



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **87569** (13) **C2**  
(51) **МПК (2009)**  
**A61K 31/70**  
**C07H 17/08 (2007.01)**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

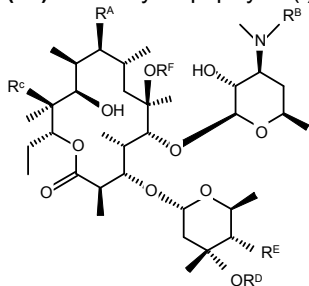
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОЛУКИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РОЗЛАДІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОЇ МОТОРИКИ

1

- (21) а200711511  
(22) 08.05.2006  
(24) 27.07.2009  
(86) PCT/US2006/017672, 08.05.2006  
(31) 60/684,612  
(32) 24.05.2005  
(33) US  
(31) 60/715,406  
(32) 08.09.2005  
(33) US  
(31) 60/748,898  
(32) 08.12.2005  
(33) US  
(31) 11/416,519  
(32) 02.05.2006  
(33) US  
(46) 27.07.2009, Бюл.№ 14, 2009 р.  
(72) ЛЮ ЯОЦЮАНЬ, US, КАРРЕРАС КРИСТОФЕР, US, МАЙЛЗ ДЕЙВІД К., US, ЛІ ЮН, US, ШО САЙМОН ДЖЕЙМС, US, ФУ ХУН, US, ЧЕНЬ ЮЕ, US, ЧЖЕН ХАО, US, ЛІ ЯНЬДУН, US, БЕРЛІНГЕЙМ МАРК А., US  
(73) ПФАЙЗЕР ІНК., US  
(56) US 6562795 B2  
(57) 1. Сполука формули (I)



та її фармацевтично прийнятні солі, сольвати та гідрати,

де

- (A)  $R^A$  -  
(i)  $OR^1$ ;  
(ii)  $O(CH_2)_mC(=O)R^2$ ;  
(iii)  $OC(=O)R^4$ ;  
(iv)  $OS(O_2)N(R^3R^{3A})$ ;  
(v)  $O(CH_2)_nNHR^5$ ;  
(vi)  $N(H)S(O_2)R^6$ ;  
(vii)  $OCH_2CH_2OCH_2CH_2C(=O)R^2$  або  
(viii)  $OCH_2CH_2OCH_2CH_2NHR^5$ ;

2

(B)  $R^B$  вибрано із групи:  $C_2$ - $C_4$ алкіл,  $C_3$ - $C_4$ алкеніл або  $C_3$ - $C_4$ алкініл, 3- або 4-членна циклоаліфатична частка та 3- або 4-членна гетероциклоаліфатична частка, кожний член групи, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи: OH, CN та галоген;

(C)  $R^C$  - H або OH;

(D)  $R^D$  - H або Me;

(E)  $R^E$  - H або OH;

а

(F)  $R^F$  - H або Me;

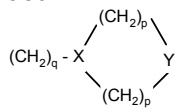
де

$R^1$  -  $C_1$ - $C_4$ алкіл, де  $C_1$ - $C_4$ алкіл, як варіант, заміщений наступним: OH, CN,  $O(C_1$ - $C_3$ алкіл), галоген, арил, циклоаліфатична частка, гетероарил або гетероциклоаліфатична частка, вказані арил, циклоаліфатичну частку, гетероарил та гетероциклоаліфатичну частку, як варіант, заміщено  $C_1$ - $C_4$ алкілом;

$R^2$  -  $OR^3$ ,  $N(R^3R^{3A})$ ,  $C_1$ - $C_4$ алкіл,  $(CH_2)_nOH$  або  $C_2$ - $C_4$ галогеналкіл;

$R^3$  - H,  $C_1$ - $C_4$ алкіл або  $(CH_2)_nOH$ ;

$R^{3A}$  - H,  $C_1$ - $C_4$ алкіл,  $(CH_2)_nOH$ ,  $(CH_2)_nO(C_1$ - $C_2$ алкіл),  $C_2$ - $C_4$ галогеналкіл,  $C_1$ - $C_4$ алкіл(арил),  $C_1$ - $C_4$ алкіл(гетероарил),  $O(C_1$ - $C_4$ алкіл), гетероарил або



де

X - N або CH;

Y - O, S, NH,  $N(C_1$ - $C_3$ алкіл),  $CH_2$  або зв'язок;

кожне p - (i) незалежно 1 або 2, коли X -  $CH_2$ ; (ii) 2, коли X - N, а Y - відмінне від  $CH_2$  або зв'язок; та (iii) незалежно 1 або 2, коли X - N, а Y -  $CH_2$  або зв'язок; та

q дорівнює (i) 0, 1, 2 або 3, коли X - CH, та (ii) 2 або 3, коли X - N;

$R^4$  -  $N(R^3R^{3A})$  або  $C_1$ - $C_4$ алкіл;

$R^5$  -  $S(O_2)(C_1$ - $C_4$ алкіл),  $C(=O)(C_1$ - $C_4$ алкіл),

$C(=O)$ арил,  $C(=O)$ (гетероарил),  $C(=O)H$  або  $C(=W)NH(C_1$ - $C_4$ алкіл), де W - O або S;

$R^6$  -  $C_1$ - $C_4$ алкіл, циклобутил, циклопропіл,  $CF_3$  або  $N(R^3R^{3A})$ ;

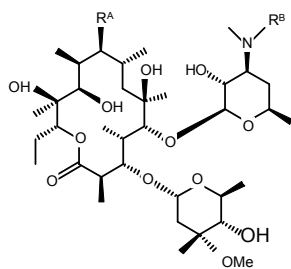
m дорівнює 1, 2, 3, 4, 5 або 6; а

(13) **C2**

(11) **87569**

(19) **UA**

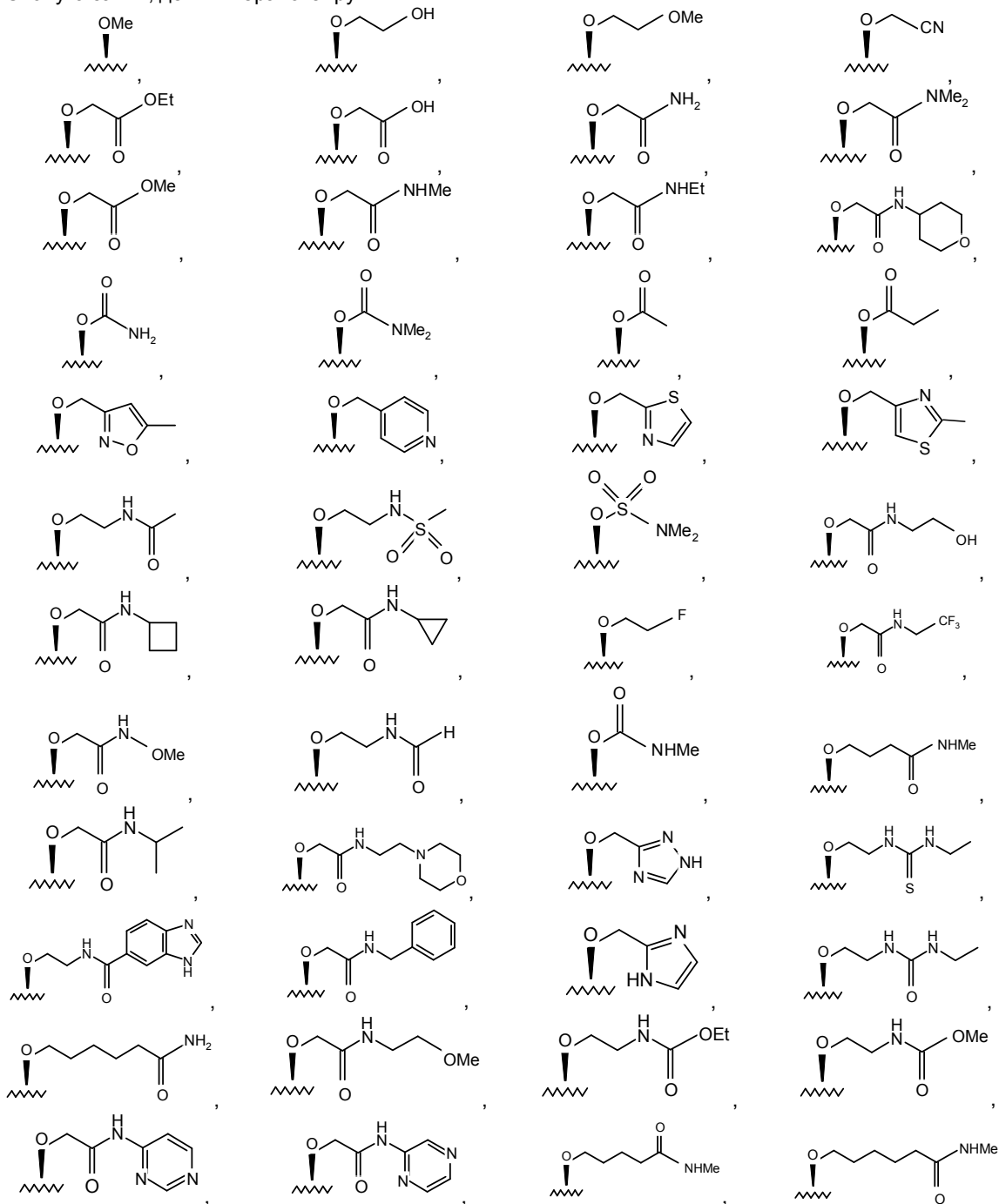
п, незалежно для кожного випадку - 2, 3 або 4.

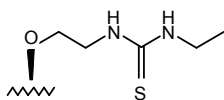


(1a).

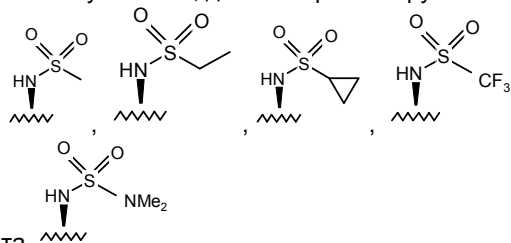
2. Сполука за п.1, що має структуру, представлену формулою (1a):

3. Сполука за п.1, де  $R^A$  вибрано із групи:



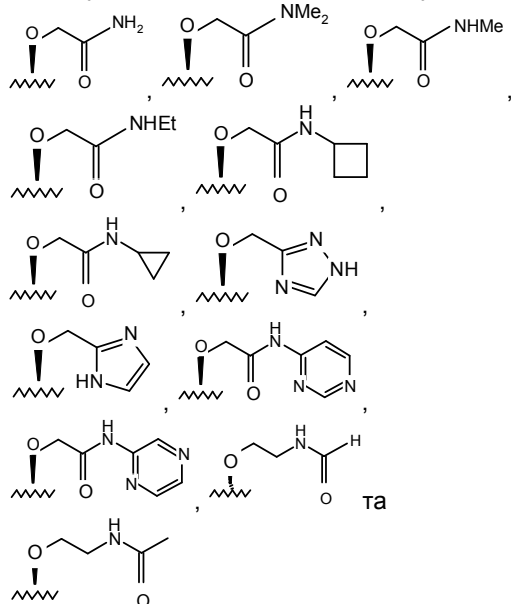


4. Сполука за п.1, де  $R^A$  вибрано із групи:



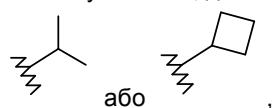
та

5. Сполука за п.1, де  $R^A$  вибрано із групи:



та

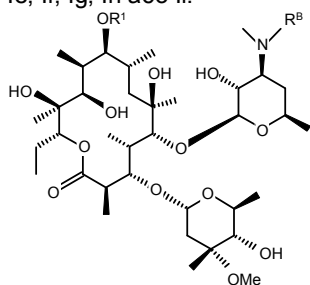
6. Сполука за п.5, де  $R^B$  -



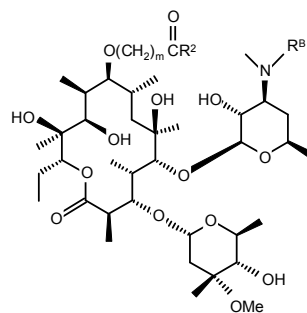
або

$R^C$  - H або OH,  $R^D$  - Me,  $R^E$  - H або OH та  $R^F$  - H або Me.

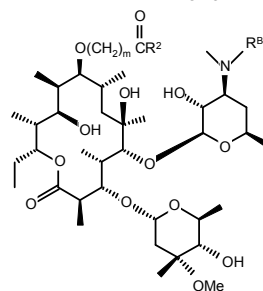
7. Сполука за п.2, що має структуру, представлену формулою Ib, Ic, Ic', Ic'', Ic''', Id, Id', Id'', Id''' або li:



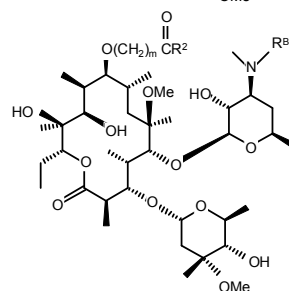
(Ib)



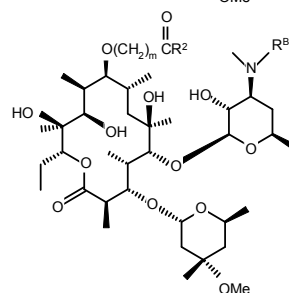
(Ic)



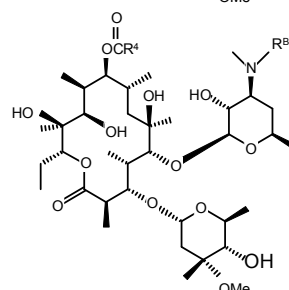
, (Ic')



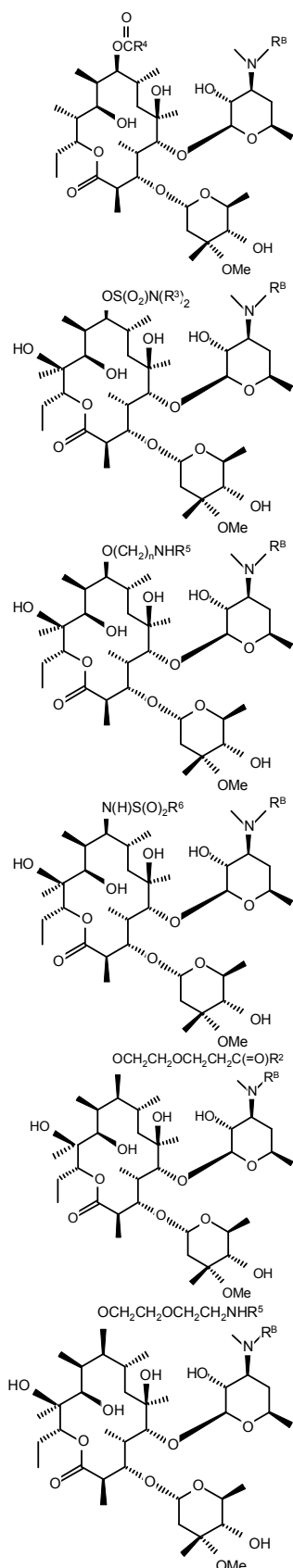
(Ic'')



, (Ic''')



, (Id)



8. Сполука за п.1, де  $\text{R}^B$  вибрано із групи: етил, н-пропіл, н-бутил, 2-бутил,

, (Id')

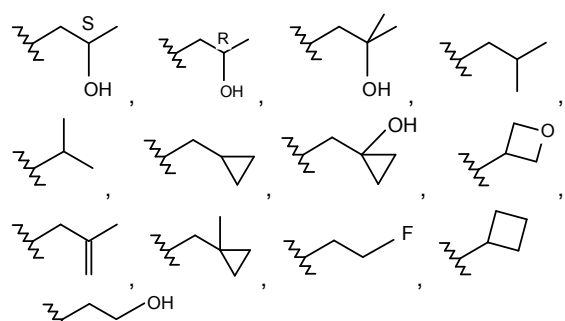
, (Ie)

, (If)

, (Ig)

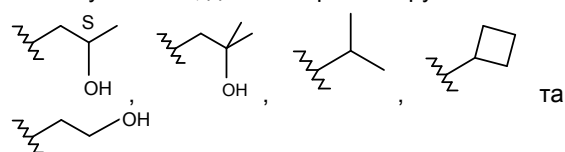
, (Ih)

(li).



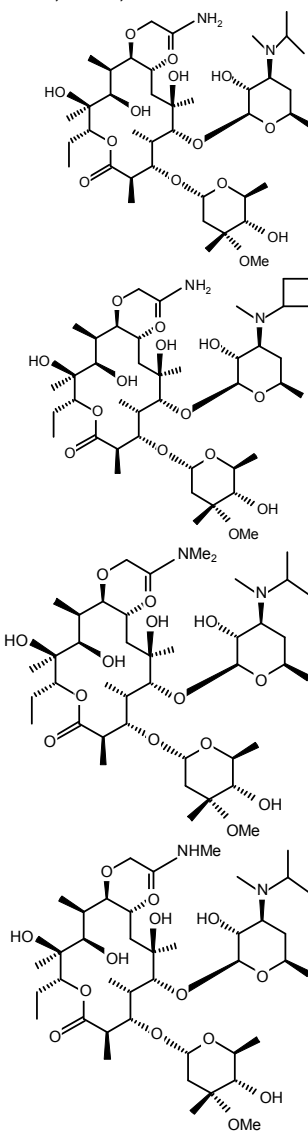
та

9. Сполука за п.1, де  $\text{R}^B$  вибрано із групи:



та

10. Сполука за п.1, що має структуру, представлену формулою A-12, A-13, A-15, A-21, A-71, A-74, A-77 або A-78:

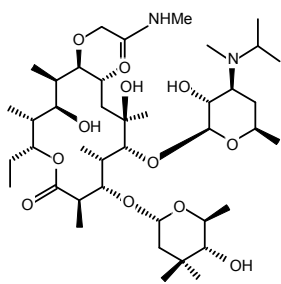


, (A-12)

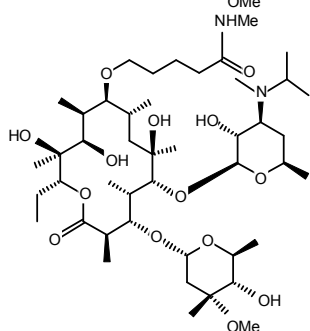
, (A-13)

, (A-15)

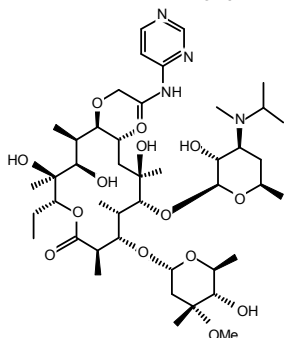
, (A-21)



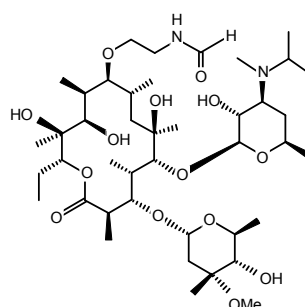
, (A-71)



, (A-74)



, (A-77)



(A-78).

11. Спосіб лікування хвороби з порушеною шлунковою моторикою, в якому призначають особі, що потребує такого лікування, терапевтично ефективну кількість сполуки за п.1.
12. Спосіб за п.11, де хворобу вибирають із групи: гастропарез, хвороба з шлунково-кишковим рефлюксом, анорексія, стаз жовчного міхура, післяопераційна паралітична кишкова непрохідність, склеродерма, псевдозакупорка кишечника, гастрит, блювання та хронічний закріп (млявість клубової кишки).
13. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за п.1 та наповнювач.
14. Спосіб індукування скорочування тканини, скорочувально чутливої до мотиліну, в якому піддають контактуванню таку тканину зі сполукою за п.1 у кількості, ефективній для індукування такого скорочування.
15. Спосіб за п.14, де тканина - тканина людини.
16. Застосування сполуки за п.1 для отримання медикаменту для лікування хвороби з порушенням шлункової моторики.

Цей винахід стосується мотилідів - засобів для лікування розладів шлунково-кишкової моторики та способів їх отримання та застосування.

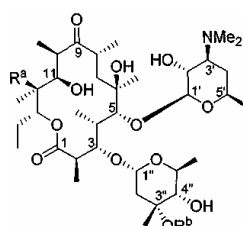
Шлунково-кишкова ("GP") моторика регулює упорядкований рух проковтнутого матеріалу через кишечник, що забезпечує адекватну абсорбцію поживних речовин, електролітів та рідин. Належний транзит вмісту шлунково-кишкового тракту через стравохід, шлунок, тонкий кишечник та клубову кишку залежить від регіонарного контролю тиску всередині просвіту та кількох сфінктерів, котрі регулюють їх рух уперед та попереджують зворотний потік. Нормальна картина моторики шлунково-кишкового тракту може бути порушена різноманітними обставинами, у тому числі хворобою та хірургічним втручанням.

Розлади моторики шлунково-кишкового тракту охоплюють гастропарез та хворобу шлунково-стравохідний рефлюкс ("GERD"). Гастропарезом, чий симптоми охоплюють розлад шлунку, печію, нудоту та блювоту, є затримування спорожнювання вмісту шлунку. GERD стосується різних клінічних виявлень рефлюксу у стравохід шлункового та дуоденального вмісту. Найбільш загальними симптомами є печія та дисфазія із втратою крові від ерозії стравоходу. Інші приклади розладів шлунково-кишкового тракту, при котрих

порушено моторику шлунково-кишкового тракту, залучають анорексію, стаз жовчного міхура, післяопераційний ілеус жовчного міхура, склеродерму, псевдонепрохідність кишечника, синдром подразненого кишечника, гастрит, блювоту та хронічний закріп (слабкість клубової кишки).

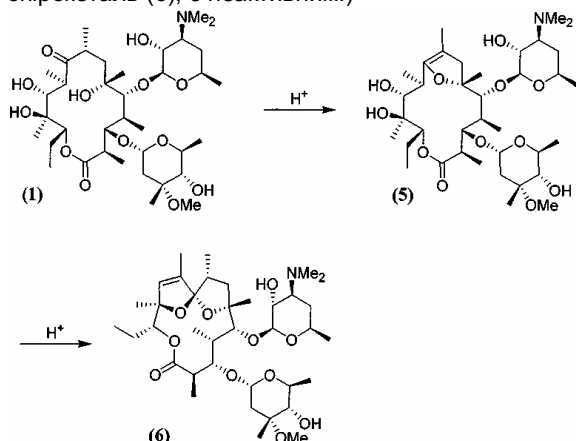
Мотиліном є білковий гормон з 22-амінокислот, секретований ендокринними клітинами у кишковій слизовій оболонці. Його зв'язування рецептором мотиліну у шлунково-кишковому тракті стимулює моторику шлунково-кишкового тракту. Застосування терапевтичних засобів, які діють як агоністи мотиліну ("прокінетичні засоби") запропоновано для лікування розладів шлунково-кишкового тракту.

Еритроміцини - сімейство макролідних антибіотиків, утворених ферментацією актиноміцетів *Saccharonopsis erythraea*. Еритроміцин А, звичайно застосовуваний антибіотик, - найбільш поширений та важливий член сімейства. (16-Членне кільце лактону в еритроміцинах сполучається як макролактонова або агліконова частка молекули, а глікозидні залишки, приєднані до карбону на позиціях 3 та 5, сполучаються як залишки кладинози та десосаміну, відповідно.)

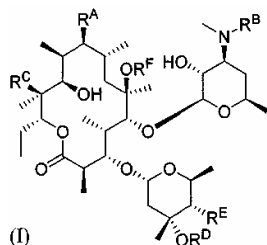


- (1) Еритроміцин А  $R^a = OH$   $R^b = Me$   
 (2) Еритроміцин В  $R^a = H$   $R^b = Me$   
 (3) Еритроміцин С  $R^a = OH$   $R^b = H$   
 (4) Еритроміцин D  $R^a = H$   $R^b = H$

Побічні ефекти еритроміцину А охоплюють нудоту, блювоту, та черевний дискомфорт. Ці ефекти є наслідком активності агоністу мотиліну у еритроміцину А (1) та, більше того, його первинного продукту каталізованої кислотою деградації (5). (Вторинний продукт деградації, спірокеталь (6), є неактивним.)



Стимульовані відкриттям активності агоністу мотиліну в еритроміцині А та продукту деградації 5, дослідники прикладали зусилля для відкриття нових мотилідів, які названо макролідами із прокінетичною активністю. Багато досліджень спрямовано на створення нових аналогів еритроміцину, або через пост-ферментативне хімічне перетворення, природно, виробленого еритроміцину, або через модифікацію (у тому числі генно-інженерною технологією) процесів ферментації. Ілюстративні розкриття стосовно мотилідів охоплюють: Omura et al., US 5,008,249 (1991) та US 5,175,150 (1992); Harada et al., US 5,470,961 (1995); Freiberg et al., US 5,523,401 (1996); US 5,523,418 (1996); US 5,538,961 (1996); та US 5,554,605 (1996); Lartey et al., US 5,578,579 (1996); US 5,654,411 (1997); US 5,712,253 (1998);



та її фармацевтично прийнятні солі, сольвати та гідрати, де

- (A)  $R^A$ ;  
 (i)  $OR^1$ ;  
 (ii)  $O(CH_2)_mC(=O)R^2$ ;  
 (iii)  $OC(=O)R^4$ ;

та US 5,834,438 (1998); Кодя et al., US 5,658,888 (1997); Miura et al., US 5,959,088 (1998); Premchandran et al., US 5,922,849 (1999); Keyes et al., US 6,084,079 (2000); Ashley et al., US 2002/0025936 A1 (2002); Ashley et al., US 2002/0094962 A1 (2002); Carreras et al., US 2002/0192709 A1 (2002); Ito et al., JP 60-218321 (1985) (відповідний Chemical Abstracts abstract no. 104:82047); Santi et al., US 2004/138150 A1 (2004); Carreras et al., US 2005/0113319 A1 (2005); Carreras et al., US 2005/0119195 A1 (2005); Liu et al., US 2005/0256064 A1 (2005); Omura et al., J. Antibiotics 1985, 38, 1631-2; Faghih et al., Biorg. & Med. Chem. Lett., 1998, 8, 805-810; Faghih et al., J. Med. Chem., 1998, 41, 3402-3408; Faghih et al., Synlett, Jul. 1998, 751; та Lartey et al., J. Med. Chem., 1995, 38, 1793-1798.

Також потенційно придатними для заявленого винаходу є сполуки еритроміцину, що мають дериватизований етером оксиген або нітроген на 9-позиції, навіть, якщо такі сполуки не є агоністами мотиліну, ілюстративні розкриття яких представляють: Krowicki et al., US 3,855,200 (1974); Radobolja et al., US 3,939,144 (1976); Kobrehel et al., US 3,983,103 (1976); Toscano, US 4,588,712 (1986); Agouridas et al., US 5,444,051 (1995); Agouridas et al., US 5,561,118 (1996); Agouridas et al., US 5,770,579 (1998); Asaka et al., US 6,169,168 B1 (2001); Kobrehel et al., DE 2,402,200 (1974); Pliva Pharmaceuticals, GB 1,416,281 (1975); Pliva Pharmaceuticals, GB 1,461,032 (1977); Asaga et al., JP 2002/241391 (2002); Ryden et al., J. Med. Chemistry, 1973, 16 (9), 1059-1060; Naperty et al., Roczniki Chemii, 1977, 51 (6), 1207-10; Kobrehel et al., Eur. J. Med. Chemistry, 1978, 13 (1), 83-7; Egan et al., J. Antibiotics, 1978, 31 (1), 55-62; Matijasevic et al., Croatica Chemica Acta, 1980, 53 (3), 519-24; Radobolja et al., Croatica Chemica Acta, 1985, 58 (2), 219-25; Hunt et al., J. Antibiotics, 1989, 42 (2), 293-298; Myles et al., J. Org. Chem., 1990, 55, 1636-1648.

Розкриття усіх вищезазначених документів уведено як посилання.

Згідно з першим аспектом цього винаходу запропоновано сполуку, корисну як про-кінетичний засіб, що має структуру, представлену формулою (I)

- (iv)  $OS(O_2)N(R^3R^{3A})$ ;  
 (v)  $O(CH_2)_nNHR^5$ ;  
 (vi)  $N(H)S(O_2)R^6$ ;  
 (vii)  $OCH_2CH_2OCH_2CH_2C(=O)R^2$ ; або  
 (viii)  $OCH_2CH_2OCH_2CH_2NHR^5$ ;

(B)  $R^B$  вибрано із групи:  $C_2$ - $C_4$ алкіл,  $C_3$ - $C_4$ алкеніл, або  $C_3$ - $C_4$ алкініл, 3- або 4-членний циклоаліфатичний замісник, та 3-або 4-членний гетероциклоаліфатичний замісник, кожний член групи, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними з наступного: OH, CN, та галоген;

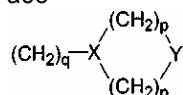
- (C)  $R^C$  - H або OH;  
 (D)  $R^D$  - H або Me;  
 (E)  $R^E$  - H або OH;  
 та  
 (F)  $R^F$  - H або Me;

де  
 $R^1$  -  $C_1$ - $C_4$ алкіл, де  $C_1$ - $C_4$ алкіл, як варіант, заміщено наступним: OH, CN,  $O(C_1$ - $C_3$ алкіл), галоген, арил, циклоаліфатичний замісник, гетероарил або гетероциклоаліфатичний замісник, вказані арил, циклоаліфатичний замісник, гетероарил та гетероциклоаліфатичний замісник, як варіант, заміщений  $C_1$ - $C_4$ алкілом;

$R^2$  -  $OR^3$ ,  $N(R^3R^{3A})$ ,  $C_1$ - $C_4$ алкіл,  $(CH_2)_nOH$ , або  $C_2$ - $C_4$ галогеналкіл;

$R^3$  - H,  $C_1$ - $C_4$ алкіл або  $(CH_2)_nOH$ ;

$R^{3A}$  - H,  $C_1$ - $C_4$ алкіл,  $(CH_2)_nOH$ ,  $(CH_2)_nO(C_1$ - $C_2$ алкіл),  $C_2$ - $C_4$ галогеналкіл,  $C_1$ - $C_4$ алкіл(арил),  $C_1$ - $C_4$ алкіл (гетероарил),  $O(C_1$ - $C_4$ алкіл), гетероарил або



де  
 $X$  - N або CH;

$Y$  - O, S, NH,  $N(C_1$ - $C_3$ алкіл),  $CH_2$ , або зв'язок;

кожен  $p$  - (i) незалежно, дорівнює 1 або 2, коли  $X$  -  $CH_2$ ; (ii) 2, коли  $X$  - N та  $Y$  - відмінне від  $CH_2$ , або зв'язок; та (iii) незалежно, дорівнює 1 або 2, коли  $X$  - N та  $Y$  -  $CH_2$ , або зв'язок; та

$q$  дорівнює (i) 0, 1, 2, або 3, коли  $X$  - CH та (ii) 2 або 3, коли  $X$  - N;

$R^4$  -  $N(R^3R^{3A})$  або  $C_1$ - $C_4$ алкіл;

$R^5$  -  $S(O_2)(C_1$ - $C_4$ алкіл),  $C(=O)(C_1$ - $C_4$ алкіл),  $C(=O)$ арил,  $C(=O)$ (гетероарил),  $C(=O)H$ , або  $C(=W)NH(C_1$ - $C_4$ алкіл), де  $W$  - O або S;

$R^6$  -  $C_1$ - $C_4$ алкіл, циклобутил, циклопропіл,  $CF_3$ , або  $N(R^3R^{3A})$ ;

$m$  дорівнює 1, 2, 3, 4, 5, або 6; та

$n$  незалежно в кожному випадку дорівнює 2, 3 або 4.

У ще одному аспекті цього винаходу передбачено спосіб лікування хвороби порушення шлункової моторики, спосіб полягає в призначенні особі, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки заявленого винаходу.

У ще одному аспекті винаходу передбачено фармацевтичну композицію, що містить сполуку цього винаходу та наповнювач.

У ще одному аспекті винаходу передбачено спосіб індукування скорочування тканини, скорочувально чутливої до мотиліну, цей спосіб полягає в контактуванні такої тканини зі сполукою згідно із цим винаходом із кількісною ефективністю індукування таких скорочувань.

У ще одному аспекті винаходу передбачено застосування сполуки цього винаходу для отримання медикаменту для лікування хвороб порушення шлункової моторики.

"Аліфатичний" означає лінійну або розгалужену ланцюгову, насичену, або ненасичену, неароматичну вуглеводневу частку з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що має певне число атомів карбону (наприклад, як у позначеннях " $C_3$  аліфатичний," " $C_1$ - $C_5$ аліфатичний," або " $C_1$ - $C_5$ аліфатичний," останні два позначення представляють синоніми аліфатичної частки, що має 1-5 атомів карбону) або, де число атомів карбону не є конкретним, а

дорівнює 1-4 атомам карбону (2-4 карбони у випадку ненасиченої аліфатичної частки).

"Алкіл" означає насичену аліфатичну частку, з тією ж умовою визначення числа атомів карбону. Для ілюстрації,  $C_1$ - $C_4$ алкіли охоплюють, але без обмеження, метил, етил, пропіл, ізопропіл, ізобутил,  $t$ -бутил, 1-бутил, 2-бутил, тощо.

"Алкеніл" означає аліфатичну частку, що має, принаймні, один подвійний зв'язок карбон-карбон, з тією ж умовою визначення числа атомів карбону, яка представляється придатною. Для ілюстрації,  $C_2$ - $C_4$ алкеніл охоплюють, але без обмеження, етеніл (вініл), 2-пропеніл (аліл або проп-2-еніл), цис-1-пропеніл, транс-1-пропеніл,  $E$ - (або  $Z$ -) 2-бутеніл, 3-бутеніл, 1,3-бутдієніл (бут-1,3-дієніл) тощо.

"Алкініл" означає аліфатичну частку, що має, принаймні, один карбон-карбон потрійний зв'язок, з тією ж умовою визначення числа атомів карбону, яка представляється придатною. Для ілюстрації,  $C_1$ - $C_4$ алкініли охоплюють етиніл (ацетиленіл), пропаргіл (проп-2-ініл), 1-пропініл, бут-2-ініл, тощо.

"Циклоаліфатичний" означає насичену або ненасичену, неароматичну вуглеводневу частку, що має 1-3 кільця та кожне кільце, що має 3-8 (переважно 3-6) атомів карбону. "Циклоалкіл" означає циклоаліфатичну частку, у котрій кожне кільце є насиченим. "Циклоалкеніл" означає циклоаліфатичну частку, у котрій, принаймні, одне кільце має, принаймні, один подвійний зв'язок карбон-карбон.

"Циклоалкініл" означає циклоаліфатичну частку, у котрій, принаймні, одне кільце має, принаймні, один карбон-карбон потрійний зв'язок. Для ілюстрації, циклоаліфатичні частки охоплюють, але без обмеження, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил, циклогексеніл, циклогептил, циклооктил та адамантил. Кращі циклоаліфатичні частки - циклоалкіл, особливо - циклопропіл, циклобутил, циклопентил, та циклогексил.

"Гетероциклоаліфатичний" означає циклоаліфатичну частку, де, принаймні, у одному кільці, до трьох (переважно 1-2) карбонів замінено на гетероатом, незалежно вибраний з N, O, або S, де N та S, як варіант, окиснено, та N, як варіант, квартернізовано. Аналогічно, "гетероциклоалкіл," "гетероциклоалкеніл," та "гетероциклоалкініл" означає циклоалкіл, циклоалкеніл або циклоалкініл, відповідно, у котрому, принаймні, одне їх кільце модифіковано. Зразкові гетероциклоаліфатичні частки охоплюють азиридиніл, азетидиніл, 1,3-діоксаніл, оксетаніл, тетрагідрофурил, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, тетрагідротіопіранілсульфон, морфолініл, тіоморфолініл, тіоморфолінілсульфоксид, тіоморфолінілсульфон, 1,3-діоксоланіл, тетрагідро-1,1-діоксотієніл, 1,4-діоксаніл, тіетаніл, тощо.

"Алкоксил," "арилоксил," "алкілтіо," та "арилтіо" означають  $-O$ (алкіл),  $-O$ (арил),  $-S$ (алкіл), та  $-S$ (арил), відповідно. Приклади - метоксил, феноксил, метилтіо та фенілтіо, відповідно.

"Галоген" або "галоген" означає флуор, хлор, бром або йод.

"Арил" означає вуглеводневу частку, що має моно-, бі-, або трициклічну кільцеву систему, де кожне кільце має 3-7 атомів карбону та, принаймні, одне кільце - ароматичне. Кільця у кільцевій системі конденсовано з кожним іншим (як у нафтілі) або зв'язано з кожним іншим (як у біфенілі) та конденсовано або зв'язано з неароматичними кільцями (як у інданілі або циклогексилфенілі). Для подальшої ілюстрації, арили охоплюють, але без обмеження, феніл, нафтил, тетрагідронафтил, інданіл, біфеніл, фенантрин, антраценіл, та аценафтил.

"Гетероарил" означає частку, що має моно-, бі-, або трициклічну кільцеву систему, де кожне кільце має 3-7 атомів карбону та, принаймні, одне кільце - ароматичне кільце, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно, вибрані з N, O, або S, де N та S, як варіант, окиснено, та N, як варіант, кватернізовано. Такий, принаймні, один гетероатом, що містить ароматичне кільце конденсовано з іншими типами кілець (як у бензофуранілі або тетрагідроізохінолілі) або прямо зв'язано з іншими типами кілець (як у фенілпіридинілі або 2-циклопентилпіридинілі). Для подальшої ілюстрації, гетероарили охоплюють піроліл, фураніл, тіофеніл (тієніл), імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, тριαзоліл, тетразоліл, піридиніл, N-оксопіридиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, цинолініл, хінозалиніл, нафтиридиніл, бензофураніл, індолил, бензотіофеніл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, фенотіазоліл, бензімідазоліл, бензотриазоліл, дибензофураніл, карбазоліл, дибензотіофеніл, акридиніл, тощо.

Де показано, що частка може бути заміщеною, як-то застосуванням виразу "заміщена або незаміщена" або "як варіант, заміщена", як у виразах "заміщений або незаміщений C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл" або "як варіант, заміщений гетероарил," така частка може мати один або більше незалежно вибраних замісників, переважно, 1-5 замісників, переважніше, 1-2 замісники. Замісники та зразки заміщення, вибирає спеціаліст у цій галузі, щоб передбачати сполуки, які є хімічно стабільними, і які можна синтезувати способами, відомими в рівні техніки, а також способами, викладеними тут.

"Арилалкіл", (гетероциклоаліфатичний)алкіл", "арилалкеніл", "арилалкініл", "біарилалкіл", тощо, означають алкіл, алкеніл, або алкініл, залежно від обставин, заміщені арилом, гетероциклоаліфатичною часткою, біарилом, тощо, залежно від обставин, з відкритою (ненасиченою) валентністю при алкілі, алкенілі або алкінілі, наприклад, як у бензилі, фенетилі, N-імідазоїлетилі, N-морфоліноетилі, тощо. Навпаки, "алкіларил", "алкенілциклоалкіл", тощо, означають арил, циклоалкіл, тощо, залежно від обставин, заміщені алкілом, алкенілом, тощо, залежно від обставин, наприклад, як у метилфенілі (толілі) або алілциклогексилі. "Гідроксіалкіл", "галогеналкіл", "алкіларил", "ціаноарил", тощо, означають алкіл, арил, тощо, залежно від обставин, заміщені одним

або більше з ідентифікованих замісників (гідроксил, галоген, тощо, залежно від обставин).

Для ілюстрації, припустимі замісники охоплюють, але без обмеження, алкіл (особливо метил або етил), алкеніл (особливо аліл), алкініл, арил, гетероарил, циклоаліфатичну частку, гетероциклоаліфатичну частку, галоген (особливо флуор), галогеналкіл (особливо трифлуорметил), гідроксил, гідроксіалкіл (особливо гідроксіетил), ціано, нітро, алкоксил, -O(гідроксіалкіл), -O(галогеналкіл) (особливо -OCF<sub>3</sub>), -O(циклоалкіл), -O(гетероциклоалкіл), -O(арил), алкілтіо, арилтіо, O=, =NH, =N(алкіл), =NOH, =N(алкіл), -C(=O)(алкіл), -C(=O)H, -CO<sub>2</sub>H, -C(=O)NHOH, -C(=O)O(алкіл), -C(=O)O(гідроксіалкіл), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(алкіл), -C(=O)N(алкіл)<sub>2</sub>, -OC(=O)(алкіл), -OC(=O)(гідроксіалкіл), -OC(=O)O(алкіл), -OC(=O)O(гідроксіалкіл), -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NH(алкіл), -OC(=O)N(алкіл)<sub>2</sub>, азидо, -NH<sub>2</sub>, -NH(алкіл), -N(алкіл)<sub>2</sub>, -NH(арил), -NH(гідроксіалкіл), -NHC(=O)(алкіл), -NHC(=O)H, -NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)NH(алкіл), -NHC(=O)N(алкіл)<sub>2</sub>, -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, -OSO<sub>2</sub>(алкіл), -SH, -S(алкіл), -S(арил), -S(циклоалкіл), -S(=O)алкіл, -SO<sub>2</sub>(алкіл), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(алкіл), -SO<sub>2</sub>N(алкіл)<sub>2</sub>, тощо.

Там, де заміщена частка - аліфатична частка, кращі замісники - арил, гетероарил, циклоаліфатична частка, гетероциклоаліфатична частка, галоген, гідроксил, ціано, нітро, алкоксил, -O(гідроксіалкіл), -O(галогеналкіл), -O(циклоалкіл), -O(гетероциклоалкіл), -O(арил), алкілтіо, арилтіо, =O, =NH, =N(алкіл), =NOH, =NO(алкіл), -CO<sub>2</sub>H, -C(=O)NHOH, -C(=O)O(алкіл), -C(=O)O(гідроксіалкіл), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(алкіл), -C(=O)N(алкіл)<sub>2</sub>, -OC(=O)(алкіл), -OC(=O)(гідроксіалкіл), -OC(=O)O(алкіл), -OC(=O)O(гідроксіалкіл), -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NH(алкіл), -OC(=O)N(алкіл)<sub>2</sub>, азидо, -NH<sub>2</sub>, -NH(алкіл), -N(алкіл)<sub>2</sub>, -NH(арил), -NH(гідроксіалкіл), -NHC(=O)(алкіл), -NHC(=O)H, -NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)NH(алкіл), -NHC(=O)N(алкіл)<sub>2</sub>, -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, -OSO<sub>2</sub>(алкіл), -SH, -S(алкіл), -S(арил), -S(циклоалкіл), -S(=O)алкіл, -SO<sub>2</sub>(алкіл), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(алкіл), та -SO<sub>2</sub>N(алкіл)<sub>2</sub>. Кращі замісники - галоген, гідроксил, ціано, нітро, алкоксил, -O(арил), =O, =NOH, =NO(алкіл), -OC(=O)(алкіл), -OC(=O)O(алкіл), -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NH(алкіл), -OC(=O)N(алкіл)<sub>2</sub>, азидо, -NH<sub>2</sub>, -NH(алкіл), -N(алкіл)<sub>2</sub>, -NH(арил), -NHC(=O)(алкіл), -NHC(=O)H, -NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)NH(алкіл), -NHC(=O)N(алкіл)<sub>2</sub>, та -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>.

Там, де заміщена частка - циклоаліфатична частка, гетероциклоаліфатична частка, арил або гетероарил, кращі замісники - алкіл, алкеніл, алкініл, галоген, галогеналкіл, гідроксил, гідроксіалкіл, ціано, нітро, алкоксил, -O(гідроксіалкіл), -O(галогеналкіл), -O(циклоалкіл), -O(гетероциклоалкіл), -O(арил), алкілтіо, арилтіо, -C(=O)(алкіл), -C(=O)H, -CO<sub>2</sub>H, -C(=O)NHOH, -C(=O)O(алкіл), -C(=O)O(гідроксіалкіл), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(алкіл), -C(=O)N(алкіл)<sub>2</sub>, -OC(=O)(алкіл), -OC(=O)(гідроксіалкіл), -OC(=O)O(алкіл), -OC(=O)O(гідроксіалкіл), -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NH(алкіл), -OC(=O)N(алкіл)<sub>2</sub>, азидо, -NH<sub>2</sub>, -NH(алкіл), -N(алкіл)<sub>2</sub>, -NH(арил), -NH(гідроксіалкіл),

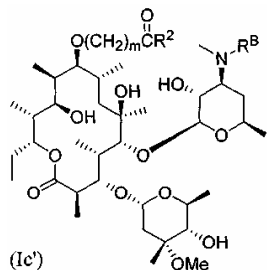


-NHC(=O)(алкіл), -NHC(=O)H, -NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)NH(алкіл), -NHC(=O)N(алкіл)<sub>2</sub>, -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, -OSO<sub>2</sub>(алкіл), -SH, -S(алкіл), -S(арил), -S(циклоалкіл), -S(=O)алкіл, -SO<sub>2</sub>(алкіл), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(алкіл), та -SO<sub>2</sub>N(алкіл)<sub>2</sub>. Більш кращі замісники - алкіл, алкеніл, галоген, галогеналкіл, гідроксил, гідроксіалкіл, ціано, нітро, алкоксил, -O(гідроксіалкіл), -C(=O)(алкіл), -C(=O)H, -CO<sub>2</sub>H, -C(=O)NHOH, -C(=O)O(алкіл), -C(=O)O(гідроксіалкіл), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(алкіл), -C(=O)N(алкіл)<sub>2</sub>, -OC(=O)(алкіл), OC(=O)(гідроксіалкіл), -OC(=O)O(алкіл), -OC(=O)O(гідроксіалкіл), -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NH(алкіл), -OC(=O)N(алкіл)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(алкіл), -N(алкіл)<sub>2</sub>, -NH(арил), -NHC(=O)(алкіл), -NHC(=O)H, -NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)NH(алкіл), -NHC(=O)N(алкіл)<sub>2</sub>, та -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>.

Де встановлено межу, як у виразах "C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкіл" або "5-10%", так межа охоплює кінцеві точки або кордони межи.

Якщо не вказано конкретні стереоізомери (наприклад, жирним або штриховим зв'язком при доречному стереоцентрі у структурній формулі, зображенням подвійного зв'язку, який має конфігурацію E або Z у структурній формулі, або застосуванням стереохімічної термінології), усі стереоізомери охоплено в рамках винаходу, як чисті сполуки, а також їх суміші. Якщо не вказане інше, усі окремі енантіомери, діастереомери, геометричні ізомери, їх комбінації та суміші охоплено заявленим винаходом.

"Фармацевтично прийнятна сіль" означає сіль сполуки, придатної для фармацевтичної композиції. Якщо сполука має одну або більше основних функціональних груп, сіль може бути кислотнo-адитивною сіллю, як-то сульфат, гідробромід, тартрат, мези-лат, малеат, цитрат, фосфат, ацетат, памоат (ембонат), гідрйодид, нітрат, гідрохлорид, лактат, метилсульфат, фумарат, бензоат, сукцинат, мезилат, лактобiонат, суберат, тозилат, тощо. Якщо сполука має одну або більше кислотну частки, сіль може бути сіллю кальцію, калію, магнію, меглуміну, амонію, цинку, сіллю піперазину, трометаміну, літію, холіну, діетиламіну, 4-фенілциклогексиламіну, бензатину, натрію, тетраметиламонію, тощо. Поліморфічні



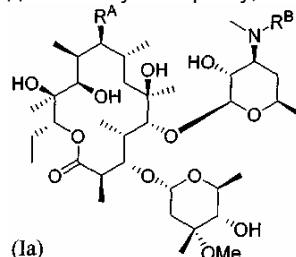
(Ic')

У ще одному кращому втіленні сполуки згідно з формулою Ia мають структуру згідно з формулою Ic'':

кристалічні форми та сольвати також охоплено в рамках цього винаходу.

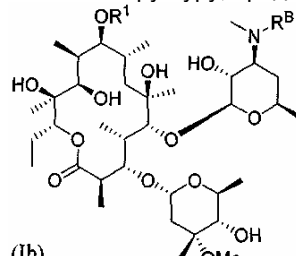
Композиції та способи

У кращому втіленні винаходу, R<sup>C</sup> - OH, R<sup>D</sup> - Me, R<sup>E</sup> - OH, та R<sup>F</sup> - H, відповідно до сполуки, що має структуру, представлену формулою Ia. Таку сполуку можна отримати з еритроміцину А, легко досяжному матеріалу, який описано нижче.



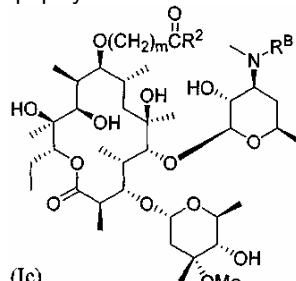
(Ia)

У кращому втіленні сполуки згідно з формулою Ia мають структуру, представлену формулою Ib:



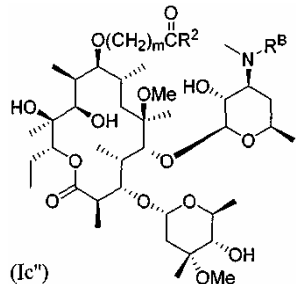
(Ib)

У ще одному кращому втіленні сполуки згідно з формулою Ia мають структуру згідно з формулою Ic:



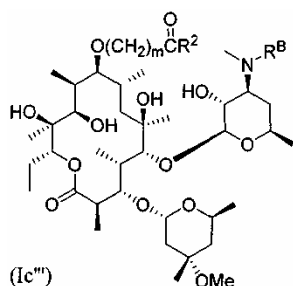
(Ic)

У ще одному кращому втіленні сполуки згідно з формулою Ia мають структуру згідно з формулою Ic'':



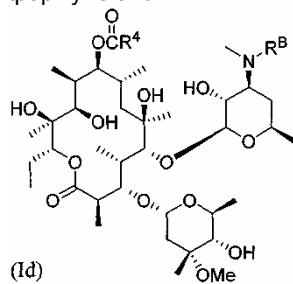
(Ic'')

У ще одному кращому втіленні сполуки згідно з формулою Ia мають структуру згідно з формулою Ic''':



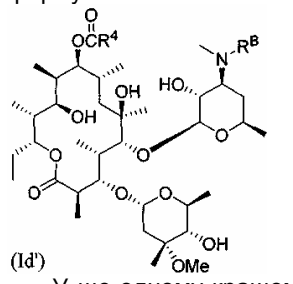
(Ic''')

У ще одному кращому втіленні сполуки згідно з формулою Ia мають структуру, представлену формулою Id:



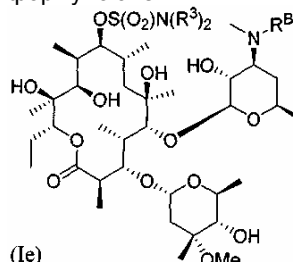
(Id)

У ще одному кращому втіленні сполуки згідно з формулою Ia мають структуру, представлену формулою Id':



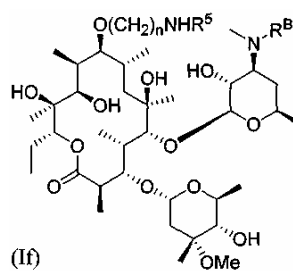
(Id')

У ще одному кращому втіленні сполуки згідно з формулою Ia мають структуру, представлену формулою Ie:



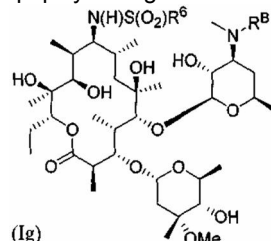
(Ie)

У ще одному кращому втіленні сполуки згідно з формулою Ia мають структуру, представлену формулою If:



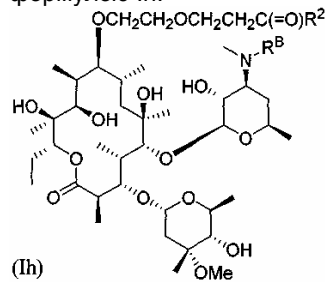
(If)

У ще одному кращому втіленні сполуки згідно з формулою Ia мають структуру, представлену формулою Ig:



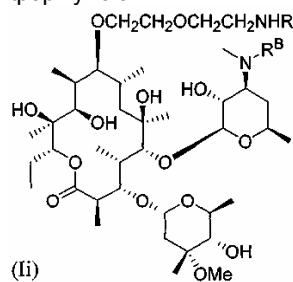
(Ig)

У ще одному кращому втіленні сполуки згідно з формулою Ia мають структуру, представлену формулою Ih:



(Ih)

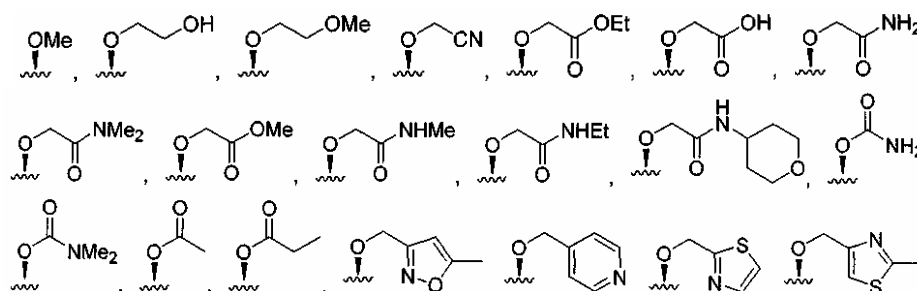
У ще одному кращому втіленні сполуки згідно з формулою Ia мають структуру, представлену формулою Ii:

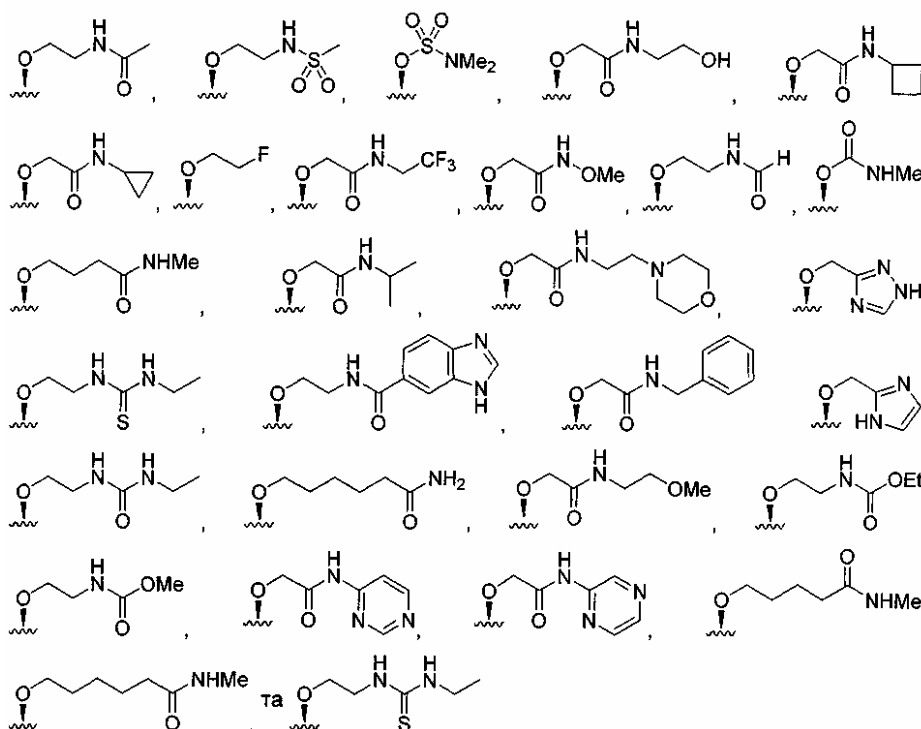


(Ii)

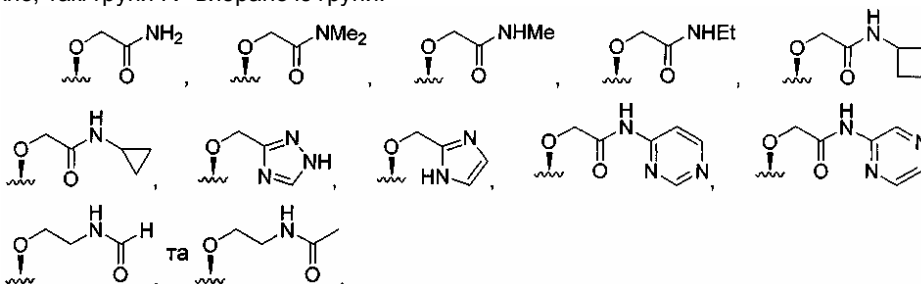
У вищезазначених формулах Ia-li різні групи  $R^A$ ,  $R^B$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ , тощо, де вони представлені, мають значення, як визначено вище стосовно формули I, якщо не помічено інакше.

Групи  $R^A$ , що мають окисен гетеру на 9-позиції, можна вибрати із групи:





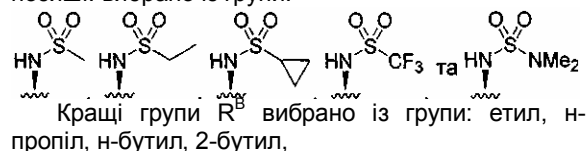
Переважно, такі групи  $R^A$  вибрано із групи:



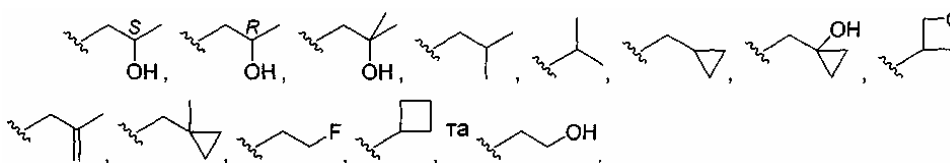
Найкраще, коли такі кращі групи  $R^A$  комбіновано з вибором  $R^B$  з

$R^C$  - H або OH,  $R^D$  - Me,  $R^E$  - H або OH, та  $R^F$  - H або Me.

Кращі групи  $R^A$ , що мають нітроген на 9-позиції, вибрано із групи:



Кращі групи  $R^B$  вибрано із групи: етил, н-пропіл, н-бутил, 2-бутил,



Переважніше, якщо  $R^B$  вибрано із групи:

У кращих утіленнях  $R^3$  - H або Me у  $OR^3$  та  $R^3$  - H у  $R^{3A}$ .



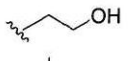
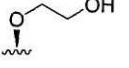


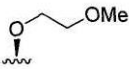

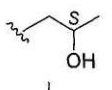


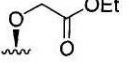
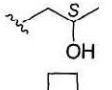

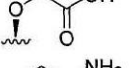
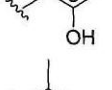
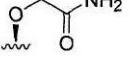


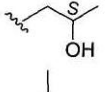


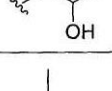
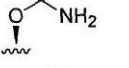

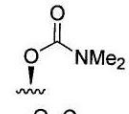
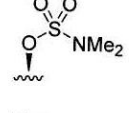
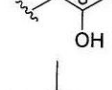
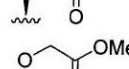

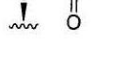
Способи модифікації диметиламіно-групи десосаміну у сполучі еритроміцину для заміщення відмінною групою  $R^B$  одного з природно існуючих метилів, викладено, наприклад, у розкриттях Ashley et al., US 6,750,205 B2 (2004); Ashley et al., US 2002/0094962 A1 (2002); Santi et al., US 2004/0138150 A1 (2004); Carreras et al., US



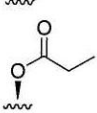
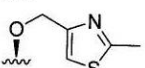

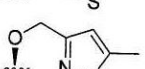
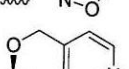
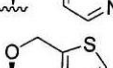
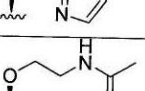

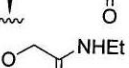
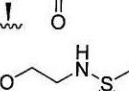
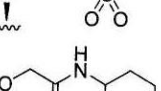
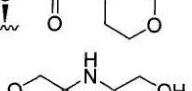

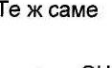









2005/0113319 A1 (2005); Carreras et al., US 2005/0119195 A1 (2005); та Liu et al., US 2005/0256064 A1 (2005); котрі тут уведено, як посилання.

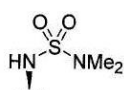
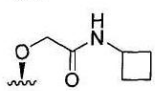
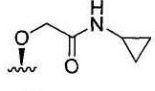


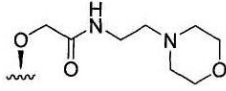

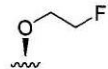
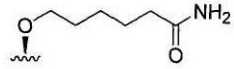
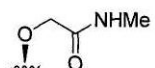

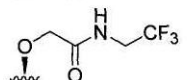

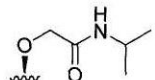
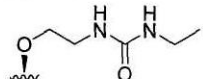
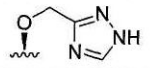
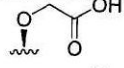

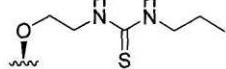
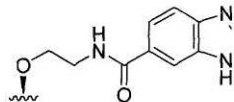
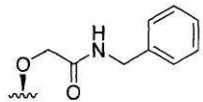
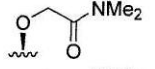
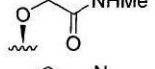
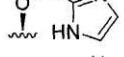
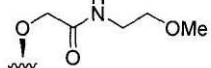
Якщо група алкілу є заміщеною, то переважно заміщено на  $\beta$ -,  $\gamma$ - або  $\delta$ -карбоні, на відміну від  $\alpha$ -карбону.

Специфічні приклади сполук цього винаходу згідно з формулою I зведено у Таблиці A. (Якщо не вказано інше, у колонці "Інше",  $R^C$  - OH,  $R^D$  - Me,  $R^E$  - OH, та  $R^F$  - H.)

Таблиця А

Сполука	R <sup>A</sup>	R <sup>B</sup>	Інше
A-1			—
A-2	Те ж саме		—
A-3			—
A-4	Те ж саме		—
A-5			—
A-6	Те ж саме		—
A-7			—
A-8		Те ж саме	—
A-9	Те ж саме		—
A-10	Те ж саме		—
A-11			—
A-12			—
A-13	Те ж саме		—
A-14	Те ж саме		—
A-15			—
A-16	Те ж саме		—
A-17			—
A-18		Те ж саме	—
A-19		Те ж саме	—
A-20	Те ж саме		—
A-21			—
A-22		Те ж саме	—

A-23	Те ж саме		—
A-24		Те ж саме	—
A-25		Те ж саме	—
A-26			—
A-27		Те ж саме	—
A-28		Те ж саме	—
A-29		Те ж саме	—
A-30			—
A-31		Те ж саме	—
A-32		Те ж саме	—
A-33		Те ж саме	—
A-34		Те ж саме	—
A-35		Те ж саме	—
A-36	Те ж саме		—
A-37	Те ж саме		—
A-38	Те ж саме		—
A-39	Те ж саме		—
A-40			—
A-41		Те ж саме	—
A-42	Те ж саме		—
A-43			—

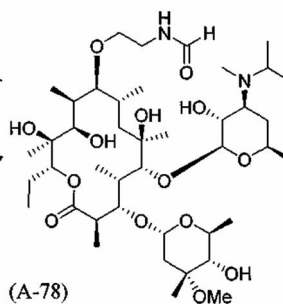
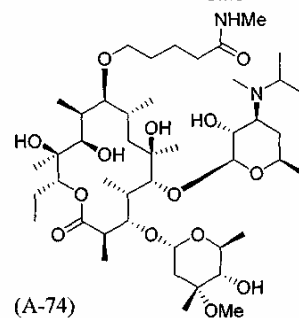
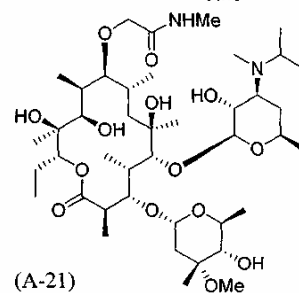
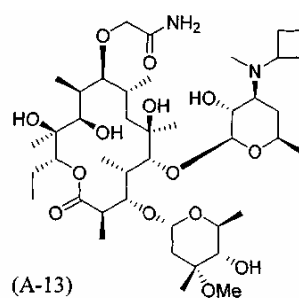
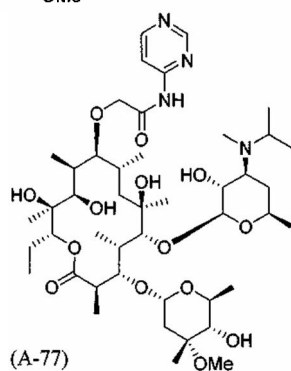
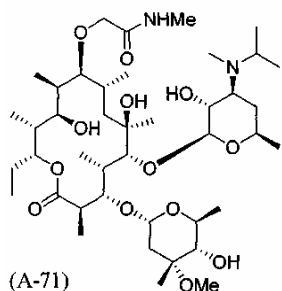
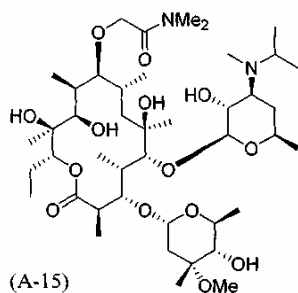
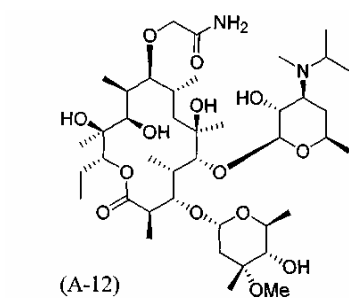
A-44		Те ж same	—
A-45		Те ж same	—
A-46		Те ж same	—
A-47			—
A-48			—
A-49		Те ж same	—
A-50		Те ж same	—
A-51			—
A-52			—
A-53		Те ж same	—
A-54		Те ж same	—
A-55		Те ж same	—
A-56			—
A-57		Те ж same	—
A-58		Те ж same	—
A-59		Те ж same	—
A-60		Те ж same	R <sup>E</sup> = H
A-61		Те ж same	R <sup>E</sup> = H
A-62		Те ж same	—
A-63		Те ж same	—

A-64		Те ж саме	—
A-65		Те ж саме	—
A-66		Те ж саме	$R^F = \text{Me}$
A-67		Те ж саме	—
A-68		Те ж саме	$R^E = \text{H}$
A-69			—
A-70		Те ж саме	—
A-71		Те ж саме	$R^C = \text{H}$
A-72		Те ж саме	$R^C = \text{H}$
A-73		Те ж саме	—
A-74		Те ж саме	—
A-75		Те ж саме	$R^C = \text{H}$
A-76		Те ж саме	—
A-77		Те ж саме	—
A-78		Те ж саме	—
A-79		Те ж саме	—

Переважно, сполуки цього винаходу згідно з формулою I, Ia, Ib, Ic, Ic', Ic'', Ic''', Id, Id', Id'', Id''', Ie, If, Ig, Ih та Ii мають стереобудову еритроміцину на стереохімічних центрах на позиціях 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 12, та 13 у кільці макролактону; на стереохімічних центрах на позиціях 1', 2', 3', та 5' у

залишку десосаміну, та на стереохімічних центрах на позиціях 1'', 3'', 4'', та 5'' у залишку кладинози.

Найкращими сполуками цього винаходу є сполуки A-12, A-13, A-15, A-21, A-71, A-74, A-77, та A-78, чиї повні структури - наступні:



Спеціалістам слід розуміти, що число параметрів є важливим для розробки мотилідів. По-перше, еволюція каркасу еритроміцину у природних продукувальних організмах керовано антибактеріальною ефективністю, а не прокінетичною ефективністю. Тому, залишається значний простір для оптимізації співвідношення структура-активність для активності агоністу мотиліну. По-друге, по суті, непотрібно мотиліду володіти антибактеріальною активністю. GI-тракт є хазяїном для великої популяції бактерій, чий вплив на мотилід, що має антибактеріальну активність, може індукувати розвиток у них резистентності до еритроміцинових антибіотиків. Або, мотилід, що має антибактеріальну активність, може нищити корисну кишкову бактерію. Отже, мотилід бажано має збільшену прокінетичну активність, створену

всередині, та антибактеріальну активність, створену зовні. По-третє, недолік, звичайно, знайдений серед оцінених на сьогодні мотилідів, - їхня схильність десенсибілізувати рецептор мотиліду, маючи на увазі, що після вихідної дози наступні дози мотиліду виявляють слабший відгук або відсутність відгуку (тахіфілаксія). По-четверте, стабільність та біопридатність стосується доказу готовності деградації еритроміцину А у шлунку та відсутності активності його продукту вторинної деградації. П'яте, повідомлено, що деякі сполуки у сімействі еритроміцину мають небажану проаритмічну дію, у тому числі пролонгацію інтервалу QT та індуквання шлункових аритмій. Потрібно обмеження цих ефектів до прийнятного рівня. Отже, продовжує існувати потреба в



створенні нових мотилідів для збалансування різних відмінних вимог функціонування.

На додаток до вищезазначених факторів треба розглядати такий фактор, як біопридатність. Бажано, щоб прокінетичний засіб мав високоактивну біопридатність, що дає змогу приймати його пацієнтом невдовзі перед їжею на відміну від години перед їжею, що дає перевагу в отриманні згоди пацієнта. Крім того, прокінетичний засіб не повинен довго зберігатися, а краще - скоріше виділятися із системи, як тільки він виконує призначені функції, тобто, мати короткий період напіввиведення.

Згідно із ще одним аспектом заявленого винаходу запропоновано способи застосування сполук цього винаходу в лікуванні порушення шлункової моторики. Взагалі, способи застосування сполук заявленого винаходу полягають у застосуванні особі, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки заявленого винаходу. Приклади ілюстрації розладів, які можна лікувати винайденими сполуками, охоплюють, але без обмеження, гастропарез, шлунково-кишкову рефлюксну хворобу, анорексію, стаз жовчного міхура, післяопераційне паралітичне кишкове непрохідність, склеродерму, псевдозакупорку кишечника, гастрит, блювоту та хронічний закріп (слабкість клубової кишки), особливо гастропарез та шлунково-кишкову рефлюксну хворобу. Особа - людина або інший ссавець.

Терапевтично ефективну кількість можна виражати як повну денну дозу сполуки або сполук цього винаходу та можна призначати особам у одиничних або у розділених дозах. Повна денна доза може бути, наприклад, у кількості приблизно 0,01-10мг/кг маси тіла, або, звичайно, приблизно більше 0,1-2мг/кг маси тіла. Одинична доза композицій може містити такі кількості або їх часткові одиниці відносно денної дози. Взагалі, режими лікування згідно із заявленим винаходом полягає в застосуванні до особи, що потребує такого лікування, приблизно 10мг-1000мг

сполуки(к) заявленого винаходу на добу у одиничних або множинних дозах.

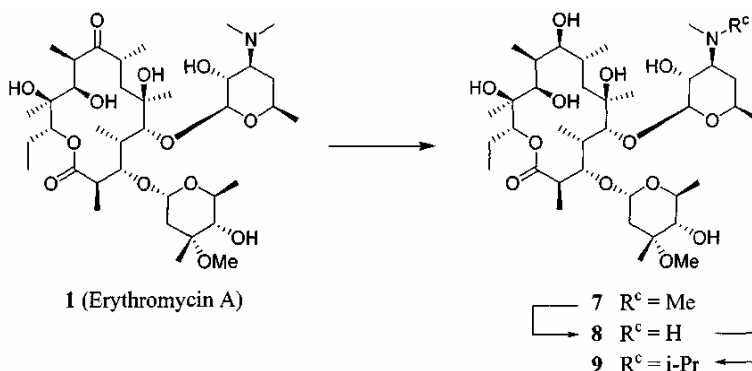
Звичайно, винайдена сполука повинна бути частиною фармацевтичної композиції<sup>1</sup> або препарату, що може бути у будь-якій придатній формі, як-то тверда, напівтверда, або рідка форма. Взагалі, фармацевтичний препарат повинен містити одну або більше сполук винаходу як активний інгредієнт та фармацевтично прийнятний носій або наповнювач. Звичайно, активний інгредієнт є в суміші з органічним або неорганічним носієм, або наповнювачем, придатним для зовнішнього, ентерального або парентерального застосування. Активний інгредієнт можна змішувати, наприклад, зі звичайними нетоксичними, фармацевтично прийнятними носіями для таблеток, гранул, капсул, супозиторіїв, пеларіїв, розчинів, емульсій, суспензій та будь-якої іншої форми, придатної для застосування.

Наповнювачі, які можна застосовувати, охоплюють носії, поверхнево активні засоби, загущувачі або емульгатори, тверді зв'язувачі, допоміжні засоби для диспергування та суспендування, солюбілізатори, барвники, ароматизатори, покриття, руйнівні засоби, змащувальні засоби, підсолоджувачі, консерванти, ізотонічні засоби та їх комбінації. Вибір та застосування придатних наповнювачів викладено в розкритті Gennaro, ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed (Lippincott Williams & Wilkins 2003), котре уведено тут як посилання.

Практика цього винаходу може бути далі зрозумілою посиланнями на наступні приклади, котрі передбачено для ілюстрації, але без обмеження.

#### Приклад 1 - Синтез інтермедіату 9

Інтермедіат 9 (N-десметил-N-ізопропіл-(9S)-дигідроеритроміцин A), застосований у синтезі кількох сполук цього винаходу, синтезували, як наведено далі. Інтермедіат 9 також описано в розкритті Santi et al., US 2004/0138150 A1 (2004), котре уведено, як посилання.



(9S)-Дигідроеритроміцин A (7). Еритроміцин A (1) (20,0г, 27,3ммоль) розчиняли у 2-пропанол-етері (1:1 об'ємна частка, 400мл) та охолоджували до 0°C, додавали у дві аліквоти натрій борглідрид (2,1г, 54,5ммоль). Тоді суміш нагрівали до кімнатної температури ("RT") та перемішували при

кімнатній температурі протягом 3 годин. Надлишок борглідриду руйнували додаванням фосфатного буферу, pH6,0; тоді додавали триетаноламін (80мл). Після 2 годин перемішування суміш екстрагували EtOAc (300мл×4), сушили над MgSO<sub>4</sub>. Сирий продукт очищали хроматографією

на силікагелі, застосовуючи 2:1 гексан-ацетон з 1% триетиламіном, отримували чистий продукт 7 (17,2г, 86% вихід).

Альтернативно, можна застосовувати наступну процедуру: 10-літрову тригорлу круглодонну колбу, споряджену механічною мішалкою та внутрішньою термопарою, заповнювали метил т-бутил етером (2,400мл) та еритроміцином А (400г, 545ммоль, 1,0екв.). До цієї суспензії додавали MeOH (800мл). Розчин перемішували поки ставав прозорим (приблизно. 5-15хвил.). Розчин охолоджували льодяною банею до внутрішньої температури 2°C. Тоді додавали одну порцію твердого NaBH<sub>4</sub> (30,9г, 816ммоль, 1,5екв.). Утворену суспензію перемішували при 0°C протягом 1 години, протягом цього часу розчин залишався прозорим. Через 1 годину при 0°C льодяну баню видаляли. Суміші дозволяли нагрітися до 22°C та перемішували ще 3 години. Суміш поступово ставала непрозорою. Повноту реакції контролювали ТШХ (10% MeOH у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, силікагелеві планшети 60F, попередньо оброблені аміаком для нейтралізації будь-якої кислотності у силікагелі). Надлишок NaBH<sub>4</sub> руйнували обережним додаванням ацетону (120мл; екзотермічна реакція: ацетон додавали з такою швидкістю, щоб підтримувати внутрішню температуру <30°C) та фосфатного буферу (5%, pH6,0, 120мл). У результаті реакції стан розчину повертався до прозорого з деяким білим осадом. Щоб сприяти розкладанню комплексу еритроміцин-бор додавали триетаноламін (400мл) і розчин перемішували протягом 1 години. Після додавання насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub> (3,200мл) суміш екстрагували EtOAc (3×2,000мл). Комбіновані екстракти промивали один раз водою та один раз розсолем (2,000мл кожний), сушили над твердим Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Після видалення розчиннику сирий продукт сушили у вакуумі (16 годин, 50°C). Отримували білу тверду речовину (416г, т.пл. 182-185°C), котра була придатною для застосування у наступному етапі без подальшої очистки.

N-Десметил-(9S)-дигідроеритроміцин А (8). Суміш (9S)-дигідроеритроміцину А 7 (17,2г, 23,4ммоль) та натрій ацетату (9,75г, 119ммоль) у метанолі-воді (8:2 об'ємна частка, 400мл) перемішували при 50°C. Тоді додавали йод (7,25г, 28,6ммоль) у двох аліквотах з інтервалом 30хвил. Протягом реакції додавали невеликими порціями 3N NaOH (7,9мл). Повноту реакції визначали за допомогою тонкошарової хроматографії. Після видалення більшості розчиннику суміш екстрагували три рази EtOAc та сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Сирий продукт 8 (15,6г) отримували як жовту тверду речовину, котру застосовували в наступному етапі без подальшої очистки.

Можна застосовувати наступну альтернативну процедуру: Шестилітрову тригорлу круглодонну колбу, обладнану механічною мішалкою та внутрішньою термопарою, заповнювали MeOH (2,000мл), заповнювали сполукою 7 із попереднього прикладу (150г, теоретично 197ммоль, 1,0екв.) та трис(гідроксиметил)амінометаном (119г, екв.). Суміш нагрівали до внутрішньої температури

55°C, протягом чого розчинялися всі матеріали. Обережно додавали йод (75г, 1,5екв.), щоб попередити підняття внутрішньої температури вище 60°C від злегка екзотермічної реакції. Суміш перемішували при 55°C протягом години. Завершення реакції показано за допомогою ТШХ (15% MeOH у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, силікагелеві планшети, як описано вище). Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Насичений натрій тіосульфат застосовували для руйнування будь-якого надлишку йоду до зникнення забарвлення йодом. Суміш концентрували видаленням, приблизно, половини MeOH, щоб не видаляти його занадто, бо, коли згодом додавали водний розчин, це обумовлювало осадження продукту, який важко розчиняється у наступних екстракціях. Концентрат розбавляли водним NaHCO<sub>3</sub> (1,500мл) та екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×1,000мл). Перед сушкою над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> комбіновані органічні шари промивали один раз водою (1,500мл). Сирий продукт 8 (113г, т.пл. 118-123°C) отримували після видалення розчинника та сушки у вакуумі (16 годин, 50°C). Цей матеріал був придатним для застосування у наступних синтетичних процедурах без подальшої очистки.

Інтермедіат 9. Суміш вищезазначеного сирого продукту 8 (2,50г, 3,41ммоль), ді-ізопропілетиламіну (6,1мл, 10екв.), 2-йодпропану (10,2мл, 30екв.) у CH<sub>3</sub>CN (50мл) нагрівали у бані при 70°C протягом 24 годин. Додавали H<sub>2</sub>O та насичений NaHCO<sub>3</sub>, розчин екстрагували три рази EtOAc, сушили над MgSO<sub>4</sub>. Сирий продукт очищали на колонці SiO<sub>2</sub> (3:1 гексан-ацетон, 1% TEA), що дає чистий продукт 9 (1,80г, 75% вихід за 2 етапи), m/z: 765,0 ([M+H]<sup>+</sup>).

Для отримання інтермедіату 9 можна застосовувати наступну альтернативну процедуру: у однілітровій тригорлій круглодонній колбі перемішували магнітною мішалкою розчин продукту 8 (30г, 41,5ммоль, 1,0екв.) у MeOH (150мл) та ацетон (30мл). Додавали оцтову кислоту (3,5мл, 62,2ммоль, 1,5екв.), а потім - NaCNBH<sub>3</sub> (5,25г, 83,3ммоль, 2екв.). Розчин нагрівали на масляній бані та перемішували при температурі бані 50°C протягом 4 годин. За повнотою реакції стежили за допомогою ТШХ (1:1 гексан-ацетон). Після суміш охолоджували до кімнатної температури, обережно додавали фосфатний буфер (5%, pH6,0, 60мл) (швидко виділення H<sub>2</sub>) для гасіння надлишку боргідриду. Тоді додавали триетаноламін (100мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчин заливали в насичений розчин NaHCO<sub>3</sub> (500мл) та утворену суміш екстрагували EtOAc (2×800мл). Комбіновані екстракти один раз промивали розсолем (600мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Сирий продукт (31,8г) отримували після сушки у високому вакуумі протягом 16 годин як білу тверду речовину. Залежно від чистоти попереднього продукту 8 очистка для наступного застосування була або потрібною, або ні. Якщо очистка була потрібною, сирий інтермедіат 9 розчиняли при нагріванні у ацетонітрилі (100мл), а потім краплями додавали воду (100мл), продовжуючи нагрівання до

помутніння. Мутній суміші дозволяли охолоджуватися до кімнатної температури, фільтрували та сушили у вакуумі при 50°C протягом 16 годин. Це давало чистий інтермедіат 9 (19г, 24,9ммоль, 47% вихід від еритроміцину А, т.пл. 127-130°C), як білу тверду речовину.

Приклад 2 - Синтез сполук з інтермедіату 9

Сполука А-1. Натрій гідрид (60% дисперсія у мінеральному маслі, 12,5мг) розміщували у суху колбу, промивали один раз пентаном (5мл) та суспендували у диметоксіетані (2мл). До цієї суспензії додавали розчин інтермедіату 9 (200мг, 0,262ммоль) у диметоксіетані (2мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 10хвил. додавали метилйодид (2М у т-бутилметил етері, 0,16мл) у диметоксіетані (1мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію гасили додаванням насиченого водного розчину  $\text{NaHCO}_3$ , екстрагували три рази  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , та сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Сирий продукт очищали на силікагелевій колонці (4:1 гексани-ацетон, 1% триетиламін) що дає сполуку А-1 (130мг), як білу тверду речовину,  $m/z$ : 779,0 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); EPI MC  $m/z$  778,5311, розраховано для  $\text{C}_{40}\text{H}_{76}\text{NO}_{13}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 778,5340.

Сполука А-3. Суміш інтермедіату 9 (80мг, 0,105ммоль) та КОтВу (17,6мг, 1,5екв.) у тетрагідрофурані ("ТГФ," 4мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30хвил. Додавали насичений розчин етиленоксиду у ТГФ (1мл), та реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. LC-МС показала суміш вихідного матеріалу та продукту. Чисту сполуку А-3 (17,5мг) отримували після розробки та очистки подібно тому, як описано вище,  $m/z$ : 808,6 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

Сполука А-5. Сполук у А-5 отримували способом, подібним способу отримання сполуки А-3, але з 2-брометилметилетером як алкілувальним засобом,  $m/z$ : 823,0 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); EPI TOF MC  $m/z$  822,5533, розраховано для  $\text{C}_{42}\text{H}_{80}\text{NO}_{14}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 822,5573.

Сполука А-7. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки А-3, але з 2-хлорацетонітрилом як алкілувальним засобом,  $m/z$ : 804,0 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); EPI TOF MC  $m/z$  803,5278, розраховано для  $\text{C}_{41}\text{H}_{75}\text{N}_2\text{O}_{13}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 803,5264.

Сполука А-8. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки А-3, але з етилбромацетатом як алкілувальним засобом,  $m/z$  851,0 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); EPI TOF MC  $m/z$  850,5499, розраховано для  $\text{C}_{43}\text{H}_{80}\text{NO}_{15}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 850,5523.

Сполука А-12. До розчину інтермедіату 9 (276мг, 0,362ммоль) та бромацетаміду (60мг, 0,435ммоль, 1,2екв.) у 1,2-диметоксіетані (4мл) додавали КОтВу (1,0М у ТГФ, 0,54мл, 1,5екв.). Утворену мутну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, тоді розбавляли  $\text{EtOAc}$  (50мл) та розчином  $\text{NaHCO}_3$  (10мл). Органічні фаз промивали розсолон (10мл) та водну фазу екстрагували  $\text{EtOAc}$  (2×10мл). Комбіновані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (10%-95% ацетону у гексани з 1% триетиламіном), отримуючи сполуку А-12 (220мг, 73%), як білу

тверду речовину,  $m/z$ : 822,0 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); EPI TOF MC  $m/z$  821,5385, розраховано для  $\text{C}_{41}\text{H}_{77}\text{N}_2\text{O}_{14}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 821,5369.

Сполука А-15. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки А-12, за винятком того, що бромацетамід заміняли на 2-хлоро-N,N-диметилацетамід.  $m/z$ : 850,0 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); EPI TOF MC  $m/z$  849,5673, розраховано для  $\text{C}_{43}\text{H}_{81}\text{N}_2\text{O}_{14}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 849,5682.

Сполука А-17. Застосовували варіант способу отримання сполуки А-12. До розчину інтермедіату 9 (256мг, 0,335ммоль) у 1,2-диметоксіетані (2мл) додавали КОтВу (1,0М у ТГФ, 1,06мл, 3,0екв.). Утворену суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10хвил. перед її охолодженням до -78°C. Додавали трихлорацетилізоціанат (0,096мл, 2,4екв.). Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури за 3 години. Трихлорацетил гідролізували протягом тієї ж самої водної обробки, як повідомлено для сполуки А-12, отримуючи сполуку А-17.  $m/z$ : 808,0 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); EPI TOF MC  $m/z$  807,5212, розраховано для  $\text{C}_{40}\text{H}_{75}\text{N}_2\text{O}_{14}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 807,5213.

Сполука А-18. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки А-12, але з диметилкарбамоїлхлоридом замість бромацетаміду.  $m/z$ : 836,0 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); EPI TOF MC  $m/z$  835,5533, розраховано для  $\text{C}_{42}\text{H}_{79}\text{N}_2\text{O}_{14}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 835,5526.

Сполука А-19. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки А-12, але з диметилсульфамоїлхлоридом замість бромацетаміду.  $m/z$ : 872,0 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); EPI TOF MC  $m/z$  871,5218, розраховано для  $\text{C}_{41}\text{H}_{78}\text{N}_2\text{O}_{15}\text{S}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 871,5196.

Сполука А-21. Застосовували спосіб, як для сполуки А-12, але з 2-бromo-N-метилацетамідом замість бромацетаміду.  $m/z$ : 836 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 678; EPI TOF MC  $m/z$  835,5498, розраховано для  $\text{C}_{42}\text{H}_{78}\text{N}_2\text{O}_{14}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 835,5526.  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177,3, 170,3, 101,8, 94,4, 94,2, 83,7, 77,6, 77,4, 77,1, 75,5, 74,2, 72,7, 72,6, 69,9, 69,7, 69,3, 65,6, 61,8, 52,5, 49,2, 44,0, 43,6, 38,1, 34,3, 32,7, 32,6, 32,2, 30,9, 25,5, 22,1, 22,0, 21,5, 21,1, 21,0, 20,2, 19,1, 17,4, 16,6, 14,3, 12,9, 11,2, 9,0млн<sup>-1</sup>.

Можна застосовувати наступну альтернативну процедуру: розчин інтермедіату 9 (156,7г, 205ммоль), N-метил бромацетаміду (37,4г, 246ммоль, 1,2екв.) у сухому ТГФ (1800мл) у п'ятилітровій тригорлій колбі, обладнаній механічною мішалкою та внутрішньою термопарою, охолоджували льодяною банею. Додавали з перемішуванням при 0°C внутрішньої температури під азотом одну порцію твердого калій трет-бутоксиду (25,3г, 226ммоль, 1,1екв.). Суміш перемішували при 0°C протягом 1 години. Завершення реакції контролювали за допомогою ТШХ (1:2 гексан-ацетон, силікагель 60 F, попередньо оброблений аміаком). Реакційну суміш гасили додаванням насиченого розчину  $\text{NaHCO}_3$  (300мл). Суміш розподіляли між розбавленим розчином  $\text{NaHCO}_3$  (2,500мл) та  $\text{EtOAc}$  (1,500мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (2×1500мл). Комбіновані органічні шари сушили

над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Сирий продукт (178,1г) отримували як злегка жовту тверду речовину, котру тоді очищали на силікагелевій колонці (2,800г силікагель 60 F, 20-40% ацетон у гексані, 1% триетиламін) що дає сполуку А-21 (135г, 79% вихід). Для видалення слідів розчинників та триетиламіну продукт повторно розчиняли у дихлорметані та сушили в ротаційному випарнику (4 цикли) і сушили у вакуумі (16 годин,  $50^\circ\text{C}$ ), що дає кінцевий продукт (т.пл.  $106-108^\circ\text{C}$ ).

Як варіант, відомий реагент N-метилбромацетамід можна отримувати, як наведено далі: десятилітрову тригорлу колбу, обладнану механічною мішалкою та внутрішньою термопарою заповнювали ТГФ (3,200мл), метиламіном (2М розчин у ТГФ, 692мл, 1,38моль, 1,5екв.),  $\text{NaHCO}_3$  (155г, 1,845моль, 2екв.) та триетиламіном (128,2мл, 922ммоль, 1,0екв.). Суспензію охолоджували сухою банею з льодом-ацетоном до внутрішньої температури  $-70^\circ\text{C}$ . Краплями з перемішуванням додавали 2-бромацетилбромід (79,8мл, 922ммоль, 1,0екв.). Після додавання видаляли суху льодяну баню. Суміш нагрівали до кімнатної температури. Утворену жовту суспензію гасили насиченим  $\text{NaHCO}_3$  (3200мл) та екстрагували етилацетатом ( $2 \times 3200\text{мл}$ ). Комбіновану органіку промивали насиченим амоній хлоридом (2000мл), та розсоллом (2000мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Після концентрації під вакуумом червоний сирий продукт (82г) розчиняли у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100мл) та пропускали через прокладку силікагелю (1,600г), елюючи 50% етилацетатом/гексаном. Фракції, що містять продукт (ТШХ з 30% етилацетату/гексану, візуалізовано йодом) комбінували та концентрували під вакуумом (зауваження 1), отримуючи чистий продукт як тверду речовину з низькою точкою плавлення ( $77,5^\circ\text{C}$ , 55% вихід).

Сполука А-22. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки А-12, але з метилбромацетатом як алкілувальним засобом,  $m/z$ : 836,5 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); EPI TOF MS  $m/z$  836,5343, розраховано для  $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{NO}_8$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 836,5366.

Сполука А-26. Застосовували спосіб, як для сполуки А-12, але з 4-(йодметил)-2-метилтіазолом як алкілувальним засобом,  $m/z$ : 876,0 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), EPI TOF MS  $m/z$  875,5310, розраховано для  $\text{C}_{44}\text{H}_{79}\text{N}_2\text{O}_{13}\text{S}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 875,5297.

Сполука А-27. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки А-12, але з 3-(бромметил)-5-метилізоксазолом як алкілувальним засобом,  $m/z$ : 860,0 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), EPI TOF MS  $m/z$  859,5494, розраховано для  $\text{C}_{44}\text{H}_{79}\text{N}_2\text{O}_{14}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 859,5526.

Сполука А-28. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки, але з 4-(бромметил)піридином як алкілувальним засобом,  $m/z$ : 856,0 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), EPI TOF MS  $m/z$  855,5613, розраховано для  $\text{C}_{45}\text{H}_{79}\text{N}_2\text{O}_{13}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 855,5577.

Сполука А-29. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки, але з 2-(йодметил)тіазолом як алкілувальним засобом,  $m/z$ : 862,0 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), EPI TOF MS  $m/z$  861,5181, розраховано для  $\text{C}_{43}\text{H}_{77}\text{N}_2\text{O}_{13}\text{S}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 861,5141.

Сполука А-31. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки А-12, з 2-бромо-N-етилацетамідом як алкілувальним засобом,  $m/z$ : 850 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

Сполука А-33. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки А-12, але із 2-бромо-N-(4-тетрагідропіраніл)ацетамідом як алкілувальним засобом,  $m/z$ : 906 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); EPI TOF MS  $m/z$  905,5957, розраховано для  $\text{C}_{46}\text{H}_{84}\text{N}_2\text{O}_{15}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 905,5946.

Сполука А-34. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки А-12, із 2-бромо-N-[2-(трет-бутилдиметилсілілокси)етил]ацетамідом як алкілувальним засобом. 9-алкілований продукт (0,101г, 0,104ммоль) розчиняли у ТГФ (1,0мл) та охолоджували до  $0^\circ\text{C}$ . Додавали тетрабутиламоній флуорид (0,020г, 0,114ммоль, 1,1екв.) і розчин перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом 2,5 годин перед додаванням  $\text{NaHCO}_3$  (15мл). Органічну фазу екстрагували  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 15\text{мл}$ ), комбінували, промивали розсоллом (25мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували під зниженим тиском. Хроматографія на колонці (силікагель, 55% ацетон-гексан, 1% триетиламін) давала сполуку А-34 (0,063г), як білу тверду речовину;  $m/z$ : 866 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); EPI TOF MS  $m/z$  865,5655, розраховано для  $\text{C}_{43}\text{H}_{80}\text{N}_2\text{O}_{15}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 865,5632.

Сполука А-45. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки А-12, але з 2-бромо-N-циклобутилацетамідом як алкілувальним засобом,  $m/z$ : 876 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 718; EPI TOF MS  $m/z$  874,5833, розраховано для  $\text{C}_{45}\text{H}_{83}\text{N}_2\text{O}_{14}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 874,5839.

Сполука А-46. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки А-12, але з 2-бромо-N-циклопропілацетамідом як алкілувальним засобом,  $m/z$ : 862 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 703; EPI TOF MS  $m/z$  861,5695, розраховано для  $\text{C}_{44}\text{H}_{81}\text{N}_2\text{O}_{14}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 861,5682.

Сполука А-48. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки А-12, із 2-бромо-N-(2-морфоліно)етилацетамідом як алкілувальним засобом,  $m/z$ : 934,6 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

Сполука А-49. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки А-12, з 1-йодо-2-флуоретаном як алкілувальним засобом,  $m/z$ : 811,0 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); EPI TOF MS  $m/z$  810,5374, розраховано для  $\text{C}_{39}\text{H}_{74}\text{NO}_{14}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 810,5385.

Сполука А-50. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки А-12, з 6-бромгексанамідом як алкілувальним засобом,  $m/z$ : 877,6 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); EPI TOF MS  $m/z$  877,5995, розраховано для  $\text{C}_{44}\text{H}_{80}\text{NO}_{15}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 877,5999.

Сполука А-52. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки А-12, із 2-бромо-N-(трифлуоретил)ацетамідом як алкілувальним засобом,  $m/z$ : 904 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), EPI TOF MS  $m/z$  903,5385, розраховано для  $\text{C}_{43}\text{H}_{77}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{F}_3$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 903,5400.

Сполука А-53. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки А-12, з 2-бромо-N-ізопропілацетамідом як алкілувальним засобом,  $m/z$ : 864 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), EPI TOF MS  $m/z$  863,5818, розраховано для  $\text{C}_{44}\text{H}_{82}\text{N}_2\text{O}_{14}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 863,5839.

Сполука А-55. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки А-12, із 3-хлорметил-

2-третил-1,2,4-триазолом як алкілувальним засобом. Розчин метанолу (6мл), що містить вихідний алкілований продукт (170мг), піридин гідрохлорид (7мг), та піридин паратолуолсульфонат (10мг) утримували при 50°C протягом ночі з перемішуванням. Реакцію гасили насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (20мл) та екстрагували хлороформом/метанолом (5/1) (20мл, 3х). Комбіновані органічні екстракти сушили над натрій сульфатом. Флеш-хроматографія на силікагелі (100:10:0,5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH: $\text{NH}_4\text{OH}$ ) дала сполуку A-55, як білу тверду речовину (35мг),  $m/z$ : 846,0 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

Сполука A-59. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки A-12, з N-бензил бромацетамідом як алкілувальним засобом замість бромацетаміду.  $m/z$ : 912 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 754; EPI TOF MS  $m/z$  911,5813, розраховано для  $\text{C}_{48}\text{H}_{82}\text{N}_2\text{O}_{14}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 911,5839.

Сполука A-62. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки A-12, з 2-хлорметилімідазол гідрохлоридом як алкілувальним засобом замість бромацетаміду.  $m/z$ : 845,0 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

Сполука A-63. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки A-12, з N-(2-метокси)етилбромацетамідом як алкілувальним засобом замість бромацетаміду.  $m/z$ : 879,6 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

Сполука A-69. Застосовували процедуру, подібну до повідомленої для сполуки A-12, реакцію в масштабі 0,085ммоль із бромцетової кислоти 2-(триметилсиліл)етил етером, що дало 9-О-оцтова кислота-2-(триметилсиліл)етер естер (0,045г, 57%), котрий розчиняли у N,N-диметилформаміді (ДМФ, 1,0мл) та охолоджували до 0°C перед додаванням тетрабутиламоній флуориду (0,015г, 0,059ммоль, 1,2екв.). Розчин перемішували при 0°C протягом години перед додаванням етил-(3-диметиламіно)пропілкарбодііміду (0,014г, 0,074ммоль, 1,5екв.), гідроксибензотриазолу (0,013г, 0,098ммоль, 2,0екв.) та метоксиламін гідрохлориду (0,008г, 0,098ммоль, 2,0екв.). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин перед розбавленням EtOAc (15мл) та промиванням  $\text{NaHCO}_3$  (15мл) та розсолем (15мл). Органічні фази сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували під зниженим тиском. Хроматографія на колонці (силікагель, 30→50% ацетон-гексан, 1% триетиламін) давала сполуку A-69 (0,009г, 22%), як білу тверду речовину,  $m/z$ : 852 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 754; EPI TOF MS  $m/z$  851,5490, розраховано для  $\text{C}_{42}\text{H}_{78}\text{N}_2\text{O}_{15}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 851,5475.

Сполука A-70. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки A-12, з N-піразилбромацетамідом як алкілувальним засобом замість бромацетаміду.  $m/z$ : 900 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 742; EPI TOF MS  $m/z$  899,5563, розраховано для  $\text{C}_{45}\text{H}_{78}\text{N}_4\text{O}_{14}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 899,5587.

Сполука A-73. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки A-12, з N-метил 3-бромпропіонамідом як алкілувальним засобом замість бромацетаміду.  $m/z$ : 864 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 706; EPI TOF MS  $m/z$  863,5814, розраховано для  $\text{C}_{44}\text{H}_{82}\text{N}_2\text{O}_{14}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 863,5839.

Сполука A-74. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки A-12, з N-метил 5-бромвалериламідом як алкілувальним засобом замість бромацетаміду.  $m/z$ : 878 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 720; EPI TOF MS  $m/z$  877,5978, розраховано для  $\text{C}_{45}\text{H}_{84}\text{N}_2\text{O}_{14}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 877,5995.

Сполука A-76. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки A-12, з N-метил 6-бромгексаноїламідом як алкілувальним засобом замість бромацетаміду.  $m/z$ : 892 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 734; EPI TOF MS  $m/z$  891,6127, розраховано для  $\text{C}_{46}\text{H}_{86}\text{N}_2\text{O}_{14}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 891,6152.

Сполука A-77. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки A-12, з N-пірамідиніл бромацетамідом як алкілувальним засобом замість бромацетаміду.  $m/z$ : 922 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), 900 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 742; EPI TOF MS  $m/z$  899,5552, розраховано для  $\text{C}_{45}\text{H}_{78}\text{N}_4\text{O}_{14}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 899,5587.

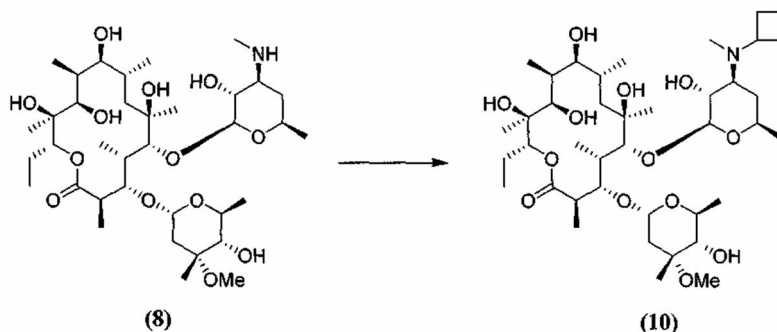
Сполука A-79. Калій трет-бутоксид (0,17мл 1М розчину у ТГФ, 0,167ммоль, 1,5екв.) додавали до розчину інтермедіату 9 (0,085г, 0,111ммоль, 1,0екв.) у диметоксигетані (1,0мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 10хв. перед додаванням карбонілдіімідазолу (0,022г, 0,134ммоль, 1,2екв.). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години перед додаванням метиламіну (0,024мл 33% розчину у EtOH, 0,134ммоль, 1,2екв.). Утворений розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин перед переливанням в  $\text{NaHCO}_3$  (25мл) та екстрагуванням EtOAc (4×20мл). Комбіновану органіку сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували під зниженим тиском. Хроматографія на колонці (силікагель, 30% ацетон-гексан, 0,5%  $\text{Et}_3\text{N}$ ) давала сполуку A-79 (0,010г, 11%), як білу тверду речовину,  $m/z$ : 822 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 664; EPI TOF MS  $m/z$  821,5339, розраховано для  $\text{C}_{41}\text{H}_{76}\text{N}_2\text{O}_{14}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 821,5369.

Приклад 3 - Сполука A-2

Сполука A-2. 9S-Дигідроеритроміцин A7 метилювали, як описано вище у зв'язку зі сполукою A-1, застосовуючи 2-йодетанол. Частку десосаміну утвореного 9-метокси-продукту деметилювали та алкілювали, що дає сполуку A-2.  $m/z$ : 780,5 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); EPI TOF MS  $m/z$  780,5104, розраховано для  $\text{C}_{39}\text{H}_{74}\text{NO}_{14}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 780,5113.

Приклад 4 - Інтермедіат 10

Інтермедіат 10 (N-десметил-N-циклобутил-(9S)-дигідроеритроміцин A) застосовували у синтезі сполук цього винаходу.



Суміш N-десметил-(9S)-дигідроеритроміцину A8 (4,96г, 6,87ммоль), циклобутанону (1,03мл, 2екв.), натрій ціаноборгідриду (863мг, 2екв.) та HOAc (1,57мл, 4екв.) у метанолі (40мл) перемішували при 50°C протягом 4 годин. Додавали воду, а потім - триетаноламін (20мл). Після 2 годин перемішування суміш екстрагували три рази EtOAc, сушили над MgSO<sub>4</sub>. Сирий продукт очищали, застосовуючи колонку SiO<sub>2</sub> (3:1-2:1 гексан-ацетон, 1% TEA) що дає чистий інтермедіат 10 (3,70г). m/z: 777,0 ([M+H]<sup>+</sup>).

Приклад 5 - Синтез сполук з інтермедіату 10

Сполука A-4. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки A-3 з інтермедіатом 10 як вихідним матеріалом, m/z: 820,6 ([M+H]<sup>+</sup>).

Сполука A-10. Застосовували спосіб, подібний способу для отримання сполуки A-3 з інтермедіатом 10 як вихідним матеріалом та етилбромацетатом як алкілувальним засобом, m/z: 863,0 ([M+H]<sup>+</sup>); EPI TOF MS m/z 862,5523, розраховано для C<sub>44</sub>H<sub>80</sub>NO<sub>15</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 862,5515

Сполука A-13. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки A-12 з інтермедіатом 10 як вихідним матеріалом, m/z: 834,0 ([M+H]<sup>+</sup>); EPI TOF MS m/z 833,5348, розраховано для C<sub>42</sub>H<sub>77</sub>N<sub>2</sub>O<sub>14</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 833,5369.

Сполука A-23. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки A-22 з інтермедіатом 10 як вихідним матеріалом, m/z: 849,0 ([M+H]<sup>+</sup>); EPI TOF MS m/z 848,5366, розраховано для C<sub>43</sub>H<sub>78</sub>NO<sub>15</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 848,5367.

Сполука A-24. До розчину інтермедіату 10 (100мг, 0,127ммоль) у етилацетаті (10мл) додавали оцтовий ангідрид (61мкл, 0,65ммоль,

5екв.) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію розбавляли EtOAc (100мл), тоді промивали насиченим водн. NaHCO<sub>3</sub> (3×50мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали до сухого стану. Продукт (95мг) отримували після хроматографії на силіка-гелевій колонці (5% - 35% ацетон у гексанах, 1% триетиламін). Тоді цей продукт розчиняли у метанолі (3мл) та нагрівали при 50°C протягом ночі. Розчинник видаляли та сполуку A-24 (80мг) отримували після хроматографії на силікагелевій колонці (5% - 35% ацетон у гексанах, 1% триетиламін). m/z: 819,0 ([M+H]<sup>+</sup>).

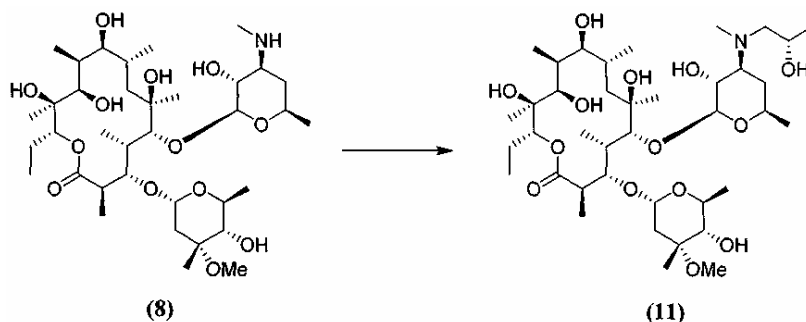
Сполука A-25. Застосовували протокол, подібний тому, що для сполуки A-24, за винятком того, що оцтовий ангідрид заміняли пропіономим ангідридом, m/z: 833,0 ([M+H]<sup>+</sup>).

Сполука A-47. Застосовували спосіб, подібний тому, що для сполуки A-1, але з інтермедіатом 10 замість інтермедіату 9. m/z: 791,0 ([M+H]<sup>+</sup>); EPI TOF MS m/z 790,5311, розраховано для C<sub>41</sub>H<sub>76</sub>NO<sub>13</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 790,5301.

Сполука A-51. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки A-12 з інтермедіатом 10 як вихідним матеріалом та 2-бромо-N-метилацетамідом як алкілувальним засобом, m/z: 848,0 ([M+H]<sup>+</sup>); EPI TOF MS m/z 847,5529, розраховано для C<sub>43</sub>H<sub>79</sub>N<sub>2</sub>O<sub>14</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 847,5526.

Приклад 6 - Інтермедіат 11

Інтермедіат 11 (N-десметил-N-(2-гідроксипропіл)-(9S)-дигідроеритроміцин A) застосовували у синтезі сполуки цього винаходу.



Розчин N-десметил-(9S)-дигідроеритроміцину A8 (дивись Приклад 1, 357мг, 0,494ммоль) та (S)-пропілен оксиду (0,35мл, 10екв.) у метанолі (10мл)

перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Завершення реакції визначали ТШХ. Після випарювання розчиннику, сирий продукт

очищали на силікагелевій колонці (5%-45% ацетон у гексані, 1% триетиламін) що дає чистий інтермедіат 11 (271мг, 70%).  $m/z$ : 781,0 ( $[M+H]^+$ ); EPI TOF MS  $m/z$  780,5099, розраховано для  $C_{39}H_{74}NO_{14}$  ( $[M+H]^+$ ) 780,5104.

#### Приклад 7 - Синтез сполуки з інтермедіату 11

Сполука А-6. застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки А-3, з інтермедіатом 11 як вихідним матеріалом та 2-брометилметил етером як алкілувальним засобом,  $m/z$ : 839,0 ( $[M+H]^+$ ); EPI TOF MS  $m/z$  838,5489, розраховано для  $C_{42}H_{80}NO_{15}$  ( $[M+H]^+$ ) 838,5522.

Сполука А-9. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки А-3, з інтермедіатом 9 як вихідним матеріалом та етилбромацетатом як алкілувальним засобом,  $m/z$ : 867,0 ( $[M+H]^+$ ); EPI TOF MS  $m/z$  866,5433, розраховано для  $C_{43}H_{80}NO_{16}$  ( $[M+H]^+$ ) 866,5472.

Сполука А-14. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки А-12, з інтермедіатом 11 як вихідним матеріалом,  $m/z$ : 838,0 ( $[M+H]^+$ ); EPI TOF MS  $m/z$  875,4834, розраховано для  $C_{41}H_{76}N_2O_{16}$  K ( $[M+H]^+$ ) 875,4877.

Сполука А-16. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки А-12, з інтермедіатом 11 як вихідним матеріалом та 2-хлоро-N,N-диметилацетамідом як алкілувальним засобом,

$m/z$ : 866,0 ( $[M+H]^+$ ); EPI TOF MS  $m/z$  865,5630, розраховано для  $C_{43}H_{81}N_2O_{15}$  ( $[M+H]^+$ ) 865,5632.

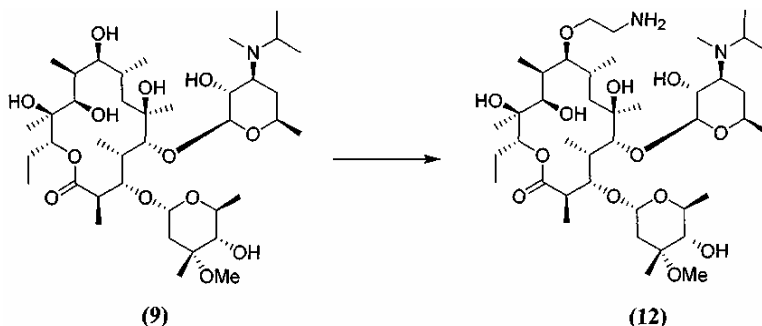
Сполука А-20. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки А-12, з інтермедіатом 11 як вихідним матеріалом та диметилсульфамойлхлоридом замість бромацетаміду.  $m/z$ : 888,0 ( $[M+H]^+$ ); EPI TOF MS  $m/z$  887,5151, розраховано для  $C_{41}H_{79}N_2O_{16}S$  ( $[M+H]^+$ ) 887,5145.

#### Приклад 8 - Сполука А-11

Сполука А-11. До розчину сполуки А-9 (80мг, 0,0923ммоль) у MeOH (3,0мл) додавали NaOH (1,0М у  $H_2O$ , 0,1мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, та тоді - при 50°C протягом 4 годин. За допомогою LC/МС показано, що весь вихідний матеріал витрачено й виявлено тільки потрібний продукт. Розчинник видаляли під зниженим тиском та утворену тверду речовину ліофілізували, отримуючи сполуку А-11 (79 мг, 0,092ммоль, 99%), як сіль натрію,  $m/z$ : 839,0 ( $[M+H]^+$ ); EPI TOF MS  $m/z$  838,5176, розраховано для  $C_{41}H_{76}NO_{16}$  ( $[M+H]^+$ ) 838,5159.

#### Приклад 9 - Інтермедіат 12

Інтермедіат 12 (9-дигідро-9-О-(2-аміноетил)-N-десметил-N-ізопропілеритроміцин А) застосовували у синтезі кількох сполук цього винаходу.



До розчину інтермедіату 9 (55мг, 0,072ммоль) у ТГФ (2,4мл) додавали брометиламін гідробромід (43мг, 0,209ммоль, 2,9екв.), а потім - калій гідроксид (38мг, 0,684ммоль, 9,5екв.). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин перед розбавленням EtOAc (15мл) та промиванням  $NaHCO_3$  (15мл). Водну фазу екстрагували EtOAc (3×15мл) та комбіновані органічні фази сушили ( $MgSO_4$ ) перед концентруванням під зниженим тиском. Хроматографія на колонці (силікагель, 35% ацетон-гексан, 1% триетиламін) давала інтермедіат 12 (23мг, 40%), як білу тверду речовину;  $m/z$ : 808 ( $[M+H]^+$ ), 649.

#### Приклад 10 - Синтез сполуки з інтермедіату 12

Сполука А-30. До розчину інтермедіату 12 (50мг, 0,062ммоль) у  $CH_2Cl_2$  (1,0мл) при кімнатній температурі додавали піридин (0,010мл, 0,124ммоль, 2,0екв.) а потім - оцтовий ангідрид (0,007мл, 0,074ммоль, 1,2екв.). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин перед додавання водн.  $NaHCO_3$  (15мл). Після екстракції за допомогою  $CH_2Cl_2$  (3×15мл),

органічні фази комбінували, промивали розсолем (30мл), сушили ( $Na_2SO_4$ ) та концентрували під зниженим тиском. Хроматографія на колонці (силікагель, 50% ацетон-гексан, 1% триетиламін) давала суміш потрібних сполук N-ацетилю та 2',N-діацетилю, котрі розчиняли у метанолі (2мл) та перемішували при 50°C протягом 3 годин. Після охолодження розчинник концентрували, отримуючи сполуку А-30 (0,030г, 57%) як білу тверду речовину;  $m/z$ : 850 ( $[M+H]^+$ ), EPI TOF MS  $m/z$  849,5682, розраховано для  $C_{43}H_{81}N_2O_{14}$  ( $[M+H]^+$ ) 849,5682.

Сполука А-32. До розчину інтермедіату 12 (75мг, 0,093ммоль) у  $CH_2Cl_2$  (1,0мл) при кімнатній температурі додавали піридин (0,015мл, 0,186ммоль, 2,0екв.) а потім - метансульфонілхлорид (0,009мл, 0,112ммоль, 1,2екв.). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин перед додаванням водн.  $NaHCO_3$  (20мл). Після екстракції за допомогою  $CH_2Cl_2$  (3×20мл) органічні фази комбінували, сушили ( $MgSO_4$ ) та концентрували під зниженим тиском. Хроматографія на колонці

(силікагель, 30% ацетон-гексан, 1% триетиламін) давала сполуку А-32 (0,045мг, 55%), як білу тверду речовину;  $m/z$ : 886 ( $[M+H]^+$ ), 728; EPI TOF MS  $m/z$  885,5321, розраховано для  $C_{42}H_{81}N_2O_{15}S$  ( $[M+H]^+$ ) 885,5352.

Сполука А-54. До розчину інтермедіату 12 (0,080г, 0,099ммоль, 1,0екв.) у  $CH_2Cl_2$  (1,0мл) при кімнатній температурі додавали етилізоціанат (0,014г, 0,016ммоль, 0,198ммоль, 2,0екв.). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин перед подальшим додаванням етилізоціанату (0,022г, 0,025ммоль, 0,316ммоль, 3,2екв.) та перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Розчин заливали у водн.  $NaHCO_3$  (15мл). Після екстракції за допомогою  $CH_2Cl_2$  (3×15мл), комбіновані органічні фази сушили ( $MgSO_4$ ) та концентрували під зниженим тиском. Хроматографія на колонці (силікагель, 35-50% ацетон-гексан, 1% триетиламін) давала сполуку А-54 (0,019г), як білу тверду речовину;  $m/z$ : 879 ( $[M+H]^+$ ); EPI TOF MS  $m/z$  878,5954, розраховано для  $C_{44}H_{83}N_3O_{14}$  ( $[M+H]^+$ ) 878,5948.

Сполука А-57. До розчину інтермедіату 12 (0,075г, 0,094ммоль, 1,0екв.) у  $CH_2Cl_2$  (1,0мл) додавали пропілізотіоціанат (0,014г, 0,015ммоль, 0,141ммоль, 1,5екв.) і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Розчин заливали в  $NaHCO_3$  (15мл) та органічні фази екстрагували за допомогою  $CH_2Cl_2$  (3×15мл). Комбіновані органічні фази сушили ( $MgSO_4$ ) та концентрували під зниженим тиском. Хроматографія на колонці (силікагель, 50% ацетон-гексан, 0→1% триетиламін) давала сполуку А-57 (0,032г, 38%), як білу тверду речовину;  $m/z$ : 909 ( $[M+H]^+$ ), 751; EPI TOF MS  $m/z$  908,5905, розраховано для  $C_{45}H_{85}N_3O_{13}S$  ( $[M+H]^+$ ) 908,5889.

Сполука А-58. До розчину етил-(3-диметил)пропілкарбодііміду (0,023г, 0,121ммоль, 1,3екв.) та гідроксибензотриазолу (0,025г, 0,186ммоль, 2,0екв.) у ТГФ (1,0екв.) при 0°C додавали 5-бензімідазолкарбонову кислоту (0,018г, 0,112ммоль, 1,2екв.). Розчин перемішували при 0°C протягом 15 хвилин перед додаванням інтермедіату 12 (0,075г, 0,093ммоль, 1,0екв.). Після 1 години при 0°C розчин нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 1 години. Додавали ДМФ (0,5мл) та утворену суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після розбавлення  $EtOAc$  (40мл), розчин промивали  $NaHCO_3$  (2×30мл) та розсоллом (30мл) перед сушкою ( $Na_2SO_4$ ) та концентруванням під зниженим тиском. Хроматографія на колонці (силікагель, 70→90% ацетон-гексан, 1% триетиламін) давала сполуку А-

58 (0,042г, 48%), як білу тверду речовину;  $m/z$ : 952 ( $[M+H]^+$ ), 794; EPI TOF MS  $m/z$  951,5898, розраховано для  $C_{49}H_{82}N_4O_{14}$  ( $[M+H]^+$ ) 951,5900.

Сполука А-64. До розчину інтермедіату 12 (0,080г, 0,099ммоль, 1,0екв.) у  $CH_2Cl_2$  (1,0мл) додавали піридин (0,016г, 0,016мл, 0,198ммоль, 2,0екв.), а потім - етилхлор-форміат (0,013г, 0,011мл, 0,119ммоль, 1,2екв.). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин перед подальшим додаванням етилхлорформіату (0,013г, 0,011мл, 0,119ммоль, 1,2екв.) та перемішуванням протягом 1 годин. Розчин заливали в  $NaHCO_3$  (15мл) і органічні фази екстрагували за допомогою  $CH_2Cl_2$  (3×15мл). Комбіновані органічні фази сушили ( $Na_2SO_4$ ) та концентрували під зниженим тиском. Хроматографія на колонці (силікагель, 50% ацетон-гексан, 1%  $Et_3N$ ) давала сполуку А-64 (0,030г, 34%), як білу тверду речовину;  $m/z$ : 880 ( $[M+H]^+$ ); EPI TOF MS  $m/z$  879,5796, розраховано для  $C_{44}H_{82}N_2O_{15}$  ( $[M+H]^+$ ) 879,5788.

Сполука А-65. Застосовували спосіб, подібний тому, що для сполуки А-64, з метилхлорформіатом замість етилхлорформіату.  $m/z$ : 866 ( $[M+H]^+$ ); EPI TOF MS  $m/z$  865,5630, розраховано для  $C_{43}H_{80}N_2O_{15}$  ( $[M+H]^+$ ) 856,5632.

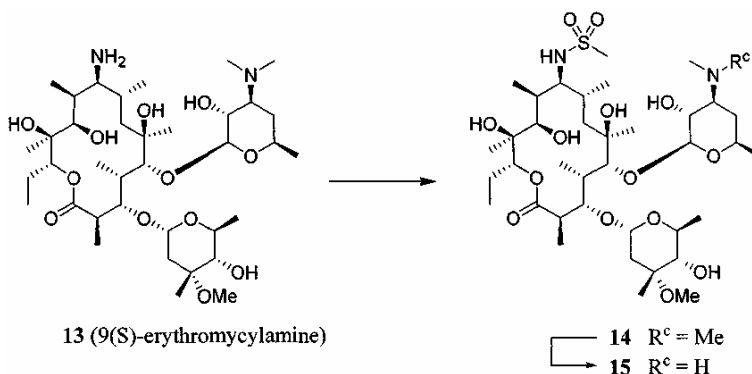
Сполука А-67. Застосовували спосіб, подібний тому, що для сполуки А-57, з етилізотіоціанатом замість пропілізотіоціанату.  $m/z$ : 895 ( $[M+H]^+$ ); EPI TOF MS  $m/z$  894,5724, розраховано для  $C_{44}H_{83}N_3O_{13}S$  ( $[M+H]^+$ ) 894,5719.

Сполука А-78. До розчину інтермедіату 12 (0,150г, 0,186ммоль, 1,0екв.) у ДМФ (2,0мл) при 0°C додавали диметиламінопропілетилкарбодіімід (0,079г, 0,409ммоль, 2,2екв.) та гідроксибензотриазол (0,050г, 0,372ммоль, 2,0екв.), а потім - мурашину кислоту (0,017г, 0,014мл, 0,372ммоль, 2,0екв.). Розчин перемішували при 0°C протягом 30 хвилин та при кімнатній температурі протягом 3 годин перед розподілом між  $EtOAc$  (25мл), та  $NaHCO_3$  (25мл). Водну фазу екстрагували за допомогою  $EtOAc$  (25мл) та комбіновані органічні складові промивали водою (35мл),  $NaHCO_3$  (35мл) та розсоллом (40мл) перед сушкою ( $Na_2SO_4$ ) та концентруванням під зниженим тиском. Хроматографія на колонці (силікагель, 40% ацетон-гексан, 1% триетиламін) давала сполуку А-78 (0,072г, 46%), як білу тверду речовину;  $m/z$ : 836 ( $[M+H]^+$ ), 678; EPI TOF MS  $m/z$  835,5501, розраховано для  $C_{42}H_{78}N_2O_{14}$  ( $[M+H]^+$ ) 835,5526.

Приклад 11 - Інтермедіат 15

Інтермедіат 15 застосовували у синтезі кількох сполук цього винаходу.





До розчину 9(S)-еритроміциламіну 13 (15,8г, 21,5ммоль; дивись, наприклад, Massey et al., J. Med. Chem., 1974, 17 (1), 105-107) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60мл) додавали ді-ізопропілетиламін (14,8мл, 85,0ммоль), а потім - метансульфоновий ангідрид (6,45г, 37,0ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (35мл) при  $-10^\circ\text{C}$  за 1 годину, та перемішування продовжували ще 1,5 години при цій же температурі. Реакційну суміш гасили додаванням насичен.  $\text{NaHCO}_3$  (100мл) та  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (10% у  $\text{H}_2\text{O}$ , 20мл). Утворену суміш перемішували протягом 10хвил. при кімнатній температурі. Органічний шар відокремлювали та водний шар екстрагували за допомогою  $\text{EtOAc}$  (2×20мл). Комбіновані органічні шари сушили над  $\text{MgSO}_4/\text{K}_2\text{CO}_3$ , фільтрували через тонку прокладку  $\text{K}_2\text{CO}_3$  та концентрували під зниженим тиском. Залишок очищали хроматографією на колонці (5%-70% ацетон у гексанах, 1% триетиламін), отримуючи 9,9г (12,2ммоль, 56%) чистої сполуки 14, як білої твердої речовини. EPI TOF MC  $m/z$  813,4770, розраховано для  $\text{C}_{38}\text{H}_{73}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{S}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 813,4740.

При перемішуванні до розчину сполуки 14 (86,8мг, 0,107ммоль) та натрій ацетату (43,9мг, 0,535ммоль, 5,0екв.) у  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  (4:1, 2мл) додавали йод (29,8мг, 0,117ммоль, 1,1екв.) при  $50^\circ\text{C}$ . Тоді через 1 годину краплями додавали 0,1N розчин  $\text{NaOH}$  (1,17мл, 0,117ммоль, 1,1екв.). Перемішування продовжували протягом 2 годин при тій же температурі. Додавали  $\text{NaOH}$  (0,1мл, 0,1N) та  $\text{I}_2$  (3мг) і реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували приблизно до 200мкл і тоді розбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) та насиченим  $\text{NaHCO}_3$  (5мл). Водний шар екстрагували за допомогою  $\text{EtOAc}$  (2×10мл). Комбіновані органічні фази сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували. Залишок очищали хроматографією на колонці (5% - 50% ацетон у гексанах, 1% триетиламін), отримуючи сполуку A-35 (24мг, 65%).  $m/z$ : 842,0 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); EPI TOF MC  $m/z$  841,5093, розраховано для  $\text{C}_{40}\text{H}_{77}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{S}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 841,5090.

Приклад 12 - Синтез сполуки з інтермедіату 15  
 Сполука A-35. До розчину інтермедіату 15 (35мг, 0,044ммоль) у  $\text{CH}_3\text{CN}$  (400мкл) додавали діізопропілетиламін (76,3мкл, 0,44ммоль, 10,0екв.) та 2-йодпропан (65,7мкл, 0,66ммоль, 15,0екв.). Розчинник видаляли під зниженим тиском. та залишок очищали хроматографією на колонці (5%-70% ацетон у гексанах, 1% триетиламін),

отримуючи сполуку A-35 (24мг, 65%).  $m/z$ : 842,0 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); EPI TOF MC  $m/z$  841,5093, розраховано для  $\text{C}_{40}\text{H}_{77}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{S}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 841,5090.

Сполука A-36. Застосовували спосіб, подібний тому, що для сполуки A-35, але з 2-йодетанолом як алкілувальним засобом,  $m/z$ : 844,0 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); EPI TOF MC  $m/z$  843,4894, розраховано для  $\text{C}_{40}\text{H}_{75}\text{N}_2\text{O}_{15}\text{S}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 843,3883.

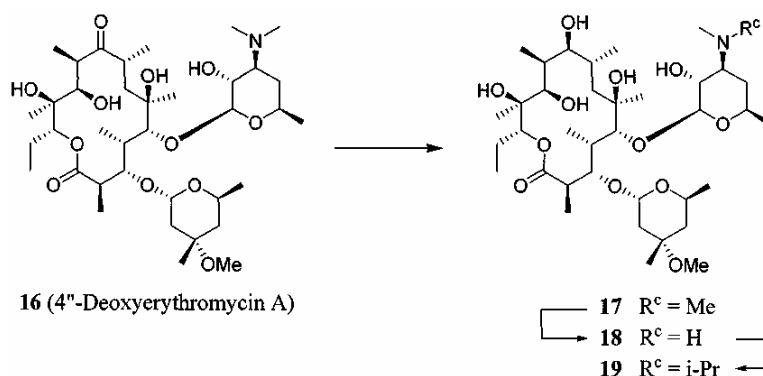
Сполука A-37. До розчину інтермедіату 15 (120мг, 0,15ммоль) у  $\text{CH}_3\text{OH}$  (1,2мл) додавали 2,2-диметилоксиран (133мкл, 1,5ммоль, 10екв.). Реакційну суміш перемішували при  $50^\circ\text{C}$  протягом ночі, і тоді концентрували під зниженим тиском. Залишок очищали хроматографією на колонці (5%-50% ацетон у гексанах, 1% триетиламін), отримуючи сполуку A-37 (73мг, 54%) як білу тверду речовину,  $m/z$ : 872,0 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); EPI TOF MC  $m/z$  871,5171, розраховано для  $\text{C}_{41}\text{H}_{79}\text{N}_2\text{O}_{15}\text{S}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 871,5196.

Сполука A-38. Застосовували спосіб, подібний тому, що для сполуки A-35, але з 1-йодо-2-метилпропаном як алкілувальним засобом,  $m/z$ : 856,0 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); EPI TOF MC  $m/z$  855,5186, розраховано для  $\text{C}_{41}\text{H}_{79}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{S}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 855,5247.

Сполука A-39. До розчину інтермедіату 13 (240мг, 0,30ммоль),  $\text{NaCNBH}_3$  (43,4мг, 0,69ммоль, 2,3екв.) та оцтової кислоти (69мкл, 1,2ммоль, 4,0екв.) у  $\text{MeOH}$  (2,0мл) додавали циклобутанон (45мкл, 0,6ммоль, 2,0екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, тоді розбавляли  $\text{EtOAc}$  (30мл),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (10%, мл) та насиченим  $\text{NaHCO}_3$  (10мл), розсолом (10мл). Водний шар екстрагували за допомогою  $\text{EtOAc}$  (2×10мл). Комбіновані органічні фази сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували. Залишок очищали хроматографією на колонці (5% - 50% ацетон у гексанах, 1% триетиламін), отримуючи сполуку A-39 як білу тверду речовину (106мг, 42%).  $m/z$ : 854,0 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); EPI TOF MC  $m/z$  853,5090, розраховано для  $\text{C}_{41}\text{H}_{77}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{S}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 853,5090.

Приклад 13 - Синтез інтермедіату 19

Інтермедіат 19, 4"-дезоксидеоксид-аналог інтермедіату 9, синтезували з 4"-деоксидеритроміцину А (16), застосовуючи процедури, аналогічні застосованим для отримання інтермедіату 9:  $m/z$ : 779 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 621; EPI TOF MC  $m/z$  778,5345, розраховано для  $\text{C}_{40}\text{H}_{76}\text{NO}_{13}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 778,5311.

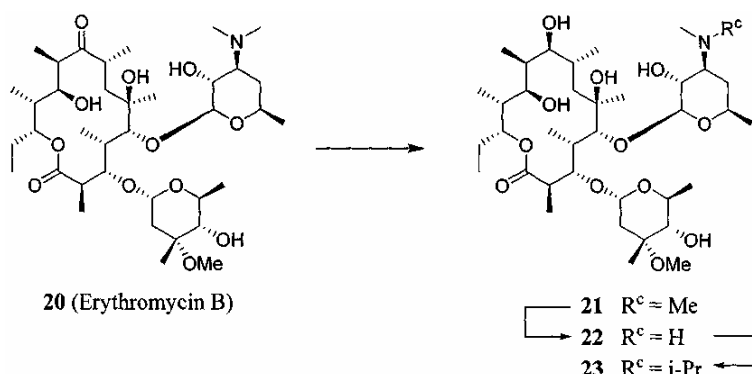


Приклад 14 - Синтез сполук з інтермедиату 19  
 Сполука A-60. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки A-12, але з інтермедиатом 19 як вихідним матеріалом та з N,N-диметилбромацетамідом як алкілувальним засобом замість бромацетаміду.  $m/z$ : 833,6 ( $[M+H]^+$ ).

Сполука A-61. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки A-12, але з інтермедиатом 19 як вихідним матеріалом та з N-метилбромацетамідом як алкілувальним засобом замість бромацетаміду.  $m/z$ : 819,6 ( $[M+H]^+$ ).

Сполука A-68. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки A-12, але з інтермедиатом 19 як вихідним матеріалом,  $m/z$ : 806,0 ( $[M+H]^+$ ), EPI TOF MS  $m/z$  805,5410, розраховано для  $C_{41}H_{77}N_2O_{13}$  ( $[M+H]^+$ ) 805,5420.

Приклад 15 - Синтез інтермедиату 23  
 Інтермедиат 23, аналог еритроміцину В (20), застосовуючи процедури, аналогічні застосованим для отримання інтермедиату 9:  $m/z$ : 748,5 ( $[M+H]^+$ ). EPI TOF MS  $m/z$  748,5225, розраховано для  $C_{39}H_{74}NO_{12}$  ( $[M+H]^+$ ) 748,5206.



Приклад 16 - Синтез сполуки з інтермедиату 23  
 Сполука A-71. Розчин калій трет-бутоксиду (1M у ТГФ, 0,98мл, 0,98ммоль) додавали до розчину інтермедиату 23 (490мг, 0,66ммоль) у безводному диметоксетані (6мл) в інертній атмосфері та перемішували при кімнатній температурі протягом 10хв. Додавали N-метилбромацетамід (120мг, 0,79ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом 30хв. ТШХ-аналіз показав повну витрату вихідного матеріалу, та надлишок реагентів гасили додаванням насиченого розчину  $\text{NaHCO}_3$  і суміш екстрагували за допомогою  $\text{EtOAc}$ . Комбіновані органічні шари сушили  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  та концентрували під зниженим тиском. Флеш-хроматографія із застосуванням гексану та ацетону з 2%  $\text{Et}_3\text{N}$  дали потрібний продукт. EPI TOF MS  $m/z$  819,5572, розраховано для  $C_{42}H_{79}N_2O_{13}$  ( $[M+H]^+$ ) 819,5577.  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ). 177,6, 170,7, 102,2, 94,8, 93,4, 84,8, 77,7, 77,4, 75,7, 74,6, 72,8(2), 70,7, 70,0, 69,4, 65,6, 62,2, 52,6, 49,3, 43,7, 43,1, 38,8, 34,7, 32,8(2),

31,0, 25,5, 24,4, 21,5, 21,2, 21,1, 20,4, 19,9, 17,6, 12,7, 11,7, 9,8, 9,7, 9,2.

Сполука A-72. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки A-12, але з інтермедиатом 23 як вихідним матеріалом та з N,N-диметилбромацетамідом як алкілувальним засобом замість бромацетаміду. EPI TOF MS  $m/z$  833,5699, розраховано для  $C_{43}H_{81}N_2O_{13}$  ( $[M+H]^+$ ) 833,5733.

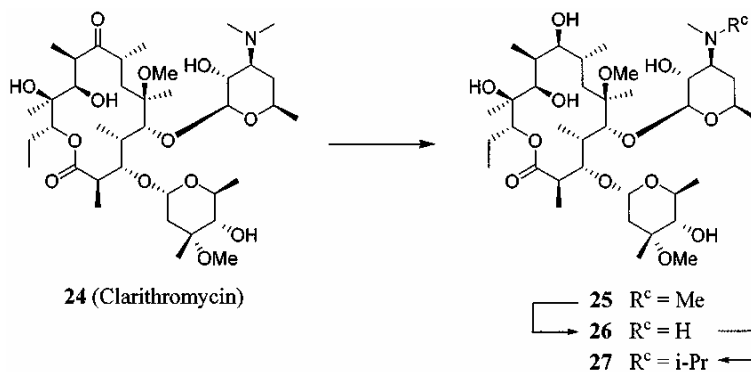
Сполука A-75. Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки A-12, але з інтермедиатом 23 як вихідним матеріалом та з N,N-диметилкарбамоїлхлоридом як алкілувальним засобом замість бромацетаміду. EPI TOF MS  $m/z$  819,5548, розраховано для  $C_{42}H_{79}N_2O_{13}$  ( $[M+H]^+$ ) 819,5577.

Приклад 17 - Сполуки з  $R^F = \text{метил}$

Інтермедиат 27, 6-O-метил-аналог інтермедиату 9, отримували зі сполуки 24 (6-O-метил еритроміцин А, також відомий як кларитроміцин), застосовуючи процедури аналогічні процедурам створення інтермедиату 9:  $m/z$ : 779 ( $[M+H]^+$ ), 621;

EPI TOF MS  $m/z$  778,5345, розраховано для

$C_{40}H_{76}NO_{13}$  ( $[M+H]^+$ ) 778,5311.



Сполука А-66 Застосовували спосіб, подібний способу отримання сполуки А-12, але з інтермедіатом 27 як вихідним матеріалом та з N-метил бромацетамідом як алкілу-вальним засобом замість бромацетаміду.  $m/z$ : 850,0 ( $[M+H]^+$ ,  $J^+$ ); EPI TOF MS  $m/z$  849,5710, розраховано для  $C_{43}H_{81}N_2O_{14}$  ( $[M+H]^+$ ) 849,5682.

Приклад 18 - Синтез інших сполук

Сполука А-40. Застосовували спосіб, подібний способу створення інтермедіату 15 для отримання етансульфонаміду, котрий тоді деметилували та реалкілювали ізопропілйодидом, як описано вище для сполуки А-38, що дає сполуку А-40  $m/z$ : 856,0 ( $[M+H]^+$ ).

Сполука А-41. Застосовували спосіб, подібний способу створення інтермедіату 15 для отримання циклопропансульфонаміду, котрий тоді деметилували та реалкілювали ізопропілйодидом, як описано вище, що дає сполуку А-41.  $m/z$ : 868,0 ( $[M+H]^+$ ).

Сполука А-42. Той самий спосіб, як для сполуки А-41, але десметил-інтермедіат реагував із циклобутаном в умовах відновного амінування, як описано вище, що дає сполуку А-42.  $m/z$ : 880,0 ( $[M+H]^+$ ).

Сполука А-43. Застосовували подібний спосіб, як для сполуки А-3, для отримання трифлуорметансульфонаміду, котрий тоді деметилували та реалкілювали ізопропілйодидом, як описано вище, що дає сполуку А-43.  $m/z$ : 896,0 ( $[M+H]^+$ ).

Сполука А-44. Застосовували подібний спосіб, як для сполуки А-40, але з диметилсульфамойлхлоридом.  $m/z$ : 872,0 ( $[M+H]^+$ ); EPI TOF MS  $m/z$  871,5218, розраховано для  $C_{41}H_{79}N_2O_{15}S$  ( $[M+H]^+$ ) 871,5196.

Сполука А-56. До розчину сполуки А-22 (62мг, 0,074ммоль, 1,0екв.) у  $CH_3OH$  (1мл) додавали  $NaOH$  (1,0N, 0,078мл, 1,05екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 діб, тоді концентрували та залишок ліофілізували т-BuOH/ $H_2O$  (93:7), що дає сполуку А-56 (60мг, 0,071ммоль, 96%), як сіль натрію,  $m/z$ : 823,0 ( $[M+H]^+$ ); EPI TOF MS  $m/z$  822,5214, розраховано для  $C_{41}H_{75}NO_{15}$  ( $[M+H]^+$ ) 822,5223.

Спеціалісти повинні розуміти, що вищезазначені способи синтезу можна застосовувати з відповідними змінами для отримання інших сполуки цього винаходу, у тому

числі тих, де  $R^C$ ,  $R^D$ ,  $R^E$ , та  $R^F$  - відмінні від  $OH$ ,  $Me$ ,  $OH$ , та  $H$ , відповідно, застосовуючи альтернативні, відомі та/або комерційно досяжні вихідні матеріали. Сполуки, де  $R^E$  -  $Me$ , можна отримувати із кларитроміцину (6-О-метилеритроміцин А, Biaxin™; Watanabe et al., US 4,331,803 (1982)). Сполуки, де  $R^C$  та  $R^D$  - відмінні від  $OH$  та  $Me$ , відповідно, можна отримувати, застосовуючи, як попередники, еритроміцини В, С, або D. Сполуки, де  $R^E$  -  $H$  можна отримувати видаленням груп 4"- $OH$  із еритроміцину, наприклад, як викладено у Lartey et al., US 5,578,579 (1996).

Приклад 19 - Аналіз потужності агоністу мотиліну на основі тканин

Ефективності сполук цього винаходу як агоністів мотиліну визначали, застосовуючи аналіз на основі тканини, застосовуючи аналіз скорочування тканини дванадцятипалої кишки кроля, загалом, - наступну процедуру: Depoortere et al., J. Gastrointestinal Motility, 1, 150-159 (1989), розкриття котрої уведено тут як посилання. Стисло, цим способом визначають здатність сполуки індукувати скорочування у скорочувально чутливій до мотиліну дуоденальній тканині кроля, тканині, що несе рецептор мотиліну.

Смужки дванадцятипалої кишки кроля тестували та визначали для застосування в аналізі, як наведено далі. Сегменти дванадцятипалої кишки кроля відщеплювали вздовж на відстані 20-30см до пілоруса. Слизову оболонку видаляли та  $2 \times 2 \times 15$ мм смужки поздовжнього гладкого м'язу відрізали від сегментів. Смужки промивали у оксигенованому розчині Кребса при  $37^\circ C$  з натягом 1,5г, та скорочування вимірювали ауксотонічно. Смужки, які виявили міцність, регулярну фазову активність (амплітуда 0,3г, FFT пік при 0,3-0,4 Гц, >3-кратно сильніші інших піків), та швидкі, відтворювані відгуки на 1мкмоль карбахоліну (" $CSH$ ") (пік скорочування при <30сек., >3х фазова амплітуда) визначали для застосування в аналізі; смужки, які не відповідали вищезазначеному критерію, відкидали.

Тоді карбахолін промивали двічі, змінюючи банний буфер органу. Смужки промивали знову  $20 \pm 5$  хвилин, а потім - карбахолінове скорочування. Потім - останнє промивання й дослідження дози реакції ініціювали в межах  $10 \pm 5$ хвил. Кожну тестовану сполуку розчиняли у

диметилсульфоксиді (ДМСО) до кінцевої концентрації 10ммоль. Отримували серії із семи 10X серійних розбавлень у воді, такі, де концентрація сьомого серійного розбавлення була  $1,0 \times 10^{-6}$  ммоль. Перше - п'яте серійні розбавлення сполуки застосовували, починаючи з 200мкл найбільш розбавленого розчину. Після кожного уведення чекали  $2 \pm 0,5$ хвил. до стабілізації реакції перед уведенням наступної дози (серійного розбавлення наступної вищої концентрації). Дозу збільшували 10-кратно до спостереження малого відгуку. Наступні дози збільшували 2- - 5-кратно до максимального відгуку. При  $2 \pm 0,5$  хвилини після останнього додавання ліків смужки дозували 1ммоль карбахоліну.

Розраховували  $EK_{50}$  (концентрація, що продукує половину максимального ефекту), як наведено далі. Базисне напруження віднімали від індукованого сполукою напруження для кожного зчитування. Дані результатів обробки нормалізували відносно відгуку, отриманого від 1ммоль карбахоліну в кінці експерименту Концентрації сполуки накреслювали відносно відгуку та вводили до наступного рівняння:

$$R = (R_{\max} \cdot C) / (E_{K_{50}} + C)$$

де R - відгук скорочування,  $R_{\max}$  - максимальний відгук скорочування, та C - концентрація сполуки. Обидва R та  $R_{\max}$  виражають, як фракцію скорочування 1ммоль карбахоліну та межі дорівнюють 0-1. Результати наведено нижче в таблиці В.

Як варіант,  $EK_{90}$  (концентрація, що продукує 90% максимального ефекту), можна визначати та перевіряти, як наведено далі:  $EK_{90}$  спочатку апроксимували, як десятикратне  $EK_{50}$ . Тоді точність цієї апроксимації перевіряли кривою відгуку дози. Придатні смужки дванадцятипалої

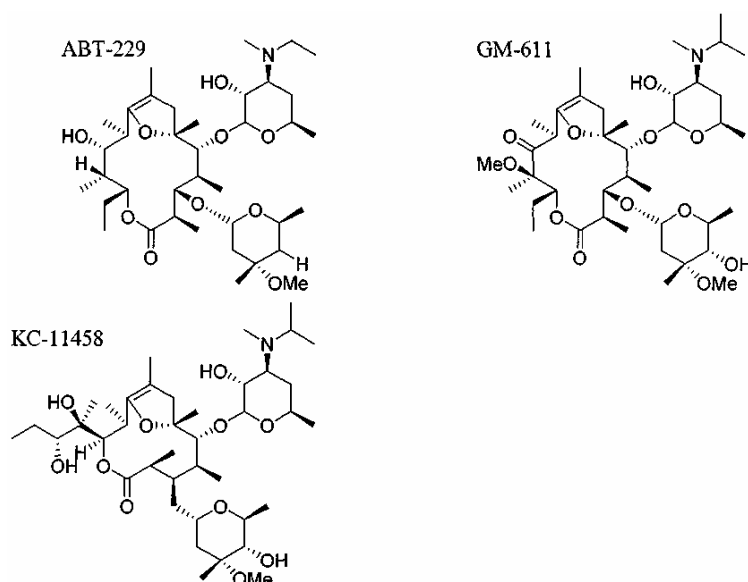
кишки дозували при  $0,25 \cdot EK_{90}$ . Після отримання максимального відгуку ( $2 \pm 0,5$ хвил.) дозу збільшували чотирикратно. Через  $2 \pm 0,5$ хвил. смужки дозували 1ммоль карбахоліну. Різницям між двома дозами слід бути в межах 10-20%. Другу серію визначення смужок дванадцятипалої кишки дозували при  $EK_{90}$ . Після отримання максимального відгуку ( $2 \pm 0,5$ хвил.) дозу збільшували двократно. Через  $2 \pm 0,5$ хвил. смужки дозували 1ммоль карбахоліну. Різниця між двома дозуваннями слід бути менше 10%.

Таким чином, сполуки цього винаходу можна застосовувати для індукування скорочування тканини, що несе рецептор мотиліну, що є скорочувально чутливою до моти-ліну. Індукування такого скорочування може мати корисні ефекти у стимулюванні моторики GI. Тканиною може бути тканина ссавців, як-то тканина кроля або людини, особливо тканина GI.

Приклад 20 - Оцінка антибактеріальної активності

Антибактеріальна активність сполуки цього винаходу визначали вимірюванням мінімальної концентрації їх інгібітору (MICs) проти *Streptococcus pneumoniae* ATCC 6301 (штам, чутливий до еритроміцину А), застосовуючи серійні розбавлення на 96-лункових мікротитрових планшетах. Бажано, якщо сполуки мають низьку антибактеріальну активність. Результати наведено нижче у таблиці В.

Нижче в таблиці В підсумовано дані для сполук цього винаходу. Також представлено порівняльні дані для еритроміцину А, ABT-229, GM-611, та KC-11458. Останні три сполуки - експериментальні мотиліди від Abbott Laboratories, Chugai, та Solvay, відповідно.



Таблиця В

Сполука	Активність агоністу рецептору мотиліну (ЕК <sub>50</sub> , нмоль)	Антибактеріальна активність (MIC, мкг/мл)
Еритроміцин А	1,200	0,0025
АВТ-229	7	64
GM-611	11	128
КС-11458	45	>128
A-1	66	-
A-2	140	64
A-3	54	64
A-4	-	128
A-5	320	64
A-6	1,100	128
A-7	210	>128
A-8	88	128
A-9	430	>128
A-10	680	>128
A-11	740	>128
A-12	52	64
A-13	220	>128
A-14	104	>128
A-15	660	64
A-16	2,900	>128
A-17	650	64
A-18	310	128
A-19	91	128
A-20	490	128
A-21	58	64
A-22	140	128
A-23	560	>128
A-24	860	>128
A-25	1,200	>128
A-26	480	128
A-27	110	128
A-28	>420	128
A-29	290	128
A-30	48	>128
A-31	67	>128
A-32	240	>128
A-33	120	>128
A-34	120	128
A-35	190	64
A-36	66	32
A-37	52	64
A-38	140	128
A-39	280	>128
A-40	350	128
A-41	170	128
A-42	340	>128
A-43	330	64
A-44	91	128
A-45	28	128
A-46	31	128
A-47	220	-
A-48	140	64
A-49	140	128
A-50	170	>128
A-51	510	>128
A-52	160	128
A-53	140	128
A-54	100	>128
A-55	54	>128
A-56	150	128
A-57	210	128
A-58	37	128
A-59	79	128

A-60	190	128
A-61	17	128
A-62	63	128
A-63	50	128
A-64	100	64
A-65	130	128
A-66	400	-
A-67	220	>128
A-68	36	>129
A-69	92	-
A-70	60	128
A-71	90	>128
A-72	270	>128
A-73	84	128
A-74	270	128
A-75	290	>128
A-76	150	128
A-77	25	>128
A-78	31	-
A-79	400	-

Приклад 21 - Модель постійного дозування для оцінки тахіфілаксії

Цей приклад описує спосіб оцінки тахіфілаксії (зменшення відгуку після початкового застосування; ефекту десенсибілізації до агоністичної дії сполуки) сполуки цього винаходу.

Смужки дванадцятипалої кишки кроля кваліфікують, як описано вище, та дозують тест-сполукою при концентрації ЕК<sub>90</sub>. Реєструють скорочування. Коли досягають піку скорочування, додають карбахолін (1мкмоль) і далі реєструють будь-яке скорочування. Отримані скорочування виражають як частку скорочування від 1мкмоль карбахоліну. Тест-сполука та карбахолін промивають, двічі змінюючи розчин бані. Процедуру повторюють при 30, 60, та 90хв. наступного вихідного дозування. Тахіфілаксію кількісно оцінюють, як процент вихідного скорочування, отриманої після четвертого дозування тестованої сполуки. Сполука, що виявляє низьку тахіфілаксію, повинна мати високу величину.

Тахіфілаксія =  $100\% \times (\text{скорочування після 4-тої дози}) / (\text{скорочування після вихідної дози})$

Приклад 22 - інгібування hERG-каналу

Проаритмічні ефекти еритроміцину та споріднених сполуки віднесено до їх інгібування калієвого каналу hERG (етер-активний, пов'язаний із геном людини). Дії сполуки цього винаходу, як інгібітору каналу hERG, можна оцінювати, застосовуючи спосіб, повідомлений у Stanat et al., Mol. Cellular Biochem., 2003, 254, 1-7, "Characterization of the Inhibitory Effects of Erythromycin and Clarithromycin on the HERG Potassium Channel". Інгібування можна виражати, як % інгібування при 30мкмоль концентрації тестованої сполуки. Бажано, якщо сполуки мають низький % інгібування.

Вищезазначений докладний опис винаходу охоплює аспекти, що переважно або виключно пов'язані з конкретними частинами або аспектами винаходу. Треба розуміти, що для чистоти та зручності конкретна особливість може бути доречною для більшого числа ніж розкриті

аспекти, та, що розкриття охоплює тут усі прийнятні комбінації інформації знайденої у відмінних аспектах. Аналогічно, хоча різні описи стосуються тут конкретних утілень винаходу, треба розуміти, якщо конкретну особливість розкрито у контексті окремого втілення, таку особливість також можна застосовувати, до прийнятного ступеню, у контексті ще одного

втілення в комбінації із ще одною ознакою або у винаході загалом.

Далі, хоча заявлений винахід описано суцільно у термінах деяких кращих втілень, винахід не обмежено такими кращими втіленнями. Вірніше межі винаходу визначено доданою формулою винаходу.