 836 (API).

Приклад 41

До круглодонної колби, що містила MgBr₂ (0,552г, 3,0ммоль) і пропініллітію (0,069г, 1,5ммоль) при 0°C додавали ТГФ (5мл). Через 4 години, при кімнатній температурі вводили розчин сполуки формули 4, в якій R⁴ є Н (0,110г, 0,15ммоль) в ДМЕ (10мл) і вміст колби перемішували протягом 3 години. Реакційну суміш розводили водою (30мл) і EtOAc (30мл). Після розділення, водний шар промивали EtOAc (3x40мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (50мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH (6:93:1 до 7:92:1), одержували 0,060г (вихід 52%) сполуки формули 9, в якій R є 1-пропінілом: MC: 817(TC).

Приклад 42

До розчину метилмагнійброміду в Et₂O (3,0М, 0,6мл) при 0°C додавали розчин пропаргілового спирту (0,346мл, 0,289г, 2,25ммоль) в ТГФ (5мл). Після перемішування при 0°C протягом 3 годин, при кімнатній температурі додавали розчин сполуки формули 4, в якій R⁴ є Н (0,110г, 0,15ммоль) в ДМЕ (10мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин, реакційну суміш розводили водою (35мл) і EtOAc (50мл). Після розділення, водний шар промивали EtOAc (3x40мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (50мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH (6:93:1 до 15:84:1), одержували 0,038г (вихід 32%) сполуки формули 9, в якій R є 3-гідрокси-1-пропінілом: MC: 790 (API).

Приклад 43

Паладієвий каталізатор (20мг, 10% Pd/C) додавали до розчину сполуки з Прикладу 42 в ізопропанолі (8мл). Реакційну колбу промивали і наповнювали воднем (50псі) і збовтували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Фільтруванням аліквотної частини реакційної суміші крізь Целіт™ і концентруванням під вакуумом одержували сполуку формули 9, в якій R є 3-гідрокси-1-пропенілолм: MC: 791 (API).

Приклад 44

Паладієвий каталізатор (20мг, 10% Pd/C) додавали до розчину, що залишився з Прикладу 43 і реакційну колбу промивали і наповнювали воднем (50псі) і збовтували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Реакційну суміш фільтрували крізь Целіт™ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH (6:93:1 до 8:91:1) одержували 0,018г (вихід 57%) сполуки формули 9, в якій R є 3-гідроксипропілолм: MC: 793 (API).

Приклад 45

Паладієвий каталізатор (15мг, 10% Pd/C) додавали до розчину сполуки з Прикладу 38 в ізопропанолі (8мл). Реакційну колбу промивали і наповнювали воднем (50псі) і збовтували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Фільтруванням аліквотної частини реакційної суміші крізь Целіт™ і концентруванням під вакуумом одержували сполуку формули 9, в якій R є 3-метокси-1-пропенілолм: MC: 806 (API).

Приклад 46

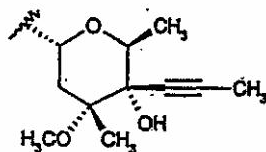
Паладієвий каталізатор (15мг, 10% Pd/C) додавали до розчину, що залишився з Прикладу 45 і реакційну колбу промивали і наповнювали воднем (50псі) і збовтували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Реакційну суміш фільтрували крізь Целіт™ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH (6:93:1 до 7:92:1) одержували 0,017г (вихід 73%) сполуки формули 9, в якій R є 3-метоксипропілолм: MC: 808 (API).

Приклад 47

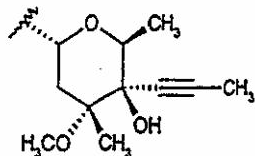
До розчину сполуки формули 4, в якій R⁴ є бензилоксикарбонілом (0,520г, 0,6ммоль) в ДМЕ (6мл) і ТМЕДА (2мл) при -40°C додавали пропініллітію (0,414г, 9,0ммоль). Після перемішування при -40°C протягом 2,5 годин, реакційну суміш розводили насиченим водним розчином хлориду амонію (30мл) і EtOAc (30мл). Після розділення, водний шар промивали EtOAc (3x10мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (25мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (30мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи MeOH:CH₂Cl₂: NH₄OH (4:95,6:0,4 до 6:93,6:0,4) одержували 0,157г (вихід 29%) швидше вимиваємого діастеріомеру, разом 0,071г

(вихід 13%) повільніше вимиваємого діастеріомеру і 0,070г (вихід 13%) суміші діастеріомерів.

Розчин раніше вимитого діастеріомеру (0,157г, 0,17ммоль) в MeOH (5мл) перемішували при температурі 30°C протягом 6 днів. Після концентрування під вакуумом, хроматографували на силікагелі використовуючи в якості елюенту MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH (4:95,6:0,4 до 6:93,6:0,4) одержували 0,102г (вихід 78%) сполуки формули 9, в якій R є 1-пропінілом, відповідно, з наступною конфігурацією C-4" атому вуглецю (MC: 774 (API)):



Розчин пізніше вимитого діастеріомеру (0,071г, 0,078ммоль) в MeOH (3мл) перемішували при температурі 30°C протягом 6 днів. Після концентрування під вакуумом, хроматографували на силікагелі використовуючи в якості елюенту MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH (4:95,6:0,4 до 6:93,6:0,4) одержували 0,041г (вихід 68%) матеріалу подібного до описаної сполуки з Прикладу 41, що є відповідною сполукою формули 9, в якій R є 1-пропінілом, відповідно, з наступною конфігурацією C-4" атому вуглецю (MC: 774 (API)):

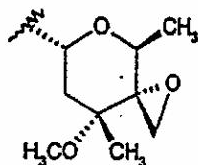


Приклад 48

До суспензії триметилсульфоній тетрафторборату (1,03г, 6,3ммоль) в ТГФ (40мл) при -10°C додавали KHMDS (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 4, в якій R¹³ є бензилоксикарбонілом (2,60г, 3ммоль) в DME (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 Na₂SO₄ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH (2:97,6:0,4 до 4:95,5:0,4), одержували 0,834г (вихід 32%) сполуки формули 5, в якій R⁴ є бензилоксикарбонілом: MC: 881 (API).

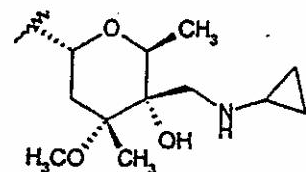
Приклад 49

Розчин сполуки Прикладу 48 (0,176г, 0,2ммоль) в MeOH (5мл) перемішували при температурі 50°C протягом 4 днів. Після концентрування під вакуумом, хроматографували на силікагелі використовуючи в якості елюенту MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH (4:95,6:0,4 до 6:93,6:0,4) одержували 0,107г (вихід 72%) сполуки формули 5, в якій R⁴ є воднем, і епоксидний замісник при C-4" має наступну конфігурацію (MC: 748 (API)):



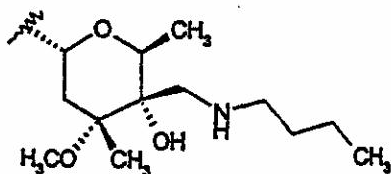
Приклад 50

Розчин сполуки з Прикладу 48 (0,176г, 0,2ммоль), йодиду калію (2,32г, 14ммоль) і циклопропіламіну (2,43мл, 2,00г, 35ммоль) в MeOH (30мл) перемішували при 50°C протягом 2 днів. Після концентрування, залишок розчиняли у воді (50мл) і EtOAc (100мл). Після розділення, водний шар промивали EtOAc (3x50мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (40мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH (4:95,6:0,4 до 6:93,5:0,4), одержували 0,377г (вихід 69%) сполуки формули 9, в якій R є циклопропіламінометилом, відповідно, з наступною конфігурацією при C-4" атомі вуглецю (MC: 805 (API)):



Приклад 51

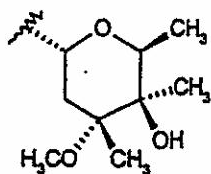
Розчин сполуки з Прикладу 48 (0,176г, 0,2ммоль), тетрабутиламоній йодид (0,739г, 2,0ммоль) і бутиламін (0,395мл, 0,293г, 4ммоль) в MeOH (5мл) перемішували при 50°C протягом 2 днів. Після концентрування, залишок розчиняли у воді (20мл) і EtOAc (20мл). Після розділення, водний шар промивали EtOAc (3x20мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (40мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH (4:95,6:0,4 до 6:93,5:0,4), одержували 0,088г (вихід 54%) сполуки формули 9, в якій R є пропіламінометилом, відповідно, з наступною конфігурацією при C-4" атомі вуглецю (MC: 821 (API)):



Приклад 52

До розчину сполуки формули 4, в якій R⁴ є бензилоксикарбонілом і атом водню приєднаний до С-9а атому азоту замість бензилоксикарбонілу (0,500г, 0,499ммоль) в ТГФ (15мл) при 0°С додавали метилмагнійбромід в Et₂O (3,0М, 1,2мл). Через 20 хвилин реакційну суміш розводили водою (50мл) і EtOAc (30мл). Після розділення, водний шар промивали EtOAc (3x35мл). Об'єднані органічні екстракти промивали 10% водним розчином бікарбонату натрію (100мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (120мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували під вакуумом одержуючи 0,500г (вихід 98%) майже білої піни. (МС: 1017, 845 (API)).

Паладієвий каталізатор (250мг, 10% Pd/C) додавали до розчину сполуки описаної вище (0,500мг, 0,491ммоль) в ізопропанолі (50мл). Реакційну колбу промивали і наповнювали воднем (50псі) і збовтували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Додавали додаткову порцію паладієвого каталізатору (250мг, 10% Pd/C) і гідрували при тиску 50псі протягом 24 годин. Реакційну суміш, фільтрували крізь Целіт™ і концентрували під вакуумом. Одержане масло розчиняли в ізопропанолі (50мл), додавали паладієвий каталізатор (0,312г, 10% Pd/C) і гідрували при тиску 50псі протягом 24 годин. Додавали додаткову порцію паладієвого каталізатору (0,170г, 10% Pd/C) і гідрували при тиску 50псі протягом 24 годин. Реакційну суміш фільтрували крізь Целіт™ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH (8:91:1 до 10:89:1), одержували 0,120г (вихід 33%) сполуки формули 9, в якій R є метилом, відповідно, з наступною конфігурацією при С-4" атомі вуглецю (МС: 749 (API)):



Приклад 53

До розчину сполуки формули 4, в якій R⁴ є бензилоксикарбонілом і атом водню приєднаний до С-9а атому азоту замість бензилоксикарбонілу (0,101г, 0,101ммоль) в ТГФ (2мл) при -78°С додавали фенілмагнійбромід в ТГФ (1,01М, 1,0мл). Через 15 хвилин, реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 0°С і потім при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційну суміш розводили 10% водним розчином бікарбонату натрію (10мл) і EtOAc (20мл). Після розділення, водний шар промивали EtOAc (3x15мл). Об'єднані органічні екстракти промивали 10% водним розчином бікарбонату натрію (20мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (25мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH (5:94:1 до 25:74:1), одержували 0,048г (вихід 45%) білої піни (МС: 1080(LSIMS)).

Паладієвий каталізатор (0,024мг, 10% Pd/C) додавали до розчину сполуки описаної вище (0,024мг, 0,022 моль) в метанолі (15мл). Реакційну колбу промивали і наповнювали воднем (50псі) і збовтували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш фільтрували крізь Целіт™ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH (5:94,5:0,5 до 10:89:1), одержували 0,010г (вихід 28%) сполуки формули 9, в якій R є фенілом: (МС: 811 (LSIMS)).

Приклад 54

До розчину вихідної сполуки Прикладу 53 (0,300г, 0,30ммоль) в ТГФ (3мл) при 0°С додавали н-бутилмагнійбромід в ТГФ (2,0М, 1,5мл). Через 20 хвилин реакційну суміш розводили водою і EtOAc (20мл). Після розділення, водний шар промивали EtOAc (3x50мл). Об'єднані органічні екстракти промивали 10% водним-розчином бікарбонату натрію (50мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (55мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували під вакуумом, одержуючи 0,295г (вихід 93%) майже білої піни (МС: 1060 (FAB)).

Паладієвий каталізатор (0,087мг, 10% Pd/C) додавали до розчину сполуки описаної вище (0,087мг, 0,082ммоль) в ізопропанолі (15мл). Реакційну колбу промивали і наповнювали воднем (50псі) і збовтували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Додавали додаткову порцію паладієвого каталізатору (0,087мг, 10% Pd/C) і гідрували при тиску водню 50псі протягом 60 годин. Реакційну суміш фільтрували крізь Целіт™ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH (5:94,5:0,5 до 10:89:1), одержували 0,010г (вихід 28%) сполуки формули 9, в якій R є н-бутилом: (МС: 792 (API)).

Приклад 55

До розчину вихідної сполуки Прикладу 53 (0,200г, 0,20ммоль) в ТГФ (2мл) при 0°С додавали етилмагнійбромід в ТГФ (1,0М, 2,0мл). Через 20 хвилин реакційну суміш розводили водою і EtOAc (20мл). Після розділення, водний шар промивали EtOAc (3x30мл). Об'єднані органічні екстракти промивали 10% водним розчином бікарбонату натрію (50мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (55мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH (5:94,5:0,5 до 20:79:1) одержували 0,079г (вихід 38%) білої піни (МС: 1033(LSIMS)).

Паладієвий каталізатор (0,035мг, 10% Pd/C) - додавали до розчину сполуки описаної вище (0,079мг, 0,077ммоль) в етанолі (20мл). Реакційну колбу промивали і наповнювали воднем (50псі) і збовтували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Додавали додаткову порцію паладієвого каталізатору (0,036мг, 10% Pd/C) і гідрували при тиску водню 50псі протягом 24 годин. Реакційну суміш фільтрували крізь Целіт™ і концентрували під вакуумом одержуючи 0,056г (вихід 96%) сполуки формули 9, в якій R є етилом: (МС: 792

(TC)).

Приклад 56

До розчину вихідної сполуки Прикладу 53 (0,300г, 0,30ммоль) в ТГФ (3мл) при 0°C додавали ізопропенілмагнійхлорид в ТГФ (0,5М, 6,0мл). Через 20 хвилин реакційну суміш розводили водою і EtOAc (20мл). Після розділення, водний шар промивали EtOAc (3x30мл). Об'єднані органічні екстракти промивали 10% водним розчином бікарбонату натрію (50мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (55мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_4\text{OH}$ (3:96,9:0,1 до 20:79:0,1) одержували 0,063г (вихід 20%) білої піни (МС: 1045 (LSIMS)).

Паладієвий каталізатор (0,075мг, 10% Pd/C) додавали до розчину сполуки описаної вище (0,150мг, 0,165ммоль) в етанолі (30мл). Реакційну колбу промивали і наповнювали воднем (50псі) і збовтували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Додавали додаткову порцію паладієвого каталізатору (0,075мг, 10% Pd/C) і гідрували при тиску водню 50псі протягом 24 годин. Реакційну суміш фільтрували крізь Целіт™ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_4\text{OH}$ (6:93:1 до 10:89:1), одержували 0,024г (вихід 19%) сполуки формули 9, в якій R є ізопропенілом: (МС: 775 (TC)).

Приклад 57

До розчину вихідної сполуки Прикладу 53 (0,750г, 0,75ммоль) в ТГФ (12мл) при 0°C додавали алілмагнійхлорид в ТГФ (2,0М, 3,0мл). Через 15 хвилин реакційну суміш розводили водою і EtOAc (40мл). Після розділення, водний шар промивали EtOAc (3x50мл). Об'єднані органічні екстракти промивали 10% водним розчином бікарбонату натрію (100мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (100мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_4\text{OH}$ (6:93:1 до 15:84:1) одержували 0,530г (вихід 68%) майже білої піни (МС: 1044, 910 (API)).

Паладієвий каталізатор (0,175мг, 10% Pd/C) додавали до розчину сполуки описаної вище (0,350мг, 0,335ммоль) в ізопропанолі (100мл). Реакційну колбу промивали і наповнювали воднем (50псі) і збовтували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Додавали додаткову порцію паладієвого каталізатору (0,150мг, 10% Pd/C) і гідрували при тиску водню 50псі протягом 24 годин. Реакційну суміш фільтрували крізь Целіт™ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_4\text{OH}$ (6:93:1 до 10:89:1), одержували 0,148г (вихід 57%) сполуки формули 9, в якій R є пропілом: (МС: 778 (API)).

Приклад 58

До розчину сполуки використаної в якості вихідного матеріалу Прикладу 53 (0,750г, 0,75ммоль) в ТГФ (12мл) при 0°C додавали алілмагнійхлорид в ТГФ (2,0М, 3,0мл). Через 15 хвилин реакційну суміш розводили водою і EtOAc (40мл). Після розділення, водний шар промивали EtOAc (3x50мл). Об'єднані органічні екстракти промивали 10% водним розчином бікарбонату натрію (100мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (100мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_4\text{OH}$ (6:93:1 до 15:84:1) одержували 0,530г (вихід 68%) майже білої піни (МС: 1044, 910 (API)).

Розчин сполуки описаною вище (0,104г, 0,100ммоль) і (1S)-(+)-10-сульфонілкамфори (0,046г, 0,200ммоль) в MeOH (4мл) охолоджували до -78°C і обробляли озonom до глибокого блакитного кольору. Реакційну суміш звільняли від кисню, додавали диметилсульфід (0,13г, 1,76ммоль) і піридин (0,20мл, 2,42ммоль) і перемішували протягом 12 годин. Додавали CH_2Cl_2 (30мл) і 10% водний розчин бікарбонату натрію (10мл), шари розділяли і водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (3x30мл). Об'єднані органічні екстракти промивали 10% водним розчином бікарбонату натрію (50мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (50мл), сушили над N концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_4\text{OH}$ (6:93:1 до 10:89:1) одержували 0,024г (вихід 23%) майже білої піни (МС: 912 (API)).

До розчину сполуки описаною вище (0,022г, 0,024ммоль) в MeOH (1мл) додавали боргідрид натрію (0,001г, 0,024ммоль). Додаткову порцію боргідриду натрію (0,004г, 1,00ммоль) додавали через 3 години. Реакційну суміш розводили CH_2Cl_2 (30мл) і 10% водним розчином бікарбонату натрію (20мл). Після розділення, водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (3x30мл). Об'єднані органічні екстракти промивали 10% водним розчином бікарбонату натрію (50мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (50мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували під вакуумом одержуючи 0,022г (вихід 100%) жовтої піни (МС: 914 (API)).

Паладієвий каталізатор (0,012мг, 10% Pd/C) додавали до розчину сполуки описаної вище (0,022мг, 0,024ммоль) в ізопропанолі (10мл). Реакційну колбу промивали і наповнювали воднем (50псі) і збовтували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Додавали додаткову порцію паладієвого каталізатору (0,150мг, 10% Pd/C) і гідрували при тиску водню 50псі протягом 24 годин. Реакційну суміш фільтрували крізь Целіт™ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_4\text{OH}$ (8:91:1 до 10:89:1), одержували 0,005г (вихід 23%) сполуки формули 9, в якій R є 2-гідроксметилом: (МС: 779 (API)).

Приклад 59

До розчину сполуки використаної в якості вихідного матеріалу Прикладу 53 (0,750г, 0,75ммоль) в ТГФ (12мл) при 0°C додавали алілмагнійхлорид в ТГФ (2,0М, 3,0мл). Через 15 хвилин реакційну суміш розводили водою і EtOAc (40мл). Після розділення, водний шар промивали EtOAc (3x50мл). Об'єднані органічні екстракти промивали 10% водним розчином бікарбонату натрію (100мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (100мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_4\text{OH}$ (6:93:1 до 15:84:1) одержували 0,530г (вихід 68%) майже білої піни (МС: 1044 (API)).

Розчин сполуки описаною вище (0,104г, 0,100ммоль) і (1S)-(+)-10-сульфонілкамфори (0,046г, 0,200ммоль) в MeOH (4мл) охолоджували до -78°C і обробляли озonom до глибокого блакитного кольору. Реакційну суміш звільняли від кисню, додавали диметилсульфід (0,13г, 1,76ммоль) і піридин (0,20мл, 2,42ммоль) і перемішували протягом 12 годин. Додавали CH_2Cl_2 (30мл) і 10% водний розчин бікарбонату натрію (10мл), шари розділяли і водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (3x30мл). Об'єднані органічні екстракти промивали 10% водним розчином бікарбонату натрію (50мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (50мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_4\text{OH}$ (6:93:1 до 10:89:1) одержували 0,024г (вихід 23%) майже білої піни (МС: 912 (API)).

Паладієвий каталізатор (0,040мг, 10% Pd/C) додавали до розчину сполуки описаної вище (0,057мг,

0,063ммоль) в ізопропанолі (15мл). Реакційну колбу промивали і наповнювали воднем (50псі) і збовтували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Додавали додаткову порцію паладієвого каталізатору (0,040мг, 10% Pd/C) і гідрували при тиску водню 50псі протягом 24 годин. Реакційну суміш фільтрували крізь Целіт™ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH (6:93:1 до 10:89:1), одержували 0,010г (вихід 15%) сполуки формули 9, в якій R є 2-формілметилом: (МС: 777 (API)).

Приклад 60

До розчину 2-бромпіридину (0,474г, 3,0ммоль) в ТГФ (5мл) при -78°C додавали н-бутиллітій (3,0М, 1,2мл). Через 40 хвилин розчин за допомогою канюлі, що охолоджувалась сухим льодом переносили до колби, що містила МдCl₂ (0,428г, 4,5ммоль) і ефір (4мл) і була охолоджена до -78°C. Через 15 хвилин вводили розчин сполуки формули 4, в якій R⁴ є бензилоксикарбонілом (0,260г, 0,3ммоль) в ТГФ (3мл) при -78°C і перемішували вміст колби нагрітою до кімнатної температури протягом декількох годин. Через 3,5 годин реакційну суміш розводили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (20мл) і EtOAc (30мл). Після розділення, водний шар промивали EtOAc (3x50мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (60мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH (6:93,3:0,7 до 10:89:1) одержували 0,023г (вихід 9,5%) сполуки формули 9, в якій R є 2-піридилом: (МС: 812 (API)).

Приклад 61

До круглодонної колби, що містила н-бутиллітій (3,0М, 1,2мл) в діетиловому ефірі (15мл) при -78°C додавали через канюлю, що охолоджується сухим льодом, охолоджений (-78°C) 3-бромпіридин (0,474г, 3,0ммоль). Перемішували вміст колби протягом 35 хвилин при -78°C. За допомогою канюлі, що охолоджувалась сухим льодом, до розчину 3-піридинлітію додавали суспензію MgBr₂ діетил ефірату (0,114г, 0,440ммоль) в діетиловому ефірі (3мл) при -78°C. Розчин сполуки формули 4, в якій R⁴ є бензилоксикарбонілом (0,347г, 0,400ммоль) в діетиловому ефірі (3мл) при -78°C використовуючи канюлю. Перемішували вміст колби при -78°C протягом 2 годин і повільно нагрівали до 0°C протягом 3 годин. Реакційну суміш розводили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (20мл) і EtOAc (30мл). Після розділення, водний шар промивали EtOAc (3x50мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (60мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH (4:95,4:0,6 до 20:79:1) одержували 0,075г (вихід 26%) білої піни: (МС: 947, 812 (API)).

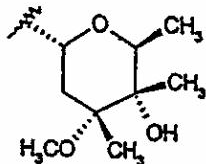
Паладієвий каталізатор (0,073мг, 10% Pd/C) додавали до розчину сполуки описаної вище (0,073мг, 0,077ммоль) в ізопропанолі (30мл). Реакційну колбу промивали і наповнювали воднем (50псі) і збовтували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Реакційну суміш фільтрували крізь Целіт™ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH (6:93:1 до 8:91:1), одержували 0,032г (вихід 51%) сполуки формули 9, в якій R є 2-піридилом: МС: 812 (API)).

Приклад 62

До розчину метилмагнійброміду в Et₂O (3,0М, 1,8мл) при 0°C додавали розчин 5-гексиненнітрилу (0,63мл, 6,0ммоль) в ТГФ (5мл). Після перемішування при 0°C протягом 6 годин додавали розчин сполуки формули 4, в якій R⁴ є Н (0,220г, 0,300ммоль) в ДМЕ (10мл) і перемішували одержану суміш при 0°C 0,5 годин і потім при кімнатній температурі протязі 4 годин. Реакційну суміш розводили водою (20мл) і EtOAc (25мл), шари розділяли і водний шар промивали EtOAc (3x20мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (20мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (25мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH (6:93:1 до 10:89:1), одержували 0,035г (вихід 14%) сполуки формули 9, в якій R є 6-ціано-1-пентинілом: МС: 827 (API).

Приклад 63

До розчину сполуки Прикладу 49, при умові, що R⁴ є бензилоксикарбонілом (0,101г, 0,115мл) і ДМЕ (3мл) по краплям додавали LiAlH₄ (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 протягом 0,5 годин. Реакційну суміш розводили водою (20мл) і EtOAc (20мл). Після розділення, водний шар промивали EtOAc (3x30мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (60мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH (3:96,5:0,5 до 3,5:95:0,5), одержували 0,042г (вихід 49%) сполуки формули 9, в якій R є метилом, відповідно, з наступною конфігурацією С-4" атому вуглецю (МС: 749 (API)):



Приклад 64

До розчину 1-метилімідазолу (0,41г, 4,99ммоль) в ТГФ (5мл) при -78°C додавали н-бутиллітій (2,5М, 2,02мл). Через 45 хвилин розчин за допомогою канюлі, що охолоджувалась сухим льодом переносили до колби, що містила МдCl₂ (0,71г, 7,49ммоль) і ТГФ (5мл) і була охолоджена до 0°C. Через 1,5 години видержування при 0°C вводили розчин вихідної сполуки використаної в Прикладі 53 (0,500г, 0,499ммоль) в ДМЕ (2мл) і перемішували реакційну суміш при 0°C протягом 1 години. 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 Na₂SO₄ і концентрували під вакуумом одержуючи 0,660г жовтої піни (МС: 949 (API)).

Паладієвий каталізатор (0,700г, 10% Pd/C) додавали до розчину сполуки описаної вище в ізопропанолі (60мл). Реакційну колбу промивали і наповнювали воднем (50псі) і збовтували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Додавали додаткову порцію паладієвого каталізатору (0,500г, 10% Pd/C) і гідрували при тиску водню 50псі протягом 24 годин. Реакційну суміш фільтрували крізь Целіт™ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH (1:98:1 до 8:91:1), одержували 0,052г (вихід 13%) сполуки формули 9, в якій R є 1-метилімідазол-2-ілом: (МС: 816 (API)).

Приклад 65

До розчину фурану (0,34г, 4,99ммоль) в ТГФ (5мл) при -78°C додавали н-бутиллітій (2,5М, 1,98мл). Через 0,5 години розчин за допомогою канюлі, що охолоджувалась сухим льодом переносили до колби охолодженої до 0°C, що містила МдCl₂ (0,71г, 7,49ммоль) і ТГФ (4мл). Через 1,5 години видержування при 0°C вводили розчин вихідної сполуки використаної в Прикладі 53 (0,500г, 0,499ммоль) в ДМЕ (2мл) і перемішували реакційну суміш при 0°C протягом 1 години і потім при кімнатній температурі протягом 1 години. 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 Na₂SO₄ і концентрували під вакуумом одержуючи 0,096г (вихід 24%) жовтої піни (МС: 935 (API)).

Паладієвий каталізатор (0,100г, 10% Pd/C) додавали до розчину сполуки описаної вище в ізопропанолі (15мл). Реакційну колбу промивали і наповнювали воднем (50псі) і збовтували при кімнатній температурі протягом 72 годин. Реакційну суміш фільтрували крізь Целіт™ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH (1:98:1 до 8:91:1), одержували 0,053 г (вихід 13%) сполуки формули 9, в якій R є 2-фурилом: (МС: 802 (API)).

Приклад 66

До розчину N-метилпіролу (0,184г, 2,31ммоль) в ТГФ (4мл) при -78°C додавали н-бутиллітій (2,5М, 0,93мл). Розчин нагрівали до кімнатної температури протягом 1 години і потім додавали за допомогою канюлі до колби, що містила MgCl₂ (0,329г, 3,46ммоль) і Et₂O (4мл). Через 1 годину вводили розчин сполуки формули 4, в якій R⁴ є бензилоксикарбонілом (0,200г, 0,231ммоль) в ТГФ (2мл) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 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 Na₂SO₄ і концентрували під вакуумом одержуючи 0,293г жовтої піни (МС: 949 (API)).

Паладієвий каталізатор (0,324г, 10% Pd/C) додавали до розчину сполуки описаної вище в ізопропанолі (30мл). Реакційну колбу промивали і наповнювали воднем (50псі) і збовтували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Додавали додаткову порцію паладієвого каталізатору (0,300г, 10% Pd/C) і гідрували при тиску водню 50псі протягом 24 годин. Реакційну суміш фільтрували крізь Целіт™ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH (6:93:1 до 8:91:1), одержували 0,033г (вихід 18%) сполуки формули 9, в якій R є 1-метил-2-піролілом: МС: 814 (API).

Приклад 67

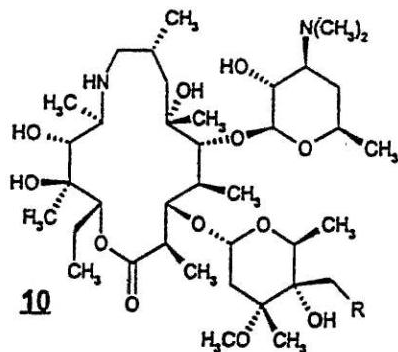
До розчину неочищеної сполуки одержаної, як описано а Прикладі 39 (0,480г) в в ізопропанолі (40мл) додавали оксид платини (0,115г, 0,505ммоль). Реакційну колбу промивали і наповнювали воднем (50псі) і збовтували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Фільтруванням аліквотної частини реакційної суміші крізь Целіт™ і концентруванням під вакуумом одержували сполуку формули 9, в якій R є 3-диметиламіно-2-пропенілом: МС: 819 (API).


Приклад 68


Оксид платини (0,076г, 0,335ммоль) додавали до розчину, що залишився з Прикладу 67 і реакційну колбу промивали і наповнювали воднем (50псі) і збовтували при кімнатній температурі протягом 95 годин. Реакційну суміш фільтрували крізь Целіт™ і концентрували під вакуумом. Хроматографією на силікагелі використовуючи MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH (4:95:1 до 6:93:1), одержували 0,069 г (вихід 15%) сполуки формули 9, в якій R є 3-диметилпропілом: МС: 821 (API).

Таблиця 2

Сполуки Прикладів 69-81 мають структурну формулу 10, що наведена нижче, в якій значення R замісників показані в таблиці (див. нижче). Сполуки Прикладів 69-82 одержували, як описано в методиках Прикладів 50 і 51, згаданих вище, де час проведення реакції вказаний в таблиці приведений нижче. В таблиці вказано вихід і данні масспектру для кінцевих продуктів.



Приклад	R	Час реакції (години)	Вихід (%)	Масспектр
69	1-імідазоліл	72	60	816
70	н-пропіламін	48	55	807
71	диметиламіно	24	42	793
72	метиламіно	120	55	779
73	етиламіно	120	58	793
74	ізопропіламіно	48	44	806
75	ізобутиламіно	48	27	821
76	триметиленіміно	24	31	804
77	аліламіно	24	22	804
78	циклопропілметиламіно	24	34	818
79	N-етилметиламіно	48	16	820
80	t-бутиламіно	96	30	821
81	діетиламіно	168	25	820
81(a)		48	75	818,5

81(6)		96	95	832,6
82	4-метоксибензиламіно	48	21,7	884,6
83	4-нітробензиламіно	48	8	899,7
84	4-хлорбензиламіно	48	25,5	888,6
85	3,4-дифторбензиламіно	48	14,5	890,6
85	3-піридилметиламіно	48	21,0	855,6
86	4-трифторметилбензиламіно	48	16,5	922,6
87	2,6-дифторбензиламіно	48	11,0	890,6
88	бензиламіно	96	62	854,7
89	4-фторбензиламіно	48	50,9	872,7
90	3-фторбензиламіно	48	32,7	872,7
91	2-фторбензиламіно	48	39,6	872,7
92	2,4-дифторбензиламіно	48	24,6	890,1
93	2,5-дифторбензиламіно	48	28,1	890,1
94	3,5-дифторбензиламіно	48	35,6	890,1
95	1-(4-фторфеніл)піперазин	48	44,7	927,6
96	2-трифторметилбензиламіно	48	32,7	922,5
97	4-трифторметилбензиламіно	48	28,6	938,1
98	3-трифторметилбензиламіно	48	26,2	922,6
99	2-фторфенілетиламіно	48	33,5	886,2
100	3-фторфенілетиламіно	48	28,7	886,1
101	4-фторфенілетиламіно	48	46	855,2
102	метил, 3-піридилметиламіно	72	28,8	869,6
103	4-гідрокси-3-метоксибензиламіно	48	12,0	900,1
104	піпероніламіно	48	14,0	898,1
105	3-метоксибензиламіно	48	33,0	884,1
106	2-метоксибензиламіно	48	24,0	884,5
107	2-піридилметиламіно	48	28,9	855,1