



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61156 (13) C2

(51) 7 C07H15/203, A61K31/70

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ПІГРОМІЦИНУ А, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ

1

2

(21) 2001053706

(22) 09 11 1999

(24) 17 11 2003

(86) PCT/IB99/01798, 09 11 1999

(31) 60/110,618

(32) 02 12 1998

(33) US

(46) 17 11 2003, Бюл. № 11, 2003 р

(72) Хейворд Меттью Меррілл, US

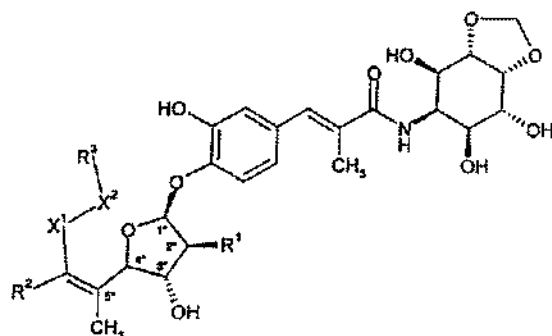
(73) ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ІНК., US

(56) WO 9957127 A, 11 11 1999

WO 9957125 A, 11 11 1999

S. HAYASHI ET AL. "Structure-activity Relationships of Hygromycin A and Its Analogs. Protein Synthesis Inhibition Activity in a Cell Free System" J. ANTIBIOTICS, vol 50, no 6, 1997, pages 514-521

(57) 1 Похідні пігроміцину А формули



1

або їх фармацевтично прийнятна сіль, проліки, сольват, де

кожний X^1 вибирають з $-CR^6R^7$, $-S(O)_n$, де n є 0-2, $-NR^6$, і зв'язку, і X^2 вибирають з $-CR^6R^7$, $-S(O)_n$, де n є 0-2, $-NR^6$, O, і зв'язку, за винятком, що (а) якщо або X^1 , або X^2 є S або S(O), тоді інший замісник (X^1 або X^2) є $-CR^6R^7$ або зв'язком, (б) якщо або X^1 , або X^2 є SO_2 , тоді інший замісник (X^1 або X^2) є $-NR^6$, $-CR^6R^7$ або зв'язком, (в) якщо X^1 є $-NR^6$, тоді X^2 вибирають з SO_2 і $-C(O)-$, і (г) якщо X^2 є O, тоді X^1 повинен бути $-CR^6R^7$, R^1 є H або OH, R^2 є H, C_1-C_6 алкілом або галогеном, де вищезгадана R^2 алкільна група є, необов'язково, заміщеною 1 або 2 R^4 групами,або де X^2 є $-NR^6$, тоді R^3 і X^2 можуть бути узяті разом з утворенням 5-12-членного кільця, де згадане кільце є насиченим або частково ненасиченим до 3 подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків, атоми вуглецю згаданого кільця є, необов'язково, заміщеними від 1 до 3 R^4 групами, і кільце, необов'язково, містить до 2 додаткових гетероатомних замісників (на додаток до X^2 замісника, який є $-NR^6$), які вибирають з O, S(O), де j знаходиться в інтервалі від 0 до 2, і $-NR^6$, при умові, що два атоми O, два атоми S, атоми O і S, атоми N і O, і атоми N і S не приєднані безпосередньо один до одного,кожний R^3 незалежно вибирають з H, C_1-C_{10} алкілу, $-(CR^6R^7)_l(C_6-C_{10}$ арилу), $-(CR^6R^7)_l(4-10$ -членного гетероциклу), $-C(O)(CR^6R^7)_l(C_6-C_{10}$ арилу), $-C(O)(CR^6R^7)_l(4-10$ -членного гетероциклу), $-C(O)NR^6(CR^6R^7)_l(C_6-C_{10}$ арилу) і $C(O)NR^6(CR^6R^7)_l(4-10$ -членного гетероциклу), де t знаходиться в інтервалі від 0 до 5, згадана алкільна група, необов'язково, містить 1 або 2 гетерозамісники, що вибирають з O, $-S(O)_j$, де j знаходиться в інтервалі від 0 до 2, і $-NR^6$, при умові, що два атоми O, два атоми S, атоми O і S, атоми N і O, і атоми N і S не приєднані безпосередньо один до одного, $-(CR^6R^7)_l$ -замісники вищезгаданих R^3 груп, необов'язково, включають вуглець-вуглецевий подвійний або потрійний зв'язок, де t знаходиться в інтервалі від 2 до 5, і гетероциклічний і арильний замісники вищезгаданих R^3 груп є, необов'язково, заміщеними від 1 до 5 R^4 групами,кожний R^4 незалежно вибирають з C_1-C_{10} алкілу, C_2-C_{10} алкенілу, C_2-C_{10} алкінілу, галогену, ціано, нітро, трифторметилу, трифторметокси, азида, підрокси, C_1-C_6 алкокси, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-NR^6SO_2R^5$, $-SO_2NR^6R^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-C(O)NR^6R^5$, $-NR^6R^5$, $-S(O)_j(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}$ арилу), $-S(O)_j(C_1-C_6$ алкілу), $-(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}$ арилу), $-O(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}$ арилу), $-NR^6(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}$ арилу), $-(CR^6R^7)_m(4-10$ -членного гетероциклу), $-C(O)(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}$ арилу) і $C(O)(CR^6R^7)_m(4-10$ -членного гетероциклу), де m знаходиться в інтервалі від 0 до 4, j знаходиться в інтервалі від 0 до 2, і згаданий алкільний, алкенільний, алкінільний, арильний і гетероциклічний замісники вищезгаданих R^4 груп є, необов'язково, заміщеними від 1 до 3 замісниками, що незалежно

(13) C2

(11) 61156

(19) UA

((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригидроксибензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід, 3-(4-((2S,3S,4S,5R)5-(3-(3-хлорбензилокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригидроксибензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід, 3-(4-((2S,3S,4S,5R)5-(3-(біфеніл-2-ілметокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригидроксибензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід, 3-(4-((2S,3S,4S,5R)5-(3-(4-трет-бутилбензилокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригидроксибензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід, 3-(4-((2S,3S,4S,5R)5-(3-(4-фторбензилокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригидроксибензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід, бензойної кислоти 3-((2S,3S,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(2-гідрокси-4-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригидроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-ілкарбамоіл)-(1E)-пропеніл)фенокси)тетрагідрофуран-2-іл)-(2E)-бут-2-еніловий естер, 4-метоксибензойної кислоти 3-((2S,3S,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(2-гідрокси-4-(2-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригидроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-ілкарбамоіл)-(1E)-пропеніл)фенокси)тетрагідрофуран-2-іл)-(2E)-бут-2-еніловий естер, 2-фторбензойної кислоти 3-((2S,3S,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(2-гідрокси-4-(2-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригидроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-ілкарбамоіл)-(1E)-пропеніл)фенокси)тетрагідрофуран-2-іл)-(2E)-бут-2-еніловий естер, 3-хлорбензойної кислоти 3-((2S,3S,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(2-гідрокси-4-(2-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригидроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-ілкарбамоіл)-(1E)-пропеніл)фенокси)тетрагідрофуран-2-іл)-(2E)-бут-2-еніловий естер, 4-трифторметилбензойної кислоти 3-((2S,3S,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(2-гідрокси-4-(2-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригидроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-ілкарбамоіл)-(1E)-пропеніл)фенокси)тетрагідрофуран-2-іл)-(2E)-бут-2-еніловий естер, бензилкарбамінової кислоти 3-((2S,3S,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(2-гідрокси-4-(2-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригидроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-ілкарбамоіл)-(1E)-

підроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід,
 3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(3-хлор-4-фторфенокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід,
 3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(3-метоксифенокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід,
 3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2,4-дихлорфенокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід,
 3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2,4-дифторфенокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід,
 3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-хлорфенокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід,
 3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2,6-дифторфенокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід,
 3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(3-хлорфенокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід,
 3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(4-фтор-2-пропілфенокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід,
 3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-фенокси-1-метил-(1E)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід,
 3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-бензилфенокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-

підоксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-
4,6,7-тригидроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-
(2E)-акриламід,
3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-хлорфенокси)-1-метил-
(1Z)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-
ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-
((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
тригидроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-
акриламід,
3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-фторфенокси)-1-метил-
(1Z)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-
ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-
((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
тригидроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-
акриламід,
3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2,4-дихлорфенокси)-1-
метил-(1Z)-пропеніл)-3,4-
дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-
гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-
4,6,7-тригидроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-
(2E)-акриламід,
3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-хлор-5-фторфенокси)-1-
метил-(1Z)-пропеніл)-3,4-
дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-
гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-
4,6,7-тригидроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-
(2E)-акриламід,
3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-хлор-3,5-
дифторфенокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-3,4-
дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-
гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-
4,6,7-тригидроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-
(2E)-акриламід,
3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-хлор-3,5-
дифторфенокси)-1-метил-(1Z)-пропеніл)-3,4-
дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-
гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-
4,6,7-тригидроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-
(2E)-акриламід,
3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2,4,5-трихлорфенокси)-1-
метил-(1Z)-пропеніл)-3,4-
дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-
гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-
4,6,7-тригидроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-
(2E)-акриламід,
3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2,4,5-трихлорфенокси)-1-
метил-(1E)-пропеніл)-3,4-
дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-
гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-
4,6,7-тригидроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-
(2E)-акриламід,
3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(4-фтор-2-
трифторметилфенокси)-1-метил-(1Z)-пропеніл)-
3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-
гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-
4,6,7-тригидроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-
(2E)-акриламід,
3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(4-фтор-2-
трифторметилфенокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-
3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-
гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-
4,6,7-тригидроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-
(2E)-акриламід,
3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-
трифторметилфенокси)-1-метил-(1Z)-пропеніл)-
3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-

((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригдроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід,
3-(4-((2S,4S,5R)-5-(3-(2,4-дифторфенокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-4-гідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригдроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід,
3-(4-((2S,4S,5R)-5-(3-(2-хлорфенокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-4-гідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригдроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід,
3-(4-((2S,4S,5R)-5-(3-(2,4-дихлорфенокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-4-гідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригдроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід,
3-(4-((2S,4S,5R)-5-(3-(2-хлор-5-фторфенокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-4-гідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригдроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід,
3-(4-((2S,4S,5R)-5-(3-(2-хлор-3,5-дифторфенокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-4-гідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригдроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід,
3-(4-((2S,4S,5R)-5-(3-(3,5-дифторфенокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-4-гідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригдроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід,
3-(4-((2S,4S,5R)-5-(3-(3-фтор-4-хлорфенокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-4-гідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригдроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід,
3-(4-((2S,4S,5R)-5-(3-(2-фтор-4-хлорфенокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-4-гідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригдроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід, і фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук

12. Сполука згідно з пунктом 1, де згадану сполуку вибирають з групи, що містить

3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-[3-(бензотіазол-6-ілокси)-1-метил-(1E)-пропеніл]-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригдроксигексагідробензо[1,3]діоксол-5-іл)акриламід,
3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-[3-(бензотіазол-6-ілокси)-1-метил-(1Z)-пропеніл]-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригдроксигексагідробензо[1,3]діоксол-5-іл)акриламід,

тригідроксигексагідробензо[1,3]діоксол-5-іл)-(2Е)-акриламід,
3-[4-[(2S,3S,4S,5R)-5-(3-бензолсульфоніл-1-метил-(1Z)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси]-3-гідроксифеніл]-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо[1,3]діоксол-5-іл)-(2Е)-акриламід,
3-[4-[(2S,3S,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(1-метил-3-фенілсульфаніл-(1Е)-пропеніл)тетрагідрофуран-2-ілокси]-3-гідроксифеніл]-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо[1,3]діоксол-5-іл)-(2Е)-акриламід,
3-[4-[(2S,3S,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(1-метил-3-фенілсульфаніл-(1Z)-пропеніл)тетрагідрофуран-2-ілокси]-3-гідроксифеніл]-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо[1,3]діоксол-5-іл)-(2Е)-акриламід,
3-[4-[(2S,3S,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(1-метил-3-феніламіно-(1Е)-пропеніл)тетрагідрофуран-2-ілокси]-3-гідроксифеніл]-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо[1,3]діоксол-5-іл)-(2Е)-акриламід,
3-[4-[(2S,3S,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(1-метил-3-феніламіно-(1Z)-пропеніл)тетрагідрофуран-2-ілокси]-3-гідроксифеніл]-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо[1,3]діоксол-5-іл)-(2Е)-акриламід,
3-[4-[(2S,3S,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(1-метил-2-фенілметансульфоніл-(1Е)-вініл)тетрагідрофуран-2-ілокси]-3-гідроксифеніл]-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо[1,3]діоксол-5-іл)-(2Е)-акриламід,
3-[4-[(2S,3S,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(1-метил-2-фенілметансульфоніл-(1Z)-вініл)тетрагідрофуран-2-ілокси]-3-гідроксифеніл]-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо[1,3]діоксол-5-іл)-(2Е)-акриламід,
3-[4-[(2S,3S,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(1-метил-2-фенілсульфамойл-(1Е)-вініл)тетрагідрофуран-2-ілокси]-3-гідроксифеніл]-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо[1,3]діоксол-5-іл)-(2Е)-акриламід,
3-[4-[(2S,3S,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(1-метил-2-фенілсульфамойл-(1Z)-вініл)тетрагідрофуран-2-ілокси]-3-гідроксифеніл]-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо[1,3]діоксол-5-іл)-(2Е)-акриламід,

тригидроксигексагідробензо[1,3]діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід,

3-{4-[(2S,3S,4S,5R)-5-(2-фтор-1-метил-3-фенокси-(1E)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси]-3-гідроксифеніл}-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-

тригидроксигексагідробензо[1,3]діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід,

3-{4-[(2S,3S,4S,5R)-5-(2-фтор-1-метил-3-фенокси-(1Z)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси]-3-гідроксифеніл}-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-

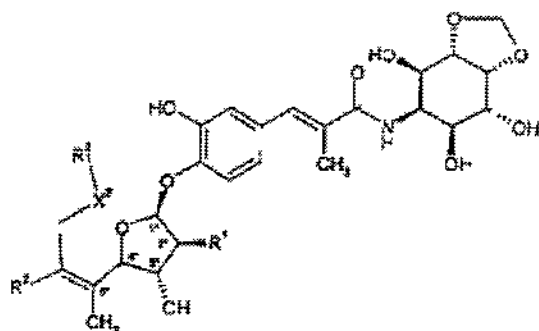
тригидроксигексагідробензо[1,3]діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід,

і фармацевтично прийнятні солі і сольвати згаданих сполук

13 Фармацевтична композиція для лікування бактеріальної інфекції, протозойної інфекції або захворювання, викликаного бактеріальною інфекцією або протозойною інфекцією у ссавця, риби або птаха, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки згідно з пунктом 1 і фармацевтично прийнятний носій

14 Спосіб лікування бактеріальної інфекції, протозойної інфекції або захворювання, викликаного бактеріальною інфекцією або протозойною інфекцією у ссавця, риби або птаха, що полягає у призначенні згаданому ссавцю, рибі або птаху терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з пунктом 1

15 Спосіб одержання сполуки формули



3

або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, де

кожний X^2 є O або S,

R^1 є H або OH,

R^2 є H, C_1-C_6 алкілом або галогеном, де вищезгадана R^2 алкільна група є, необов'язково, заміщеною 1 або 2 R^4 групами,

R^3 є $-(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}$ арилом), де t знаходиться в інтервалі від 0 до 5 і арильний замісник вищезгаданої R^3 групи є, необов'язково, заміщеним від 1 до 5 R^4 групами,

кожний R^4 незалежно вибирають з C_1-C_{10} алкілу, C_2-C_{10} алкєнілу, C_2-C_{10} алкінілу, галогену, ціано, нітро, трифторметилу, трифторметокси, азидо,

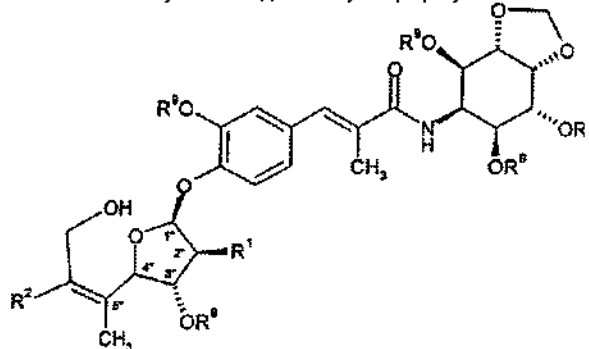
гідрокси, C_1-C_6 алкокси, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)OR^6$, $-OC(O)R^5$, $-NR^6SO_2R^6$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^6C(O)R^5$, $-C(O)NR^6R^6$, $-NR^5R^6$, $-S(O)_m(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}$ арилу), $-S(O)_m(C_1-C_6$ алкілу), $-(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}$ арилу), $-O(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}$ арилу), $-NR^6(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}$ арилу), $-(CR^6R^7)_m(4-10$ -членного гетероциклу), $-C(O)(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}$ арилу) і $C(O)(CR^6R^7)_m(4-10$ -членного гетероциклу), де m знаходиться в інтервалі від 0 до 4, t знаходиться в інтервалі від 0 до 2, і згаданий алкільний, алкєнільний, алкінільний, арильний і гетероциклічний замісники вищезгаданих R^4 груп є, необов'язково, заміщеними від 1 до 3 замісниками, що незалежно вибирають з галогену, ціано, нітро, трифторметилу, трифторметокси, азидо, $-NR^6SO_2R^6$, $-SO_2NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)R^5$, $-C(O)NR^6R^6$, $-NR^5R^6$, $-OR^5$, C_1-C_{10} алкілу, $-(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}$ арилу) і $-(CR^6R^7)_m(4-10$ -членного гетероциклу), де m знаходиться в інтервалі від 0 до 4,

кожний R^5 незалежно вибирають з H, C_1-C_{10} алкілу, $-(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}$ арилу), і $-(CR^6R^7)_m(4-10$ -членного гетероциклу), де m знаходиться в інтервалі від 0 до 4, і вищезгадані R^5 замісники, за винятком H є, необов'язково, заміщеними від 1 до 3 замісниками, що незалежно вибирають з галогену, ціано, нітро, трифторметилу, трифторметокси, азидо, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^6COR^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, гідрокси, C_1-C_6 алкілу і C_1-C_6 алкокси,

кожний R^6 і R^7 є, незалежно, H, $-C(O)(C_1-C_6$ алкілом), C_1-C_6 алкілом або фтором, і

R^8 вибирають з замісників, що передбачені значеннями R^5 , за винятком, коли R^8 не є H,

який полягає у взаємодії сполуки формули



4

де R^1 і R^2 є такими як зазначено вище, за умови, що якщо R^1 є гідрокси, вона захищена як $-OR^9$, і R^9 є гідроксизахисною групою,

з сполукою формули $H-X^2-(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}$ арил), де X^2 , R^6 , R^7 і t є такими як зазначено вище, в присутності трифенілфосфіну і діетилазодикарбонату, з наступним зняттям захисту з R^9 -захисних гідроксигруп

16 Спосіб згідно з пунктом 15, де R^9 є сильною групою

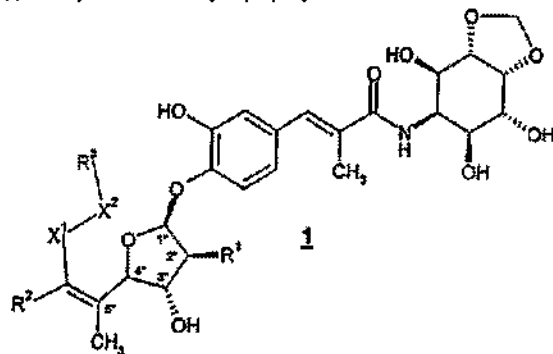
Цей винахід стосується нових похідних піроцину А, що корисні в якості антибактеріальних і

антипротозойних агентів у ссавців, включаючи людей, також як і риб і птахів Цей винахід також

стосується фармацевтичних композицій, що містять нові сполуки і способи лікування бактеріальних і протозойних інфекцій у ссавців, риб і птахів, шляхом призначення нових сполук ссавцям, рибам і птахам, що потребують такого лікування

Гіпромідин А є ферментаційним похідним природного продукту, що вперше був виділений з *Streptomyces hygroscopicus* в 1953. Як антибіотик, гіпромідин А проявляє активність проти патогенів і як повідомлялось проявляє високу активність *in vitro* проти *Serpulina* (*Trichonema*) *hyodysenteriae*, що викликає дизентерію у свиней. Деякі публікації стосуються напівсинтетичних модифікацій гіпромідину А, включаючи наступні перетворення 5'-кетогрупи гіпромідину А в 2,4-дінитрофенілгідрозон описується K Isono et al, J Antibiotics 1957, 10, 21, і R L Mann and D O Woolf, J AmerChem Soc 1957, 79, 120. K Isono et al, там же, також стосується піосемікарбазону в 5', відновлення 5'-кетогрупи гіпромідину А в 5' спиртову групу описано R L Mann і D O Woolf, там же, також як і S J, Hecker et al, β/ool/O Med Chem Lett 1992, 2, 533 і S J Hecker et al, Bioorg Med Chem Lett 1993, 3, 295, аналоги фуранози описані B H Jaynes et al, Bioorg Med Chem Lett 1993, 3, 1531, і B H Jaynes et al, J Antibiot 1992, 45, 1705, ароматичні аналоги описані S J Hecker et al, Bioorg Med Chem Lett 1993, 3, 289, і C B Cooper et al, Bioorg Med Chem Lett 1997, 7, 1747, енамідні аналоги описані S J Hecker et al, Bioorg Med Chem Lett 1992, 2, 533, аміноциклітольні аналоги описані S J Hecker et al, Bioorg Med Chem Lett 1992, 2, 1015, і S J Hecker et al, Bioorg Med Chem Lett 1992, 2, 1043. Похідні гіпромідину А представленого винаходу проявляють широкий спектр активності проти грам-позитивних і грам-негативних бактерій і протозойних. Похідні гіпромідину А також описані і заявлені в попередніх заявках на патент Сполучених Штатів №60/084042 (подана 4 травня 1998) і 60/084058 (подана 4 травня 1998), обидві попередні заявки на патент Сполучених Штатів включені сюди в якості посилання у своїй повноті.

Короткий зміст винаходу Представлений винахід стосується сполук формули



і їх фармацевтичне прийнятних солей і сольватів, де

кожний X^1 вибирають з $-CR^6R^7$, $-S(O)_n$, де $n \in 0-2$, $-NR^6$, і зв'язку, і X^2 вибирають з $-CR^6R^7$, $-S(O)_n$, де $n \in 0-2$, $-NR^6$, O, і зв'язку, за винятком, що (а) якщо або X^1 , або X^2 є S або $S(O)$, тоді інший замісник (X^1 або X^2) є $-CR^6R^7$ або зв'язком, (б) якщо або X^1 , або X^2 є SO_2 , тоді інший замісник (X^1 або X^2) є $-NR^6$, $-CR^6R^7$ або зв'язком, (в) якщо X^1 є

$-NR^6$, тоді X^2 вибирають з SO_2 і $-C(O)_n$, і (г) якщо X^2 є O, тоді X^1 повинен бути $-CR^6R^7$, R^1 є H або OH,

R^2 є H, C_1-C_6 алкілом або галогеном, де вищезгадана R^3 алкільна група є, необов'язково, заміщеною 1 або 2 R^4 групами,

або де X^2 є $-NR^6$, тоді R^3 і X^2 можуть бути узяті разом з утворенням 5-12 членного кільця, де згадане кільце є насиченим або частково ненасиченим до 3 вуглець-вуглецевих зв'язків, атоми вуглецю згаданого кільця є, необов'язково, заміщеними від 1 до 3 R^4 груп, і кільце, необов'язково, містить до 2 додаткових гетероатомних замісників (на додаток до X^2 замісника, який є $-NR^6$), які вибирають з O, $S(O)_n$, де n знаходиться в інтервалі від 0 до 2, і $-NR^6$, при умові, що два атоми O, два атоми S, атоми O і S, атоми N і O, і атоми N і S неприєднані безпосередньо один до одного,

кожний R^3 незалежно вибирають з H, C_1-C_{10} алкілу, $-(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}$ арилу), $-(CR^6R^7)_m(4-10$ членного гетероциклу), $-C(O)(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}$ арилу), $-C(O)(CR^6R^7)_m(4-10$ членного гетероциклу), $-C(O)NR^6(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}$ арилу) і $-C(O)NR^6(CR^6R^7)_m(4-10$ членного гетероциклу), де t знаходиться в інтервалі від 0 до 5, згадана алкільна група, необов'язково, містить 1 або 2 гетероатомні замісники, що вибирають з O, $-S(O)_n$, де n знаходиться в інтервалі від 0 до 2, і $-NR^6$, при умові, що два атоми O, два атоми S, атоми O і S, атоми N і O, і атоми N і S неприєднані безпосередньо один до одного, $-(CR^6R^7)_m$ -замісники вищезгаданих R^3 груп, необов'язково, включають вуглець-вуглецевий подвійний або потрійний зв'язок, де t знаходиться в інтервалі від 2 до 5, і гетероциклічний і арильний замісники вищезгаданих R^3 груп є, необов'язково, заміщеними від 1 до 5 R^4 груп,

кожний R^4 незалежно вибирають з C_1-C_{10} алкілу, C_2-C_{10} алкенілу, C_2-C_{10} алкінілу, галогену, ціано, нітро, трифторметилу, трифторметокси, азида, піроксиди, C_1-C_6 алкокси, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-NR^6SO_2R^5$, $-SO_2NR^6R^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-C(O)NR^6R^5$, $-NR^6R^5$, $-S(O)_n(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}$ арилу), $-S(O)_n(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}$ алкілу), $-(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}$ арилу), $-O(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}$ арилу), $-NR^6(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}$ арилу), $-(CR^6R^7)_m(4-10$ членного гетероциклу), $-C(O)(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}$ арилу) і $-C(O)(CR^6R^7)_m(4-10$ членного гетероциклу), де m знаходиться в інтервалі від 0 до 4, n знаходиться в інтервалі від 0 до 2, і згаданий алкільний, алкенільний, алкінільний, арильний і гетероциклічний замісники вищезгаданих R^4 груп є, необов'язково, заміщеними від 1 до 3 замісників, що незалежно вибирають з галогену, ціано, нітро, трифторметилу, трифторметокси, азида, $-NR^6SO_2R^5$, $-SO_2NR^6R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-NR^6C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-C(O)NR^6R^5$, $-NR^6R^5$, $-OR^5$, C_1-C_{10} алкілу, $-(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}$ арилу) і $-(CR^6R^7)_m(4-10$ членного гетероциклу), де m знаходиться в інтервалі від 0 до 4,

кожний R^5 незалежно вибирають з H, d-do алкілу, $-(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}$ арилу), і $-(CR^6R^7)_m(4-10$ членного гетероциклу), де m знаходиться в інтервалі від 0 до 4, і вищезгадані R^5 замісники, за винятком H є, необов'язково, заміщеними від 1 до 3 замісників, що незалежно вибирають з галогену, ціано, нітро, трифторметилу, трифторметокси,

азидо, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^6COR^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, гідрокси, C_1-C_6 алкіль і C_1-C_6 алкокси,

кожний R^6 і R^7 є, незалежно, H, $-C(O)(C_1-C_6$ алкілом), C_1-C_6 алкілом або фтором, і, R^8 вибирають з замісників, що передбачені значеннями R^6 , за винятком, R^8 не є H. Переважні втілення згаданих сполук формули 1 включають такі, в яких X^1 є $-CH_2-$ і X^2 є O.

Інші переважні втілення згаданих сполук формули 1 включають такі, в яких X^1 є $-CH_2-$, X^2 є O і R^3 є $-(CR^6R^7)_t(C_6-C_{10}$ арилом), де t є такою як зазначено вище, R^6 і R^7 обидва є H, і згадана арильна група є, необов'язково, заміщеною від 1 до 4 R^4 груп. В більш переважному втіленні, згаданою арильною групою є фенільна група, що необов'язково заміщена від 1 до 4 R^4 груп.

Інші переважні втілення згаданих сполук формули 1 включають такі, в яких X^1 є $-CH_2-$, X^2 є O і R^3 є $-(CR^6R^7)_t(4-10$ членного гетероциклу), де t є такою як зазначено вище, R^6 і R^7 обидва є H, і згадана гетероциклічна група є, необов'язково, заміщеною від 1 до 4 R^4 груп. В більш переважному втіленні, згаданою гетероциклічною групою є піридинна група або бензотіазопіридинна група, що необов'язково заміщені від 1 до 4 R^4 груп.

Інші переважні втілення згаданих сполук формули 1 включають такі, в яких X^1 є $-CH_2-$, X^2 є O і R^3 є $-CO(CR^6R^7)_t(C_6-C_{10}$ арилом), де t є такою як зазначено вище, R^6 і R^7 обидва є H, і згадана арильна група є, необов'язково, заміщеною від 1 до 4 R^4 груп. В більш переважному втіленні, згаданою арильною групою є фенільна група, що необов'язково заміщена від 1 до 4 R^4 груп.

Інші переважні втілення згаданих сполук формули 1 включають такі, в яких X^1 є $-CH_2-$, X^2 є O і R^3 є $-C(O)NR^6(CR^6R^7)_t(C_6-C_{10}$ арилом), де t є такою як зазначено вище, R^6 і R^7 обидва є H, і згадана арильна група є, необов'язково, заміщеною від 1 до 4 R^4 груп. В більш переважному втіленні, згаданою арильною групою є фенільна група, що необов'язково заміщена від 1 до 4 R^4 груп.

Особливо переважними сполуками формули 1 є такі, які вибирають з групи, що вміщує 3-(4-((2S,3S,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(3-гідрокси-1-метил-(1E)-пропеніл)тетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксибензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід,

3-(4-((2S,3S,4S,5R)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксибензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід,

3-(4-((2S,3S,4S,5R)-3-бензилокси-1-метил-(1E)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксибензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід,

3-(4-((2S,3S,4S,5R)-3-(3-хлорбензилокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксибензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід,

3-(4-((2S,3S,4S,5R)-3-(біфеніл-2-ілметокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксибензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід,

3-(4-((2S,3S,4S,5R)-3-(4-трет-бутилбензилокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксибензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід,

3-(4-((2S,3S,4S,5R)-3-(4-фторбензилокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксибензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід,

Бензойної кислоти 3-((2S,3S,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(2-гідрокси-4-(2-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-тригідроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-ілкарбамойл)-(1E)-пропеніл)фенокси)тетрагідрофуран-2-іл)-(2E)-бут-2-еніловий естер,

4-метоксибензойної кислоти 3-((2S,3S,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(2-гідрокси-4-(2-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-ілкарбамойл)-(1E)-пропеніл)фенокси)тетрагідрофуран-2-іл)-(2E)-бут-2-еніловий естер,

2-фторбензойної кислоти 3-((2S,3S,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(2-гідрокси-4-(2-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-ілкарбамойл)-(1E)-пропеніл)фенокси)тетрагідрофуран-2-іл)-(2E)-бут-2-еніловий естер,

3-хлорбензойної кислоти 3-((2S,3S,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(2-гідрокси-4-(2-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-ілкарбамойл)-(1E)-пропеніл)фенокси)тетрагідрофуран-2-іл)-(2E)-бут-2-еніловий естер,

4-трифторметилбензойної кислоти 3-((2S,3S,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(2-гідрокси-4-(2-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-ілкарбамойл)-(1E)-пропеніл)фенокси)тетрагідрофуран-2-іл)-(2E)-бут-2-еніловий естер,

Бензилкарбамінової кислоти 3-((2S,3S,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(2-гідрокси-4-(2-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-ілкарбамойл)-(1E)-пропеніл)фенокси)тетрагідрофуран-2-іл)-(2E)-бут-2-еніловий естер,

Фенілкарбамінової кислоти 3-((2S,3S,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(2-гідрокси-4-(2-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-ілкарбамойл)-(1E)-пропеніл)фенокси)тетрагідрофуран-2-іл)-(2E)-бут-2-еніловий естер,

3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(3-хлорфенокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-

3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(4-Ціанофенокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-

3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-Хлор-4-фторфенокси)-1,2-диметил-(1Z)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-

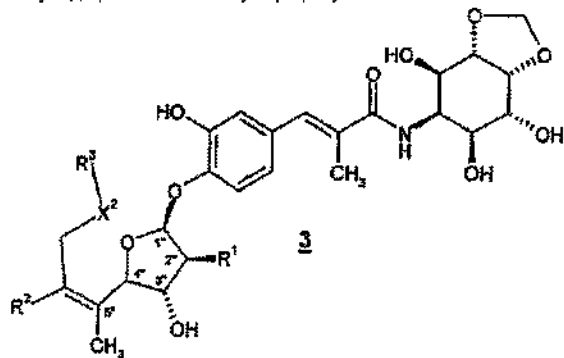
3-[4-((2S,3S,4S,5R)-5-{3-[2,4-Дихлор-6-(метоксиімінометил)фенокси]-1-метил-(1E)-

3-{4-[(2S,3S,4S,5R)-5-(2-Фтор-1-метил-3-фенокси-{1Z}-пропент)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси]-3-гідроксифеніл}-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо[1,3]діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід,

і фармацевтично прийнятні солі і сольвати згаданих сполук. Винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування захворювання, що вибирають з бактеріальної інфекції, протозойної інфекції або захворювань викликаних бактеріальною інфекцією або протозойною інфекцією у ссавця, риби або птаха, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули 1 або її фармацевтично прийнятну соль, і фармацевтичне прийнятний носій.

Винахід також стосується способу лікування захворювання, що вибирають з бактеріальної інфекції, протозойної інфекції або захворювань викликаних бактеріальною інфекцією або протозойною інфекцією у ссавця, риби або птаха, що полягає у призначенні згаданому ссавцю, риби або птаха терапевтично ефективної кількості сполуки формули 1 або її фармацевтично прийнятної солі.

Представлений винахід також стосується способу одержання сполук формули



і їх фармацевтичне прийнятних солей і сольватів, де

кожний X^2 є O або S,

R^1 є H або OH,

R^2 є H , C_1-C_6 алкілом або галогеном, де вищезгадана R^2 алкільна група є, необов'язково, заміщеною 1 або 2 R^4 групами,

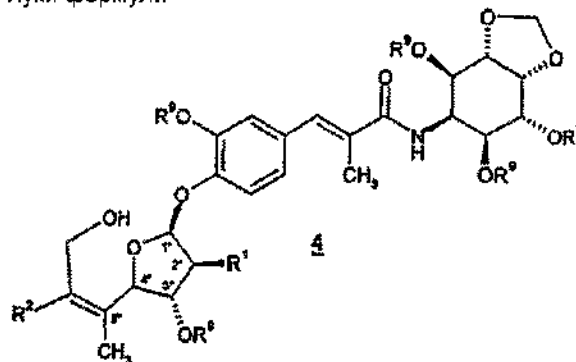
R^3 є $-(CR^6R^7)_t(C_6-C_{10}$ арилом), де t знаходиться в інтервалі від 0 до 5 і арильний замісник вищезгаданої R^3 групи є, необов'язково, заміщеним від 1 до 5 R^4 груп,

кожний R^4 незалежно вибирають з C_1-C_{10} алкіл, C_2-C_{10} алкенілу, C_2-C_{10} алкінілу, галогену, ціано, нітро, трифторметилу, трифторметокси, азида, гідроксиду, C_1-C_6 алкокси, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-NR^5SO_2R^5$, $-SO_2NR^5R^5$, $-NR^5C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^5$, $-NR^5R^5$, $-S(O)_t(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}$ арилу), $-S(O)_t(C_1-C_6$ алкілу), $-(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}$ арилу), $-O(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}$ арилу), $-NR^5(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}$ арилу), $-(CR^6R^7)_m(4-10$ членного гетероциклу), $-C(O)(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}$ арилу) і $-C(O)(CR^6R^7)_m(4-10$ членного гетероциклу), де m знаходиться в інтервалі від 0 до 4, j знаходиться в інтервалі від 0 до 2, і згаданий алкільний, алкенільний, алкінільний, арильний і гетероциклічний замісники вищезгаданих R^4 груп є, необов'язково, заміщеними від 1 до 3 замісників, що незалежно вибирають з галогену, ціано, нітро, трифторметилу, трифторметокси, азида, $-NR^5SO_2R^5$, $-SO_2NR^5R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-NR^5C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^5$, $-NR^5R^5$, $-OR^5$, C_1-C_{10} алкілу, $-(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}$ арилу) і $-(CR^6R^7)_m(4-10$ членного гетероциклу), де m знахо-

диться в інтервалі від 0 до 4,

кожний R^5 незалежно вибирають з H , C_1-C_{10} алкілу, $-(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}$ арилу), і $-(CR^6R^7)_m(4-10$ членного гетероциклу), де m знаходиться в інтервалі від 0 до 4, і вищезгадані R^5 замісники, за винятком H є, необов'язково, заміщеними від 1 до 3 замісників, що незалежно вибирають з галогену, ціано, нітро, трифторметилу, трифторметокси, азида, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-NR^5COR^5$, $-C(O)NR^5R^5$, $-NR^5R^5$, гідроксиду, C_1-C_6 алкілу і C_1-C_6 алкокси,

кожний R^6 і R^7 є, незалежно, H , $-C(O)(C_1-C_6$ алкілом), C_1-C_6 алкілом або фтором, і, R^8 вибирають з замісників, що передбачені значеннями R^5 , за винятком, R^8 не є H , який полягає у взаємодії сполуки формули



де R^1 і R^2 є такими як зазначено вище, при умові, що якщо R^1 є гідроксид, вона захищена як $-OR^9$, і R^9 є гідроксизахисною групою, такою як силільна група, з сполукою формули $H-X^2-(CR^6R^7)_t(C_6-C_{10}$ арил), де X^2 , R^6 , R^7 і t є такими як зазначено вище, в присутності трифенілфосфіну і діетилазодикарбоксилату, з наступним зняттям захисту з R^9 -захищених гідроксигруп.

Під терміном "лікування", що використовується тут, якщо не вказано інше, розуміють обертання, полегшення, інгібування протікання, або попередження захворювання або стану, до якого такий термін використовується, або одного або більшої кількості симптомів такого захворювання або стану. Термін "терапія", що використовується тут, стосується дій пов'язаних з лікуванням, термін "лікування" є таким як тільки що зазначено вище.

Як зазначено тут, якщо не вказано інше, під термінами або фразами "бактеріальна(і) інфекція(ї)", "протозойна(і) інфекція(ї)" і "захворювання викликані бактеріальними інфекціями або протозойними інфекціями" розуміють наступні пневмонія, отит середньої оболонки стінки кровоносної судини, синусит, бронхіт, тонзиліт або мастоїдит, що викликані інфекціями *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* або *Peptostreptococcus* spp. фарингіт, ревматоїдна лихоманка і гломерулонефрит, що викликані інфекцією *Streptococcus pyogenes*, стрептококами Групи C і G, *Corynebacterium diphtheriae* або *Actinobacillus haemolyticum*, респіраторне захворювання, що викликане інфекцією *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* або *Chlamydia pneumoniae*, інфекції крові і тканин, включаючи ендокардит і остеомієліт, що викликані *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E.*

durans, включаючи штами стійкі до дві відомих антибіотиків, таких як, але не обмежується, беталактами, ванкомицином, аміноглікозидами, хінолони, хлорамфенікол, тетрацикліни і макроліди, нескладна інфекція шкіри і м'яких тканин, гнійник або остеомієліт і пологова лихоманка, що викликані інфекціями *Staphylococcus aureus*, зкоагульованими-позитивними стафілококами (наприклад, *S. epidermidis*, *S. hemophilus*, та і), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, стрептококальними групами C-F (мілкі-колонії стрептококів), віриданними стрептококами (*Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium* spp, або *Bartonella henselae*, нескладна гостра інфекція сечовивідних шляхів, що викликана *Staphylococcus saprophiticus* або *Enterococcus* spp, уретрит і цервіцит, і захворювання, що передається статевим шляхом, що викликані інфекціями *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum* або *Neisseria gonorrhoeae*, захворювання, що викликане токсинами наступних інфекцій *S. aureus* (харчове отруєння і синдром токсичного отруєння), або стрептококами Груп A, B і C, виразковикликає інфекції *Helicobacter pylori*, синдром постійної лихоманки, викликаний інфекцією *Borrelia recurrentis*, хвороба Ліма, що викликана інфекцією *Borrelia burgdorferi*, кон'юнктивіт, кератит і дакроцистит, що викликані інфекціями *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* або *Listeria* spp захворювання розсіяння *Mycobacterium avium* комплексу (MAC), що викликані інфекцією *Mycobacterium avium* або *Mycobacterium intracellulare*, гастроентерит, що викликаний інфекцією *Campylobacter jejuni*, кишкова протозоа викликана інфекцією *Cryptosporidium* spp, гастроентерит, що викликаний інфекцією *Campylobacter jejuni*, інтестинальна протозоа, що викликана інфекцією *Cryptosporidium* spp, одонтогенна інфекція, що викликана інфекцією віриданних стрептококів, постійний кашель, що викликаний інфекцією *Bordetella pertussis*, газова гангрена, що викликана інфекцією *Clostridium perfringens* або *Bacteroides* spp, і атеросклероз або кардіоваскулярне захворювання, що викликані інфекцією *Helicobacter pylori* або *Chlamydia pneumoniae* Бактеріальні інфекції і протозойні інфекції і захворювання, що викликаються такими інфекціями, можуть бути виликувані або попереджені у тварин і такими захворюваннями є бичаче респіраторне захворювання, що викликане інфекцією *P. haemolytica*, *P. multocida*, *Mycoplasma bovis* або *Bordetella* spp, захворювання на брюшний тиф самиць, що викликане інфекцією *E. coli* або протозойним (наприклад, кокадія, криптоспоридія, та і), мастит молочних залоз, що викликаний інфекцією *Staph. aureus*, *Strep. uberis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Corynebacterium* або *Enterococcus* spp, респіраторне захворювання свиней, що викликане *A. pleuro*, *P. Multocida* або *Mycoplasma* spp, захворювання брюшини свиней, що викликана інфекцією *E. coli*, *Lawsonia intracellularis*, *Salmonella* або *Serpulina hyodysenteriae*, гноіння копит, що викликане інфекцією *Fusobacterium* spp, метрит самиць, що викликане інфекцією *E. coli*, волосяні нарости, що викликані інфекцією *Fusobacte-*

pium necrophorum або *Bacteroides nodosus*, почервоніння очей, що викликане інфекцією *Moraxella bovis*, передчасні пологи, що викликані протозойними (наприклад, неоспоріум), інфекції сечовивідних шляхів у собак і котів, що викликані інфекцією *E. coli*, інфікування шкіри і м'яких тканин у собак і котів, що викликане інфекцією *Staph. epidermidis*, *Staph. Vitreum*, *coagulase neg. Staphylococcus* або *P. multocida* і інфекції зубів і ротової порожнини у собак і котів, що викликані інфекцією *Alcaligenes* spp, *Bacteroides* spp, *Clostridium* spp, *Enterobacter* spp, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas* або *Prevotella* Інші бактеріальні інфекції і протозойні інфекції і захворювання, що викликаються такими інфекціями, можуть виликуватися або попереджатися згідно із способом представленого винаходу відповідно до описаного J. P. Sanford et al, "The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy", 26th Edition, (Antimicrobial Therapy, Inc, 1996)

Сполуки представленого винаходу можуть бути активні проти бактерій і протозойних і пов'язаних з ними станів, що описані вище, або специфічних штамів бактерій і протозойних, що описані вище

Під терміном "галоген", що використовується тут, якщо не вказано інше, слід розуміти фтор, хлор, бром або йод Переважно галогеном є фтор, хлор і бром

Під терміном "алкіл", що використовується тут, якщо не вказано інше, слід розуміти насичені моновалентні вуглеводневі радикали, які мають лінійний, розгалужений або циклічний ланцюг Зрозуміло, що у випадку циклічних замісників, згадана алкільна група, має, принаймні, три атоми вуглецю

Під терміном "арил", що використовується тут, якщо не вказано інше, слід розуміти органічний радикал похідне від ароматичних вуглеводнів у якому відсутній один водень, такий як, феніл або нафтил

Під терміном "4-10 членний гетероцикл", що використовується тут, якщо не вказано інше, слід розуміти ароматичну або неароматичну гетероциклічні групи, що містить один або більшу кількість гетероатомів, що вибирають з групи, що містить O, S і N, в якій кожна гетероциклічна група містить 4-10 атомів в цій циклічній системі Під неароматичними гетероциклічними групами розуміють групи, що містять тільки 4 атоми в кільці, але ароматичні гетероциклічні групи повинні містити, принаймні, 5 атомів в кільці Під гетероциклічними групами розуміють бензоконденсовані циклічні системи і циклічні системи заміщені одним або більшою кількістю оксозамісників Наприклад, 4 членною гетероциклічною групою є азетидиніл (похідне азетидину) Наприклад, 5 членною гетероциклічною групою є тiazоліл і, наприклад, 10 членною гетероциклічною групою є хіноліл Прикладами неароматичних гетероциклічних груп є -піролідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, піперидин, морфолін, тіоморфолін, тіоксаніл, піперазиніл, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, гомопіперидиніл, оксепаніл, тіепаніл, оксазепаніл, діазепаніл, тiazепаніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, 2-піролініл, 3-піролініл, індо-

лініл, 2Н-піраніл, 4Н-піраніл, діоксаніл, 1,3-діоксоланіл, піразолініл, дітіаніл, дітіоланіл, дигідро-піраніл, дигідротієніл, дигідрофураніл, піразолідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, 3-азабіцикло[3 1 0]гексаніл, 3-азабіцикло[4 1 0]гептаніл, 3Н-індоліл і хінолізиніл. Прикладами ароматичних гетероциклічних груп є піридиніл, імідазоліл, піримідиніл, піразоліл, тiazоліл, піразиніл, тетразоліл, фурил, тієніл, ізоксазоліл, тiazоліл, оксазоліл, ізотiazоліл, піроліл, хінолініл, ізохінолініл, індоліл, бензімідазоліл, бензофураніл, цинолініл, індазоліл, індолізиніл, фталазиніл, піридазиніл, тiazиніл, ізоіндоліл, птеридиніл, пуриніл, оксадіазоліл, тiadіазоліл, фуразаніл, бензофуразаніл, бензотіофеніл, бензотiazоліл, бензоксазоліл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтридиніл і фуропіридиніл. Перелічені вище групи, як похідні сполук перелічених вище, можуть при можливості бути приєднані через атом С або атом N. Наприклад, група, що є похідною від піролу може бути пірол-1-іл (N-приєднаною) або пірол-3-іл (C-приєднаною).

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

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

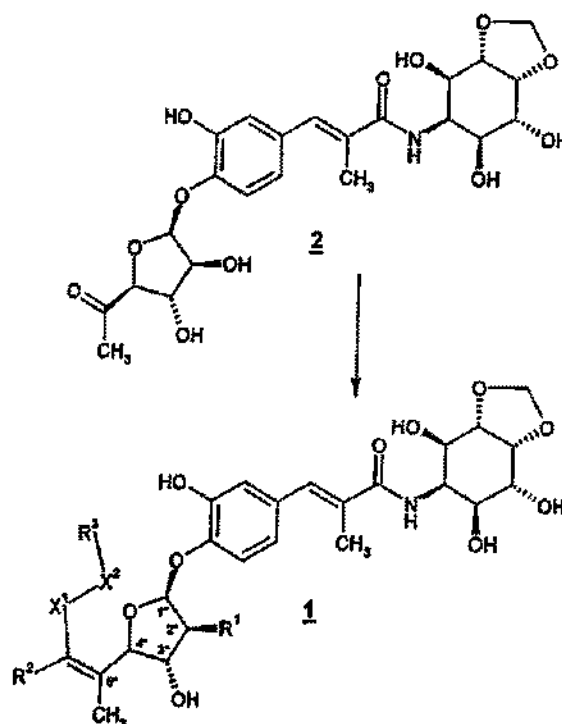
Сполуки представленого винаходу мають асиметричний центр і існують в різноманітних енантіомерних і діастеріомерних формах. Цей винахід стосується використання всіх оптичних ізомерів і стеріоізомерів сполук представленого винаходу і їх сумішей, а також всіх фармацевтичних композицій і способів лікування, що їх містять або в яких вони використовуються. У цьому відношенні, ви-

нахід включає обидві E і Z конфігурації $-CX^1R^2$ замісника. Сполуки формули 1 можуть також існувати у вигляді таутомерів. Цей винахід стосується використання всіх таких таутомерів і їх сумішей.

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

Детальний опис винаходу Одержання сполук представленого винаходу показано на наступній Схемі.

Схема



Сполуки представленого винаходу досить легко одержуються. З посиланням на Схему показано вище, вихідною сполукою формули 2 є пігроміцин, який може бути одержаний згідно з методиками відомими спеціалістам в цій галузі, таких як ферментування *Streptomyces hygroscopicus* NRRL 2388. Метилкетон в положенні 4" фуранози молекули пігроміцину А може знаходитись в S конфігурації (пігроміцин А) або R конфігурації (епі-пігроміцин). Коли в якості моделі ферментування і виділення пігроміцину А використовують опубліковані матеріали (патент США 3100176, Antibiotic Chemotherapy (1953) 3:1268-1278, 1279-1282), пігроміцин є приблизно 3:1 сумішшю пігроміцину А (4"-S) епімер, з бета-орієнтованим метилкетонем фуранозного цукру, як показано, і епі-пігроміцину. З літератури відомо (Journal of Antibiotics 33(7), 695-704, 1980), що чистий пігроміцин А перетворюється в епі-пігроміцин в лужному середовищі. Обережним контролюванням pH нижче 6,9 протягом ферментування, і контролюванням дії pH, температури і розчинника протягом процесу очистки, кінцевий виділений продукт може мати співвідношення пігроміцин А епі-пігроміцин, принаймні, 14:1.

Використовуючи ці матеріали, по суті, використовуючи такі зразки для подальших синтетичних модифікацій, можуть бути одержані окремі похідні 4''-(S) гігromіцину

Гігromіцин А збагачений на 4''-(S) епімер одержується ферментуванням *Streptomyces hygroscopicus* NRRL 2388, або його мутантів, в середовищі з контролюємим рН, принаймні, нижче ніж 6,9, переважно від 6,2 до 6,7, протягом процесу Середовище містить асимільюємі джерела вуглецю, азоту і слідових елементів, що відомі спеціалістам в цій галузі Температура проведення процесу знаходиться в межах приблизно 25-35°C, переважно приблизно 29°C Ферментування контролюють, наприклад за допомогою рідкісної хроматографії високого тиску Інкубування проводять до одержання максимуму виходу продукту, зазвичай протягом часу від приблизно 3 до 10 днів, переважно протягом 4-6 днів

Утворення епі-гігromіцину зменшується на стадії очищення на якій використовують водний буфер (скоріше ніж незабуферену воду) і підтримують рН активних потоків в межах 6,0 Утворення епі-гігromіцину також зменшується при зменшенні часу перебування матеріалу в середовищі з високою температурою Таким чином, де існує необхідність у відновленні концентрації розчинника, його, переважно, розводять активними потоками з водним буфером і ухиляються від використання на роторному випаровувачі високих температур Також, в якості засобу для уникнення високих температур при концентруванні активного розчину перед стадією його кінцевої очистки може використовуватись колонка з каніфоллю для відновлення об'єму розчину, що повинен кипіти Кінцевою стадією очистки в процесі є концентрування активного залишку до твердої речовини використовуючи вакуум і баню з температурою приблизно 35-50°C Час перебування розчину в умовах з високою температурою може бути зменшений шляхом його постійного кипіння

Сполуки формули 1, де R² є такою як зазначено вище, X¹ є CH₂, X² є O і R³ є H може бути одержана з відповідних α,β-ненасичених етерних проміжних сполук похідних олефінування Вптіга, Хорнера-Еммонса або Петерсона C-5'' кетону гігromіцину А Наприклад, (карбетоксиметил)трифенілфосфоран або (карбетоксиметил)трифенілфосфоран можуть взаємодіяти з гігromіцином А з утворенням ненасиченого етилового етеру У цьому відношенні гідрокси групи гігromіцину А можуть бути прийнятно захищені, наприклад, перетворенням їх у силільні етери використовуючи прийнятний реагент, такий як триетилсилілхлорид (ТЕСХ), триметилсилілхлорид (ТМСХ) або трет-бутилдиметилсилілхлорид (ТБДМСХ) і аминвмісну основу, таку як імідазол або піридин Ці сполуки можуть бути відновлені, наприклад, використовуючи дізобутилалюмінійгидрид, і зняття захисту з гідроксильних груп може бути здійснено використовуючи кислоту, таку як оцтова кислота або фторид іон, такий як ТВАФ

Сполука формули 1, де R¹ є H і R² є такою як зазначено вище, X¹ є CH₂, X² є O і R³ є H може бути одержана з відповідних α,β-ненасичених етерних проміжних сполук похідних олефінування

Вптіга, Хорнера-Еммонса або Петерсона C-5'' кетону 2''-деоксиента захищеного гігromіцину А У цьому процесі гігromіцин А одержують шляхом захисту всіх гідроксильних груп гігromіцину А, за винятком гідрокси групи біля 2'' атому вуглецю (2''), перетворюючи їх у силільні етери використовуючи прийнятний реагент, такий як триетилсилілхлорид (ТЕСХ), триметилсилілхлорид (ТМСХ) або трет-бутилдиметилсилілхлорид (ТБДМСХ) Переважно процес проводять в присутності 10 ек ТБДМСХ і імідазолу в N,N-диметилформамід (ДМФА) при температурі 25-40°C протягом 12-36 годин 2''-Дексипента захищений гігromіцин А одержують шляхом видалення гідрокси групи використовуючи метод Barton et al, J Chem Soc Perkin Trans 1975, 1574 Переважно, в цьому випадку, використовують метод Genu-Dellac et al, Carbohydrate Res 1991, 216, 249 Згадані вище α,β-ненасичені етери можуть бути одержані шляхом олефінування Вптіга, Хорнера-Еммонса або Петерсона C-5'' кетону 2''-деоксиента захищеного гігromіцину А Наприклад,

(карбетоксиметил)трифенілфосфоран або (карбетоксиметил)трифенілфосфоран можуть бути піддані реакції з гігromіцином А з утворенням ненасиченого етилового етеру Ця сполука може бути відновлена, наприклад, за допомогою дізобутилалюмінійгидриду, і зняття захисту з гідроксильних груп може бути здійснено використовуючи кислоту, таку як оцтова кислота або фторид іон, такий як ТВАФ

Сполука формули 1, де R¹ і R² є такими як зазначено вище, X¹ є CH₂, X² є O і R³ є -C(O)(CR⁶R⁷)(C₆-C₁₀ арилом), де R⁶, R⁷ і "t" є такими як зазначено вище, може бути одержана шляхом ацилювання захищеного алільним спиртом гігromіцину, що описаний вище, наприклад, шляхом обробки згаданого спирту X-C(O)(CR⁶R⁷)(C₆-C₁₀ арилом), де X є групою, що відходить, такою як Cl, Br або N-гідроксисукцинімід (NHC) естер, в присутності основи, такої як гидрид натрію, триетиламіну або трет-бутоксид кацію Захисні групи можуть бути видалені як описано вище

Сполука формули 1, де R¹ і R² є такими як зазначено вище, X¹ є CH₂, X² є O або S, "t" є O і R³ є -(CR⁶R⁷)(C₆-C₁₀ арилом), де R⁶, R⁷ і T є такими як зазначено вище, може бути одержана шляхом алкілювання захищеного алільним спиртом гігromіцину, що описаний вище, наприклад, шляхом обробки згаданого спирту X-(CR⁶R⁷)(C₆-C₁₀ арилом), де X є групою, що відходить, такою як Cl, Br або мезилат, в присутності основи, такої як гидрид натрію, триетиламіну або трет-бутоксид кацію Захисні групи можуть бути видалені як описано вище

Сполука формули 1, де R¹ і R² є такими як зазначено вище, X¹ є CH₂, X² є O або S, "t" є O і R³ є -(CR⁶R⁷)(C₆-C₁₀ арилом), де R⁶ і R⁷ є такими як зазначено вище, може бути одержана за допомогою реакції Міцунобу Захищений алільним спиртом гігromіцин, що одержаний як описано вище, вводять в реакцію Міцунобу з HO-(CR⁶R⁷)(C₆-C₁₀ арилом) або HS-(CR⁶R⁷)(C₆-C₁₀ арилом), в присутності трифенілфосфіну і діетилазодикабоксилату, як описано D L Hughes, Org Reactions (1992) 42 335 З одержаного етеру або тіоетеру може бути знятий захист як описано вище, або у випадку тіоетеру шляхом окислення, наприклад, використовуючи т-

CPBA, і потім зняттям захисту як описано вище

Сполука формули 1, де R^1 і R^2 є такими як зазначено вище, X^1 є CH_2 , X^2 є O і R^3 є $-C(O)R^6(CR^6R^7)_n(C_6-C_{10}$ арилом), де R^6 , R^7 і "n" є такими як зазначено вище, може бути одержана за допомогою реакції захищеного алільного спиртом піроміцину, одержаного як описано вище, з ізоціанатом $OCNR^6(CR^6R^7)_n(C_6-C_{10}$ арил), в толуолі при температурі від $40^\circ C$ до $110^\circ C$, переважно при $50-80^\circ C$. Крім того, для протікання реакції можуть бути корисні диметиламінопіридин і триетиламін. Захисні групи можуть бути видалені як описано вище.

Сполука формули 1, де R^1 і R^2 є такими як зазначено вище, X^1 є CH_2 , X^2 є N і R^3 є такою як зазначено вище, при умові, що азот не є суміжним з карбонільною групою, може бути одержана відновним амінуванням захищеного альдеїду піроміцину, одержаного окисленням алільного спирту, що описаний вище. (1) алільний спирт може бути окислений, наприклад, використовуючи умови реакції Свема, як описано T. Tidwell, Org. Reactions (1990) 39 297, (2) і об'єднання з $HN(R^6)-R^3$ в інертному розчиннику і подальшою (3) обробкою відновлюючим агентом, таким як $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$ (Ac є ацетилем) або $NaCNBH_3$. R^6 може бути введена, як частина $HN(R^6)-R^3$ на стадії (2) або введена після стадії (3), де використовувалась H_2NR^3 , шляхом алкилювання, наприклад, використовуючи основу, таку як гідрид натрію або трет-бутоксид калію і алкилюючий агент, такий як R^6-X , де X є Br, Cl або метансульфонатом.

Сполука формули 1, де R^1 і R^2 є такими як зазначено вище, X^1 є NR^6 , S або $S(O)_n$, X^2 є C або NR^6 і R^3 є $-(CR^6R^7)_n(C_6-C_{10}$ арилом), де R^6 , R^7 і "n" є такими як зазначено вище, може бути одержана за допомогою олефінування Петерсона, як описан D. Ager, Org. Reactions (1990), 38, 1. Наприклад, захищений кетон піроміцину, одержаний реакцією прийнятного реагенту, такого як триетилсилілхлорид (TECX), триметилсилілхлорид (TMCX) або трет-бутилдиметилсилілхлорид (ТБДМСХ) і імідазол або піридин з піроміцином А, може бути підданий реакції з $TMC-CH(R^2)-X^1-X^2-R^3$ в присутності сильної основи, наприклад діізопропіламіді літію або бутілу літію. Коли проміжний β -гідроксисипан є стабільним, олефін може бути отриманий в наступній реакції з сильною основою, наприклад, підридом натрію або калію. Захисні групи можуть бути видалені як описано вище. $TMC-CH(R^2)-X^1-X^2-R^3$, де X^1 є S або $S(O)_n$, можуть бути одержані з триметилсилілметансульфідом, наприклад, реакцією прийнятного, електрофілу в присутності аміну, такого триетиламіну або піридину. Тіол може бути окислений m-CPBA до сульфону $TMC-CH(R^2)-X^1-X^2-R^3$, де X^1 є $S(O)_n$ і X^2 є NR^6 , можуть бути одержані з триметилсилілметансульфонілхлоридом і прийнятного аміну, $HN(R^6)-(CR^6R^7)_n(C_6-C_{10}$ арил).

Сполука формули 1, де R^1 і R^2 є такими як зазначено вище, X^1 є C і де X^2 є N і X^2 і R^3 узяті разом, як писано вище, може бути одержана реакцією HNR^6R^3 з захищеним алілмезилатом піроміцином в присутності аміну, в якості основи, такої як триетиламін або піридин. Захищений алілмезилатом піроміцин може бути одержаний реакцією захищеного аліловим спиртом піроміцину, що опи-

саний вище, з метансульфонілхлоридом в присутності аміну, в якості основи, такого як триетиламін або піридин.

Сполуки представленого винаходу мають асиметричний центр. Сполуки, що мають один або декілька центрів будуть існувати у вигляді діастереомерних сумішей, які можуть бути розділені на їх індивідуальні діастереомери виходячи з фізико-хімічних відмінностей за методами, що добре відомі спеціалістам в цій галузі, наприклад, хроматографічне або фракційною кристалізацією. Всі такі ізомери, включаючи діастереомерні суміші, є частиною винаходу.

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

Сполуки представленого винаходу кислоти природи здатні утворювати основні солі з різноманітними фармацевтично прийнятними катіонами. Прикладами таких солей є солі лужних і лужноземельних металів і особливо, натрієві і калієві солі. Такі солі можуть бути одержані за відповідними методиками. В якості реагентів при одержанні фармацевтично прийнятних основних солей цього винаходу, використовують хімічні основи, що утворюють нетоксичні основні солі з сполуками представленого винаходу, що мають кислоту природу. Такими нетоксичними основними солями є наступні фармацевтично прийнятні катіони, такі як натрій, калій, кальцій і магній та ін. Ці солі можуть утворюватись під час взаємодії відповідної кислотної сполуки з водним розчином, що містить бажаний фармацевтично прийнятний катіон і подальшим випарюванням одержаного розчину до суха, переважно, під вакуумом. Альтернативно, вони можуть також бути одержані змішуванням нижчої спиртового розчину, кислотної сполуки і бажаного алкогляту лужного металу і подальшим упарюванням одержаного розчину до суха за умов, що приведені вище. В будь-якому випадку, переважно використовувати стехіометричні кількості реагенту для гарантування повного закінчення реакції і одержання максимального виходу бажаного кінцевого продукту.

Антибактеріальна активність сполук представ-

леного винаходу проти бактеріальних патогенів демонструється здатністю сполук інгібувати ріст згаданих штамів патогенів

Дослідження

У Дослідженні, що описується нижче, використовували стандартну методологію і критерії інтерпретації, що розроблені для забезпечення безпосередніх хімічних модифікацій, що можуть вести до одержання сполук з антибактеріальною активністю проти чутливих і стійких до лікарських препаратів організмів, що включають, але не обмежуються, бета-лактама, макролід і ванкомицин стійкі. У Дослідженні I, в перелік бактеріальних штамів були включені різноманітні цільові патогенні види, включаючи бактерії стійкі до антибіотиків. Використання цього переліку дає можливість визначити зв'язок між хімічною структурою і активністю виходячи з ефективності і спектру активності. Дослідження проводили в мікротитрованих лотках і інтерпретували згідно Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests - Sixth Edition Approved Standard, що опубліковано в The National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) основні принципи, для того щоб порівняти штами використовувалась мінімальна концентрація інгібуювання (MKI). Сполуки спочатку розчиняли в диметилсульфоксиді (ДМСО) як готові розчини

Активність сполук представленого винаходу також може бути досліджена згідно з методикою реплікатора Стірза, яка є стандартним методом бактеріального дослідження *in vitro*, що описано Steers et al, Antibiotics and Chemotherapy 1959, 9, 307

Активність *in vivo* сполук представленого винаходу може бути визначена в дослідженнях по звичайному захисту тварин, що добре відомі спеціалістам в цій, що зазвичай проводять на гризунах

Згідно з однією з моделей *in vivo*, ефективність сполук проти гострої бактеріальної інфекції оцінювали на мишах, що слугували в якості моделей. Наприклад, одну таку *in vivo* систему одержували наступним чином. Мишу (CF1 мишей обох статей, 18-20г) розподіляли по клітках по мірі їх прибуття і залишали для акліматизації на 1-2 дні перед їх використанням у дослідженні. Гостру інфекцію одержували шляхом внутрішньочеревинного введення бактерій (*Staphylococcus aureus*, штам 01A1095), що суспендовані в 5% стерильному свинячому шпунковому муцині. Розчин для ін'єкції одержували наступним чином: вирощували культуру протягом ночі при 37°C на кров'яному агарі, збирали одержану верхню культуру за допомогою стерильного інфузійного бульйону серцевини мозку і доводили цю суспензію до помутніння при розведенні 1:10 до 5% стерильним свинячим шпунковим муцином, що давала 100% смертність

Мишам (10 в кожній групі) робили підшкірне щеплення лікарського препарату через 0,5 годин і 4 години після інфікування. Кожне дослідження включало контрольні групи, ті що не піддавались лікуванню (інфіковані, але такі що не лікувались) і позитивні (ванкомицин або міноциклін, та ін.). Відсоток мишей, що вижили реєстрували через 4 дні, пробіт методом визначали P₅₀ (розраховували

мг/кг/дозу, що захищає 50% інфікованих тварин)

Сполуки представленого винаходу та їх фармацевтичне прийнятні солі (надалі «активні сполуки»), можуть бути призначені будь-яким шляхом - оральним, парентеральним, місцево або ректальним при лікуванні або попередженні бактеріальних або протозойних інфекцій. Загалом, ці сполуки найбільш бажано призначати у дозах в інтервалі від приблизно 0,2мг на кг ваги тіла на день (мг/кг/день) до приблизно 200мг/кг/день, в одиничній або розподіленій дозах (тобто від 1 до 4 доз на день), хоча зміни обов'язково будуть траплятися в залежності від виду, ваги та стану суб'єкту, якого лікують, та вибраного конкретного шляху призначення. Однак, найбільш бажано використовувати рівень доз, що лежить в інтервалі від приблизно 3мг/кг/день до приблизно 60мг/кг/день. Зміни, між тим, можуть траплятися в залежності від виду тварини, риби або птиці, яку лікують та її індивідуальної реакції на згаданий медикамент, а також від типу вибраної фармацевтичної композиції і періоду часу та інтервалу, в яких дане призначення проводять. В деяких випадках рівні доз, нижчі найнижчої межі вищезгаданого інтервалу, можуть бути більш ніж адекватними, в той час, як в інших випадках можуть бути застосовані ще вищі дози, без викликання будь-якого шкідливого побічного ефекту, при умові, що такі вищі дози спочатку розподілені на декілька малих доз для призначення протягом дня

Активні сполуки можуть бути призначені самостійно або в комбінації з фармацевтичне прийнятними носіями або розріджувачами будь-яким з зазначених шляхів, і такі призначення можуть бути проведені в одноразовій або багаторазовій дозах. Більш конкретно, активні сполуки можуть бути призначені у великій кількості різних дозованих форм, тобто вони можуть бути скомбіновані з різними фармацевтично прийнятними носіями у формі таблеток, капсул, пігулок, пастилок, твердих п'юдяників, порошків, спреїв, кремів, бальзамів, супозиторіїв, желе, гелів, паст, лосьйонів, мазей, водних суспензій, розчинів для ін'єкцій, еліксирів, сиропів і т.д. Такі носії включають тверді розріджувачі або наповнювачі, стерильне водне середовище та різні нетоксичні органічні розчинники і т.д. Більш того, оральні фармацевтичні композиції можуть бути прийнятно підсопіджені і/або ароматизовані. Загалом активні сполуки даного винаходу присутні в таких дозованих формах з рівнями концентрації, що лежать в межах від приблизно 5,0 ваг % до 70 ваг %

Для орального призначення, таблетки, що містять різноманітні експієнти, такі як мікрокристалічна целюлоза, цитрат натрію, карбонат кальцію, гідрофосфат кальцію та гліцин можуть бути використані разом з різноманітними дезінтегрантами, такими як крохмаль (переважно кукурудзяний, картопляний або тапіоковий крохмаль), алгінова кислота та певні комплекси силікатів, разом зі зв'язуючими гранулятами, такими як полівінілпіролідон, цукроза, желатин та акація. Додатково змащуючі агенти, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію та тальк, є часто дуже корисними для цілей таблетування. Тверді композиції подібного типу можуть також бути застосовані як напов-

новач в желатинових капсулах, переважні матеріали, у цьому зв'язку, також включають лактозу або молочний цукор, а також поліетиленгліколи з великою молекулярною вагою. Коли для орального призначення бажані водні суспензії або еліксири, активна сполука може бути скомбінована з різноманітними підсоподжувачами або ароматизуючими агентами, забарвлюючими речовинами або барвниками і, якщо це бажано, емульсифікуючими або суспендуючими агентами, а також з разом з такими розбавниками, як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин та різні подібні їх комбінації.

Для парентерального призначення можуть бути застосовані розчини активної сполуки даного винаходу або в кунжутному чи арахісовому маслі, або у водному етанолі, або пропіленгліколі. Також корисне використання похідного циклодекстрину, такого як натрієвої солі сульфобутилового етеру β -циклодекстрину (дивіться патент Сполучених Штатів 5134127). Водні розчини повинні бути придатне забуферені, якщо це необхідно, і рідкий розріджувач спочатку робиться ізотонічним. Такі водні розчини придатні для призначення у вигляді внутрішньовенних ін'єкцій. Масляні розчини придатні для призначення у вигляді внутрішньосуглобових, внутрішньом'язових та підшкірних ін'єкцій. Одержання всіх цих розчинів в стерильних умовах виконується за стандартними фармацевтичними методиками, що добре відомі фахівцям в даній галузі.

Крім того, також можливо призначати активні сполуки представленого винаходу місцеве при лікуванні запальних захворювань шкіри, і це може бути зроблено шляхом застосування кремів, желе, гелів, паст, пластирів, мазей і т.д., у відповідності зі стандартною фармацевтичною практикою.

Для призначення тваринам іншим ніж людина, таким як, велика рогата худоба або свійським тваринам, активні сполуки можна вводити в їжу тварин або орально у вигляді рідких композицій для вливання.

Активні сполуки можуть також призначатись у формі ліпосомної кормової системи, таких як, маленькі моношарові пухирці, великі моношарові пухирці і багатошарові пухирці. Ліпосоми можуть бути одержані з різноманітних фосфоліпідів, таких як, холестерол, стеариламін або фосфатидилхоліни.

Активні сполуки можуть також бути зв'язані з розчинними полімерами, що використовуються в якості носія лікарського засобу. Таким полімером може бути полівінілпіролідін, співполімер пірану, полігидроксипропілметакриламідфеніл, полігидроксисетиласпартамідфенол або поліетиленоксид-полілізін заміщений залишком палмітолу. Крім того, активна сполука може бути об'єднана з біодеградуєчими полімерами, що використовуються для контролювання вивільнення лікарського засобу, наприклад, полімолочною кислотою, полігліколевою кислотою, співполімером полімолочної і полігліколевої кислоти, полі- ϵ -карболоктоном, полігидроксипропірною кислотою, поліортоетерами, поліацетатами, полігидропіранами, поліціаноакрилатами і гідрогелями поперечно-зшитих або амфіпатичних блок співполімерів.

Представлений винахід в подальшому описується і розкривається в приготуваннях і прикладах,

що приведені нижче. В приготуваннях і прикладах, "кт" означає кімнату температуру або температуру оточуючого середовища, яка знаходиться в межах приблизно 20-25°C.

Приготування 1

Використовували п'ять (5) мл замороженого зразку (зберігали при -80°C в 20% гліцеролі/80% середовище для прививання) культури *Streptomyces hygroscopicus* NRRL 2388 для введення до 1л середовища для продукування пігменту (Corn Products Corp. церелопа 13г/л, крохмаль Хубінгера 7г/л, вимочена кукурудза Роквет 3г/л, амін Sheffield Brand Products NZ YTT 7г/л, $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ Бейкера 0,002г/л, KH_2PO_4 0,7г/л, $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 1,3г/л, сульфат амонію 0,7г/л, піногасник Dow Chemical P2000 1 крапля/колбу, соєве масло Колфакс 2 краплі/колбу, рН до 7,0 перед автоклавуванням) в 2,8 л колбі Фембаха. Культуру вирощували протягом 3 днів при 29°C і перемішували 200об/хв 2-дюймовою лопатевою мішалкою. Цю вирощену культуру використовували для введення в 8л стерильного середовища для ферментації пігменту (карбонат кальцію Албалос 1г/л, амін Sheffield Brand Products NZ YTT 5г/л, крохмаль Хубінгера 20г/л, порошок Archer Daniels Midland Nutrisoy 10г/л, піногасник Dow Chemical P2000 1мл/л, $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ Бейкера 0,002г/л, соєва олія Колфакс 2мл/л, церелопа 10г/л, NaCl 5г/л, рН до 7,0 перед автоклавуванням) в 14 літровому реакторі для ферментування (New Brunswick Microferm, New Brunswick, New Jersey) спорядженого двома 4,75-дюймовими мішалками Руштона, на відстані 3,75 дюймів одна від одної. Бульйон інкубували при 29°C з швидкістю вентилявання 8л/хв і перемішували 800об/хв. Для зменшення утворення епі-пігменту, рН підтримували в межах 6,5-6,9 протягом 126 годин, потім 6,2-6,6 за допомогою H_2SO_4 (15%) надалі. Ферментування закінчували через 143. В цей час, співвідношення пігменту А до епі-пігменту становило 31:1.

Шість літрів бульйону з вищеописаного ферментування центрифугували при 8000об/хв протягом приблизно 15 хвилин. Після центрифугування, осад відкидали і надосадкову рідину (рН 6,4, досліджували за допомогою ВЕРХ, встановлюючи, що вона містить приблизно 4,12г пігменту А) завантажували до колонки, що містить 500г смоли XAD-16 (Rohm і Haas (Philadelphia, Pennsylvania)). Смола попередньо капілювали двома об'ємами 25мМ підрофосфатом натрію, рН 6,0 ("буфер"). Після додавання, колонку промивали 2 об'ємами буферу і 2 об'ємами 80/20 буфер/метанол і елюювали 5 об'ємами 50/50 буфер/метанол. Фракції досліджували ВЕРХ і фракції, що містять велику кількість (2,730г пігменту А) об'єднували.

Частину цього XAD-16 елюату (приблизно 800мг пігменту А) розводили до 10% метанолом шляхом додавання 1,8 літрів буферу і завантажували до 100мл CG-161 колонки (TosoHaas (Montgomeryville, Pennsylvania)), яку еквилювали 4 об'ємами 90/10 буфер/метанол. Продукт елюювали 6 об'ємами 50/50 буфер/метанол. Фракції досліджували за допомогою ВЕРХ і активні фракції об'єднували. Об'єднані фракції випарювали до суха і встановлювали, що суха речовина має приблизно 65% чистоту. Маленьку частину цієї твер-

дої речовини використовували для дослідження

Приблизно 500мг твердої речовини змішували з 500 мл води і 500 мл етилацетату перемішували протягом 20 хвилин. Два шари розділяли і частину водного шару сушили до одержання твердої речовини, яку досліджували встановлюючи, що вона має 52% чистоту.

Обидві тверді речовини (#34945-280-1 і 281-1) досліджували за допомогою ЯМР і ТШХ і встановлювали наявність гігromіцину А. Крім того, ЯМР показав співвідношення гігromіцин А/епі-гігromіцин, приблизно 15:1.

Приготування 2

Використовували п'ять (5) мл замороженого зразку (зберігали при -80°C в 20% гліцерол/80% середовище для прививання) культури *Streptomyces hygroscopicus* NRRL 2388 для введення до 1л середовища для продукування гігromіцину (CPC International Inc. церелоза 13г/л, крохмаль Хубінгер 7г/л, вимочена кукурудза Роквет 3г/л, амін NZ YTT 7г/л, $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ Бейкер 0,002г/л, KH_2PO_4 0,7г/л, $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 1,3г/л, сульфат амонію 0,7г/л, піногасник Dow Chemical P2000 1 крапля/колбу, соєве масло Колфакс 2 краплі/колбу, рН до 7,0 перед автоклавуванням) в 2,8л колбі Фембаха. Культуру вирощували протягом 2-3 днів при 29°C і перемішували 200об/хв 2-дюймовою лопатевою мішалкою. До 250 галонного сталюого реактору для ферментування завантажували 380-400 галонів середовища для ферментації гігromіцину (карбонат кальцію Mineral Technologies 1г/л, амін Sheffield Brand Products NZ YTT 5г/л, крохмаль Хубінгер 20г/л, соєвий порошок Archer Daniels Midland Co., 10г/л, піногасник Dow Chemical P2000 1мл/л, $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ Бейкер 0,002г/л, соєва олія Colfax, Inc., 2мл/л, церелоза, -CPC International Inc., 10г/л, Cargill Inc., NaCl 5г/л). Середовище стерилізували при 20 псі протягом 60 хвилин в ферментаторі. В подальшому середовище охолоджували використовуючи охолоджуючу обмотку ферментатору, рН підтримували в межах 6,5-6,7. Ферментатор налягдували таким чином, щоб потік повітря становив 20 стандартних кубічних футів на хвилину, температура становила 28°C , вихідний тиск становив 5 псі, і рН підтримували в межах 6,5-6,7 за допомогою 25% гідроксиду натрію і 98% сірчаної кислоти. Швидкість перемішування в двох ферментаторах коливалася, так щоб підтримувати рівень розчиненого кисню більше ніж 20% рівню насичення, що вимірюють в бульйоні безпосередньо перед введенням. При встановленні умов контролю ферментатору, п'ять колб для інокуляції Фембаха об'єднували в стерильних умовах в 8 л аспираторній колбі. Цей матеріал для інокуляції потім використовували для інокуляції одного, номінального, п'ятисот галонного ферментатору, як описано вище. Цю процедуру повторювали використовуючи 4 літрові зразки, так що один ферментатор одержував чотирьох літрове доповнення і один ферментатор одержував п'яти літрове доповнення. Кожне ферментування продовжували приблизно 114 годин, після чого ферментування завершували. рН Бульйону підтримували в межах 6,3 використовуючи 98% сірчану кислоту і переносили з ферментаторів для відокремлення.

Розчини ферментаторів, що описані вище

(рН=6,3, співвідношення гігromіцину А до епі-гігromіцину становили приблизно 51:1), фільтрували крізь керамічну систему для фільтрування Фільтрат (1450гА, 506 галонів) завантажували до колонки що містить 70-галонів смоли XAD-16. Цю колонку вирівнювали 4 об'ємами розчину буферу фосфату натрію рН 6,0 ("буфер"). Після завантаження, колонку промивали 2 об'ємами буфер і 2 об'ємами 80/20 буфер/метанол. Активну сполуку надалі елюювали з колонки 10 фракціями (приблизно 50 галонів кожна) розчином 50/50 буфер/метанол. Активні фракції (приблизно 1240гА) об'єднували і розводили до кінцевої концентрації метанолу 10% додаючи 1200 галонів буферу. Використання розведення (краще, ніж випарювання на ротаторному випаровувачі) для зменшення концентрації метанолу дозволяє використовувати нижчу температуру, що приводить до зменшення кількості епі-гігromіцину, вміст якого збільшується при підвищенні температури. Поповню розчину завантажували до 40 літрової колонки CG-161 (що була попередньо зрівноважена 4 об'ємами розчину 90/10 буфер/метанол). Після завантаження, колонку промивали 4 об'ємами 80/20 буфер/метанол і елюювали 5,5 об'ємами 50/50 буфер/метанол. Після регенерації і повторного зрівноваження колонки, в колонку завантажували другу частину і елюювали як описано вище. Об'єднані фракції з обох промивань (120 літрів, приблизно 1051гА) розводили до концентрації метанолу 10%, додаючи буфер. Цей розчин знову завантажували до регенованої і зрівноваженої колонки з смолою CG-161. Як тільки активна сполука абсорбувалася на колонці її елюювали 4 об'ємами метанолу. Ця стадія корисна як для зменшення кількості солі, так і для підвищення концентрації потрібного зразку перед кінцевим випарюванням. Об'єднані фракції з кінцевої колонки CG-161 випарювали до суха одержуючи приблизно 1кгА гігromіцину А. Співвідношення гігromіцину А до епі-гігromіцину в кінцевій твердій речовині становило приблизно 14,5:1.

Приклади експериментальних методик Одержання 5'-алілового спирту

1 Одержання Е-алілового спирту за допомогою реакції Віттіга

Метод А

Розчин гігromіцину А (1 ек) і карбоетоксиметил-трифенілфосфоран (2 ек) в ДМФА (приблизно 0,5М гігromіцину) перемішували при 70°C протягом 5 годин і залишали охолоджуватись до кімнатної температури. Додавали імідазол (12 ек) і трет-бутилдиметилсилілхлорид (12 ек) і реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 15 годин. Реакційну суміш розводили гексанами і діетиловим етером (приблизно 1:1), промивали водою, потім насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту 10% етилацетат в гексанах. Розчин етилового етеру гігromіцину А (1 ек) в метилхлориді (приблизно 0,1М) при -78°C обробляли дізобутилалюмінійгидрид (4 ек). Потім обробляли насиченою сіллю Рошелеса і нагрівали до кімнатної температури, реакційну суміш розводили

метиленхлоридом, промивали насиченим розчином хлориду амонію, потім насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту градієнт від 5% етилацетату в гексанах до 33% етилацетату в гексанах. 2. Одержання Е і Z-аліпового спирту за допомогою реакції Петерсона

Метод Б

Розчин пігromіцину А (1 ек), трет-бутилдиметилсилілхлорид (12 ек) і імідазол (12 ек) в ДМФА (концентрація пігromіцину 0,25М) перемішували при 80°C протягом 20 годин. Після видалення ДМФА при пониженому тиску, одержаний залишок екстрагували діетиловим етером. Об'єднані ефірні екстракти промивали водою, потім насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту 10% етилацетат в гексанах.

Розчин етил(триметилсиліл)ацетату (4 ек) в ТГФ (приблизно 0,4М етил(триметилсиліл)ацетату) при -78°C обробляли дізопропіламідом літєю (3,5 ек). Через 30 хвилин додавали розчин персилільованого пігromіцину А (1 ек) в ТГФ (приблизно 0,5М). Через 15 хвилин реакційну суміш розводили етилацетатом і насиченим розчином хлориду амонію. Органічний шар промивали насиченим розчином хлориду амонію, потім насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Розчин цього неочищеного етилового етеру (1 ек) в метиленхлориді (приблизно 0,1М) при -78°C обробляли дізобутилалюмініїдидом (8 ек). Після обробки насиченою сіллю Рошеллеса і нагрівання до кімнатної температури реакційну суміш розводили метиленхлоридом, промивали насиченим розчином хлориду амонію, потім насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту градієнт від 5% етилацетату в гексанах до 33% етилацетату в гексанах одержуючи суміш Е і Z аліпних спиртів.

Метод В

Розчин пігromіцину А (1 ек), трет-бутилдиметилсилілхлорид (12 ек) і імідазол (12 ек) в ДМФА (концентрація пігromіцину 0,25М) перемішували при 80°C протягом 20 годин. Після видалення ДМФА при пониженому тиску, одержаний залишок екстрагували діетиловим етером. Об'єднані ефірні екстракти промивали водою, потім насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту градієнт від 5% етилацетату в гексанах до 33% етилацетату в гексанах одержуючи суміш Е і Z аліпних спиртів.

Розчин метил 2-(триметилсиліл)пропіонату (5 ек) в ТГФ (приблизно 0,2М метил 2-(триметилсиліл)пропіонату) при -78°C обробляли дізопропіламідом літєю (4 ек). Через 30 хвилин розчин додавали персилільованого пігromіцину (1 ек) в ТГФ (приблизно 0,4М). Через 15 хвилин реакційну суміш розводили етилацетатом і насиченим

розчином хлориду амонію. Органічний шар промивали насиченим розчином хлориду амонію, потім насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Розчин цього неочищеного етилового етеру (1 ек) в метиленхлориді (приблизно 0,1М) при -78°C обробляли дізобутилалюмініїдидом (8 ек). Після обробки насиченою сіллю Рошеллеса і нагрівання до кімнатної температури реакційну суміш розводили метиленхлоридом, промивали насиченим розчином хлориду амонію, потім насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту градієнт від 5% етилацетату в гексанах до 33% етилацетату в гексанах одержуючи суміш Е і Z аліпних спиртів.

Одержання захищеного 5"-алільного похідного
Метод Г (приклади 2-6)

Силільований аліловий спирт пігromіцину А (1 ек) в діоксані (приблизно 0,03М) обробляли прийнятним бензилгалоїдом (5 ек) і трет-бутоксидом калію (2 ек). Після завершення (приблизно 10 хвилин) реакції її розводили етилацетатом і 0,05М рН 7,0 буферним розчином фосфат-гідроксид натрію. Органічний шар промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Неочищені продукти очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту градієнт від 5% етилацетату в гексанах до 33% етилацетату в гексанах.

З персилільованих аліпних етерів знімали захист і очищали, як описано в Методі Ж.

Метод Д (приклади 7-11)

Силільований аліловий спирт пігromіцину (1 ек) в метиленхлориді (приблизно 0,03М) обробляли прийнятним бензилгалоїдом (4 ек) і триетиламіном (10 ек). Після завершення (приблизно від 30 хвилин до 1 години) реакції її розводили метиленхлоридом і 0,05М рН 7,0 буферним розчином фосфат-гідроксид натрію. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Неочищені продукти очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту градієнт від 5% етилацетату в гексанах до 33% етилацетату в гексанах.

З персилільованих аліпних етерів знімали захист і очищали, як описано в Методі Ж.

Метод Е (приклади 12, 13)

Силільований аліловий спирт пігromіцину (1 ек) в толуолі (приблизно 0,03М) обробляли прийнятним ізоціанатом (5 ек) і триетиламіном (3 ек). Після завершення (приблизно від 30 хвилин до 4 годин) реакції її розводили етилацетатом і 0,05М рН 7,0 буферним розчином фосфат-гідроксид натрію. Органічний шар промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Неочищені продукти очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту градієнт від 5% етилацетату в гексанах до 33% етилацетату в гексанах.

З персилільованих аліпних етерів знімали захист і очищали, як описано в Методі Ж.

Ж

Метод Є (приклади 14-57)

Силілований аліловий спирт гігромацію (1 ек) в толуолі (приблизно 0,03M) обробляли при-інтним фенолом (5 ек), трифенілфосфіном (3-5 ек) і діетилазодикарбоксилатом (3-5 ек). Після завершення (приблизно від 30 хвилин до 2 годин) реакції її розводили етилацетатом і 0,05M рН 7,0 буферним розчином фосфат-гідроксид натрію. Органічний шар промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували.

В тих випадках, коли Методи Б, В або Є використовувались для одержання Е і Z сумішей олефінів алілового спирту, як розділялися за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту градієнт від 5% етилацетат в гексанах до 33% етилацетат в гексанах.

З неочищених (з Методу А) або чистих алільних етерів (з Методів Б або В) знімали захист і очищали, як описано в Методі Ж.

Одержання 5"-алільних похідних Метод Ж

Силільні групи видаляли обробкою розчину 5"-модифікованого гексасилілгігромацію А в ТГФ (приблизно 0,1M) розчином НФ-піридин/піридин/ТГФ протягом від 30 до 45 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розводили етилацетатом, обробляли твердим NaHCO_3 , фільтрували, концентрували і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту градієнт від 5% метанол в метиленхлориді до 33% метанол в метиленхлориді.

Одержання 5"-аліл-2"-деоксиспирту

1 Одержання 2"-деокси-Е-алілового спирту за допомогою реакції Віттига

Метод З

Розчин гігромацію А (1 ек) в диметилформаміді (ДМФА, 0,1M) обробляли імідазолом (10 ек) і трет-бутилдиметилсилілхлоридом (10 ек) при 35°C протягом 14-16 годин. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом (EtOAc). Об'єднані екстракти сушили над MgSO_4 і концентрували. Продукт одержували після хроматографування використовуючи в якості елюенту градієнт від 5% етилацетат в гексанах до 15% етилацетат в гексанах. Розчин сполуки (1 ек) в дихлоретані обробляли фенілтіонохлорформіатом (3 ек), піридином (5 ек) і диметиламінопіридином (0,05 ек) при кімнатній температурі протягом 2-3 днів. Після цього реакційну суміш розводили метиленхлоридом, промивали 0,5 N HCl , насиченим розчином бікарбонату натрію і потім насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічні розчини сушили над MgSO_4 і концентрували. Бажаний 2"-тіонокарбонат одержували після хроматографування, використовуючи в якості елюенту градієнт від 5% етилацетат в гексанах до 10% етилацетат в гексанах. Розчин вищезгаданого 2"-тіонокарбонату (1 ек) в толуолі (0,1M) обробляли α, α' -азобіс(ізобутиронгітрилом) (1 ек) і три-н-бутилопоповодридом (3 ек) при 90°C протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували і хроматографували, використовуючи в якості елюенту градієнт від 5% етилацетат в гексанах до 10% етилацетат в гексанах, одержуючи бажаний 2"-деоксикетон.

Розчин пентасилілзахисного гігромацію А (1

ек) і карбоетоксиметиле трифенілфосфорану (2 ек) в ДМФА (приблизно 0,5M гігромацію) перемішували при 70°C протягом 12 годин і залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Додавали імідазол (1 ек) і трет-бутилдиметилсилілхлорид (1 ек) і реакційну суміш перемішували при 70°C протягом 4 годин. Реакційну суміш розводили гексанами і діетиловим етером (приблизно 1:1), промивали водою, потім насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту градієнт від 5% етилацетат в гексанах до 33% етилацетат в гексанах. Розчин етилового етеру гігромацію А (1 ек) в метиленхлориді (приблизно 0,1M) при -78°C обробляли діізобутилалюмінійгідридом (4 ек). Після обробки насиченою сіллю Рошеллеса і нагрівання до кімнатної температури реакційну суміш розводили метиленхлоридом, промивали насиченим розчином хлориду амонію, потім насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту градієнт від 5% етилацетат в гексанах до 33% етилацетат в гексанах.

2 Одержання 2"-деокси-Е- і Z-алілових спиртів за допомогою реакції Петерсона

Метод І

Розчин гігромацію А (1 ек) в диметилформаміді (ДМФА, 0,1M) обробляли імідазолом (10 ек) і трет-бутилдиметилсилілхлоридом (10 ек) при 35°C протягом 14-16 годин. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом (EtOAc). Об'єднані екстракти сушили над MgSO_4 і концентрували. Продукт одержували після хроматографування використовуючи в якості елюенту градієнт від 5% етилацетат в гексанах до 15% етилацетат в гексанах. Розчин сполуки (1 ек) в дихлоретані обробляли фенілтіонохлорформіатом (3 ек), піридином (5 ек) і диметиламінопіридином (0,05 ек) при кімнатній температурі протягом 2-3 днів. Після цього реакційну суміш розводили метиленхлоридом, промивали 0,5 N HCl , насиченим розчином бікарбонату натрію і потім насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічні розчини сушили над MgSO_4 і концентрували. Бажаний 2"-тіонокарбонат одержували після хроматографування, використовуючи в якості елюенту градієнт від 5% етилацетат в гексанах до 10% етилацетат в гексанах. Розчин вищезгаданого 2"-тіонокарбонату (1 ек) в толуолі (0,1M) обробляли α, α' -азобіс(ізобутиронгітрилом) (1 ек) і три-н-бутилопоповодридом (3 ек) при 90°C протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували і хроматографували, використовуючи в якості елюенту градієнт від 5% етилацетат в гексанах до 10% етилацетат в гексанах, одержуючи бажаний 2"-деоксикетон.

Розчин етил (триметилсиліл)ацетату (4 ек) в ТГФ (приблизно 0,4M в етил (триметилсиліл)ацетаті) при -78°C обробляли діізопропіламідом лігію (3,5 ек). Через 30 хвилин додавали розчин 2"-деокси персилізованого гігромацію А (1 ек) в ТГФ (приблизно 0,5M). Через 15 хвилин реакційну суміш розводили етилацетатом і насиченим

розчином хлориду амонію. Органічний шар промивали насиченим розчином хлориду амонію, потім насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Розчин цього нечищеного етилового етеру (1 ек) в метиленхлориді (приблизно 0,1М) при -78°C обробляли дізобутілалюмініїдидом (8 ек). Після обробки насиченою сіллю Рошеллеса і нагрівання до кімнатної температури реакційну суміш розводили метиленхлоридом, промивали насиченим розчином хлориду амонію, потім насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту градієнт від 5% етилацетат в гексанах до 33% етилацетат в гексанах одержуючи суміш E і Z алілових спиртів

Одержання 2"-деокси-5"-алілових похідних

Сполуки прикладів 58-73 одержували за методами, що аналогічні описаним в прикладах 14-57. Захищені похідні 2"-деокси-5"-алілових етерів одержували використовуючи Метод Є і потім знімали захист використовуючи Метод Ж.

Наступні сполуки одержані використовуючи Методи синтезу, що описані вище

3-(4-((2S,3S,4S,5R)-3,4-Дигідрокси-5-(3-гідрокси-1-метил-(1E)-пропеніл)тетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-

тригідроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-пропеніл)-фенокси)тетрагідрофуран-2-іл)-(2E)-бут-2-еніловий естер,

3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-Бензилокси-1-метил-(1E)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-

тригідроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-пропеніл)-фенокси)тетрагідрофуран-2-іл)-(2E)-бут-2-еніловий естер,

3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(3-Хлорбензилокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-3,4-

дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід,

3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(Біфеніл-2-ілметокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-3,4-

дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід,

3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(4-трет-Бутилбензилокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід,

3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(4-Фторбензилокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід,

Бензойної кислоти 3-((2S,3S,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(2-гідрокси-4-(2-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-ілкарбамоіл)-(1E)-пропеніл)фенокси)тетрагідрофуран-2-іл)-(2E)-бут-

2-еніловий естер,

4-Метоксибензойної кислоти 3-((2S,3S,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(2-гідрокси-4-(2-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-ілкарбамоіл)-(1E)-пропеніл)фенокси)тетрагідрофуран-2-іл)-(2E)-бут-2-еніловий естер,

2-Фторбензойної кислоти 3-((2S,3S,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(2-гідрокси-4-(2-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-ілкарбамоіл)-(1E)-пропеніл)фенокси)тетрагідрофуран-2-іл)-(2E)-бут-2-еніловий естер,

3-Хлорбензойної кислоти 3-((2S,3S,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(2-гідрокси-4-(2-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-ілкарбамоіл)-(1E)-пропеніл)фенокси)тетрагідрофуран-2-іл)-(2E)-бут-2-еніловий естер,

4-Трифторметилбензойної кислоти 3-((2S,3S,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(2-гідрокси-4-(2-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-ілкарбамоіл)-(1E)-пропеніл)фенокси)тетрагідрофуран-2-іл)-(2E)-бут-2-еніловий естер,

Бензилкарбаминової кислоти 3-((2S,3S,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(2-гідрокси-4-(2-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-ілкарбамоіл)-(1E)-пропеніл)фенокси)тетрагідрофуран-2-іл)-(2E)-бут-2-еніловий естер,

Фенілкарбаминової кислоти 3-((2S,3S,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(2-гідрокси-4-(2-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-ілкарбамоіл)-(1E)-пропеніл)фенокси)тетрагідрофуран-2-іл)-(2E)-бут-2-еніловий естер,

3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(3-Хлорфенокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-3,4-

дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід,

3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(3-Фторфенокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід,

3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(3,5-Дифторфенокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-(2E)-акриламід,

3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(4-Фторфенокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діоксол-5-іл)-

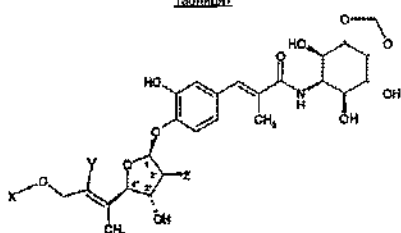
3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2,8-Дихлорфенокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигептагидробензо[1,3]діоксол-5-іл)-

(2Е)-акриламід,
3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-Хлор-3,5-дифторфенокси)-1-метил-(1Z)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-підроксибеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діюксол-5-іл)-(2Е)-акриламід,
3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2,4,5-трихлорфенокси)-1-метил-(1Z)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-підроксибеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діюксол-5-іл)-(2Е)-акриламід,
3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2,4,5-Трихлорфенокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-підроксибеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діюксол-5-іл)-(2Е)-акриламід,
3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(4-Фтор-2-трифторметилфенокси)-1-метил-(1Z)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-підроксибеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діюксол-5-іл)-(2Е)-акриламід,
3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(4-Фтор-2-трифторметилфенокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-підроксибеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діюксол-5-іл)-(2Е)-акриламід,
3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-Трифторметилфенокси)-1-метил-(1Z)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-підроксибеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діюксол-5-іл)-(2Е)-акриламід,
3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-Трифторметилфенокси)-1-метил-(1E)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-підроксибеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діюксол-5-іл)-(2Е)-акриламід,
3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-Хлор-4-фторфенокси)-1,2-диметил-(1Z)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-підроксибеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діюксол-5-іл)-(2Е)-акриламід,
3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-Хлорфенокси)-1,2-диметил-(1Z)-пропеніл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-підроксибеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діюксол-5-іл)-(2Е)-акриламід,
3-(4-((2S,4S,5R)-5-(3-(2-Хлор-4-фторфенокси)-1-метил-(1Z)-пропеніл)-4-гідрокситетрагідрофуран-2-ілокси)-3-гідроксифеніл)-2-метил-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригідроксигексагідробензо(1,3)діюксол-5-іл)-(2Е)-акриламід,

3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-[3-(2-Ацетил-4,6-дихлорфенокси)-1-метил-(1E)-пропенил]-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-илокси)-3-гидроксифенил)-2-метил-N-((3S,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-тригидроксигепсагидробензо[1,3]диоксол-5-ил)-

Кожна вищеописана сполука, що була одержана або може бути одержана згідно з методами синтезу описаними вище входить в межі представленого винаходу Крім того, сполуки приведені нижче в таблиці також входить в межі представленого винаходу

Таблица 1



№	X	Y	Z	Мол. Вег.	Стерео.	Методы	Магн. спектр	Характеристики ^1H ЯМР (CDCl ₃)
1	водань	H	OH	539.54	E	A	540.1	5.52 (пр т J=6.5 Гц 1H) 4.17 (м 2H) 1.58 (с 3H)
2	бензил	H	OH	629.67	E	AГ	630.1	7.26 (м 5H) 5.84 (пр т J=6.0 Гц 1H) 4.38 (с 2H) 4.28 (м 2H) 1.55 (с 3H)
3	3-хлорбензил	H	OH	684.11	E	AГ	684.0	7.25 (м 3H) 7.16 (м 1H) 5.84 (пр т J=6.9 Гц 1H) 4.38 (с 2H) 4.18 (м 2H) 1.57 (с 3H)
4	2-фенилбензил	H	OH	705.77	E	AГ	705.0	7.25 (м 3H) 6.56 (м 1H) 4.27 (с 2H) 4.18 (м 2H) 1.51 (с 3H)
5	4-трет. бутилбензил	H	OH	686.76	E	AГ	686.2	7.30 (д J=8.3 Гц 2H) 7.15 (д J 7.1 Гц 2H) 5.82 (пр т J 8.0 Гц 1H) 4.33 (с 2H) 4.18 (м 2H) 1.53 (с 3H) 1.25 (с 9H)
6	4-фторбензил	H	OH	647.65	E	AГ	648.1	7.22 (м 2H) 6.98 (м 2H) 5.81 (пр т J 6.3 Гц 1H) 4.33 (с 2H) 4.18 (м 2H) 1.53 (с 3H)
7	бензоил	H	OH	643.85	E	AД	644.2	7.91 (д J=8.1 2H) 7.43 (м 3H) 5.68 (пр т J=6.6

8	4-метоксибензил	H	OH	673.68	E	AД	674.2	Гц 1H) 4.81 (д J=9.6 2H) 1.70 (с 3H) 7.55 (д J=8.1 2H) 6.93 (д J=9.1 2H) 5.65 (пр т J=6.5 Гц 1H) 4.77 (м 2H) 3.83 (с 3H) 1.69 (с 3H)
9	2-фторбензил	H	OH	661.84	E	AД	662.2	7.80 (м 1H) 7.56 (м 1H) 7.17 (м 2H) 5.84 (м 1H) 4.78 (д J=6.8 2H) 1.70 (с 3H)
10	3-хлорбензил	H	OH	678.10	E	AД	678.2	7.88 (с 1H) 7.80 (д J=7.7 Гц 1H) 7.58 (д J=7.8 Гц 1H) 7.41 (м 1H) 5.57 (м 1H) 4.80 (д J=8.8 2H) 1.68 (с 3H)
11	4-трифторметил-бензил	H	OH	711.85	E	AД	712.2	8.07 (д J=8.1 2H) 7.73 (д J=8.2 Гц 2H) 5.87 (пр т J=6.5 Гц 1H) 4.82 (д J=8.8 Гц 2H) 1.69 (с 3H)
12	бензилкарбонат	H	OH	672.69	E	AГ	673.2	7.23 (м 5H) 5.60 (м 1H) 4.57 (д J=6.2 2H) 4.23 (с 2H) 1.81 (с 3H)
13	фенилкарбонат	H	OH	658.87	E	AГ	659.2	7.43 (м 2H) 7.24 (м 2H) 6.96 (м 1H) 5.85 (пр т J 8.0 1H) 4.84 (м 2H) 1.66 (с 3H)
14	3-хлорфенил	H	OH	650.09	E	AС	650.2	7.17 (м 1H) 6.89 (м 2H) 5.89 (т J=5.7 Гц 1H) 4.53 (д J=8.0 Гц 2H) 1.66 (с 3H)
15	3-фторфенил	H	OH	633.63	E	AС	634.1	7.16 (м 2H) 6.62 (м 2H) 5.70 (т J=5.8 Гц 1H) 4.54 (д J 6.2 Гц 2H) 1.66 (с 3H)
16	3,5-дифторфенил	H	OH	651.62	E	AС	652.1	7.16 (м 1H) 6.43 (м 2H)

17	4-фторфенил	H	OH	633.62	E	AС	634.1	6.66 (т J=6.1 Гц 2H) 4.52 (д J=6.0 Гц 2H) 1.64 (с 3H) 6.39 (м 2H) 6.79 (м 2H) 5.87 (пр т J=8.2 Гц 1H) 4.48 (д J=5.8 Гц 2H) 1.61 (с 3H)
18	4-хлорфенил	H	OH	650.08	E	AС	650.2	6.89 (д J=8.1 Гц 2H) 6.75 (д J=8.1 Гц 2H) 5.88 (пр т J=5.9 Гц 1H) 4.49 (д J=6.2 Гц 2H) 1.62 (с 3H)
19	2-хлор-4-фторфенил	H	OH	668.07	E	AС	668.1	7.09 (м 2H) 6.88 (м 1H) 5.89 (пр т J=6.1 Гц 1H) 4.56 (д J=6.2 Гц 2H) 1.62 (с 3H)
20	3-фтор-4-хлорфенил	H	OH	668.07	E	AС	668.1	7.18 (м 1H) 6.70 (д J=11.2, 2.9 Гц 1H) 6.61 (AAA 8.9 2.7 1.2 Гц 1H) 5.85 (пр т J=6.1 Гц 1H) 4.51 (д J=6.2 Гц 2H) 1.64 (с 3H)
21	3,5-дихлорфенил	H	OH	684.52	E	AС	682.2	6.91 (с 1H) 6.78 (с 2H) 5.84 (т J=6.1 Гц 1H) 4.53 (д J=6.2 Гц 2H) 1.64 (с 3H)
22	3-трифторметил	H	OH	616.62	E	AС	617.2	8.02 (м 1H) 7.59 (м 1H) 6.88 (м 1H) 6.68 (д J=8.3 Гц 1H) 5.70 (м 1H) 4.78 (м 2H) 1.64 (с 3H)
23	2-хлор-4-фторфенил	H	OH	668.07	E	AС	668.1	7.18 (м 1H) 6.92 (м 1H) 6.73 (с 1H) 5.86 (пр т J=6.0 Гц 1H) 4.50 (д J=6.2 Гц 2H) 1.63 (с 3H)
24	3-метилфенил	H	OH	615.66	E	AС	617.66	7.12 (м 1H) 6.40 (м 3H) 5.89 (пр т J=6.0 Гц 1H)

25	2,4-дихлорфенил	H	OH	684.53	E	AС	684.2	4.49 (д J=6.4 Гц 2H) 1.62 (с 1H) 7.12 (м 2H) 6.85 (д J=8.7 Гц 1H) 5.89 (пр т J=8.2 Гц 1H) 4.60 (д J=6.0 Гц 2H) 1.65 (с 3H)
26	2,4-дифторфенил	H	OH	651.62	E	AС	652.2	6.91 (м 2H) 6.73 (м 1H) 6.70 (пр т J=6.2 Гц 1H) 4.57 (д J=6.4 Гц 2H) 1.63 (с 3H)
27	2-хлорфенил	H	OH	650.08	E	AС	650.2	7.23 (м 1H) 7.14 (м 1H) 6.90 (м 1H) 6.84 (м 1H) 5.73 (пр т J=6.2 Гц 1H) 4.80 (д J=6.2 Гц 2H) 1.66 (с 3H)
28	2,6-дифторфенил	H	OH	651.62	E	AС	652.1	6.97 (м 1H) 6.88 (м 2H) 6.72 (пр т J=6.8 Гц 1H) 4.60 (д J=7.0 Гц 2H) 1.56 (с 3H)
29	2-фторфенил	H	OH	633.63	E	AС	634.1	6.99 (м 3H) 6.84 (м 1H) 6.73 (пр т J=6.0 Гц 1H) 4.80 (д J=6.2 Гц 2H) 1.65 (с 3H)
30	2-пропан-4-фторфенил	H	OH	675.71	E	AС	676.2	6.82 (м 3H) 5.72 (пр т J=6.1 Гц 1H) 4.61 (м 2H) 2.46 (т J=7.8 Гц 2H) 1.64 (с 3H) 1.21 (м 2H) 0.86 (т J=1.3 Гц 3H)
31	фенил	H	OH	616.68	E	AС	616.1	7.20 (м 2H) 6.84 (м 3H) 5.72 (пр т J=5.8 Гц 1H) 4.63 (д J=6.2 Гц 2H) 1.65 (с 3H)
32	2-бензилфенил	H	OH	705.76	E	AС	706.1	7.12 (м 7H) 6.81 (м 2H) 5.72 (пр т J=5.7 Гц 1H) 4.49 (м 2H) 5.83 (с 2H) 1.61 (с 3H)
33	2-бензоил-4	H	OH	764.18	E	AС	764.0	7.86 (д J 8.8 Гц 2H)

	хлорфенил						754 (г J=8,2 Гц 1H) 742 (м 3H) 725 (м 1H) 695 (д J=8,7 Гц 1H) 540 (пр т J=6,2 Гц 1H) 447 (д J=8,2 Гц 2H) 148 (с 3H)
34	4-цанофенил	H	OH	640,64	E	A'E	841,1 755 (д J=9,1 Гц 2H) 682 (д J=8,9 Гц 2H) 667 (пр т J=6,0 Гц 1H) 463 (д J=8,2 Гц 2H) 158 (с 3H)
35	4-анилин	H	OH	685,70	E	A'E	658 674 (д J=7,4 Гц 1H) 657 (д J=8,1 Гц 1H) 671 (пр т J=8,1 Гц 1H) 463 (д J=8,6 Гц 2H) 165 (с 3H)
36	2-фтор-4-хлор	H	OH	668,07	E	A'E	668,1 716 (м 1H) 699 (м 1H) 689 (м 1H) 568 (пр т J=8,2 Гц 1H) 459 (д J=8,4 Гц 2H) 163 (с 3H)
37	2,5-дихлорфенил	H	OH	664,62	E	A'E	664,1 728 (д J=8,1 Гц 2H) 712 (м 1H) 582 (пр т J=8,0 Гц 1H) 456 (м 2H) 161 (с 3H)
38	2-хлор-4-фторфенил	H	OH	668,06	Z	B'E	668,2 745 (м 1H) 716 (м 1H) 695 (м 1H) 582 (м 1H) 477 (м 1H) 459 (м 1H) 164 (с 3H)
39	2-хлор-5-фторфенил	H	OH	668,07	E	A'E	668,0 726 (дд J=8,8 6,1 Гц 1H) 678 (дд J=13,1 2,5 Гц 1H) 660 (м 1H) 569 (м 1H) 460 (д J=8,0 Гц 2H) 166 (с 3H)
40	2,3,4-трихлорфенил	H	OH	718,97	E	A'E	717,9 730 (д J=9,0 Гц 1H) 683 (д J=8,8 Гц 1H) 588 (м 1H) 468 (д

							J=8,1 Гц 2H) 167 (с 3H) 723 (м 1H) 702 (д J=8,0 Гц 1H) 825 (м 1H) 579 (г J=8,1 Гц 1H) 463 (д J=8,3 Гц 2H) 166 (с 3H)
41	2,3-дихлорфенил	H	OH	684,53	E	A'E	684,0 726 (д J=8,5 Гц 1H) 698 (д J=2,2 Гц 1H) 684 (м 1H) 590 (г J=5,7 1H) 462 (д J=8,1 Гц 2H) 163 (с 3H)
42	2,5-дихлорфенил	H	OH	684,53	E	B'E	684,1 730 (д J=8,8 Гц 1H) 708 (д J=2,3 Гц 1H) 690 (м 1H) 665 (г J=5,8 1H) 462 (м 1H) 461 (м 1H) 166 (с 3H)
43	2,6-дихлорфенил	H	OH	684,53	Z	B'E	684,1 730 (д J=8,8 Гц 1H) 708 (д J=2,3 Гц 1H) 690 (м 1H) 665 (г J=5,8 1H) 462 (м 1H) 461 (м 1H) 166 (с 3H)
44	2-хлорфенил	H	OH	680,09	Z	B'E	680,1 728 (дд J=8,0 1,4 Гц 1H) 714 (м 1H) 694 (д J=7,2 Гц 1H) 584 (м 1H) 564 (м 1H) 480 (м 1H) 458 (м 1H) 163 (с 3H)
45	2-фторфенил	H	OH	683,83	Z	B'E	684,1 669 (м 2H) 684 (м 1H) 564 (м 1H) 480 (м 1H) 458 (м 1H) 162 (с 3H)
46	2,4-дихлорфенил	H	OH	684,53	Z	B'E	684,0 734 (д J=2,5 Гц 1H) 716 (м 1H) 698 (д J=8,7 Гц 1H) 661 (м 1H) 478 (м 1H) 460 (м 1H) 163 (с 3H)
47	2-хлор-6-фторфенил	H	OH	688,07	Z	B'E	688,1 730 (дд J=8,7 6,0 Гц 1H) 683 (м 1H) 682 (м 1H) 662 (м 1H) 478 (м 1H) 459 (м 1H) 164 (с 3H)
48	2-хлор-3,5-дифторфенил	H	OH	686,06	E	B'E	686,1 686 (д 1H) 683 (с 2H) 569 (г J=5,8 Гц 1H)

							486 (д J=8,0 Гц 2H) 169 (с 3H)
48	2-хлор-3,5-дифторфенил	H	OH	686,06	Z	B'E	686,1 686 (м 2H) 463 (г J=8,3 Гц 1H) 478 (м 1H) 481 (м 1H) 164 (с 3H)
49	2,4,5-трихлорфенил	H	OH	718,98	Z	B'E	718,0 750 (с 1H) 717 (с 1H) 682 (пр т J=5,9 Гц 1H) 477 (м 1H) 459 (дд J=11,2 4,6 Гц 1H) 164 (с 3H)
51	2,4,5-трихлорфенил	H	OH	718,98	E	B'E	718,0 744 (с 1H) 712 (с 1H) 585 (пр т J=6,0 Гц 1H) 460 (д J=6,2 Гц 2H) 163 (с 3H)
52	2-трифторметил-4-фторфенил	H	OH	701,62	Z	B'E	702,1 729 (с 2H) 716 (м 1H) 706 (дд J=9,3 4,1 Гц 1H) 587 (м 1H) 477 (м 1H) 462 (м 1H) 162 (с 3H)
53	2-трифторметил-4-фторфенил	H	OH	701,62	E	B'E	702,1 725 (дд J=8,7 3,1 Гц 1H) 717 (м 1H) 200 (дд J=9,2 4,2 Гц 1H) 587 (пр т J=6,8 Гц 1H) 464 (д J=6,0 Гц 2H) 165 (с 3H)
54	2-трифторметил-фенил	H	OH	683,63	Z	B'E	684,1 750 (д J=7,9 Гц 1H) 747 (пр т J=8,0 Гц 1H) 703 (д J=8,3 Гц 1H) 699 (пр т J=7,7 Гц 1H) 569 (м 1H) 474 (м 1H) 463 (м 1H) 163 (с 3H)
55	2-трифторметил-фенил	H	OH	683,63	E	B'E	684,1 748 (д J=7,9 Гц 1H) 745 (пр т J=8,0 Гц 1H) 699 (д J=8,8 Гц 1H) 690 (пр т J=7,7 Гц 1H) 570 (пр т J=6,1 Гц 1H)

							465 (д J=8,0 Гц 2H) 168 (с 3H)
56	2-хлор-4-фторфенил	Me	OH	682,10	Z	B'E	682,1 717 (м 1H) 706 (м 1H) 688 (м 1H) 469 (м 1H) 449 (м 1H) 161 (с 3H) 160 (с 3H)
57	2-хлорфенил	Me	OH	684,11	Z	B'E	684,1 744 (д J=8,8 Гц 1H) 732 (дд J=7,8 1,4 Гц 1H) 705 (д J=8,1 Гц 1H) 687 (м 1H) 490 (м 1H) 449 (м 1H) 182 (с 3H) 161 (с 3H)
58	2-хлор-4-фторфенил	H	H	682,08	Z	E	682,0 714 (м 1H) 691 (м 2H) 562 (м 1H) 477 (м 1H) 458 (м 1H) 166 (с 3H)
59	2-хлор-4-фторфенил	H	H	682,08	E	E	682,0 712 (м 1H) 692 (м 2H) 576 (пр т J=6,1 Гц 1H) 455 (д J=8,2 Гц 2H) 167 (с 3H)
60	2,3-дихлорфенил	H	H	688,53	E	B'E	688,0 716 (м 1H) 704 (д J=8,3 Гц 1H) 686 (м 1H) 577 (пр т J=6,1 Гц 1H) 465 (д J=8,2 Гц 2H) 170 (с 3H)
61	2,3,4-трихлорфенил	H	H	702,96	E	B'E	702,0 730 (д J=8,1 Гц 1H) 688 (м 1H) 674 (пр т J=6,0 Гц 1H) 465 (д J=6,0 Гц 2H) 170 (с 3H)
62	2,4,5-трихлорфенил	H	H	702,98	E	B'E	702,0 747 (с 1H) 710 (с 1H) 574 (пр т J=6,5 Гц 1H) 465 (д J=6,0 Гц 2H) 170 (с 3H)
63	2,5-дихлор-фенил	H	H	688,53	E	B'E	688,0 724 (д J=8,5 Гц 1H) 698 (д J=2,2 Гц 1H) 684 (м 1H) 578 (пр т J=6,9 Гц 1H) 462 (д J=6,9 Гц 2H) 169 (с 3H)

64	3-хлорфенил	H	H	634.09	E	3 E	634.0	7 17 (м 1H) 6 89 (м 2H) 6 76 (м 1H) 6 74 (пр т J=6.1 Гц 1H) 4 53 (д J=6.2 Гц 2H) 1 57 (с 3H)
65	3-фторфенил	H	H	617.23	E	3 E	616.1	7 16 (м 1H) 6 62 (м 3H) 6 74 (м 1H) 4 53 (д J=6.5 Гц 2H) 1 57 (с 3H)
66	2,4-дифторфенил	H	H	635.62	E	3 E	635.1	6 52 (м 2H) 6 78 (м 1H) 6 76 (м 1H) 4 57 (д J=6.5 Гц 2H) 1 63 (с 3H)
67	2-хлорфенил	H	H	634.09	E	3 E	634.0	7 29 (м 1H) 7 14 (м 1H) 6 95 (м 1H) 6 82 (м 1H) 5 82 (пр т J=6.4 Гц 1H) 4 64 (д J=6.0 Гц 2H) 1 70 (с 3H)
68	2,4-дихлорфенил	H	H	668.53	E	3 E	668.0	7 32 (м 1H) 7 14 (м 1H) 6 91 (д J=6.9 Гц 1H) 5 78 (пр т J=5.9 Гц 1H) 4 64 (д J=6.2 Гц 2H) 1 71 (с 3H)
69	2-хлор-5-фторфенил	H	H	652.08	E	3 E	652.0	7 29 (д J=6.6 6 72 Гц 1H) 6 79 (м 1H) 6 61 (м 1H) 5 78 (м 1H) 4 62 (д J=6.2 Гц 2H) 1 70 (с 3H)
70	2-хлор-3,5-дифторфенил	H	H	670.07	E	3, E	670.0	6 54 (м 2H) 5 76 (м 1H) 4 65 (д J=6.2 Гц 2H) 1 71 (с 3H)
71	3,5-дифторфенил	H	H	635.62	E	3 E	636.1	7 18 (м 1H) 6 45 (м 2H) 5 74 (м 1 H) 4 56 (д J=6.3 Гц 2H) 1 70 (с 1H)
72	3-фтор-4-хлорфенил	H	H	652.08	E	3 E	652.1	7 18 (м 1H) 6 78 (д J=11.2 2 7 Гц 1H) 6 67 (м 1H) 5 74 (пр т J=6.0 Гц 1H) 4 56 (д J=6.2 Гц 2H) 1 70 (с 1H)
73	2-фтор-4-хлорфенил	H	H	652.08	E	3 E	652.1	7 14 (м 1H) 7 02 (м 1H) 6 96 (м 1H) 5 77 (пр т J=6.3 Гц 1H) 4 63 (д J=6.4 Гц 2H) 1 69 (с 3H)