



(51) МПК
C07H 17/08 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

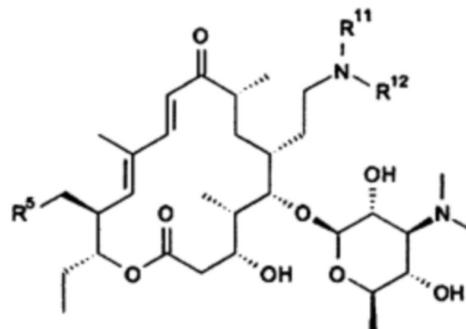
(52) СПК
C07H 17/08 (2013.01); A61K 31/7048 (2013.01); A61P 31/04 (2013.01)

(21)(22) Заявка: 2015155032, 23.05.2014
 (24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 23.05.2014
 Дата регистрации:
 18.02.2020
 Приоритет(ы):
 (30) Конвенционный приоритет:
 23.05.2013 EP 13169009.1
 (43) Дата публикации заявки: 27.06.2017 Бюл. № 18
 (45) Опубликовано: 18.02.2020 Бюл. № 5
 (85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 23.12.2015
 (86) Заявка РСТ:
 EP 2014/060665 (23.05.2014)
 (87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2014/187957 (27.11.2014)
 Адрес для переписки:
 105064, Москва, а/я 88, "Патентные поверенные
 Квашнин, Сапельников и партнеры"

(72) Автор(ы):
 КЛЕЕФЕЛЬД Герд (DE),
 ФРОЙМАН Робреخت (BE),
 ЛЮДВИГ Каролин (DE),
 ОМУРА Сатоси (JP),
 СУНАЗУКА Тосиаки (JP),
 ТОМОЯСУ Хиросе (JP),
 АКИХИРО Сугавара (JP),
 КАЗУРО Сиоми (JP)
 (73) Патентообладатель(и):
 Байер Энимэл Хельс ГмбХ (DE),
 КИТАСАТО ИНСТИТЬЮТ (JP)
 (56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: WO 1994002496 A1, 03.02.1994. WO
 2008012343 A2, 31.01.2008. EP 2019112 A1,
 28.01.2009. US 6514946 B1, 04.02.2003. US 4468511
 A1, 28.08.1984. US 4921947 A1, 01.05.1990. SU
 360588 A3, 15.12.1987. US 2006014707 A1,
 19.01.2006. Herbert A. Kirst et al., Journal of
 Medicinal Chemistry, 1988, vol. 31, N8, 1631-1641.
 Fu H et al., Bioorganic & Medicinal (см. прод.)

(54) ТИЛОЗИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:
 Изобретение относится к новым тилозиновым
 производным, фармацевтической и ветеринарной
 композиции на их основе, пригодных в способах
 лечения бактериальных инфекций. Указанное
 производное представляет собой соединение
 формулы (IIa)



(IIa)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где R⁵ представляет собой гидроксигруппу, один из R¹¹ и R¹² представляет собой водород или C1-C6-алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из фенила или замещенного галогеном фенила; а другой из R¹¹ и R¹² представляет собой C1-C3-алкил, замещенный 1,2,3-триазолом, замещенным в положении 4 одним заместителем, выбранным из пиридина,

тиофенила, хинолина или изохинолина. Предложены новые эффективные антибактериальные производные, применимые для лечения и профилактики бактериальных инфекций у животного и для создания композиций на их основе, которые могут быть использованы в способах лечения и профилактики бактериальных инфекций у животного. 8 н. и 4 з.п. ф-лы, 9 табл.

(56) (продолжение):

Chemistry Letters, 2006, vol. 16, N5, 1259-1266.

R U
2 7 1 4 1 7 2
2 8 4 4 8 2
C 2

R U
2 7 1 4 4 8 2
C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07H 17/08 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07H 17/08 (2013.01); A61K 31/7048 (2013.01); A61P 31/04 (2013.01)(21)(22) Application: **2015155032, 23.05.2014**(24) Effective date for property rights:
23.05.2014Registration date:
18.02.2020

Priority:

(30) Convention priority:
23.05.2013 EP 13169009.1(43) Application published: **27.06.2017 Bull. № 18**(45) Date of publication: **18.02.2020 Bull. № 5**(85) Commencement of national phase: **23.12.2015**(86) PCT application:
EP 2014/060665 (23.05.2014)(87) PCT publication:
WO 2014/187957 (27.11.2014)Mail address:
**105064, Moskva, a/ya 88, "Patentnye poverennye
Kvashnin, Sapelnikov i partnery"**

(72) Inventor(s):

**KLEEFELD Gerd (DE),
FROJMAN Robreht (BE),
LYUDVIG Karolin (DE),
OMURA Satoshi (JP),
SUNAZUKA Tosiaki (JP),
TOMOYASU Khirose (JP),
AKIKHIRO Sugavara (JP),
KAZURO Siomi (JP)**

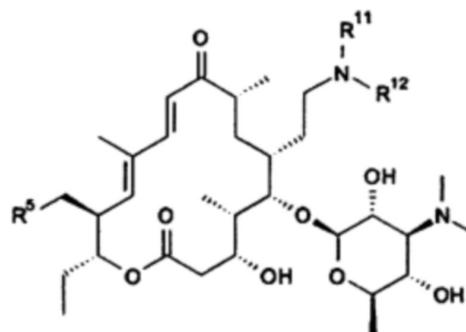
(73) Proprietor(s):

**Bajer Enimel Khels GmbH (DE),
KITASATO INSTITYUT (JP)****(54) TYLOSIN DERIVATIVES AND METHOD FOR PRODUCTION THEREOF**

(57) Abstract:

FIELD: veterinary science; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to new tylosin derivatives, pharmaceutical and veterinary compositions based thereon, applicable in methods of treating bacterial infections. Said derivative is a compound of formula (IIa)

**(IIa)**

or a pharmaceutically acceptable salt thereof; where
R⁵ is a hydroxy, one of R¹¹ and R¹² is hydrogen or C1-

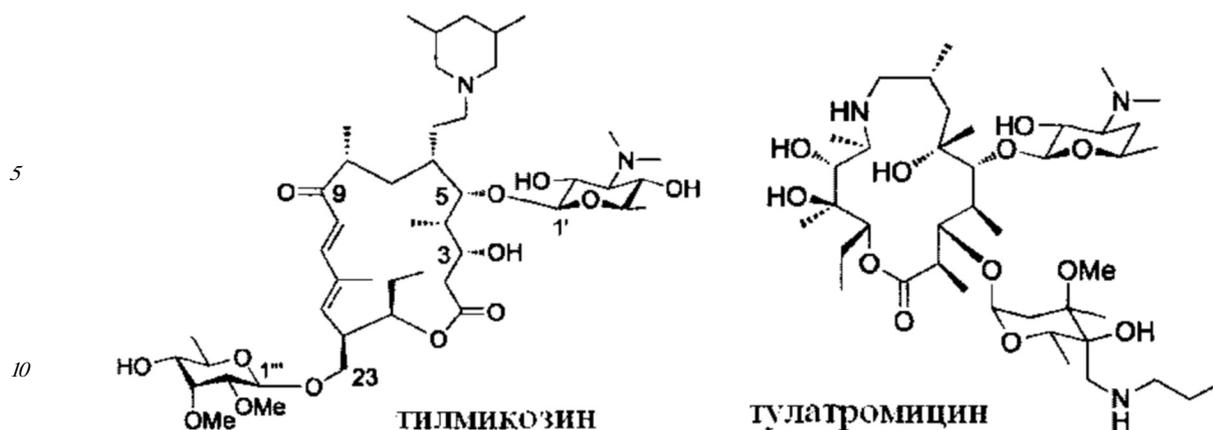
C6-alkyl optionally substituted with a substituent selected from phenyl or halogen-substituted phenyl; and other of R¹¹ and R¹² is C1-C3-alkyl substituted with 1,2,3-triazol, substituted in position 4 with one substitute selected from pirinyl, thiophenyl, quinolinyl or isoquinolinyl.

EFFECT: novel effective antibacterial derivatives applicable for treating and preventing bacterial infections in an animal and for preparing compositions thereof, which can be used in methods of treating and preventing bacterial infections in an animal.

12 cl, 9 tbl

R U
2 7 1 4 1 7 2
2 8 4 4 8 2
C 2

R U
2 7 1 4 4 8 2
C 2



Тилмикозин и тулатромицин полезны для лечения геморрагической септицемии, вызванной грамотрицательными бактериями, такими как *Pasteurella* или *Mannheimia*. Они являются наиболее широко применимыми и важными антибиотиками для сельскохозяйственных животных.

Однако новые антибиотики неразрывно связаны с появлением резистентных бактерий. Соответственно все еще существует потребность в обеспечении новых антибиотиков.

Уровень техники раскрывается в следующих патентных и непатентных ссылочных источниках:

Патентные ссылочные источники:

EP 124216	WO 2003-089446
EP 240264	WO 2003-089447
EP 606747	WO 2005-118610
WO 1996-009312	WO 2005-118610
WO 2003-039558	WO 2007-071370
WO 2003-039558	WO 2009-064953
WO 2003-043642	

Непатентные ссылочные источники

Woodward, R.B., *Angew. Chem.* 1957, 69, 50-58.

Brockmann, H.; Henkel, W. *Naturwissenschaften.* 1950, 37, 138.

Pinnert-Sindico, S.; Ninet, L.; Preud'homme, J.; Cosar, C. Rhone-Poulenc Research Labs., Vans, *Antibiotics Ann.* 1955, 2, 1954-1955.

Hansen, J.L.; Ippolito, J.A.; Ban, N.; Nissen, P.; Moore, P.B.; Steitz, T.A. *Molecular Cell* 2002, 70, 117.

Ducruix, A.; Pascard, C.; Nakagawa, A.; Omura, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 947.

Morin, R.B.; Gorman, M.; Hamill, R.L. *Tetrahedron Lett.* 1970, 11, 4131-4140.

Omura, S.; Nakagawa, A.; Neszmelyi, A.; Gero, S.D.; Sepulcre, A.M.; Piriou, F.; Lukacs, G. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 4001-4009.

McGuire, J. M. *Antibiot. Chemother.* 1961, 11, 320-327.

Debono, M.; Kirst, H.A.; Omura, S. *J. Antibiot.* 1989, 42, 1253-1267.

Shokichi Nakajima: Resistant to the drugs - fight against infections-, Maruzen, Tokyo (2000), Cattle death loss: the National Statistics Service (NASS). United State department of Agriculture, May, 5 (2006).

5 Rogert A. Smith: Impact of disease on feedlot performance: A review. *J. Anim. Sci.* 1998, 76, 276-274.

Maina, H.; John, D.B.; Ben A. *FEMS Microbiol. Lett.* 2006, 256, 1-10.

Yasutomo Arashima: Misunderstanding of "pasteurellosis" in Japan.

Kolb, H.C.; Finn, M.G.; Sharpless, K.B. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2001, 40, 2004-2021.

10 Rostovtsev, V.V.; Green, L.G.; Fokin, V.V.; Sharpless, K.B. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, 41, 2596-2599.

a) Huisgen, R. *Pure Appl. Chem.* 1989, 61, 613-628. b) Huisgen, R. In *1,3-Dipolar IJumoaddition Chemistry*; Padwa, A., Ed.; Wiley: New York, 1984, 1, 1-176.

a) Rostovtsev, V.V.; Green, L.G.; Fokin, V.V.; Sharpless, K.B. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, 41, 2596-2599.

15 *Macrolide antibiotics. Chemistry, biology, and practice.* Edited by Omura, S. Academic Press, Inc., Orlando, FL 32887. 1984.

Hirose, T.; Sunazuka, T.; Noguchi, Y.; Yamaguchi, Y.; Hanaki, H.; Sharpless, K.B.; Omura, S. *Heterocycles*, 2006, 69, 55-61.

20 Kirst, H.A.; Toth, J.E.; Debono, M; Willard, K.E.; Truedell, B.A.; Ott, J.L.; Counter, F.T.; Felty-Duckworth, A.M.; Pekarek, R.S. *J. Med. Chem.* 1988, 31, 1631-1641.

Mereu, A.; Moriggi, E.; Napoletano, M.; Regazzoni, C.; Manfredini, S.; Mercurio, T.P.; Pellacini, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 5801-5804.

Rostovtsev, V.V.; Green, L.G.; Forkin, V.V.; Sharpless, K.B. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, 41, 2597.

25 Chan, T.R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K.B.; Fokin, V.V. *Org. Lett.* 2004, 6, 2853-2855.

Noboru Kagei: *Journal of preventive medicine*, 1985, 199, 32-33.

Yoshio Ueno, Satoshi Omura: "Microbial Chemistry, 2nd. edition", Nankodo (1986).

Tsuyoshi Yamada: "Fight between bacterium and human", Ishiyaku Publishers, Inc. Satoshi Omura, Ruiko Oiwa: *Chemistry and Biology*, 1982, 20,10-12.

30 Cassinelli, G.; Cotta, G.; D'Amico, G.; Della, B.C.; Grein, A.; Mazzoleni, R.; Ricciardi, M.L.; Tintinelli, R. *Arch. Mikrobiol.* 1970, 70, 197-210.

Bruna, D.C; Ricciardi, M.L.; Sanfilippo, A. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1973, 3, 708-710.

Hamill, R.L.; Hoehn, M.M. *J. Antibiot.* 1964, 17, 100-103.

Probst, G.W.; Hoehn, M.M; Woods, B.L. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1966, 789-795.

35 Haneisi, T.; Arai, M.; Kitano, N.; Yamamoto, S. *J. Antibiot.* 1974, 27, 339-342.

Masatoshi Inukai, Hiroshi Mishima: *Current Chemistry special 9 "Advanced antibiotics"*, Tokyo Kagakudojin, 1987, 37-43.

a) Omura, S.; Otaguro, K.; Imamura, N.; Huga, H.; Takahashi, Y.; Masuma, R., Tanaka, Y.;

Tanaka, H.; Xue-hui, S.; En-tai, Y. *J. Antibio.* 1987, 40, 623-629. b) Imamura, N.; Kuga, H.;

40 Otaguro, K.; Tanaka, H.; Omura, S. *J. Antibio.* 1989, 42, 156-158.

Giencke, W.; Ort, O.; Stark, H. *Liebigs. Ann. Chem.* 1989. 671-676.

Moss, R.A.; Landon, M.J.; Luchter, K.M.; Mamantov, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 4392-4394.

45 Tsuzuki, K.; Yan, F.; Otaguro, K.; Omura, S. *J. Antibiot.* 1991, 44, Kar, A.; Argade, N.P. *Tetrahedron*, 2003, 59, 2991.

Nam, N.H.; Kim, Y.; You, Y.J.; Hong, D.H.; Kim, H.M.; Ahn, B.Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 12, 1955-1958.

Naora, H.; Ohnuki, T.; Nakamura, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1988, 61, 993-994. Thakkalapally,

A.; Benin, V. Tetrahedron. 2005, 61, 4939-4948.

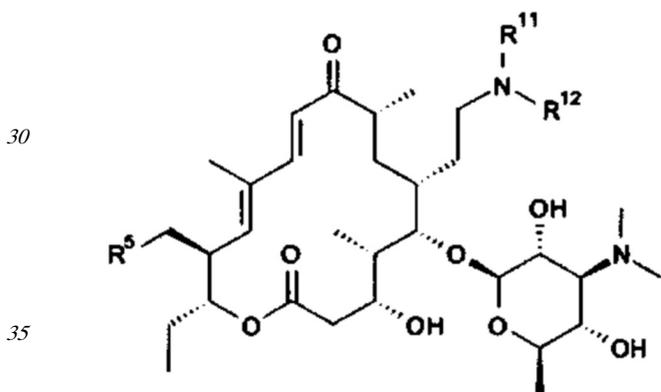
Сущность изобретения

Задачей настоящего изобретения является обеспечение новых химических веществ, эффективных для лечения или профилактики инфекций у животных, вызванных бактериями, такими как:

Staphylococcus spp, Streptococcus spp, Enterococcus spp, Neisseria spp, Moraxella spp, Corynebacterium spp, Lactobacillus spp, Bacillus spp, Listeria spp, Erysipelothrix spp, Arcanobacterium spp, Vibrio spp, Aeromonas spp, Escherichia spp, Klebsiella spp, Proteus spp, Salmonella spp, Shigella spp, Morganella spp, Citrobacter spp, Enterobacter spp, Serratia spp, Erwinia spp, Yersinia spp, Pseudomonas spp, Alcaligenes spp, Burkholderia spp, Phyllobacterium spp, Acinetobacter spp, Stenotrophomonas spp, Haemophilus spp, Actinobacillus spp, Bordetella spp, Pasteurella spp, Brucella spp, Campylobacter spp, Capnocytophaga spp, Francisella spp, Helicobacter spp, Legionella spp, Mycoplasma spp, Ureaplasma spp, Bartonella spp, Chlamydia spp, Coxiella spp, Ehrlichia spp, Rickettsia spp, Borrelia spp, Leptospira spp, Treponema spp, Brachyspira spp, Veillonella spp, Peptostreptococcus spp, Peptococcus spp, Bacteroides spp, Porphyromonas spp, Prevotella spp, Fusobacterium spp, Clostridium spp, Actinomyces spp, Propionibacterium spp, Eubacterium spp, Lactobacillus spp, Bifidobacterium spp.

Более конкретно соединения согласно настоящему изобретению могут применяться для лечения или профилактики бактериальных инфекций, вызванных грамположительными бактериями, такими как стафилококковые, стрептококковые, Lactobacillus acidophilus, дифтерийная палочка, Propionibacterium acnes, Actinomyces bovis, микобактерия туберкулеза, микобактерия лепры, бациллы или клостридии, грамотрицательными бактериями, такими как Pasteurella, Mannheimia или Mycoplasma у животных.

В одном варианте выполнения настоящего изобретения, настоящее изобретение обеспечивает соединения, представленные формулой (IIa):



(IIa)

или их фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, пролекарство или сольват;

где R¹¹ и R¹² каждый независимо выбирается из водорода; СНО;

С₁-С₆-Х, где Х выбирается из группы, состоящей из гидроксила или замещенного гидроксила, галогена и N₃,

CN;

С₁-С₆-алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, замещенного арила, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

С₂-С₆-алкенила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, замещенного арила, гетероцикла

и замещенного гетероцикла;

C2-C6-алкинила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, замещенного арила, гетероцикла и замещенного гетероцикла;

5 C3-C14-циклоалкила;
замещенного C3-C14-циклоалкила;
арила;
замещенного арила;
гетероцикла;

10 замещенного гетероцикла;

или R¹¹ и R¹², взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют N₃ или 3-7-членное кольцо, которое может необязательно содержать гетерогруппу, выбранную из группы, состоящей из -O-, -NH-, -N(C1-C6-алкила)-, -N(арила)-, -N(гетероарил)-, -S-, -S(O)- и -S(O)₂-; C3-C14 циклоалкил; и

15 где R⁵ представляет собой
водород;
гидроксил;
защищенный гидроксил;
20 галоген;
-N₃; или

N-Y₂, где каждый Y независимо выбирается из группы, состоящей из водорода и C1-C6-алкила, или два Y, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3-7-членное кольцо.

25 В другом варианте выполнения настоящего изобретения, настоящее изобретение обеспечивает соединения указанной формулы (IIa), где:

R⁵ представляет собой гидроксигруппу.

30 В другом варианте выполнения настоящего изобретения, настоящее изобретение обеспечивает соединения указанной формулы (IIa), где:

по меньшей мере R¹¹ или R¹² представляет собой C1-C6-алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, замещенного арила, гетероцикла и замещенного гетероцикла, и где предпочтительно

35 по меньшей мере R¹¹ или R¹² представляет собой C1-C6-алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гетероцикла и замещенного гетероцикла, и где более предпочтительно

40 по меньшей мере R¹¹ или R¹² представляет собой C1-C3-алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гетероцикла и замещенного гетероцикла, и где даже более предпочтительно

по меньшей мере R¹¹ или R¹² представляет собой C1-C3-алкил, замещенный 1,2,3-триазолом, замещенным в положении 4 одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гетероцикла и замещенного гетероцикла.

45 В другом варианте выполнения настоящего изобретения, настоящее изобретение обеспечивает соединения указанной формулы (IIa), где:

один из R¹¹ и R¹² представляет собой C1-C6-алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гетероцикла и замещенного гетероцикла, и другой

из R^{11} и R^{12} представляет собой водород или

C1-C6-алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, замещенного арила, гетероцикла и замещенного гетероцикла; где предпочтительно

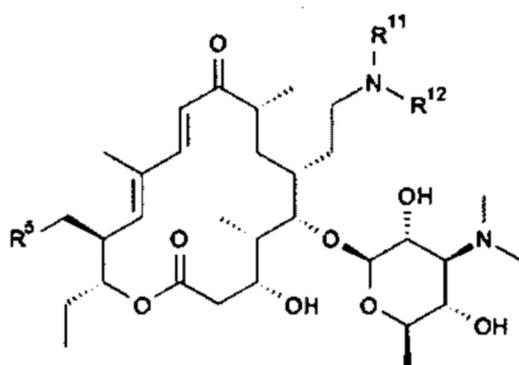
один из R^{11} или R^{12} представляет собой C1-C3-алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гетероцикла и замещенного гетероцикла, и другим одним из R^{11} и R^{12} является водород или

C1-C3-алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, замещенного арила, гетероцикла и замещенного гетероцикла, где даже более предпочтительно

один из R^{11} и R^{12} представляет собой C1-C2-алкил, замещенный 1,2,3-триазолом, замещенным в положении 4 одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гетероцикла и замещенного гетероцикла, и другой из R^{11} и R^{12} представляет собой водород или

C1-C2-алкил, необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из арила и замещенного арила.

В другом варианте выполнения настоящего изобретения, настоящее изобретение обеспечивает соединения указанной формулы (IIa):

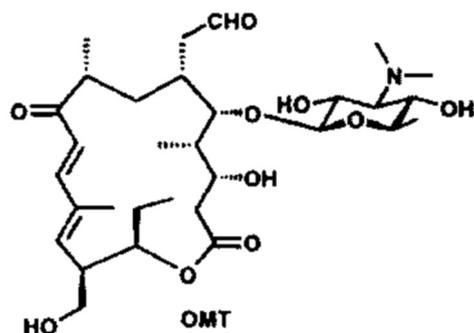


(IIa)

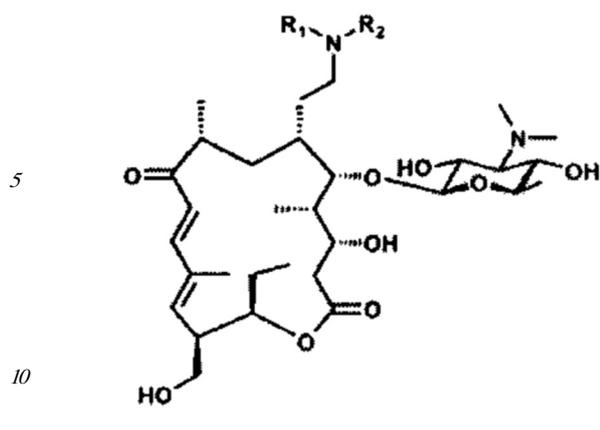
где R^5 , R^{11} и R^{12} имеют значения, как определено выше;

где способ включает по меньшей мере одну из следующих стадий (i), (ii), (iii) и/или (iv):

(i) реакция O-микаминозилтилонолида (OMT):



с амином общей формулы NR^1R^2 с образованием соединения следующей формулы (IIb)



где

R^1 имеет такие же значения, как для R^{11} и R^{12} в формуле (IIa), приведенной выше, и

15 R^2 представляет собой C2-С6-алкинил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, замещенного арила, гетероцикла и замещенного гетероцикла; или

(ii) реакция полученного соединения формулы (IIb),

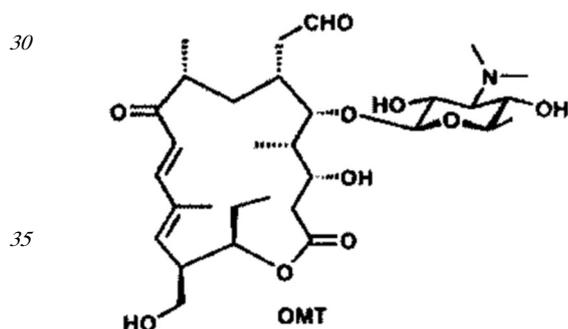
где

20 R^1 имеет такие же значения, как для R^{11} и R^{12} в формуле (IIa), приведенной выше, и

R^2 представляет собой C2-С6-алкинил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, замещенного арила, гетероцикла и замещенного гетероцикла,

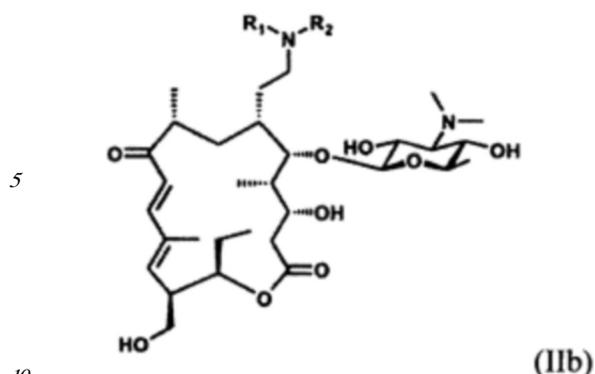
25 с $R-N_3$, где R имеет такие же значения, как для R^{11} или R^{12} в формуле (IIa), приведенной выше, в присутствии катализатора на основе меди с образованием соединения формулы (IIa); или

(iii) реакция O-микаминозилтилонолида (OMT):



40 с амином общей формулы NR^1R^2 с образованием соединения следующей формулы (IIb)

45



где

R^1 имеет такие же значения, как для R^{11} и R^{12} в формуле (IIa), приведенной выше, и R^2 представляет собой C1-C6-алкил, несущий один N_3 -заместитель и необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, замещенного арила, гетероцикла и замещенного гетероцикла; или (iv) реакция полученного соединения формулы (IIb), где

R^1 имеет такие же значения, как для R^{11} и R^{12} в формуле (IIa), приведенной выше, и R^2 представляет собой C1-C6-алкил, несущий один N_3 -заместитель и необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, замещенного арила, гетероцикла и замещенного гетероцикла, с $R-C\equiv CH$, где R имеет такие же значения, как для R^{11} или R^{12} в формуле (IIa), приведенной выше, в присутствии катализатора на основе меди с образованием соединения формулы (IIa).

В другом варианте выполнения настоящего изобретения, настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую или ветеринарную композицию, содержащую соединение согласно настоящему изобретению. Такая композиция может применяться для лечения или профилактики бактериальных инфекций или нарушений, связанных с бактериальными инфекциями, у животных, которые включают, среди прочего, млекопитающих, рыб или птиц. Фармацевтическая или ветеринарная композиция может включать или может применяться одновременно, последовательно или непрерывно с одним или более другими антибиотиками.

Предпочтительными в этом контексте являются фармацевтические или ветеринарные композиции, содержащие соединение формулы (IIa), как упомянуто ранее. Эти композиции, а также соединения формулы (IIa), как упомянуто ранее, могут предпочтительно применяться для лечения воспаления вымени у не относящихся к человеку млекопитающих, таких как крупный рогатый скот, верблюд, буйвол, коза или овца, более предпочтительно у жвачных животных, которые используются для получения молока для потребления человеком, таких как крупный рогатый скот, буйвол, овца и коза.

В других вариантах выполнения настоящего изобретения, настоящее изобретение обеспечивает применения соединений согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения или профилактики бактериальных инфекций или нарушений, связанных с бактериальными инфекциями, у животных.

В других вариантах выполнения настоящего изобретения, настоящее изобретение обеспечивает соединения согласно вариантам выполнения настоящего изобретения, как упомянуто ранее, для применения в качестве лекарственного средства,

предпочтительно соединения формулы (IIa), как упомянуто ранее.

В других вариантах выполнения настоящего изобретения, настоящее изобретение обеспечивает соединения или фармацевтические или ветеринарные композиции согласно вариантам выполнения настоящего изобретения, как упомянуто ранее, для применения для лечения или профилактики бактериальных инфекций или нарушений, связанных с бактериальными инфекциями у животных, предпочтительно соединения формулы (IIa), как упомянуто ранее.

Соединения согласно настоящему изобретению имеют химическую структуру, отличную от тилозина или тилмикозина, при этом соединения согласно настоящему изобретению могут иметь антимикробные активности, подобные активностям или превышающие активности тилозина или тилмикозина. Поэтому соединения согласно настоящему изобретению могут применяться в качестве заместителя тилозина или тилмикозина, в частности для лечения инфекций или родственных заболеваний, вызванных тилозин- или тилмикозин-резистентными бактериями. Соответственно, соединения согласно настоящему изобретению полезны для лечения или профилактики бактериальных инфекций или нарушений, связанных с бактериальными инфекциями, у животных.

Подробное описание предпочтительных вариантов выполнения настоящего изобретения

Термины, как применяется в настоящей заявке, имеют значение, как определено далее или как понятно специалистам в области органической химии, биохимии, в медицинских областях, фармацевтических областях, бактериологии и тому подобное.

Термины "C1-C3-алкил", "C1-C6-алкил", "C1-C12-алкил" или тому подобное, как применяется в настоящей заявке, относятся к насыщенным, неразветвленным или разветвленным углеводородным радикалам, содержащим от одного до трех, от одного до шести или от одного до двенадцати атомов углерода, соответственно. Термин "C0-C3-алкил" означает связь или C1-C3-алкил. Примеры C1-C3-алкильных радикалов включают метил, этил, пропил и изопропил, и примеры C1-C6- алкильных радикалов включают, но без ограничения к этому, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, неопентил и н-гексил, и примеры C1-C12- алкильных радикалов включают, но без ограничения к этому, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, неопентил, н-гексил, н-октил, н-децил и н-додецил.

Термин "C2-C6-алкенил" или тому подобное, как применяется в настоящей заявке, относится к неразветвленным или разветвленным углеводородным радикалам, содержащим от двух до шести атомов углерода с одной или более двойными связями в цепи. Примеры C2-C6-алкенила включают, но без ограничения к этому, пропенил, изобутенил, 1,3-гексадиенил, н-гексенил и 3-пентенил.

Термин "C2-C6-алкинил" или тому подобное, как применяется в настоящей заявке, относится к неразветвленным или разветвленным углеводородным радикалам, содержащим от двух до шести атомов углерода с одной или более тройными связями в цепи, необязательно содержащим одну или более двойных связей. Примеры C2-C6-алкинила включают, но без ограничения к этому, пропилил, изопентил, 1,3-гексадиинил, н-гексинил, 3- пентинил и 1-гексен-3-инил.

Термин "арил", как применяется в настоящей заявке, относится к незамещенным моно-, ди- или трициклическим ароматическим группам, включая, но без ограничения к этому, фенил, 1- или 2-нафтил, антрацен, фенантрен и тому подобное.

Термин, "C3-C14-циклоалкил", как применяется в настоящей заявке, относится к незамещенным моно-, ди- или трициклическим группам, где каждое карбоциклическое

кольцо, составляющее циклоалкил, содержит от 3 до 7 атомов углерода, соответственно, как например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

Термины "гало" и "галоген", как применяется в настоящей заявке, относятся к атому, выбранному из фтора, хлора, брома и иода.

5 Термин "гетероарил", как применяется в настоящей заявке, относится к моно-, ди- или трициклическому ароматическому радикалу, имеющему от пяти до четырнадцати кольцевых атомов, среди которых один кольцевой атом выбирается из S, O и N; ноль, один или более кольцевых атомов представляют собой дополнительные гетероатомы, независимо выбираются из S, O и N; и оставшиеся кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, причем радикал соединяется с остатком молекулы через любой
10 из кольцевых атомов, как, например, пиридинил, пирозинил, пиримидинил, пирролил, пирозолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, тиазолил, оксазолил, изооксазолил, тиадиазолил, оксадиазолил, тиофенил, фуранил, хинолинил, изохинолинил и тому подобное.

15 Термин "гетероциклоалкил", как применяется в настоящей заявке, относится к неароматическому 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членному кольцу или би- или трициклической группе, содержащей сопряженные шести-членные кольца, имеющие от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, где (i) каждое 5-членное кольцо имеет от 0 до 1 двойной связи, и каждое 6-членное кольцо имеет от 0
20 до 2 двойных атомов, (ii) гетероатомы азот и сера могут необязательно быть окислены, (iii) гетероатом азот может необязательно быть кватернизирован, и (iv) любое из приведенных выше гетероциклических колец может быть сконденсировано с одним или двумя бензольными кольцами. Примерные гетероциклы включают, но без ограничения к этому, пирролидинил, пирозолинил, пирозолидинил, имидазолинил,
25 имидазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил и тетрагидрофуранил.

Термин "гетероцикл", как применяется в настоящей заявке, относится к гетероциклоалкилу и гетероарилу.

30 Термин "замещенный гетероцикл", как применяется в настоящей заявке, относится к замещенному гетероциклоалкилу и замещенному гетероарилу.

Термин "замещенный арил", как применяется в настоящей заявке относится к арильной группе, как определено в настоящей заявке, замещенной путем независимого замещения одного или более атомов водорода в ней на, например, но без ограничения к этому, F, Cl, Br, I, OH, NO₂, CN, C(O)-C1-C6-алкил, C(O)-арил, C(O)-гетероарил,
35 CO₂-алкил, CO₂-арил, CO₂-гетероарил, CONH₂, CONH-C1-C6-алкил, CONH-арил, CONH-гетероарил, OC(O)-C1-C6-алкил, OC(O)-арил, OC(O)-гетероарил, OCO₂-алкил, OCO₂-арил, OCO₂-гетероарил, OCONH₂, OCONH-C1-C6-алкил, OCONH-арил, OCONH-гетероарил, NHC(O)-C1-C6-алкил, NHC(O)-арил, NHC(O)-гетероарил, NHCO₂-алкил,
40 NHCO₂-арил, NHCO₂-гетероарил, NHCONH₂, NHCONH-C1-C6-алкил, NHCONH-арил, NHCONH-гетероарил, SO₂-C1-C6-алкил, SO₂-арил, SO₂-гетероарил, SO₂NH₂, SO₂NH-C1-C6-алкил, SO₂NH-арил, SO₂NH-гетероарил, C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, CF₃, CH₂CF₃, CH₂Cl₂, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂SO₂CH₃, арил, замещенный арил,
45 гетероарил, замещенный гетероарил, бензил, бензилокси, арилокси, гетероарилокси, C1-C6-алкокси, метоксиметокси, метоксиэтокси, аминок, бензиламино, ариламино, гетероариламино, C1-C3-алкил-амино, тио, арилтио, гетероарилтио, бензилтио, C1-C6-алкил-тио или метилтиометил.

Термин "замещенный гетероарил", как применяется в настоящей заявке, относится к гетероарильной группе, как определено в настоящей заявке, замещенной путем независимого замещения одного или более атомов водорода в ней на, например, но без ограничения к этому, F, Cl, Br, I, OH, NO₂, CN, C(O)-C1-C6-алкил, C(O)-гетероарил, CO₂-алкил, CO₂-арил, CO₂-гетероарил, CONH₂, CONH-C1-C6-алкил, CONH-арил, CONH-гетероарил, OC(O)-C1-C6-алкил, OC(O)-арил, OC(O)-гетероарил, OCO₂-алкил, OCO₂-арил, OCO₂-гетероарил, OCONH₂, OCONH-C1-C6-алкил, OCONH-арил, OCONH-гетероарил, NHC(O)-C1-C6-алкил, NHC(O)-арил, NHC(O)-гетероарил, NHCO₂-алкил, NHCO₂-арил, NHCO₂-гетероарил, NHCONH₂, NHCONH-C1-C6-алкил, NHCONH-арил, NHCONH-гетероарил, SO₂-C1-C6-алкил, SO₂-арил, SO₂-гетероарил, SO₂NH₂, SO₂NH-C1-C6-алкил, SO₂NH-арил, SO₂NH-гетероарил, C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, CF₃, CH₂CF₃, CH₂Cl₂, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂SO₂CH₃, арил, гетероарил, бензил, бензилокси, арилокси, гетероарилокси, C1-C6-алкокси, метоксиметокси, метоксиэтокси, amino, бензиламино, ариламино, гетероариламино, C1-C3-алкил-amino, тио, арилтио, гетероарилтио, бензилтио, C1-C6-алкил-тио или метилтиометил.

Термин "замещенный гетероциклоалкил", как применяется в настоящей заявке, относится к гетероциклоалкильной группе, как определено, приведенной выше, замещенной путем независимого замещения одного или более атомов водорода в ней на, например, но без ограничения к этому, F, Cl, Br, I, OH, NO₂, CN, C(O)-C1-C6-алкил, C(O)-арил, C(O)-гетероарил, CO₂-алкил, CO₂-арил, CO₂-гетероарил, CONH₂, CONH-C1-C6-алкил, CONH-арил, CONH-гетероарил, OC(O)-C1-C6-алкил, OC(O)-арил, OC(O)-гетероарил, OCO₂-алкил, OCO₂-арил, OCO₂-гетероарил, OCONH₂, OCONH-C1-C6-алкил, OCONH-арил, OCONH-гетероарил, NHC(O)-C1-C6-алкил, NHC(O)-арил, NHC(O)-гетероарил, NHCO₂-алкил, NHCO₂-арил, NHCO₂-гетероарил, NHCONH₂, NHCONH-C1-C6-алкил, NHCONH-арил, NHCONH-гетероарил, SO₂-C1-C6-алкил, SO₂-арил, SO₂-гетероарил, SO₂NH₂, SO₂NH-C1-C6-алкил, SO₂NH-арил, SO₂NH-гетероарил, C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, CF₃, CH₂CF₃, CH₂Cl₂, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂SO₂CH₃, арил, гетероарил, бензил, бензилокси, арилокси, гетероарилокси, C1-C6-алкокси, метоксиметокси, метоксиэтокси, amino, бензиламино, ариламино, гетероариламино, C1-C3-алкил-amino, тио, арилтио, гетероарилтио, бензилтио, C1-C6-алкил-тио или метилтиометил.

Термин "замещенный циклоалкил", как применяется в настоящей заявке, относится к циклоалкильной группе, как определено, приведенной выше, замещенной путем независимого замещения одного или более атомов водорода в ней на, например, но без ограничения к этому, F, Cl, Br, I, OH, NO₂, CN, C(O)-C1-C6-алкил, C(O)-арил, C(O)-гетероарил, CO₂-алкил, CO₂-арил, CO₂-гетероарил, CONH₂, CONH-C1-C6-алкил, CONH-арил, CONH-гетероарил, OC(O)-C1-C6-алкил, OC(O)-арил, OC(O)-гетероарил, OCO₂-алкил, OCO₂-арил, OCO₂-гетероарил, OCONH₂, OCONH-C1-C6-алкил, OCONH-арил, OCONH-гетероарил, NHC(O)-C1-C6-алкил, NHC(O)-арил, NHC(O)-гетероарил, NHCO₂-алкил, NHCO₂-арил, NHCO₂-гетероарил, NHCONH₂, NHCONH-C1-C6-алкил, NHCONH-арил, NHCONH-гетероарил, SO₂-C1-C6-алкил, SO₂-арил, SO₂-гетероарил, SO₂NH₂, SO₂NH-C1-C6-алкил, SO₂NH-арил, SO₂NH-гетероарил, C1-C6-алкил, C3-C7-

циклоалкил, CF_3 , CH_2CF_3 , CH_2Cl_2 , CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, CH_2NH_2 , $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, арил, гетероарил, бензил, бензилокси, арилокси, гетероарилокси, С1-С6-алкокси, метоксиметокси, метоксиэтокси, amino, бензиламино, ариламино, гетероариламино, С1-С3-алкил-амино, тио, арилтио, гетероарилтио, бензилтио, С1-С6-алкил-тио или метилтиометил.

Термин "амино" включает группу, представленную как $-\text{NH}_2$. Термин "замещенный амино" означает аминогруппы, имеющие один или два заместителя на месте одного или двух атомов водорода, присоединенных к атому азота аминогруппы. Термин "азид" означает группу, представленную как $-\text{N}_3$, которая может содержать $-\text{N}-\text{N}\equiv\text{N}$ или $-\text{N}=\text{N}=\text{N}$.

"Гидрокси-защитающая группа", как применяется в настоящей заявке, относится к легко удаляемой группе, которая известна в данной области техники для защиты гидроксильной группы от нежелательного взаимодействия в ходе процессов синтеза и является селективно удаляемой. Применение гидрокси-защитающих групп хорошо известно в области техники для защиты групп от нежелательных реакций в ходе процесса синтеза, и многие такие защитные группы известны. Смотрите, например, Т.Н. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Примеры гидрокси-защитающих групп включают, но без ограничения к этому, метилтиометил, трет-диметилсилил, трет-бутилдифенилсилил, ацил, замещенный ароматической группой, и тому подобное.

Термин «защищенный гидроксил», относится к гидроксильной группе, защищенной гидроксильной группающей группой, как определено, приведенной выше, включая, например, но без ограничения к этому, бензоил, ацетил, триметилсилил, триэтилсилил, метоксиметил группы.

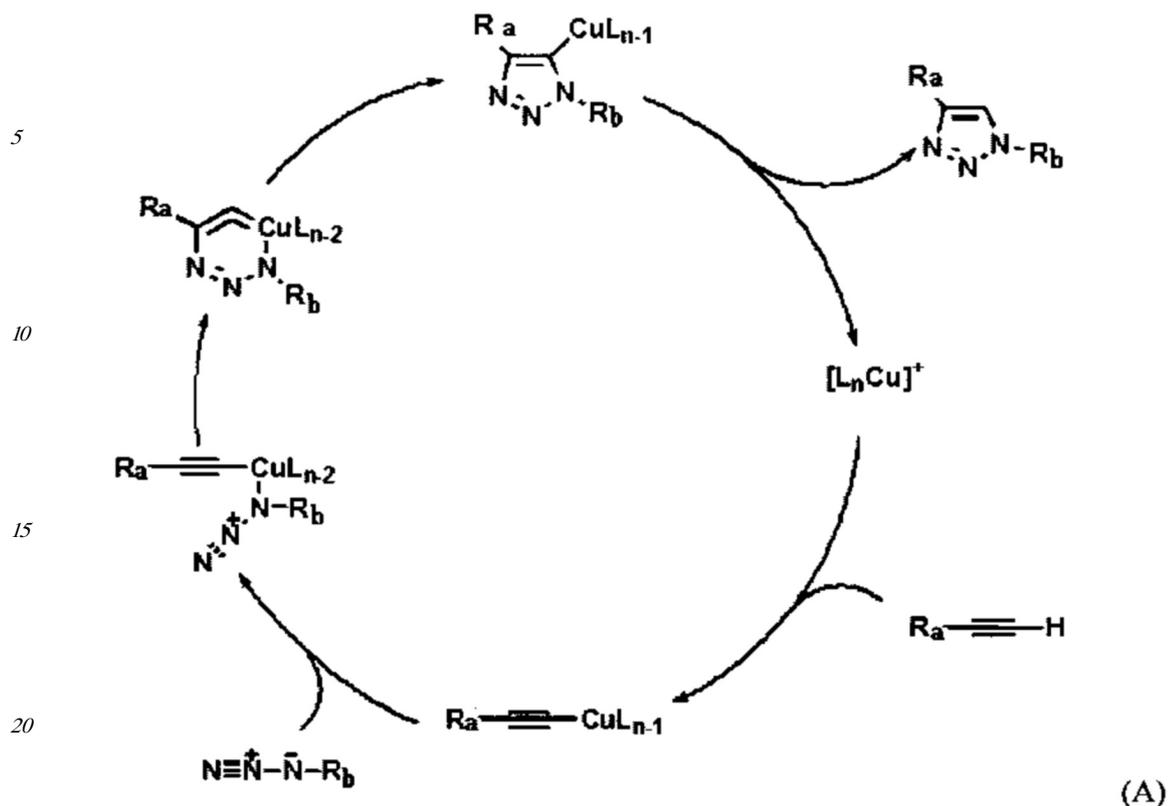
«Альдегид-защитающая группа», как применяется в настоящей заявке, относится к легко удаляемой группе, которая известна для защиты альдегидной группы от нежелательной реакции в ходе процессов синтеза и является селективно удаляемой. Применение альдегид-защитающих групп хорошо известно в области техники для защиты альдегидных групп от нежелательных реакций в ходе процесса синтеза, и многие такие защитные группы известны. Смотрите, например, Т.Н. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, op. cit. Примеры альдегид-защитающих групп включают, но без ограничения к этому, ацетали, кетали, O-замещенные цианогидрины, замещенные гидразоны, имины и тому подобное.

Термин "защищенный альдегид" относится к альдегидной группе, защищенной альдегид-защитающей группой, как определено, приведенной выше, включая, например, но без ограничения к этому, диметилацетил, диметоксиметил, 1,3-диоксолан, 1,3-диоксан и тому подобное.

Соединение согласно настоящему изобретению может быть получено, но без ограничения к этому, любым обычным способом, известным специалисту в данной области техники, например согласно любому из способов, описанных далее, как правило, согласно способу, подробно описанному в части Примеры описания настоящего изобретения.

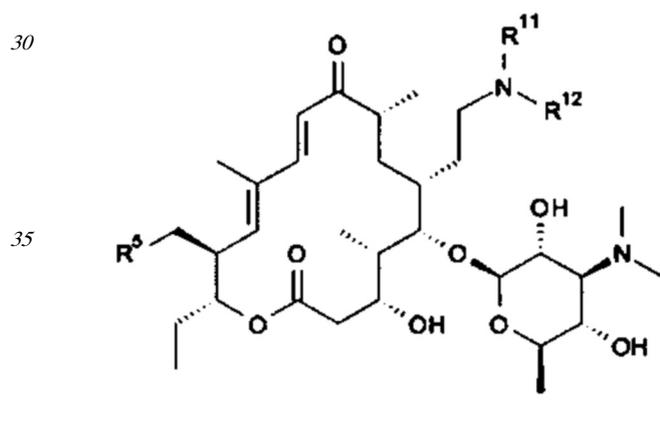
Получение соединения согласно настоящему изобретению может быть осуществлено, как правило, путем применения реакции циклодобавления между азидом и ацетиленовой производной, так называемая, клик-химия (смотрите, например Kolb, H.C.; Finn, M.G.; Sharpless, K.B., *Angew. Chem., Int. Ed.* 2001, 40, 2004-2021 and Rostovtsev, V.V.; Green, L.G.; Fokin, V.V.; Sharpless, K.B., *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, 41, 2596-2599). Механизм реакции

представлен на следующей схеме А:



где Ra и Rb обозначает любые функциональные группы, и LnCu обозначает катализатор на основе меди. Клик-химия может, как правило, характеризоваться селективностью модернизированной функциональной группы и региоселективностью, мягкими условиями реакции, высоким выходом и приемлемостью для широкого многообразия заместителей.

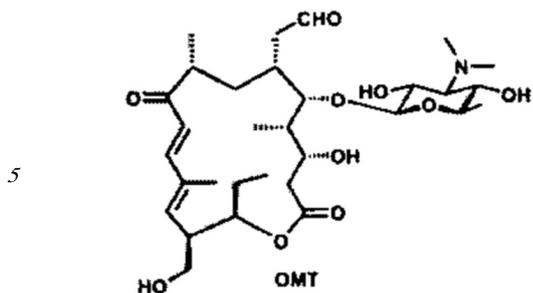
Один вариант выполнения способа получения соединения формулы (IIa):



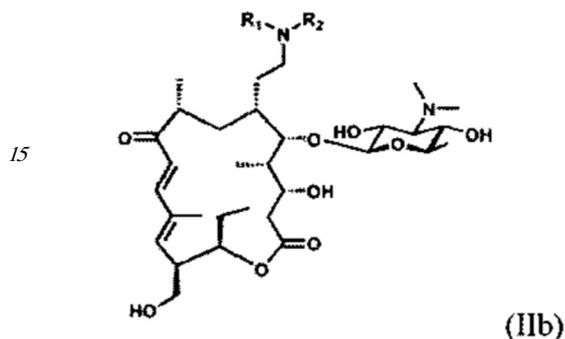
где R⁵, R¹¹ и R¹² имеют значения, как определено выше; где способ включает следующие стадии:

(i) реакция О-микаминозилтилонолида (ОМТ):

45



10 с амином общей формулы NR^1R^2 с образованием соединения следующей формулы (IIb)



где

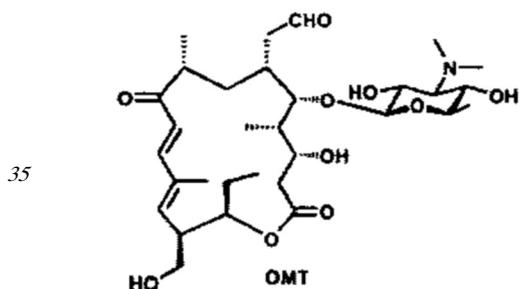
R^1 имеет такие же значения, как для R^{11} и R^{12} в формуле (IIa), приведенной выше, и

R^2 представляет собой C2-С6-алкинил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, замещенного арила, гетероцикла и замещенного гетероцикла; и

(ii) реакция полученного соединения формулы (IIb) с $R-N_3$, где R имеет такие же

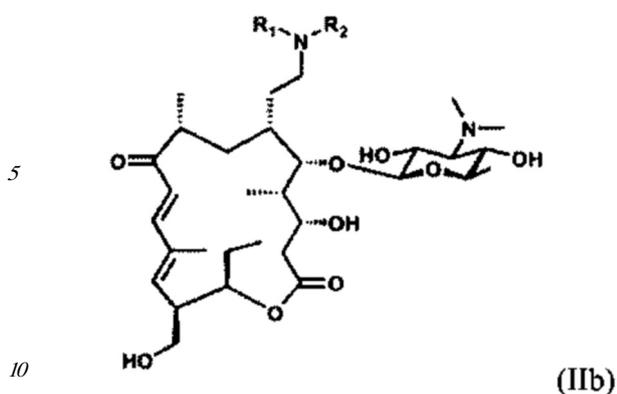
значения, как для R^{11} или R^{12} в формуле (IIa), приведенной выше, в присутствии катализатора на основе меди с образованием соединения формулы (IIa); или

(iii) реакция O-микаминозилтилонолида (OMT):



40 с амином общей формулы NR^1R^2 с образованием соединения следующей формулы (IIb)

45



где

R^1 имеет такие же значения, как для R^{11} и R^{12} в формуле (IIa), приведенной выше, и R^2 представляет собой C1-C6-алкил, несущий один N_3 -заместитель и необязательно

15

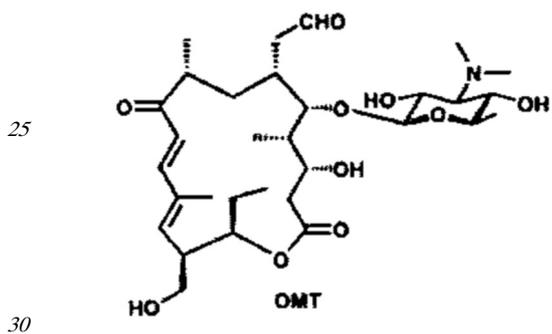
замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, замещенного арила, гетероцикла и замещенного гетероцикла; и

(iv) реакция полученного соединения формулы (IIb) с $R-C\equiv CH$, где R имеет такие же значения, как для R^{11} или R^{12} в формуле (IIa), приведенной выше, в присутствии

20

катализатора на основе меди с образованием соединения формулы (IIa).

Исходное соединение формулы:

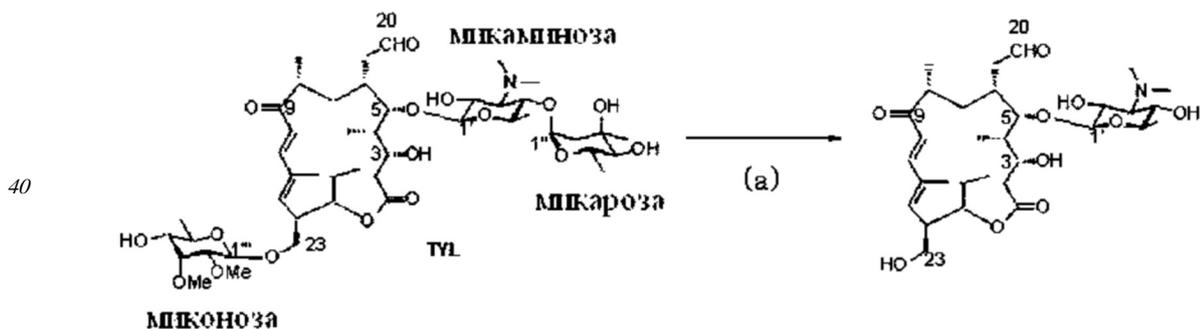


может быть получено путем осуществления, например, следующих подгрупп:

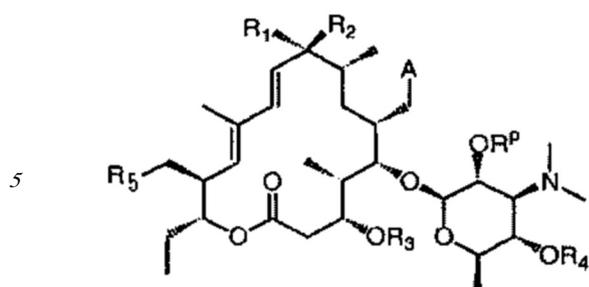
(a) дегликозилирование тилозина при кислотных условиях, например, в присутствии водной TFA или HBr; и

(b) необязательно превращение оставшихся функциональных групп в желаемые заместители согласно любому стандартному способу.

35



Один пример способа получения соединения формулы (I):

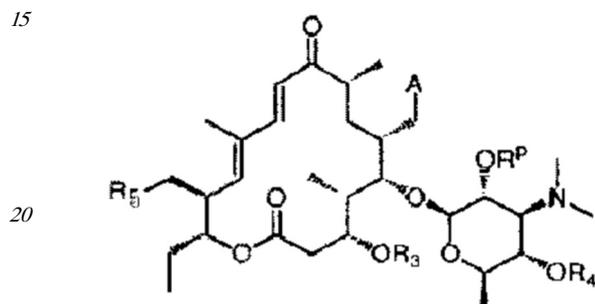


(I)

10 где А представляет собой $\text{CH}_2\text{-R}'$, и R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R' и R^{P} имеют значения, как определено выше;

где способ включает следующие стадии:

(i) реакция соединения формулы (II):



(II)

25 где,

А представляет собой CH_2 -гидрокси; и

другие переменные группы имеют значения, как определено для формулы (I), с азидом, выбранным из дифенилфосфорилазида (DPPA) или азиды натрия (NaN_3), с

30 образованием соединения указанной формулы (II), где А представляет собой $\text{CH}_2\text{-N}_3$,

и другие переменные группы имеют значения, как определено для формулы (I); и

(ii) реакция полученного соединения формулы (II), где А представляет собой $\text{CH}_2\text{-N}_3$,

и другие переменные группы имеют значения, как определено для формулы (I) с $\text{R-C}\equiv\text{CH}$, где R имеет значения, как определено в формуле (I), приведенной выше, в

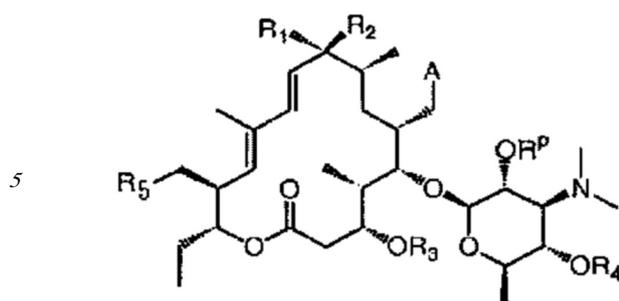
35 присутствии катализатора на основе меди с образованием соединения формулы (II),

где А представляет собой $\text{CH}_2\text{-R}'$, и R_3 , R_4 , R_5 , R' и R^{P} имеют значения, как определено выше.

Другой пример способа получения соединения формулы (I):

40

45

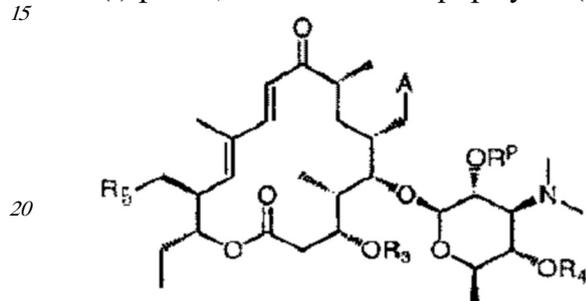


(I)

10 где R₅ представляет собой R', и A, R₁, R₂, R₃, R₄, R' и R^P имеют значения, как определено выше;

где способ включает следующие стадии:

15 (i) реакция соединения формулы (II):



(II)

25 где,

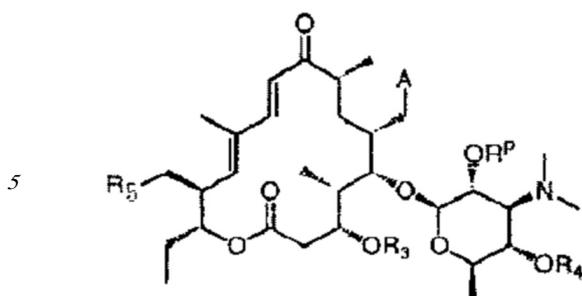
R₅ представляет собой гидроксид; и

30 другие переменные группы имеют значения, как определено для формулы (I), с азидом, выбранным из дифенилфосфорилазид (DPPA) или азид натрия (NaN₃), с образованием соединения указанной формулы (II), где R₅ представляет собой -N₃, и другие переменные группы имеют значения, как определено для формулы (I); и

35 (ii) реакция полученного соединения формулы (II), где R₅ представляет собой -N₃, и другие переменные группы имеют значения, как определено для формулы (I), с R-C≡CH, где R имеет значения, как определено в формуле (I), приведенной выше, в присутствии катализатора на основе меди с образованием соединения формулы (I),

где R₅ представляет собой R', и A, R₃, R₄, R' и R^P имеют значения, как определено выше.

40 На стадии (i) этих способов получения соединения согласно настоящему изобретению общей формулы (I), исходные вещества являются коммерчески доступными или могут быть легко получены любым известным способом. Например, исходное соединение формулы:



(II)

10 где,

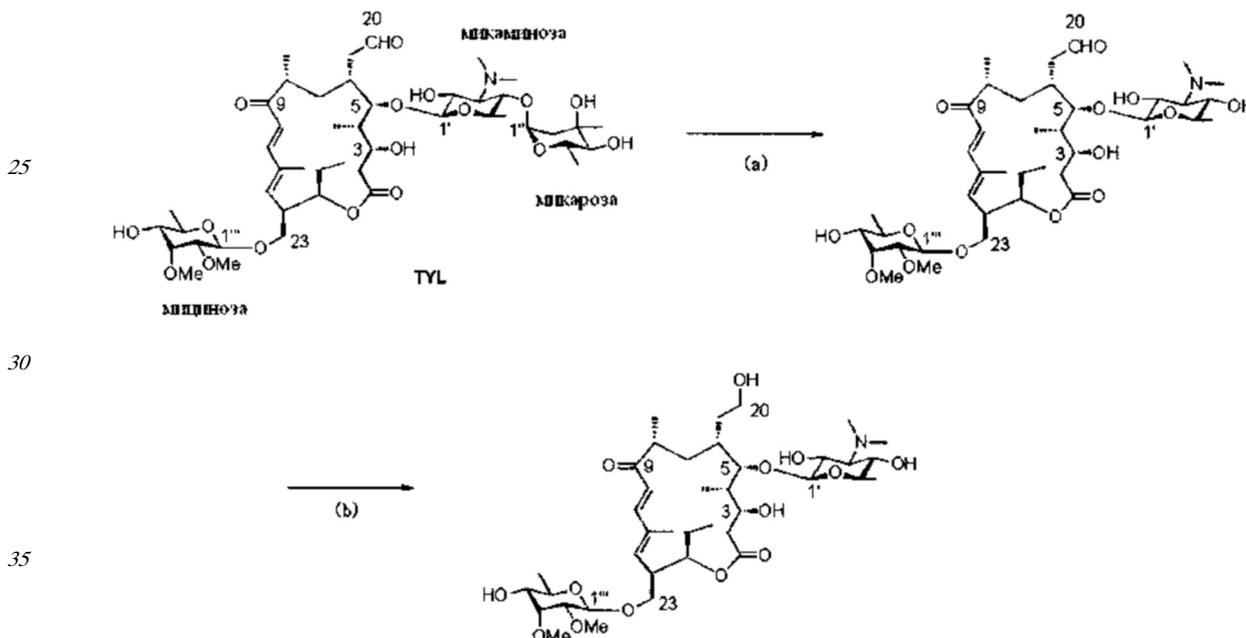
A представляет собой CH_2 -гидрокси; и

другие переменные группы имеют значения, как определено для формулы (I), может быть получено путем осуществления следующих подстадий:

15 (а) дегликозилирование тилозина при кислотных условиях, например в присутствии водной HCl ;

(б) восстановление альдегидной группы в положении 20 в присутствии восстанавливающего агента, такого как NaBH_4 ; и

20 (с) необязательно превращение оставшихся функциональных групп в желаемые заместители согласно любому способу получения.



Для усиления реакционной способности 20- или 23-гидроксильной функциональной группы, исходные соединения формулы (II) могут, если желательно, быть галогенированы, например, галогенирующим агентом, таким как I_2 или CCl_4 в присутствии PPh_3 в растворителе, таком как пиридин и/или дихлорметил при температуре от -27 до 40°C , предпочтительно от 0°C до комнатной температуры, так что образуется соединение формулы (II), в которой A представляет собой CH_2 -гало, или R_5 представляет собой галоген.

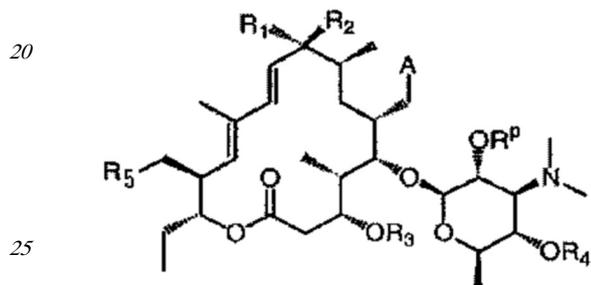
45 Путем применения соединения формулы (II), в которой либо A представляет собой $\text{CH}_2\text{-R}'$, либо R_5 представляет собой R' , которое может быть получено любым из описанных способов получения, приведенных выше, в качестве исходного вещества,

20,23-бистриазолтилозиновая производная, которая представляет собой соединение формулы (I), в которой А представляет собой $\text{CH}_2\text{-R}'$, и R_5 представляет собой R' , может быть получена путем осуществления другого способа получения, как описано, приведенного выше.

5 В подробном примере для формулы (I), азидирование на стадии (i) в способах получения, приведенных выше, может осуществляться путем реакции азидата, такого как дифенилфосфорилазид (DPPA) или азид натрия (NaN_3), с исходным веществом в присутствии растворителя, такого как THF или DMSO при температуре от -27 до 100°C , предпочтительно от 0 до 80°C .

10 Реакция на стадии (ii) и (iv) в способах получения для формул (I) и (IIIb), приведенных выше, может осуществляться в растворителе, например, воде, трет-бутиловом спирте, метаноле или ацетонитриле или их комбинации, предпочтительно в ацетонитриле, предпочтительно в присутствии трис[(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]амин (ТВТА), в присутствии катализатора на основе меди, например, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuOTf} \cdot \text{C}_6\text{H}_6$,
15 $[\text{Cu}(\text{NCCH}_3)_4][\text{PF}_6]$ или CuI , предпочтительно CuI , при температуре от 0 до 100°C , предпочтительно от 10 до 40°C , более предпочтительно при комнатной температуре.

Другой пример способа получения соединения формулы (I):

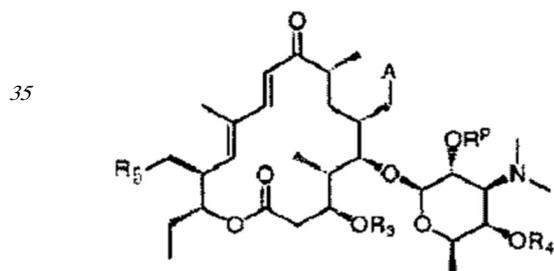


(I)

где R_1 и R_2 , взятые вместе, представляют собой $=\text{N-O-CO-C}_3\text{-алкил-R}'$, и А, R_3 , R_4 ,
30 R_5 , R' и R^{P} имеют значения, как определено выше;

где способ включает следующие стадии:

(i) реакция соединения формулы (II):



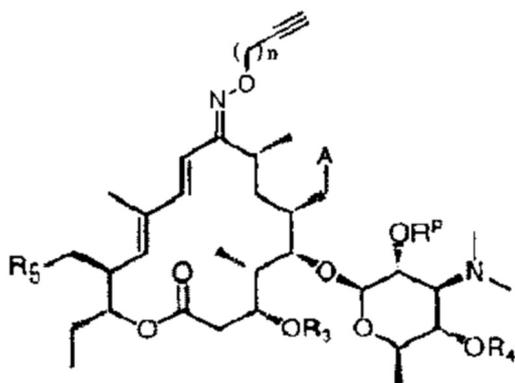
(II)

где

переменные группы имеют значения, как определено для формулы (I), но А не представляет собой $-\text{CHO}$, с $\text{CH}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_n\text{-O-NH}_2 \cdot \text{HCl}$, где n представляет собой целое
45 число от 1 до 3 с образованием соединения формулы (III):

5

10



(III)

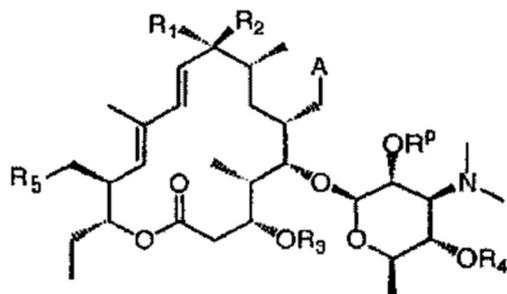
где n представляет собой целое число от 1 до 3, и A , R_3 , R_4 , R_5 и R^P имеют значения, как определено для формулы (I), при условии, что A не представляет собой $-CHO$; и

15

(ii) реакция соединения формулы (III), полученного на стадии (i) или (ii) с $R-N_3$, где R имеет значения, как определено для формулы (I), приведенной выше, в присутствии катализатора на основе меди с образованием соединения формулы (I):

20

25



(I)

где R_1 и R_2 , взятые вместе, представляют собой $=N-O-CO-C_3$ -алкил- R' , и A , R_3 , R_4 ,

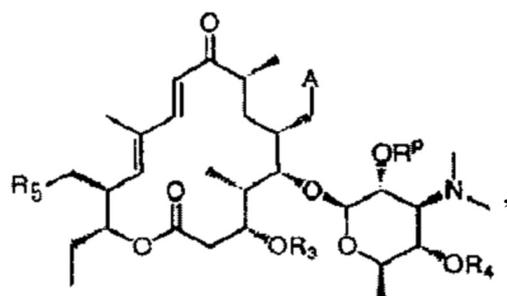
30

R_5 , R' и R^P имеют значения, как определено выше.

Исходное соединение формулы (II):

35

40



(II)

где

переменные группы имеют значения, как определено для формулы (I), но A не представляет собой $-CHO$, может быть легко доступно или получено согласно любому обычному способу, известному специалисту в данной области техники.

45

В подробно описанном варианте выполнения настоящего изобретения, введение ацетиленовой составляющей на стадии (i) может осуществляться путем реакции $CH\equiv C-(CH_2)_n-O-NH_2 \cdot HCl$ (где n имеет значения, как определено, приведенной выше) с исходным веществом в растворителе, таком как пиридин или метанол или их комбинация,

предпочтительно в комбинации пиридина и метанола, при температуре от 0 до 80°C, предпочтительно от комнатной температуры до 65°C. Если желательно, оксо или гидроксильная группа, которая желательна, чтобы не участвовать во введении ацетиленовой составляющей, может быть защищена любым обычным способом.

5 В подробно описанном примере, реакция на стадии (ii) и (iv) для формулы (I) и (IIb) может осуществляться в растворителе, например, воде, трет-бутиловом спирте, метаноле или ацетонитриле или их комбинации, предпочтительно в ацетонитриле, предпочтительно в присутствии трис[(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил] амина (ТВТА), в присутствии меди катализатора, например $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuOTf} \cdot \text{C}_6\text{H}_6$, $[\text{Cu}(\text{NCCH}_3)_4][\text{PF}_6]$ или CuI ,
10 предпочтительно CuI при температуре от 0 до 100°C, предпочтительно от 10 до 40°C, более предпочтительно при комнатной температуре.

Соединения, представленные R-N_3 и $\text{R-C}\equiv\text{CH}$, являются коммерчески доступными или могут быть легко получены с помощью обычной методики, известной специалисту в данной области техники.

15 Стадии способа для синтеза соединений согласно настоящему изобретению могут осуществляться при реакционных условиях, которые по существу известны, включая специально упомянутые, в отсутствие или, обычно, в присутствии растворителей или разбавителей, включая, например, растворители или разбавители, которые являются инертными по отношению к применяемым реагентам и растворяют их, в отсутствие
20 или присутствии катализаторов, конденсирующих или нейтрализующих агентов, например ионообменников, таких как катионообменники, например, в форме H^+ , в зависимости от природы реакции и/или реагентов, при пониженной, нормальной или повышенной температуре, например при температуре в диапазоне от около -100°C до
25 около 190°C, включая, например, от около -80°C до около 150°C, например, при температуре от -80 до -60°C, при комнатной температуре, при температуре от -20 до 40°C или при температуре возврата флегмы, при атмосферном давлении или в закрытых сосудах, при необходимости под давлением, и/или в инертной атмосфере, например, в атмосфере аргона или атмосфере азота.

30 Растворители, из которых могут быть выбраны растворители, подходящие для любой конкретной реакции, включают специально упомянутые или, например, воду, сложные эфиры, такие как низший алкил-низшие алканоаты, например этилацетат, простые эфиры, такие как алифатические простые эфиры, например диэтиловый простой эфир, или циклические простые эфиры, например тетрагидрофуран или диоксан, жидкие
35 ароматические углеводороды, такие как бензол или толуол, спирты, такие как метанол, этанол или 1- или 2-пропанол, нитрилы, такие как ацетонитрил, галогенированные углеводороды, такие как метиленхлорид или хлороформ, кислотные амиды, такие как диметилформамид или диметилацетамид, основания, такие как гетероциклические азотные основания, например пиридин или N-метилпирролидин-2-он, ангидриды
40 карбоновых кислот, такие как ангидриды низших алкановых кислот, например уксусный ангидрид, циклические, линейные или разветвленные углеводороды, такие как циклогексан, гексан или изопентан, или смеси этих растворителей, например, водные растворы, если иного не указано в описании способов. Такие смеси растворителей могут также применяться при обработке, например путем хроматографии или
45 разделения.

В контексте настоящего изобретения только легко удаляемая группа, которая не является составляющей конкретного желательного конечного продукта соединений согласно настоящему изобретению, обозначается как "защитная группа", если из

контекста не следует иное. Защита функциональных групп такими защитными группами, защитные группы сами по себе и реакции их отщепления описываются, например, в ссылочных документах, таких как, например, Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany. 2005. 41627 pp. (URL: <http://www.science-of-synthesis.com>. (Electronic Version, 48 Volumes)); J.F.W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, в Т.В. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, в "Methoden der organischen Chemie" {Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, в Н.-Д. Jakubke and Н. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, и в Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" {Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Характеристикой защитных групп является то, что они могут быть легко удалены (т.е. без проведения нежелательных побочных реакций), например, посредством сольволиза, восстановления, фотолиза или альтернативно при физиологических условиях {например, посредством ферментативного расщепления).

Соли соединений согласно настоящему изобретению, имеющих по меньшей мере одну соль-образующую группу, могут быть получены по существу известным образом. Например, соли соединений согласно настоящему изобретению, имеющих кислотные группы, могут быть образованы, например, путем обработки соединений с помощью соединений металлов, таких как соли щелочных металлов с подходящими органическими карбоновыми кислотами, например, натриевая соль 2-этилгексановой кислоты, с помощью органических соединений щелочных металлов или щелочноземельных металлов, таких как соответствующие гидроксиды, карбонаты или гидрокарбонаты, как например, гидроксид, карбонат или гидрокарбонат натрия или калия, с помощью соответствующих кальциевых соединений или с помощью аммиака или с помощью подходящего органического амина, предпочтительно применяются стехиометрические количества или только небольшие избытки соль-образующего агента. Соли кислотного добавления соединений согласно настоящему изобретению получают обычным образом, например, путем обработки соединений кислотой или подходящим анионообменным реагентом. Инертные соли соединений согласно настоящему изобретению, содержащих кислотную и основную соль-образующие группы, например, свободную карбокси группу и свободную аминогруппу, могут быть образованы, например, путем нейтрализации солей, таких как соли кислотного добавления, до изоэлектрической точки, например, с помощью слабых оснований или посредством обработки ионообменниками.

Промежуточные соединения и конечные продукты могут быть обработаны и/или очищены стандартными способами, например, применяя хроматографические способы, способы распределения, (пере-)кристаллизации и тому подобное. Соединения, включая их соли, также могут быть получены в форме сольватов, в частности гидратов. В контексте настоящего изобретения, сольваты относятся к тем формам соединений согласно настоящему изобретению, которые, в твердом или жидком состоянии, образуют комплекс путем координации с молекулами растворителя. Гидраты являются специфической формой сольватов, в которой координация происходит с водой. Кристаллы соединений согласно настоящему изобретению могут, например, включать растворитель, применяемый для кристаллизации. Могут присутствовать различные

кристаллические формы.

Настоящее изобретение относится также к тем формам способа, в которых соединение, получаемое в качестве промежуточного соединения на любой стадии способа, применяется в качестве исходного вещества, и оставшиеся стадии способа
5 осуществляются, или в которых исходное вещество образуется при реакционных условиях или применяется в форме производного, например, в защищенной форме или в форме соли, или соединение, получаемое способом согласно настоящему изобретению, получают при условиях способа и обрабатывают далее *in situ*.

Настоящее изобретение также охватывает фармацевтические или ветеринарные
10 композиции, содержащие фармацевтически приемлемые пролекарства соединений согласно настоящему изобретению, и способы лечения бактериальных инфекций путем введения фармацевтически приемлемые пролекарства соединений согласно настоящему изобретению. Например, соединения согласно настоящему изобретению, имеющие свободные amino-, амидо-, гидроксильные или карбоксильные группы, могут быть превращены
15 в пролекарства. Пролекарства включают соединения, в которых аминокислотный остаток или полипептидная цепь из двух или более (например, двух, трех или четырех) аминокислотных остатков ковалентно связаны через амидную или сложноэфирную связь со свободной аминогруппой, гидроксильной группой или группой карбоновой кислоты соединений согласно настоящему изобретению. Аминокислотные остатки включают,
20 но без ограничения к этому, 20 природных аминокислот, в общем обозначаемых тремя буквенными символами, а также включают 4-гидроксипролин, гидроксипролин, демозин, изодемозин, 3-метилгистидин, норвалин, бета-аланин, гамма-аминомасляную кислоту, цитруллин, гомоцистеин, гомосерин, орнитин и метионин сульфат. Дополнительные типы пролекарств также охватываются. Например, свободные карбоксильные группы
25 могут быть дериватизированы в виде амидов или алкиловых сложных эфиров. Свободные гидроксильные группы могут быть дериватизированы с применением групп, включая, но без ограничения к этому, гемисукцинаты, фосфатные сложные эфиры, диметиламиноацетаты, и фосфорилосиметилкарбонилы, как отмечено в *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 115. Карбаматные пролекарства гидроксильных и амино групп также включены, а также карбонатные пролекарства, сульфатные сложные эфиры
30 и сульфатные сложные эфиры гидроксильных групп. Дериватизация гидроксильных групп в качестве (ацилокси)метил- и (ацилокси)этил-простых эфиров, где ацильная группа может представлять собой алкиловый сложный эфир, необязательно замещенные группы, включая, но без ограничения к этому, функциональные группы простого эфира, амина
35 и карбоновой кислоты, или когда ацильная группа представляет собой сложный эфир аминокислоты, как описано, приведенные выше, также охватываются. Пролекарства этого типа описаны в *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10.

Свободные амины также могут быть дериватизированы в виде амидов, сульфонамидов или фосфонамидов. Все эти составляющие пролекарства могут включать
40 группы, включая, но без ограничения к этому, функциональные группы простого эфира, амина и карбоновых кислот.

Соединения согласно настоящему изобретению имеют ценные фармакологические свойства и, таким образом, они могут применяться для лечения заболеваний. В одном варианте выполнения настоящего изобретения, соединение согласно настоящему изобретению может применяться для лечения или профилактики бактериальных инфекций или нарушений, связанных с бактериальными инфекциями, у животных, например, млекопитающих, рыб или птиц.

Термин "животное", "пациент" или "субъект", как применяется в настоящей заявке,

применяются взаимозаменяемо. Термин «животное», как правило, включает, но без ограничения к этому, млекопитающих, страдающих от развития, имеющих риск развития или потенциально способных к развитию бактериальной инфекции, как например, людей, крупный рогатый скот, лошадей, кур, свиней, овец, козлов, собак, обезьян, кошек, мышей, кроликов, крыс и т.д.; особенно сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, свиньи и домашняя птица.

Как применяется в настоящей заявке, термин «бактериальная инфекция (бактериальные инфекции)» включает, но без ограничения к этому, бактериальные инфекции, которые встречаются у млекопитающих, рыб и птиц, а также нарушения, связанные с бактериальными инфекциями, которые подлежат лечению или профилактики посредством введения антибиотиков, таких как соединения согласно настоящему изобретению. Соединения согласно настоящему изобретению полезны для лечения инфекций, вызванных бактериями, такими как:

Staphylococcus spp, *Streptococcus* spp, *Enterococcus* spp, *Neisseria* spp, *Moraxella* spp, *Corynebacterium* spp, *Lactobacillus* spp, *Bacillus* spp, *Listeria* spp, *Erysipelothrix* spp, *Arcanobacterium* spp, *Vibrio* spp, *Aeromonas* spp, *Escherichia* spp, *Klebsiella* spp, *Proteus* spp, *Salmonella* spp, *Shigella* spp, *Morganella* spp, *Citrobacter* spp, *Enterobacter* spp, *Serratia* spp, *Erwinia* spp, *Yersinia* spp, *Pseudomonas* spp, *Alcaligenes* spp, *Burkholderia* spp, *Phyllobacterium* spp, *Acinetobacter* spp, *Stenotrophomonas* spp, *Haemophilus* spp, *Actinobacillus* spp, *Bordetella* spp, *Pasteurella* spp, *Brucella* spp, *Campylobacter* spp, *Campytophaga* spp, *Francisella* spp, *Helicobacter* spp, *Legionella* spp, *Mycoplasma* spp, *Ureaplasma* spp, *Bartonella* spp, *Chlamydia* spp, *Coxiella* spp, *Ehrlichia* spp, *Rickettsia* spp, *Borrelia* spp, *Leptospira* spp, *Treponema* spp, *Brachyspira* spp, *Veillonella* spp, *Peptostreptococcus* spp, *Peptococcus* spp, *Bacteroides* spp, *Porphyromonas* spp, *Prevotella* spp, *Fusobacterium* spp, *Clostridium* spp, *Actinomyces* spp, *Propionibacterium* spp, *Eubacterium* spp, *Lactobacillus* spp, *Vifidobacterium* spp.

Более конкретно, соединения согласно настоящему изобретению могут применяться для лечения или профилактики бактериальных инфекций, вызванных грамположительными бактериями, такими как стафилококковые, стрептококковые, *Lactobacillus acidophilus*, дифтерийная палочка, *Propionibacterium acnes*, *Actinomyces bovis*, микобактерия туберкулеза, микобактерия лепры, бациллы или клостридии, грамотрицательными бактериями, такими как *Pasteurella*, *Mannheimia* или *Mycoplasma* у животных.

Такие бактериальные инфекции или нарушения, связанные с такими инфекциями, включают, но без ограничения к этому, следующие: угревая сыпь, красные угри, кожная инфекция, пневмония, средний отит, синусит, бронхит, тонзиллит и мастоидит, связанные с инфекцией, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Peptostreptococcus* spp. или *Pseudomonas* spp.; фарингит, ревматический полиартрит и гломерулонефрит, связанные с инфекцией, вызванной *Streptococcus pyogenes*, Groups C и G streptococci, *Clostridium diphtheriae*, или *Actinobacillus haemolyticum*; инфекции дыхательных путей, связанные с инфекцией, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, или *Chlamydia pneumoniae*; неосложненные кожные инфекции и инфекции мягких тканей, абсцесс и остеомиелит и родильная горячка, связанные с инфекцией, вызванной *Staphylococcus aureus*, coagulase-positive staphylococci (т.е., *S. epidermidis*, *S. hemolyticus*, и т.д.), *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, стрептококковые группы C-F (небольшая колония стрептококк), viridans streptococci, *Corynebacterium* spp., *Clostridium* spp. или *Bartonella henselae*; неосложненные острые инфекции мочевых путей, связанные с инфекцией, вызванной *S. saprophyticus* или *Enterococcus* spp.; уретрит и цервицит;

заболевания, передаваемые половым путем, связанные с инфекцией, вызванной *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, или *Nesseria gonorrhoeae*; токсические заболевания, связанные с инфекцией, вызванной *S.aureus* (отравление едой и синдром токсического шока), или стрептококками групп А, S. и С; язва, связанная с инфекцией, вызванной *Helicobacter pylori*; системные фебрильные синдромы, связанные с инфекцией, вызванной *Borrelia recurrentis*; лаймская болезнь, связанная с инфекцией, вызванной *Borrelia burgdorferi*; конъюнктивит, кератит и дакриоцистит, связанные с инфекцией, вызванной *C.trachomatis*, *N.gonorrhoeae*, *S.aureus*, *S.pneumoniae*, *S.pyogenes*, *H.influenzae*, или *Listeria spp.*; заболевание диссеминированного комплекса *Mycobacterium avium* (МАС), связанное с инфекцией, вызванной *Mycobacterium avium* или *Mycobacterium intracellulare*; гастроэнтерит, связанный с инфекцией, вызванной *Campylobacter jejuni*; кишечная протозоа, связанная с инфекцией, вызванной *Cryptosporidium spp.*, одонтогенная инфекция, связанные с *viridans streptococci*; непрекращающийся кашель, связанный с инфекцией, вызванной *Bordetella pertussis*; газовая гангрена, связанная с инфекцией, вызванной *Clostridium perfringens* или *Bacteroides spp.*; кожная инфекция, вызванная *S.aureus*, *Propionibacterium acne*; атеросклероз, связанный с инфекцией, вызванной *Helicobacter pylori* или *Chlamydia pneumoniae*; или тому подобное.

Другие бактериальные инфекции и нарушения, связанные с такими инфекциями, которые могут подлежать лечению или профилактике у животных, включают, но без ограничения к этому, следующие: респираторная инфекция крупного рогатого скота, вызванная *Phaemolytica.*, *P.multocida*, *Mycoplasma bovis* или *Bordetella spp.*; коровье кишечное заболевание, связанное с инфекцией, вызванной *E.coli* или простейшими (т.е. кокцидии, криптоспоридия и т.д.), воспаление вымени молочной коровы, связанное с инфекцией, вызванной *S.aureus*, *S.uberis*, *S.agalactiae*, *S.dysgalactiae*, *Klebsiella spp.*, коринебактериями или *Enterococcus spp.*; заболевание дыхательных путей свиней, связанное с инфекцией, вызванной *A.pleuropneumoniae.*, *P.multocida*, или *Mycoplasma spp.*; свиное кишечное заболевание, связанное с инфекцией, вызванной *E.coli*, *Lawsonia intracellularis*, *Salmonella spp.* или *Serpulina hyodysenteriae*; копытная гниль у коров, связанная с инфекцией, вызванной *Fusobacterium spp.*; коровий метрит, связанный с инфекцией, вызванной *E.coli*; папилломы у коров, связанные с инфекцией, вызванной *Fusobacterium necrophorum* или *Bacteroides nodosus*; коровий острый эпидемический конъюнктивит, связанный с инфекцией, вызванной *Moraxella bovis*, преждевременное прерывание беременности у коров, связанное с инфекцией, вызванной простейшими (т.е. *neosporium*); инфекции мочевых путей у собак и кошек, вызванные *E.coli*; кожные инфекции и инфекции мягких тканей у собак и кошек, связанные с инфекцией, вызванной *S.epidermidis*, *S.intermedius*, *coagulase neg. Staphylococcus* или *P.multocida*; зубные инфекции или инфекции рта у собак и коз, вызванные *Alcaligenes spp.*, *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *Enterobacter spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Campylobacter spp.*, *Actinomyces spp.*, *Erysipelothrix spp.*, *Rhodococcus spp.*, *Trypanosoma spp.*, *Plasmodium spp.*, *Babesia spp.*, *Toxoplasma spp.*, *Pneumocystis spp.*, *Leishmania spp.*, *Trichomonas spp.* или *Prevotella spp.* Другие бактериальные инфекции и нарушения, связанные с такими инфекциями, которые подлежат лечению или профилактике согласно способу согласно настоящему изобретению раскрываются в J.P. Sanford at al., "The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy," 26th Edition, (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996). Соединения согласно настоящему изобретению особенно эффективны в отношении заболеваний дыхательных путей, таких как геморрагическая септицемия, вызываемая грамотрицательными бациллами, такими как *Pasteurella* или *Mannheimia*, у

сельскохозяйственных животных, таких как коровы.

Другие бактериальные инфекции и нарушения, связанные с такими инфекциями, которые подлежат лечению или профилактике у животных, особенно с помощью соединений формулы (IIa), как упомянуто ранее, включают, но без ограничения к этому, 5 воспаление вымени у всех не относящихся к человеку дающих молоко млекопитающих, таких как крупный рогатый скот, молочный скот, буйвол, коза или овца, и которые могут быть связаны с некоторыми патогенами, включая *E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Shigella spp.*, *Edwardsiella spp.*, *Hafnia spp.*, *Morganella spp.*, *Providencia spp.*, *Yersinia spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus* 10 *spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus spp.*, *Enterococci*, *Corynebacterium spp.*, *Arcanobacterium spp.*, *Actinomyces spp.*, *Mycobacterium spp.*, *Prototheca spp.*, *Mycoplasma spp.*, и *Ergwinia spp.*, среди других и в дополнение к упомянутым выше патогенам, связанным с воспалением вымени. Среди упомянутых не относящихся к человеку дающих молоко млекопитающих, жвачные животные, 15 которые применяются для получения молока, потребляемого человеком, такие как молочный скот, буйвол, овца и коза, имеют особенно важное значение.

Соответственно, в определенном варианте выполнения настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую или ветеринарную композицию, содержащую любое из соединений согласно настоящему изобретению. Композиция может содержать 20 терапевтически эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению и, если желательно, один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов или носителей.

Выражение "терапевтически эффективное количество" соединения означает количество, необходимое или достаточное для лечения или профилактики бактериальной 25 инфекции, например профилактики различных морфологических и соматических симптомов бактериальной инфекции, и/или заболевания или состояния, описанного в настоящей заявке. Например, эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению представляет собой количество, достаточное для лечения бактериальной инфекции у субъекта. Эффективное количество может варьироваться в зависимости от 30 таких факторов как размер и масса субъекта, тип заболевания, или конкретного соединения согласно настоящему изобретению. Например, выбор соединения согласно настоящему изобретению может влиять на "эффективное количество". Специалист в данной области техники способен изучить факторы, раскрытые в настоящей заявке, и определить эффективное количество соединений согласно настоящему изобретению 35 без дополнительных экспериментов.

Способ введения может влиять на эффективное количество. Соединение согласно настоящему изобретению может вводиться субъекту либо до, либо после развития бактериальной инфекции. Кроме того, несколько поделенных доз, а также разделенные по времени дозы, могут вводиться ежедневно или последовательно, или доза может 40 вводиться посредством непрерывной инфузии, или может представлять собой болюсную инъекцию. Кроме того, дозы соединения (соединений) согласно настоящему изобретению могут пропорционально увеличиваться или уменьшаться в соответствии с требованиями терапевтической или профилактической ситуации.

Соединения согласно настоящему изобретению могут применяться для лечения 45 состояний, нарушений или заболеваний, как описано в настоящей заявке, или для получения фармацевтических или ветеринарных композиций для применения для лечения этих заболеваний. Способы применения соединений согласно настоящему изобретению для лечения этих заболеваний, или фармацевтические или ветеринарные препараты,

содержащие соединения согласно настоящему изобретению, для лечения этих заболеваний также охватываются вариантами выполнения настоящего изобретения.

Выражение "фармацевтическая или ветеринарная композиция" включает препараты, подходящие для введения млекопитающим, например, сельскохозяйственным животным, таким как молочный скот. Когда соединения согласно настоящему изобретению вводятся в качестве фармацевтических препаратов млекопитающим, например, молочному скоту, они могут вводиться сами по себе или в виде фармацевтической или ветеринарной композиции содержащей, например, от 0.1 до 99.5% (более предпочтительно, от 0.5 до 90%) активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

Фраза "фармацевтически приемлемый носитель" известна в данной области техники и включает фармацевтически приемлемое вещество, композицию или среду, подходящую для введения соединений согласно настоящему изобретению млекопитающим. Носители включают жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующий в переносе или транспортировке целевого агента от одного органа или части тела к другому органу или части тела. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в контексте совместимости с другими ингредиентами композиции и не наносить вред пациенту.

Композиции согласно настоящему изобретению включают известные в данной области техники. Композиции обычно могут присутствовать в виде единичной лекарственной формы и могут быть получены любыми способами, известными в области фармацевтики. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с веществом-носителем, для получения однократной лекарственной формы в общем представляет собой то количество соединения, которое обеспечивает терапевтический эффект. Способы получения этих составов или композиций также известны в данной области техники.

Термин "лечить", "обработанный", "лечение" или "обработка" включают уменьшение или облегчение по меньшей мере одного симптома, связанного с или вызванного состоянием, нарушением или заболеванием, подлежащим лечению. В определенных вариантах выполнения настоящего изобретения, лечение включает индукцию бактериальной инфекции, с последующей активацией соединения согласно настоящему изобретению, которое в свою очередь уменьшает или облегчает по меньшей мере один симптом, связанный с или вызванный бактериальной инфекцией, подлежащей лечению. Например, лечение может представлять собой уменьшение одного или нескольких симптомов нарушения или полное излечение заболевания.

В частности, лечение воспаления вымя представляет собой излечение или облегчение состояния животного, которое подверглось воспалению вымя, т.е. излечение по меньшей мере одного симптома воспаления вымя. Воспаление вымя относится к воспалению молочной железы. Его характеризуют физические, химические и, как правило, бактериологические изменения в молоке и патологические изменения в железистой ткани. Эндокринные изменения часто приводят к ряду симптоматических состояний, таких как обесцвечивание молока, присутствие сгустков и присутствие большого числа лейкоцитов. С клинической точки зрения, воспаление вымени рассматривается как набухание, нагревание, болезненность и уплотнение молочной железы, часто приводящее к деформации вымя. Воспаленное вымя можно определить визуально или определить с помощью пальпации вымя. Во многих случаях диагноз субклинических инфекций ставится в основном в зависимости от непрямых тестов, которые зависят от содержания лейкоцитов в молоке (хлопья, комки или водянистое молоко), по меньшей мере 1

бактерия обнаруживается в по меньшей мере 100 мкл молока из вымя, повышенное количество соматических клеток (SCC), как правило выше 300,000 клеток/мл, и/или электропроводимость молока увеличивается по сравнению с нормальной. Профилактика воспаления вымени означает предупреждение развития инфекции. Профилактика также
5 включает обработку коров, которые не проявляют какие-либо симптомы воспаления вымени, но находятся в окружении других коров, которые проявляют по меньшей мере один симптом воспаления вымени, чтобы минимизировать или предотвратить передачу или возможную передачу воспаления вымени от одной коровы к другой.

Эти соединения могут вводиться людям и другим животным в целях терапии с
10 помощью любого подходящего пути введения.

Независимо от выбранного пути введения, соединения согласно настоящему изобретению, которые могут применяться в подходящей гидратированной форме, и/или фармацевтические или ветеринарные композиции согласно настоящему изобретению получают в виде фармацевтически приемлемых лекарственных форм, обычными
15 способами, известными специалистам в данной области техники.

Точные уровни доз активных ингредиентов в фармацевтических или ветеринарных композициях согласно настоящему изобретению могут варьироваться так, чтобы получить количество активного ингредиента, которое эффективно для достижения
20 желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и пути введения, без оказания токсического воздействия на пациента.

Выбранные уровни дозы будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения согласно настоящему изобретению, или его сложного эфира, соли или амида, путь введения, время введения, скорость выведения конкретного применяемого соединения, продолжительность лечения, другие
25 лекарственные средства, соединения и/или вещества, применяемые в комбинации с конкретным применяемым соединением, возраст, пол, массу, состояние, общее состояние здоровья и предшествующую медицинскую историю пациента, подлежащего лечению, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

Врач или ветеринар, являющийся специалистом в данной области техники, может
30 легко определить и прописать эффективное количество необходимой фармацевтической или ветеринарной композиции. Например, врач или ветеринар может начать с доз соединений согласно настоящему изобретению, применяемых в фармацевтической или ветеринарной композиции, более низких, чем необходимые для достижения желательного терапевтического эффекта и постепенно увеличивать дозу, пока не будет достигнут
35 желаемый эффект.

В общем, подходящей ежедневной дозой соединения согласно настоящему изобретению будет количество соединения, которое является самой низкой дозой, эффективной для достижения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза будет в общем зависеть от факторов, описанных выше. В общем, внутривенные и подкожные
40 дозы соединений согласно настоящему изобретению для пациента, при применении для указанных обезболивающих эффектов, будут находиться в интервале от около 0.0001 до около 100 мг на килограмм массы тела в день, более предпочтительно от около 0.01 до около 50 мг на кг в день, и еще более предпочтительно от около 1.0 до около 100 мг на кг в день. Эффективным количеством является количество, которое
45 лечит бактериальную инфекцию.

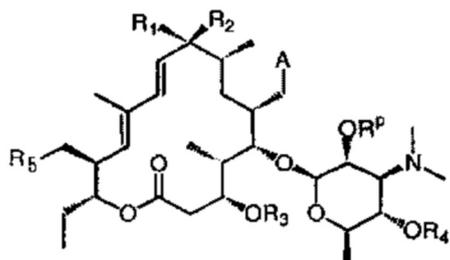
Если желательно, эффективная ежедневная доза активного соединения может вводиться в виде двух, трех, четырех, пяти, шести или более поддоз, вводимых отдельно при соответствующих интервалах через день, необязательно, в виде единичных

лекарственных форм.

Несмотря на то, что соединения согласно настоящему изобретению возможно вводить сами по себе, предпочтительно вводить соединение в виде фармацевтической или ветеринарной композиции.

5 Антибактериальная активность соединений согласно настоящему изобретению может быть измерена, применяя ряд анализов, доступных в данной области техники. Примером такого анализа является тестирование стандартной минимальной ингибирующей концентрации (МИС), проводимый согласно руководству CSLI, или тестирование на бумажном диске, проводимое согласно приведенным далее Примерам.

10 Далее раскрываются варианты выполнения соединений, представленных формулой (I):



20 (I)

или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, пролекарство или сольват; где, А выбирается из группы, состоящей из:

(1) -CHO или защищенного альдегида;

(2) CH₂-X, где X выбирается из группы, состоящей из: гидрокси или защищенного

25 гидрокси;

b. галогена; и

c. -N₃

(3) -CN;

(4) -CH=N-NR₇R₈, где R₇ и R₈ каждый независимо выбирается из водорода, C₁-C₆-
30 алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, замещенного арила, гетероцикла и замещенного гетероцикла, C₂-C₆-алкенила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, замещенного арила, гетероцикла и замещенного гетероцикла, C₂-C₆-алкинила, необязательно
35 замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, замещенного арила, гетероцикла и замещенного гетероцикла, или R₇ и R₈, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3- 7-членное кольцо, которое может необязательно содержать гетерогруппу, выбранную из группы, состоящей из -O-, -NH-, -NH(C₁-C₆-алкила)-, -N(арила)-, -N(гетероарила)-, -S-, -S(O)- и
40 -S(O)₂-;

(5) -CH=N-OR₇, где R₇ имеет значения, как определено ранее;

(6) C₃-C₁₄-циклоалкил;

(7) замещенного C₃-C₁₄-циклоалкила;

(8) арила;

45 (9) замещенного арила;

(10) гетероцикла;

(11) замещенного гетероцикла;

(12) CH₂-R'; и

(13) $-CH_2-NR_7R_8$, где R_7 и R_8 имеют значения, как определено ранее;

R_1 и R_2 каждый независимо выбирается из группы, состоящей из:

(1) водорода;

(2) гидроксид;

5 (3) защищенного гидроксид;

(4) $-OC(O)-C_1-C_{12}$ -алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, замещенного арила, гетероцикла, замещенного гетероцикла, $-O-R_7$ и $-NR_7R_8$, где R_7 и R_8 имеют значения, как определено ранее;

10 (5) $-O-R_7$, где R_7 имеет значения, как определено ранее;

(6) галогена;

(7) $-NR_7R_8$, где R_7 и R_8 имеют значения, как определено ранее;

(8) R_1 и R_2 , взятые вместе, представляют собой оксо; и

(9) R_1 и R_2 , взятые вместе, представляют собой $=N-O-C_0-C_3$ -алкил- R' ;

15 R_3 выбирается из группы, состоящей из:

(1) водорода;

(2) гидроксид защищающей группы;

(3) $-C(O)-C_1-C_{12}$ -алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, замещенного арила, гетероцикла, замещенного гетероцикла, $-O-R_7$ и $-NR_7R_8$ где R_7 и R_8 имеют значения, как определено ранее;

(4) C_1-C_6 -алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, замещенного арила, гетероцикла, замещенного гетероцикла, $-O-R_7$ и $-NR_7R_8$, где R_7 и R_8 имеют значения, как определено ранее;

(5) C_2-C_6 -алкенил, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, замещенного арила, гетероцикла, замещенного гетероцикла, $-O-R_7$ и $-NR_7R_8$, где R_7 и R_8 имеют значения, как определено ранее; и

30 (6) C_2-C_6 -алкинила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, замещенного арила, гетероцикла, замещенного гетероцикла, $-O-R_7$ и $-NR_7R_8$, где R_7 и R_8 имеют значения, как определено ранее;

R_4 представляет собой $-M-Y$, где M представляет собой:

35 (1) отсутствует,

(2) $-C(O)-$,

(3) $-C(O)N(R_7)-$, где R_7 имеет значения, как определено ранее,

(4) $-C_1-C_6$ -алкил- $N(R_7)-$, где R_7 имеет значения, как определено ранее,

(5) $-C_2-C_6$ -алкенил- $N(R_7)-$, где R_7 имеет значения, как определено ранее, или

40 (6) $-C_2-C_6$ -алкинил- $N(R_7)-$, где R_7 имеет значения, как определено ранее; и где Y представляет собой:

(1) водород,

(2) гидроксид защищающую группу,

(3) C_1-C_6 -алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, замещенного арила, гетероцикла и замещенного гетероцикла, $-OR_7$, где R_7 имеет значения, как определено ранее,

(4) C_2-C_6 -алкенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, замещенного арила, гетероцикла

и замещенного гетероцикла, -OR7, где R7 имеет значения, как определено ранее,

(5) C2-C6-алкинил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, замещенного арила, гетероцикла и замещенного гетероцикла, -OR7, где R7 имеет значения, как определено ранее,

- 5 (6) арил,
 (7) замещенный арил,
 (8) гетероцикл, или
 (9) замещенный гетероцикл;
 R5 выбирается из группы, состоящей из:

- 10 (1) водорода;
 (2) гидрокси;
 (3) защищенного гидрокси;
 (4) галогена;
 (5) -O-R7, где R7 имеет значения, как определено ранее;
 15 (6) -N₃ или R';

R^P представляет собой водород или гидрокси защищающую группу;

и каждый R' независимо представляет собой [1,4]-эпи-[1,2,3]-триазоро-R; и где каждый R независимо выбирается из группы, состоящей из:

- 20 (1) C1-C9-алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, замещенного арила, гетероцикла и замещенного гетероцикла, -OR7 где R7 имеет значения, как определено ранее;

(2) C2-C9-алкенила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, замещенного арила, гетероцикла и замещенного гетероцикла, -OR7, где R7 имеет значения, как определено ранее;

- 25 (3) C2-C9-алкинила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, замещенного арила, гетероцикла и замещенного гетероцикла, -OR7, где R7 имеет значения, как определено ранее;

(4) C3-C14-циклоалкила;

- 30 (5) замещенного C3-C14-циклоалкила;

(6) арила;

(7) замещенного арила;

(8) гетероцикла;

(9) замещенного гетероцикла; и

- 35 (10) -COOR7, где R7 имеет значения, как определено ранее;

при условии, что по меньшей мере один из A, R1 и R2 и R5 содержит R'.

Кроме того, соединения указанной формулы (I) раскрываются, где;

A выбирается из галогена, CH₂-N₃, гидрокси, CHO, гидроксиC₁₋₆алкила, гало-C₁₋₆алкила, метил(3,5-ди(C1-C3-алкил)-пиперидино), CH₂-R', и -CH₂-NR7R8;

- 40 R1 и R2, взятые вместе, представляют собой оксо или =N-O-C0-C3-алкил-R';

R3 представляет собой H;

R4 представляет собой H;

R5 выбирается из гидрокси, N₃, галогена, 6-деокси-2,3-ди-O-метил-b-d-алло-

гексапиранозилокси и R'; и

- 45 R' имеет значения, как определено, приведенной выше;

при условии, что по меньшей мере один из A, R1 и R2 и R5 содержит R';

или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, пролекарство или сольват.

Кроме того, соединения указанной формулы (I) раскрываются, где;

A представляет собой $\text{CH}_2\text{-R}'$ или $\text{-CH}_2\text{-NR}_7\text{R}_8$;

R1 и R2, взятые вместе, представляют собой оксо;

R3 представляет собой H;

R4 представляет собой H; и

5 R5 представляет собой 6-деокси-2,3-ди-О-метил- β -D-алло-гексапиранозилокси.

Кроме того, соединения указанной формулы (I) раскрываются, где;

A представляет собой CHO или метил(3,5-диметилпиперидино) или $\text{-CH}_2\text{NR}_7\text{R}_8$;

R1 и R2, взятые вместе, представляют собой оксо;

10 R3 представляет собой H;

R4 представляет собой H; и

R5 представляет собой R'.

Кроме того, соединения указанной формулы (I) раскрываются, где;

A представляет собой $\text{-CH}_2\text{-NR}_7\text{R}_8$;

15 R1 and R2, взятые вместе, представляют собой оксо;

R3 представляет собой H;

R4 представляет собой H; и

R5 представляет собой гидроксид.

Кроме того, соединения указанной формулы (I) раскрываются, где;

20 A представляет собой CHO, метил(3,5-диметилпиперидино) или $\text{-CH}_2\text{-NR}_7\text{R}_8$;

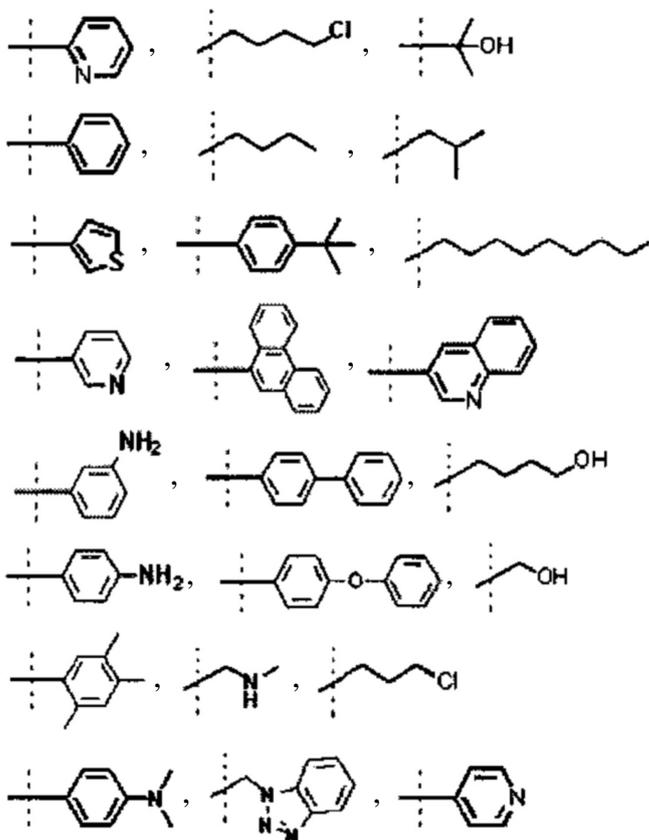
R1 и R2, взятые вместе, представляют собой $=\text{N-O-C}_0\text{-C}_3\text{-алкил-R}'$; и

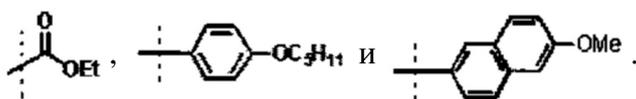
R3 представляет собой H;

R4 представляет собой H; и

R5 представляет собой 6-деокси-2,3-ди-О-метил- β -D-алло-гексапиранозилокси.

25 В представленном описании соединений формулы (I), R предпочтительно выбирается из группы, состоящей из

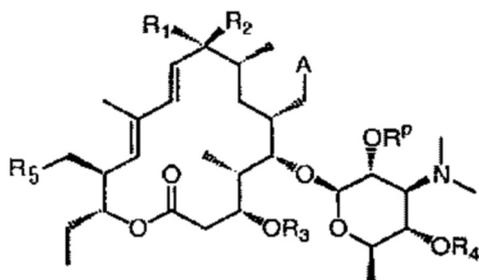




Далее раскрывается способ получения соединения формулы (I):

5

10



(I)

15

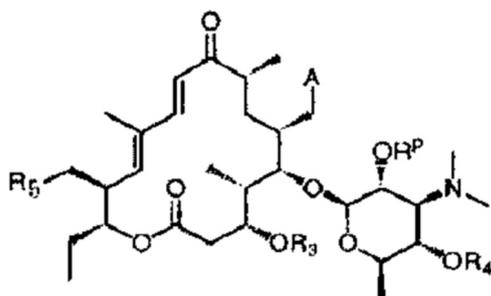
где А представляет собой $\text{CH}_2\text{-R}'$, и R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R' и R^{P} имеют значения, как определено выше;

где способ включает следующие стадии:

(i) реакция соединения формулы (II):

20

25



(II)

где

30

А представляет собой CH_2 -гидрокси; и

другие переменные группы имеют значения, как определено для формулы (I), с азидом, выбранным из дифенилфосфориазида (DPPA) или азиды натрия (NaN_3), с образованием соединения указанной формулы (II), где А представляет собой $\text{CH}_2\text{-N}_3$,

35

и другие переменные группы имеют значения, как определено для формулы (I); и

(ii) реакция полученного соединения формулы (II), где А представляет собой $\text{CH}_2\text{-N}_3$;

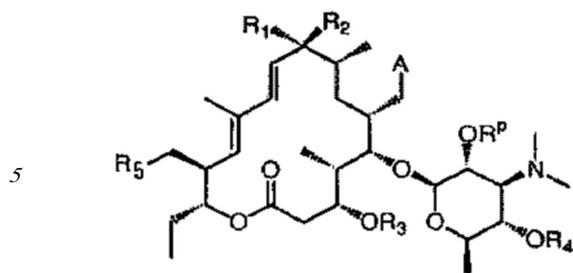
и другие переменные группы имеют значения, как определено для формулы (I) с $\text{R-C}\equiv\text{CH}$, где R имеет значения, как определено в формуле (I), приведенной выше, в присутствии катализатора на основе меди с образованием соединения формулы (II),

40

где А представляет собой $\text{CH}_2\text{-R}'$, и R_3 , R_4 , R_5 , R' и R^{P} имеют значения, как определено выше.

Кроме того, способ получения соединения формулы (I) раскрывается:

45

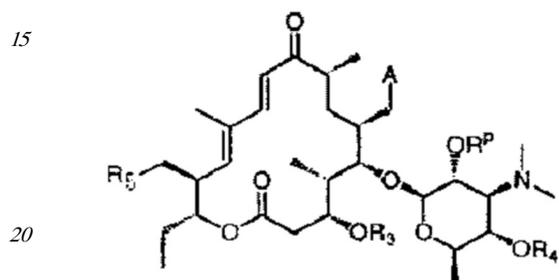


(I)

10 где R5 представляет собой R', и A, R1, R2, R3, R4, R' и R^P имеют значения, как определено выше;

где способ включает следующие стадии:

(i) реакция соединения формулы (II):



(II)

где

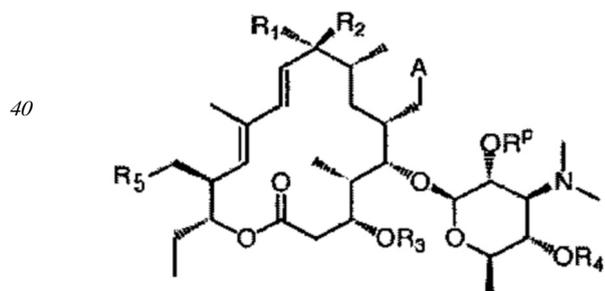
25 R5 представляет собой гидрокси; и

другие переменные группы имеют значения, как определено для формулы (I), с азидом, выбранным из дифенилфосфорилазида (DPPA) или азида натрия (NaN₃), с образованием соединения указанной формулы (II), где R5 представляет собой -N₃, и другие переменные группы имеют значения, как определено для формулы (I); и

30 (ii) реакция полученного соединения формулы (II), где R5 представляет собой -N₃, и другие переменные группы имеют значения, как определено для формулы (I) с R-C≡CH, где R имеет значения, как определено в формуле (I), приведенной выше, в присутствии катализатора на основе меди с образованием соединения формулы (II),

35 где R5 представляет собой R' и A, R3, R4, R' и R^P имеют значения, как определено выше.

Кроме того, способ получения соединения формулы (I) раскрывается:



(I)

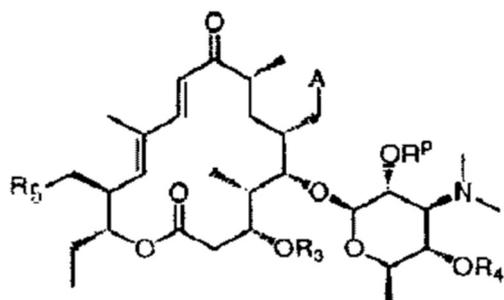
где R1 и R2, взятые вместе, представляют собой =N-O-C0-C3-алкил-R', и A, R3, R4,

R⁵, R' и R^P имеют значения, как определено выше;
где способ включает следующие стадии:

(i) реакция соединения формулы (II):

5

10



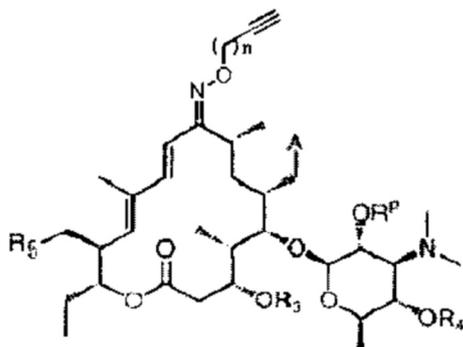
(II)

15

где,
переменные группы имеют значения, как определено для формулы (I), но A не представляет собой -CHO, с $\text{CH}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$, где n представляет собой целое число от 1 до 3 с образованием соединения формулы (III):

20

25



(III)

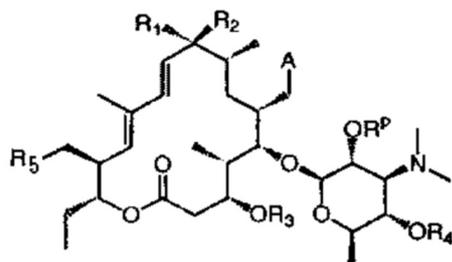
30

где n представляет собой целое число от 1 до 3, и A, R₃, R₄, R₅ и R^P имеют значения, как определено для формулы (I), но A не представляет собой -CHO; и

(ii) реакция соединения формулы (III), полученного на стадии (i) или (ii) с R-N₃, где R имеет значения, как определено для формулы (I), приведенной выше, в присутствии катализатора на основе меди с образованием соединения формулы (I):

35

40



(I)

45

где R₁ и R₂, взятые вместе, представляют собой =N-O-C0-C3-алкил-R', и A, R₃, R₄, R₅, R' и R^P имеют значения, как определено выше.

Настоящее изобретение далее проиллюстрировано посредством следующих примеров, которые не должны рассматриваться в качестве ограничивающих. Для осуществления

на практике настоящего изобретения, если иного не указано, могут применяться обычные методики клеточной биологии, клеточной культуры, молекулярной биологии, трансгенной биологии, микробиологии и иммунологии, которые известны специалистам в данной области техники.

5 Примеры

Все исходные вещества, строительные блоки, реагенты, кислоты, основания, растворители и катализаторы, и т.д., применяемые для синтеза соединений согласно настоящему изобретению, являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены с помощью способов органического синтеза, известных специалистам в

10 данной области техники (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21).

Аналитические способы

Спектры поглощения в инфракрасной области (IR) определяли с помощью применения спектрометра Horiba FT-210.

15 ¹H ЯМР определяли путем применения JEOL JNM-EX270 (270 МГц), VALIAN-400 ЯМР системы (400 МГц). ¹³C ЯМР спектры определяли путем применения JEOL JNM-EX270 (67.5 МГц), VARIAN-400 ЯМР системы (100 МГц). Химические сдвиги выражены в δ (ppm), и модели связывания показаны посредством применения следующих

20 аббревиатур: с: синглет; д: дублет; дд: двойной дублет; т: триплет; кв: квартет; м: мультиплет; рас. д: расширенный дублет; рас. дд: расширенный двойной дублет; рас. дт: расширенный двойной триплет.

Масс-спект с низким разрешением (LC-MS) определяли путем применения JEOL JMS-DX300 Mass Spectrometer. Масс-спектр с высоким разрешением (HRMS) определяли

25 путем применения JEOL JMS-700 V Mass Spectrometer.

Тонкослойная хроматография (TLC) осуществлялась с применением 60 F₂₅₄ (Merck), и соединения обнаруживали путем применения УФ облучения (254 нм) или развитие цвета фосфомолибдена.

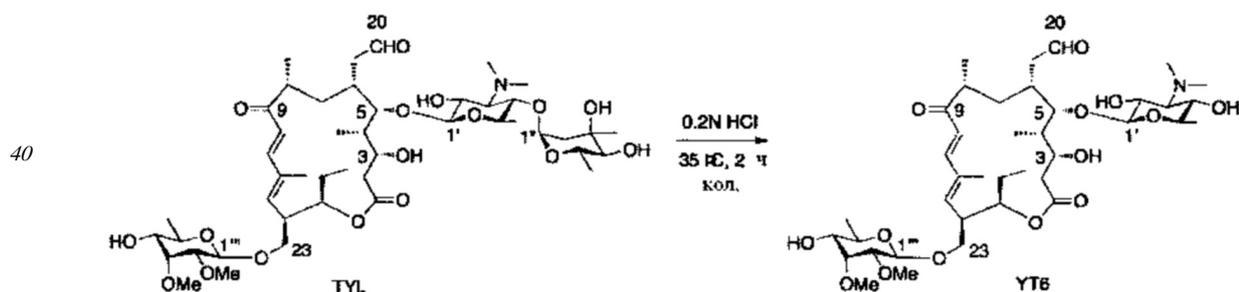
30 Колоночную хроматографию осуществляли посредством флеш-хроматографии на силикагеле 60 (Art. 1.09385) (Mark).

Тридцати-процентный аммоний, приобретенный у Kanto Chemical Co. Ltd., применялся в виде NH₄OH

Получение соединений формулы (I)

Получение 20-триазол-20-деоксодесмикозинов

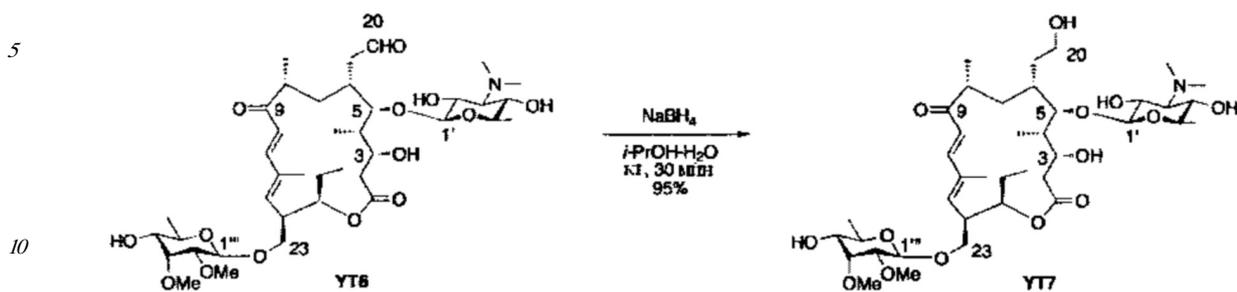
35 (1) Получение десмикозина (УТ6)



45 Тилозин (20.0 г, 21.8 ммоль) растворили в 0.2N водной HCl (340 мл), и затем смесь перемешивали при 35°C в течение 2 часов. После подтверждения полного израсходования исходного вещества, реакционную смесь нейтрализовали путем добавления 1N водного NaOH, экстрагировали с помощью CHCl₃ и высушили над

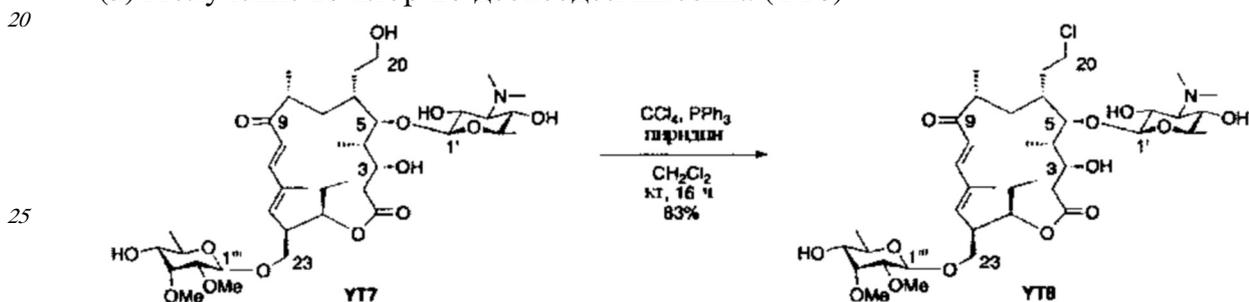
Na₂SO₄. Растворитель удалили при пониженном давлении с получением количественного выхода десмикозина (YТ6).

(2) Получение 20-дигидродесмикозина (YТ7)



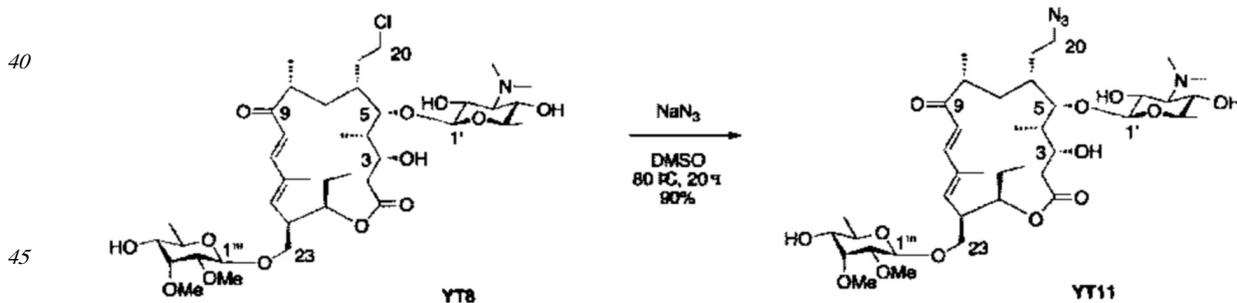
К раствору десмикозина (16.8 г, 21.8 ммоль) в изо-PrOH : H₂O = 3:2 (300 мл) добавили NaBH₄ (0.206 г, 5.45 ммоль), и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали, нейтрализовали путем добавления насыщенного водного NaHCO₃, экстрагировали с помощью СНCl₃ и высушили над Na₂SO₄. Растворитель удалили при пониженном давлении с получением YТ7 (Выход: 95%).

(3) Получение 20-хлор-20-деоксодесмикозина (YТ8)



К раствору соединения YТ7 (16.9 г, 21.8 ммоль) в CH₂Cl₂ : пиридине = 1:1 (330 мл) добавили PPh₃ (17.2 г, 65.4 ммоль) и CCl₄ (3.2 г, 32.7 ммоль) в атмосфере N₂, и смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили с помощью СНCl₃, промыли последовательно с помощью насыщенного водного NaHCO₃, соляного раствора. Органический слой высушили над Na₂SO₄, и затем растворитель удалили при пониженном давлении. Полученные продукты очистили с помощью колоночной флеш-хроматографии с получением соединения YТ8 (Выход: 83%).

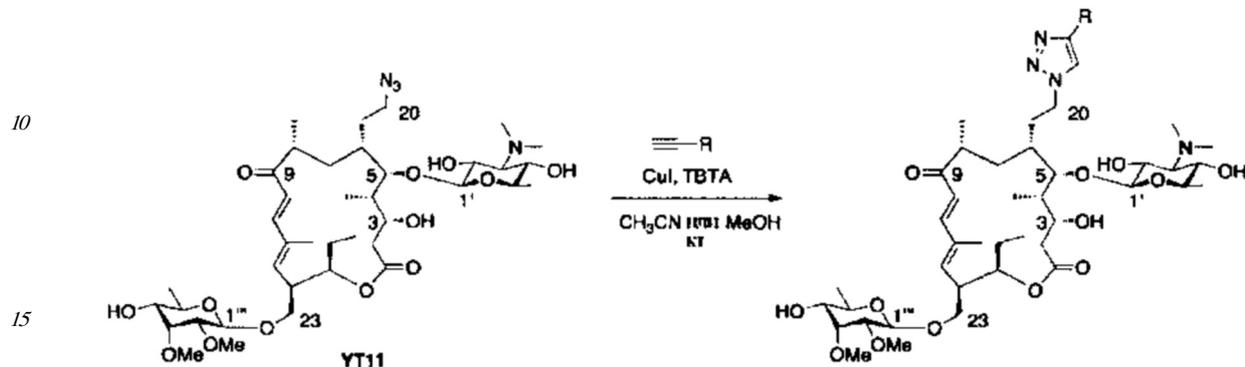
(4) Получение 20-азидо-20-деоксодесмикозина (YТ11)



К раствору соединения YТ8 (12.4 г, 15.7 ммоль) в DMSO (160 мл, 0.100 М) добавили NaN₃ (5.10 г, 78.3 ммоль), и затем смесь перемешивали в течение 20 часов при 80°C.

Реакционную смесь разбавили с помощью AcOEt и воды. Органический слой отделили, водный слой экстрагировали с помощью AcOEt, и объединенный органический слой промыли с помощью воды, соляного раствора, и затем высушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Полученные продукты очистили с помощью колоночной флеш-хроматографии с получением соединения Y11 (Выход: 90%).

(5) Получение 20-триазол-20-деоксидесмикозинов



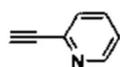
К раствору соединения Y11 (0.24 г, 0.30 ммоль) в CH_3CN или MeOH (3.0 мл) добавили катализатор на основе меди (2.9 мг, 0.015 ммоль), TBTA (1.6 мг, 3.0 мкмоль) или 2,6-лутидин (0.01 эк.) и ацетиленовое соединение, где R представляет собой п-этинил (пентилокси)бензол или фенил (0.33 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. После завершения, реакционную смесь разбавили с помощью CHCl_3 , промыли с помощью 10% водного NH_3 . После удаления катализатора на основе меди, фильтрат промыли с помощью соляного раствора. Органический слой высушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Полученные продукты очистили с помощью колоночной флеш-хроматографии с получением триазольных соединений.

результаты стадии (5) показаны в приведенной далее Таблице 1.

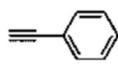
Таблица 1		Время удерживания*		
Номер	Условия	Растворитель и (0.1 М)	R = <i>n</i> -этинил (пентилокси)бензол	R = Ph
1	CuI (0.05 эк.) 2,6-лутидин (0.01 эк.), комнатная температура	CH ₃ CN	2 дня	2 дня
2	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆ (0.05 эк.) ТВТА (0.01 эк.), комнатной температуре	MeOH	2 дня	2 дня
3	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆ (0.05 эк.) ТВТА (0.01 эк.), комнатная температура	CH ₃ CN	30 мин	30 мин
4	CuI (0.05 эк.) ТВТА (0.01 эк.), комнатная температура	MeOH	50 мин	120 мин
5	CuI (0.05 эк.) ТВТА (0.01 эк.), комнатная температура	CH ₃ CN	90 мин	120 мин

* Время для израсходования исходного вещества.

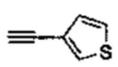
При условиях под номерами 4 или 5, как приведено выше, со следующими девятнадцатью соединениями:



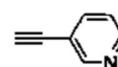
y112



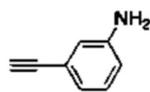
y113



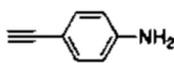
y114



y116



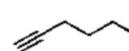
y117



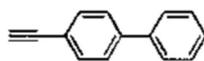
y118



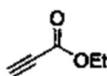
y119



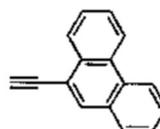
y120



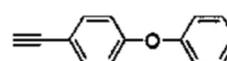
y121



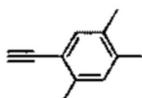
y122



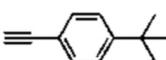
y123



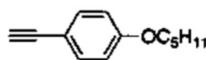
y124



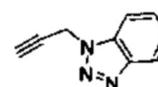
y125



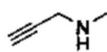
y126



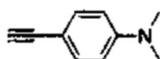
y127



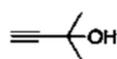
y128



Y129



Y130



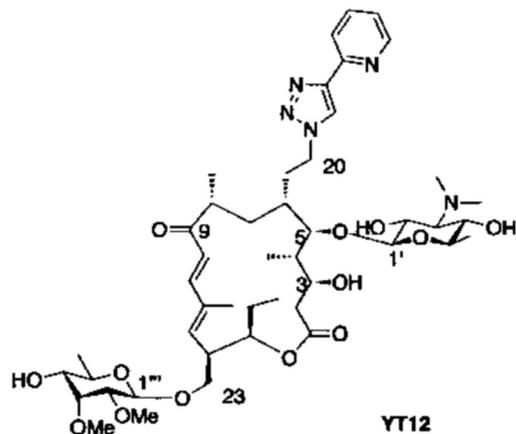
Y132

5

в качестве ацетиленового соединения, стадия (5), приведенная выше, была повторена с получением 20-триазол-20-деоксодесмикозинов, которые показаны далее.

20-(4-(пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-20-деоксодесмикозин (Y112)

10



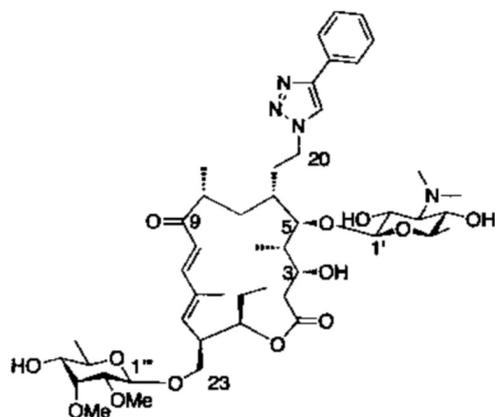
Y112

20

Выход: 85%

20-(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-20-деоксодесмикозин (Y113)

25



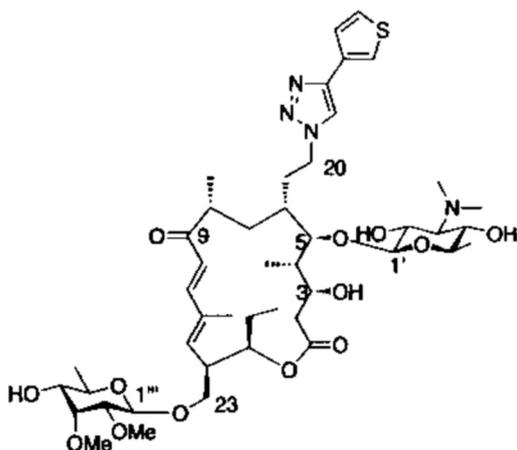
30

Выход: 98%

20-(4-(тиофен-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-20-деоксодесмикозин (Y114)

35

40



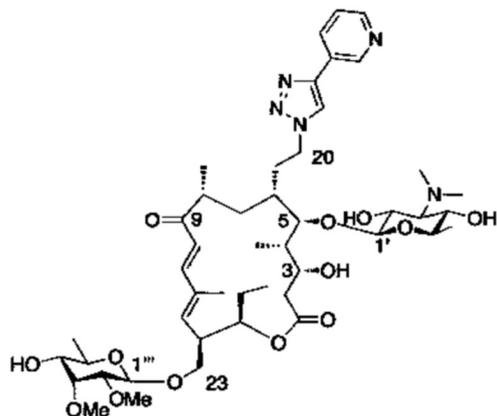
45

Выход: 81%

20-(4-(пиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-20-деоксодесмикозин (УТ16)

5

10



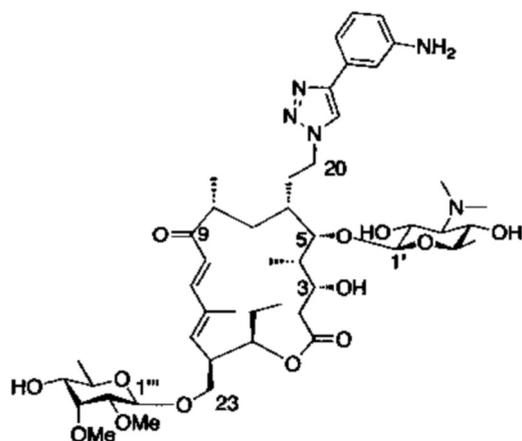
Выход: 82%

20-(4-(3-аминофенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-20-деоксодесмикозин (УТ17)

15

20

25



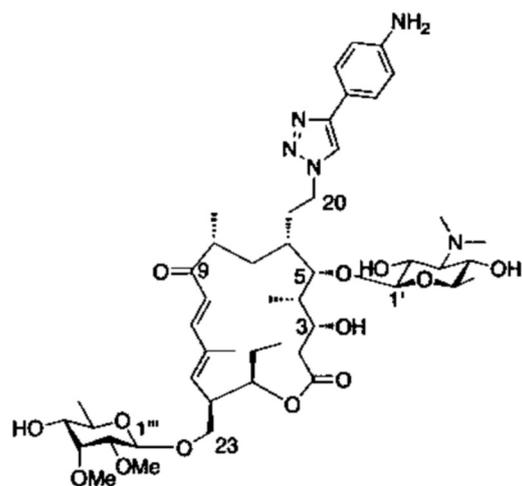
Выход: 91%

20-(4-(3-аминофенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-20-деоксодесмикозин (УТ18)

30

35

40



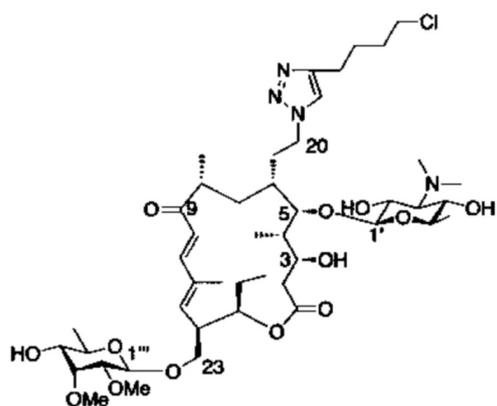
Выход: 67%

20-(4-(4-хлорбутил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-20-деоксодесмикозин (УТ19)

45

5

10



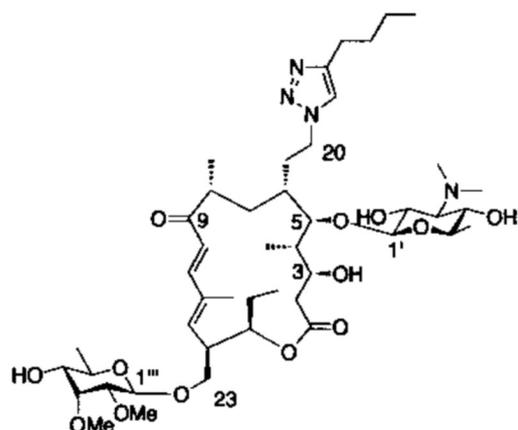
Выход: 54%

20-(4-бутил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-20-деоксодесмикозин (УТ20)

15

20

25



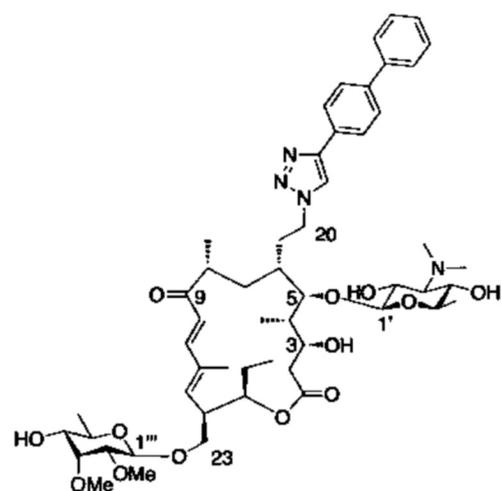
Выход: 83%

20-(4-фенил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-20-деоксодесмикозин (УТ21)

30

35

40



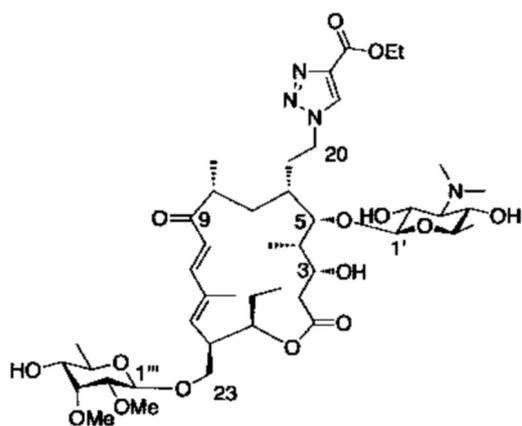
Выход: 86%

20-(4-этоксикарбонил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-20-деоксодесмикозин (УТ22)

45

5

10



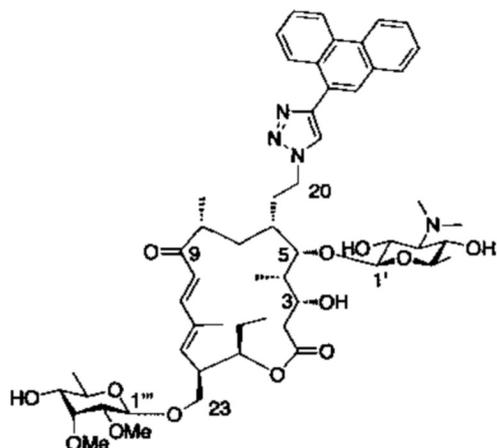
Выход: 86%

20-(4-(фенантрен-8-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-20-деоксодесмикозин (YТ23)

15

20

25



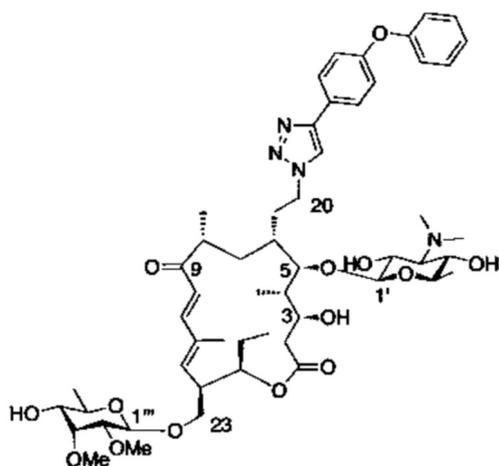
Выход: 93%

20-(4-(4-феноксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-20-деоксодесмикозин (YТ24)

30

35

40

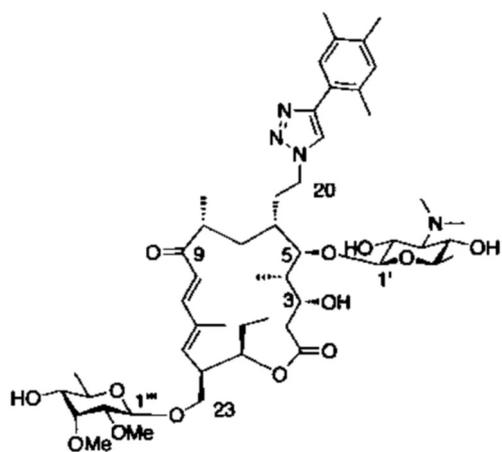


Выход: 85%

20-(4-(2,4,5-триметилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-20-деоксодесмикозин (YТ25)

45

5



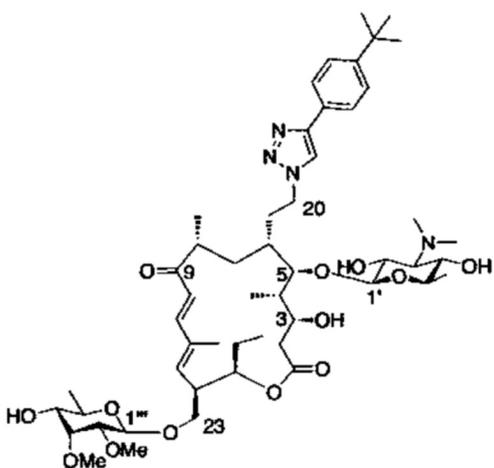
10

Выход: 73%

20-(4-(4-трет-бутилфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-20-деоксодесмикозин (УТ26)

15

20



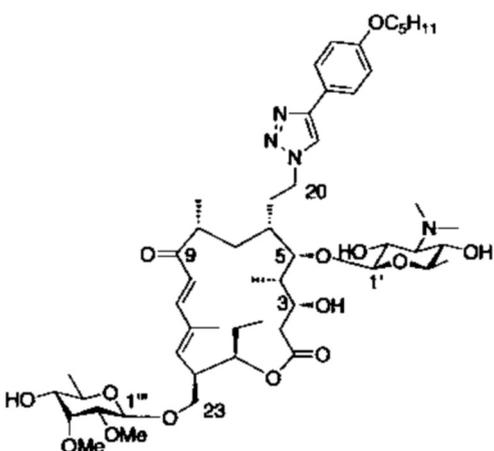
25

Выход: 88%

20-(4-(4-пентилоксифенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-20-деоксодесмикозин (УТ27)

30

35



40

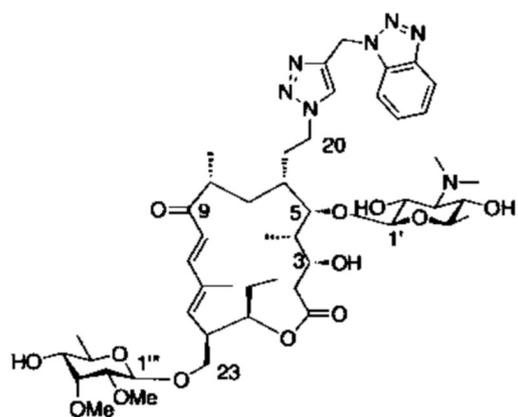
Выход: 86%

20-(4-(1-метил-1Н-бензотриазол)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-20-деоксодесмикозин (УТ28)

45

5

10



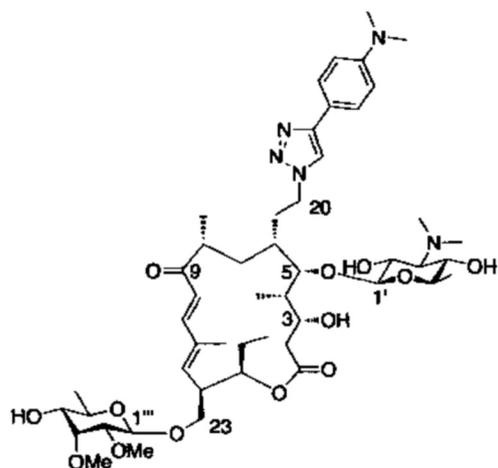
Выход: 96%

20-(4-(4-диметиламинофенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-20-деоксодесмикозин (YТ29)

15

20

25



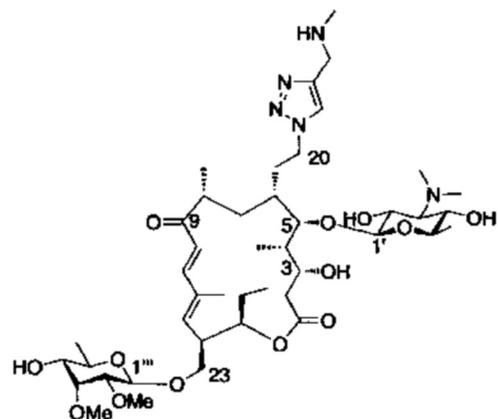
Выход: 89%

20-(4-(N-метил-метиламин)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-20-деоксодесмикозин (YТ30)

30

35

40

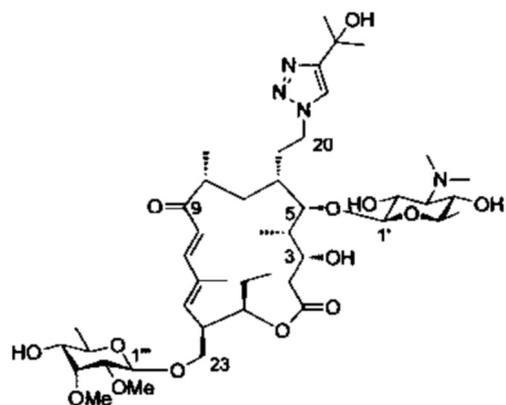


Выход: 80%

20-(4-(1-метил-1-гидроксилаэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-20-деоксодесмикозин (YТ32)

45

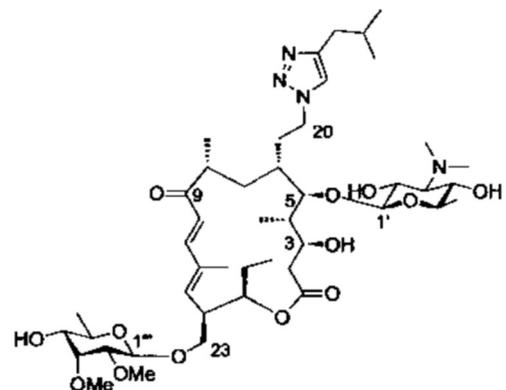
5



Выход: 92%

20-(4-(2-метил-пропил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-20-деоксодесмикозин (УТ33)

15



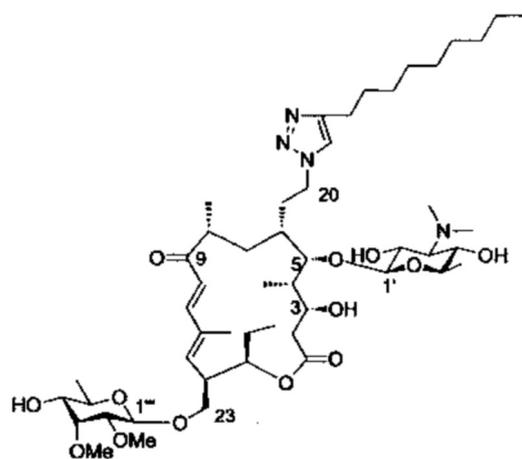
20

25

Выход: 89%

20-(4-нонил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-20-деоксодесмикозин (УТ34)

30



35

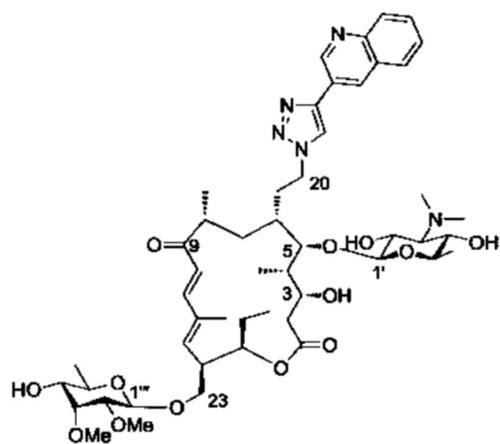
40

Выход: 97%

20-(4-(3-хиолин)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-20-деоксодесмикозин (УТ35)

45

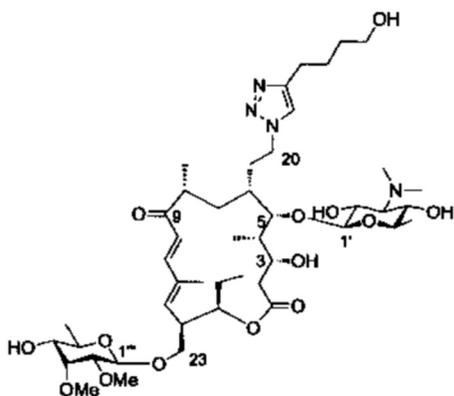
5



Выход: 93%

20-(4-(4-бутанол)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-20-деоксодесмикозин (YТ36)

15



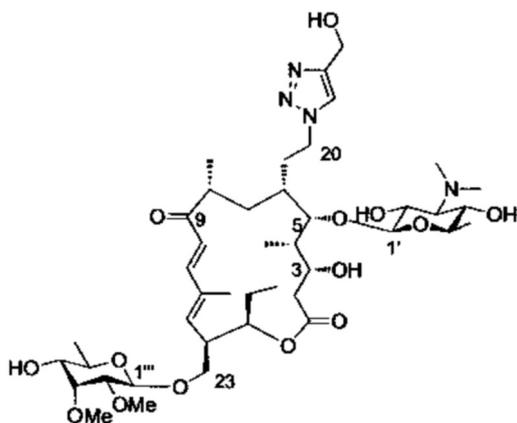
20

25

Выход: 97%

20-(4-(метанол)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-20-деоксодесмикозин (YТ37)

30



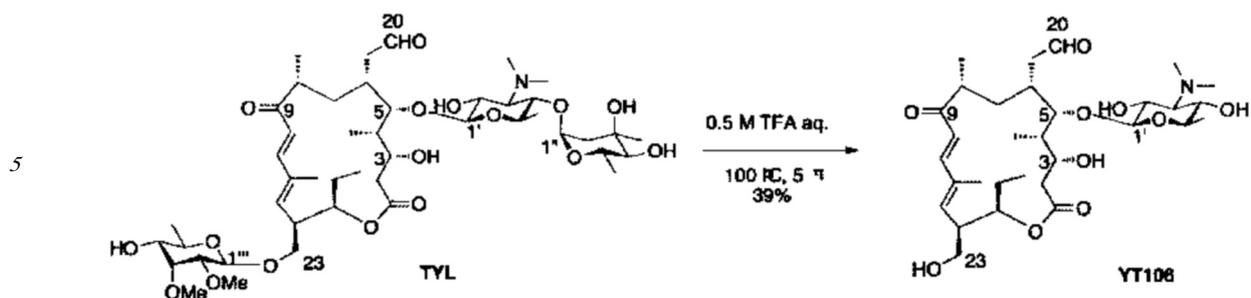
35

Выход: 100%

Получение 23-триазол-23-деоксо-5-О-микаминозилтилонолидов

(1) Получение 5-О-микаминозилтилонолида (YТ106)

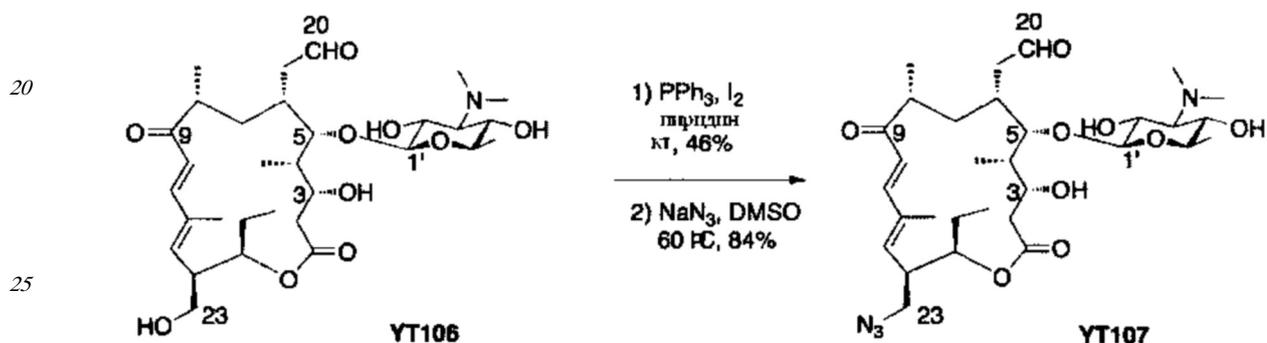
45



10 Тиозин (9.16 г, 10.0 ммоль) растворили в 0.5 М растворе TFA (300 мл), и затем смесь перемешивали в течение 5 часов при 100°C. После подтверждения полного израсходования исходного вещества, реакционную смесь нейтрализовали путем добавления насыщенного водного NaHCO_3 , экстрагировали с помощью CHCl_3 и высушили над Na_2SO_4 . Растворитель удалили при пониженном давлении. Полученные

15 продукты очистили с помощью колоночной флеш-хроматографии с получением соединения YT106 (Выход: 39%).

(2) Получение 23-азидо-23-деоксо-5-О-микаминозилтилонолида (YT107)



К раствору PPh_3 (787 мг, 3.0 ммоль) и I_2 (381 мг, 3.0 ммоль) в пиридине (4.0 мл) добавили соединение YT106 (300 мг, 0.50 ммоль) в атмосфере N_2 , и затем перемешивали

30 в течение 4 часов при комнатной температуре. После подтверждения полного израсходования исходного вещества, реакционную смесь разбавили, с помощью CHCl_3 . Органический слой промыли с помощью насыщенного водного $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и высушили над Na_2SO_4 . Растворитель затем удалили при пониженном давлении. Полученные

35 продукты очистили с помощью колоночной флеш-хроматографии с получением 23-азидо-23-деоксо-5-О-микаминозилтилонолида (Выход: 46%).

К раствору 23-азидо-23-деоксо-5-О-микаминозилтилонолида (155 мг, 0.22 ммоль) в DMSO (2.0 мл) добавили NaN_3 (50 мг, 0.77 ммоль), и затем смесь перемешивали в течение 90 минут при 60°C. После подтверждения полного израсходования исходного вещества

40 посредством масс-спектрометрии, реакционную смесь разбавили с помощью CHCl_3 . Органический слой промыли с помощью воды и высушили над Na_2SO_4 . Растворитель удалили при пониженном давлении. Полученные продукты очистили с помощью колоночной флеш-хроматографии с получением соединения YT107 (Выход: 84%).

(3) Получение 23-триазол-23-деокси-5-О-микаминозилтилонолидов

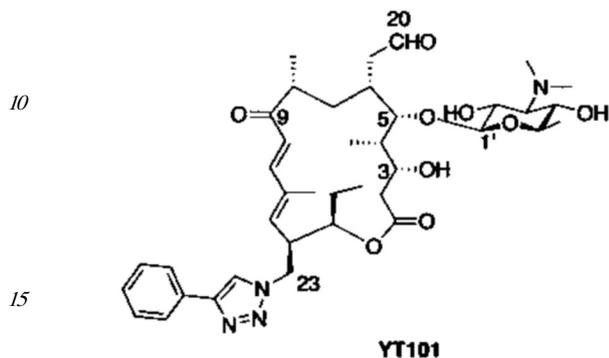
К раствору соединения YT107 (0.24 г, 0.30 ммоль) в CH_3CN или MeOH (3.0 мл) добавили CuI (2.9 мг, 0.015 ммоль), ТВТА (1.6 мг, 3.0 мкмоль) и подходящее ацетиленовое

45 соединение, и затем смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения

реакции. После завершения, реакционную смесь разбавили с помощью CHCl_3 , и промыли с помощью 10% водного NH_3 . После удаления CuI , фильтрат промыли с помощью соляного раствора. Органический слой высушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Полученные продукты очистили с помощью колоночной флеш-хроматографии с

получением следующих триазольных соединений:

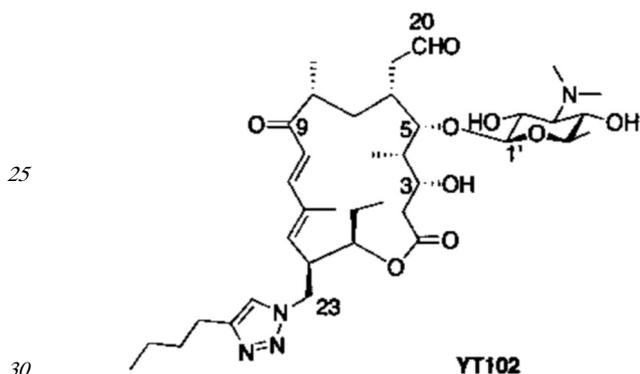
23-(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-23-деокси-5-O-микаминозилтилонолид (YT101)



Выход: 64%

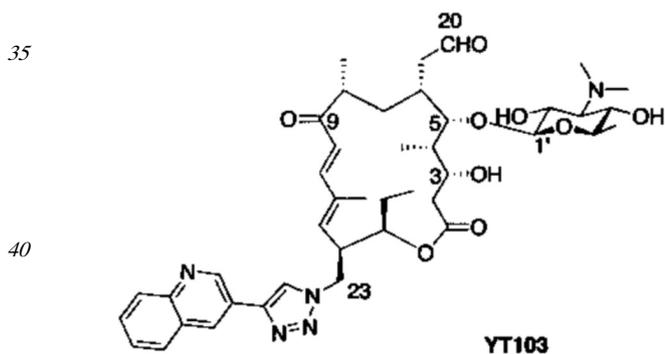
Rf: 0.5 (CHCl_3 : MeOH : NH_4OH = 8:1:0.008).

23-(4-бутил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-23-Деоксо-5-O-микаминозилтилонолид (YT102)



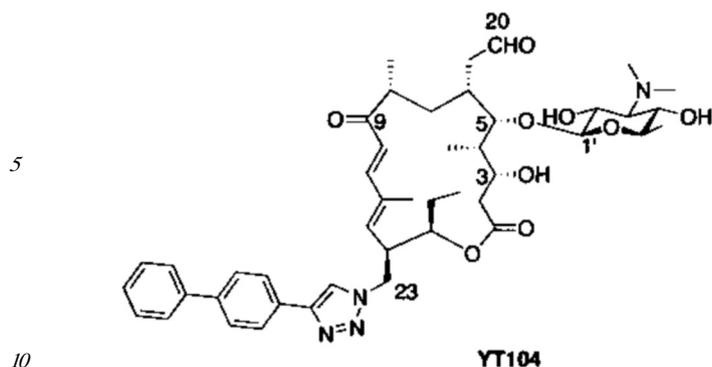
Выход: 77%

23-(4-(3-хинолин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-23-деоксо-5-O-микаминозилтилонолид (YT103)



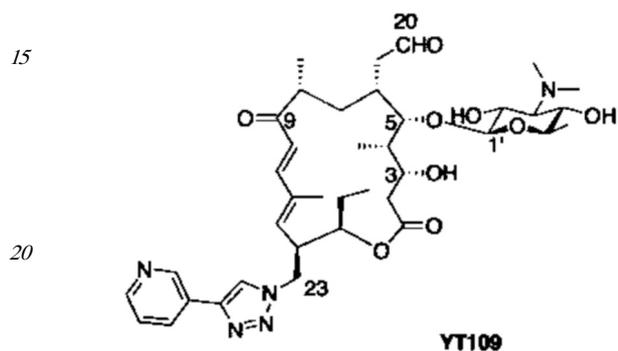
Выход: 100%

23-(4-бифенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-23-деокси-5-O-микаминозилтилонолид (YT104)



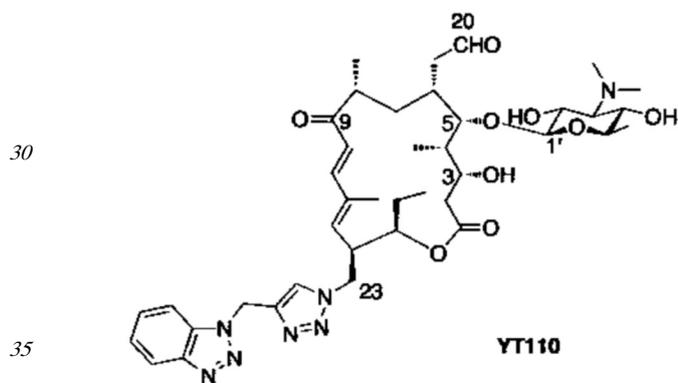
Выход: 100%

23-(4-(пиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-23-деоксо-5-О-микаминозилтилонолид (YТ109)



Выход: 94%

23-(4-(метил-1Н-бензотриазолил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-23-деоксо-5-О-микаминозилтилонолид (YТ110)

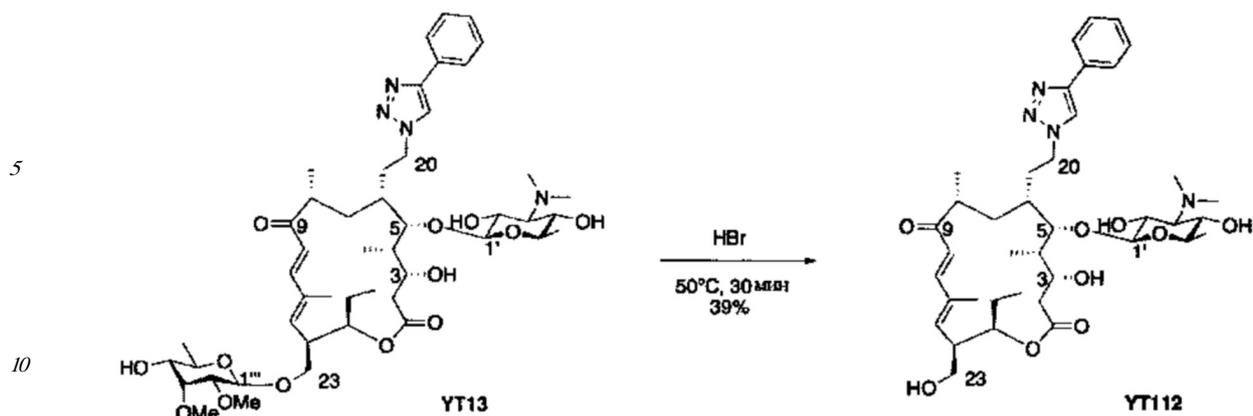


Выход: 94%

Получение 20-(4-фенил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-20-деоксо-23-триазол-23-деокси-5-О-микаминозилтилонолидов

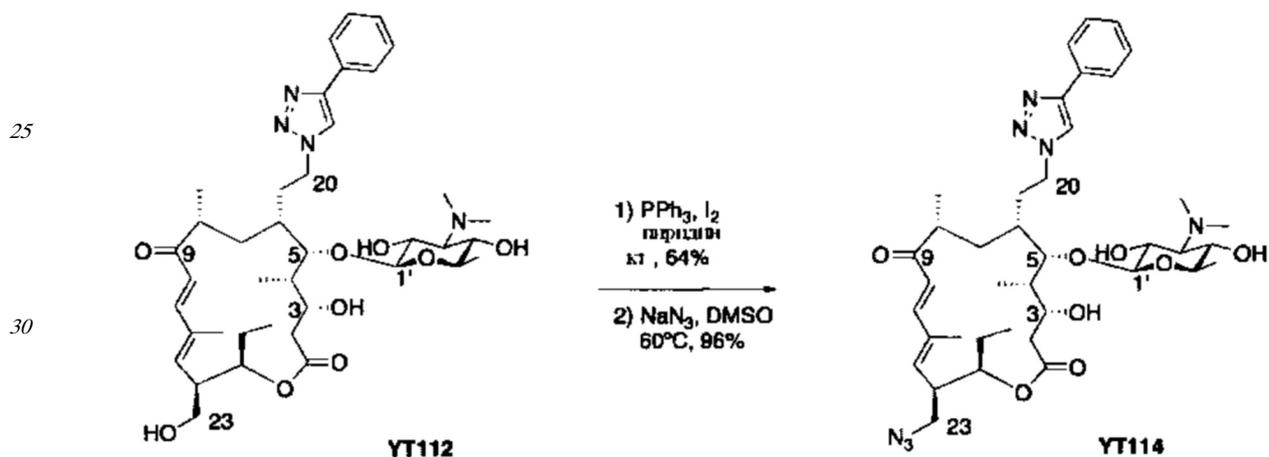
40 (1) Получение 20-(4-фенил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-20-деоксо-5-О-микаминозилтилонолида (YТ112)

45



Соединение YТ13 (0.5 г, 0.56 ммоль) растворили в HBr (3.0 мл), и затем смесь перемешивали в течение 30 минут при 50°C. После подтверждения полного израсходования исходного вещества, реакционную смесь нейтрализовали путем добавления насыщенного водного NaHCO₃, экстрагировали с помощью СНCl₃ и высушили над Na₂SO₄. Растворитель удалили при пониженном давлении. Полученные продукты очистили с помощью колоночной флеш-хроматографии с получением соединения YТ112 (Выход: 39%).

(2) Получение 20-(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-20-деоксо-23-азидо-23-деокси-5-О-микаминозилтилонолида (YТ114)



К раствору PPh₃ (144 мг, 0.55 ммоль) и I₂ (70 мг, 0.55 ммоль) в пиридине (1.0 мл) добавили соединение YТ112 (80 мг, 0.11 ммоль) в атмосфере N₂, и затем смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. После подтверждения полного израсходования исходного вещества, реакционную смесь разбавили с помощью СНCl₃. Органический слой промыли с помощью насыщенного водного Na₂S₂O₃ и высушили над Na₂SO₄. Растворитель удалили при пониженном давлении. Полученные продукты очистили с помощью колоночной флеш-хроматографии с получением 20-(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-20-деоксо-23-азидо-23-деокси-5-О-микаминозилтилонолида (Выход: 64%).

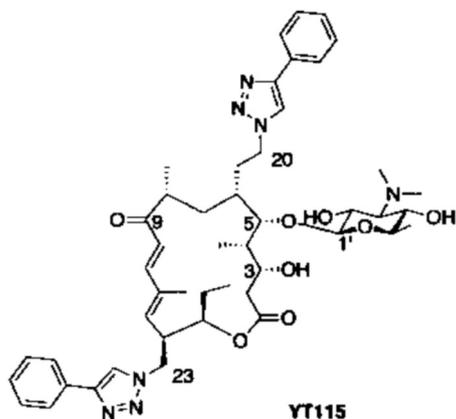
К раствору 20-(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-20-деоксо-23-азидо-23-деокси-5-О-микаминозилтилонолида (57 мг, 0.068 ммоль) в DMSO (0.6 мл) добавили NaN₃ (13 мг, 0.20 ммоль), и затем смесь перемешивали в течение 30 минут при 60°C. После подтверждения полного израсходования исходного вещества с помощью LC Mass,

реакционную смесь разбавили с помощью CHCl_3 . Органический слой промыли с помощью воды и высушили над Na_2SO_4 . Растворитель удалили при пониженном давлении. Полученные продукты очистили с помощью колоночной флеш-хроматографии с получением соединения YТ114 (Выход: 96%).

(3) Получение 20-(4-фенил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-20-деоксо-23-триазол-23-деокси-5-О-микаминозилтилонолидов

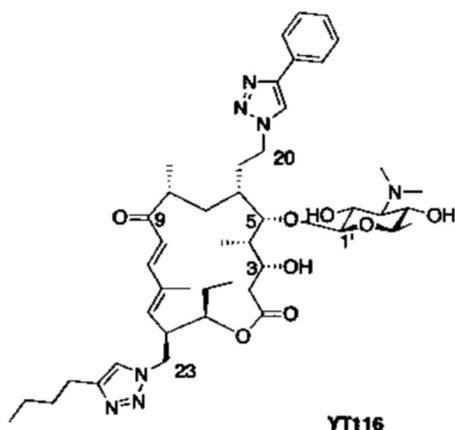
К раствору соединения YТ114 (0.24 г, 0.30 ммоль) в CH_3CN или MeOH (3.0 мл) добавили CuI (2.9 мг, 0.015 ммоль), ТВТА (1.6 мг, 3.0 мкмоль) и подходящее ацетиленовое соединение, и затем смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. После завершения, реакционную смесь разбавили с помощью CHCl_3 , промыли с помощью 10% водного NH_3 . После удаления CuI , фильтрат промыли с помощью соляного раствора. Органический слой высушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Полученные продукты очистили с помощью колоночной флеш-хроматографии с получением следующих триазольных соединений:

20-(4-фенил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-20-деоксо-23-(4-фенил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-23-деокси-5-О-микаминозилтилонолид (YТ115)



Выход: 85%

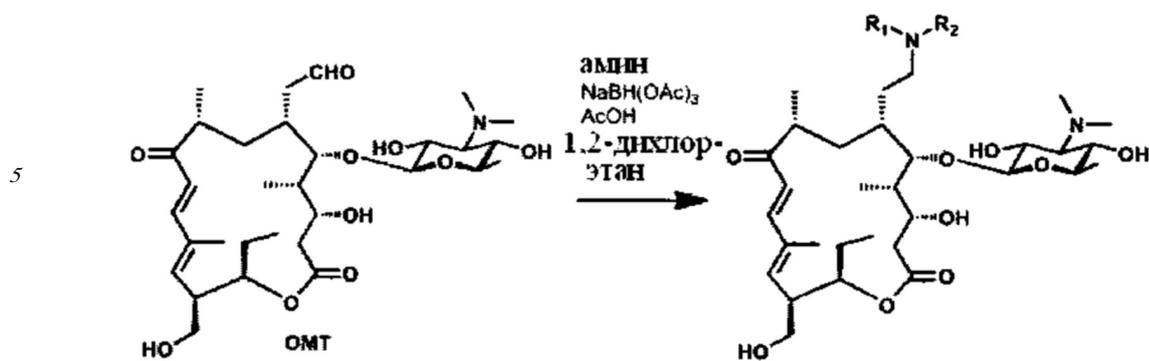
20-(4-фенил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-20-деоксо-23-(4-бутил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-23-деокси-5-О-микаминозилтилонолид (YТ116)



Выход: 92%

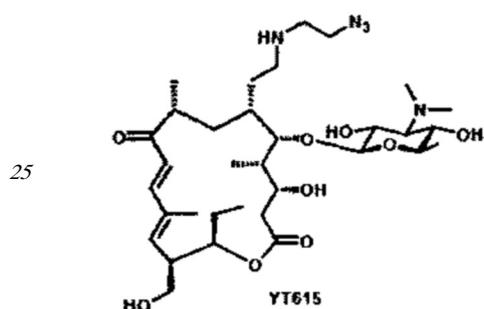
Получение соединений формулы (IIa)

Общая методика восстановительного аминирования из О-микаминозилтилонолида (ОМТ)



15 К раствору О-микаминозилтилонолида (ОМТ) в 1,2-дихлорэтане (0.1 М) при комнатной температуре добавили амины (1.5-2.0 эквив.), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.5 эквив.), и AcOH (3.0 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до израсходования ОМТ. После того, как реакцию погасили с помощью насыщенного водного NH_4Cl , полученную смесь экстрагировали с помощью CHCl_3 (3 раза).
 Объединенные органические слои высушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очистили с помощью хроматографии на силикагеле ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}=100/1/0.1-10/1/0.1$) с получением целевых соединений.

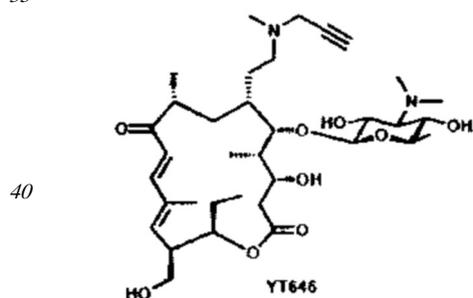
20 УТ615



30 Согласно общей методике восстановительного аминирования с ОМТ, ОМТ (200.0 мг, 0.335 ммоль) с 2-азидоэтиламином в 1.0 М растворе H_2O (669.0 мл, 0.669 ммоль) превращали в УТ615 (124.3 мг, 56%) в виде бесцветного твердого вещества.

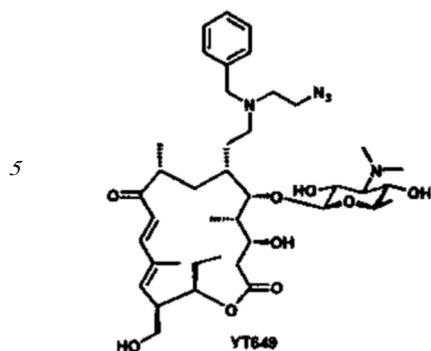
HRMS (ESI) m/z : 690.4041 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, вычислено для $\text{C}_{33}\text{H}_{57}\text{N}_5\text{O}_9\text{Na}$: 690.4054.

35 УТ646



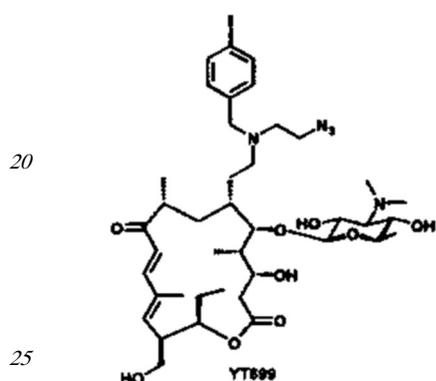
45 Согласно общей методике восстановительного аминирования с ОМТ, ОМТ (1.0 г, 1.67 ммоль) с N-метилпропаргиламином (209.0 мл, 2.51 ммоль) превращали в соединение УТ646 (1.01 г, 93%) в виде бесцветного твердого вещества. HRMS (ESI) m/z : 651.4202 $[\text{M}+\text{H}]^+$, вычислено для $\text{C}_{35}\text{H}_{59}\text{N}_2\text{O}_9$: 651.4221.

УТ649



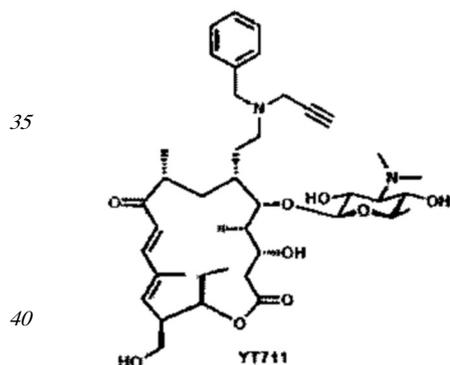
Согласно общей методике восстановительного аминирования с ОМТ, ОМТ (100 мг, 0.167 ммоль) с N-(2-азидоэтил)бензиламином (32.6 мкл, 0.251 ммоль) превращали в соединение YТ649 (98.7 мг, 82%) в виде бесцветного твердого вещества. HRMS (ESI) m/z: 758.4700 [M+H]⁺, вычислено для C₄₀H₆₄N₅O₉: 758.4704.

15 YТ699



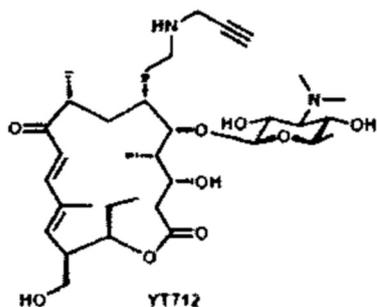
Согласно общей методике восстановительного аминирования с ОМТ, ОМТ (1.99 г, 3.33 ммоль) с N-(2-азидоэтил)-4-иодбензиламином (1.51 г, 5.00 ммоль) превращали в соединение YТ699 (2.44 г, 83%) в виде бесцветного твердого вещества. HRMS (ESI) m/z: 884.3669 [M+H]⁺, вычислено для C₄₀H₆₃I_N₅O₉: 884.3670.

30 YТ711



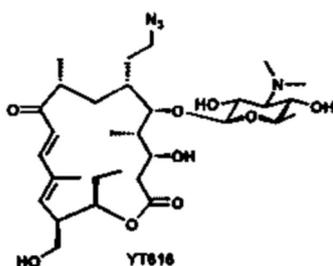
Согласно общей методике восстановительного аминирования с ОМТ, ОМТ (1.63 г, 2.72 ммоль) с N-бензилпропаргиламином (1.66 г, 4.08 ммоль) превращали в соединение YТ711 (1.49 г, 75%) в виде бесцветного твердого вещества. HRMS (ESI) m/z: 727.4532 [M+H]⁺, вычислено для C₄₁H₆₃N₂O₉: 727.4534.

45 YТ712



10 Согласно общей методике восстановительного аминирования с ОМТ, ОМТ (100.0 мг, 0.167 ммоль) с N-пропаргиламином (16.1 мл, 0.251 ммоль) превращали в Y7712 (50.4 мг, 47%) в виде бесцветного твердого вещества. HRMS (ESI) m/z : 637.4073 $[M+H]^+$, вычислено для $C_{34}H_{57}N_2O_9$: 637.4064.

15 Синтез Y7616



25 К раствору ОМТ (500.0 мг, 0.836 ммоль) в пиридине (5 мл) добавили AcOH (2.4 мл, 41.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После добавления к реакционной смеси воды, растворитель выпарили с толуолом. Остаток растворили в $CHCl_3$ (10 мл), органический слой промыли с помощью воды (5 мл). Органический слой высушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки. К раствору неочищенного продукта в MeOH (6.2 мл) добавили $NaBH_4$ (15.8 мг, 0.418 ммоль).

30 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После добавления воды (3 мл), смесь экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл, x3). Объединенные органические слои высушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки. К

35 раствору неочищенного продукта в толуоле (10 мл) добавили DPPA (215.0 мл, 1.00 ммоль) и DBU (140.9 мл, 1.00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа 15 минут. После добавления соляного раствора (3 мл), смесь экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл, x3). Объединенные органические слои высушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт применяли

40 на следующей стадии без дальнейшей очистки. К раствору неочищенного продукта в DMF (6.8 мл) добавили NaN_3 (108.7 мг, 1.672 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 19 часов. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры и разбавления с помощью EtOAc, реакционную смесь промыли с помощью H_2O . Органический слой высушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*.

45 Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки. К раствору неочищенного продукта в MeOH (5.0 мл) добавили раствор 10% K_2CO_3 в воде (3.0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь экстрагировали с помощью AcOEt (10 мл, x3). Объединенные

органические слои высушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очистили с помощью хроматографии на силикагеле ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}=100/1/0.1-10/1/0.1$) с получением соединения УТ616 (91.7 мг, 18% за 6 стадий) в виде бесцветного твердого вещества. HRMS (ESI) m/z : 625.3803 $[\text{M}+\text{H}]^+$, вычислено для $\text{C}_{31}\text{H}_{53}\text{N}_4\text{O}_9$: 625.3813.

Общая методика триазольной реакции

Способ А) К раствору азид- или ацетилен-тилозиновых аналогов в MeOH (0.1 М) при комнатной температуре добавили ацетилены или азидные строительные блоки (1.0-2.0 эквив.), тетраakis(ацетонитрил)меди(I) гексафторфосфат ($\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$, 0.1-0.5 мол. %), и трис[(1-бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил]амин (ТВТА, 0.1-0.5 мол. %).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, пока исходные вещества не израсходуются. После добавления к реакционной смеси насыщенного водного NH_4Cl , полученную смесь экстрагировали с помощью CHCl_3 (3 раза). Объединенные органические слои высушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очистили с помощью хроматографии на силикагеле ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}=100/1/0.1-10/1/0.1$) с получением целевых соединений.

Способ В) К раствору азид- или ацетилен-тилозиновых аналогов в MeOH (0.1 М) при комнатной температуре добавили ацетилены или азидные строительные блоки (1.0-2.0 эквив.), тетраakis(ацетонитрил)меди(I) гексафторфосфат ($\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$, 0.1-0.5 мол. %), и трис[(1-бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил]амин (ТВТА, 0.1-0.5 мол. %).

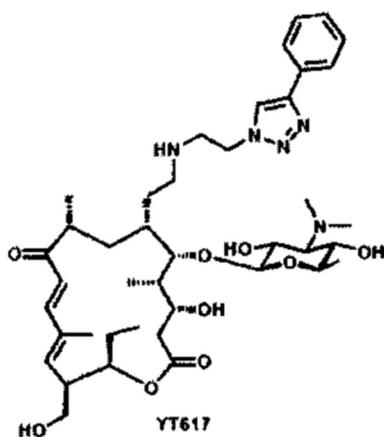
Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение от 15 до 30 минут при микроволновом облучении, пока исходные вещества не израсходуются. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры и добавления насыщенного водного NH_4Cl , полученную смесь экстрагировали с помощью CHCl_3 (3 раза).

Объединенные органические слои высушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очистили с помощью хроматографии на силикагеле ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}=100/1/0.1-10/1/0.1$) с получением целевых соединений.

Способ С) К раствору азид- или ацетилен-тилозиновых аналогов в $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (0.03 М) при комнатной температуре добавили ацетилены или азидные строительные блоки (1.0-2.0 эквив.), CuSO_4 (0.1 мол. %), и аскорбат натрия (0.5 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, пока исходные вещества не израсходуются. После добавления к реакционной смеси насыщенной водной сегнетовой соли, полученную смесь экстрагировали с помощью AcOEt (3 раза). Объединенные органические слои высушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очистили с помощью хроматографии на силикагеле ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}=100/1/0.1-10/1/0.1$) с получением целевых соединений.

УТ617

5

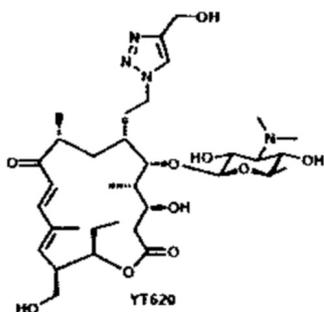


10

Согласно общей методике (способ А) синтеза триазольных аналогов, YT615 (67.5 мг, 0.101 ммоль) с этинилбензолом (25.0 мкл, 0.228 ммоль) превращали в YT617 (41.8 мг, 53%) в виде бесцветного твердого вещества. HRMS (ESI) m/z : 770.4676 $[M+H]^+$, вычислено для $C_{41}H_{64}N_5O_9$: 770.4704.

YT620

20



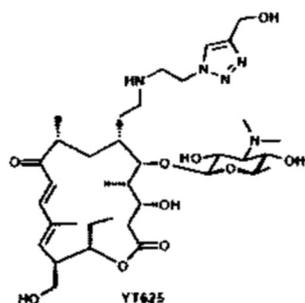
25

Согласно общей методике (способ А) синтеза триазольных аналогов, YT616 (47.0 мг, 0.0752 ммоль) с 2-пропин-1-олом (9.0 мкл, 0.155 ммоль) превращали в YT620 (30.5 мг, 61%) в виде бесцветного твердого вещества. HRMS (ESI) m/z : 703.3891 $[M+Na]^+$, вычислено для $C_{34}H_{56}N_4O_{10}Na$: 703.3894.

30

YT625

35

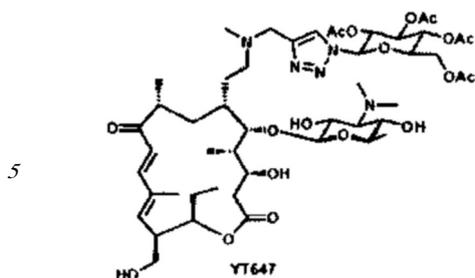


40

Согласно общей методике (способ А) синтеза триазольных аналогов, YT615 (121.3 мг, 0.182 ммоль) с 2-пропин-1-олом (21.0 мкл, 0.361 ммоль) превращали в YT625 (62.9 мг, 48%) в виде бесцветного твердого вещества. HRMS (ESI) m/z : 724.4486 $[M+H]^+$, вычислено для $C_{36}H_{62}N_5O_{10}$: 724.4497.

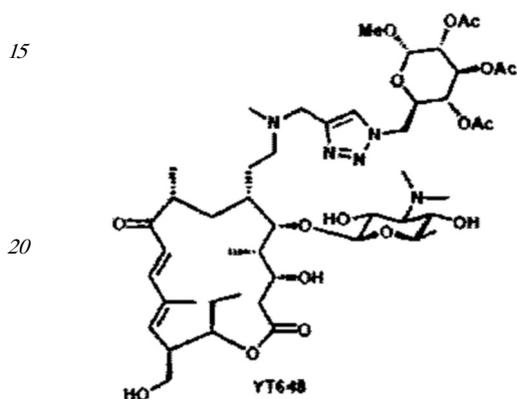
45

YT647



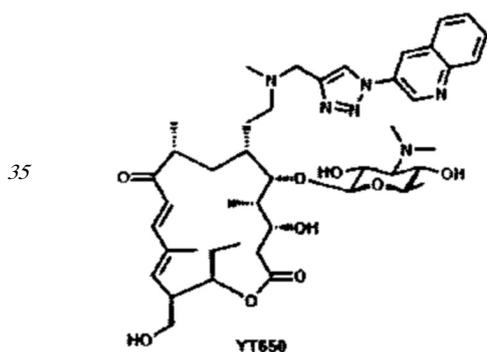
10 Согласно общей методике (способ А) синтеза триазольных аналогов, YТ646 (100.0 мг, 0.154 ммоль) с тетра-ОАс-β-D-глюкопиранозилазидом (86.0 мг, 0.230 ммоль) превращали в YТ647 (92 мг, 58%) в виде бесцветного твердого вещества. HRMS (ESI) m/z: 1024.5336 [M+H]⁺, вычислено для C₄₉H₇₈N₅O₁₈: 1024.5342.

YТ648



20 Согласно общей методике (способ А) синтеза триазольных аналогов, YТ646 (100.0 мг, 0.154 ммоль) с три-ОАс-6-N₃-β-D-метилглюкопиранозидом (79.0 мг, 0.229 ммоль) превращали в YТ647 (51.8 мг, 50%) в виде бесцветного твердого вещества. HRMS (ESI) m/z: 996.5378 [M+H]⁺, вычислено для C₄₈H₇₈N₅O₁₇: 996.5393.

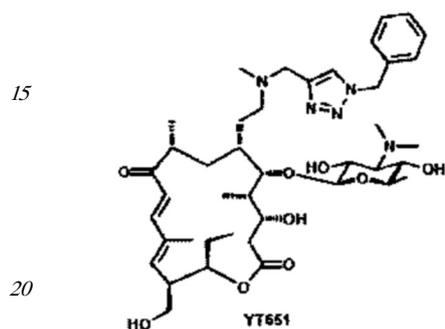
30 YТ650



40 Согласно общей методике (способ В) синтеза триазольных аналогов, YТ646 (1.0 г, 1.54 ммоль) с 3-азидохинолином (392.0 мг, 2.30 ммоль) применяя способ В) превращали в YТ650 (1.21 г, 95%) в виде бесцветного твердого вещества. [α]³¹_D-114.1 (с 1.0, СНСl₃);
 45 ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ (ppm): 9.49 (д, J=2.3 Гц, 1H), 8.90 (д, J=2.3 Гц, 1H), 8.89 (с, 1H), 8.17 (д, J=8.0 Гц, 1H), 8.13 (д, J=8.6 Гц, 1H), 7.89 (приб. т, J=8.0 Гц, 1H), 7.75 (приб. т, J=7.7 Гц, 1H), 7.14 (д, J=15.5 Гц, 1H), 6.47 (д, J=15.5 Гц, 1H), 5.51 (д, J=10.3 Гц, 1H), 4.51 (приб. т, J=8.9 Гц, 1H), 4.23 (д, J=8.0 Гц, 1H), 3.94 (д, J=14.3 Гц, 1H), 3.85 (дд, J=1.7, 9.7 Гц,

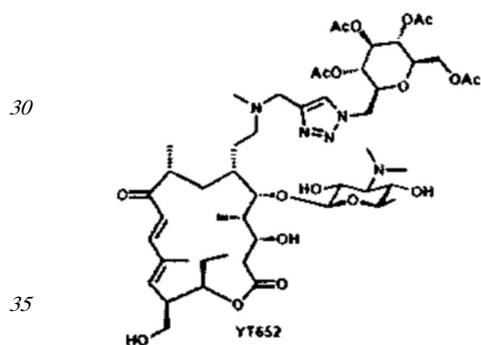
1H), 3.59 (д, J=10.3 Гц, 1H), 3.52 (д, J=13.8 Гц, 1H), 3.42 (дд, J=4.0, 10.9 Гц, 1H), 3.35 (дд, J=8.0, 10.9 Гц, 1H), 3.26-3.19 (комплекс, м, 2H), 3.13 (приб. т, J=9.5 Гц, 1H), 2.86 (м, 1H), 2.76 (м, 1H), 2.66 (м, 1H), 2.50 (с, 6H), 2.45-2.29 (комплекс, м, 3H), 2.23 (с, 3H), 2.05 (д, J=17.2 Гц, 1H), 1.88-1.73 (комплекс, м, 3H), 1.80 (с, 3H), 1.72-1.63 (комплекс, м, 2H), 1.59-1.42 (комплекс, м, 3H), 1.24 (д, J=5.7 Гц, 3H), 1.21 (д, J=6.9 Гц, 3H), 1.20 (д, J=6.9 Гц, 3H), 0.84 (т, J=7.5 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (125 МГц, CD₃OD) δ (ppm): 206.5, 174.3, 149.6, 148.4, 146.8, 145.2, 144.9, 136.5, 132.2, 132.0, 129.9, 129.7, 129.4, 129.1, 128.9, 124.3, 119.4, 105.7, 80.6, 76.1, 74.3, 72.6, 71.73, 71.66, 68.4, 62.4, 56.0 52.7, 48.3, 46.7, 43.1, 42.7, 42.2 (2C), 40.3, 34.9, 34.1, 26.2, 26.1, 18.3, 17.9, 13.2, 9.9, 9.7; HRMS (ESI) m/z: 821.4812 [M+H]⁺, вычислено для C₄₄H₆₅N₆O₉: 821.4813.

УТ651



Согласно общей методике (способ С) синтеза триазольных аналогов, УТ646 (100.0 мг, 0.154 ммоль) с азидометилбензолом (30.8 мг, 0.230 ммоль) превращали в УТ651 (86.1 мг, 71%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. HRMS (ESI) m/z: 784.4851 [M+H]⁺, вычислено для C₄₂H₆₆N₅O₉: 784.4861.

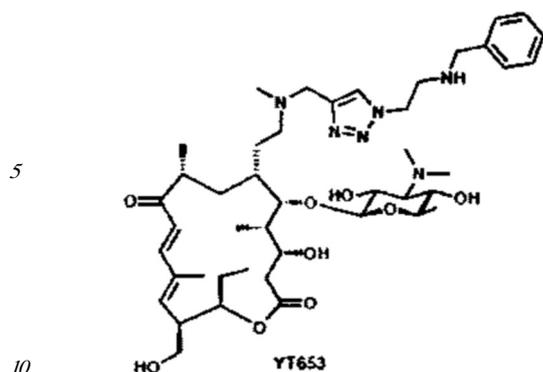
УТ652



Согласно общей методике (способ А) синтеза триазольных аналогов, УТ646 (100.0 мг, 0.154 ммоль) с 2-ацетидамо-4,6-О-бензилиден-2-деокси-β-D-глюкопиранозилазидом (62.0 мг, 0.185 ммоль) превращали в УТ652 (117.8 мг, 78%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. HRMS (ESI) m/z: 985.5477 [M+H]⁺, вычислено для C₅₀H₇₇N₆O₁₄: 985.5498.

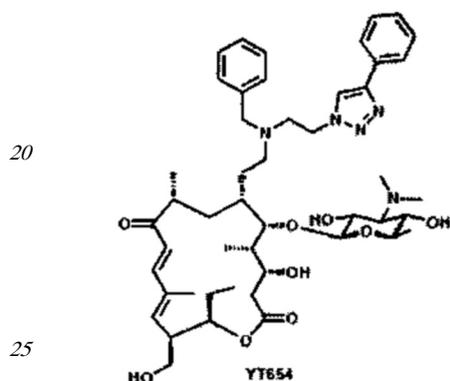
УТ653

45



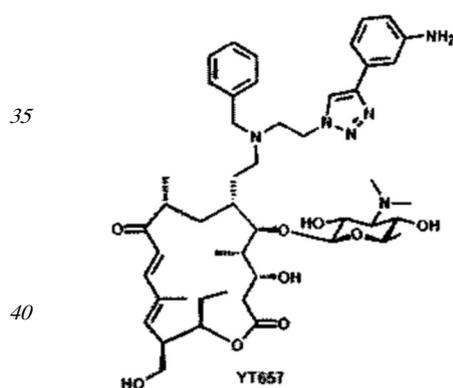
Согласно общей методике (способ С) синтеза триазольных аналогов, YТ646 (100.0 мг, 0.154 ммоль) с N-(2-азидоэтил)-бензиламином (40.6 мг, 0.230 ммоль) превращали в YТ653 (103.9 мг, 82%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. HRMS (ESI) m/z: 827.5277 [M+H]⁺, вычислено для C₄₄H₇₁N₆O₉: 827.5283.

15 YТ654



Согласно общей методике (способ С) синтеза триазольных аналогов, YТ649 (100.0 мг, 0.132 ммоль) с этинилбензолом (21.7 мкл, 0.198 ммоль) превращали в YТ654 (106.6 мг, 94%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. HRMS (ESI) m/z: 860.5157 [M+H]⁺, вычислено для C₄₈H₇₀N₅O₉: 860.5174.

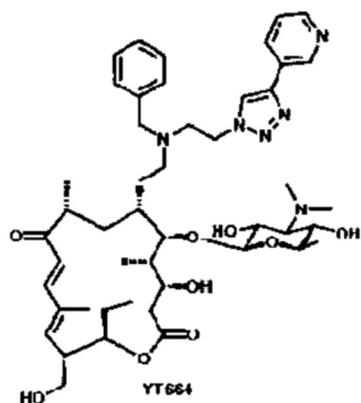
30 YТ657



Согласно общей методике (способ А) синтеза триазольных аналогов, YТ649 (100.0 мг, 0.132 ммоль) с м-этиниланилином (30.0 мкл, 0.264 ммоль) превращали в YТ657 (71.4 мг, 62%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. HRMS (ESI) m/z: 875.5262 [M+H]⁺, вычислено для C₄₈H₇₁N₆O₉: 875.5283.

45 YТ664

5



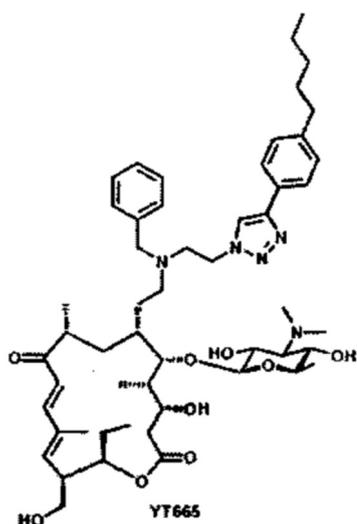
10

Согласно общей методике (способ А) синтеза триазольных аналогов, YТ649 (100.0 мг, 0.132 ммоль) с 3-этинилпиридином (27.0 мг, 0.262 ммоль) превращали в YТ664 (46.9 мг, 41%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. HRMS (ESI) m/z : 861.5110 $[M+Na]^+$, вычислено для $C_{45}H_{70}N_6O_9Na$: 861.5102.

15

YТ665

20



25

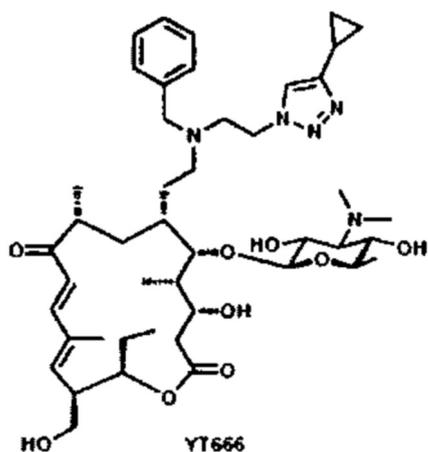
30

Согласно общей методике (способ А) синтеза триазольных аналогов, YТ649 (100.0 мг, 0.132 ммоль) с 1-этинил-4-пентилбензолом (51.0 мкл, 0.263 ммоль) превращали в YТ665 (46.6 мг, 38%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. HRMS (ESI) m/z : 952.5767 $[M+Na]^+$, вычислено для $C_{53}H_{79}N_5O_9Na$: 952.5776.

35

YТ666

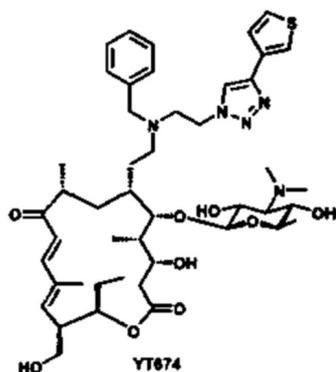
40



45

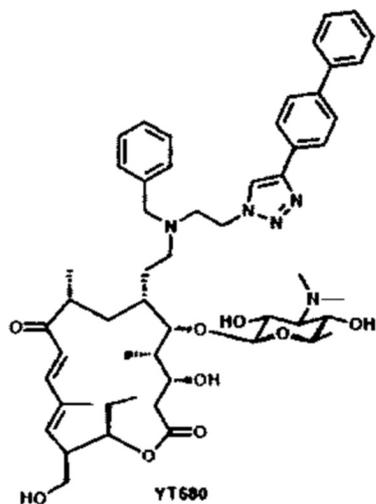
Согласно общей методике (способ А) синтеза триазольных аналогов, YТ649 (100.0 мг, 0.132 ммоль) с циклопропилацетиленом (22.0 мкл, 0.260 ммоль) превращали в YТ666 (30.4 мг, 28%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. HRMS (ESI) m/z : 846.4986 $[M+Na]^+$, вычислено для $C_{45}H_{69}N_5O_9Na$: 846.4993.

5 YТ674



Согласно общей методике (способ А) синтеза триазольных аналогов, YТ649 (100 мг, 0.132 ммоль) с 3-этинилтиофеном (19.5 мкл, 0.198 ммоль) превращали в YТ674 (49.2 мг, 43%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. HRMS (ESI) m/z : 866.4738 $[M+H]^+$, вычислено для $C_{46}H_{68}N_5O_9S$: 866.4738.

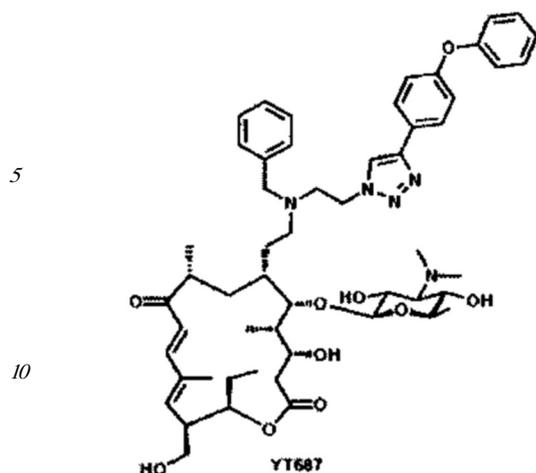
20 YТ680



Согласно общей методике (способ А) синтеза триазольных аналогов, YТ649 (100 мг, 0.132 ммоль) с 4-этинилбифенилом (35.3 мг, 0.198 ммоль) превращали в YТ680 (48.2 мг, 39%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. HRMS (ESI) m/z : 936.5478 $[M+H]^+$, вычислено для $C_{54}H_{74}N_5O_9$: 936.5487.

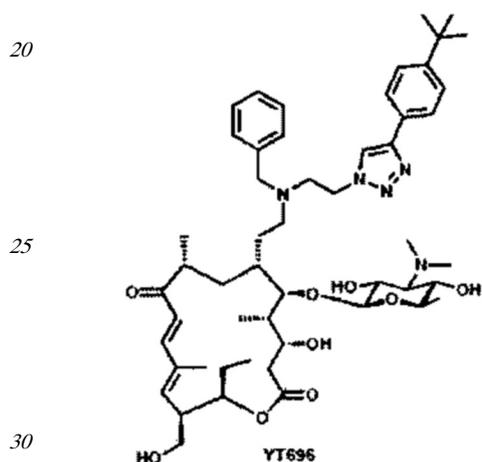
40 YТ687

45



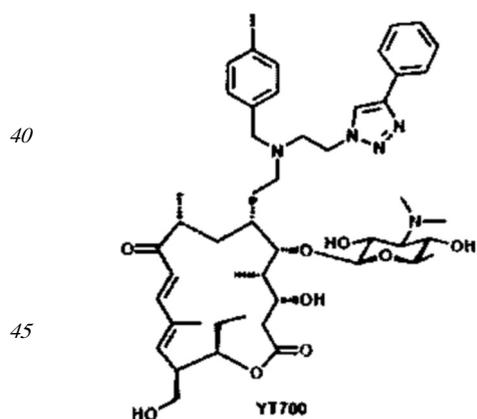
Согласно общей методике (способ С) синтеза триазольных аналогов, YТ649 (100 мг, 0.132 ммоль) с 1-этил-4-феноксибензолом (35.9 мкл, 0.198 ммоль) превращали в YТ687 (57.6 мг, 46%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. HRMS (ESI) m/z : 952.5444 $[M+H]^+$, вычислено для $C_{54}H_{74}N_5O_{10}$: 952.5434.

YТ696



Согласно общей методике (способ А) синтеза триазольных аналогов, YТ649 (100 мг, 0.132 ммоль) с п-трет-бутилфенилацетиленом (47.0 мкл, 0.264 ммоль) превращали в YТ696 (55.7 мг, 46%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. HRMS (ESI) m/z : 916.5784 $[M+H]^+$, вычислено для $C_{52}H_{78}N_5O_9$: 916.5800.

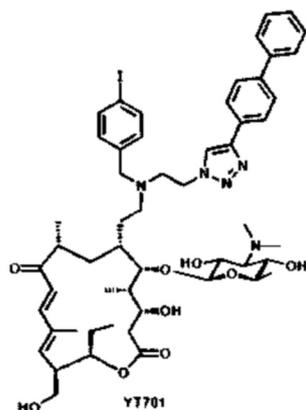
YТ700



Согласно общей методике (способ В) синтеза триазольных аналогов, YТ699 (100.0

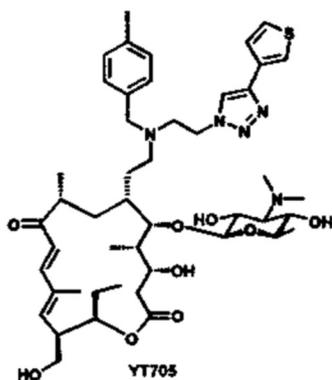
мг, 0.133 ммоль) с этинилбензолом (18.7 мкл, 0.170 ммоль) превращали в УТ700 (92.7 мг, 83%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. HRMS (ESI) m/z : 986.4143 $[M+H]^+$, вычислено для $C_{48}H_{69}IN_5O_9$: 986.4140.

УТ701



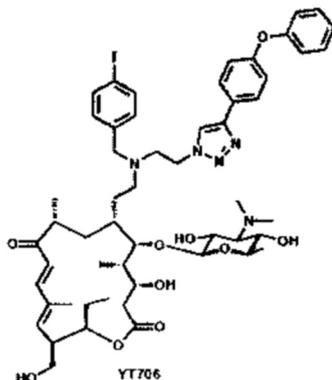
Согласно общей методике (способ В) синтеза триазольных аналогов, УТ699 (100.0 мг, 0.133 ммоль) с 4-этинилбифенилом (30.3 мг, 0.170 ммоль) превращали в УТ701 (102.9 мг, 86%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. HRMS (ESI) m/z : 1062.4446 $[M+H]^+$, вычислено для $C_{54}H_{73}IN_5O_9$: 1062.4453.

УТ705



Согласно общей методике (способ В) синтеза триазольных аналогов, УТ699 (100.0 мг, 0.133 ммоль) с 3-этинилтиофеном (17.4 мкл, 0.170 ммоль) превращали в УТ705 (100.5 мг, 71%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. HRMS (ESI) m/z : 992.3687 $[M+H]^+$, вычислено для $C_{46}H_{67}IN_5O_9S$: 992.3704.

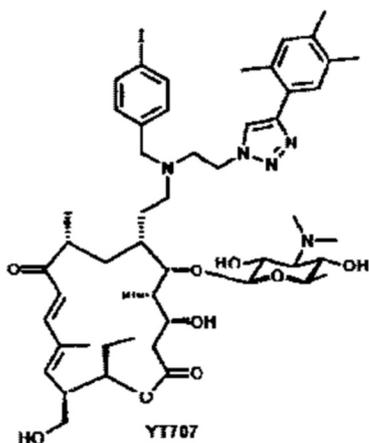
УТ706



Согласно общей методике (способ В) синтеза триазольных аналогов, УТ699 (100.0

мг, 0.133 ммоль) с 1-этинил-4-феноксibenзолом (31.8 мкл, 0.170 ммоль) превращали в YТ706 (97.2 мг, 68%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. HRMS (ESI) m/z: 1078.4388 [M+H]⁺, вычислено для C₅₄H₇₃IN₅O₁₀: 1078.4402.

YТ707

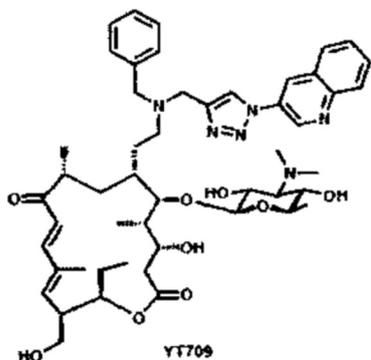


Согласно общей методике (способ В) синтеза триазольных аналогов, YТ699 (100.0 мг, 0.133 ммоль) с 1-этинил-2,4,5-триметилбензолом (25.3 мг, 0.170 ммоль) превращали в YТ707 (99.8 мг, 73%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. HRMS (ESI) m/z: 1028.4588 [M+H]⁺, вычислено для C₅₁H₇₅IN₅O₉: 1028.4609.

YТ708

HRMS (ESI) m/z: 694.4379 [M+H]⁺, вычислено для C₃₅H₆₀N₅O₉: 694.4391.

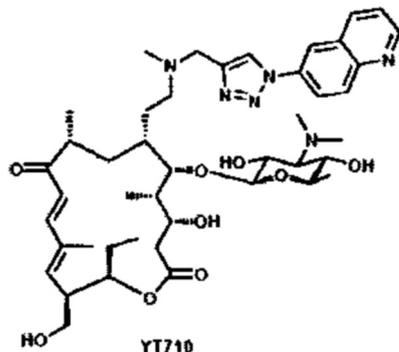
YТ709



Согласно общей методике (способ В) синтеза триазольных аналогов, YТ711 (100.0 мг, 0.138 ммоль) с 3-азидохинолином (30.4 мг, 0.179 ммоль) превращали в YТ709 (113.9 мг, 92%) в виде бесцветного твердого вещества. [α]³¹_D -124.7 (с 1.0, CHCl₃); ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ (ppm): 9.49 (д, J=2.3 Гц, 1H), 8.95 (с, 1H), 8.89 (д, J=2.3 Гц, 1H), 8.16 (д, J=8.6 Гц, 1H), 8.12 (д, J=8.6 Гц, 1H), 7.88 (приб. т, J=8.0 Гц, 1H), 7.74 (приб. т, J=8.0 Гц, 1H), 7.44 (д, J=7.5 Гц, 2H), 7.38 (приб. т, J=7.5 Гц, 2H), 7.27 (т, J=7.5 Гц, 1H), 7.10 (д, J=15.5 Гц, 1H), 6.48 (д, J=15.5 Гц, 1H), 5.72 (д, J=10.9 Гц, 1H), 4.78 (м, 1H), 4.01-3.67 (комплекс, м, 3H), 3.94 (д, J=7.5 Гц, 1H), 3.57-3.43 (комплекс, м, 4H), 3.26 (дд, J=10.3, 8.0 Гц, 1H), 3.20 (д, J=12.6 Гц, 1H), 3.02 (т, 9.7 Гц, 1H), 2.97 (м, 1H), 2.87-2.78 (комплекс, м, 2H), 2.67 (м, 1H), 2.54 (дд, J=17.2, 10.3 Гц, 1H), 2.45 (с, 6H), 2.22-2.15 (комплекс, м, 2H), 2.08 (д, J=17.2 Гц, 1H), 1.94 (м, 1H), 1.84 (с, 3H), 1.83-1.46 (комплекс, м, 7H), 1.21 (д, J=6.9 Гц, 3H), 1.04 (д, J=6.3 Гц, 3H), 1.03 (д, J=6.9 Гц, 3H), 0.91 (т, J=7.5 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (125 МГц,

CD₃OD) δ (ppm): 206.7, 174.6, 149.5, 148.4, 147.7, 144.7, 144.5, 139.6, 136.6, 132.2, 131.9, 130.8 (2C), 129.8, 129.6, 129.5 (2C), 129.4, 129.0, 128.4, 128.2, 124.2, 119.6, 105.6, 80.5, 76.3, 74.2, 72.5, 71.7, 71.6, 68.6, 62.5, 59.8, 52.4, 50.4, 48.3, 46.5, 42.9, 42.1 (2C), 40.5, 34.9, 34.2, 26.2 (2C), 18.1, 17.9, 13.3, 10.0, 9.8. HRMS (ESI) m/z : 897.5111 [M+H]⁺, вычислено для C₅₀H₆₉N₆O₉: 897.5126.

YТ710

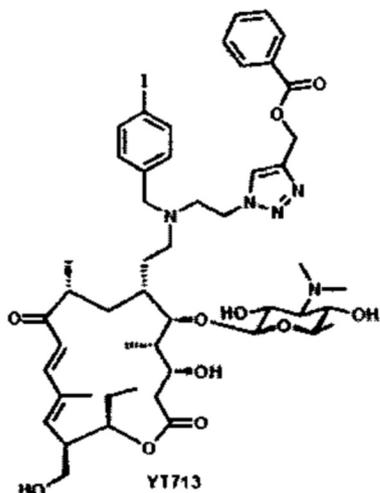


Согласно общей методике (способ В) синтеза триазольных аналогов, YТ650 (100.0 мг, 0.154 ммоль) с 6-азидохинолином (39.1 мг, 0.230 ммоль) превращали в YТ710 (115.3 мг, 91%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ (ppm): 8.96 (дд, J=1.7, 4.0 Гц, 1H), 8.85 (с, 1H), 8.56-8.53 (м, 2H), 8.42 (дд, J=2.3, 9.2 Гц, 1H), 8.27 (д, J=9.2 Гц, 1H), 7.66 (дд, J=4.3, 8.0 Гц, 1H), 7.18 (д, J=14.9 Гц, 1H), 6.49 (д, J=15.5 Гц, 1H), 5.63 (д, J=10.9 Гц, 1H), 4.68 (м, 1H), 4.21 (д, J=7.5 Гц, 1H), 3.91 (д, J=13.8 Гц, 1H), 3.86 (д, J=9.7 Гц, 1H), 3.59-3.53 (комплекс, м, 2H), 3.47 (дд, J=3.4, 10.9 Гц, 1H), 3.36-3.30 (комплекс, м, 2H), 3.20 (м, 1H), 3.12 (приб. т, J=9.5 Гц, 1H), 2.87-2.76 (комплекс, м, 2H), 2.67 (м, 1H), 2.50 (с, 6H), 2.47-2.26 (комплекс, м, 3H), 2.24 (с, 3H), 1.82 (с, 3H), 2.06 (д, J=16.6 Гц, 1H), 1.82-1.67 (комплекс, м, 5H), 1.58-1.50 (комплекс, м, 3H), 1.22 (app d, J=6.3 Гц, 6H), 1.02 (д, J=6.9 Гц, 3H), 0.89 (т, J=7.5 Гц, 3H).

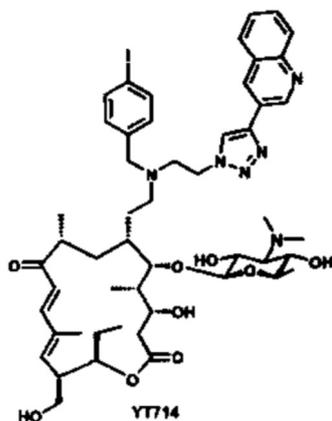
¹³C ЯМР (125 МГц, CD₃OD) δ (ppm): 206.6, 174.3, 152.4, 149.6, 148.2, 146.5, 144.7, 138.8, 136.5, 136.4, 131.3, 129.9, 124.6, 123.9, 123.8, 120.4, 119.5, 105.7, 80.6, 76.1, 74.3, 72.6, 71.7 (2C), 68.4, 62.4, 55.8, 52.9, 48.2, 46.6, 43.1, 42.5, 42.2 (2C), 40.5, 35.0, 34.2, 26.2, 26.0, 18.2, 17.9, 13.2, 10.0, 9.7. HRMS (ESI) m/z : 821.4815 [M+H]⁺, вычислено для C₄₄H₆₅N₆O₉: 821.4813.

YТ713



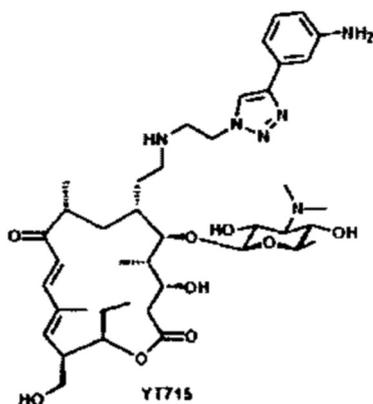
Согласно общей методике (способ В) синтеза триазольных аналогов, YТ699 (100.0 мг, 0.133 ммоль) с пропаргилбензоатом (24.6 мкл, 0.170 ммоль) превращали в YТ713 (93.3 мг, 67%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. HRMS (ESI) m/z : 1044.4190 $[M+H]^+$, вычислено для $C_{50}H_{71}N_5O_{11}$: 1044.4195.

YТ714



Согласно общей методике (способ А) синтеза триазольных аналогов, YТ699 (100.0 мг, 0.113 ммоль) с 3-этинилхинолином (26.0 мг, 0.170 ммоль) превращали в YТ714 (64.8 мг, 56%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. HRMS (ESI) m/z : 1037.4252 $[M+H]^+$, вычислено для $C_{51}H_{70}N_6O_9$: 1037.4249.

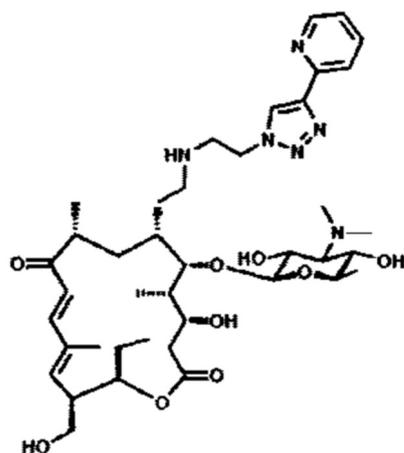
YТ715



Согласно общей методике (способ В) синтеза триазольных аналогов, YТ615 (100.0 мг, 0.150 ммоль) с м-этиниланилином (35.1 мг, 0.299 ммоль) превращали в YТ715 (33.0 мг, 28%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. HRMS (FAB, NBA матрикс) m/z : 785.4808 $[M+H]^+$, вычислено для $C_{41}H_{65}N_6O_9$: 785.4813.

YТ716

5

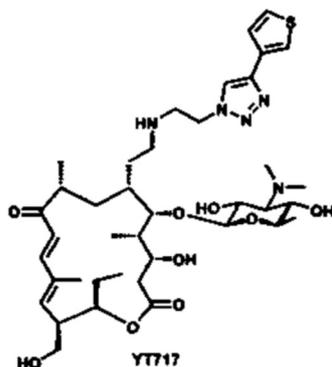


10

Согласно общей методике (способ А) синтеза триазольных аналогов, YТ615 (100.0 мг, 0.150 ммоль) с 2-этилпиридином (30.8 мг, 0.299 ммоль) превращали в YТ716 (50.9 мг, 44%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. HRMS (FAB, NBA матрикс) m/z : 771.4676 $[M+H]^+$, вычислено для $C_{40}H_{63}N_6O_9$: 771.4657.

YТ717

20

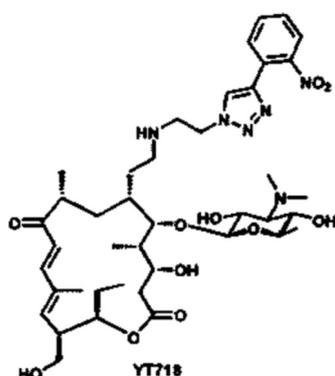


25

Согласно общей методике (способ А) синтеза триазольных аналогов, YТ615 (100.0 мг, 0.150 ммоль) с 3-этилтиофеном (29.5 мкл, 0.299 ммоль) превращали в YТ717 (65.9 мг, 57%) в виде бесцветного твердого вещества. HRMS (FAB, NBA матрикс) m/z : 776.4270 $[M+H]^+$, вычислено для $C_{39}H_{62}N_5O_9S$: 776.4268.

YТ718

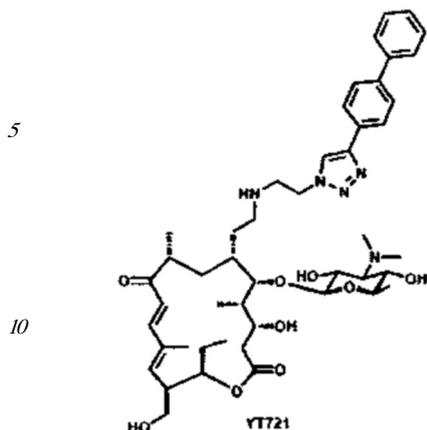
35



40

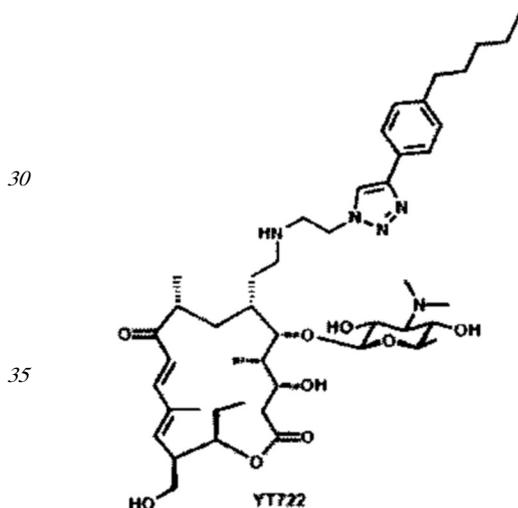
Согласно общей методике (способ А) синтеза триазольных аналогов, YТ615 (100.0 мг, 0.150 ммоль) с 1-этил-2-нитробензолом (44.0 мг, 0.299 ммоль) превращали в YТ718 (55.4 мг, 45%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. HRMS (FAB, NBA матрикс) m/z : 815.4567 $[M+H]^+$, вычислено для $C_{41}H_{63}N_6O_{11}$: 815.4555.

YТ721



Согласно общей методике (способ А) синтеза триазольных аналогов, YТ615 (100.0 мг, 0.150 ммоль) с 4-этинилбифенилом (53.5 мг, 0.30 ммоль) превращали в YТ721 (79.6 мг, 63%) в виде бесцветного твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ (ppm): 8.51 (с, 1H), 7.95 (д, $J=8.6$ Гц, 2H), 7.71 (д, $J=8.6$ Гц, 2H), 7.66 (м, 2H), 7.45 (м, 2H), 7.35 (м, 1H), 7.32 (д, $J=15.5$ Гц, 1H), 6.48 (д, $J=15.5$ Гц, 1H), 5.94 (д, $J=10.9$ Гц, 1H), 4.95 (м, 1H), 4.60 (м, 2H), 4.23 (д, $J=7.5$ Гц, 1H), 3.80 (д, $J=9.7$ Гц, 1H), 3.67 (комплекс, м, 2H), 3.62 (д, $J=10.3$ Гц, 1H), 3.33 (м, 1H), 3.20-3.06 (комплекс, м, 4H), 2.86 (м, 1H), 2.74-2.62 (комплекс, м, 3H), 2.49 (с, 6H), 2.47 (м, 1H), 2.36 (м, 1H), 2.07 (д, $J=16.6$ Гц, 1H), 1.93-1.42 (комплекс, м, 8H), 1.86 (с, 3H), 1.21 (д, $J=6.9$ Гц, 3H), 1.16 (д, $J=5.7$ Гц, 3H), 1.04 (д, $J=6.9$ Гц, 3H), 0.94 (т, $J=7.5$ Гц, 3H); HRMS (ESI) m/z : 846.5011 $[\text{M}+\text{H}]^+$, вычислено для $\text{C}_{47}\text{H}_{68}\text{N}_5\text{O}_9$: 846.5017.

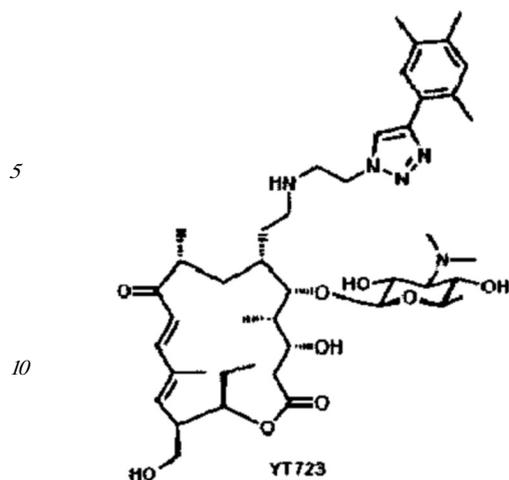
YТ722



Согласно общей методике (способ В) синтеза триазольных аналогов, YТ615 (100.0 мг, 0.150 ммоль) с 1-этинил-4-пентилбензолом (51.5 мг, 0.299 ммоль) превращали в YТ722 (57.6 мг, 46%) в виде бесцветного твердого вещества. HRMS (ESI) m/z : 840.5508 $[\text{M}+\text{H}]^+$, вычислено для $\text{C}_{46}\text{H}_{74}\text{N}_5\text{O}_9$: 840.5487.

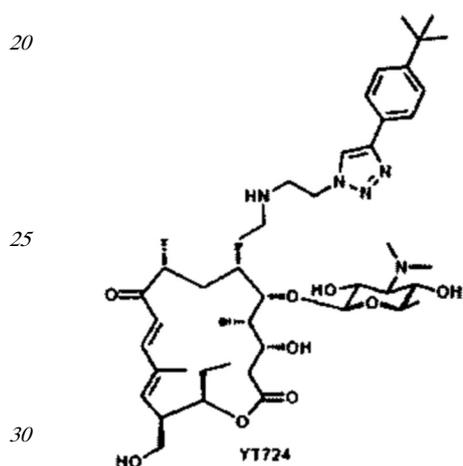
YТ723

45



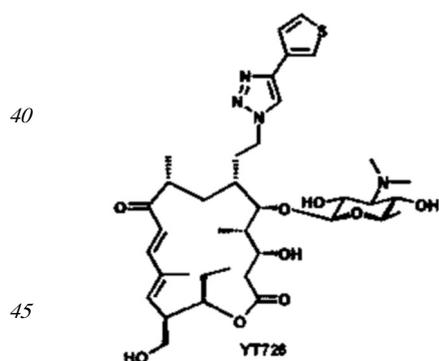
15 Согласно общей методике (способ В) синтеза триазольных аналогов, YТ615 (36.0 мг, 0.054 ммоль) с 1-этинил-2,4,5-триметилбензолом (15.5 мг, 0.108 ммоль) превращали в YТ723 (31 мг, 71%) в виде бесцветного твердого вещества. HRMS (ESI) m/z : 834.4984 $[M+Na]^+$, вычислено для $C_{44}H_{69}N_5O_9Na$: 834.4993.

YТ724



35 Согласно общей методике (способ В) синтеза триазольных аналогов, YТ615 (100.0 мг, 0.150 ммоль) с *n*-трет-бутилфенилацетиленом (53.4 мкл, 0.299 ммоль) превращали в YТ724 (70.5 мг, 57%) в виде бесцветного твердого вещества. HRMS (FAB, NBA матрикс) m/z : 826.5333 $[M+H]^+$, вычислено для $C_{45}H_{72}N_5O_9$: 826.5330.

YТ726



Согласно общей методике (способ А) синтеза триазольных аналогов, YТ616 (20.0 мг, 0.0321 ммоль) с 3-этинилтиофеном (4.7 мкл, 0.0481 ммоль) превращали в YТ726

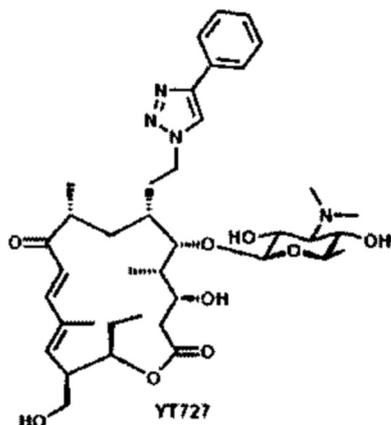
(18.8 мг, 80%) в виде бесцветного твердого вещества. HRMS (ESI) m/z : 733.3838 $[M+H]^+$, вычислено для $C_{37}H_{57}N_4O_9S$: 733.3846.

УТ727

5

10

15



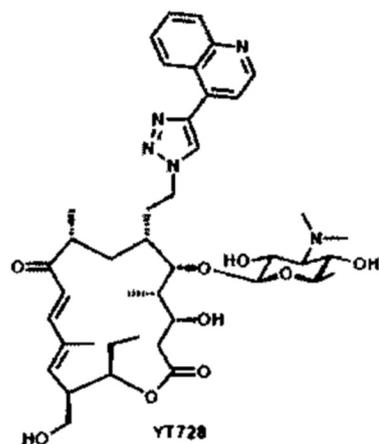
Согласно общей методике (способ А) синтеза триазольных аналогов, УТ616 (70.0 мг, 0.112 ммоль) с этинилбензолом (18.5 мкл, 0.168 ммоль) превращали в УТ727 (54.6 мг, 67%) в виде бесцветного твердого вещества. HRMS (ESI) m/z : 749.4109 $[M+Na]^+$, вычислено для $C_{39}H_{58}N_4O_9Na$: 749.4102.

20

УТ728

25

30



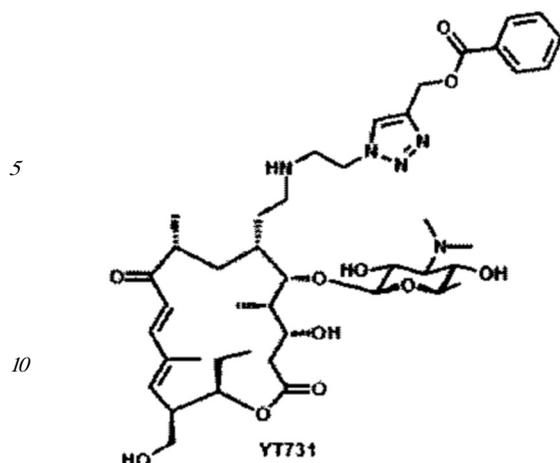
Согласно общей методике (способ А) синтеза триазольных аналогов, УТ616 (70.0 мг, 0.112 ммоль) с 4-этинилхинолином (25.8 мг, 0.168 ммоль) превращали в УТ728 (67.7 мг, 73%) в виде бесцветного твердого вещества. HRMS (ESI) m/z : 800.4222 $[M+H]^+$, вычислено для $C_{42}H_{59}N_5O_9Na$: 800.4211.

35

УТ731

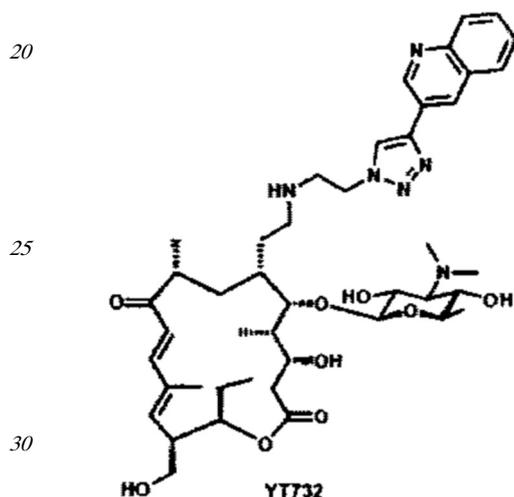
40

45



15 Согласно общей методике (способ В) синтеза триазольных аналогов, YТ699 (100.0 мг, 0.150 ммоль) с пропаргилбензоатом (47.9 мг, 0.299 ммоль) превращали в YТ731 (64.0 мг, 52%) в виде бесцветного твердого вещества. HRMS (FAB, NBA матрикс) m/z: 828.4774 [M+H]⁺, вычислено для C₄₃H₆₆N₅O₁₁: 828.4779.

YТ732

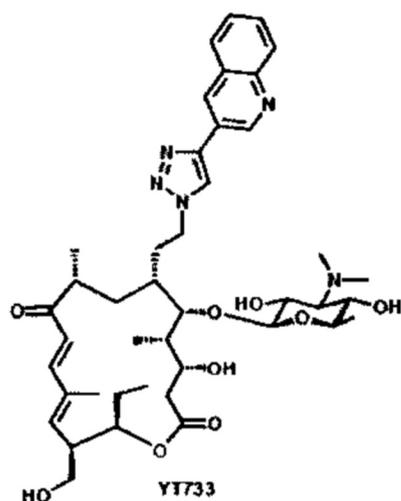


35 Согласно общей методике (способ А) синтеза триазольных аналогов, YТ615 (100.0 мг, 0.149 ммоль) с 1-этинил-3-хинолином (45.8 мг, 0.299 ммоль) превращали в YТ732 (66.0 мг, 54%) в виде бесцветного твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ (ppm): 9.39 (д, J=2.3 Гц, 1H), 8.81 (д, J=2.3 Гц, 1H), 8.75 (с, 1H), 8.06 (д, J=8.6 Гц, 1H), 8.02 (д, J=8.0 Гц, 1H), 7.79 (м, 1H), 7.65 (приб. т, J=7.5 Гц, 1H), 7.28 (д, J=15.5 Гц, 1H), 6.47 (д, J=15.5 Гц, 1H), 5.92 (д, J=10.3 Гц, 1H), 4.92 (м, 1H), 4.65 (м, 2H), 4.23 (д, J=7.5 Гц, 1H), 3.79 (д, J=9.7 Гц, 1H), 3.65-3.61 (комплекс, м, 3H), 3.33 (м, 1H), 3.23-3.08 (комплекс, м, 4H), 2.85 (м, 1H), 2.75 (м, 1H), 2.69-2.63 (комплекс, м, 2H), 2.50 (с, 6H), 2.48-2.35 (комплекс, м, 2H), 2.06 (д, J=16.6 Гц, 1H), 1.91-1.43 (комплекс, м, 8H), 1.85 (с, 3H), 1.21 (д, J=6.9 Гц, 3H), 1.18 (д, J=6.3 Гц, 3H), 1.03 (д, J=6.3 Гц, 3H), 0.93 (т, J=7.5 Гц, 3H); HRMS (ESI) m/z: 821.4808 [M+H]⁺, вычислено для C₄₄H₆₅N₆O₉: 821.4813.

45 YТ733

5

10



15

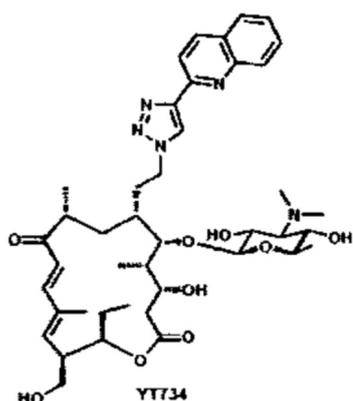
Согласно общей методике (способ А) синтеза триазольных аналогов, YТ616 (70.0 мг, 0.112 ммоль) с 3-этинилхинолином (25.8 мг, 0.168 ммоль) превращали в YТ733 (55.1 мг, 58%) в виде бесцветного твердого вещества. HRMS (ESI) m/z : 800.4220 $[M+Na]^+$, вычислено для $C_{42}H_{59}N_5O_9Na$: 800.4211.

YТ734

20

25

30



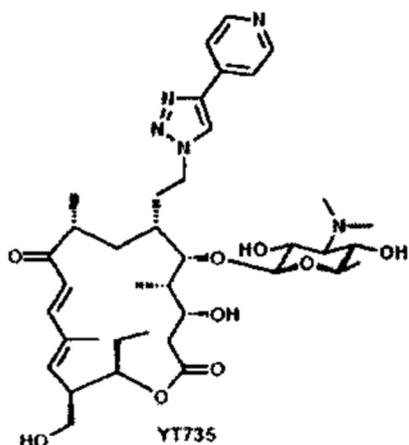
Согласно общей методике (способ А) синтеза триазольных аналогов, YТ616 (77.0 мг, 0.123 ммоль) с 2-этинилхинолином (28.4 мг, 0.185 ммоль) превращали в YТ734 (90.2 мг, 94%) в виде бесцветного твердого вещества. HRMS (ESI) m/z : 800.4221 $[M+Na]^+$, вычислено для $C_{42}H_{59}N_5O_9Na$: 800.4211.

35

YТ735

40

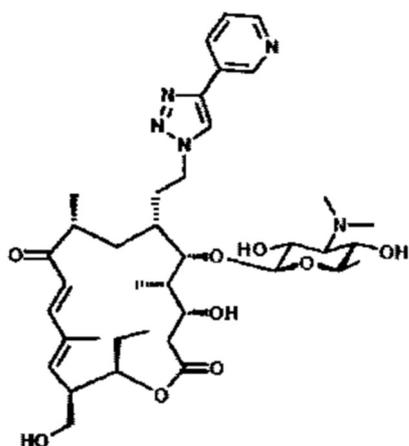
45



Согласно общей методике (способ А) синтеза триазольных аналогов, YТ616 (66.6

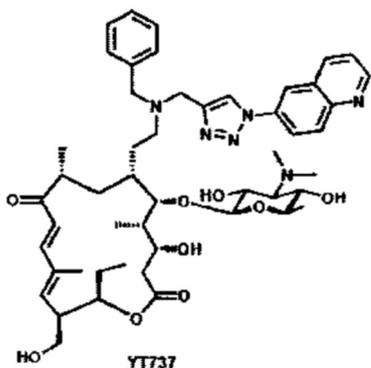
мг, 0.107 ммоль) с 4-этилпиридином (16.5 мг, 0.160 ммоль) превращали в YТ735 (52.4 мг, 68%) в виде бесцветного твердого вещества. HRMS (ESI) m/z : 750.4058 $[M+Na]^+$, вычислено для $C_{38}H_{57}N_5O_9Na$: 750.4054.

YТ736



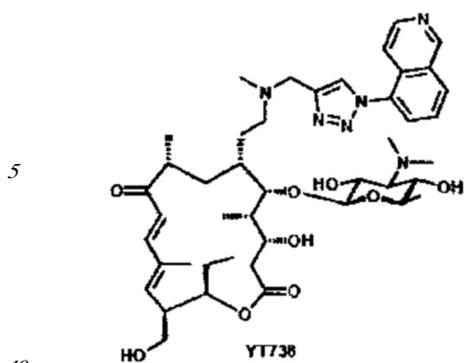
Согласно общей методике (способ А) синтеза триазольных аналогов, YТ616 (70 мг, 0.112 ммоль) с 3-этилпиридином (17.4 мг, 0.168 ммоль) превращали в YТ736 (61.2 мг, 69%) в виде бесцветного твердого вещества. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CD_3OD) δ (ppm): 206.4, 175.6, 150.2, 150.0, 148.4, 146.0, 144.8, 137.3, 136.1, 129.6, 126.5, 123.7, 120.3, 105.8, 80.2, 79.3, 77.1, 75.1, 73.3, 72.5, 72.4, 68.8, 63.4, 50.0, 49.0, 47.0, 43.0 (2C), 41.5, 35.4, 34.3, 30.0, 27.0, 19.0, 18.4, 14.0, 10.8, 10.2.

YТ737



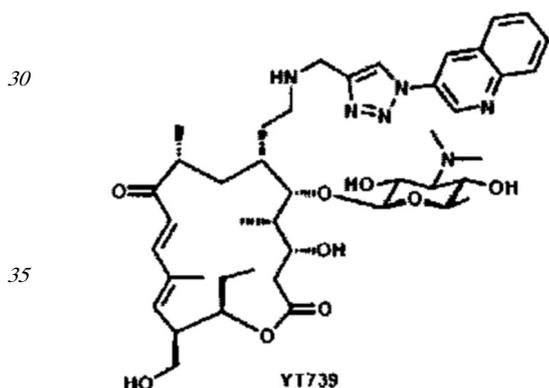
Согласно общей методике (способ В) синтеза триазольных аналогов, YТ711 (100.0 мг, 0.138 ммоль) с 6-азидохинолином (35.1 мг, 0.206 ммоль) превращали в YТ737 (92.5 мг, 75%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. HRMS (ESI) m/z : 897.5116 $[M+H]^+$, вычислено для $C_{50}H_{69}N_6O_9$: 897.5126.

YТ738



Согласно общей методике (способ В) синтеза триазольных аналогов, YТ646 (100.0 мг, 0.154 ммоль) с 5-азидоизохинолином (39.1 мг, 0.230 ммоль) превращали в YТ738 (89.2 мг, 71%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ (ppm): 9.44 (д, $J=1.2$ Гц, 1H), 8.71 (с, 1H), 8.57 (д, $J=6.3$ Гц, 1H), 8.40 (д, $J=8.6$ Гц, 1H), 8.13 (дд, $J=1.2, 7.5$ Гц, 1H), 8.13 (т, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.74 (д, $J=5.7$ Гц, 1H), 7.07 (д, $J=15.5$ Гц, 1H), 6.44 (д, $J=15.5$ Гц, 1H), 5.21 (д, $J=10.3$ Гц, 1H), 4.25 (д, $J=7.5$ Гц, 1H), 4.15 (м, 1H), 3.95 (дд, $J=1.7, 9.7$ Гц, 1H), 3.86 (д, $J=13.8$ Гц, 1H), 3.80 (д, $J=10.3$ Гц, 1H), 3.58-3.53 (м, 2H), 3.49 (дд, $J=4.0, 10.9$ Гц, 1H), 3.38-3.23 (комплекс, м, 2H), 3.14 (приб. т, $J=9.5$ Гц, 1H), 2.86 (м, 1H), 2.74-2.63 (комплекс, м, 2H), 2.51 (с, 6H), 2.42-2.28 (комплекс, м, 3H), 2.25 (с, 3H), 1.97 (д, $J=17.2$ Гц, 1H), 1.91-1.42 (комплекс, м, 8H), 1.76 (с, 3H), 1.26 (д, $J=6.3$ Гц, 3H), 1.21 (д, $J=6.9$ Гц, 3H), 0.99 (д, $J=6.9$ Гц, 3H), 0.74 (т, $J=7.2$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CD_3OD) δ (ppm): 206.5, 173.9, 153.7, 149.6, 145.8, 145.0, 144.8, 136.2, 134.3, 132.7, 131.4, 130.5, 129.9, 128.6, 128.1, 119.2, 117.6, 105.7, 80.7, 76.1, 74.3, 72.6, 71.7 (2C), 68.3, 62.4, 56.1, 52.5, 48.3, 46.7, 43.0, 42.7, 42.2 (2C), 40.1, 35.0, 34.1, 26.2, 25.9, 18.3, 17.9, 13.1, 9.9, 9.6. HRMS (ESI) m/z : 821.4813 $[\text{M}+\text{H}]^+$, вычислено для $\text{C}_{44}\text{H}_{65}\text{N}_6\text{O}_9$: 821.4813.

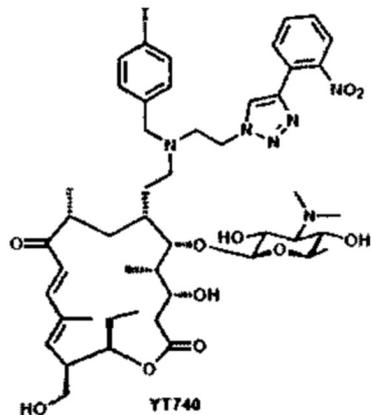
YТ739



Согласно общей методике (способ В) синтеза триазольных аналогов, YТ712 (100.0 мг, 0.157 ммоль) с 3-азидохинолином (40.1 мг, 0.236 ммоль) превращали в YТ739 (97.9 мг, 77%) в виде бесцветного твердого вещества. $[\alpha]_D^{26}$ -111.2 (с 1.0, CHCl_3); ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ (ppm): 9.48 (д, $J=2.9$ Гц, 1H), 8.89 (д, $J=2.3$ Гц, 1H), 8.82 (с, 1H), 8.16 (д, $J=8.6$ Гц, 1H), 8.13 (д, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.88 (дт, $J=1.2, 8.0$ Гц, 1H), 7.74 (дт, $J=1.2, 8.0$ Гц, 1H), 7.23 (д, $J=14.9$ Гц, 1H), 6.48 (д, $J=15.5$ Гц, 1H), 5.70 (д, $J=10.3$ Гц, 1H), 4.63 (приб. т, $J=8.6$ Гц, 1H), 4.26 (д, $J=7.5$ Гц, 1H), 4.00 (д, $J=14.3$ Гц, 1H), 3.86 (д, $J=13.8$ Гц, 1H), 3.80 (д, $J=10.3$ Гц, 1H), 3.65 (д, $J=10.3$ Гц, 1H), 3.51 (дд, $J=3.4, 11.2$ Гц, 1H), 3.41-3.22 (комплекс, м, 3H), 3.14 (т, $J=9.2, 9.7$ Гц, 1H), 2.92 (м, 1H), 2.83-2.73 (комплекс, м, 2H), 2.66 (м, 1H), 2.51 (с, 6H), 2.45-2.38 (комплекс, м, 2H), 2.04 (д, $J=17.2$ Гц, 1H), 1.89-1.66 (комплекс, м,

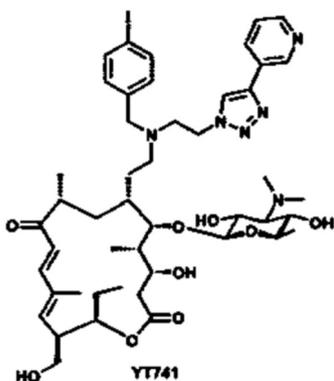
5H), 1.82 (с, 3H), 1.60-1.45 (комплекс, м, 3H), 1.24 (д, J=6.3 Гц, 3H), 1.22 (д, J=6.9 Гц, 3H), 1.03 (д, J=6.9 Гц, 3H), 0.84 (т, J=7.5 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CD_3OD) δ (ppm): 206.7, 174.6, 149.7, 148.4, 148.3, 144.8 (2C), 136.6, 132.2, 131.9, 129.8, 129.6, 129.4, 129.0, 128.4, 123.2, 119.6, 105.7, 80.6, 76.2, 74.3, 72.6, 71.73, 71.69, 68.3, 62.5, 48.3, 47.1, 46.6, 44.5, 42.8, 42.2 (2C), 40.4, 34.7, 34.1, 27.8, 26.1, 18.2, 17.9, 13.2, 10.0, 9.7. HRMS (ESI) m/z: 829.4478 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, вычислено для $\text{C}_{43}\text{H}_{62}\text{N}_6\text{O}_9\text{Na}$: 829.4476.

УТ740



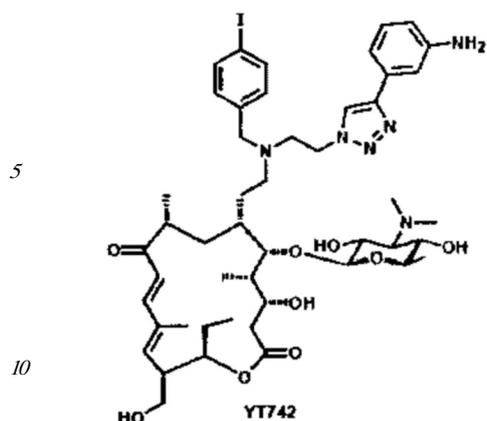
Согласно общей методике (способ А) синтеза триазольных аналогов, УТ699 (100.0 мг, 0.113 ммоль) с 1-этинил-2-нитробензолом (33.3 мг, 0.226 ммоль) превращали в УТ740 (62.2 мг, 53%) в виде бесцветного твердого вещества. HRMS (ESI) m/z: 1053.3832 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, вычислено для $\text{C}_{48}\text{H}_{67}\text{IN}_6\text{O}_{11}\text{Na}$: 1053.3810.

УТ741



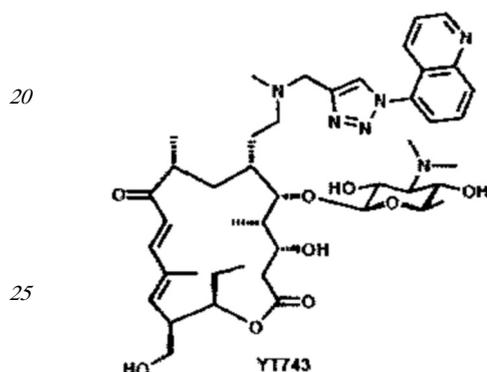
Согласно общей методике (способ А) синтеза триазольных аналогов, УТ699 (100.0 мг, 0.113 ммоль) с 3-этинилпиридином (23.3 мг, 0.226 ммоль) превращали в УТ741 (71.7 мг, 64%) в виде бесцветного твердого вещества. HRMS (ESI) m/z: 1009.3934 $[\text{M}+\text{H}]^+$, вычислено для $\text{C}_{49}\text{H}_{66}\text{IN}_6\text{O}_9$: 1009.3936.

УТ742



Согласно общей методике (способ А) синтеза триазольных аналогов, YТ699 (100.0 мг, 0.113 ммоль) с м-этиниланилином (25.5 мл, 0.226 ммоль) превращали в YТ742 (75.6 мг, 67%) в виде бесцветного твердого вещества. HRMS (ESI) m/z: 1023.4071 [M+Na]⁺, вычислено для C₄₈H₆₉IN₆O₉Na: 1023.4068.

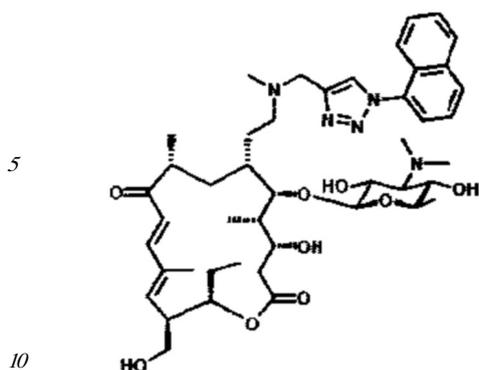
YТ743



Согласно общей методике (способ В) синтеза триазольных аналогов, YТ646 (100.0 мг, 0.154 ммоль) с 5-азидохинолином (39.1 мг, 0.230 ммоль) превращали в YТ743 (113.2 мг, 90%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ (ppm): 9.00 (дд, J=1.7, 4.0 Гц, 1H), 8.69 (с, 1H), 8.30 (д, J=8.6 Гц, 1H), 8.25 (д, J=8.6 Гц, 1H), 8.02 (приб. т, J=8.0 Гц, 1H), 7.94 (д, J=7.5 Гц, 1H), 7.66 (дд, J=4.0, 8.6 Гц, 1H), 7.06 (д, J=15.5 Гц, 1H), 6.43 (д, J=15.5 Гц, 1H), 5.11 (д, J=10.3 Гц, 1H), 4.25 (д, J=7.5 Гц, 1H), 4.03 (м, 1H), 3.95 (д, J=13.8 Гц, 1H), 3.79 (дд, J=1.2, 9.7 Гц, 1H), 3.58-3.47 (комплекс, м, 3H), 3.36 (дд, J=7.5, 10.9 Гц, 1H), 3.30-3.23 (комплекс, м, 2H), 3.14 (приб. т, J=9.5 Гц, 1H), 2.86 (м, 1H), 2.72-2.62 (комплекс, м, 2H), 2.51 (с, 6H), 2.41-2.26 (комплекс, м, 3H), 2.25 (с, 3H), 1.95 (д, J=17.2 Гц, 1H), 1.92-1.40 (комплекс, м, 8H), 1.75 (с, 3H), 1.26 (д, J=6.3 Гц, 3H), 1.20 (д, J=6.9 Гц, 3H), 0.99 (д, J=6.9 Гц, 3H), 0.76 (т, J=7.2 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (125 МГц, CD₃OD) δ (ppm): 206.4, 173.8, 152.5, 149.6, 148.9, 145.7, 136.2, 135.2, 133.9, 131.7, 130.4, 128.2, 125.8, 125.5, 124.1, 119.1, 105.7, 80.7, 76.0, 74.3, 72.3, 72.6, 71.72, 71.65, 68.2, 62.3, 56.0, 52.4, 48.4, 46.7, 42.9, 42.8, 42.2 (2C), 40.1, 35.0, 34.0, 26.1, 28.9, 18.3, 17.9, 13.1, 10.0, 9.6. HRMS (ESI) m/z: 821.4814 [M+H]⁺, вычислено для C₄₄H₆₅N₆O₉: 821.4813.

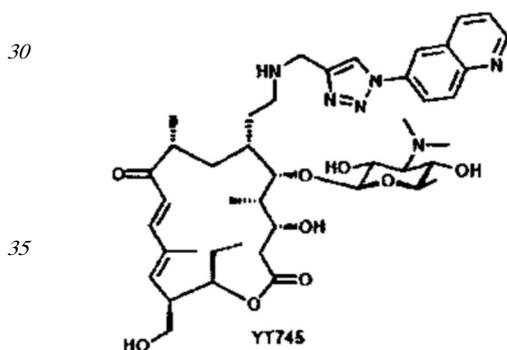
YТ744

45



Согласно общей методике (способ В) синтеза триазольных аналогов, YТ646 (100.0 мг, 0.154 ммоль) с 1-азидонафталином (39.1 мг, 0.230 ммоль) превращали в YТ744 (110 мг, 87%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ (ppm): 8.62 (с, 1H), 8.15 (д, $J=8.0$ Гц, 1H), 8.07 (м, 1H), 7.76 (дд, $J=1.2, 7.5$ Гц, 1H), 7.70 (м, 1H), 7.66-7.58 (комплекс, м, 3H), 7.09 (д, $J=15.5$ Гц, 1H), 6.43 (д, $J=14.9$ Гц, 1H), 5.06 (д, $J=10.3$ Гц, 1H), 4.25 (д, $J=7.5$ Гц, 1H), 4.15 (приб. т, $J=8.6$ Гц, 1H), 3.96 (дд, $J=1.2, 9.7$ Гц, 1H), 3.58 (д, $J=10.3$ Гц, 1H), 3.52 (д, $J=13.8$ Гц, 1H), 3.45 (дд, $J=4.6, 10.9$ Гц, 1H), 3.35 (дд, $J=7.5, 10.3$ Гц, 1H), 3.28-3.20 (комплекс, м, 2H), 3.14 (приб. т, $J=9.5$ Гц, 1H), 2.87 (м, 1H), 2.72-2.63 (комплекс, м, 2H), 2.51 (с, 6H), 2.41-2.26 (комплекс, м, 3H), 2.25 (с, 3H), 1.95 (д, $J=17.2$ Гц, 1H), 1.91-1.38 (комплекс, м, 8H), 1.74 (с, 3H), 1.26 (д, $J=5.7$ Гц, 3H), 1.20 (д, $J=6.9$ Гц, 3H), 0.99 (д, $J=6.9$ Гц, 3H), 0.76 (т, $J=7.2$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CD_3OD) δ (ppm): 206.4, 173.7, 149.7, 145.4, 145.2, 136.2, 135.5, 135.3, 131.6, 130.1, 129.4, 129.0, 128.4, 128.3, 126.3, 125.4, 123.7, 119.0, 105.7, 80.7, 76.0, 74.3, 72.6, 71.74, 71.65, 68.3, 62.4, 56.0, 52.5, 48.4, 46.7, 42.9, 42.8, 42.2 (2C), 40.1, 35.0, 34.0, 26.2, 26.0, 18.3, 17.9, 13.1, 10.0, 9.6. HRMS (ESI) m/z : 820.4868 $[\text{M}+\text{H}]^+$, вычислено для $\text{C}_{44}\text{H}_{66}\text{N}_5\text{O}_9$: 820.4861.

YТ745

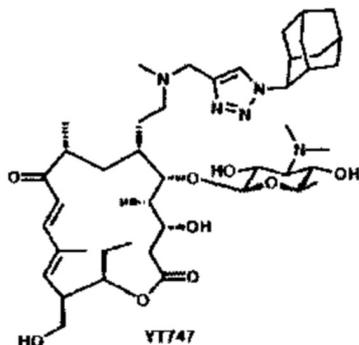


Согласно общей методике (способ В) синтеза триазольных аналогов, YТ712 (100.0 мг, 0.157 ммоль) с 6-азидонафталином (40.1 мг, 0.236 ммоль) превращали в YТ745 (100.2 мг, 79%) в виде бесцветного твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ (ppm): 8.95 (дд, $J=1.7, 8.0$ Гц, 1H), 8.77 (с, 1H), 8.53 (м, 2H), 8.42 (дд, $J=2.3, 9.2$ Гц, 1H), 8.25 (д, $J=9.2, 1H$), 7.65 (дд, $J=4.3, 8.3$ Гц, 1H), 7.25 (д, $J=15.5$ Гц, 1H), 6.49 (д, $J=15.5$ Гц, 1H), 5.76 (д, $J=10.3$ Гц, 1H), 4.76 (м, 1H), 4.25 (д, $J=7.5$ Гц, 1H), 3.99 (д, $J=13.8$ Гц, 1H), 3.86 (д, $J=13.8$ Гц, 1H), 3.81 (д, $J=9.7$ Гц, 1H), 3.66 (дд, $J=10.3$ Гц, 1H), 3.53 (дд, $J=3.4, 11.5$ Гц, 1H), 3.46 (м, 1H), 3.35 (дд, $J=8.0, 10.9$ Гц, 1H), 3.23 (м, 1H), 3.13 (приб. т, $J=9.5$ Гц, 1H), 2.90 (м, 1H), 2.84-2.74 (комплекс, м, 2H), 2.67 (м, 1H), 2.51 (с, 6H), 2.47-2.36 (комплекс, м, 2H), 2.06 (д, $J=17.2$ Гц, 1H), 1.88-1.68 (комплекс, м, 5H), 1.83 (с, 3H), 1.60-1.51 (комплекс, м, 3H),

1.23 (д, J=6.3 Гц, 3H), 1.22 (д, J=6.9 Гц, 3H), 1.04 (д, J=6.9 Гц, 3H), 0.88 (т, J=7.5 Гц, 3H).

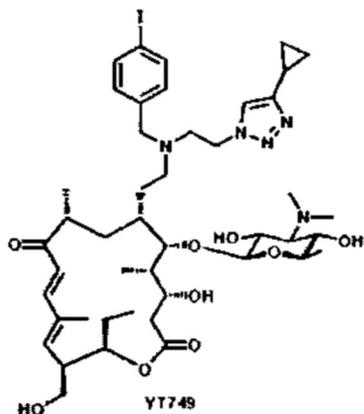
^{13}C ЯМР (125 МГц, CD_3OD) δ (ppm): 206.4, 173.7, 149.7, 145.4, 145.2, 136.2, 135.5, 135.3, 131.6, 130.1, 129.4, 129.0, 128.4, 128.3, 126.3, 125.4, 123.7, 119.0, 105.7, 80.7, 76.0, 74.3, 72.6, 71.74, 71.65, 68.3, 62.4, 56.0, 52.5, 48.4, 46.7, 42.9, 42.8, 42.2 (2C), 40.1, 35.0, 34.0, 26.2, 26.0, 18.3, 17.9, 13.1, 10.0, 9.6. HRMS (ESI) m/z : 829.4480 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, вычислено для $\text{C}_{43}\text{H}_{62}\text{N}_6\text{O}_9\text{Na}$: 829.4476.

УТ747



Согласно общей методике (способ В) синтеза триазольных аналогов, УТ646 (100.0 мг, 0.154 ммоль) с 1-азидоадамантаном (40.9 мг, 0.230 ммоль) превращали в УТ747 (110.6 мг, 87%) в виде бесцветного твердого вещества. HRMS (ESI) m/z : 828.5474 $[\text{M}+\text{H}]^+$, вычислено для $\text{C}_{45}\text{H}_{74}\text{N}_5\text{O}_9$: 828.5487.

УТ749

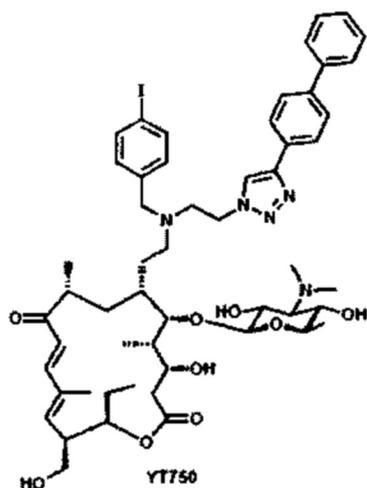


Согласно общей методике (способ А) синтеза триазольных аналогов, УТ699 (80.0 мг, 0.0905 ммоль) с циклопропилацетиленом (30.4 мг, 0.181 ммоль) превращали в УТ749 (54.4 мг, 63%) в виде бесцветного твердого вещества. HRMS (ESI) m/z : 972.3968 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, вычислено для $\text{C}_{45}\text{H}_{68}\text{IN}_5\text{O}_9\text{Na}$: 972.3959.

УТ750

5

10



15

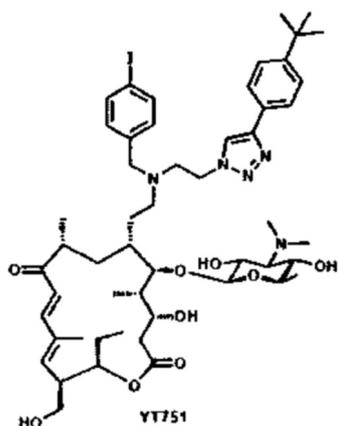
Согласно общей методике (способ А) синтеза триазольных аналогов, YТ699 (80.0 мг, 0.0905 ммоль) с 4-этинилбифенилом (32.3 мг, 0.181 ммоль) превращали в YТ750 (53.5 мг, 56%) в виде бесцветного твердого вещества. HRMS (ESI) m/z : 1084.4274 $[M+Na]^+$, вычислено для $C_{54}H_{72}IN_5O_6Na$: 1084.4272.

YТ751

20

25

30



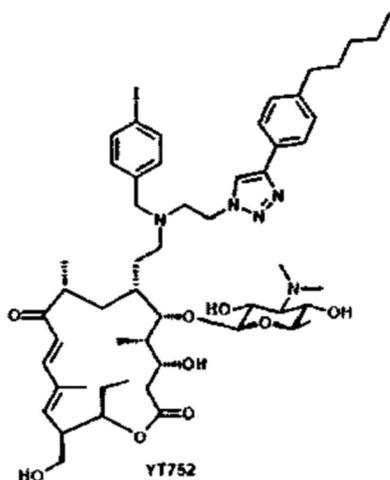
Согласно общей методике (способ А) синтеза триазольных аналогов, YТ699 (100.0 мг, 0.113 ммоль) с п-трет-бутилацетиленом (40.0 мкл, 0.225 ммоль) превращали в YТ751 (60.8 мг, 65%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. HRMS (ESI) m/z : 1042.4772 $[M+H]^+$, вычислено для $C_{52}H_{77}IN_5O_9$: 1042.4766.

35

YТ752

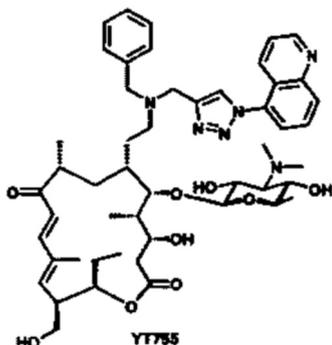
40

45



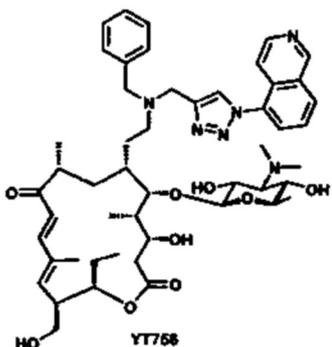
Согласно общей методике (способ А) синтеза триазольных аналогов, YТ699 (100.0 мг, 0.113 ммоль) с 1-этинил-4-п-пентилбензолом (44 мкл, 0.227 ммоль) превращали в YТ752 (60.7 мг, 64%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. HRMS (ESI) m/z: 1056.4936 [M+H]⁺, вычислено для C₅₃H₇₉N₅O₉: 1056.4922.

YТ755



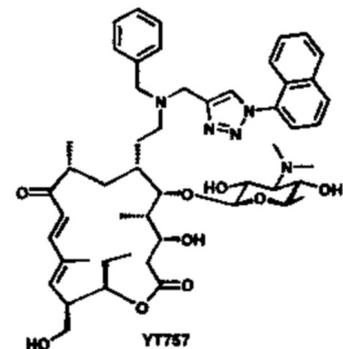
Согласно общей методике (способ В) синтеза триазольных аналогов, YТ711 (100.0 мг, 0.138 ммоль) с 5-азидохинолином (30.4 мг, 0.179 ммоль) превращали в YТ755 (96.5 мг, 78%) в виде бесцветного твердого вещества. HRMS (ESI) m/z: 897.5115 [M+H]⁺, вычислено для C₅₀H₆₉N₆O₉: 897.5126

YТ756



Согласно общей методике (способ В) синтеза триазольных аналогов, YТ711 (100.0 мг, 0.138 ммоль) с 5-азидоизохинолин (30.4 мг, 0.179 ммоль) превращали в YТ756 (75.1 мг, 61%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. HRMS (ESI) m/z: 897.5121 [M+H]⁺, вычислено для C₅₀H₆₉N₆O₉: 897.5126.

YТ757



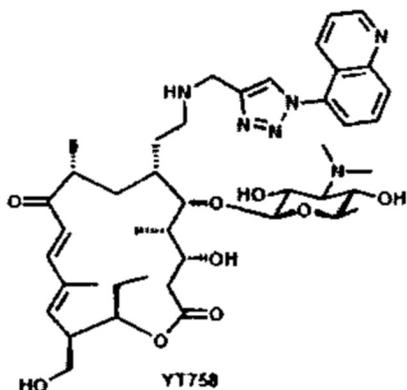
Согласно общей методике (способ В) синтеза триазольных аналогов, YТ711 (100.0 мг, 0.138 ммоль) с 1-азидонафталином (30.4 мг, 0.179 ммоль) превращали в YТ757 (110.2

мг, 89%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. HRMS (ESI) m/z : 896.5176 $[M+H]^+$, вычислено для $C_{51}H_{70}N_5O_9Na$: 896.5174.

Y7758

5

10



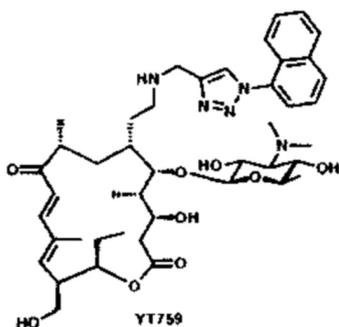
15

Согласно общей методике (способ В) синтеза триазольных аналогов, Y7712 (100.0 мг, 0.157 ммоль) с 5-азидохинолином (40.1 мг, 0.236 ммоль) превращали в Y7758 (88.2 мг, 70%) в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета. HRMS (ESI) m/z : 829.4479 $[M+Na]^+$, вычислено для $C_{43}H_{62}N_6O_9Na$: 829.4476.

20

Y7759

25



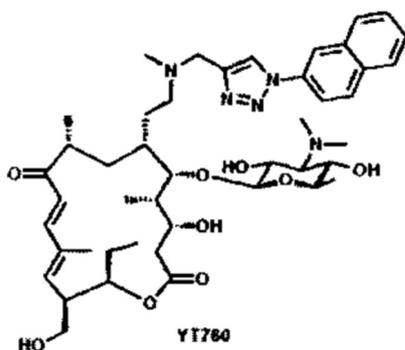
30

Согласно общей методике (способ В) синтеза триазольных аналогов, Y7712 (100.0 мг, 0.157 ммоль) с 1-азидонафталином (40.1 мг, 0.236 ммоль) превращали в Y7759 (97.3 мг, 77%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. HRMS (ESI) m/z : 828.4515 $[M+Na]^+$, вычислено для $C_{44}H_{63}N_5O_9Na$: 828.4524.

35

Y7760

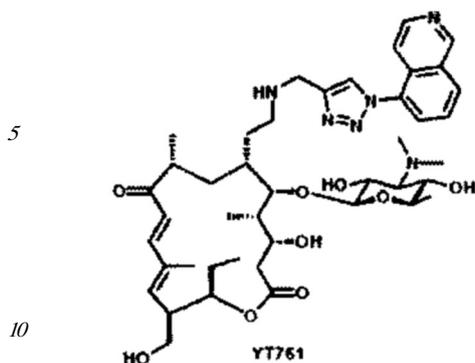
40



45

Согласно общей методике (способ В) синтеза триазольных аналогов, Y7646 (100.0 мг, 0.154 ммоль) с 2-азидонафталином (34.5 мг, 0.204 ммоль) превращали в Y7760 (95.0 мг, 76%) в виде бесцветного твердого вещества. HRMS (ESI) m/z : 820.4858 $[M+H]^+$, вычислено для $C_{45}H_{66}N_5O_9$: 820.4861.

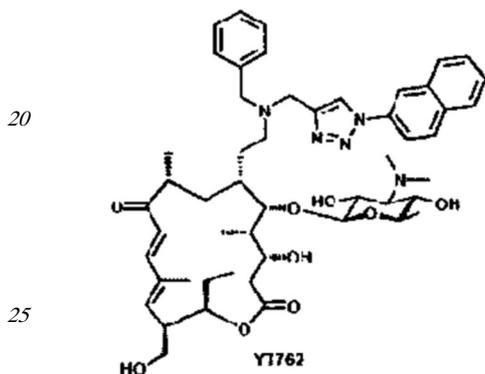
Y761



Согласно общей методике (способ В) синтеза триазольных аналогов, Y712 (100.0 мг, 0.157 ммоль) с 5-азидоизохинолином (40.1 мг, 0.236 ммоль) превращали в Y761 (87.8 мг, 69%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. HRMS (ESI) m/z : 807.4652

15 $[M+H]^+$, вычислено для $C_{43}H_{63}N_6O_9$: 807.4657.

Y762

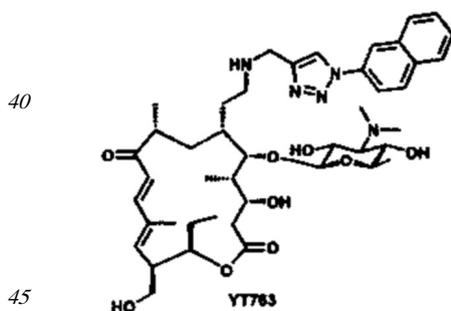


Согласно общей методике (способ В) синтеза триазольных аналогов, Y711 (100.0 мг, 0.138 ммоль) с 2-азидонафталином (30.4 мг, 0.179 ммоль) превращали в Y762 (120.0

30 мг, 97%) в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CD_3OD) δ (ppm): 206.7, 174.6, 149.4, 147.2, 147.2, 144.3, 139.7, 135.8, 134.6, 134.3, 131.0, 130.7 (2C), 129.6, (2C), 129.5, 129.0, 128.4, 128.15, 128.06, 123.7, 120.1, 119.6 (2C), 105.5, 80.2, 76.2, 74.1, 72.5, 71.6 (2C), 68.6, 62.5, 59.7, 52.1, 50.6, 48.2, 46.5, 42.8, 42.1 (2C), 40.5,

35 34.8, 34.0, 26.3, 26.1, 18.1, 17.9, 13.4, 10.1, 9.9. HRMS (ESI) m/z : 896.5177 $[M+H]^+$, вычислено для $C_{51}H_{70}N_5O_9$: 896.5174

Y763



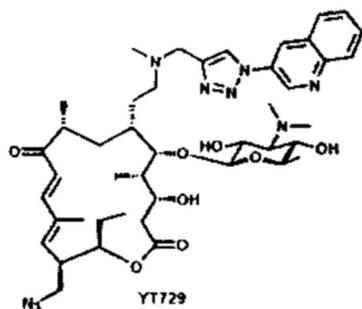
Согласно общей методике (способ В) синтеза триазольных аналогов, Y712 (100.0 мг, 0.157 ммоль) с 2-азидонафталином (34.5 мг, 0.204 ммоль) превращали в Y763 (92.1 мг, 73%) в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета. HRMS (ESI) m/z : 806.4704

$[M+H]^+$, вычислено для $C_{44}H_{64}N_5O_9$: 806.4704

Синтез аминовых аналогов в C23 положении
YT729

5

10



20

25

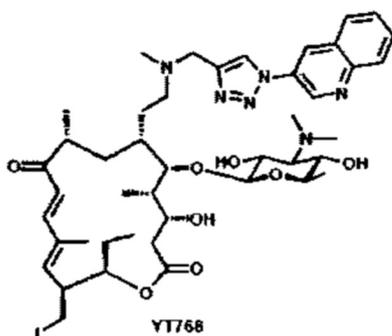
30

К раствору соединения YT650 (300 мг, 0.365 ммоль) в безводном пиридине (5.3 мл) добавили DPPA (94.3 мкл, 0.438 ммоль) и DBU (65.5 мкл, 0.438 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Затем DPPA (175 мкл, 0.814 ммоль) и DBU (109 мкл, 0.718 ммоль) добавили снова к реакционной смеси, и реакцию далее проводили при 80°C в течение 4 часов. Реакцию погасили с помощью насыщенного водного $NaHCO_3$ (2 мл), реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавили $CHCl_3$ (8 мл) и промыли его с помощью насыщенного водного $NaHCO_3$. Органический слой высушили над Na_2SO_4 , и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки. К раствору неочищенного продукта (182 мг, 0.173 ммоль) в безводном DMF (1.9 мл) добавили NaN_3 (33.7 мг, 0.519 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 80° в течение 22 часов. Раствор экстрагировали с помощью гексан/ $EtOAc$ (об./об. 1/1, 5 мл × 2), и промыли с помощью H_2O (15 мл). Органический слой высушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили с помощью флеш-хроматографии на силикагеле ($CHCl_3/MeOH/NH_3$, 60/1/0.15) с получением соединения YT729 (115 мг, 79%) в виде бесцветного твердого вещества. HRMS (ESI) m/z : 846.4877 $[M+H]^+$, вычислено для $C_{44}H_{64}N_9O_8$: 846.4878.

YT768

35

40



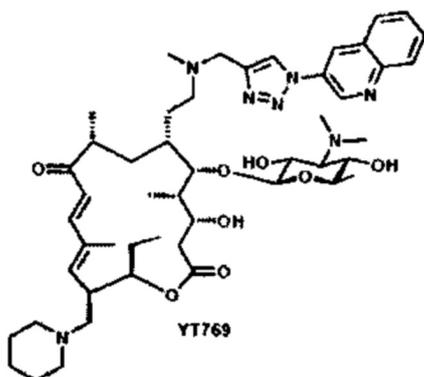
45

К раствору соединения YT650 (300 мг, 0.365 ммоль) и PPh_3 (288 мг, 1.10 ммоль) в безводном пиридине (5.3 мл) добавили иод (186 мг, 0.731 ммоль) в безводном пиридине (2 мл), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Реакцию погасили с помощью $MeOH$ (0.2 мл), добавили толуол (15 мл) и концентрировали *in vacuo*. К остатку добавили $CHCl_3$ (8 мл) и промыли с помощью насыщенного водного NaS_2O_3 . Органический слой высушили над Na_2SO_4 , и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили

с помощью флеш-хроматографии на силикагеле ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$, 70/1/0.15) с

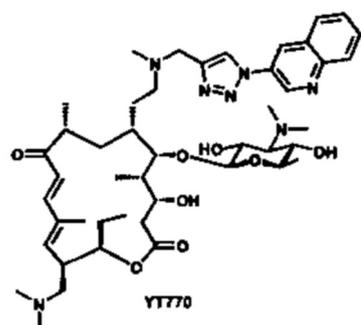
получением соединения YТ768 (290 мг, 85%) в виде бесцветного твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) d (ppm): 9.49 (д, $J=2.3$ Гц, 1H), 8.91 (д, $J=1.7$ Гц, 1H), 8.89 (с, 1H),
 5 8.18 (д, $J=8.6$ Гц, 1H), 8.14 (д, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.90 (м, 1H), 7.76 (т, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.05 (д, $J=15.5$ Гц, 1H), 6.49 (д, $J=14.9$ Гц, 1H), 5.10 (д, $J=10.3$ Гц, 1H), 4.32 (м, 1H), 4.25 (д, $J=7.5$ Гц, 1H), 3.92 (д, $J=14.3$ Гц, 1H), 3.81 (дд, $J=1.2, 9.7$ Гц, 1H), 3.58 (д, $J=10.7$ Гц, 1H), 3.51 (д, $J=13.8$ Гц, 1H), 3.35 (дд, $J=7.5, 10.3$ Гц, 1H), 3.29-3.22 (комплекс, м, 2H), 3.14 (т, $J=9.5$, 1H), 3.09 (дд, $J=3.2, 10.0$ Гц, 1H), 2.84 (м, 1H), 2.74 (м, 1H), 2.67 (м, 1H), 2.50 (с, 6H), 2.44-2.30
 10 (комплекс, м, 3H), 2.25 (с, 3H), 2.02 (д, $J=16.6$ Гц, 1H), 1.90-1.77 (комплекс, м, 3H), 1.77 (с, 3H), 1.70-1.62 (комплекс, м, 2H), 1.58-1.41 (комплекс, м, 3H), 1.24 (д, $J=6.3$ Гц, 3H), 1.22 (д, $J=6.9$ Гц, 3H), 1.02 (д, $J=6.3$ Гц, 3H), 0.85 (т, $J=7.2$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CD_3OD) d (ppm): 206.3, 174.1, 148.9, 148.4, 147.2, 146.9, 145.4, 145.3, 136.7, 132.3, 132.1, 129.9, 129.8, 129.5, 129.3, 129.0, 124.3, 120.0, 105.7, 80.7, 77.8, 74.3, 72.6, 71.72, 71.66, 68.3,
 15 56.0, 47.2, 46.6, 43.0, 42.9, 42.2 (2C), 40.3, 34.9, 34.1, 26.2, 25.4, 18.3, 17.8, 13.2, 9.8, 9.7, 5.1. HRMS (ESI) m/z : 931.3828 $[\text{M}+\text{H}]^+$, вычислено для $\text{C}_{44}\text{H}_{64}\text{N}_6\text{O}_8$: 931.3830.

YТ769



К раствору соединения YТ768 (20.0 мг, 21.5 мкмоль) в безводном ацетонитриле (0.3
 30 мл) добавили пиперидин (21.5 мкл, 0.215 ммоль). Смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 1.5 часов. Затем пиперидин (42.0 мкл, 0.430 ммоль) добавили снова к реакционной смеси, и реакцию далее осуществляли в микроволновом реакторе при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, и остаток очистили с помощью флеш-хроматографии на силикагеле ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$,
 35 60/1/0.15) с получением соединения YТ769 (17.0 мг, 89%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. HRMS (FAB, NBA матрикс) m/z : 888.5588 $[\text{M}+\text{H}]^+$, вычислено для $\text{C}_{49}\text{H}_{74}\text{N}_7\text{O}_8$: 888.5599.

YТ770

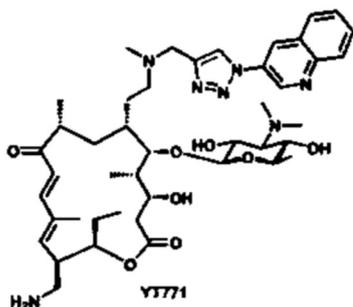


К раствору YТ768 (80.0 мг, 85.9 мкмоль) в безводном ацетонитриле (1.1 мл) добавили

диметиламин (40 мас. % в воде, 0.8 мл). Смесь нагревали в микроволновом реакторе при 80°C в течение 1 часа. Смесь растворителей концентрировали *in vacuo*, и остаток очистили с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (CHCl₃/MeOH/NH₃, 60/1/0.15) с получением соединения Y770 (69.2 мг, 95%) в виде твердого вещества бледно-желтого

5 цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ (ppm): 9.51(д, J=2.9 Гц, 1H), 8.91 (д, J=2.3 Гц, 1H), 8.19 (д, J=8.6 Гц, 1H), 8.14 (д, J=8.0 Гц, 1H), 7.91 (м, 1H), 7.77 (м, 1H), 7.03 (д, J=14.9 Гц, 1H), 6.44 (д, J=15.5 Гц, 1H), 5.12 (д, J=10.3 Гц, 1H), 4.26 (д, J=7.5 Гц, 1H), 4.19 (м, 1H), 3.97 (д, J=14.3 Гц, 1H), 3.85 (м, 1H), 3.60 (д, J=10.3 Гц, 1H), 3.43 (д, J=14.3 Гц, 1H), 3.36 (дд, J=7.5, 10.3 Гц, 1H), 3.26 (м, 1H), 3.26 (м, 1H), 3.15 (д, J=9.5 Гц, 1H), 2.89 (м, 1H), 2.78-2.62 (комплекс, м, 2H), 2.52 (с, 6H), 2.45-2.39 (комплекс, м, 2H), 2.31 (м, 1H), 2.25 (с, 3H), 2.06-2.02 (м, 1H), 2.02 (с, 6H), 1.94-1.74 (комплекс, м, 4H), 1.78 (с, 3H), 1.73-1.66 (комплекс, м, 2H), 1.63-1.40 (комплекс, м, 3H), 1.25 (д, J=6.3 Гц, 3H), 1.20 (д, J=6.9 Гц, 3H), 1.02 (д, J=6.3 Гц, 3H), 0.84 (т, J=7.5 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (125 МГц, CD₃OD) δ (ppm): 206.2, 174.3, 149.3, 148.6, 147.2, 146.1, 145.7, 135.9, 132.3, 132.1, 130.0, 129.9, 129.5 (2C), 129.0, 124.1, 119.3, 105.7, 80.5, 76.9, 74.3, 72.6, 71.73, 71.70, 68.4, 61.1, 56.1, 52.4, 46.7, 45.8 (2C), 44.0, 43.2, 43.0, 42.2 (2C), 40.2, 34.8, 33.8, 26.2, 26.1, 18.2, 17.8, 13.1, 9.8, 9.7. HRMS (FAB, NBA матрикс) m/z: 848.5277 [M+H]⁺, Вычислено для C₄₆H₇₀N₇O₈: 848.5286.

20 Y771



30 К раствору Y729 (90.0 мг, 0.106 ммоль) в THF/H₂O (1.2/0.12 мл) добавили PPh₃ (94.4 мг, 0.361 ммоль), и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 25 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, и остаток экстрагировали с помощью CHCl₃ (5 мл × 2). Органические слои промыли с помощью соляного раствора (3 мл × 1), и высушили над Na₂SO₄, и концентрировали *in vacuo*.

35 Остаток очистили с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (CHCl₃/MeOH/NH₃, 60/1/0.15) с получением соединения Y771 (57.0 мг, 65%) в виде бесцветного твердого вещества. HRMS (FAB, NBA матрикс) m/z: 820.4973 [M+H]⁺, вычислено для C₄₄H₆₆N₇O₈: 820.4973.

40 Анализы бумажного диска

(1) Противомикробные активности в отношении *Mannheimia* и *Pasteurella* определили посредством следующих стадий:

45 1) *M.hemolytica* KB345 (Тилмикозин-чувствительный штамм) и *M.hemolytica* KB346 (Тилмикозин-низкочувствительный штамм) обеспечили. KB345 штамм, хранящийся при -80°C, высевали на ВНИВ агарной среде (10 мл) путем применения шариков Microbank (Pro-Lab) и платиновой пластины. После статической инкубации KB 345 штамма в течение 24 часов при 37°C, его высевали на ВНИВ сред с косым агаром (7 мл) путем применения платиновой петли, далее статистически инкубировали в течение 24 часов

при 37°C с получением косо́го агарар. Одну платиновую петлю КВ 345 штамма, хранящегося на косо́м агаре, инокулировали в большую тесовую пробирку, загруженную ВНІВ жидкой средой (10 мл), и затем инкубировали в течение 24 часов при 37°C со встряхиванием.

5 2) Бумажный диск (ADVANTEC, Ф:6 мм) пропитали раствором тестового соединения и высушили при пониженном давлении.

3) К расплавленной ВНІВ аагаровой среде инокулировали 1% бульона, полученного на стадии 1), приведенной выше, с получением тестовой пластины. После установки среды, бумажный диск, полученный на стадии 2), приведенной выше, поместили на
10 пластину, и инкубировали ее при 37°C.

4) Через один день диаметр зоны ингибирования и чистоту (А-Е) определили. Для КВ346 штамма повторили те же самые процедуры.

Результаты анализов показаны в приведенных далее Таблицах:

15

20

25

30

35

40

45

Таблица 2. *Mannhemia hemolytica* KB345:

Образец	заместитель положения 20	в	Зона ингибирования (мм) и чистота (А - Е)				
			100 мг/ 6мм диск	30 мг/ 6мм диск	10 мг/ 6мм диск	3 мг/ 6мм диск	1 мг/ 6мм диск
Тилозин	-		11.0А	10.5В	-	-	-
Тилмикозин			NT	NT	16.0А	13.5А	10.7А
Тулатромицин	-		NT	NT	18.0А	16.0А	12.5А
УТ6			NT	10.5А	-	-	-
УТ7			-	-	-	-	-
УТ8			20.0А	18.0А	12.5А	-	-
УТ11			18.0А	16.0А	13.0А	10.0А	-
УТ12			22.0А	19.0А	17.0А	13.0А	9.0А
УТ13			21.0А	18.0А	16.0А	15.0А	11.0А
УТ14			22.0А	19.5А	16.5А	14.0А	11.0А
УТ16			19.0А	16.5А	14.5А	11.5А	-
УТ17			19.5А	18.0А	14.0А	12.0А	-
УТ18			19.5А	17.0А	14.5А	11.0А	-
УТ19			21.0А	18.0А	16.0А	14.0А	NT
УТ20			20.0А	17.5А	16.0А	11.5А	9.0В
УТ21			19.0А	18.0А	15.5А	13.5А	11.5А
УТ22			21.0А	18.0А	14.5А	11.5А	7.5В
УТ23			16.5А	14.5А	13.5А	10.0А	7.5В
УТ24			18.0А	17.0А	14.5А	12.0А	8.5В
УТ25			18.5А	17.0А	14.0А	12.0А	8.0А
УТ26			16.0А	14.0А	11.5А	9.0А	-
УТ27			16.0А	13.0А	11.0А	9.0А	-

Образец	заместитель положения 20	в	Зона ингибирования (мм) и чистота (А - Е)				
			100 мг/ 6мм диск	30 мг/ 6мм диск	10 мг/ 6мм диск	3 мг/ 6мм диск	1 мг/ 6мм диск
УТ28			19.0А	16.0А	13.0А	11.0А	-
УТ29			20.0А	17.5А	16.0А	13.5А	-
УТ30			10.0А	-	-	-	NT
УТ32			16.0А	14.0А	9.0А	-	NT
УТ33			20.0А	17.0А	16.0А	13.0А	NT
УТ34			15.0А	14.0А	13.0А	11.0В	NT
УТ35			21.0А	19.0А	17.0А	14.0А	NT
УТ36			9.0А	-	-	-	NT
УТ37			12.5А	9.0А	-	-	NT

Таблица 3. *Mannhemia hemolytica* KB346

Образец	Заместитель положения 20	в	Зона ингибирования (мм) и чистота (А - Е)				
			100 мг/ 6мм диск	30 мг/ 6 мм диск	10 мг/ 6 мм диск	3 мг/ 6 мм диск	1 мг/ 6 мм диск
Тилозин	-		9.5 В	-	-	-	-
Тилмикозин			NT	NT	11.0 А	-	-
Тулатромицин	-		NT	NT	14.0 А	12.0 А	9.5 А
УТ6			21.0 А	17.5 А	13.5 А	8.5 А	-
УТ7			-	-	-	-	-
УТ8			14.5 А	11.0 А	-	-	-
УТ11			11.0 А	-	-	-	-
УТ12			16.0 А	12.0 А	9.0 В	-	-

Образец	Заместитель положения 20	Зона ингибирования (мм) и чистота (А - Е)				
		100 мг/ 6мм диск	30 мг/ 6 мм диск	10 мг/ 6 мм диск	3 мг/ 6 мм диск	1 мг/ 6 мм диск
УТ13		15.0 А	12.0 А	8.0 В	-	-
УТ14		17.0 А	12.0 А	9.0 В	-	-
УТ16		14.0 А	11.0 А	7.0 В	-	-
УТ17		13.0 А	9.0 А	-	-	-
УТ18		12.5 А	8.5 А	-	-	-
УТ19		16.5 А	14.0 А	11.0 А	7.0 А	-
УТ20		17.5 А	14.0 А	10.5 А	-	-
УТ21		17.0 А	14.0А	12.5А	9.0 А	-
УТ22		16.0 А	11.0 А	9.0 В	-	-
УТ23		11.0 А	9.0 А	-	-	-
УТ24		9.0 В	-	-	-	-
УТ25		12.5 А	8.5 А	-	-	-
УТ26		-	-	-	-	-
УТ27		-	-	-	-	-
УТ28		15.0 А	10.0 А	-	-	-
УТ29		11.0 А	-	-	-	-
УТ30		10.0 А	8.0 В	-	-	-
УТ32		13.5 А	12.0 А	8.0 В	-	-
УТ33		14.5 А	14.0 А	-	-	-
УТ34		-	-	-	-	-
УТ35		14.5 А	13.5 А	-	-	-
УТ36		11.0 А	8.0 А	-	-	-
УТ37		-	-	-	-	-

Таблица 4. *Mannhemia hemolytica* KB345

Образец	заместитель в положении 20	заместитель в положении 23	Зона ингибирования (мм) и чистота (А - Е) мг/6 мм диск)				
			100 мг/ 6мм диск	30 мг/ 6мм диск	10 мг/ 6мм диск	3 мг/ 6мм диск	1 мг/ 6мм диск
Тилмикозин	-	-	NT		18.0 А	16.0 А	12.0 А
Тилозин	-	-	11.0 А	10.5 В	-	-	-
УТ106			15.0 А	12.5 А	8.5 А	-	-
УТ111			25.0 А	20.0 А	15.5 А	11.5 А	NT
УТ107			21.5 А	18.0 А	16.0 А	12.0 А	
УТ101			17.0 А	14.0 А	11.0 А	-	-
УТ102			15.0 А	11.5 А	9.0 А	-	-
УТ103			16.0 А	14.0 А	12.0 А	-	-
УТ104			12.5 А	10.0 А	10.0 А	9.0 А	-
УТ109			12.5 А	9.5 А	-	-	-
УТ110			11.5 А	9.0 А	-	-	-
УТ112			29.0 А	25.0 А	20.0 А	17.0 А	NT
УТ113			19.5 А	18.0 А	11.0 А	-	NT
УТ114			21.0 А	21.0 А	17.5 А	11.5 В	NT
УТ115			16.0 А	14.0 А	12.0 А	-	NT
УТ116			17.0 А	17.0 А	13.0 А	-	NT

Таблица 5. *Mannhemia hemolytica* KB346

Образец	заместитель в положении 20	заместитель в положении 23	Зона ингибирования (мм) и чистота (А - Е)				
			100 мг/ 6мм диск	30 мг/ 6мм диск	10 мг/ 6мм диск	3 мг/ 6мм диск	1 мг/ 6мм диск
Тилмикозин	-	-	NT		11.0А	-	-
Тилозин	-	-	11.0А	10.5В	-	-	-
УТ106			17.0А	13.0А	9.0А	-	-
УТ111			13.0А	8.5А	-	-	-
УТ107			15.0А	10.5А	-	-	-
УТ101			-	-	-	-	-
УТ102			-	-	-	-	-
УТ103			-	-	-	-	-
УТ104			-	-	-	-	-
УТ109			9.0А	-	-	-	-
УТ110			8.0А	-	-	-	-
УТ112			11.5А	-	-	-	-
УТ113			-	-	-	-	-
УТ114			-	-	-	-	-
УТ115			-	-	-	-	-
УТ116			-	-	-	-	-

(2) Антибактериальные активности против других бактерий были определены с помощью *Micrococcus luteus* ATCC9341 (1), *Bacillus subtilis* ATCC663 (s), *Escherichia coli* NIHJ (c), *Xanthomonas campestris* KB88 (X), *Mucor racemosus* IFO 4581 (Mu) и *Candida albicans* ATCC 64548 (Ca).

Bacillus subtilis ATCC6633 инкубировали в синтетической среде Davis, и затем посевной бульон объединили со средой при отношении 1:99 с получением тестовой пластины. *Micrococcus luteus* ATCC9341, *Escherichia coli* NIHJ и *Xanthomonas campestris* KB88 соответственно инкубировали на агаровой среде Nutrient и инокулировали при 0.2%, 0.5% и 1.0%. *Mucor racemosus* IFO 4581 и *Candida albicans* ATCC 64548 соответственно инкубировали на агаровой среде GY, и затем инокулировали при 0.3% и 0.2%.

Бумажный диск (ADVANTEC, Ф:6 мм) пропитали раствором тестового соединения и высушили при пониженном давлении. Бумажный диск поместили на тестовую пластину, и инкубировали ее в течение 24 часов при 37°C. После инкубации, определили

диаметр зоны ингибирования и чистоту (А-Е).

Результаты анализов показаны в приведенной далее Таблице 6:

Таблица 6. Шесть бактерий

Образец	заместитель в положении 20	мг/ 6 мм диск	Зона ингибирования (мм) и чистота					
			S	l	c	X	Ca	Mu
Тилмикозин		10	18 A	27.5 A	20 C	30 C	–	–
		1	11 A	19 A	13 C	20 C	–	–
		0.1	14 C	12 A	–	12 C	–	–
УТ12		10	14 A	25 A	–	27 B	–	–
		1	12.5 A	18.5 A	–	12.5 B	–	–
		0.1	7 A	12 A	–	7 B	–	–
УТ13		10	15.5 A	27.5 A	–	23.5 B	–	–
		1	12 A	21.5 A	–	17 B	–	–
		0.1	9.5 A	15 A	–	8 B	–	–
УТ14		10	15 A	26.5 A	7 B	22 B	–	–
		1	11 A	20.5 A	–	16 B	–	–

Образец	заместитель в положении 20	мг/ 6 мм диск	Зона ингибирования (мм) и чистота					
			S	l	c	X	Ca	Mu
		0.1	8 A	13.5 A	–	7 B	–	–
УТ19		10	15 A	26 A	–	23 B	–	–
		1	10.5 A	19 A	–	14.5 B	–	–
		0.1	7 A	13 A	–	7 B	–	–
УТ29		10	15 A	25.5 A	–	24 B	–	–
		1	10 A	19.5 A	–	15 B	–	–
		0.1	7 A	11 A	–	7 B	–	–

Минимальные ингибирующие концентрации (МИС) определяли в отношении наиболее распространенных патогенов у крупного рогатого скота (*Mannheimia Haemolytica*, 3 изолята) и свиньи (*A. pleuropneumoniae*, 6 изолятов). Результаты показаны в Таблице 7.

Таблица 7. МИС (мкг/мл)

Соединение	M.haemolytica изоляты			pleuropneumoniae изоляты					
	1	2	3	1	2	3	4	5	6
УТ104	8	4	8	>16	>16	>16	>16	>16	>16
УТ112	8	4	8	4	4	4	8	4	8

(3) Активность против бактериальных патогенов, вызывающих воспаление вымени

Активность нескольких соединений против бактериальных патогенов, вызывающих воспаление вымени, протестировали при in-vitro условиях согласно известной методике (CLSI, документ M31-A3, 2008). В этом тесте 7-12 представительных бактерий, принадлежащих к 7 бактериальным видам, которые, как правило, вызывают воспаление вымени у молочного скота, т.е. *Staphylococcus aureus*, coagulase negative staphylococci (CNS), *Streptococcus uberis*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus agalactiae*, *Arcanobacterium ruogenes* и *Escherichia coli*, подвергли воздействию двухкратных разбавлений тестовых соединений. Через 24 часа инкубации концентрацию, которая ингибирует рост бактерий, определили. Результаты показаны в приведенной далее Таблице 8. Было показано, что все эти бактериальные патогены, вызывающие воспаление вымени, были весьма чувствительны к тестовым соединениям.

Таблица 8. Минимальная ингибирующая концентрация (способ разбавления бульона), ингибирующая 50 % популяции (MIC₅₀, мкг/мл) 7 - 12 изолятов, принадлежащих к 7 различным бактериальным видам, вызывающим воспаление вымени (*Staphylococcus aureus*, coagulase negative staphylococci [CNS], *Streptococcus uberis*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus agalactiae*, *Arcanobacterium pyogenes* и *Escherichia coli*)

Соединение	S. aureus	CNS	Str uberis	Str dysgalactiae	Str agalactiae	A. pyogenes	E. coli
УТ650	0.25	0.25	0.03	0.03	0.008	0.004	8
УТ709	≤0.03	≤0.03	0.06	0.06	0.06	0.008	16
УТ721	0.5	0.5	0.12	0.25	0.125	0.06	8
УТ732	0.5	0.25	0.03	0.12	0.03	0.008	8
УТ739	0.5	0.25	0.03	0.12	0.03	0.008	8
УТ762	1	0.25	0.03	0.12	0.03	0.015	8
УТ769	0.25	0.25	≤0.015	≤0.015	≤0.015	≤0.015	4
УТ770	0.25	0.25	0.03	0.03	≤0.015	≤0.015	4
УТ773	0.25	0.12	≤0.015	≤0.015	≤0.015	≤0.015	16
УТ794	0.25	0.25	0.12	0.06	0.12	≤0.015	≥16

В дополнение, активность нескольких соединений была протестирована против двух бактериальных видов, т.е. *Mannheimia haemolytica* и *Actinobacillus pleuropneumoniae*, которые рассматриваются в качестве наиболее важных бактериальных патогенов, связанных с заболеваниями дыхательных путей у крупного рогатого скота и свиньи, соответственно. Как показано в приведенной далее Таблице 9, эти соединения весьма активны против этих патогенов, связанных с заболеваниями дыхательных путей.

Таблица 9. Диапазон минимальных ингибирующих концентраций (МИС, мкг/мл, способ разбавления бульона) относительно 3 изолятов *Mannheimia haemolytica* и 6 изолятов *Actinobacillus pleuropneumoniae*

Соединение	<i>M. haemolytica</i>	<i>A. pleuropneumoniae</i>
УТ617	2-8	4
УТ653	1-8	4-8
УТ657	2-4	2
УТ664	4-8	2-8
УТ674	2-4	2
УТ679	4-8	2-4
УТ700	4-8	8
УТ705	8	8
УТ709	2-4	2-4
УТ710	2-4	4
УТ717	2-8	4
УТ718	2-8	8
УТ721	1-4	8
УТ723	2-8	8
УТ726	8	8
УТ732	1-4	2-4
УТ733	2-4	4
УТ734	2-4	2-4

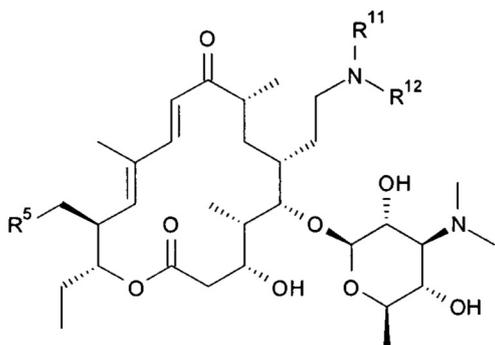
Клиническая эффективность соединения УТ709 против воспаления вымени, вызываемого *S.aureus*, показана на лактирующих мышах согласно известной опубликованной методике (E. Brouillette, G. Grondin, C.Lefebvre, B.G. Talbot, F. Malouin, Mouse mastitis model of infection for antimicrobial compound efficacy studies against intracellular and extracellular forms of *Staphylococcus aureus*, *Veterinary Microbiology*, 101, (2004), 253-262). В железы лактирующих мышей бактерии *S.aureus* (штамм Newbould) были внедрены, и м позволил размножиться. Бактерия *S.aureus* Newbould представляет собой изолят, который выделяют из клинического случая воспаления вымени у жвачных животных и который также вызывает типичную инфекцию воспаления вымени у молочного скота при экспериментальной внутригрудной инфекции. Через четыре часа после развития внутригрудной инфекции у лактирующих мышей в результате *S.aureus* Newbould, соединение УТ709 вводили в инфицированные железы. Различные внутригрудные дозы УТ709 протестировали, и их эффективность сравнили с инфицированной необработанной

контрольной группой. Через четырнадцать часов после внутригрудного применения УТ709, железы обработали, и необработанных мышей удалили, гомогенизировали, и посчитали число бактерий *S.aureus* в 10-кратных разбавлениях гомогенизированных желез. Среднее число *S.aureus* для восьми необработанных желез составило $10^{8.64}$ (8.64 log10) бактерий. Среднее число *S.aureus* для шести желез, которые были обработаны с 200 микрограммами УТ709, составило $10^{5.10}$ бактерий (5.10 log10). Следовательно, в железах, обработанных 200 микрограммами УТ709, число бактерий было уменьшено в около 3500 раз. Среднее число *S.aureus* в пяти железах, которые были обработаны с 400 микрограммами соединения УТ709, составило $10^{2.34}$ бактерий (2.34 log10). Следовательно, в железах, обработанных 400 микрограммами соединения УТ-709, число бактерий было уменьшено в около два миллиона раз. У мышей, в которых лактирующие железы были обработаны с 400 микрограммами соединения УТ709, бактерии *S.aureus* уже не могли быть посчитаны в измеряемых значениях, и следовательно, в 2 из 5 желез инфекция была полностью вылечена.

Все ссылочные источники, заявки на патент и публикации, процитированные в настоящей заявке, включены в настоящую заявку в полном объеме посредством ссылки.

(57) Формула изобретения

1. Соединение, представленное формулой (IIa):



(IIa)

или его фармацевтически приемлемая соль; где

R^5 представляет собой гидроксигруппу,

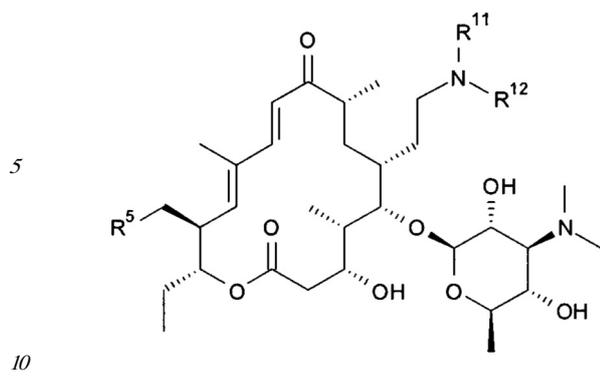
один из R^{11} и R^{12} представляет собой водород или C1-C6-алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из фенила или замещенного галогеном фенила;

а другой из R^{11} и R^{12} представляет собой C1-C3-алкил, замещенный 1,2,3-триазолом, замещенным в положении 4 одним заместителем, выбранным из пиридинила, тиофенила, хинолинила или изохинолинила.

2. Соединение по п. 1, где один из R^{11} и R^{12} представляет собой C1-C2-алкил, замещенный 1,2,3-триазолом, замещенным в положении 4 одним заместителем, выбранным из пиридинила, тиофенила, хинолинила или изохинолинила,

а другой из R^{11} и R^{12} представляет собой водород или C1-C2-алкил, необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из фенила и замещенного галогеном фенила.

3. Антибактериальное вещество, представляющее собой соединение формулой (IIa):



или его фармацевтически приемлемая соль; где

R^5 представляет собой гидроксигруппу,

15 один из R^{11} и R^{12} представляет собой водород или C1-C6-алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из фенила или замещенного галогеном фенила; а другой из R^{11} и R^{12} представляет собой C1-C3-алкил, замещенный 1,2,3-триазолом, замещенным в положении 4 одним заместителем, выбранным из пиридинила, тиофенила, хинолинила или изохинолинила.

20 4. Антибактериальное вещество по п. 3, где один из R^{11} и R^{12} представляет собой C1-C2-алкил, замещенный 1,2,3-триазолом, замещенным в положении 4 одним заместителем, выбранным из пиридинила, тиофенила, хинолинила или изохинолинила, а другой из R^{11} и R^{12} представляет собой водород или C1-C2-алкил, необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из фенила и замещенного галогеном фенила.

5. Применение соединения по п. 1 или 2 для лечения или профилактики бактериальных инфекций или нарушений, связанных с бактериальными инфекциями, у животного.

6. Применение соединения по п. 1 или 2 для получения ветеринарной композиции для лечения или профилактики бактериальных инфекций или нарушений, связанных с 30 бактериальными инфекциями, у животного.

7. Способ лечения или профилактики бактериальных инфекций или нарушений, связанных с бактериальными инфекциями, у животного, где способ включает введение животному терапевтически эффективного количества соединения по п. 1 или 2.

8. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 1 или 2 и по меньшей 35 мере один фармацевтически приемлемый носитель.

9. Фармацевтическая композиция по п. 8 для применения для лечения или профилактики бактериальных инфекций или нарушений, связанных с бактериальными инфекциями, у животного.

10. Ветеринарная композиция, содержащая соединение по п. 1 или 2 и по меньшей 40 мере один фармацевтически приемлемый носитель.

11. Ветеринарная композиция по п. 10 для применения для лечения или профилактики бактериальных инфекций или нарушений, связанных с бактериальными инфекциями, у животного.

12. Способ лечения или профилактики бактериальных инфекций или нарушений, 45 связанных с бактериальными инфекциями, у животного, где способ включает введение животному терапевтически эффективного количества композиции по любому из пп. 8-11.