



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2379580 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 7/08 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.03.10
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.10.23
(86)	Europeisk søknadsnr	09795876.3
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.12.18
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.10.26
(30)	Prioritet	2008.12.22, US, 139875 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA RS
(73)	Innehaver	Cubist Pharmaceuticals, Inc., 65 Hayden Avenue, Lexington, MA 02421, US-USA
(72)	Oppfinner	PEARSON, Andre, Lee, 30 Adams Street Apt. 6, SomervilleMA 02145, US-USA METCALF, Chester, A. III, 70 Blake Street, NeedhamMA 02492, US-USA LI, Jing, 2223 Ayreshire Drive, LansdalePA 19446, US-USA
(74)	Fullmektig	Nordic Patent Service A/S, Højbro Plads 10, DK-1200 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Benevnelse	Nye antibakterielle midler for behandling av gram-positive infeksjoner
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A- 0 095 295 WO-A-01/44272

NYE ANTIBAKTERIELLE MIDLER FOR BEHANDLING AV GRAM-POSITIVE INFEKSJONER

Beskrivelse

5

[0001] Foreliggende oppfinnelse er relatert til nye lipopeptidforbindelser. Oppfinnelsen er også relatert til farmasøytiske sammensetninger av disse forbindelsene og metoder for å anvende disse forbindelsene som antibakterielle midler. Oppfinnelsen er også relatert til metoder for fremstilling av disse nye lipopeptidforbindelsene og mellomprodukter som brukes ved fremstilling av disse forbindelsene, så vel som sammensetninger som bruker disse.

[0002] Den raske økningen i forekomst av grampositive infeksjoner, inkludert de som er forårsaket av resistente bakterier, har skapt fornyet interesse for utviklingen av nye klasser av antibiotika. En klasse av forbindelser som har vist potensiale som nyttige antibiotika inkluderer A-21978C lipopeptider beskrevet i, for eksempel, de amerikanske patentene RE 32333, RE 32455, RE 32311, RE 32310, 4482487, 4537717, 6911525, 7335725, 7408025, 6794490; 7262268, 7335726 og RE 39071. Daptomycin, et medlem i denne klassen, har potent bakteriedrepende aktivitet *in vitro* og *in vivo* mot klinisk relevante grampositive bakterier som forårsaker alvorlige og livstruende sykdommer. Disse bakteriene inkluderer resistente patogener, som vancomycin-resistente enterokokker (VRE), meticillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), glykopeptid mellomstadium-mottakelige *Staphylococcus aureus* (GISA), koagulase-negative stafylokokker (CNS), og penicillin-resistente *Streptococcus pneumoniae* (PRSP), hvor det er få terapeutiske alternativer. Se, f.eks. Tally et al., 1999, Exp. Opin. Invest. Drugs 8:1223-1238.

[0003] Til tross for lovnaden som antibakterielle midler som daptomycin gir, fortsetter behovet for nye antibiotika. Mange patogener har gjentatte ganger blitt utsatt for vanlig brukte antibiotika. Denne eksponeringen har ført til utvalg av varianter av antibakterielle stammer resistente mot et bredt spektrum av antibiotika. Tapet av styrke og effektivitet til et antibiotikum forårsaket av resistente mekanismer medfører at antibiotikum blir ineffektive og kan dermed føre til livstruende infeksjoner som er tilnærmet umulige å behandle. Når nye antibiotika kommer på markedet, kan patogener utvikle resistens eller middels resistans mot disse nye medikamentene, og skaper i praksis et behov for en strøm av nye antibakterielle midler for å bekjempe nye stammer som dukker opp. I tillegg vil forbindelser som har bakteriecidal aktivitet gi fordeler fremfor nåværende

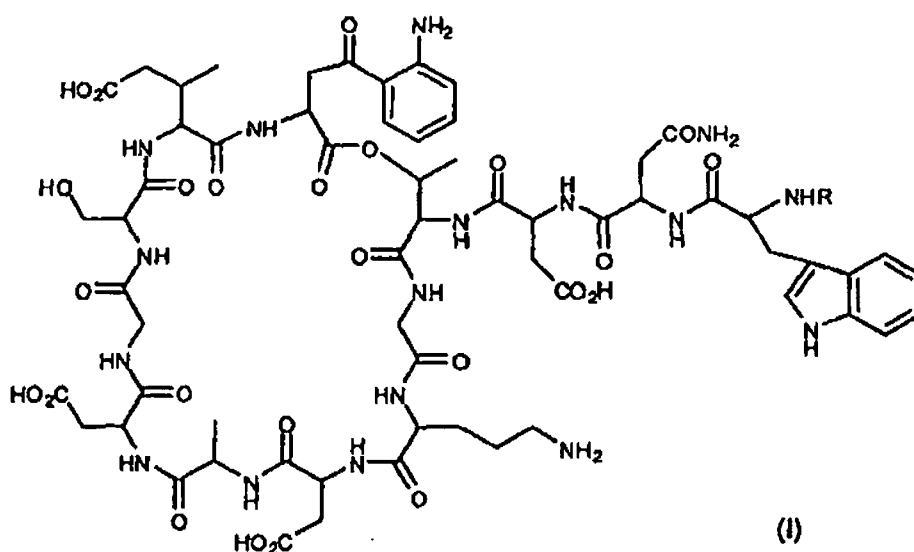
40 bakteriestatiske forbindelser. Dermed vil det forventes at nye syntetiske
antibakterielle midler er nyttige for behandling av ikke bare "naturlige" patogener,
men også middels medikamentresistente og medikamentresistent patogener fordi
patogenet aldri har vært utsatt for det nye antibakterielle midlet. I tillegg kan nye
antibakterielle midler vise differensialeffektivitet mot forskjellige typer av
patogener.

45

[0004] Et patogen som gir spesiell bekymring er *Clostridium difficile*. *C. difficile*
har blitt et stort folkehelseproblem, og har de siste årene blitt den vanligste
årsaken til nosokomial infeksjons diaré. Dagens alternativer for *Clostridium difficile*-
assosiert sykdombehandling er ofte suboptimal, med behandlingssvikt og en høy
50 forekomst av tilbakefall hos noen pasienter. I tillegg er nye, svært virulente
stammer av *C. difficile* under stadig utvikling. En ny epidemisk stamme (PFGE type
BI/NAP1, også kalt Nap1, ribotype 027 eller NAP1/027) ser ut til å være mer
virulent enn mange andre stammer. Da forekomsten av *Clostridium difficile*-
assosiert sykdom fortsetter å øke og svært virulente stammer utvikler seg, er nye
55 antibakterielle midler for å behandle eller forebygge denne sykdommen nødvendig.

[0005] Den foreliggende oppfinnelse løser dette problemet ved å gi nye lipopeptid-
forbindelser som har antibakteriell aktivitet mot et bredt spektrum av bakterier,
innbefattende medikamentresistente bakterier og *C. difficile*. Videre har
60 forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse bakteriecidal aktivitet.

[0006] Den foreliggende oppfinnelse omfatter, i et aspekt, antibakterielle
forbindelser med formel (I):

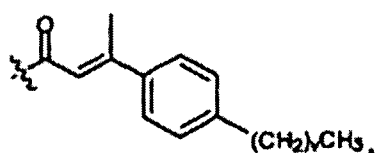


65

og farmasøytisk akseptable salter av det, hvor:

R er:

70



og hvor v er et heltall fra 3 til 7.

75 **[0007]** I en annen utførelsesform gir oppfinnelsen også farmasøytiske sammensetninger som innbefatter forbindelser med formel I og metoder for bruk av disse.

80 **[0008]** I en ytterligere utførelsesform gir oppfinnelsen metoder for fremstilling av forbindelser med formel I og farmasøytiske preparater derav.

[0009] I enda en ytterligere utførelsesform gir oppfinnelsen metoder for bruk av forbindelsene med formel I til å behandle bakterieinfeksjoner hos mennesker.

85 **[0010]** Det skal forstås at både den foregående generelle beskrivelsen og den følgende detaljerte beskrivelsen kun er eksemplariske og forklarende, og ikke er begrensende for oppfinnelsen som omsøkes.

90 **[0011]** Molekylære begreper, når de brukes i denne søknad, har sin vanlige betydning om ikke annet er spesifisert.

95 **[0012]** Begrepet "akyl" er definert som en karbonylradikal knyttet til et alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosykyl, aryl- eller heteroarylgruppe, eksempler inkluderer, men ikke begrenset til, slike radikaler som acetyl og benzoyl.

100 **[0013]** Begrepet "amino" betegner et nitrogenradikal inneholdende to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, alkyl, sykloalkyl, karboalkoksy, heterosykyl, aryl, heteroaryl og sulfonyl. Undersett av begrepet "amino" er (1) begrepet "substituert amino" som betegner en NH₂-radikal, (2) begrepet "mono-substituert amino" som er definert som en nitrogenradikal som inneholder et hydrogenatom og en substituentgruppe valgt blant alkyl, sykloalkyl, heterosykyl, aryl eller heteroaryl, og (3) begrepet "disubstituert amino" som er definert som en nitrogenradikal inneholdende to substituentgrupper uavhengig valgt fra alkyl, sykloalkyl, heterosykyl, aryl og heteroaryl. Eksempler på mono-substituerte aminoradikaler er "lavere mono-substituert amino"-radikaler, hvorved substituentgruppen er en lavere alkylgruppe. Eksempler på disubstituerte aminoradikaler er "lavere disubstituert amino"-radikaler, hvorved substituentgruppene er lavere alkyl.

110 **[0014]** Begrepet "akyloksy" betegner en oksygenradikal som grenser til en akylgruppe.

115 **[0015]** Begrepet "akylamino" betegner en nitrogenradikal som grenser til en akylgruppe.

[0016] Begrepet "karboalkoksy" er definert som en karbonylradikal som grenser til en alkoksy- eller aryloksygruppe.

120 **[0017]** Begrepet "kaboksylamido" betegner en karbonylradikal som grenser til en aminogruppe.

[0018] Begrepet "halo" er definert som en brom-, klor-, fluor- eller jodradikal.

[0019] Begrepet "tio" betegner en divalent svovelradikal inneholdende en substituentgruppe uavhengig valgt fra H, alkyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl. Eksempler inkluderer metyltio og fenyltio.

[0020] Begrepet "alkyl" er definert som en lineær eller forgrenet, mettet radikal som har ett til omkring tyve karbonatomer, med mindre annet er spesifisert. Eksempler på alkylradikaler omfatter C1 - C12, C1 - C8, C1 - C6, og C4 - C6 alkylgrupper. Ett eller flere hydrogenatomer kan også erstattes med en substituentgruppe valgt fra alkyl, amino, alkylamino, alkylloksy, karboalkoksy, karboksy, karboksyamido, cyano, halo, hydroksyl, nitro, tio, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, alkoksy, arylloksy, sulfinyl, sulfonyl-, okso-, guanidino-, formyl- og en aminosyresidekjede. Eksempler på alkylgrupper omfatter, men er ikke begrenset til, metyl, tertbutyl, isopropyl og metoksymetyl. Undergrupper av begrepet "alkyl" er (1) "usubstituert alkyl" som er definert som en alkylgruppe som ikke bærer noen substituentgrupper (2) "substituert alkyl", som betegner en alkylradikal hvor (a) ett eller flere hydrogenatomer er erstattet av en substituentgruppe valgt fra alkyl, alkylloksy, karboalkoksy, karboksy, karboksyamido, cyano, nitro, tio, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, alkoksy, arylloksy, sulfinyl, sulfonyl, N-sulfonylkarboksyamido, N-alkylaminosulfonyl eller (b) to eller flere hydrogenatomer hver er erstattet med en substituentgruppe uavhengig valgt fra hydroksyl, karboksy, C1 - C3-alkoksy, amino, alkylamino, okso eller guanidino, og (3) begrepet "valgt substituert alkyl" som betegner en alkylradikal hvor (a) ett proton er erstattet av en gruppe valgt fra hydroksyl, karboksy C1 - C3-alkoksy, usubstituert amino, alkylamino, alkylamino fenyl eller (b) ett til tre protoner er erstattet med en halo-substituent.

[0021] En alkyl kan også være "avbrutt" av minst en "avbrytende funksjonelle grupper" valgt fra aryl, sykloalkyl, heterosykloalkyl, O, S og N. Som anvendt her, betyr begrepet "avbrutt" at en intern metylenenhet er erstattet av minst én av de funksjonelle grupper som definert ovenfor. Eksempler på alkylkjeder som har blitt "avbrutt" med O inkluderer:

-CH₂OCH₂-, -CH₂O (CH₂)₂-, -CH₂O (CH₂)₃-, -CH₂O (CH₂)₄-, - (CH₂)₂OCH₂-, - (CH₂)₂O (CH₂)₂-, - (CH₂)₂O (CH₂)₃-, - (CH₂)₃O (CH₂) -, - (CH₂)₃O (CH₂)₂- og - (CH₂)₄O (CH₂)-. Andre eksempler på alkylkjeder som er "avbrutt" med funksjonelle grupper omfatter: -CH₂ZCH₂-, -CH₂Z (CH₂)₂-, -CH₂Z (CH₂)₃-, -CH₂Z (CH₂)₄-, - (CH₂)₂ZCH₂-, - (CH₂)₂Z (CH₂)₂-, - (CH₂)₂Z (CH₂)₃-, - (CH₂)₃Z (CH₂) -, - (CH₂)₃Z (CH₂)₂-, og - (CH₂)₄Z (CH₂) -, hvor

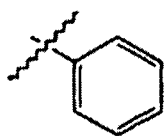
Z er en av de "avbrytende funksjonelle grupper" som er nevnt ovenfor.

[0022] Begrepet "alkenyl" er definert som lineære eller forgrenede radikaler som har to til omkring tyve karbonatomer, som for eksempel tre til omkring ti karbonatomer, og som inneholder minst én karbon-karbon dobbeltbinding. Ett eller flere hydrogenatomer kan også erstattes med en substituentgruppe valgt fra akyl, amino, akylamino, akyloksy, karboalkoksy, karboksy, karboksyamido, cyano, halo, hydroksyl, nitro, tio, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, alkoksy, aryloksy, sulfinyl, sulfonyl, formyl, okso og guanidino. Dobbeltbindingsdelen(e) til den umettede hydrokarbonkjede kan være enten i cis- eller trans-konfigurasjon. Eksempler på alkenylgrupper inkluderer, uten begrensning, etylenyl eller fenyletylenyl.

[0023] Begrepet "alkynyl" betegner lineære eller forgrenede radikaler med fra to til omkring ti karbonatomer, og som inneholder minst én karbon-karbon trippelbinding. Ett eller flere hydrogenatomer kan også erstattes med en substituentgruppe valgt fra akyl, amino, akylamino, akyloksy, karboalkoksy, karboksy, karboksyamido, cyano, halo, hydroksyl, nitro, tio, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, alkoksy, aryloksy, sulfinyl, sulfonyl, formyl, okso og guanidino. Et eksempel på alkynylgrupper inkluderer, uten begrensning, propynyl.

[0024] "Alkyl", "alkenyl" og "alkynyl" kan også være "avbrutt" av minst en gruppe valgt fra aryl, sykloalkyl, heterosykloalkyl, O, S og N.

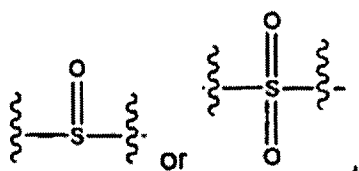
[0025] Begrepet "aryl" og "arylring" betegner aromatiske radikaler i en enkel eller sammensmeltet karbosyklisk ringsystem, som har fra fem til fjorten ringelementer. I én utførelsesform har ringsystemet fra seks til ti ringelementer. Ett eller flere hydrogenatomer kan også erstattes med en substituentgruppe valgt fra akyl, amino, akylamino, akyloksy, azido, alkyltio, karboalkoksy, karboksy, karboksyamido, cyano, halo, hydroksyl, nitro, tio, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, alkoksy, aryloksy, sulfinyl, sulfonyl og formyl. Eksempler på arylgrupper inkluderer, men er ikke begrenset til, fenyl, naftyl, bifenyl, terfenyl. Undergrupper av begrepet aryl er (1) begrepet "fenyl", som betegner en forbindelse med formel:



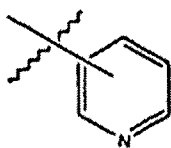
- 200 (2) begrepet "substituert fenyl" som er definert som en fenylradikal hvor en eller flere hydrogenatomer er erstattet med en substituentgruppe valgt fra akyl, amino, akyloksi, azido, alkyltio, karboalkoksi, karboksi, karboksyamido, cyano, halo, hydroksyl, nitro, tio, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, alkoksi, aryloksi, sulfinyl, sulfonyl, N-sulfonylkarboksyamido og N-akylaminosulfonyl og (3) begrepet "akylamino fenyl" som betegner en fenylradikal
- 205 hvor ett hydrogenatom er erstattet av en akylaminogruppe. Ett eller flere ekstra hydrogenatomer kan også erstattes med en substituentgruppe valgt fra akyl, amino, akylamino, akyloksi, azido, alkyltio, karboalkoksi, karboksi, karboksyamido, cyano, halo, hydroksyl, nitro, tio, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, heteroaryl , alkoksi, aryloksi, sulfinyl, sulfonyl, N-sulfonylkarboksyamido og N-akylaminosulfonyl.
- 210

[0026] "Heteroaryl" eller "heteroarylring" betegner en aromatisk radikal som inneholder ett til fire heteroatomer eller heterogrupper valgt fra O, N, S,

215



- i et enkelt eller sammensmeltet heterosyklisk ringsystem, som har fra fem til femten ringelementer. I én utførelsesform har heteroarylringssystemet fra seks til ti
- 220 ringelementer. Ett eller flere hydrogenatomer kan også erstattes med en substituentgruppe valgt fra akyl, amino, akylamino, akyloksi, karboalkoksi, karboksi, karboksyamido, cyano, halo, hydroksyl, nitro, tio, tiokarbonyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, heteroaryl , alkoksi, aryloksi, sulfinyl, sulfonyl og formyl. Eksempler på heteroarylgrupper inkluderer, uten
- 225 begrensning, pyridinyl-, tiazolyl-, tiadiazoyl-, isoquinolinyl-, pyrazolyl-, oksazolyl-, oxadiazoyl-, triazolyl- og pyrrolylgrupper. Undergrupper av begrepet heteroaryl er (1) begrepet "pyridinyl", som betegner forbindelser med formel:



230

(2) begrepet "substituert pyridinyl" som er definert som en pyridinylradikal hvor ett eller flere hydrogenatomer er erstattet av en substituentgruppe valgt fra akyl, amino, akyloksy, karboalkoksy, karboksy, karboksyamido, cyano, halo, hydroksyl, nitro, tio, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, alkoksy,

235

aryloksy, sulfinyl, sulfonyl, N-sulfonyl-karboksyamido og N-akylaminosulfonyl og

(3) begrepet "akylamino pyridinyl" som betegner en pyridinylradikal hvor ett hydrogenatom er erstattet av en akylaminogruppe, i tillegg, kan ett eller flere ytterligere hydrogenatomer også erstattes med en substituentgruppe valgt fra akyl, amino, akylamino, akyloksy, karboalkoksy, karboksy, karboksyamido, cyano, halo, hydroksyl, nitro, tio, tiokarbonyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, alkoksy, aryloksy, sulfinyl, sulfonyl, N-sulfonylkarboksyamido og N-akylaminosulfonyl.

240

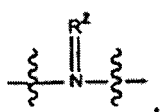
[0027] Begrepet "sykloalkyl" eller "sykloalkylring" er definert som en mettet eller delvis umettet karbocyklisk ring i et enkelt eller sammensmeltet karbocyklisk ringsystem som har fra tre til tolv ringelementer. I en utførelsesform er en sykloalkyl et ringsystem som har tre til tolv ringelementer. Ett eller flere hydrogenatomer kan også erstattes med en substituentgruppe valgt fra akyl, amino, akylamino, akyloksy, karboalkoksy, karboksy, karboksyamido, cyano, halo, hydroksyl, nitro, tio, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, alkoksy, aryloksy, sulfinyl, sulfonyl og formyl. Eksempler på en sykloalkylgruppe inkluderer, men er ikke begrenset til, syklopropyl, syklobutyl, sykloheksyl og sykloheptyl.

245

250

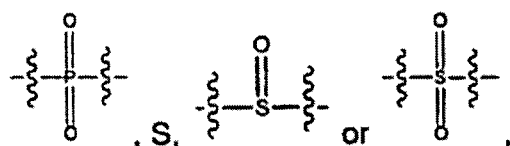
[0028] Begrepet "heterosyklyl", "heterosyklisk" eller "heterosyklylring" er definert som en mettet eller delvis umettet ring inneholdende én til fire heteroatomer eller heterogrupper valgt fra O, N, NH,

255



260

hvor R_z er som definert for R_x ,



265 i et enkelt eller sammensmeltet heterosyklisk ringsystem som har fra tre til tolv
 ringelementer. I en utførelsesform er et heterosyklyl et ringsystem som har tre til
 syv ringelementer. Ett eller flere hydrogenatomer kan også erstattes med en
 substituentgruppe valgt fra akyl, amino, akylamino, akyloksy, okso, tiokarbonyl,
 imino, karboalkoksy, karboksy, karboksyamido, cyano, halo, hydroksyl, nitro, tio,
 270 alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, alkoksy, aryloksy,
 sulfinyl, sulfonyl og formyl. Eksempler på en heterosyklylgruppe omfatter, uten
 begrensning, morfolinyl, piperidinyl og pyrrolidinyl.

[0029] Begrepet "alkoksy" betegner oksy-inneholdende radikaler substituert med
 275 en alkyl-, sykloalkyl- eller heterosyklylgruppe. Eksempler inkluderer, uten
 begrensning, metoksy, ferf-butoksy, benzyloksy og sykloheksyloksy.

[0030] Begrepet "aryloksy" betegner oksy-inneholdende radikaler substituert med
 280 en aryl- eller heteroarylgruppe. Eksempler inkluderer, uten begrensning, fenoksy.

[0031] Begrepet "aminosyre-sidekjede" betegner en hvilken som helst sidekjede
 (R-gruppe) fra en naturlig forekommende eller en ikke-naturlig forekommende
 aminosyre.

285 **[0032]** Begrepet "sulfinyl" er definert som en tetravalent svovelradikal substituert
 med en okso-substituent og en andre substituent valgt fra gruppen bestående av
 alkyl-, sykloalkyl-, heterosyklyl-, aryl- eller heteroarylgruppe.

[0033] Begrepet "sulfonyl" er definert som en heksavalent svovelradikal
 290 substituert med to okso-substituenter og en tredje substituent valgt fra alkyl,
 sykloalkyl, heterosyklyl, aryl eller heteroaryl.

[0034] Begrepet "karbamataminobeskyttende gruppe" er definert som en
 gjenkjent aminobeskyttende gruppe som når den er bundet til en aminogruppe
 295 danner et karbamat. Eksempler på karbamataminobeskyttende grupper kan finnes i

"Protective Groups in Organic Synthesis" av Theodora W. Greene, John Wiley and Sons, New York, 1981. Eksempler på karbamataminobeskyttende grupper omfatter benzyloksykarbonyl, t-butoksykarbonyl, t-amlyloksykarbonyl, isobornyloksykarbonyl, ada-mantylloksykarbonyl, klorbenzyloksykarbonyl, nitrobenzyloksykarbonyl eller lignende.

[0035] Saltene til forbindelsene ifølge oppfinnelsen inkluderer syreaddisjonssalter og baseaddisjonssalter. I en utførelsesform, er saltet et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen med formel I. Begrepet "farmasøytisk akseptable salter" omfatter salter som vanligvis brukes til å danne alkalimetallsalter og til å danne addisjonssalter av frie syrer eller frie baser. Type salt er ikke kritisk, forutsatt at det er farmasøytisk akseptabelt. Egnede farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter av forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan fremstilles fra en uorganisk syre eller en organisk syre. Eksempler på slike uorganiske syrer inkluderer, uten begrensning, saltsyre, hydrobromsyre, hydrojodsyre, salpetersyre, karbonsyre, svovelsyre og fosforsyre. Eksempler på egnede organiske syrer kan velges fra alifatiske, sykloalifatiske, aromatiske, aryla-lifatiske, heterosykliske, karboksyliske og sulfoniske klasser av organiske syrer, eksempler på disse inkluderer, men er ikke begrenset til, maursyre, eddiksyre, propionsyre, ravsyre, glykolsyre, glukonsyre, maleinsyre, embonsyre (pamoinisyre), metansulfonsyre, etansulfonsyre, 2-hydroksyetansulfonsyre, pantotensyre, benzensulfonsyre, toluensulfonsyre, sulfanilsyre, mesylsyre, sykloheksylaminosulfonsyre, stearinsyre, algensyre, U-hydroksysmørsyre, malonsyre, galaktsyre og galakturonsyre. Egnede farmasøytisk akseptable baseaddisjonssalter av forbindelser ifølge oppfinnelsen inkluderer, men er ikke begrenset til, metallsalter av aluminium, kalsium, litium, magnesium, kalium, natrium og sink eller organiske salter fremstilt av N, N'-dibenzyletylendiamin, klorprokain, kolin, dietanolamin, etylendiamin, N-metylglukamin, lysin og prokain. Alle disse saltene kan bli fremstilt ved konvensjonelle metoder fra den tilsvarende forbindelse ifølge oppfinnelsen ved å behandle, for eksempel, forbindelsen ifølge oppfinnelsen med den passende syren eller basen.

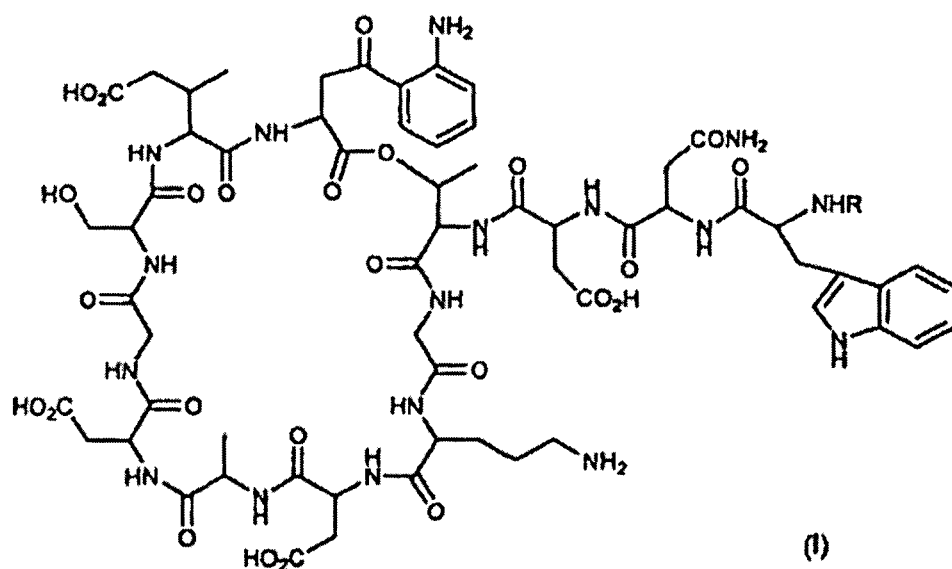
[0036] Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan ha ett eller flere asymmetriske karbonatomer og har således evnen til å eksistere i form av optiske isomerer samt i form av racemiske eller ikke-racemiske blandinger derav. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan utnyttes i den foreliggende oppfinnelsen som en enkelt isomer eller som en blanding av stereokjemiske isomere former. Diastereoisomerer, dvs. stereokjemiske isomerer som ikke kan superimoseres, kan separeres på

konvensjonell måte som kromatografi, destillasjon, krystallisasjon eller
335 sublimasjon. De optiske isomerene kan bli oppnådd ved oppløsning av de racemiske
blandingene ifølge konvensjonelle prosesser, for eksempel ved dannelsen av
diastereoisomere salter ved behandling med en optisk aktiv syre eller base.
Eksempler på egnede syrer inkluderer, uten begrensning, vinsyre, diacetylvinsyre,
dibenzoylvinsyre, ditoluoylvinsyre og kamfersulfonsyre. Denne blandingen av
340 diastereomerer kan separeres ved krystallisasjon etterfulgt med frigjøring av de
optisk aktive basene fra disse saltene. En alternativ prosess for separasjon av
optiske isomerer innbefatter bruk av en kiral kromatografikolonne optimalt valgt for
å maksimere separasjonen av enantiomerene. Ytterligere en annen tilgjengelig
metode innbefatter syntese av kovalente diastereomere molekyler ved å reagere
345 forbindelsene ifølge oppfinnelsen med en optisk ren syre i en aktivert form eller et
optisk rent isocyanat. De syntetiserte diastereomerene kan separeres ved
konvensjonelle måter som kromatografi, destillasjon, krystallisasjon eller
sublimasjon, og deretter hydrolyseres for å oppnå den enantiomerisk rene
forbindelsen. De optisk aktive forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan likeledes bli
350 oppnådd ved å bruke optisk aktive utgangsmaterialer. Disse isomerene kan være i
form av en fri syre, en fri base, en ester eller et salt.

[0037] Oppfinnelsen omfatter også isolerte forbindelser. En isolert forbindelse
refererer til en forbindelse som representerer minst 10 %, som minst 20 %, som
355 minst 50%, og videre om minst 80 % av den forbindelse som er tilstede i
blandingen. I en utførelsesform hadde forbindelsen, et farmasøytisk akseptabelt
salt derav, eller en farmasøytisk sammensetning omfattende forbindelsen en
påvisbar (dvs. statistisk signifikant) antimikrobiell aktivitet når testet i
konvensjonelle biologiske analyser, som de beskrevet heri.

360

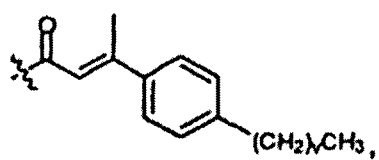
[0038] I en utførelsesform er oppfinnelsen relatert til forbindelser som har formel
(I):



365

og farmasøytisk akseptable salter av det, hvor:

R er:



370

og hvor v er et heltall fra 3 til 7.

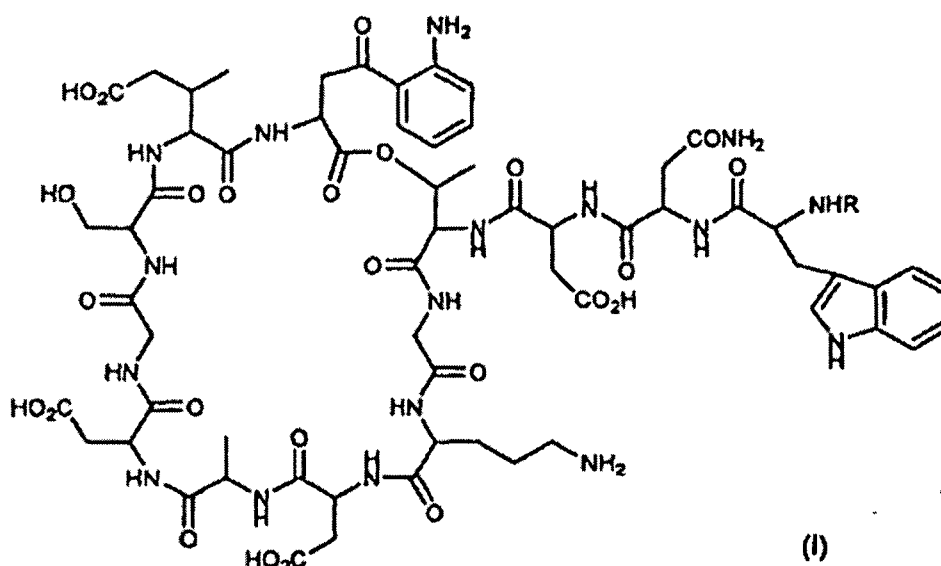
[0039] I en annen utførelsesform, er R valgt fra en substituent i tabell I:

375

Tabell I

Forbindelse nummer	R
48	
48	
50	

[0040] Også beskrevet her, er forbindelser som har formelen (I):



b) C4-C6 alkyl substituert med én eller flere sykloalkyl;

c) C4-C6 alkyl avbrutt av én eller flere aryl;

405

d) C1-C6 alkyl substituert med én eller flere aryl; og

e) C6 alkyl avbrutt av én eller flere sykloalkyl.

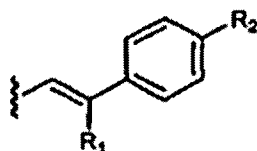
410 **[0043]** Også beskrevet her er forbindelser hvor A er en C1-C6-alkyl substituert med en eller flere syklohoksyli. Også beskrevet her er forbindelser hvor A er en C1-C6-alkyl avbrutt av én eller flere fenyl. Også beskrevet her er forbindelser hvor A er en C1-C6-alkyl substituert med én eller flere fenyl.

415 **[0044]** Også beskrevet her er forbindelser hvor A er valgt fra:

a) usubstituert C1-C12-alkenyl, og

b)

420



hvor R1 er valgt fra hydrogen eller metyl, og R2 er valgt fra fenyl og OR3, hvor R3 er usubstituert C1-C6-alkyl.

425

[0045] Også beskrevet her er forbindelser hvor A er valgt fra:

a) C3-C8-sykloalkyl substituert med én eller flere usubstituerte C1-C10-alkyl;

430 b) usubstituert C10-C12-sykloalkyl;

c) C3-C8-sykloalkyl substituert med C3-C8-sykloalkyl; og

d) C3- C8-sykloalkyl substituert med fenyl, hvor nevnte fenyl eventuelt kan være
 435 substituert med en eller flere halogener. Også beskrevet her er forbindelser hvor A
 er valgt fra sykloheksyl, og syklopropyl, hvor hver av disse kan være substituert
 med ett eller flere usubstituerte C1 - C1-alkyl. Også beskrevet heri er forbindelser
 hvor A er C 3-C8-sykloalkyl substituert med en eller flere fenyl, hvor nevnte fenyl
 eventuelt kan være substituert med ett eller flere kloratomer.

440

[0046] Også beskrevet her er forbindelser hvor A er valgt fra:

a) fenyl substituert med usubstituert C1-C8-alkyl;

445

b) fenyl substituert med OR₄, hvor R₄ er usubstituert C1-C15-alkyl;

c) fenyl substituert med sykloalkyl hvor nevnte sykloalkyl er substituert med en
 eller flere usubstituerte C1-C8-alkyl;

450

b) fenyl substituert med fenyl-OR₄, hvor R₄ er usubstituert C1-C8-alkyl;

e) fenyl substituert med fenyl, eventuelt substituert med ett eller flere
 halogenatomer, og

455

f) fenyl substituert med en eller flere fenyl.

[0047] Også beskrevet her er forbindelser hvor A er fenyl substituert med
 sykloheksyl, hvor nevnte sykloheksyl er substituert med usubstituert C1-C8-alkyl.
 Også beskrevet her er forbindelser hvor A er fenyl substituert med fenyl, eventuelt
 460 substituert med ett eller flere kloratomer.

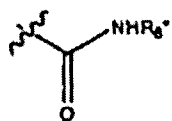
[0048] Også beskrevet her er forbindelser hvor A er valgt fra:

a) tiofeneyl substituert med usubstituert C1-C8-alkyl, og

465

b) tiofeneyl substituert med fenyl- R₅ hvor R₅ valgt fra hydrogen, klor, fenyl-OR₆,
 og SR₆ hvor R₆ er usubstituert C1- C6-alkyl.

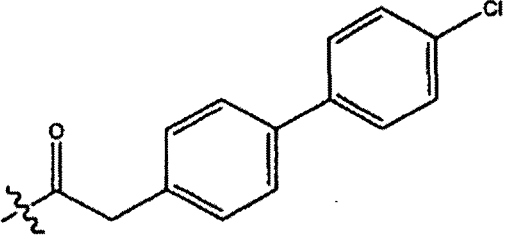
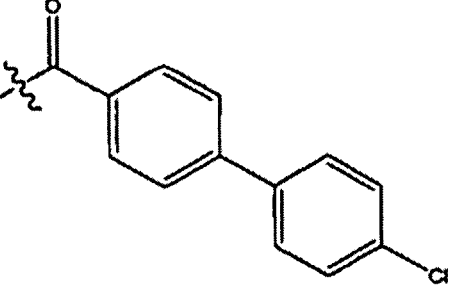
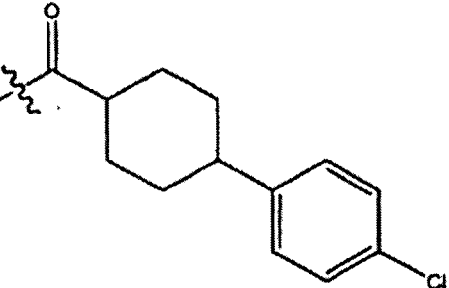
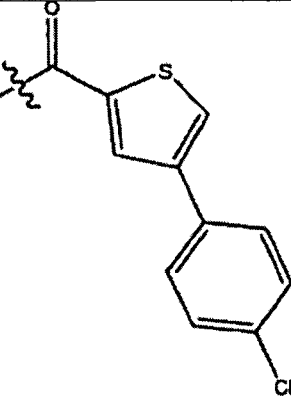
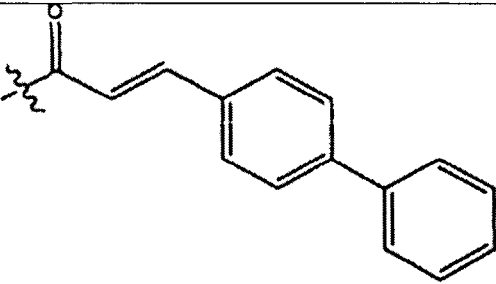
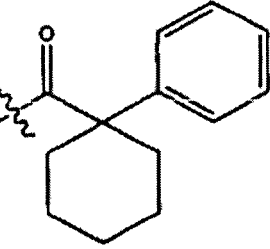
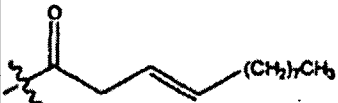
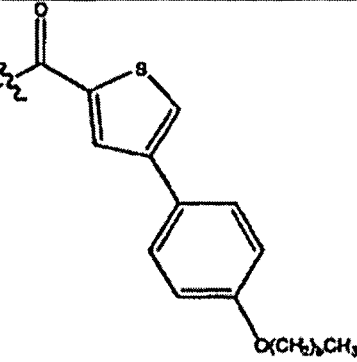
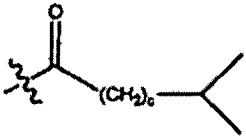
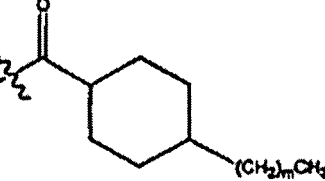
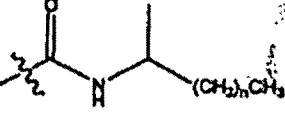
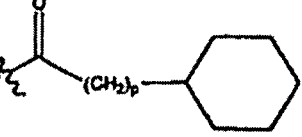
[0049] Også beskrevet her er forbindelser hvor A er valgt fra NHRA, hvor RA er
 470 valgt fra usubstituert C1-C12-alkyl, sykloheksyl substituert med en eller flere
 usubstituerte C1-C6-alkyl, eller

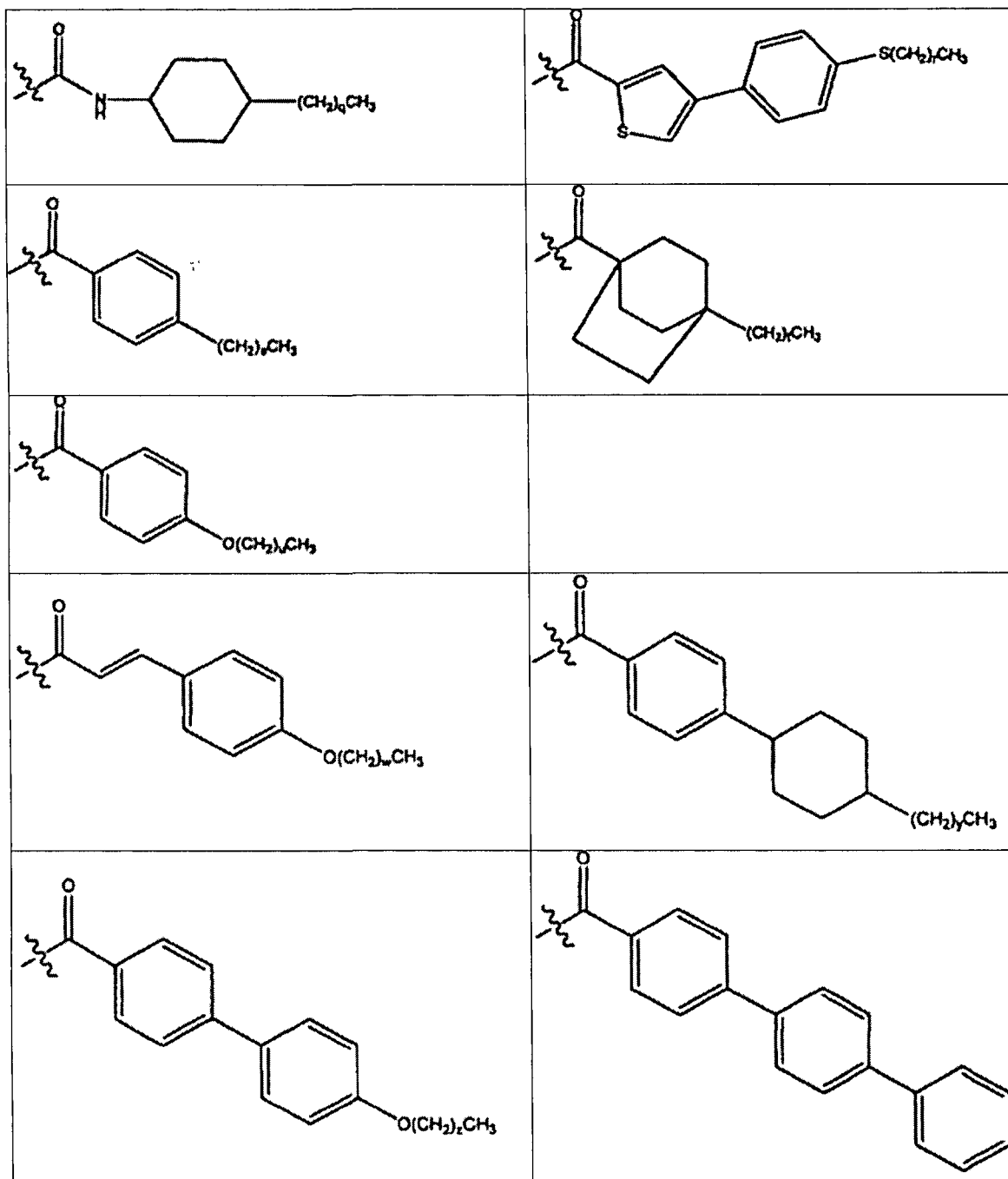


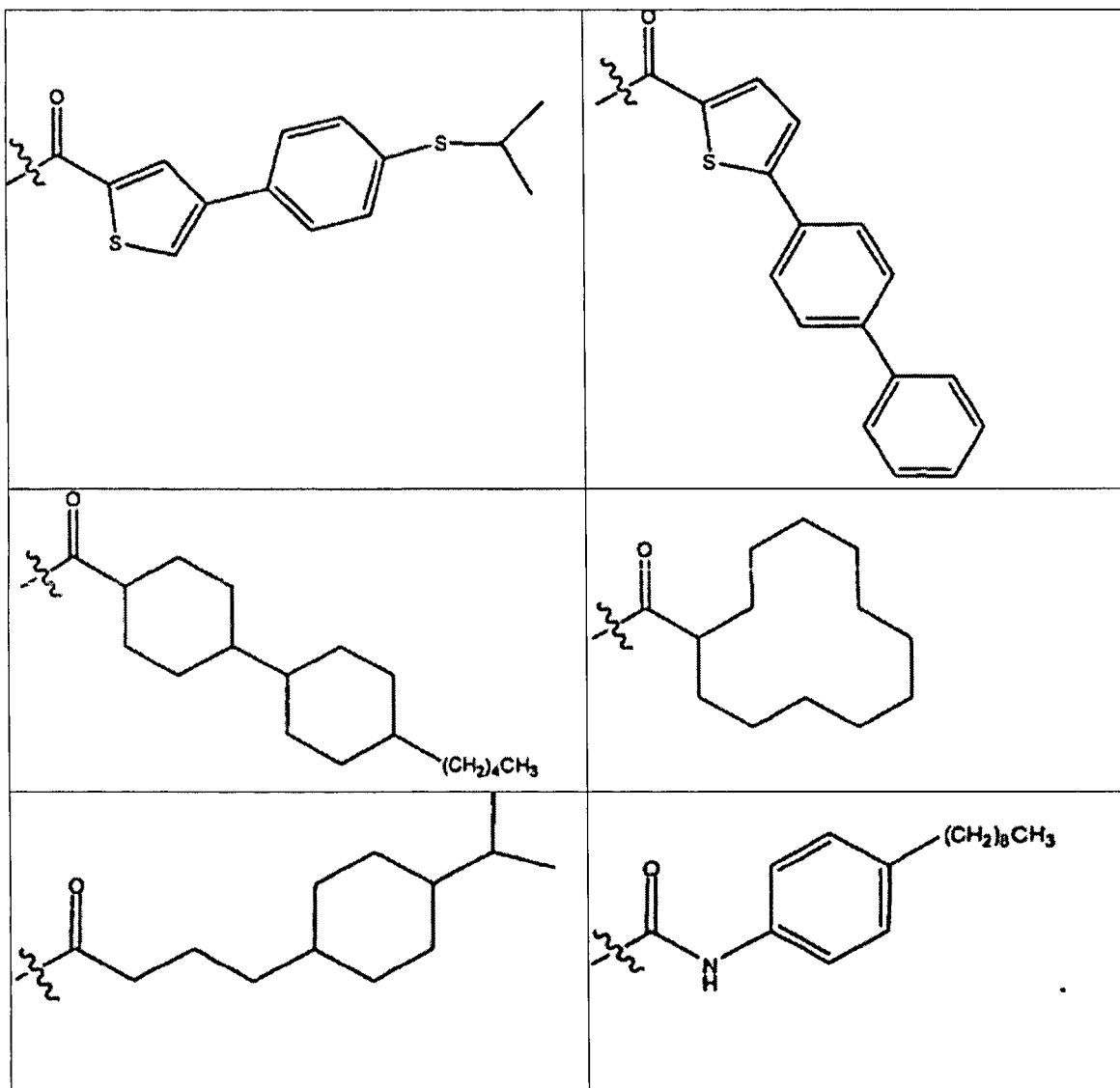
475 hvor R6 er fenyl eventuelt substituert med C1-C7 usubstituert alkyl.

[0050] Også beskrevet her er forbindelser hvor A er valgt fra en substituent fra tabell II:

480 **Tabell II**

 <chem>CC(=O)Cc1ccc(cc1)-c2ccc(Cl)cc2</chem>	 <chem>CC(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(Cl)cc2</chem>
 <chem>CC(=O)C1CCCCC1c2ccc(Cl)cc2</chem>	 <chem>CC(=O)c1cc(s1)-c2ccc(Cl)cc2</chem>
 <chem>CC(=O)C=Cc1ccc(cc1)-c2ccccc2</chem>	 <chem>CC(=O)C1(Cc2ccccc2)CCCCC1</chem>
 <chem>CC(=O)C=CCC(C)CCCC</chem>	 <chem>CC(=O)c1cc(s1)-c2ccc(OCCCCC)cc2</chem>
 <chem>CC(=O)CC(C)CCCC</chem>	 <chem>CC(=O)C1CCCCC1CCCC</chem>
 <chem>CC(=O)NC(C)CCCC</chem>	 <chem>CC(=O)CC1CCCCC1CCCC</chem>





[0051] Også beskrevet heri er forbindelser hvor variabel b til tabell II er et helt tall valgt fra 0 til 7. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel b er 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 eller 7. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel b er 5. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel c til tabell II er et helt tall valgt fra 6 til 10. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel c er 6, 7, 8, 9 eller 10. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel c er 6, 9 eller 10. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel d til tabell II er et helt tall valgt fra 6 til 14. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel d er 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 eller 14. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel d er 7, 9, 10, 11, 12 eller 13. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel d er 10, 11, 12 eller 13. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel e til tabell II er et helt tall valgt fra 6 til 8. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel e er 6, 7 eller 8. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel e er 7. Hver av variablene f og f* til tabell II er uavhengig av hverandre et helt tall valgt fra 2 til 6. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel f og f* er 2, 3, 4, 5 eller 6. Også beskrevet her er

forbindelser hvor hver av variablene f og f^* er uavhengig 3, 4 eller 5. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel f er 3 og variabel f^* er 5. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel g til tabell II er et helt tall valgt fra 6 til 10. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel g er 6, 7, 8, 9 eller 10. Også

500 beskrevet her er forbindelser hvor variabel g er 6. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel g^* er et helt tall valgt fra 6 til 10. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel g^* er 6, 7, 8, 9 eller 10. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel g^* er 8. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel l til tabell II er et helt tall valgt fra 5 til 6. Også beskrevet her er forbindelser hvor

505 variabel m til tabell II er et helt tall valgt fra 3 til 9. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel m er 3, 4, 5, 6, 7, 8 eller 9. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel m er 3, 4, 5 eller 6. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel n til tabell II er et helt tall valgt fra 8 til 10. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel n er 8, 9 eller 10. Også beskrevet her er forbindelser

510 hvor variabel n er 8. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel p er et helt tall valgt fra 4 til 8. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel p er 4, 5, 6, 7 eller 8. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel p er 4, 5 eller 6. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel q til tabell II er et helt tall valgt fra 4 til 7. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel q er 4, 5, 6 eller 7, variabel q er

515 4. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel r til tabell II er et helt tall valgt fra 2 til 6. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel r er 2, 3, 4, 5 eller 6. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel r er 2, 3, 4 eller 5. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel r er 2 eller 5. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel s er et helt tall valgt fra 4 til 9. Også beskrevet her er forbindelser

520 hvor variabel s er 4, 5, 6, 7, 8 eller 9. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel s er 4, 5, 6 eller 7. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel s er 6 eller 7. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel t til tabell II er et helt tall valgt fra 4 til 9. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel t er 4, 5, 6, 7, 8 eller 9. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel t er 4 eller 5. Også

525 beskrevet her er forbindelser hvor variabel u til tabell II er et helt tall valgt fra 4 til 14. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel u er 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 eller 14. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel u er 5, 7, 8, 9, 11 eller 14. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel u er 5, 7, 8, 9 og 14. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel w til tabell II er et helt tall valgt

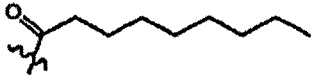
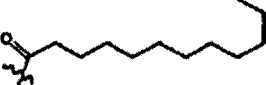
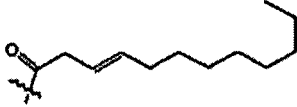
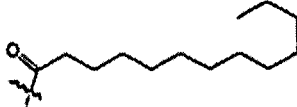
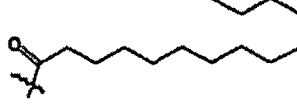
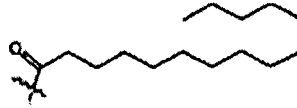
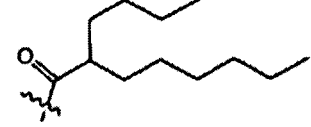
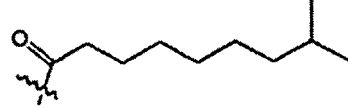
530 fra 3 til 7. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel w er 3, 4, 5, 6 eller 7. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel w er 4 eller 5. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel x til tabell II er et helt tall valgt fra 6 til 10. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel x er 6, 7, 8, 9 eller 10. Også beskrevet

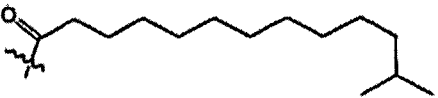
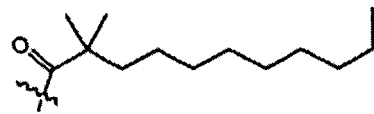
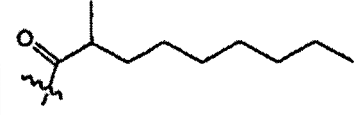
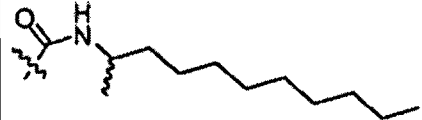
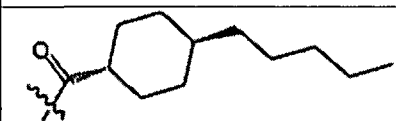
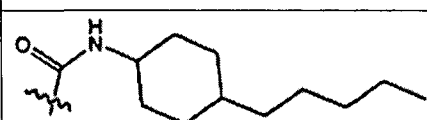
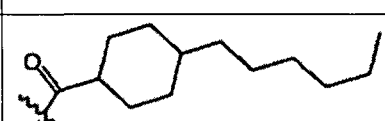
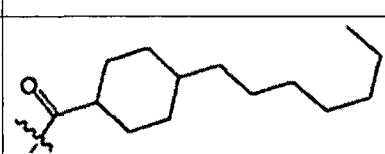
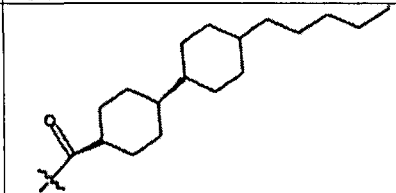
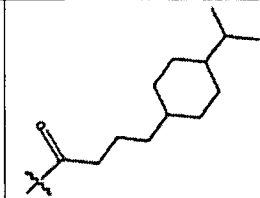
her er forbindelser hvor variabel x er 6. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel y til tabell II er et helt tall valgt fra 1 til 5. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel y er 1, 2, 3, 4 eller 5. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel y er 2, 3 eller 4. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel y er 2 eller 4. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel z til tabell II er et helt tall valgt fra 0 til 7. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel z er 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 eller 7. Også beskrevet her er forbindelser hvor variabel z er 2, 3, 4, 5, 6 eller 7.

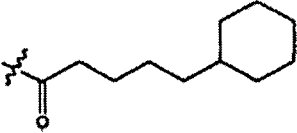
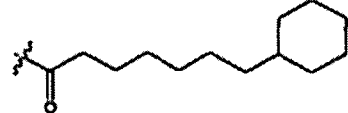
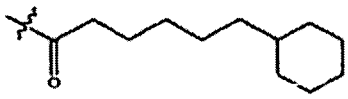
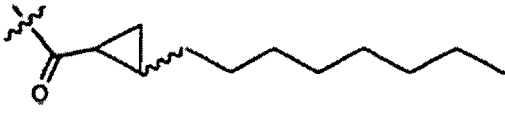
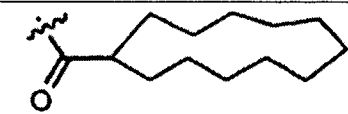
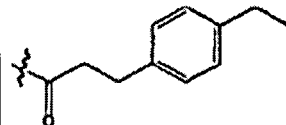
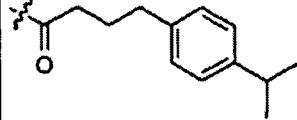
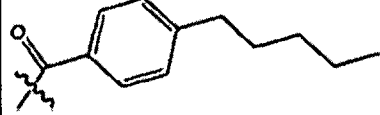
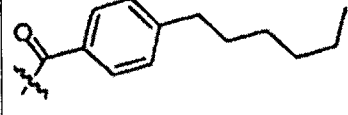
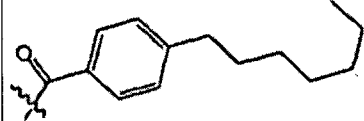
[0052] Også beskrevet her er forbindelser hvor R er valgt fra en substituent fra tabell III:

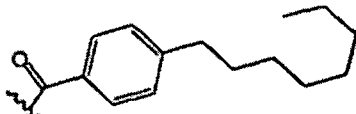
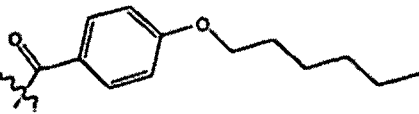
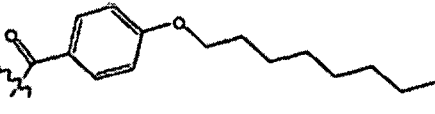
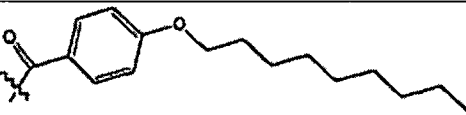
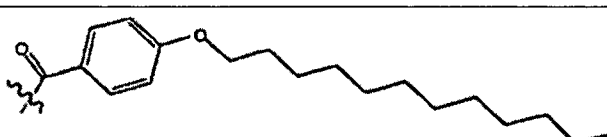
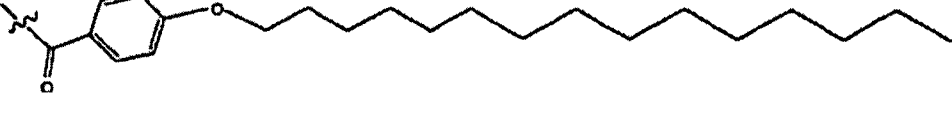
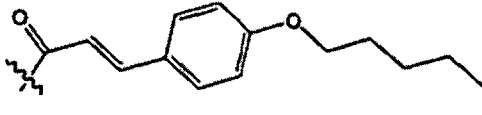
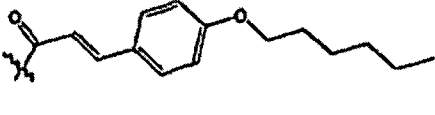
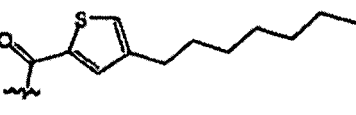
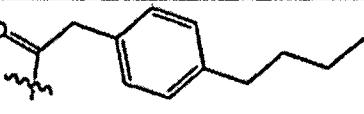
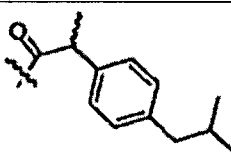
545

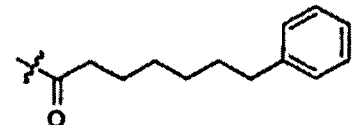
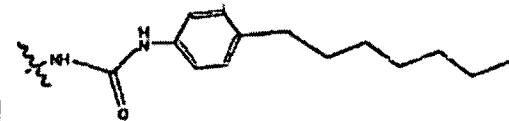
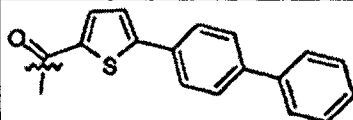
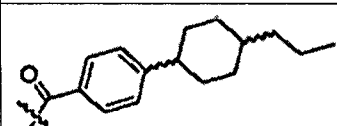
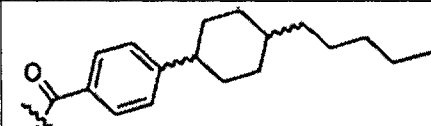
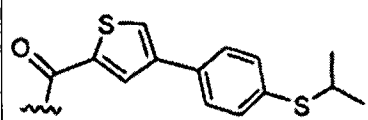
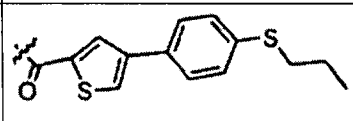
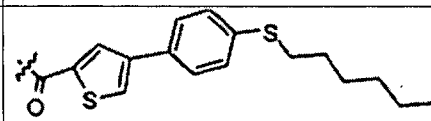
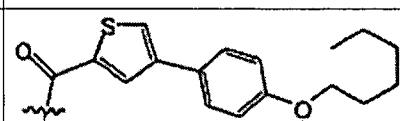
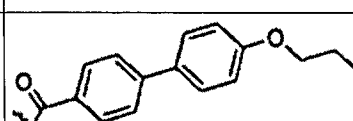
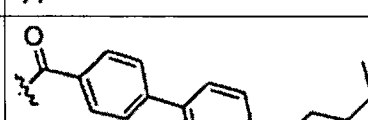
Tabell III

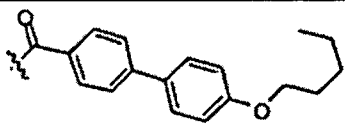
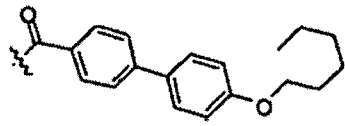
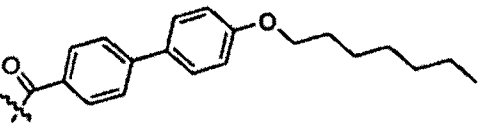
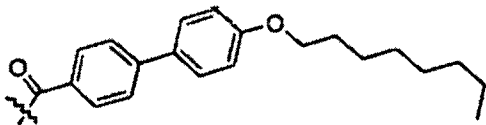
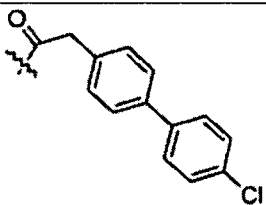
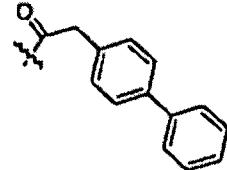
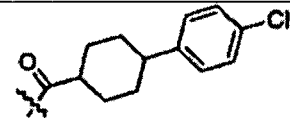
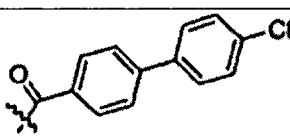
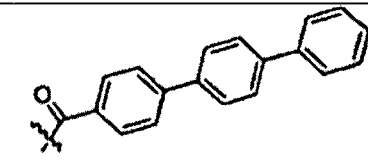
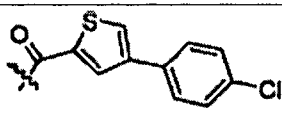
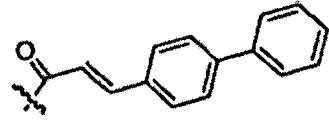
Forbindelse	R
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	

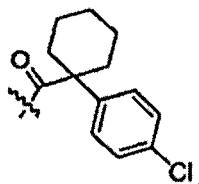
Forbindelse	R
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	

Forbindelse	R
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	

Forbindelse	R
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	

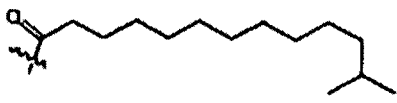
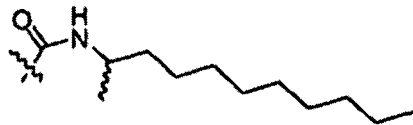
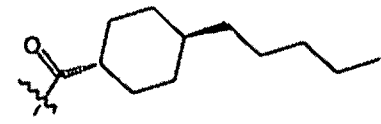
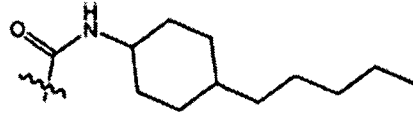
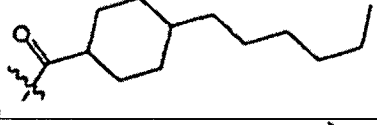
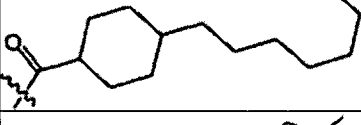
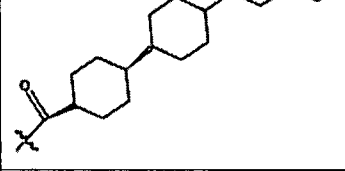
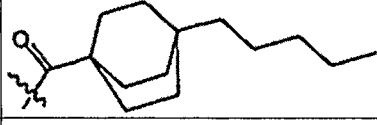
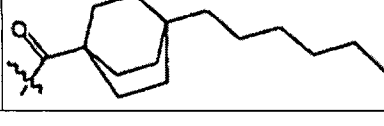
Forbindelse	R
46	
47	
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	

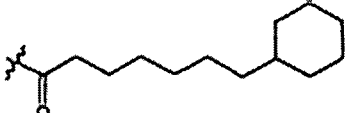
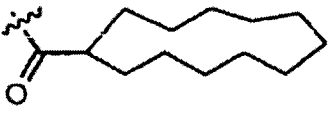
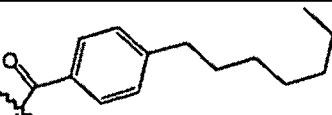
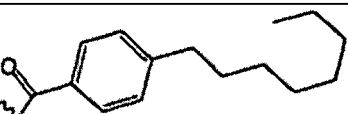
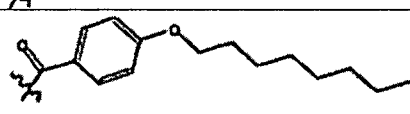
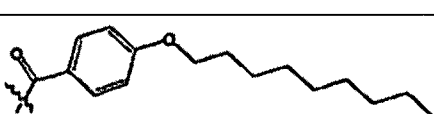
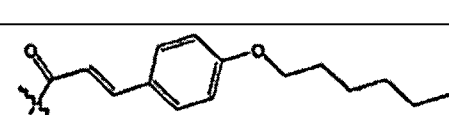
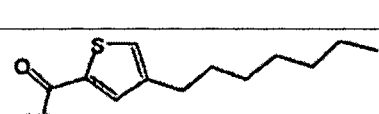
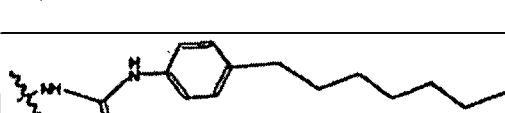
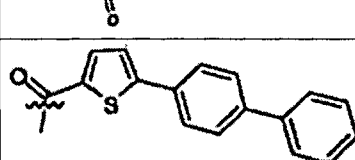
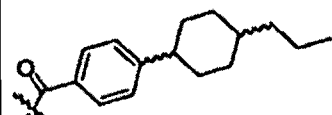
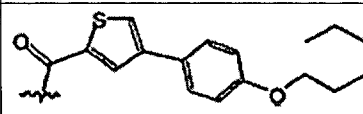
Forbindelse	R
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	

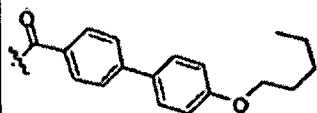
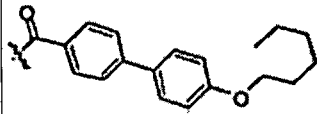
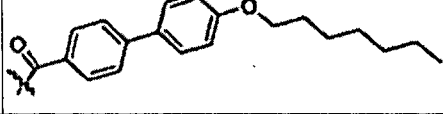
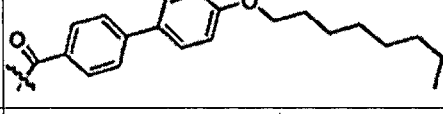
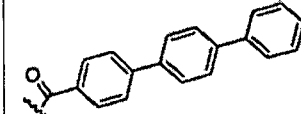
Forbindelse	R
72	

[0053] Også beskrevet her er forbindelser hvor R er valgt fra en substituent fra tabell IV

550 Tabell IV

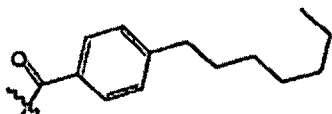
Forbindelse	R
10	
11	
14	
16	
17	
18	
19	
20	
22	
23	

Forbindelse	R
25	
28	
33	
34	
36	
37	
38	
42	
43	
51	
52	
53	
58	

Forbindelse	R
61	
62	
63	
64	
69	

[0054] Også beskrevet her er forbindelser hvor R er valgt fra en substituent fra tabell V

Tabell V

Forbindelse	R
33	

555 [0055] En ytterligere hensikt med foreliggende oppfinnelse er farmasøytiske blandinger eller formuleringer som innbefatter forbindelsene beskrevet her, eller salter derav.

560 [0056] De farmasøytiske sammensetningene kan formuleres for oral, intravenøs, intramuskulær, subkutan eller parenteral administrering for terapeutiske eller profylaktisk behandling av sykdommer, som bakterielle infeksjoner.

565 [0057] De farmasøytiske preparatene som er beskrevet her, kan fremstilles i henhold til standard fremgangsmåter og administreres i doser som er valgt for å redusere, forebygge eller eliminere infeksjon (se f.eks. Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, og Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Pergamon Press, New York, NY, for en generell beskrivelse av metoder for å administrere ulike antimikrobielle midler for human behandling).

570

- [0058]** De farmasøytiske preparater kan omfatte en eller flere av forbindelsene beskrevet her i kombinasjon med en eller flere ikke-toksiske, farmasøytisk akseptable bærere og/eller fortynningsmidler og/eller hjelpestoffer og/eller eksipienser. Slik det anvendes her, refererer uttrykket "farmasøytisk akseptabel bærer" til hvilke som helst og alle løsemidler, dispergeringsmidler, belegg, antibakterielle og antifungale midler, isotone og absorpsjonsforsinkende midler, og lignende, som er kompatible med farmasøytisk administrering. Bruken av slike medier og midler for farmasøytisk aktive substanser er vel kjent i bransjen. Ikke begrensede eksempler på bærere og eksipienser inkluderer maisstivelse eller gelatin, laktose, sukrose, mikrokrySTALLinsk cellulose, kaolin, mannitol, dikalsiumfosfat, natriumklorid og alginsyre. Preparatene kan inneholde krysskarmellose natrium, mikrokrySTALLinsk cellulose, maisstivelse, natriumstivelsesglykolat og alginsyre.
- [0059]** Tablettbindemidler som kan inkluderes er akasia, metylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose, polyvinylpyrrolidon/vinylacetatpyrrolidon (Povidone), hydroksypropylmetylcellulose, sukrose, stivelse og etylcellulose.
- [0060]** Smøremidler som kan anvendes omfatter magnesiumstearat eller andre metalliske stearater, stearinsyre, silikonfluid, talk, vokser, oljer og kolloidalt silisiumdioksyd.
- [0061]** Smakstilsetningmidler som peppermynte, olje av vintergrønn, kirsebærs smakstilsetning, eller lignende, kan også anvendes. Det kan også være ønskelig å tilsette et fargemiddel for å gjøre doseringsformen mer estetisk i utseende, eller for å hjelpe å identifisere produktet.
- [0062]** For oral eller parenteral administrering, kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse bli blandet med konvensjonelle farmasøytiske bærere og eksipienter og anvendt i form av tabletter, kapsler, eliksirer, suspensjoner, siruper, kjeks og lignende. Preparatene som omfatter en forbindelse ifølge denne oppfinnelse kan inneholde fra omtrent 0,1% til omtrent 99 % etter vekt av den aktive forbindelsen, for eksempel fra omtrent 10 % til omtrent 30 %.
- [0063]** For oral bruk er faste preparater, som tabletter og kapsler, anvendelige. Vedvarende frigjøring eller enterisk belagte preparater kan også bli utformet. For pediatriske og geriatriiske applikasjoner, gir en utførelsesform suspensjoner, siruper

og tyggetabletter. For oral administrering, er de farmasøytiske preparater i form av for eksempel en tablett, kapsel, suspensjon eller væske.

610

[0064] De farmasøytiske preparatene kan fremstilles i form av en doseringsenhet inneholdende en terapeutisk effektiv mengde av den aktive bestanddelen. Eksempler på slike doseringsenheter er tabletter og kapsler. For terapeutiske formål, kan tabletter og kapsler inneholde, i tillegg til den aktive bestanddelen,

615

konvensjonelle bærere som bindemidler, for eksempel, akasiegummi, gelatin, polyvinylpyrrolidon, sorbitol eller tragakant; fyllstoffer, for eksempel kalsiumfosfat, glysin, laktose, maisstivelse, sorbitol eller sukrose; smøremidler, for eksempel magnesiumstearat, polyetylglykol, silika eller talkum; disintegreringsmidler, for eksempel, potetstivelse, smaks- eller fargemidler, eller akseptable fuktemidler.

620

Orale flytende preparater er generelt i form av vannholdige eller oljeaktige løsninger, suspensjoner, emulsjoner, siruper eller eliksirer, preparater i henhold til oppfinnelsen kan inneholde konvensjonelle additiver som suspenderingsmidler, emulgeringsmidler, ikke-vannholdige midler, konserveringsmidler, fargestoffer og smaktilsetninger. Ikke-begrensede eksempler på tilsetningsstoffer for flytende

625

preparater inkluderer akasie, mandelolje, etylalkohol, fraksjonert kokosnøttolje, gelatin, glukosesirup, glycerin, hydrogenert matfett, lecitin, metylcellulose, metyl- eller propyl-parahydroksybenzoat, propylenglykol, sorbitol eller sorbinsyre.

[0065] For intravenøs (IV) bruk kan den farmasøytiske blandingen være oppløst eller suspendert i hvilken som helst av de vanlig brukte intravenøse væskene, og administreres ved infusjon. Intravenøs væsker omfatter, uten begrensning, fysiologisk saltvann eller Ringer's-løsning. Intravenøs administrering kan utføres ved hjelp av, men ikke begrenset til, sprøyte, minipumpe eller intravenøs linje.

630

[0066] Farmasøytiske sammensetninger ifølge denne oppfinnelsen for parenteral injeksjon omfatter farmasøytisk akseptable, vannholdige eller ikke-vannholdige oppløsninger, dispersjoner, suspensjoner eller emulsjoner samt sterile pulvere for rekonstitusjon i sterile injiserbare løsninger eller dispersjoner like før bruk. Eksempler på egnede vannholdige og ikke-vannholdige bærere, fortynningsmidler, løsemidler eller bærere omfatter vann, etanol, benzylalkohol, polyoler (som glyserol, propylenglykol og polyetylglykol), og egnede blandinger derav, vegetabiliske oljer (for eksempel maisolje eller olivenolje) og injiserbare organiske estere som etyloleat. Riktig fluiditet kan opprettholdes for eksempel ved bruk av beleggmaterialer som lecitin, ved opprettholdelse av den nødvendig

635

640

645 partikkelstørrelse i tilfelle dispersjoner og ved bruk av overflateaktive midler. Preparatene kan inneholde ulike buffere.

[0067] Disse preparatene kan også inneholde adjuvanter som konserveringsmidler, fuktemidler, emulgeringsmidler og dispergeringsmidler. De
650 kan også inneholde taggant-er eller andre anti-forfalskningsmidler, noe som er velkjent innen

bransjen. Forebygging av virkningen til mikroorganismer kan bli sikret ved å inkludere forskjellige antibakterielle og antifungale midler, for eksempel paraben,
655 klorbutanol og fenolsorbinsyre. Det kan også være ønskelig å inkludere isotoniske midler, som sukker og natriumklorid. Forlenget absorpsjon av den injiserbare farmasøytiske formen kan oppnås ved å inkludere midler som forsinker absorpsjon, for eksempel aluminummonostearat og gelatin.

660 **[0068]** Injiserbare depotformer kan lages ved å danne mikroinnkapslingsmatriser av medikamentet i biologisk nedbrytbare polymerer som polylaktidpolyglykolid. Avhengig av forholdet mellom medikament og polymer og oppførselen til den spesielle polymeren som anvendes, kan man kontrollere hastigheten av legemiddelfrigivelsen. Eksempler på andre biologisk nedbrytbare polymerer
665 omfatter poly(ortoestere) og poly(anhydrider). Depotinjiserbare formuleringer kan også fremstilles ved å omslutte medikamentet i liposomer eller mikroemulsjoner som er kompatible med kroppsvev.

[0069] De injiserbare formuleringene kan steriliseres, for eksempel, ved filtrering
670 gjennom et bakterie-tilbakeholdende filter, eller ved å innlemme steriliseringsmidler i form av sterile faste sammensetninger, som kan oppløses eller dispergeres i sterilt vann eller annet sterilt injiserbart medium like før bruk.

[0070] Faste doseringsformer for oral administrering inkluderer kapsler, tabletter,
675 piller, pulvere og granuler. Slike former kan omfatte former som oppløses eller går i oppløsning raskt i det orale miljøet. I slike faste doseringsformer kan den aktive forbindelsen bli blandet med minst en inert, farmasøytisk akseptabel eksipiens eller bærer. Egnede hjelpestoffer innbefatter for eksempel, (a) fyllstoffer eller ekstendere som stivelse, laktose, sukrose, glukose, mannitol og kiselsyre, (b)
680 bindemidler som cellulose og cellulosederivater (for eksempel hydroksypropylmetylcellulose, hydroksypropylcellulose og karboksymetylcellulose), alginater, gelatin, polyvinylpyrrolidon, sukrose og akasie, (c) fuktemidler som

glycerol, (d) disintegrerende midler som natriumstivelseglykolat, krysskarmellose, agar-agar, kalsiumkarbonat, potet- eller tapiokastivelse, alginsyre, visse silikater og
 685 natriumkarbonat, (e) løsningshemmende midler som parafin, (f) absorpsjonsakseleratorer som kvaternære ammoniumforbindelser, (g) fuktemidler, som cetylalkohol og glycerol-monostearat, fettsyreestere av sorbitan, poloksamerer og polyetylenglykoler, (h) absorbenter som kaolin og bentonittleire, (i) smøremidler som talkum, kalsiumstearat, magnesiumstearat, faste polyetylenglykoler,
 690 natriumlaurylsulfat og blandinger derav, og (j) glidemidler som talkum, og siliciumdioksyd. Andre egnede eksipienter innbefatter for eksempel natriumcitrat eller dikalsiumfosfat. Doseringsformene kan også omfatte buffermidler.

[0071] Faste doseringsformer, inkludert tabletter, drageer, kapsler, piller og
 695 granuler, kan fremstilles med belegg og skall som funksjonelle og estetiske enteriske belegg og andre belegg som er velkjente innen farmasøytiske formuleringsteknikker. De kan eventuelt inneholde opakitetsgivende midler og fargestoffer. De kan også være i en form i stand til kontrollert eller vedvarende frigjøring. Eksempler på innstøpingssammensetninger som kan brukes for slike
 700 formål omfatter polymere substanser og voks.

[0072] De farmasøytiske preparater kan leveres ved hjelp av leveringssystemer for kontrollert (f.eks. kapsler) eller vedvarende frigjøring (f.eks. biologisk nedbrytbare matriser). Eksempler på leveringssystemer med forsinket frigjøring av
 705 legemidler som er egnet for administrering av de farmasøytiske sammensetningene er beskrevet i US-patent nr. 4.452.775 (utstedt til Kent), 5,039,660 (utstedt til Leonard) og 3,854,480 (utstedt til Zaffaroni).

[0073] I noen tilfeller, for å forlenge effekten av stoffet, kan det være ønskelig å
 710 forsinke absorpsjonen av medikamentet etter subkutan eller intramuskulær injeksjon. Dette kan utføres ved bruk av en flytende suspensjon av krystallinsk eller amorft materiale med dårlig vannløselighet. Amorft materiale kan anvendes alene eller sammen med stabiliseringsmidler om nødvendig. Absorpsjonshastigheten til medikamentet avhenger da av dets oppløsningshastighet som igjen kan avhenge av
 715 krystallstørrelse og krystallinsk form.

[0074] Alternativt kan forsinket absorpsjon av en parenteralt administrert medikamentform oppnås ved å oppløse eller suspendere medikamentet i en oljebærer.

[0075] For intramuskulære preparater kan en steril formulering av forbindelsene i henhold til formel I, eller egnede løselige saltformer derav, for eksempel hydroklorid-salter, oppløses og administreres i et farmasøytisk fortynningsmiddel som for eksempel vann-for-injeksjon (WFI), fysiologisk saltvann eller 5 % glukose.

725 En egnet uoppløselig form av forbindelsen kan fremstilles og administreres som en suspensjon i en vannholdig base eller en farmasøytisk akseptabel oljebase, f.eks. en ester av en langkjedet fettsyre, som etyloleat.

[0076] En dose av en intravenøs, intramuskulær, eller parental formulering av forbindelsene ifølge formel I kan bli administrert som en bolus eller ved sakte infusjon. En bolus er en dose som administreres på mindre enn 30 minutter. I en utførelsesform blir en bolus administrert på mindre enn 15 eller mindre enn 10 minutter. I en annen utførelsesform blir en bolus administrert på mindre enn 5 minutter. I ytterligere en annen utførelsesform blir en bolus administrert på ett minutt eller mindre. En infusjon er en dose som blir administrert ved en hastighet på 30 minutter eller mer. I en utførelsesform er infusjonen på én time eller mer. I en annen utførelsesform er infusjonen i det vesentlige konstant.

[0077] For topisk bruk kan de farmasøytiske preparatene også bli preparert i egnede former for bruk på huden, eller slimhinnene i nese og hals, og kan ta form av kremer, salver, flytende spray eller inhaleringsmidler, pastiller eller halspensling. Slike topiske preparater kan videre inneholde kjemiske forbindelser som dimetylsulfoksyd (DMSO) for å lette overflategjennomtrengning for den aktive bestanddelen.

[0078] For påføring på øyne eller ører, kan det farmasøytiske preparatet foreligge i flytende eller halvflytende form formulert i hydrofobe eller hydrofile baser som salver, kremer, lotions, penslinger eller pulvere.

[0079] For rektal administrering kan de farmasøytiske preparatene bli administrert i form av suppositorier blandet med konvensjonelle bærere som kakaosmør, polyetylenglykol eller en suppositorievoks eller et annet glycerid som er fast ved romtemperatur, men flytende ved kroppstemperatur og derfor smelter i rektum eller vaginalhulen og frigjør den aktive forbindelsen.

[0080] Alternativt kan de farmasøytiske sammensetningene være i pulverform for rekonstituering i en egnet farmasøytisk akseptabel bærer på leveringstidspunktet. I en annen utførelsesform kan enhetsdose-formen av forbindelser i henhold til formel

I være en oppløsning av en eller flere forbindelser eller salter derav, i et egnet
760 fortynningsmiddel, i sterile, hermetisk forseglede ampuller eller sterile sprøyter.
Konsentrasjonen av forbindelsene i henholdt til formel I i enhetsdosene kan
varierte, f.eks. fra omtrent 1 prosent til omtrent 50 prosent, avhengig av
forbindelsen som anvendes og dens oppløselighet og dosen som er ønsket av legen.
Hvis preparatene inneholder doseringsenheter, kan hver doseenheter inneholde fra
765 1500 mg av det aktive materialet. For behandling av voksne mennesker, kan dosen
som anvendes variere fra 5 mg til 10 g per dag, avhengig av rute og
administreringsfrekvensen.

[0081] De farmasøytiske sammensetningene beskrevet her kan bli plassert i en
770 farmasøytisk akseptabel bærer, og blir levert til et mottakersubjekt (f.eks. et
menneske) i samsvar med kjente metoder for levering av legemidler. Generelt
benytter metoder for levering av farmasøytiske preparater in vivo bransje-
anerkjente protokoller for avgivelse av midlet, hvor den eneste betydelige
prosedyremodifikasjon er substitusjon av forbindelsene ifølge foreliggende
775 oppfinnelse for medikamenter i de bransje-anerkjente protokollene. Likeledes
benytter metoder for anvendelse av de krevde sammensetninger for behandling av
celler i kultur, for eksempel for å fjerne eller redusere nivået av
bakteriekontaminering av en cellekultur, bransje-anerkjente protokoller for
behandling av cellekulturer med antibakterielle midler hvor den eneste betydelige
780 prosedyremodifikasjonen er substitusjon av forbindelsene ifølge foreliggende
oppfinnelse for medikamentene i de bransje-anerkjente protokollene

[0082] I en utførelsesform gir oppfinnelsen en bruk eller metode for behandling av
en infeksjon hos et subjekt ved å administrere en terapeutisk effektiv mengde av
785 én eller flere forbindelser med formel I, eller sammensetninger derav. I én
utførelsesform omfatter metoden, eller bruken administrering til et subjekt som
trenger det av en farmasøytisk sammensetning omfattende minst en av
forbindelsene med formel I. I en utførelsesform kan den farmasøytiske blandingen
omfatte hvilken som helst av forbindelsene ifølge oppfinnelsen som eneste aktiv
790 forbindelse eller i kombinasjon med en annen forbindelse, sammensetning, eller
biologisk materiale.

[0083] Begrepene "behandling", "terapeutisk metode" og tilsvarende refererer til
både terapeutisk behandling og profylaktiske/preventive tiltak. De som trenger
795 behandling kan omfatte individer som allerede har en bestemt medisinsk sykdom,
så vel som de med risiko for sykdommen (dvs. de som sannsynligvis vil få lidelsen

etter hvert). En terapeutisk metode resulterer i forebygging eller lindring av symptomene eller et annet ønsket biologisk resultat og kan evalueres med forbedrede kliniske tegn, forsinket inntreden av sykdom, reduserte/forhøyede nivåer av lymfocytter og/eller antistoffer osv.

[0084] Eksempler på prosedyrer for levering av et antibakterielt middel er beskrevet i US-patenter nr. 6.468.967, 6.852,689 og 5.041.567, utstedt til Rogers og i PCT-patentsøknad nummer EP94/02552 (publikasjon nr. WO 95/05384). I en utførelsesform, administreres én eller flere forbindelser med formel I, eller farmasøytiske blandinger derav, oralt, rektalt eller ved injeksjon (intravenøs, intramuskulær eller subkutan). I en annen utførelsesform, administreres én eller flere forbindelser med formel I, eller farmasøytiske blandinger derav, oralt, rektalt eller ved injeksjon (intravenøs, intramuskulær eller subkutan) for å behandle en infeksjon forårsaket av patogenet *C. difficile*. I en annen utførelsesform, administreres én eller flere forbindelser med formel I, eller farmasøytiske blandinger derav, oralt for å behandle en infeksjon forårsaket av patogenet *C. difficile*. Som anvendt her, refererer begrepene "terapeutisk effektiv dose" og "terapeutisk effektiv mengde" til en mengde av en forbindelse som hindrer oppstarten, lindrer symptomene, stopper progresjonen av en bakteriell infeksjon, eller resulterer i et annet ønsket biologisk utfall som, f.eks. forbedrede kliniske tegn eller reduserte/forhøyede nivåer av lymfocytter og/eller antistoffer. Betegnelsen "behandling" er definert som å administrere, til et subjekt, en terapeutisk effektiv mengde av én eller flere forbindelser både for å forhindre forekomst av en infeksjon, og for å kontrollere eller eliminere en infeksjon. Begrepet "subjekt," slik det anvendes her, refererer til et pattedyr, en plante, et laverestående dyr eller en cellekultur. I en utførelsesform er et subjekt et menneske eller en annen dyre-pasient med behov for antibakteriell behandling.

[0085] Bruken av den foreliggende oppfinnelse omfatter administrering av én eller flere forbindelser med formel I, eller farmasøytiske blandinger derav, til et subjekt med behov for dette i en mengde som er effektiv i å redusere eller eliminere den bakterielle infeksjonen. Forbindelsen kan administreres oralt, parenteralt, ved inhalering, topisk, rektalt, nasalt, buccalt, vaginalt eller via et implantert reservoar, en ekstern pumpe eller et kateter. Forbindelsen kan fremstilles for oftalmiske eller aerosoliserte anvendelser. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan administreres som en aerosol for behandling av lungebetennelse eller andre lungebaserte infeksjoner. I en utførelsesform er aerosol-leveringsmidlet en vannfri eller tørr pulverinhalator. En eller flere forbindelser med formel I, eller

835 farmasøytiske preparater derav kan også bli direkte injisert, eller administrert til en abscess, ventrikkel eller ledd. Parenteral administrering inkluderer subkutan, intravenøs, intramuskulær, intra-artikulær, intra-synovial, cisternal, intratekal, intrahepatisk, intralesional og intrakranial injeksjon eller infusjon. I en utførelsesform blir én eller flere forbindelser med formel I administrert intravenøst, 840 subkuttant eller oralt. I en utførelsesform for administrering av én eller flere forbindelser med formel I til en cellekultur, kan den ene eller de flere forbindelsene bli administrert i et næringsmedium.

[0086] I en utførelsesform, kan én eller flere forbindelser i henhold til formel I 845 anvendes til å behandle et subjekt som har en bakteriell infeksjon, hvor infeksjonen er forårsaket eller forverret av enhver type bakterier, som gram-positive bakterier. I en utførelsesform, administreres en eller flere forbindelser i henhold til formel I, eller farmasøytiske blandinger derav, til en pasient i henhold til metodene ifølge denne oppfinnelsen. I en annen utførelsesform kan den bakterielle infeksjonen 850 være forårsaket eller forverret av gram-positive bakterier. Disse gram-positive bakteriene innbefatter, men er ikke begrenset til, methicillin-følsomme og methicillin-resistente stafylokokker (inklusive *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *S. hemo-lyticus*, *S. hominis*, *S. saprophyticus* og koagulase-negative stafylokokker), glykopeptid mellomledd-følsomme *S. aureus* (GISA), vancomycin-resistent *Staphylococcus aureus* (VRSA), penicillin-følsomme og penicillin-resistente streptokokker (inklusive *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. avium*, *S. bovis*, *S. lactis*, *S. sangius* og streptokokker gruppe C, streptokokker Gruppe G og viridans streptokokker), enterokokker (inkludert vancomycin-følsomme og vancomycin-resistente stammer som *Enterococcus faecalis* og *E. faecium*), *Clostridium difficile*, *C. clostri- diiforme*, *C. innocuum*, *C. perfringens*, *C. ramosum*, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium jeikeium*, *Bifidobacterium spp.*, *Eubakteriumarter aerofaciens*, *E. lentum*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *Lactococcus spp.*, *Leucon-ostoc spp.*, *Pediococcus*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *P. asaccarolyticus*, *P. magnus*, *P. micros*, *P. prevotii*, *P. productus*, *Propionibacterium acnes*, *Actinomyces spp.*, *Moraxella spp.* 860 (Inklusive *M. catarrhalis*).

[0087] I en utførelsesform er forbindelsene til formel I like aktive eller mer aktive enn daptomycin. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen inkluderer 48, 49 og 50. Også 870 beskrevet heri er forbindelsene 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 42, 43, 51, 52, 53, 54, 55, 57, 58, 61, 62, 63, 64 og 69.

875 **[0088]** I en utførelsesform er forbindelsene til formel I uforventet mer aktive mot bakterier enn daptomycin. Forbindelser som er mer effektive enn daptomycin er, for eksempel, forbindelsene 49 og 50 i henhold til oppfinnelsen. Også beskrevet her er forbindelsene 3, 5, 6, 7, 10, 11, 14, 17, 19, 20, 23, 25, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 43, 51, 52, 53, 54, 58, 61, 62, 63, 64 og 69.

880 **[0089]** I en utførelsesform kan den bakterielle infeksjon være forårsaket eller forverret av *Clostridium difficile*. Forbindelser som er nyttige mot *Clostridium difficile*-bakterier er, for eksempel, forbindelsene 48, 49 og 50 i henhold til oppfinnelsen. Også beskrevet her er forbindelsene 10, 11, 14, 16, 17, 18, 19, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 33, 34, 36, 37, 38, 42, 43, 51, 52, 53, 61, 62, 63, 64 og 69.

885 **[0090]** Forbindelser som er spesielt nyttige mot *Clostridium difficile* er, for eksempel, forbindelsene 49 og 50 i henhold til oppfinnelsen. Også beskrevet her er forbindelsene 16, 18, 19, 22, 23, 28, 33, 34, 36, 42, 43 og 51.

890 **[0091]** I en annen utførelsesform er forbindelsene av formel I uventet aktive mot bakterier som er resistente mot daptomycin, inkludert daptomycin-resistente *Staph. aureus* (DRSA), daptomycin-resistente *E. faecium* (DREfm) og daptomycin-resistente *E. faecalis* (DREfs). Forbindelser ifølge oppfinnelsen som er nyttige mot daptomycin-resistente stammer av bakterier er, for eksempel, forbindelsene 48, 49
895 og 50. Også beskrevet heri er forbindelsene 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 41, 42, 43, 51, 52, 53, 54, 55, 57, 58, 61, 62, 63, 64 og 69.

900 **[0092]** I en utførelsesform er forbindelser med formel I aktive mot mutante stammer av *Clostridium difficile*, for eksempel, Nucleosome Assembly Protein 1 (NAP-1). Forbindelser av denne utførelsesformen inkluderer, for eksempel, forbindelse 49.

905 **[0093]** Forbindelser av formel I som er uventet mer aktive enn daptomycin, er nyttige mot *Clostridium difficile*, og som er uventet aktive mot bakterier som er resistente mot daptomycin, er forbindelsene 33 og 49. I tillegg viste forbindelsene 33 og 49 gode resultater, både *in vitro* og *in vivo*.

910 **[0094]** En forbindelse med formel I som er uventet mer aktive enn daptomycin, er nyttig mot *Clostridium difficile*, og er uventet aktive mot bakterier som er resistente

mot daptomycin, og som er nyttig mot NAP1, er forbindelsen 49. I tillegg viste forbindelsen 49 gode resultater, både *in vitro* og *in vivo*.

[0095] I en annen utførelsesform er den antibakterielle aktivitet av forbindelsene med formel I mot klassisk "resistente" stammer, sammenlignbar med den mot klassisk "følsomme" stammer i *in vitro* eksperimenter. I en utførelsesform blir én eller flere forbindelser med formel I, eller farmasøytiske blandinger derav, administrert i henhold til fremgangsmåtene ifølge foreliggende oppfinnelse til en pasient som oppviser en bakteriell infeksjon som er resistent mot andre forbindelser, inkludert vancomycin eller daptomycin. I tillegg, i motsetning glykopeptidantibiotika, oppviser lipopeptid-forbindelser hurtig, konsentrasjonsavhengig baktericid aktivitet overfor gram-positive organismer. Således, i en utførelsesform, blir én eller flere forbindelser med formel I, eller farmasøytiske blandinger derav, administrert i henhold til fremgangsmåtene ifølge foreliggende oppfinnelse til en pasient som har behov for hurtigvirkende antibiotikabehandling.

[0096] Bruken av foreliggende oppfinnelse kan anvendes for en hvilken som helst bakteriell infeksjon av ethvert organ eller vev i kroppen. I den ene, er den bakterielle infeksjonen forårsaket av gram-positive bakterier. Disse organer eller vev inkluderer, uten begrensning, skjelettmuskulatur, hud, blod, nyrer, hjerte, lunger og bein. Bruken av oppfinnelsen kan anvendes for å behandle, uten begrensning, hud- og bløtvevsinfeksjoner, bakterieemi og urinveisinfeksjoner. Bruken av den foreliggende oppfinnelse kan anvendes til behandling av smittsomme luftveisinfeksjoner, inkludert, uten begrensning, otitis media, sinusitt, kronisk bronkitt og lungebetennelse, inkludert lungebetennelse forårsaket av medikamentresistent *S. pneumoniae* eller *H. influenzae*. Bruken av den foreliggende oppfinnelse også kan anvendes for å behandle blandingsinfeksjoner som omfatter forskjellige typer av gram-positive bakterier, og som omfatter både gram-positive og gram-negative bakterier. Disse typer infeksjoner Inkluder intro-abdominale infeksjoner og fødselsrelaterte/gynekologiske infeksjoner. Bruken av den foreliggende oppfinnelse kan også anvendes til å behandle en infeksjon, inkludert, men ikke begrenset til, endokarditt, nefritt, septisk artritt, intraabdominal sepsis, ben- og leddinfeksjoner og osteomyelitt. Anvendelse eller metoden i henhold til oppfinnelsen kan også anvendes til behandling av *Clostridium difficile*-assosiert sykdom (CDAD). I en utførelsesform kan bruken eller metoden ifølge oppfinnelsen anvendes til behandling av CDAD som skrives seg fra eller forverres av NAP-1, I en utførelsesform, kan bruk av oppfinnelsen anvendes til behandling av *C.*

950 *difficile*-assosiert kolitt og *C. difficile*-assosiert diaré. I en utførelsesform kan hvilken som helst av de ovenfor beskrevne sykdommer behandles ved hjelp av lipopeptid-forbindelser i henhold til denne oppfinnelsen, eller farmasøytiske blandinger derav.

955 **[0097]** Anvendelse eller metoden ifølge foreliggende oppfinnelse kan også praktiseres ved samtidig administrering av ett eller flere andre antimikrobielle midler, som antibakterielle midler (antibiotika) eller antifungale midler. I et aspekt, kan bruken eller metoden bli praktisert ved å administrere én eller flere forbindelser med formel I. I en annen utførelsesform, kan bruken eller metoden bli praktisert ved å administrere én eller flere forbindelser med formel I med en annen lipopeptid-forbindelse, som daptomycin.

960 **[0098]** Antibakterielle midler og klasser derav som kan ko-administreres sammen med en eller flere forbindelser med formel I inkluderer, uten begrensning, penicilliner, karbapenemer, cefalosporiner, aminoglykosider, bacitracin, gramicidin, mupirocin, kloramfenikol, tiamfeni, fusidate natrium, linkomycin, klindamycin, 965 makrolider, novobiocin, polymyxin, rifamyciner, spectinomycin, tetracykliner, vancomycin, teikoplanin, streptograminer, anti-folatmidler, trimetoprim pyrimetamin, syntetiske antibakterielle nitroimidazoler, kinoloner, fluorokinoloner, isoniazid, etambutol, pyrazinamid, para-aminosalisylsyre (PAS), cycloserine, capreomycin, ethionamide, prothionamide, thiacetazone, viomycin, everninomicin, 970 glycopeptide, glycylicycline, ketolidene, oksazolidinoner, imipenen, amikacin, netilmicin, fosfomycin, gentamicin, ceftriaxone, Ziracin (56-deacetyl-57-demetyl-45-O-de (2-metyl-1-oksopropyl)-12-O-(2, 3, 6-trideoksy-3-C-metyl-4-O-metyl-3-nitro-alfa-L-arabino-hexopyranosyl) flambamycin), LY333328 (oritavancin), Linezolid (N-[[[(5S)-3-[3-fluor-4-(4-morfolinyl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl)metyl]acetamid]), Synercid (dalfopristin-quinupristin), Aztreonam (2-[[[(Z)-[1-(2-amino-4-tiazolyl)-2-[[[(2S, 3S)-2-metyl-4-okso-1-sulfo-3-azetidiny]amino]-2-oksoetyliden]amino]oksy]-2-metyl-propansyre), Metronidazol (2-metyl-5-nitro-1H-imidazol-1-etanol), Epiroprim (5-[[[3, 5-dietoksy-4-(1H-pyrrol-1-yl)fenyl)metyl]-2, 4-pyrimidinediamin), OCA-983 (1-[[[(2S)-2-amino-3-metyl-1-oksobutyl]amino]-2, 5-anhydro-3-S-[(4R, 5S, 6S)-2-karboksy-6-[(1R)-1-hydroksyetyl]-4-metyl-7-okso-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-3-yl]-1, 4-dideoksy-3-tio-D-treo-pentitol), GV-143253 (trinem), Sanfetrinem ((1S, 5S, 8aS, 8BR)-1, 2, 5, 6, 7, 8, 8a, 8b-oktahydro-1- [(1R)-1-hydroksyetyl]-5-metoksy-2-okso-azeto[2, 1-a]isoindol-4-karboksylysyre), CS-834 ((4R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-hydroksyetyl]-4-metyl-7-okso-3-[[[(3R)-5-okso-3-pyrrolidiny]tio]-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboksylysyre-(2, 2-dimetyl-1-oksopropoksy)metylester), Biapenem (6-[[[(4R, 5S,

- 6S)-2-karboksy-6-[(1R)-1-hydroksyetyl]-4-metyl-7-okso-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-3-yl]tio]-6, 7-dihydro-5H-pyrazolo[1, 2-a][1, 2, 4]triazol-4-iuminnersalt), KA 159 (stipiamide), Dynemicin A((1S, 4R, 4aR, 14aS, 14S, 18Z)-1, 4, 7, 12, 13, 14-heksahydro-6, 8, 11-trihydroksy-3-metoksy-1-metyl-7, 12-diokso-4a, 14a-epoksy-4, 14[3]heksen[1, 5]diynonafto [2, 3-c]fenantridin-2-karboksylysyre), DX8739 ((4R, 5S, 6S)-3-[(3S, 5S)-5-[4-[(2S)-5-amino-2-hydroksy-1-okso-1-piperaziny]karbonyl]-3-pyrrolidiny]tio]-6-[(1R)-1-hydroksyetyl]-4-metyl-7-okso-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboksylysyre), DU-6681 ((4R, 5S, 6S)-3-[(6S)-6, 7-dihydro-5H-pyrrolo[1, 2-a]imidazol-6-yl]tio]-6-[(1R)-1-hydroksyetyl]-4-metyl-7-okso-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboksylysyre), Cefluprenam ((2E)-N-(2-amino-2-oksoetyl)-3-[(6R, 7R)-7-[(2Z)-(5-amino-1, 2, 4-tiadiazol-3-yl[(fluormetoksy)imino]acetyl]amino]-2-karboksy-8-okso-5-tia-1-azabisyklo[4,2,0]okt-2-en-3-yl]-N-etyl-N-metyl-2-propen-1-aminiuminnersalt), ER-35786 ((4R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-hydroksyetyl]-3-[(3S, 5S)-5-[(R)-hydroksy-(3R)-3-pyrrolidinylmetyl]-3-pyrrolidinyl]tio]-4-metyl-7-okso-1-azabisyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboksylysyre-monohydroklorid), Cefoselis ((6R, 7R)-7-[(2Z)-(2-amino-4-tiazolyl)(metoksy-imino)acetyl]amino]-3-[2, 3-dihydro-2-(2-hydroksyetyl)-3-imino-1H-pyrazol-1-yl]metyl]-8-okso-5-tia-1-azabisyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboksylysyre), Sanfetrinem celexetil ((1S, 5S, 8aS, 8BR)-1, 2, 5, 6, 7, 8, 8a, 8b-oktahydro-1-[(1R)-1-hydroksyetyl]-5-metoksy-2-okso-azeto[2, 1-a]isoindol-4-karboksylysyre-1-[(sykloheksyloksy)karbonyl]oksy]etyl-ester), Cefpirome (1-[(6R, 7R)-7-[(2Z)-(2-amino-4-tiazolyl)(metoksyimino)acetyl]amino]-2-karboksy-8-okso-5-tia-1-azabisyklo[4,2,0]okt-2-en-3-yl]metyl]-6, 7-dihydro-5H-syklopenta[b]pyridinium-innersalt), HMR-3647 (3-de[(2, 6-dideoxy-3-C-metyl-3-O-metyl-alfa-L-ribo-heksopyranosyl]oksy]-11, 12-dideoksy-6-O-metyl-3-okso-12, 11-[oksykarbonyl[[4-[4-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-1-yl]butyl]imino]]-erytromycin), RU-59863 (C-7 katekol substituent cephalosporin), KP 736 ((6R, 7R)-7-[(2Z)-(2-amino-4-tiazolyl)][(1, 4-dihydro-1, 5-dihydroksy-4-okso-2-pyridinyl)metoksy]imino]acetyl]amino]-8-okso-3-[(1, 2, 3-tiadiazol-5-yltio)methyl]-5-tia-1-azabisyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboksylysyre-dinatriumsalt), Rifalazil (1', 4-didehydro-1-deoksy-1', 4-dihydro-3'-hydroksy-5'-[4-(2-metylpropyl)-1-piperazinyl]-1-okso-rifamycin VIII), MEN 10700 ((5R, 6S)-3-[(2-amino-2-oksoetyl)metyl]amino]-6-[(1R)-1-hydroksyetyl]-7-okso-4-tia-1-azabisyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboksylysyre), Lenapenem ((4R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-hydroksyetyl]-3-[(3S, 5S)-5-[(1R)-1-hydroksy-3-(metylamino)propyl]-3-pyrrolidinyl]tio]-4-metyl-7-okso-1-azabisyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboksylysyre), BO 2502A ((4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 3S, 4S)-[2, 3'-bipyrrolidin]-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroksyetyl]-4-metyl-7-okso-1-azabisyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboksylysyre),

- 1025 1530 NE-(3'-sialyllacto-N-neotetraose), K130(5-[[4-[3-[[4-[(4-aminofenyl)sulfonyl]fenyl]amino]propoksy]-3, 5-dimetoksyfenyl]metyl]-2, 4-pyrimidinediamine) PD 138 312 ((R)-7-[3-(1-amino-1-metyletyl)-1-pyrrolidiny]-1-syklopropo6-fluor-1, 4-dihydro-4-okso-1, 8-naftyridin-3-karboksylysyre), PD 140248 (7-[(3R)-3-[(1S)-1-amino-etyl]-1-pyrrolidiny]-1-(2, 4-difluorfenyl)-6-fluor-1, 4-dihydro-4-okso-1, 8-naftyridin-3-karboksylysyre), CP 111905 (5-deoksy-5-[(2E)-3-[3-hydroksy-4-(2-propenyloksy)fenyl]-2-metyl-1-okso-2-propenyl]amino]-1, 2-O-metylen-D-neo-inositol), Sulopenem ((5R, 6S)-6-[(1R)-1-hydroksyetyl]-7-okso-3-[[[(1R, 3S)-tetrahydro-1-oksid-3-tienyl]tio]-4-tia-1-azabisyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboksylysyre), ritipenam acoxyl ((5R, 6R)-3-[[aminokarbonyl]oksy]metyl]-6-1035 [(1R)-1-hydroksyetyl]-7-okso-4-tia-1-azabisyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboksylysyre-(acetyloksy)metyl-ester), RO-65-5788 ((6R, 7R) -7-[[[(2Z)-(5-amino-1, 2, 4-tiadiazol-3-yl)(hydroksy-imino)acetyl]amino]-3-[(E)-[(3'R)-1'-[(5-metyl-2-okso-1, 3-dioksol-4-yl)metoksy]karbonyl]-2-okso-[1, 3'-bipyrrolidin]-3-yliden]metyl]-8-okso-5-tia-1-azabisyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboksylysyre-1040 mononatriumsalt), SCH-40832 (N-[[48-[1-[[2, 6-dideoksy-3-O-(2, 6-dideoksy-D-arabino-hexopyranosyl)-D-arabino-hexopyranosyl]oksy]etyl-15-etyliden-1, 3a, 4, 5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 19, 20, 21, 22, 28, 29, 41, 42-oktadekahydro-41-hydroksy-12, 45-bis(1-hydroksyetyl)-1-(hydroksymetyl)-22-(1-hydroksy-1-metylpropyl)-36-metyl-51, 54, 57-tris(metylen)-3-(metyltio)-10, 13, 20, 27, 38, 49, 52, 55, 58-1045 nonaokso-18H, 27H-5a, 29-(iminoetaniminoetaniminoetaniminoetanimino[7, 2]quinolinometanoksymetano)-9, 6: 19, 16: 26, 23: 33, 30-tetranitrilo-16H, 33aH-imidazo [1', 5': 1, 6]pyrido[3, 2-m][1, 11, 17, 24, 4, 7, 20, 27]tetratiatetraazacyklotriakontin-1-yl]karbonyl]-2, 3-didehydroalanyl-2, 3-didehydro-alanin-metylersterstereoisomer), micacocidin A ((OC-6-26-A)-[(4S)-2-[(2S)-2-[(2R, 4R)-2-1050 [(4R)-4, 5-dihydro-2-[2-(hydroksy-.kappa.O)-6-pentylfenyl]-4-tiazolyl-.kappa.N3]-3-metyl-4-tiazolidiny]-.kappa.N3]-2-(hydroksy-.kappa.O)-1, 1-dimetyletyl]-4, 5-dihydro-4-metyl-4-tiazolekarboksylato(2-)-.kappa.N3, .kappa.O4]-sink), SR-15 402 ((1S, 5S, 8aS, 8BR)-1, 2, 5, 6, 7, 8, 8a, 8b-oktahydro-1-[(1R)1-hydroksyetyl]-2-okso-5-[(3S)-3-pyrrolidinytio]-azeto[2, 1-a]isoindol-4-karboksylysyre), TOC 39 (1-1055 (2-amino-2-oksoetyl)-4-[[[(1E)-2-[(6R, 7R)-7-[(2Z)-(2-amino-4-tiazolyl)(hydroksyimino)acetyl]amino]-2-karboksy-8-okso-5-tia-1-azabisyklo[4,2,0]okt-2-en-3-yl]etenyl]tio]-pyridinium-innersalt), carumonam ([[(Z)-[2-[(2S, 3S)-2-[[aminokarbonyl]oksy]metyl]-4-okso-1-sulfo-3-azetidiny]amino]-1-(2-amino-4-tiazolyl)-2-oksoetyliden]amino]oksy]-eddiksyre), 1060 Cefozopran (1-[[[(6R, 7R)-7-[(2Z)-(5-amino-1, 2, 4-tiadiazol-3-yl)(metoksyimino)acetyl]amino]-2-karboksy-8-okso-5-tia-1-azabisyklo[4.2.0]okt-2-en-3-yl]metyl]-imidazo[1, 2-b]pyridazinium-innersalt), Cefetamet pivoksil ((6R, 7R)-7-

1065 [[(2Z)-(2-amino-4-tiazolyl)(metoksy-imino)acetyl]amino]-3-metyl-8-okso-5-tia-1-azabisyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboksytsyre-(2-, 2-dimetyl-1-oksopropoksy)metylester), og T-3811 (des-F(6)-kinolon).

1070 **[0099]** Soppdrepende midler som kan gis sammen med en eller flere forbindelser ifølge oppfinnelsen omfatter, uten begrensning, caspofungen, vorikonazol, sertakonazol, IB-367, FK-463, LY-303366, SCH-56592, sitafloxacin, DB - 289 polyener, som amfotericin, nystatin, primaricin; azoler som flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, og allylaminer, som naftifin og terbinafin, og anti-metabolitter som flucytosin. Andre soppdrepende midler inkluderer uten begrensning, som beskrevet i Fostel, et al, 2000, Drug Discovery Today 5: 25-32. Fostel et al. discloses antifungal compounds including corynecandin, Mer-WF3010, fusacandins, 1075 artrichitin/LL 15G256, sordarins, cispentacin, azoxyba- cillin, aureobasidin and khafrefungin

1080 **[0100]** Faktiske doseringsnivåer av aktive ingredienser i de farmasøytiske sammensetningene ifølge en eller flere av forbindelsene i henhold til formel I kan varieres, slik at det oppnås en terapeutisk effektiv mengde av de(n) aktive forbindelsen(e), for å oppnå ønsket terapeutiske respons for en spesiell pasient, preparater og administreringsmåte. Den effektive mengden kan bli bestemt som beskrevet her. Det valgte doseringsnivået vil avhenge av aktiviteten av den spesielle forbindelsen, administreringsveien, alvorlighetsgraden av tilstanden som 1085 behandles og tilstanden og tidligere medisinsk historie til pasienten som behandles. Imidlertid ligger det innenfor bransjens fagkunnskap å starte doser av forbindelsen ved nivåer lavere enn nødvendig for å oppnå den ønskede terapeutiske effekt, og å gradvis øke doseringen inntil den ønskede effekt er oppnådd. I en utførelsesform kan dataene oppnådd fra analysene brukes i formulering av en rekke doseringer for 1090 bruk på mennesker.

1095 **[0101]** Bruken omfatter administrering til subjektet av en effektiv dose av en eller flere forbindelser av formel I. En effektiv dose er generelt mellom 125 mg/dag og 1000 mg/dag. I en utførelsesform, er en effektiv dose fra ca. 0,1 til ca. 100 mg/kg av en eller flere forbindelser med Formel I eller farmasøytisk akseptable salter derav. I en utførelsesform, er dosen fra ca. 0,1 til ca. 50 mg/kg av en eller flere forbindelser med Formel I eller farmasøytisk akseptable salter derav. I en annen utførelsesform, er dosen fra ca. 1 til ca. 25 mg/kg av en eller flere forbindelser med Formel I eller farmasøytisk akseptable salter derav. I en annen utførelsesform, er 1100 dosen fra ca. 1 til ca. 12 mg/kg av en eller flere forbindelser av formel I. I en annen

utførelse er dosen ca. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12 mg/kg av en eller flere forbindelser av Formel I. En effektiv dose for cellekultur er vanligvis på mellom ca. 0,1 og ca. 1000 µg/mL. I en utførelsesform er den effektive dosen for cellekultur på mellom ca. 0,1 og ca. 200 µg/mL.

1105

[0102] Generelt vil dosenivåer på ca. 0,1 µg/kg til ca. 50 mg/kg, som et nivå som varierer fra ca. 5 til ca. 20 mg aktiv forbindelse per kilogram kroppsvekt per dag, kunne administreres topisk, oralt eller intravenøst til et pattedyr. Andre doseringsnivåer varierer fra omtrent 1 µg/kg til omtrent 20 mg/kg, fra omkring 1 µg/kg til omtrent 10 mg/kg, fra omkring 1 µg/kg til omtrent 1 mg/kg, fra 10 µg/kg til 1 mg/kg, fra omtrent 10 µg/kg til omtrent 100 mg/kg, fra omtrent 100 µg til omtrent 1 mg/kg, og fra omtrent 500 µg/kg til omtrent 5 mg/kg per dag. Om ønskelig kan den effektive daglige doseringen deles i flere doser for administrering, f.eks. to, tre eller fire separate doser per dag. I en utførelsesform kan den farmasøytiske sammensetningen administreres en gang per dag.

1110

1115

[0103] Én eller flere forbindelser med formel I kan også administreres i kosten eller maten til en pasient eller et dyr. Hvis administrert som en del av det totale matinntaket, kan mengden av forbindelsen anvendt være mindre enn 1 % etter vekt av maten, for eksempel ikke mer enn 0,5 % etter vekt. Dietten for dyr kan være normale matvarer som forbindelsen kan tilsettes, eller den kan tilsettes til en forblending.

1120

[0104] Én eller flere forbindelser med formel I kan administreres som en enkelt daglig dose eller i flere doser per dag. I en utførelsesform, blir én eller flere forbindelser med formel I administrert som en enkelt dose per dag. I en annen utførelsesform, blir én eller flere forbindelser med formel I administrert som to like doser per dag. I en annen utførelsesform, blir forbindelsene med formel I administrert som tre like doser per dag. Behandlingsregimet kan kreve administrering over lengre tid, f.eks. for flere dager eller for fra to til fire uker. Mengden per administrert dose eller den totale mengden administrert vil avhenge av slike faktorer som infeksjonens type og alvorlighet, alder og generelle helsetilstand til pasienten, pasientens toleransen til forbindelsen, og mikroorganismen eller mikroorganismene som er involvert i infeksjonen. Behandlingsregimet for en type infeksjon kan være svært forskjellig fra behandlingsregimet for en annen infeksjon. For eksempel kan en type infeksjon kreve administrering via intravenøs administrering en gang daglig, mens en annen infeksjon kan kreve et behandlingsregime med mange doseringer oralt. En metode

1125

1130

1135

for administrering av daptomycin, et annet medlem av klassen med lipopeptid-
 1140 forbindelser, til en pasient, er beskrevet i US-patenter nr. 6.468.967 og 6.852.689.

[0105] Én eller flere forbindelser med formel I kan administreres i henhold til
 denne metoden frem til den bakterielle infeksjonen er utryddet eller redusert. I en
 utførelsesform, blir én eller flere forbindelser med formel I administrert i en
 1145 tidsperiode fra 3 dager til 6 måneder. I en annen utførelsesform, blir én eller flere
 forbindelser med formel I administrert i 7 til 56 dager. I en annen utførelsesform,
 blir én eller flere forbindelser med formel I administrert i 7 til 28 dager. I en
 ytterligere utførelsesform, blir én eller flere forbindelser med formel I administrert i
 7 til 14 dager. Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan administreres i en
 1150 lengre eller kortere tidsperiode hvis det er ønskelig.

[0106] De utførelsesformene som er beskrevet her, gir forbindelser med formel I
 som er nye og aktive mot gram-positive bakterier. Andre utførelsesformer som er
 beskrevet her gir nye forbindelser med formel I som viser økt aktivitet mot
 1155 *Clostridium difficile*. Ytterligere utførelsesformer som er beskrevet her gir nye
 forbindelser med formel I som viser uventet aktivitet mot bakterier som er
 resistente mot daptomycin.

[0107] For at denne oppfinnelsen kan bli mer fullstendig forstått, framsettes de
 1160 følgende eksemplene.

[0108] I eksemplene nedenfor har de følgende forkortelsene følgende betydning
 med mindre annet er angitt. Forkortelser som ikke er definert nedenfor har sin
 allment akseptert betydning.

1165

BOC = *tert-butoksykarbonyl*

CFU = kolonidannende enheter

DCM = diklormetan

IPA = isopropanol

DIPEA = diisopropyletylamin

DMF = dimetylformamid

DMSO = dimetylsulfoksyd

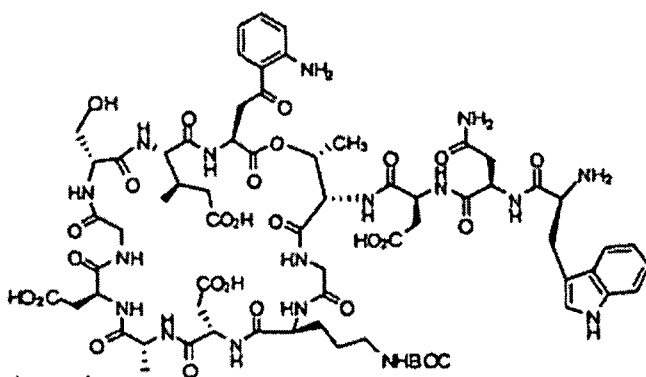
EtOAc = etylacetat

HOBT = 1-hydroksybenzotrizol

HCl = saltsyre

HPLC = væsekromatografi med høy ytelse

- MIC = minimum hemmende konsentrasjon
 MS = massespektrometri
 THF = tetrahydrofuran
 TFA = trifluoreddiksyre
 TLC = tynnsjiktskromatografi
 TTF = tangentialstrømningsfiltrering
 WFI = vann for injeksjon, som renses ved destillasjon eller omvendt osmose



Deacylert BOC-beskyttet daptomycin

- 1170 **[0109]** Alle temperaturer er rapportert i de følgende eksemplene er i grader Celsius (°C) dersom ikke annet er angitt. Også, hvis ikke annet er angitt, ble reagenser, utgangsmaterialer og løsemidler som er kjøpt fra kommersielle leverandører (som Aldrich, Fluke, Sigma og lignende), og ble anvendt uten ytterligere rensing. Deacylert BOC-beskyttet daptomycin ble fremstilt basert på
 1175 metoden som er beskrevet i US-patent nr. 6,911,525B2.

[0110] Sluttproduktet ble vanligvis renses ved omvendt fase HPLC ved anvendelse av en C8 kolonne.

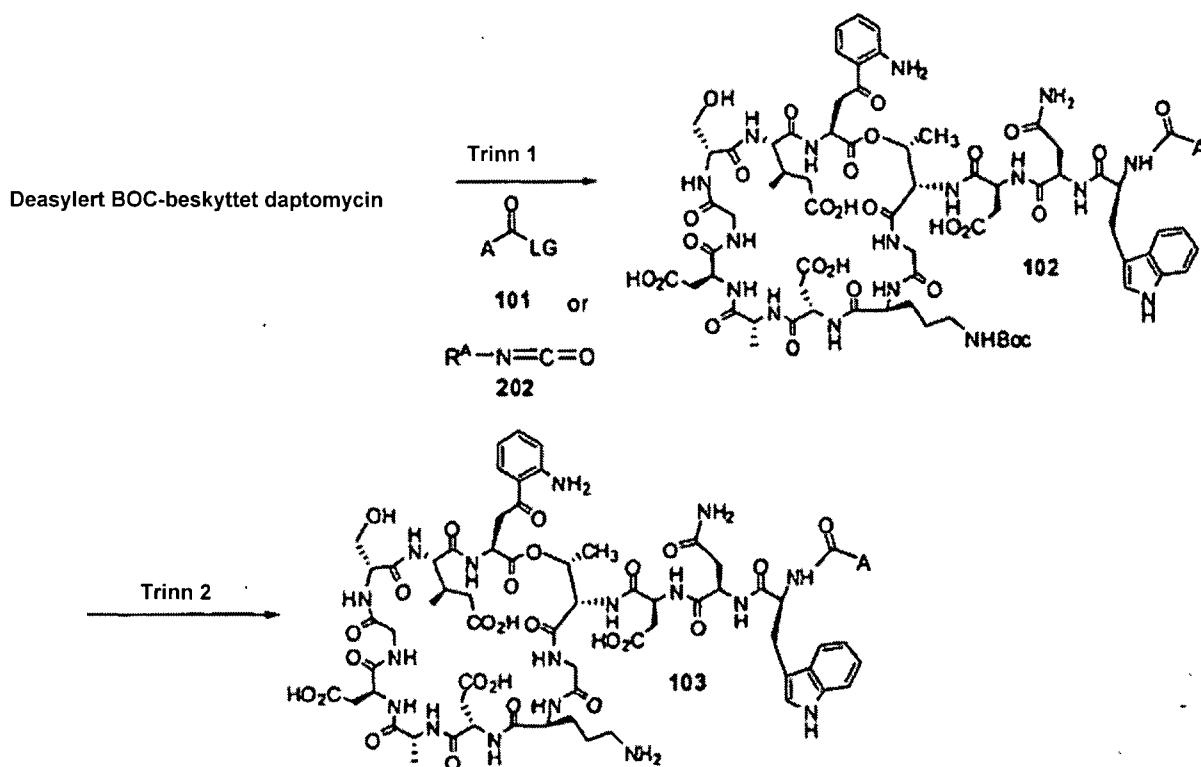
- 1180 **[0111]** Analytisk HPLC-betingelser for å overvåke reaksjonene var som følger: Waters Alliance HPLC-system med SunFire™ C8 (5 µm, 4,6x150 mm) kolonne ved anvendelse av en stigende gradient (f.eks. 10 til 90 % B i A på 20 min, A = 0,01 % TFA i vann, B = 0,01 % TFA i acetonitril).
- 1185 **[0112]** Analytisk HPLC-betingelser for renhetstester var som følger: Waters Alliance HPLC-system med SunFire™ C8 (5 µm, 4,6x150 mm) kolonne ved

anvendelse av en stigende gradient (f.eks. 30 til 50 % B i A på 20 min, A = 0,01 % TFA i vann, B = 0,01 % TFA i acetonitril).

- 1190 **[0113]** Preparative HPLC-betingelser: Varian Prep HPLC-system med SunFire™ prep C8 OBDTM (10 µm, 19x250 mm) kolonne ved anvendelse av en stigende gradient (f.eks. 25 til 45 % B i A på 20 min, A = 0,01 % TFA i vann, B = 0,01 % TFA i acetonitril).
- 1195 **[0114]** Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan fremstilles i henhold til prosedyrene beskrevet i US-patent nr. 6,911,525 B2 og/eller som beskrevet nedenfor:

Reaksjonsskjema I

1200



- [0115]** Med henvisning til reaksjonsskjema 1, trinn 1, blir deacylert BOC-beskyttet daptomycin (se US-patent nr. 6,911,525B2) behandlet med et modifiseringsmiddel valgt fra forbindelser med formlene 101, hvor LG er en passende utgående gruppe, eller 202. Reaksjonen av et amin med modifiseringsmidler, som definert her, er godt kjent for fagfolk innen bransjen. For eksempel, behandling av deacylert BOC-beskyttet daptomycin med en aktivert ester, lakton eller syreklorid, fulgt av fjerning
- 1205

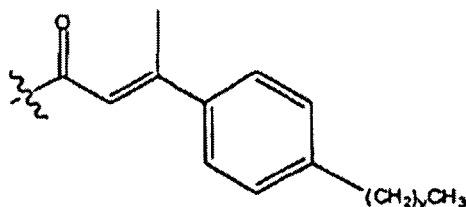
1210 av beskyttelsesgruppen (trinn 2), gir forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse hvor A er alkyl, alkenyl, sylkoalkyl, aryl eller heteroaryl. Alternativt kan behandling av deacylert BOC-beskyttet daptomycin med et isocyanat, som en forbindelse som har formelen 202, etterfulgt av fjerning av beskyttelsesgruppen (trinn 2), gir forbindelser av formel I hvor A er NHR^A .

1215 **[0116]** I en utførelsesform er den aktiverte esteren en pentafluorfenylester (PFP-ester). Pentafluorfenyl (PFP) -estere ble fremstilt ved behandling av en karboksylsyre med pentafluorfenol og et acyleringsmiddel, som, men ikke begrenset til, disykloheksylkarbodiimid (DCC) i et løsemiddel som diklormetan (Synthesis, 2007, 23, 3731-3735).

1220 **[0117]** Akyklorider ble fremstilt ved behandling av en karboksylsyre med en reagens som, men ikke begrenset til, tionylklorid eller oksalyklorid med katalytisk DMF, i et løsemiddel som diklormetan.

1225 Fremstilling av forbindelsene med formel (I) hvor R er

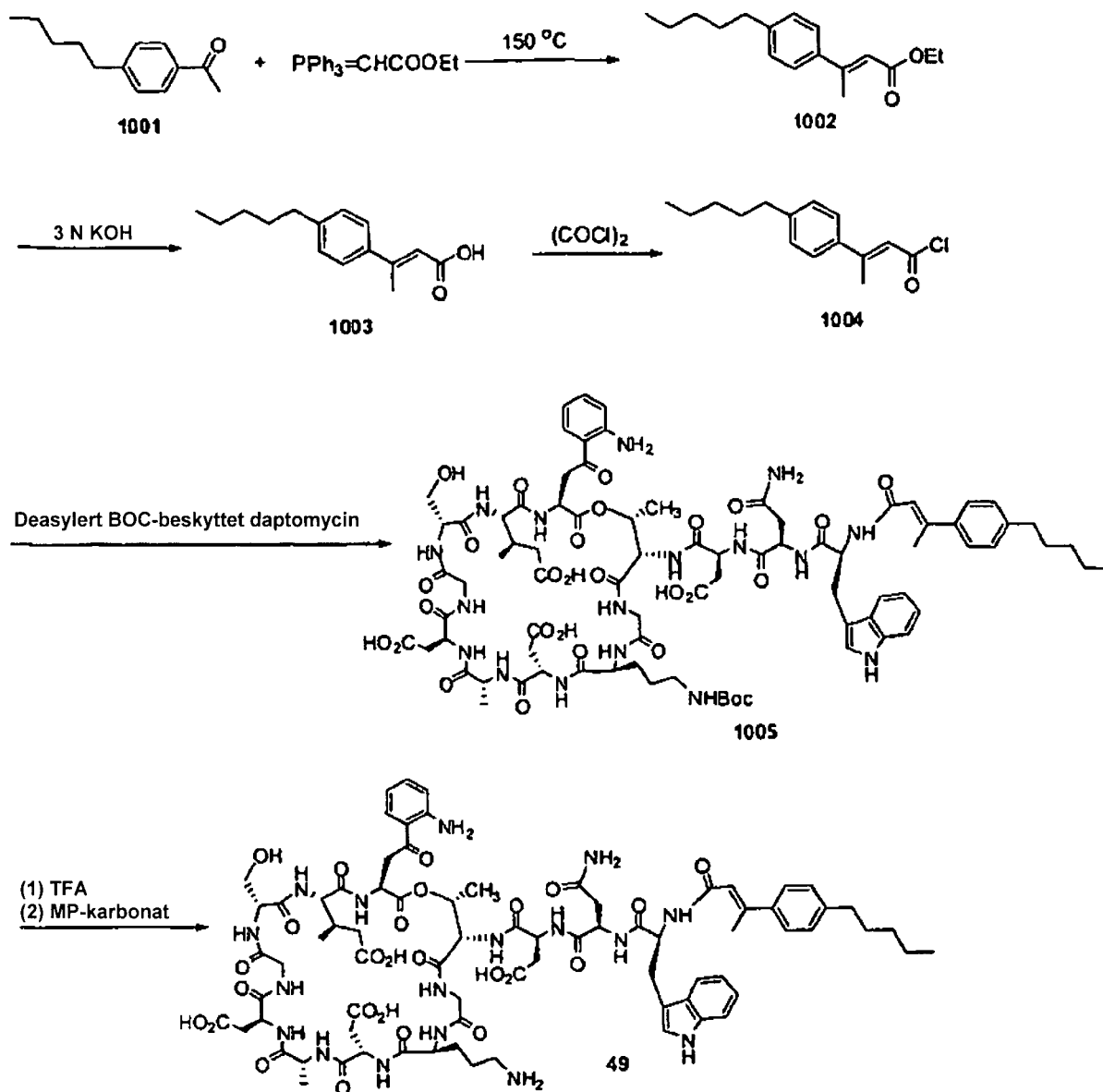
[0118]



1230

Eksempel 1

1235 **[0119]** Fremstilling av N-{1-[(E)-3-(4-pentylfenyl)but-2-enoyl]}-L-tryptofyl- α -asparaginyll-L- α -aspartyl-L-treonylglycyl-L-ornityl-L- α -aspartyl-D-alanyl-L- α -aspartylglycyl-D-seryl-(3R)-3-metyl-L- α -glutamyl-(α S)- α , 2-diamino-Y-oksobenzenbutansyre(13 $\rightarrow$ 4)-lakton (**49**).



1240 Trinn 1 Fremstilling av (E)-etyl 3-(4-pentylfenyl)but-2-enoat (**1002**).

[0120] En blanding av kommersielt tilgjengelig 1-(4-pentylfenyl)-etanon (5 g, 26,3 mmol) og (etoksykarbonylmetalkylen)-trifenylfosforan (18,3 g, 52,5 mmol) ble omrørt ved 150°C i 48 timer under en nitrogenatmosfære. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og fortynnet med etylacetat (50 mL) og petroleumeter (200 mL). Suspensjonen ble filtrert gjennom en fritte-trakt. Det konsentrerte filtratet ble rensert ved flashkolonnekromatografi med silikagel (petroleumeter: etylacetat = 80: 1) for å gi tittelforbindelsen (1,6 g) med de følgende fysiske data: ^1H NMR (300 MHz, 8, CDCl_3) 0.90 (br, 3H), 1.36 (br, 7),

1245

1250 1.63 (br, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.63 (br, 2H), 4.22 (q, 2H), 6.15 (s, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.41 (d, 2H) .

Trinn 2: Fremstilling av (E)-3-(4-pentylfenyl)but-2-enolsyre (**1003**).

1255 **[0121]** En oppløsning av forbindelse 1002 (1,5 g, 5,77 mmol) i etanol (50 mL) og 3N kaliumhydroksyd (25 mL) ble omrørt ved 45 °C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, og resten ble fortynnet med vann (50 mL). Den vannholdige løsningen ble surgjort til pH 2 med 1N saltsyre og ekstrahert med EtOAc (2 x 30 mL). De kombinerte organisk lagene ble tørket med vannfritt natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Resten ble rensed ved flashkolonnekromatografi (silikagel, petroleter: etylacetat = 10:1) for å gi tittelforbindelsen (0,95 g) med de følgende fysiske data: ¹H NMR (300 MHz, s, CDCl₃) 0.90 (br, 3H), 1.33 (br, 4H), 1.62 (br, 2H), 2.60 (br, 5H), 6.18 (s, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.42 (d, 2H).^o

1260

1265 Trinn 3: Fremstilling av (E)-3-(4-pentylfenyl)but-2-enoylchlorid (**1004**).

[0122] Oksalylchlorid (3,2 mL, 36,60 mmol) og DMF (50 mL) ble tilsatt dråpevis til en løsning av forbindelse 1003 (5,0 g, 21,52 mmol) i diklormetan (100 mL) ved 0 °C. Reaksjonsløsningen ble varmet opp til romtemperatur og omrørt i 4 timer.

1270 Reaksjonsblandingen ble konsentrert i vakuum og resten ble tørket under høyvakuum i 3 timer. Råproduktet ble anvendt i neste trinn uten videre rensing.

[0123] Trinn 4: Fremstilling av N-{1-[(E)-3-(4-pentylfenyl)but-2-enoyl]}-L-tryptofyl-D-asparaginyll-L-α-aspartyl-L-treonylglycyl-L-[(N-tert-butoksykarbonyl)-ornityl]-L-α-aspartyl-D-alanyl-L-α-aspartylglycyl-D-seryl-(3R)-3-metyl-L-α-glutamyl-(αS)-α, 2-diamino-γ-oksobenzenbutansyre(13 → 4)-lakton (**1005**).

1275

[0124] Deacylert BOC-beskyttet daptomycin (3,50 g, 2,23 mmol) og natriumbikarbonat (1,13 g, 61,0 mmol) ble oppløst i THF (130 mL) og vann (50 mL). Den deacylerte BOC-beskyttede daptomycin-natriumbikarbonat-løsningen ble avkjølt til 0 °C, og en oppløsning av forbindelse 1004 (1,96 g, 7,82 mmol) i THF (20 mL) ble deretter innført. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 4 timer. Blandingen ble konsentrert i vakuum for å fjerne THF. Den gjenværende vannholdige løsningen ble lastet på en C18-flashkromatografikolonne

1280

1285 (35 mm x 300 mm, Bondesil HF C18 harpiks kjøpt fra Varian). Kolonnen ble først vasket med vann for å fjerne salt, og deretter med metanol for å vaske ut

produktet. Råforbindelse 1005 (3,46 g) ble gitt som et hvitt, fast stoff etter fjerning av metanol. MS m/z 1780.8 (M + H)⁺.

1290 **[0125]** trinn 5 - 6: Fremstilling av N-{1-[(E)-3-(4-pentylfenyl)but-2-enoyl]}-L-tryptofyl-D-asparaginy-L- α -aspartyl-L-treonylglycyl-L-ornityl-L- α -aspartyl-D-alanyl-L- α -aspartylglycyl-D-seryl-(3R)-3-metyl-L- α -glutamyl-(aS)-a, 2-diamino-y-oksobenzenbutansyre(13 $\rightarrow$ 4)-lakton (**49**).

1295 **[0126]** TFA (10 mL) ble tilsatt til en løsning av forbindelse 1005 (3,46 g) i DCM (50 mL) ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble kraftig omrørt i 45 minutter og tilsatt langsomt til kraftig omrørt dietyler (100 mL). Det resulterende gule bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering. Råproduktet ble rensert ved preparativ HPLC for å gi TFA-salt til forbindelse 6 (0,75 g). MP karbonat-harpiks (levert fra Biotage)

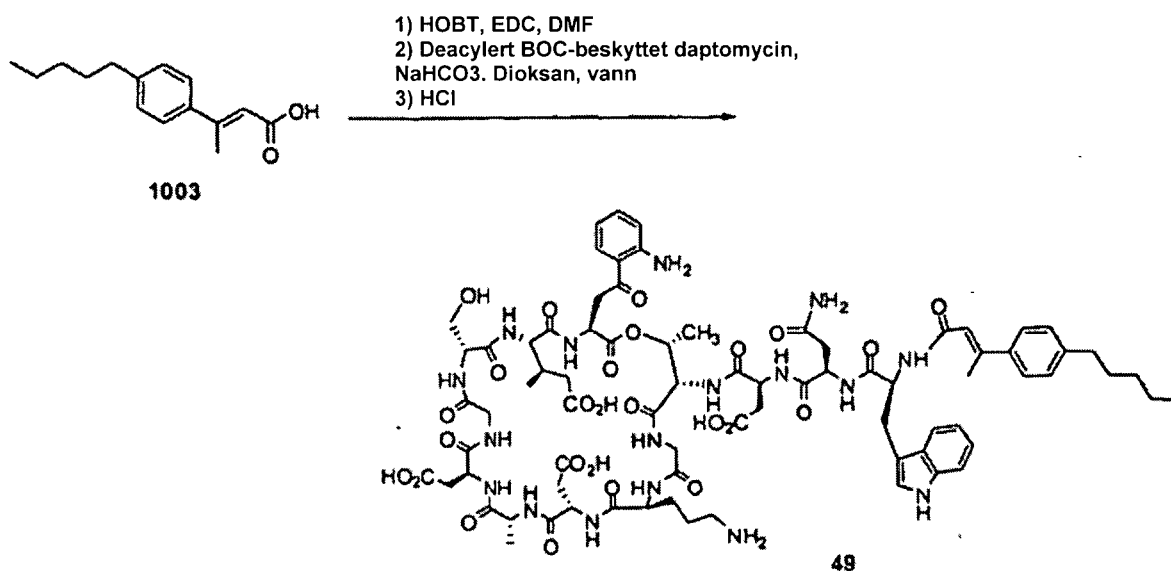
1300 ble tilsatt til løsningen av forbindelse 6 TFA-salt (0,70 g, 0,39 mmol) i vannfri metanol (30,0 mL). Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 4 timer. Harpiksene ble fjernet ved filtrering og skyllet med metanol. Metanolløsningen ble konsentrert under vakuum for å gi produktet som et off-hvitt, fast stoff (408 mg). MS m/z 1680.7 (M + H)⁺.

1305

Eksempel 1b

[0127] Alternativ fremstilling av N-{1-[(E)-3-(4-pentylfenyl)but-2-enoyl]}-L-tryptofyl-D-asparaginy-L- α -aspartyl-L-treonylglycyl-L-ornithyl-L- α -aspartyl-D-alanyl-L- α -aspartylglycyl-D-seryl-(3R)-3-metyl-L- α -glutamyl-(aS)-a, 2-diamino-y-oksobenzenbutanolsyre(13 $\rightarrow$ 4)-lakton (**49**).

1310

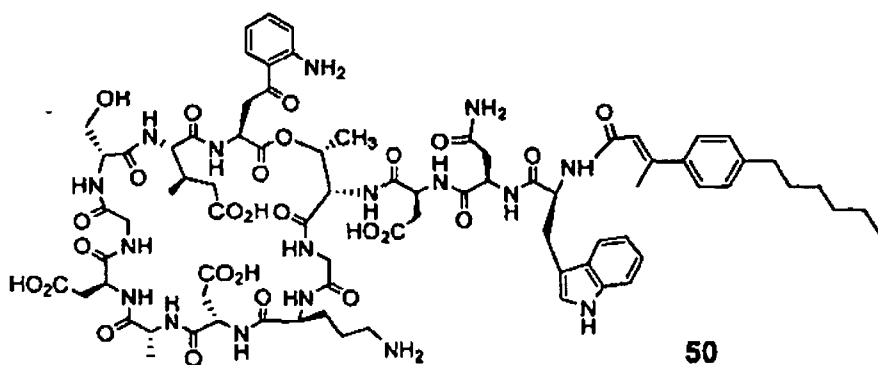


- 1315 **[0128]** En løsning av (E)-3-(4-pentylfenyl)but-2-enolsyre(1,100 g, 4,73 mol), N-etyl-N'-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydroklorid (907 g, 4,73 mol), HOBT (640 g, 4,73 mol) og 4-(dimetylamino)pyridin (22 g, 0,18 mol) i DMF (11 mL) ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer, på dette tidspunktet ble aktiveringen av (E)-3-(4-pentylfenyl)but-2-enolsyre ansett å være fullstendig ved HPLC. Denne
- 1320 reaksjonsblandingen ble tilsatt til en suspensjon av deacylert BOC-beskyttet daptomycin (2600 g, 1,66 mol), natriumbikarbonat (804 g, 9,57 mol) i vann (11,25 L) og 1, 4-dioksan (33,75 L). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2,5 timer, og på dette tidspunkt indikerte HPLC fullstendig forbruk av deacylert BOC-beskyttet daptomycin. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann (22,5 L) og avkjølt med
- 1325 et isbad. Konsentrert saltsyre (5,25 L) ble tilsatt under opprettholdelse av intern temperatur under 30 °C. Etter tilsetningen ble oppløsningen omrørt ved romtemperatur i 5 dager, på dette tidspunkt indikerte HPLC fullstendig forbruk av BOC-beskyttet mellomprodukt.
- 1330 **[0129]** Reaksjonsblandingen ble vasket med metyl-tert-butyleter (90 L, deretter omtrent 60 L deretter omtrent 45 L deretter omtrent 45 L) for å fjerne 1,4-dioksan. Den gjenværende oppløsning (omtrent 44 mL) ble justert til pH 2,69 med 2N natrium-hydroksyd (11,3 L) og vann (53,4 L). Dette materialet ble behandlet ved tangentialstrømningsfiltrering (TTF) med en 1 K membran inntil det totale volumet
- 1335 var redusert til 54 L. Vann (120 L) ble tilsatt i to porsjoner, og løsningen ble konsentrert til 52 L ved fortsatt TTF. Den vannholdige oppløsningen (30 L av 52 L) ble rensed ved kromatografi ved hjelp av følgende protokoll: Den vannholdige oppløsningen ble bragt til tre ganger av sitt volum (30 L → 90L) med 20 % IPA i

vannholdig ammoniumacetat-løsning (50 mM). Den fortynnete oppløsning ble
 1340 tilført en 38 L HP20SS harpikskolonne 1,5 Umin. Kolonnen ble eluert med IPA
 løsning i vannholdig 50 mM ammoniumacetat (25 % → 30 % → 35 %, 60 L hver
 konsentrasjon). Fraksjoner (omtrent 11 L) ble samlet og analysert ved HPLC.
 Fraksjonene med HPLC-renhet mindre enn 80 % ble kombinert og rensert på nytt
 ved hjelp av den samme metoden. Nøkkelfraksjoner fra begge kromatografiske
 1345 separasjoner (med HPLC renhet > 80 %) ble kombinert og surgjort med
 konsentrert HCl til pH 2-3. Den resulterende løsning ble avsaltet på en ionebytter-
 kolonne (HP20SS harpiks, 16 L) som ble eluert med WFI (til konduktivitet = 4,8
 mS) etterfulgt av IPA i WFI (36 L 10 % → 40 L 60 %). Det gule båndet som ble
 eluert med 60 % IPA (omtrent 19 L) ble samlet, justert til pH 2-3 med konsentrert
 1350 HCl og lyofilisert for å gi 636,5 g av forbindelse **49** (HPLC-renhet på 87,0 %). MS
 m/z 1680.7 (M + H)⁺.

Eksempel 1c

1355 **[0130]** Fremstilling av N-{1-[(E)-3-(4-heksylfenyl)but-2-enoyl]}-L-tryptofyl-D-
 asparaginyll-L-α-aspartyll-L-treonylglycyl-L-ornithyll-L-α-aspartyll-D-alanyl-L-α-
 aspartyllglycyl-D-seryll-(3R)-3-metyl-L-α-glutamyl-(aS)-a, 2-diamino-y-
 oksobenzenbutanolsyre(13 → 4)-lakton (**50**).

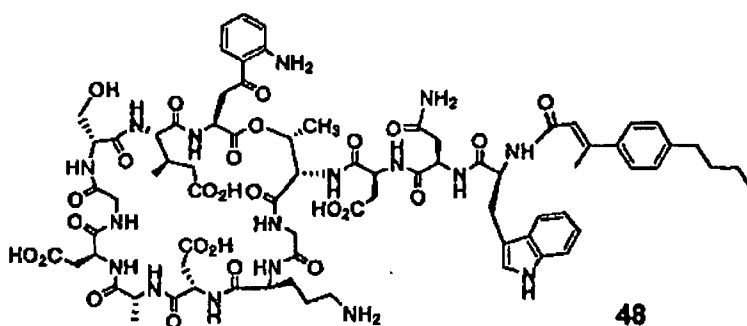


1360

[0131] Den ovenstående forbindelsen ble fremstilt på lignende måte som
 beskrevet i trinn 1-6 ved fremstilling av N-{1-[(E)-3-(4-pentylfenyl)but-2-enoyl]}-
 L-tryptofyl-D-asparaginyll-L-α-aspartyll-L-treonylglycyl-L-ornityll-L-α-aspartyll-D-
 1365 alanyl-L-α-aspartyllglycyl-D-seryll-(3R)-3-metyl-L-α-glutamyl-(aS)-a, 2-diamino-y-
 oksobenzenbutansyre(13 → 4)-lakton (se eksempel 1), bortsett fra kommersielt
 tilgjengelig 1-(4-heksylfenyl)etanon ble benyttet i stedet for 1-(4-
 pentylfenyl)etanon (i trinn 1). MS m/z 1694.8 (M + H)⁺.

1370 Eksempel 1d

[0132] Fremstilling av N-{1-[(E)-3-(4-butylfenyl)but-2-enoyl]}-L-tryptofyl-D-asparaginyll-L- α -aspartyl-L-treonylglycyl-L-ornithyl-L- α -aspartyl-D-alanyl-L- α -aspartylglycyl-D-seryl-(3R)-3-metyl-L- α -glutamyl-(α S)- α , 2-diamino-y-oksobenzenbutanolsyre(13 $\rightarrow$ 4)-lakton (**48**).

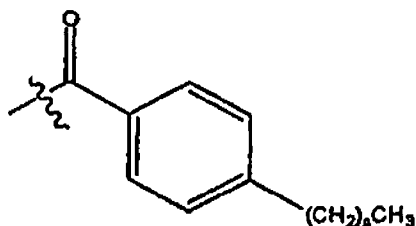


[0133] Den ovenstående forbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i trinn 1-6 ved fremstilling av N-{1-[(E)-3-(4-pentylfenyl)but-2-enoyl]}-L-tryptofyl-D-asparaginyll-L- α -aspartyl-L-treonylglycyl-L-ornityl-L- α -aspartyl-D-alanyl-L- α -aspartylglycyl-D-seryl-(3R)-3-metyl-L- α -glutamyl-(α S)- α , 2-diamino-y-oksobenzenbutansyre(13 $\rightarrow$ 4)-lakton (se eksempel 1), bortsett fra kommersielt tilgjengelig 1-(4-butylfenyl)etanon ble benyttet i stedet for 1-(4-pentylfenyl)etenon (i trinn 1). MS m/z 1666.8 (M + H)⁺.

Fremstilling av forbindelsene med formel (I) hvor R er

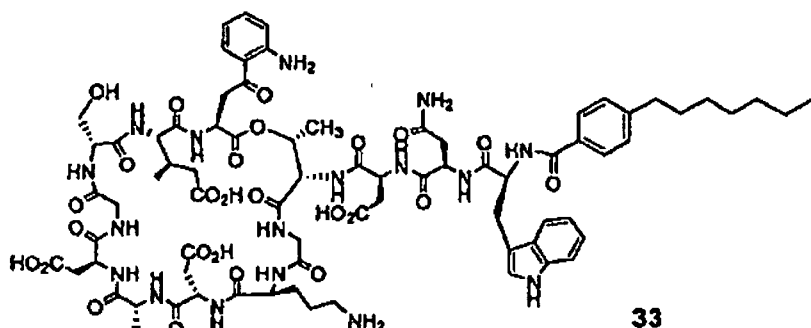
[0134]

1390



Referanse eksempel 2

- 1395 **[0135]** Fremstilling av N-(4-heptylbenzoyl)-L-typtofyl-D-asparaginyll-L- α - aspartyl-L-treonylglycyl-L-ornityl-L- α -aspartyl-D-alanyl-L- α -aspartylglycyl-D-seryl-(3R)-3-metyl-L- α - glutamyl-(α S)- α , 2-diamino-y-oksobenzenbutanolsyre(13 $\rightarrow$ 4)-lakton (**33**).

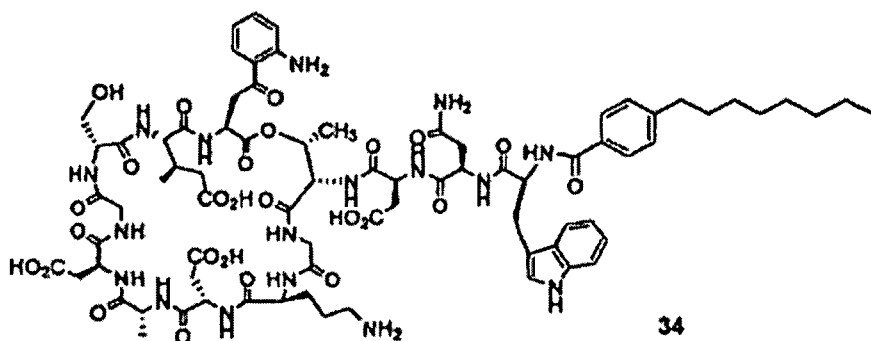


1400

- [0136]** Den ovenstående forbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i trinn 4-6 ved fremstilling av N-{1-[(E)-3-(4-pentylfenyl)but-2-enoyl]}-L-tryptofyl-D-asparaginyll-L- α -aspartyl-L-treonylglycyl-L-ornityl-L- α -aspartyl-D-alanyl-L- α -aspartylglycyl-D-seryl-(3R)-3-metyl-L- α -glutamyl-(α S)- α , 2-diamino-y-oksobenzenbutansyre(13 $\rightarrow$ 4)-lakton (se eksempel 1), bortsett fra kommersielt tilgjengelig 4-heptylbenzoylchlorid ble benyttet i stedet for (E)-3-(4-pentylfenyl)but-2-enoylchlorid. MS m/z 1668.8 (M + H)⁺.

1410 Referanse eksempel 2b

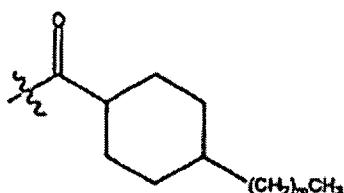
- [0137]** Fremstilling av N-(4-oktylbenzoyl)-L-typtofyl-D-asparaginyll-L- α - aspartyl-L-treonylglycyl-L-ornityl-L- α -aspartyl-D-alanyl-L- α -aspartylglycyl-D-seryl-(3R)-3-metyl-L- α - glutamyl-(α S)- α , 2-diamino-y-oksobenzenbutanolsyre(13 $\rightarrow$ 4)-lakton (**34**).



1415

1420 **[0138]** Den ovenstående forbindelsen ble fremstilt på lignende måte som
 beskrevet i trinn 3-6 ved fremstilling av N-{1-[(E)-3-(4-pentylfenyl)but-2-enoyl]}-
 L-tryptofyl-D-asparaginyll-L- α -aspartyl-L-teonylglycyl-L-ornityl-L- α -aspartyl-D-
 alanyl-L- α -aspartylglycyl-D-seryl-(3R)-3-metyl-L- α -glutamyl-(α S)- α , 2-diamino-y-
 oksobenzenbutansyre(13 $\rightarrow$ 4)-lakton (se eksempel 1), bortsett fra kommersielt
 1425 tilgjengelig 4-oktylbenzosyre ble benyttet i stedet for (E)-3-(4-pentylfenyl)but-2-
 enoysyre. MS m/z 1682.8 (M + H)⁺.

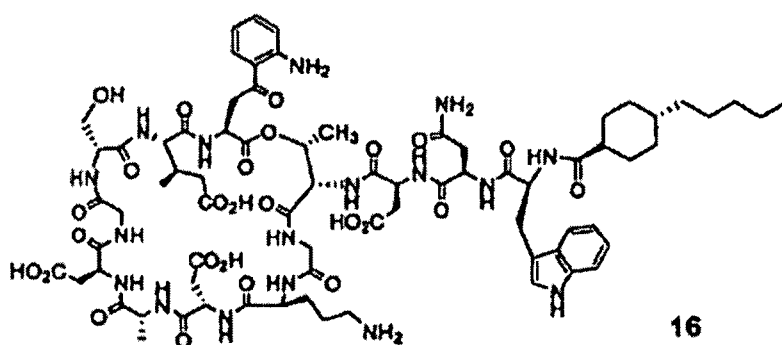
[0139] Fremstilling av forbindelsene med formel (I) hvor R er



1430

Referanse eksempel 3

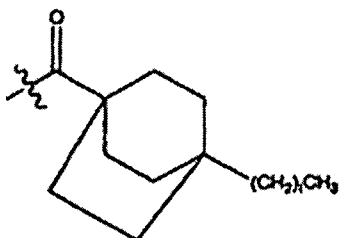
[0140] Fremstilling av N-(trans-4-pentylsykloheksankarbonyl-L-tryptofyl-D-
 asparaginyll-L- α -aspartyl-L-treonylglycyl-L-ornityl-L- α -aspartyl-D-alanyl-L- α -
 1435 aspartylglycyl-D-seryl-(3R)-3-metyl-L- α -glutamyl-(α S)- α , 2-diamino-y-
 oksobenzenbutansyre(13 $\rightarrow$ 4)-lakton **(16)**



1440 **[0141]** Den ovenstående forbindelsen ble fremstilt på lignende måte som
 beskrevet i trinn 3-6 ved fremstilling av N-{1-[(E)-3-(4-pentylfenyl)but-2-enoyl]}-
 L-tryptofyl-D-asparaginyll-L- α -aspartyl-L-treonylglycyl-L-ornithyl-L- α -aspartyl-D-
 alanyl-L- α -aspartylglycyl-D-seryl-(3R)-3-metyl-L- α -glutamyl-(α S)- α , 2-diamino-y-
 oksobenzenbutansyre(13 $\rightarrow$ 4)- lakton (se eksempel 1), med unntak av

- 1445 kommersielt tilgjengelig trans-4- pentylsykloheksan-karboksytsyre ble benyttet i stedet for (E)-3-(4-pentylfenyl)but-2-enolsyre. MS m/z 1646.7 (M + H)⁺.

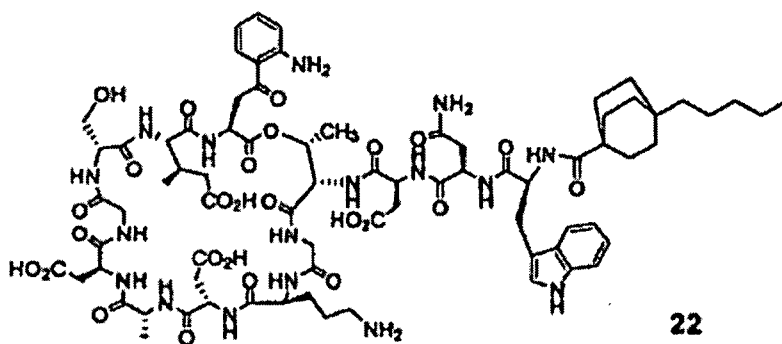
[0142] Fremstilling av forbindelsene med formel (I) hvor R er



1450

Referanse eksempel 4

- 1455 **[0143]** Fremstilling av N-(4-pentylbisyklo[2.2.2]oktan-1-karbonyl)-L-tryptofyl-D-asparaginyll-L- α -aspartyl-L-treonylglycyl-L-ornityl-L- α -aspartyl-D-alanyl-L- α -aspartylglycyl-D-seryl-(3R)-3-metyl-L- α -glutamyl-(α S)- α , 2-diamino-y-oksobenzenbutanolsyre(13 $\rightarrow$ 4)-lakton (**22**)

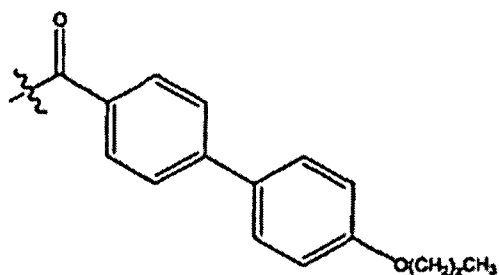


1460

- 1465 **[0144]** Den ovenstående forbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i trinn 3-6 ved fremstilling av N-{1-[(E)-3-(4-pentylfenyl)but-2-enoyl]}-L-tryptofyl-D-asparaginyll-L- α -aspartyl-L-treonylglycyl-L-ornithyl-La-aspartyl-D-alanyl-L- α -aspartylglycyl-D-seryl-(3R)-3-metyl-L- α -glutamyl-(α S)- α , 2-diamino-y-oksobenzenbutansyre(13 $\rightarrow$ 4)- lakton (se eksempel 1), med unntak av kommersielt tilgjengelig 4-pentylbisyklo[2.2.2]oktan-1-karboksytsyre ble benyttet i stedet for (E)-3-(4-pentylfenyl)but-2-enolsyre. MS m/z 1672.7 (M + H)⁺.

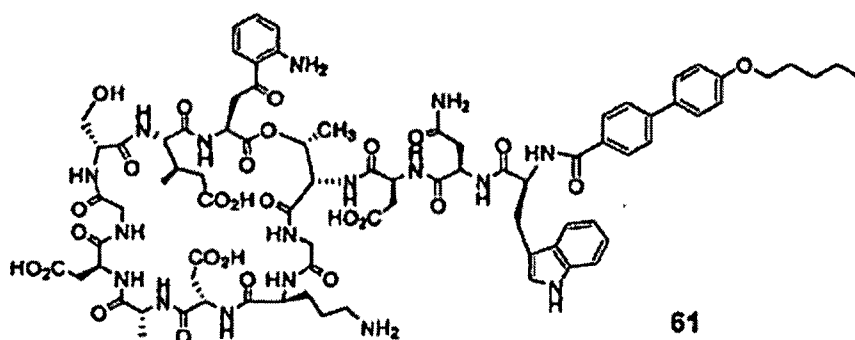
[0145] Fremstilling av forbindelsene med formel (I) hvor R er

1470



Referanse eksempel 5

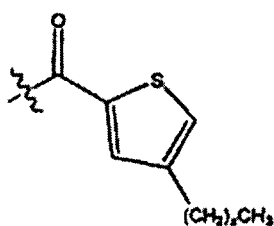
- 1475 **[0146]** Fremstilling av N-[4'- (pentyloxy)bifenyl-4-karbonyl]-L-tryptofyl-D-asparaginyll-L- α -aspartyl-L-treonylglycyl-L-ornityl-L- α -aspartyl-D-alanyl-L- α -aspartylglycyl-D-seryl-(3R)-3-metyl-L- α -glutamyl-(aS)- α , 2-diamino-y-oksobenzenbutansyre(13 $\rightarrow$ 4)-lakton (**61**)



1480

- [0147]** Den ovenstående forbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i trinn 3-6 ved fremstilling av N-{1-[(E)-3-(4-pentylfenyl)but-2-enoyl]}-L-tryptofyl-D-asparaginyll-L- α -aspartyl-L-treonylglycyl-L-ornithyl-La-aspartyl-D-alanyl-L- α -aspartylglycyl-D-seryl-(3R)-3-metyl-L- α -glutamyl-(aS)- α , 2-diamino-y-oksobenzenbutansyre(13 $\rightarrow$ 4)- lakton (se eksempel 1), med unntak av kommersielt tilgjengelig 4'-(pentyloxy)bifenyl-4-karboksylsyre ble benyttet i stedet for (E)-3-(4-pentylfenyl)but-2-enolsyre. MS m/z 1732.8 (M + H)⁺.

- 1490 **[0148]** Fremstilling av forbindelsene med formel (I) hvor R er

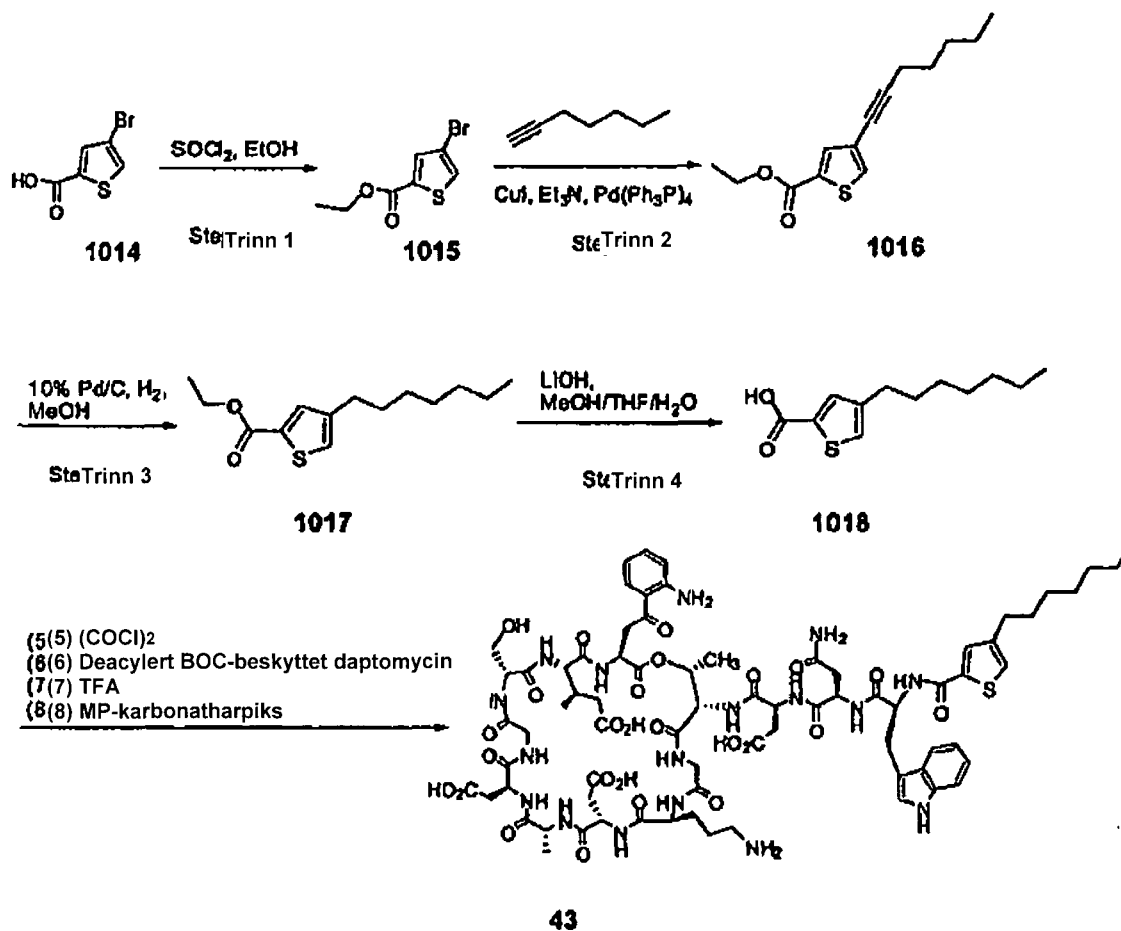


Referanse eksempel 6

1495

[0149] Fremstilling av N-(4-heptyltiofen-2-karbonyl)-L-tryptofyl-D-asparaginyll-L- α -aspartyl-L-treonylglycyl-L-ornityl-L- α -aspartyl-D-alanyl-L- α -aspartylglycyl-D-seryl-(3R)-3-metyl-L- α -glutamyl-(α S)- α , 2-diamino- γ -oksobenzenbutanolsyre(13 $\rightarrow$ 4)-lakton (**43**).

1500



Trinn 1: Fremstilling av etyl-4-bromtiofen-2-karboksylat (**1015**)

1505 **[0150]** Tionylklorid (8,8 mL, 121 mmol) ble langsomt tilsatt til en løsning av 4-bromtiofen-2-karboksytsyre (5,0 g, 24,2 mmol) i etanol (30 mL) ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 65 °C og omrørt i 4 timer. Fjerning av løsemidlet og overskytende reagens under vakuum ga råproduktet etyl-4-bromtiofen-2-karboksylat (1015), som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensing.

Trinn 2: Fremstilling av etyl-4-(hept-1-ynyl)tiofen-2-karboksylat (**1016**)

1515 **[0151]** En reaksjonsblanding av forbindelse 1015 (5,64 g, 24,0 mmol), DMF (50 mL), kobber(I)jodid (1,37 g, 7,2 mmol), 1-heptyn (9,42 mL, 72,0 mmol), trietylamin (6,70 mL, 48,0 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0) (2,77 g, 2,4 mmol) ble omrørt ved 65 °C i 2 timer og deretter avkjølt til romtemperatur. Metyl-tert-butyleter (300 mL) ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og utfellingen ble fjernet ved filtrering. Den klare organiske oppløsningen ble vasket med mettet natriumklorid, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under vakuum. Den rå

1520 brune olje ble rensed med flashsilikagelkromatografi (med 0 % → 5 % EtOAc i heksan) for å gi etyl-4-(hept-1-ynyl)tiofen-2-karboksylat (1016, 5,89 g) som en brun olje. ¹H NMR (300 MHz, 8, CDCl₃) 0.89 (t, 3H) . 1.28- 1.45 (m, 7H), 1.52- 1.62 (m, 2H), 2.36 (t, 12.4 Hz, 2H), 4.33 (q, 2H), 7.48 (s, 1 H), 7.72 (s, 1H) .

Trinn 3: Fremstilling av etyl-4-heptyltiofen-2-karboksylat (**1017**)

1530 **[0152]** 5 % palladium på karbon (2,52 g) ble tilsatt til en løsning av forbindelse 1016 (5,94 g, 23,7 mmol) i metanol (100 mL). Reaksjonsblandingen ble omrørt under en hydrogenatmosfære (1 atm) i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom celitt, og den klare løsning ble konsentrert under vakuum for å gi etyl-4-heptyltiofen-2-karboksylat (1017, 4,80 g) som ble direkte anvendt i neste trinn uten ytterligere rensing. R_f = 0,78 (10 % EtOAc i heksan).

1535 Trinn 4: Fremstilling av 4-heptyltiofen-2-karboksytsyre (**1018**)

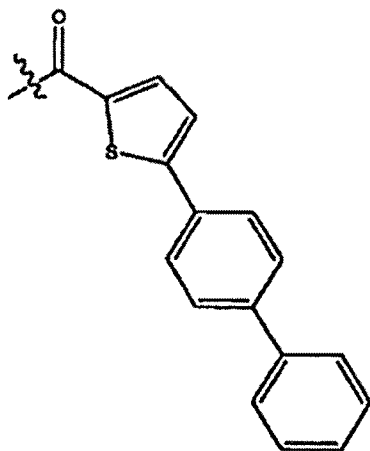
1540 **[0153]** En oppløsning av litiumhydroksydhydrat (1,20 g, 28,3 mmol) i vann (50 mL) ble tilsatt til en løsning av forbindelse 1017 (2,4 g, 9,4 mmol) i THF (50 mL) og metanol (30 mL). Reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i 12 timer. Etter fjerning av organisk løsemiddel, ble den vannholdige løsningen surgjort til pH 4,0 med 6 N saltsyreløsning og ekstrahert med EtOAc. Det organiske laget ble tørket og

konsentrert for å gi 4-heptyltiofen-2-karboksylysyre (1018, 2,1 g) som ble direkte anvendt i neste trinn uten ytterligere rensing. $R_f = 0,03$ (10 % EtOAc i heksan).

1545 **[0154]** Trinn 5 - 8: Fremstilling av N-(4-heptyltiofen-2-karbonyl)-L-tryptofyl-D-asparagin-L- α -aspartyl-L-treonylglycyl-L-ornityl-L- α -aspartyl-D-alanyl-L- α -aspartylglycyl-D-seryl-(3R)-3-metyl-L- α -glutamyl-(α S)- α , 2-diamino-y-oksobenzenbutanolsyre(13 $\rightarrow$ 4)-lakton (**43**)

1550 **[0155]** Den ovenstående forbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i trinn 3-6 ved fremstilling av N-{1-[(E)-3-(4-pentylfenyl)but-2-enoyl]}-L-tryptofyl-D-asparaginy-L- α -aspartyl-L-teonylglycyl-L-ornityl-L- α -aspartyl-D-alanyl-L- α -aspartylglycyl-D-seryl-(3R)-3-metyl-L- α -glutamyl-(α S)- α , 2-diamino-y-oksobenzenbutansyre(13 $\rightarrow$ 4)-aceton (se eksempel 1), bortsett fra at 4-heptyltiofen-2-karboksylysyre (forbindelse 1018) ble benyttet i stedet for (E)-3-(4-pentylfenyl)but-2-enoylsyre. MS m/z 1674.7 ($M + H$)⁺.

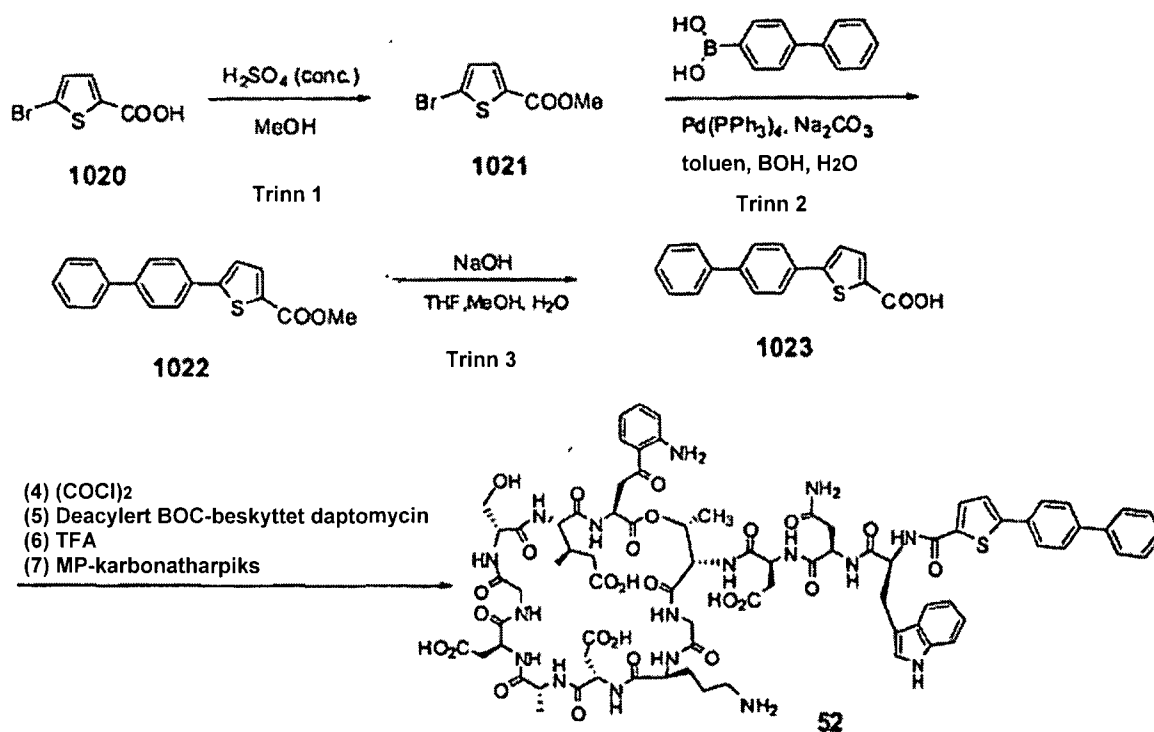
[0156] Fremstilling av forbindelsene med formel (I) hvor R er



1560

Referanse eksempel 7

1565 **[0157]** Fremstilling av N-[5-(bifenyl-4-yl)tiofen-2-karbonyl]-L-tryptofyl-D-asparaginy-L- α -aspartyl-L-treonylglycyl-L-ornityl-L- α -aspartyl-D-alanyl-L- α -aspartylglycyl-D-seryl-(3R)-3-metyl-L- α -glutamyl-(α S)- α , 2-diamino-y-oksobenzenbutanolsyre(13 $\rightarrow$ 4)-lakton (**52**)



1570

Trinn 1: Fremstilling av metyl-5-bromtiofen-2-karboksylat (**1021**)

[0158] Konsentrert H_2SO_4 (3 mL) ble tilsatt til en oppløsning av 5-bromtiofen-2-karboksylsyre (5,0 g, 2,42 mmol) i metanol (100 mL). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til reflux i 16 timer. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur ble reaksjonsblandingen konsentrert til tørrhet. Resten ble oppløst i EtOAc (60 mL), vasket med mettet natriumkarbonat (60 mL) og mettet natriumklorid (40 mL) og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningen ble konsentrert for å gi forbindelse 1021 (4,8 g). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) s 3.90 (s, 3H), 7.09- 7.10 (d, 1 H), 7.57- 7.58 (d, 1H) .

1580

Trinn 2: Fremstilling av metyl-5-(bifenyl-4-yl)tiofen-2-karboksylat (**1022**)

[0159] En blanding av forbindelse 1021 (5,0 g, 22,6 mmol), bifenyl-4-ylboronsyre (5,4 g, 27,1 mmol), natriumkarbonat (5,9 g, 56,5 mmol), tetrakis (trifenylfosfin) palladium (0) (2,65 g, 2,3 mmol), toluen (200 mL), etanol (100 mL) og vann (50 mL) ble oppvarmet til reflux i 12 timer under nitrogenatmosfære. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og fortynnet med diklormetan (2 x 250 mL). De kombinerte organiske lagene ble tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Residuet ble rensert ved flashkromatografi med silikagel (5 % EtOAc i heksan) for å gi forbindelsen 1022

1590

(5,0 g). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) s 3.92 (s, 3H), 7.32-7.49 (m, 4H), 7.62- 7.80 (m, 7H) .

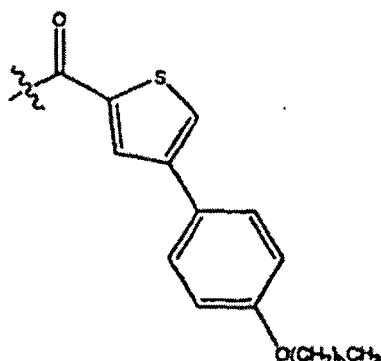
1595 Trinn 3: Framstilling av 5-(bifenyl-4-yl)tiofen-2-karboksytsyre (**1023**)

[0160] En løsning av natriumhydroksyd i vann (2N, 50 mL) ble tilsatt til en suspensjon av forbindelse 1022 (3,5 g, 11,9 mmol) i THF (50 mL) og metanol (50 mL). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 14 timer og deretter konsentrert til omtrent 1/10 av sitt opprinnelige volum (15 mL). Den konsentrerte oppløsningen ble justert til pH 2-3 ved bruk av 2N vannholdig saltsyreløsning og ekstrahert med en blanding av DCM og etanol (7:3-forhold, 200 mL). Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og konsentrert for å gi forbindelsen 1023 (2,7 g). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) s 7.39-7.41 (d, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.63-7.64 (d, 1H), 7.71-7.85 (m, 7H).

[0161] Trinn 4 - 7: Fremstilling av N-[5-(bifenyl-4-yl)tiofen-2-karbonyl]-L-tryptofyl-D-asparaginyll-L- α -aspartyl-L-treonylglycyl-L-ornityl-L- α -aspartyl-D-alanyl-L- α -aspartylglycyl-D-seryl-(3R)-3-metyl-L- α -glutamyl-(α S)- α , 2-diamino-y-oksobenzenbutanolsyre(13 $\rightarrow$ 4)-lakton (52)

[0162] Den ovenstående forbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i trinn 3-6 ved fremstilling av N-{1-[(E)-3-(4-pentylfenyl)but-2-enoyl]}-L-tryptofyl-D-asparaginyll-L- α -aspartyl-L-teonylglycyl-L-ornityl-L- α -aspartyl-D-alanyl-L- α -aspartylglycyl-D-seryl-(3R)-3-metyl-L- α -glutamyl-(α S)- α , 2-diamino-y-oksobenzenbutansyre(13 $\rightarrow$ 4)-lakton (se eksempel 1), bortsett fra at 5-(bifenyl-4-yl)tiofen-2-karboksytsyre (forbindelse 1023) ble benyttet i stedet for (E)-3-(4-pentylfenyl)but-2-enoylsyre. MS m/z 1728.7 (M + H) $^+$.

1620 **[0163]** Fremstilling av forbindelsene med formel (I) hvor R er

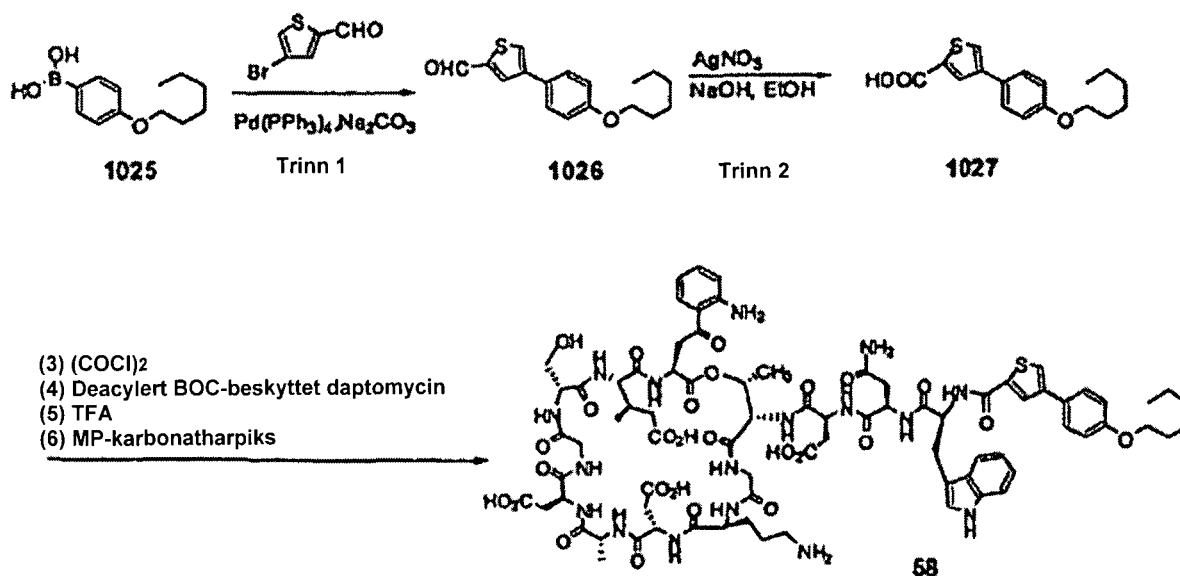


Referanse eksempel 8

1625

[0164] Framstilling av N-[4-(4-(heksyloksy)fenyl)tiofen-2-karbonyl]-L-tryptofyl-D-asparaginyll-L-α-aspartyl-L-treonylglycyl-L-ornityl-L-α-aspartyl-D-alanyl-L-α-aspartylglycyl-D-seryl-(3R)-3-metyl-L-α-glutamyl-(αS)-α, 2-diamino-γ-oksobenzenbutanolsyre(13→4)-lakton (**58**)

1630



Trinn 1: Fremstilling av 4-(4-(heksyloksy)fenyl)tiofen-2-karbaldehyd (**1026**)

1635 **[0165]** En blanding av kommersielt tilgjengelig 4-(heksyloksy)fenylborsyre (25, 5,55 g, 25,0 mmol), 4-bromtiofen-2-karbaldehyd (5.25 g, 27.5 mmol), tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0) (0,6 g, 0,13 mmol), toluen (25 mL), etanol (15 mL) og vannholdig natriumkarbonat (2 M, 25 mL) ble omrørt under reflux i 18

timer under en nitrogenatmosfære. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til
 1640 omgivelsestemperatur og det vannholdige laget ble ekstrahert med diklormetan (3
 x 50 mL). De kombinerte organiske lagene ble vasket med mettet natriumklorid (50
 mL), og tørket over magnesiumsulfat. Etter filtrering og konsentrering, ble det rå
 materialet rensed ved omkrystallisering fra etylacetat/petroleter (1/2, v/v), for å gi
 forbindelsen 1026 (3,8 g). Trinn 2: Fremstilling av 4-(4-(heksyloksy)fenyl)tiofen-2-
 1645 karboksylsyre (**1027**)

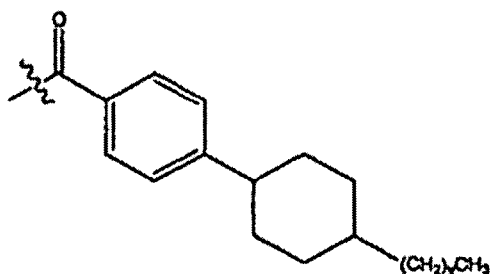
[0166] En blanding av sølvnitrat (4,07 g, 24 mmol), forbindelse 1026 (1,73 g, 6
 mmol), etanol (30 mL) og vannholdig natriumhydroksyd-oppløsning (1 M, 48 mL)
 ble omrørt ved 40 °C i tre timer og deretter fortynnet med vann (150 mL). Den
 1650 vannholdige fasen ble vasket med etylacetat (2 x 300 mL) og surgjort til pH 1 med
 1 N vannholdig saltsyreoppløsning. Den vannholdige oppløsningen ble ekstrahert
 med EtOAc (2 x 300 mL). De kombinerte organiske fasene ble tørket over vannfritt
 natriumsulfat, filtrert og konsentrert for å gi forbindelse 1027 (1,5 g) som ble
 anvendt direkte i neste trinn uten ytterligere rensing. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)
 1655 8 0.87 (m, 3H), 1.31-1.30 (m, 6H), 1.65 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.4 Hz,
 2H), 7.66 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.05 (s, 2H), 13.19 (s, 1H). MS m/z =303 [M-H]⁻.

[0167] Trinn 3 - 6: Fremstilling av N-[4-(4-(heksyloksy)fenyl) tiofen-2-karbonyl]-
 L-tryptofyl-D-asparaginyll-L-α-aspartyl-L-treonylglycyl-L-ornityl-L-α-aspartyl-D-
 1660 alanyl-L-α-aspartylglycyl-D-seryl-(3R)-3-metyl-L-α-glutamyl-(αS)-α, 2-diamino-y-
 oksobenzenbutanolsyre(13→4)-lakton (**58**)

[0168] Den ovenstående forbindelsen ble fremstilt på lignende måte som
 beskrevet i trinn 3-6 ved fremstilling av N-{1-[(E)-3-(4-pentylfenyl)but-2-enoyl]}-
 1665 L-tryptofyl-D-asparaginyll-L-α-aspartyl-L-treonylglycyl-L-ornityl-L-α-aspartyl-D-
 alanyl-L-α-aspartylglycyl-D-seryl-(3R)-3-metyl-L-α-glutamyl-(αS)-α, 2-diamino-y-
 oksobenzenbutanolsyre(13→4)-lakton (se eksempel 1), med unntak av at 4-(4-
 (heksyloksy)fenyl)tiofen-2-karboksylsyre (forbindelse 1027) ble brukt i stedet for
 (E)-3-(4-pentylfenyl)but-2-enolsyre. MS m/z 1752.7 (M + H)⁺.

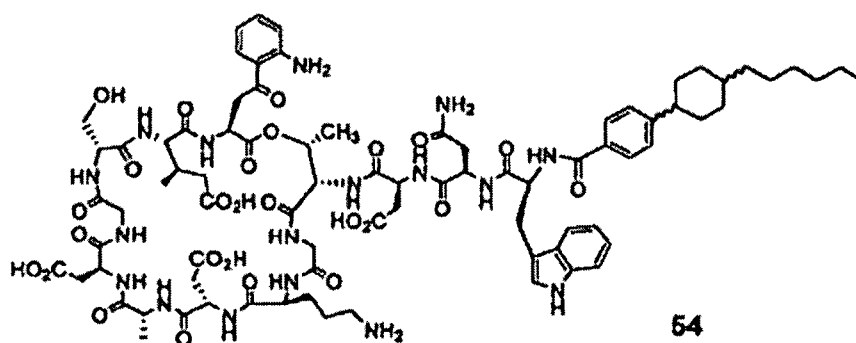
1670

[0169] Fremstilling av forbindelsene med formel (I) hvor R er



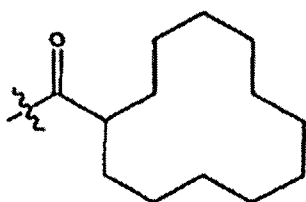
1675 Referanse eksempel 9

[0170] Fremstilling av N-[4-(-4-heksylsykloheksyl)benzoyl]-L-tryptofyl-D-asparaginyll-L- α -aspartyl-L-treonylglycyl-L-ornityl-L- α -aspartyl-D-alanyl-L- α -aspartylglycyl-D-seryl-(3R)-3-metyl-L- α -glutamyl-(α S)- α , 2-diamino-y-oksobenzenbutanoltsyre(13 $\rightarrow$ 4)-lakton (**54**)



[0171] Den ovenstående forbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i trinn 3-6 ved fremstilling av N-{1-[(E)-3-(4-pentylfenyl)but-2-enoyl]}-L-tryptofyl-D-asparaginyll-L- α -aspartyl-L-treonylglycyl-L-ornithyl-L- α -aspartyl-D-alanyl-L- α -aspartylglycyl-D-seryl-(3R)-3-metyl-L- α -glutamyl-(α S)- α , 2-diamino-y-oksobenzenbutansyre(13 $\rightarrow$ 4)- lakton (se eksempel 1), med unntak av kommersielt tilgjengelig 4-(4-heksylsykloheksyl)karboksylsyre ble benyttet i stedet for (E)-3-(4-pentylfenyl)but-2-enolsyre. MS m/z 1736.8 (M + H)⁺.

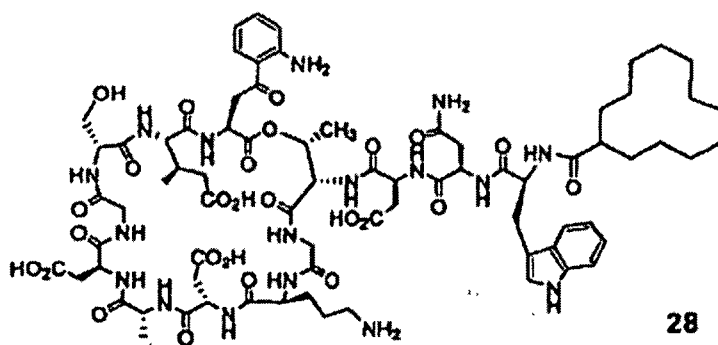
[0172] Fremstilling av forbindelsene med formel (I) hvor R er



1695

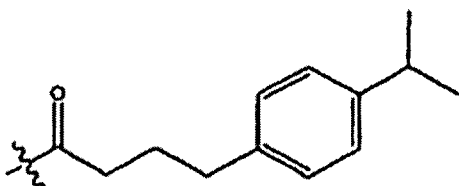
Referanse eksempel 10

1700 **[0173]** Fremstilling av N-syklododekankarbonyl-L-tryptofyl-D-asparaginyll-L- α -aspartyl-L-treonylglycyl-L-ornityl-L- α -aspartyl-D-alanyl-L- α -aspartylglycyl-D-seryl-
(3R)-3-metyl-L- α -glutamyl-(α S)- α , 2-diamino-y-oksobenzenbutanolsyre(13 $\rightarrow$ 4)-
lakton (**28**)



1705 **[0174]** Den ovenstående forbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i trinn 3-6 ved fremstilling av N-{1-[(E)-3-(4-pentylfenyl)but-2-enoyl]}-L-tryptofyl-D-asparaginyll-L- α -aspartyl-L-treonylglycyl-L-ornithyl-L- α -aspartyl-D-alanyl-L- α -aspartylglycyl-D-seryl-(3R)-3-metyl-L- α -glutamyl-(α S)- α , 2-diamino-y-oksobenzenbutansyre(13 $\rightarrow$ 4)- lakton (se eksempel 1), med unntak av at
1710 kommersielt tilgjengelig syklododekankarboksylsyre ble benyttet i stedet for (E)-3-(4-pentylfenyl)but-2-enolsyre. MS m/z 1660.8 (M + H)⁺.

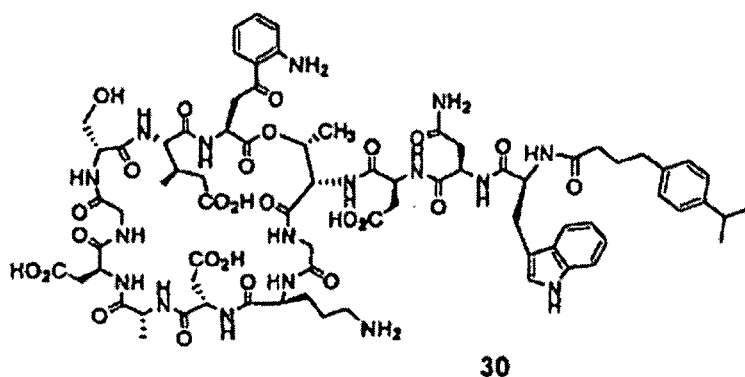
[0175] Fremstilling av forbindelsene med formel (I) hvor R er



1715

Referanse eksempel 11

1720 **[0176]** Fremstilling av N-[4-(4-isopropylfenyl)butanoyl]-L-tryptofyl-D-asparaginy-
 L- α -aspartyl-L-treonylglycyl-L-ornityl-L- α -aspartyl-D-alanyl-L- α -aspartylglycyl-D-
 seryl-(3R)-3-metyl-L- α -glutamyl-(α S)- α , 2-diamino-y-
 oksobenzenbutenolsyre(13 $\rightarrow$ 4)-lakton (**30**)



1725

[0177] Den ovenstående forbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i trinn 3-6 ved fremstilling av N-{1-[(E)-3-(4-pentylfenyl)but-2-enoyl]}-L-tryptofyl-D-asparaginy-
 L- α -aspartyl-L-treonylglycyl-L-ornithyl-L- α -aspartyl-D-
 alanyl-L- α -aspartylglycyl-D-seryl-(3R)-3-metyl-L- α -glutamyl-(α S)- α , 2-diamino-y-
 oksobenzenbutansyre(13 $\rightarrow$ 4)- lakton (se eksempel 1), med unntak av at
 1730 kommersielt tilgjengelig 4-(4-isopropylfenyl)butanolsyre ble benyttet i stedet for (E)-3-(4-pentylfenyl)but-2-enolsyre. MS m/z 1654.7 (M + H)⁺.

[0178] Ytterligere forbindelser ble fremstilt ved hjelp av prosedyrer lik de beskrevet ovenfor i eksemplene 1-11 fra de tilsvarende kommersielt tilgjengelige karboksylsyrer. Karboksylsyrene som ble omdannet til enten den aktiverte PFP-
 1735 esteren eller alkylkloriden som angitt i tabell VI og deretter behandlet med deacylert BOC-beskyttet daptomycin, etterfulgt av fjerning av den beskyttende gruppen.

1740

Tabell VI

Forbindelse #	aktiveringsmetode
1	PFP ester
2	PFP ester
3	PFP ester
5	PFP ester
6	PFP ester
7	PFP ester
8	PFP ester
9	PFP ester
10	PFP ester
11	PFP ester
12	PFP ester
13	PFP ester
15	PFP ester
18	PFP ester og acylklorid
19	PFP ester og acylklorid
20	akylklorid
24	PFP ester
26	PFP ester
27	PFP ester
29	PFP ester
31	PFP ester
32	PFP ester og acylklorid
35	akylklorid
36	PFP ester
37	PFP ester
38	akylklorid
39	akylklorid
41	PFP ester
42	PFP ester
45	PFP ester
46	PFP ester
47	PFP ester
53	PFP ester og acylklorid
54	PFP ester

Forbindelse #	aktiveringsmetode
59	PFP ester
60	PFP ester
62	PFP ester og acylklorid
63	PFP ester
64	PFP ester
65	PFP ester
66	PFP ester
67	PFP ester
68	PFP ester
69	PFP ester
70	PFP ester
71	PFP ester
72	PFP ester

1745 **[0179]** For å fremstille forbindelser hvor karboksylsyrene ikke var kommersielt
tilgjengelige, ble karboksylsyrene enten produsert ved fremgangsmåter beskrevet i
litteraturen, eller som beskrevet i eksemplene 12-17 nedenfor. Karboksylsyrene ble
deretter omdannet til enten den aktiverte PFP-esteren, isocyanat eller alykloriden
som angitt i tabell VII og deretter behandlet med deacylert BOC-beskyttet
daptomycin, etterfulgt av fjerning av den beskyttende gruppen ved hjelp av
1750 prosedyrene beskrevet i eksemplene 1-11 over.

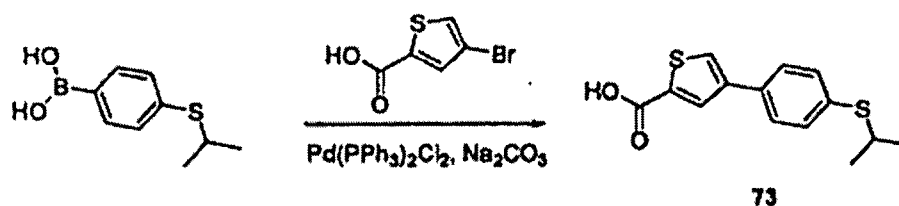
Tabell VII

Karboksylsyreforbindelse #	Syntetisk prosedyre	Aktiveringsmetode	Forbindelse # produsert
	Tetrahedron Letters (1999), 40(12), 2401-2404	PFP ester	4
81	Eksempel 17	isocyanat	14
82	Eksempel 18	isocyanat	17
78	Eksempel 15	alyklorid	21
	Journal of the Chemical Society, Chemical Communications (1979), (21), 974-5.	alyklorid	23

	Journal of the American Chemical Society (1926), 48 2385-93	PFP ester	25
	US-patentnr. 3716644	alkylklorid	40
79	Eksempel 16	isocyanat	51
73	Eksempel 12	PFP ester	55
75	Eksempel 14	PFP ester	56
74	Eksempel 13	PFP ester	57

1755 Referanse eksempel 12: Fremstilling av 4-(4-(isopropyltio)fenyl)tiofen-2-karboksytsyre (73)

[0180]

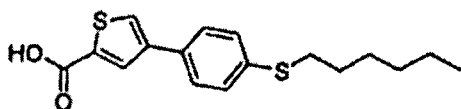


1760

[0181] En blanding av kommersielt tilgjengelig 4-(isopropyltio)fenylborsyre (735 mg, 3,75 mmol), 4-bromotiofen-2-karboksytsyre (776 mg, 3,75 mmol), bis(trifenylfosfin)palladium(II)klorid (131 mg, 0,188 mmol), acetonitril (7,5 mL) og vannholdig natriumkarbonat (1 M, 7,5 mL) ble oppvarmet til 150 °C med mikrobølgebestråling (Blotage Initiator™ Sixty, 0-300 W, for-røring i 2 minutter) i 5 minutter under en argonatmosfære. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til omgivelsestemperatur, fortynnet med vann (75 mL), og ekstrahert med EtOAc (2 x 50 mL). Det vannholdige laget som ble oppnådd ble deretter surgjort med vannholdig HCl (3,0 M) til pH 2 og ekstrahert med EtOAc (2 x 50 mL). De kombinerte organiske lagene ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert for å gi forbindelse 73 (990 mg) som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensing.

1775 Referanse eksempel 13: Fremstilling av 4-(4-(heksyltio)fenyl)tiofen-2-karboksytsyre (74)

[0182]



74

1780

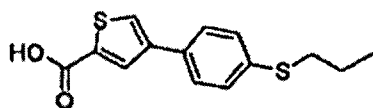
[0183] Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i fremstilling av 4-(4-(isopropyltio)fenyl)tiofen-2-karboksytsyre (forbindelse 73, eksempel 12), med unntak av at 4-(heksyltio)fenylborsyre (Chemical Communications 2003, 1, 138-139) ble anvendt i stedet for 4-(isopropyltio)fenylborsyre.

1785

Referanse eksempel 14: Fremstilling av 4-(4-(propyltio)fenyl)tiofen-2-karboksytsyre (75)

1790

[0184]



75

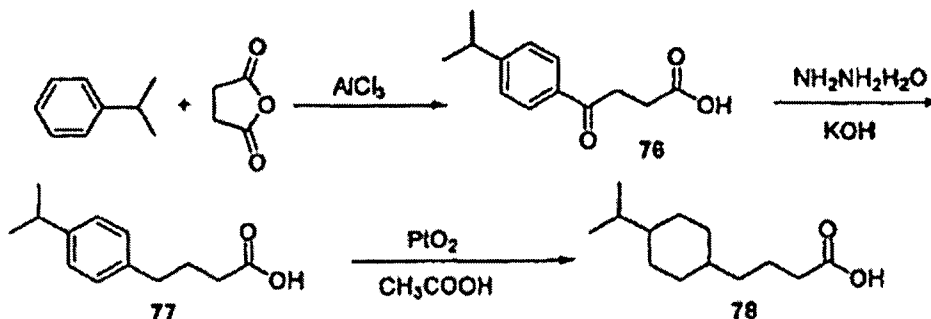
1795

[0185] Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i fremstilling av 4-(4-(isopropyltio)fenyl)tiofen-2-karboksytsyre (forbindelse 73, eksempel 12), bortsett fra at kommersielt tilgjengelig 4-(propyltio)fenylborsyre ble anvendt i stedet for 4-(isopropyltio)fenylborsyre.

Referanse eksempel 15: Fremstilling av 4-(4-isopropylsykloheksyl)butanolsyre (78)

1800

[0186]



1805 Trinn 1: Fremstilling av 4-(4-isopropylfenyl)-4-oksobutanolsyre (**76**)

[0187] Til en suspensjon av aluminium(III)klorid (6,7 g, 50,1 mmol) og ravsyreanhydrid (2 g, 20 mmol) i 1, 2-dikloreten ble det tilsatt isopropylbenzen (2 g, 16,7 mmol) ved 0-5 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer, fortynnet med 20 mL vannholdig HCl-løsning (1 M) og ekstrahert med etylacetat (3 x 80 mL). De kombinerte organiske fasene ble vasket med mettet natriumklorid (100 mL), tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert i vakuum. Resten ble rensset ved flashkolonnekromatografi på silikagel (4x20 cm, petroleumseter: etylacetat = 8:1 eluering) til å gi 3,1 g av forbindelse 76. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) s 1.27-1.29 (d, 6H), 2.80-2.84 (t, 2H), 2.95-3.00 (m, 1H), 3.29-3.33 (t, 2H), 7.32-7.34 (d, 2H), 7.92-7.94 (d, 2H). MS m/z 221 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Trinn 2: Fremstilling av 4-(4-isopropylfenyl)butanolsyre (**77**)

1820

[0188] En løsning av forbindelse 76 (0,5 g, 2,27 mmol) og 2 mL 80 % hydrazinhydrat ble omrørt ved 45 °C i 1 time. Til blandingen ble KOH (1 g, 17,8 mmol) tilsatt og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 104-150 °C i 2 timer. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur ble reaksjonsblandingen fortynnet med 10 mL vann og surgjort til pH 2 med vannholdig HCl (1 M) og ekstrahert med etylacetat (2 x 20 mL). De kombinerte organiske lagene ble tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensset ved flashkolonnekromatografi på silikagel (2x15 cm, petroleumseter: etylacetat = 8:1 eluering) til å gi 275 mg av forbindelse 77. MS m/z 207 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

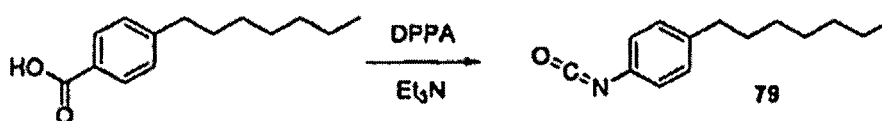
1830

Trinn 3: Fremstilling av 4-(4-isopropylsykloheksyl)butanolsyre (**78**)

[0189] En suspensjon av forbindelse 77 (1,0 g, 4,8 mmol) og 0,1 g PtO₂ i 50 mL eddiksyre ble omrørt under en H₂-atmosfære (50 psi) ved omgivelsestemperatur i 6 timer. Etter filtrering og fordampning av løsemidlet, ble 1,1 g råprodukt skaffet. Forbindelsen ble anvendt direkte i neste trinn uten videre rensing. LC-MS m/z 211 (M-H⁺).

Referanse eksempel 16: Fremstilling av 1-heptyl-4-isocyanatbenzen (**79**)

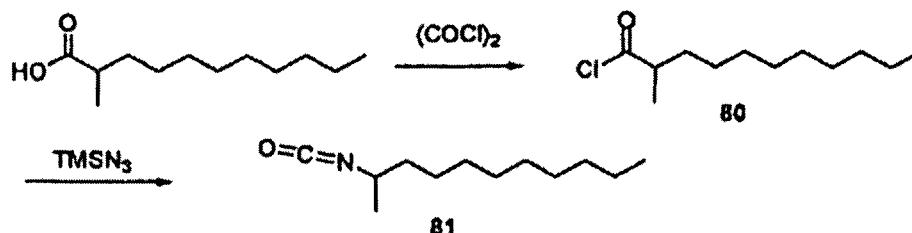
[0190]



[0191] Til en avgasset oppløsning av 4-heptylbenzosyre (3,0 g, 13,6 mmol) i vannfri toluen (30 mL) og Et₃N (3 mL, 21,5 mmol), ble det tilsatt difenylfosforylazid (2 mL, 9,3 mmol) dråpevis. Etter fullføring av tilsetningen, ble reaksjonsblandingen oppvarmet til reflux og omrørt i 2 timer. Blandingen ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk for å gi produktet, 1-heptyl-4-isocyanatbenzen (**79**), som en olje, som ble anvendt direkte i den neste reaksjonen uten ytterligere rensing.

Referanse eksempel 17: Fremstilling av 2-isocyanatundekan (**81**)

[0192]



Trinn 1: Syntese av 2-metylundekanoylklorid (**80**)

[0193] Til en omrørt oppløsning av 2-metylundekanoylsyre (0,40 g, 2,0 mmol) i vannfri diklormetan (20 mL) og en katalytisk mengde DMF (omtrent 0,02 mL) ble

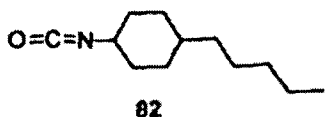
1865 det tilsatt oksalyklorid (0,4 mL, 4,6 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt kraftig i 2 timer ved romtemperatur. Det organiske løsemidlet ble avdampet under redusert trykk og resten (**80**) ble anvendt i det neste trinnet.

Trinn 2: Syntese av 2-isocyanatundekan (**81**)

1870 **[0194]** Til en omrørt oppløsning av 2-metylundekanoylklorid (2,0 mmol) i vannfri diklormetan (10 mL) ble det tilsatt azidotrimetylsilan (TMSN₃) (0,32 mL, 2,4 mmol). Den resulterende blandingen ble oppvarmet ved reflux i 5 timer. Den overskytende azidotrimetylsilanen og løsemidlet ble fjernet ved 50 °C i vakuum og den resulterende resten (**81**) ble anvendt i det neste trinnet.

1875 Referanse eksempel 18: Fremstilling av 1-isocyanat-4-pentylsykloheksan (**82**)

[0195]



1880 **[0196]** Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i fremstilling av 2-isocyanatundekan (forbindelse 81, eksempel 17), bortsett fra at kommersielt tilgjengelig 4-pentylsykloheksankarboksylsyre ble anvendt i stedet for 2-metylundekanoylsyre.

1885 Eksempel 19: *In Vitro* Biologisk aktivitet

1890 **[0197]** Forbindelser i henhold til formel I ble testet for antimikrobiell aktivitet mot et panel av organismer. Aerobe organismer, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* og *E. faecium*, ble testet ved buljong-mikrodilusjon i henhold til Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) dokument M7-A7 (Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard- Seventh Edition. CLSI document M7- A7 [ISBN 1- 56238- 587- 9] . Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087- 1898 USA, 2006) med modifikasjoner som beskrevet under. Mueller Hinton-buljong (MHBc) ble supplert med 50 mg/L kalsium (tilsvarende humane fysiologiske nivåer

av kalsium) og analyseplater ble inkubert i 18-20 timer ved 37 °C med lufting (200 rpm).

1900

[0198] Kort fortalt ble forbindelser oppløst i enten sterilt, destillert vann eller en 50: 50 blanding etter volum av dimetylsulfoksyd og sterilt, destillert vann, avhengig av løseligheten av forbindelsen, og ble fortynnet til sluttkonsentrasjonen (0,03 µg/mL, 32 µg/mL) i mikrobielle vekstmedier, MHBc. I alle tilfeller er den endelige

1905

konsentrasjon av dimetylsulfoksyd inkubert med cellene er mindre enn eller lik 1 %. For beregning av minimum hemmende konsentrasjon (MIC), ble 2-fold fortynninger av forbindelsene tilsatt til brønner i en mikrotiter-plate inneholdende 5×10^5 bakterier i et sluttvolum på 100 µL av mediet. Etter inkubering (18 - 20 timer ved 37 °C med lufting ved 200 rpm) ble vekst bekreftet visuelt ved å plassere

1910

platene over et visningsapparat (stativ med et speil på undersiden), og deretter ble den optiske tettheten (OD600) målt ved hjelp av en SpectraMax 340PC³⁸⁴ plateleser. Veksten ble definert som turbiditet som kunne påvises med det blotte øye eller som oppnådde minimum OD600 på 0,1. MIC-verdier (i µg/mL) ble definert som den laveste konsentrasjon som produserer ingen synlig turbiditet.

1915

[0199] Anaerobe *Clostridium difficile*, MIC-verdier ble fastsatt på R. M. Alden (RMA) Research Laboratory (Culver City, CA) ved agar-fortynningsmetoden i henhold til CLSI dokument M11-A7 (Clinical and Laboratory Standards Institute.

1920

Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard- Seventh Edition. CLSI document M11- A7 [ISBN 1- 56238- 626- 3] . Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087- 1898 USA, 2007.) Agaren som ble brukt under testingen ble fremstilt til å inneholde 50 mg/L Ca^{++} ved fremstilling av Brucella

1925

buljong med fri Ca^{++} -ionkonsentrasjon bestemt ved anvendelse av en kalsiumelektrode, og tilsetting av 3,9 mL/L med 10 mg/mL CaCl_2 -løsning og deretter 1,5 % agar, i tillegg ble mediet supplert med vitamin K1, hemin og 5 % saueblod.

1930

[0200] *C. difficile*-stammene ble hentet fra toक्सinpositive fekalprøver samlet fra 2006 til 2008. De ble lagret ved -70 °C i 20 % skummet melk i RMA-kultursamlingen. Stammene ble fjernet fra fryseren, og overført i det minste to ganger på supplert Brucella blodagar før testing. *C. difficile* (ATCC # 700057) og *Staphylococcus aureus* (ATCC # 29213) ble anvendt som kontroller.

1935

[0201] Serielle 2-fold fortyninger av forbindelsene ble preparert på testdagen, og tilsatt til smeltet agardyp, blandet, og hellt i petriskåler. Etter størkning ble platene tørket i inkubatoren i 30 minutter.

1940 [0202] Inokulumet ble fremstilt i det anaerobe kammeret fra 48 timers kulturer ved å lage suspensjoner lik turbiditeten til 0,5 McFarland-standard i Brucella-buljong, og dispendert i brønnene til Steer's replikatorhode. Replikatoren ble fjernet fra kammeret for inokulering av de legemiddelholdige platene på benken i omgivelsesbetingelser. Medikamentfrie kontrollplater ble stemplet før og etter hver medikament serie for å teste for levedyktighet.

[0203] Platene ble overført tilbake inn i det anaerobe kammeret og inkubert ved 37 °C i 48 timer. De ble fjernet fra kammeret og undersøkt for vekst. MIC var den konsentrasjon av medikamentet som hemmet veksten eller markert reduserte veksten sammenlignet med den medikamentfrie kontrollplaten, i samsvar i CLSI-veiledning.

[0204] MIC-verdiene for representative forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er oppført i Tabell VIII. *C. difficile*-verdier er representert som en MIC90 hvor 90 % eller 27 av de 30 isolater som ble testet, hadde denne MIC (µg/mL) eller lavere.

Tabell VIII Biologisk aktivitet av forbindelser med formel I

Forb. #	Lot #	C. diff MIC90	C. diff MIC5 0 Nap-1	C. diff MIC9 0 Nap-1	Sa 42	Sa 399	Sa 278	Efm 14	Efm 384	Efs 201	Efs 312
Dapto mycin	n/a	2			0,5	0,5	8	4	>32	2	>32
48	1	2									
	2	2			1	1	2	2	32	1	>32
	3				0,25	0,25	4	ND	ND	1	32
49	1	1									
	2				0,063	0,063	1	0,25	4	0,125	8
	3										
	4				0,25	0,25	1	0,5	4	0,25	4
	5				0,25	0,25	1	0,5	4	0,25	4
	6				0,25	0,5	1	0,5	4	0,5	4

	7	0,5									
	8	0,5									
	9				0,275						
50	2	0,5	0,25	0,50	0,25	0,5	1	1	4	0,25	4

[0205] MIC-verdiene av representative referanseforbindelser er oppført i tabell IX.

1960

Tabell IX Biologisk aktivitet av forbindelser med formel I

Forb. #	Lot #	C. diff MIC90	C. diff MIC50 Nap-1	C. diff MIC90 Nap-1	Sa 42	Sa 399	Sa 278	Efm 14	Efm 384	Efs 201	Efs 312
Daptomycin	n/a	2			0,5	0,5	8	4	>32	2	>32
1	1				8	2	>32	32	>32	32	>32
2	2	4			2	0,5	8	2	>32	2	32
3	2				0,5	1	1	1	4	0,5	32
4	1				2	2	4	2	8	2	32
	2				0,25	0,5	0,5	0,5	4	0,5	16
6	2	8			0,5	0,5	2	0,5	8	0,6	8
6	2	16			1	0,25	2	0,5	4	0,25	4
7	1	16			1	0,5	2	0,5	4	0,25	4
8	1				0,5	0,5	4	4	32	4	>32
	2	8			2	2	>32	16	>32	16	>32
9	1				0,5	0,5	8	4	32	4	>32
10	1	1			0,25	0,25	1	1	4	0,13	>32
11	1	1			0,125	0,25	0,5	1	4	1	16
12	1				4	2	8	8	>32	16	32
13	1				2	1	32	16	>32	16	>32
14 isomer I	1	1,0			0,25	0,5	1	0,5	8	1	32
14 isomer II	1	2			0,25	0,25	1	0,25	8	0,5	16

Forb. #	Lot #	C. diff MIC9 0	C. diff MIC5 0 Nap-1	C. diff MIC9 0 Nap-1	Sa 42	Sa 399	Sa 278	Efm 14	Efm 384	Efs 201	Efs 312
15	1				2	2	16	8	>32	8	>32
16	1	1			0,5	0,5	8	1	32	1	16
	5	0,5			0,5	1	8	2	16	2	>32
17	1	1			0,25	0,25	0,25	1	16	1	>32
18	1				2	1	4	2	8	2	32
	2	0,5			0,5	1	2	ND	ND	0,5	16
19	1				1	2	4	2	4	1	8
	2				1	0,5	2	2	8	1	16
	2				0,25	0,5	0,5	0,25	1	0,125	4
	3	0,250			0,125	0,125	0,5	ND	ND	0,125	2
20	1				0,5	2	8	ND	ND	0,5	2
21	1				0,063	1	2	ND	ND	0,25	32
22	1				1	1	2	1	4	1	8
	2				2	2	2	4	16	2	>32
	3	1			1	0,50	4	1	16	1	32
	4				0,25	0,5	1	1	4	0,5	8
23	1	0,5			0,50	0,5	1	0,5	4	0,5	4
24	1	4			1	1	8	4	32	2	>32
25	1	1			0,5	0,5	1	1	8	0,5	16
26	1	2			1	0,5	2	2	16	1	>32
27 isomer I	1	2			2	2	8	4	32	2	32
27 isomer II	1	1			1	0,5	2	1	4	0,5	32
28	1	4			1	1	4	4	32	4	>32
					0,5	0,5	8	2	32	2	>32
29	1	16			8	8	>32	>32	>32	>32	>32
30	1	8			2	1	32	16	>32	8	>32

Forb. #	Lot #	C. diff MIC9 0	C. diff MIC5 0 Nap- 1	C. diff MIC9 0 Nap- 1	Sa 42	Sa 399	Sa 278	Efm 14	Efm 384	Efs 201	Efs 312
					0,5	0,5	32	8	>32	8	>32
31	1				4	4	>32	16	>32	16	>32
32	1	4			1	1	4	4	32	2	>32
	2				0,12 5	0,06 3	1	1	8	0,5	32
33	1										
	2	1			0,25	0,12 5	1	0,5	4	0,5	8
	4				ND	ND	0,12 5	0,0 63	2	0,125	2
	6	0,5									
	8	0,5									
34	1				0,12 5	0,12 5	0,5	0,5	2	0,5	4
	2	1			0,5	0,5	1	2	4	1	8
	3				0,5	0,5	0,25	1	4	0,5	4
35	1	2			0,5	0,5	4,00	2	32	1,0	>32
36	1	0,5			0,25	0,25	1,00	0,5	4	0,5	4
37	1	1			0,25	ND	0,25	0,5	2	0,5	2
38	1	1			0,25	0,5	0,50	0,5	1	0,5	0,5
39	1	16			1,00	0,60 0	2,00	2,0	2	0,5	2
40	1	32			4,00	4,00 0	16,0 0	32, 0	32	4,0	8
41	1	4			4	2	2	8	>32	4	>32
42	1	0,5			0,5	1	4	2	8	1	ND
43	2	2									
	3	2			0,12 5	0,5	1	1	16	1	32
44	1	8,00			4	4	4	16	>32	8	>32
45 isomer	1	32			8	8	>32	>32	>32	>32	>32

Forb. #	Lot #	C. diff MIC9 0	C. diff MIC5 0 Nap-1	C. diff MIC9 0 Nap-1	Sa 42	Sa 399	Sa 278	Efm 14	Efm 384	Efs 201	Efs 312
I											
45 isomer II	1	8			4	4	>32	32	>32	32	>32
46	1				32	16	>32	>32	>32	>32	>32
	1	16			16	32	>32	>32	>32	>32	>32
47	1	8			16		>32	>32	>32	32	>32
	1				32	16	>32	>32	>32	>32	>32
51	1	0,5			0,12 5	0,12 5	1	0,5	4	0,25	8
52	1	2			0,25	0,25	0,5	1	4	0,5	8
	2				0,25	0,25	0,5	0,5	4	0,5	16
53 isomer I	1	1			0,25	0,12 5	0,25	0,2 5	2	0,13	2
	2				0,06 3	0,12 5	0,5	0,2 5	1	0,063	2
53 isomer II	1	1			0,5	1	2	1	4	1	4
54 isomer I	1	4			0,12 5	0,25	0,12 5	0,5	0,5	0,25	0,5
	2				0,12 5	0,06 3	ND	0,2 5	0,25	0,063	0,25
54 isomer I	1	4			1	1	2	1	2	2	2
II											
55	1				0,5	0,25	4	2	8	2	>32
56	1				2	2	8	8	32	8	>32
57	1				1	1	2	2	4	1	8
	2	8			8	4	4	16	16	4	>32
58	1				0,12 5	0,25	0,5	0,5	1	0,25	2
	2	4			0,5	0,5	1	1	2	0,5	8

Forb. #	Lot #	C. diff MIC9 0	C. diff MIC5 0 Nap-1	C. diff MIC9 0 Nap-1	Sa 42	Sa 399	Sa 278	Efm 14	Efm 384	Efs 201	Efs 312
	2				1	1	1	2	4	1	8
	3				0,06 3	0,12 5	0,5	ND	ND	0,25	1
59	1	4			0,5	0,5	4	4	32	4	>32
60	1				1	4	8	4	16	4	>32
61	1	2			0,25	0,25	1	0,5	2	0,25	4
					0,06 3	0,06 3	0,25	ND	1	0,125	4
62	1	2			0,5	0,5	0,5	0,5	1	0,25	2
					0,12 5	2	0,5	ND	ND	0,25	4
63	1	2			0,25	0,25	0,25	1	1	0,5	4
64	1	1			0,12 5	0,25	0,5	1	4	0,5	16
65					2	2	16	8	>32	8	>32
66	1	8			8	8	>32	>32	>32	>32	>32
67	1	4			0,5	4	4	8	>32	4	>32
68	1	16			4	ND	32	16	>32	16	>32
69	1	2			0,12 5	0,12 5	0,12 5	0,5	4	0,5	32
70	1	16			8	8	>32	>32	>32	>32	>32
71	1	16			2	2	32	16	>32	8	>32
72	1	32			>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32

hvor

1965 Aerobe bakterier:

Stamme #	Art	ATCC#	Stamme-beskrivelse
SAU.42	<i>Staphylococcus aureus</i>	29213	CLSI-referansestamme for kjøttkraft mikrodilusjon MIC-analyse innhentet fra

			ATCC
SAU.399	<i>Staphylococcus aureus</i>	43300	CLSI meticillin- og oxacillin-resistente kliniske isolat innhentet fra ATCC
SAU.278	<i>Staphylococcus aureus</i>	n/a	Daptomycin-resistent mutant (D10) - flytende seriepassasje mutant utviklet fra foreldre S.aureus 42
EFM.14	<i>Enterococcus faecium</i>	6569	FDA testorganisme i AOAC test for germicid aktivitet innhentet fra ATCC
EFM.384	<i>Enterococcus faecium</i>	n/a	Daptomycin-resistent mutant (14-A) - flytende seriepassasje mutant utviklet fra foreldre E.faecium 14
EFS.201	<i>Enterococcus faecalis</i>	49452	Kvalitetskontroll-stamme for API-produkter innhentet fra ATCC
EFS.312	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>C. difficile</i>	n/a	Daptomycin-resistent mutant (EFA) - flytende seriepassasje mutant utviklet fra foreldre E.faecalis 201

Anaerobe bakterier utvinnes fra toksin-positive fekalprøver:

RMA #	Art
11001-P1	<i>Clostridium difficile</i>
14001-P1	<i>Clostridium difficile</i>
11027-P1	<i>Clostridium difficile</i>
14043-P1	<i>Clostridium difficile</i>
13027-P1	<i>Clostridium difficile</i>
16001-P1	<i>Clostridium difficile</i>
1001-P1	<i>Clostridium difficile</i>
1002-P1	<i>Clostridium difficile</i>
1003-P1	<i>Clostridium difficile</i>
2001-P1	<i>Clostridium difficile</i>
5001-P1	<i>Clostridium difficile</i>
9001-P1	<i>Clostridium difficile</i>
9002-P1	<i>Clostridium difficile</i>
11035-P1	<i>Clostridium difficile</i>
11037-P1	<i>Clostridium difficile</i>
11038-P1	<i>Clostridium difficile</i>
14044-P1	<i>Clostridium difficile</i>
1004-P1	<i>Clostridium difficile</i>

RMA #	Art
1006-P1	<i>Clostridium difficile</i>
2002-P1	<i>Clostridium difficile</i>
1302-P1	<i>Clostridium difficile</i>
13030-P1	<i>Clostridium difficile</i>
14045-P1	<i>Clostridium difficile</i>
67001-P1	<i>Clostridium difficile</i>
25001-P1	<i>Clostridium difficile</i>
11041-P1	<i>Clostridium difficile</i>
11042-P1	<i>Clostridium difficile</i>
1007-P1	<i>Clostridium difficile</i>
1008-P1	<i>Clostridium difficile</i>
NAP1 <i>Clostridium difficile</i> -stammen utvinnes fra toksin-positive fekalprøver nr. RMA 19139 REA B1,	
RMA refererer til RM Alden Labs, Santa Monica, California.	

Eksempel 20 *in vivo* biologisk aktivitet

1970

[0206] Syrian golden hamstere ble forbehandlet med 10 mg/kg clindamycin subkutant 24 timer før bakteriell utfordring. Et inokulum på 20 *C. difficile*-sporer (ATCC # 43596) i sterilt saltvann ble administrert oralt. Behandlingen ble initiert 4 timer etter inokulering med dH2O, metronidazol (MET), vancomycin (VAN) eller en

1975

forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse. Orale doseringsregimer for VAN og forbindelser med formel I var 0,5 mg/kg en gang daglig i 5 dager. MTT ble administrert ved 70 mg/kg tre ganger daglig i 5 dager. CDAD ble bekreftet som dødsårsak ved observasjoner ved obduksjon, inkludert våte høye og/eller makroskopiske sekalendringer. % beskyttelse gitt ved hver terapi testet ble

1980

beregnet ved 1 og 21 dager etter dosering. Den midlere prosentvise beskyttelsesverdi av representative forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse og referanseforbindelser, er oppført i tabell X

Tabell X *In vivo* middels beskyttelsesverdier

1985

Forbindelse #	Middels % beskyttelse		Studie n	Hamster n
	1 dag etter dosering	21 dager etter dosering		

dH2O	0	0	6	30
16	100	85	2	13
22	85	38	2	13
43	100	60	1	5
34	85	38	2	13
33	85	69	2	13
49	100	100	1	8
28	100	100	1	8
52	100	88	1	8
53	13	0	1	8
54	0	0	2	16
Metronidazol	100	0	2	10
Vancomycin	90	62	3	21

1990 [0207] *C. difficile*-injiserte kontrollhamstere (n = 30), dosert med sterilt vann, alle døde innen 48 timer etter inokulasjon. MET (n = 10) eller VAN (n = 21) behandlinger oppnådde % beskyttelse av henholdsvis 100 % eller 90 % ved 1 dag etter dosering, og 0 % eller 62 % ved 21 dager etter dosering. Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse ga % beskyttelse så høy som 100 % ved både 1 og 21 dager etter dosering.

1995 [0208] Det antas at forbindelser med strukturell likhet med de som det refereres til i den foreliggende oppfinnelsen, omtales i EP-patent nr. 0095295 ('295), og US patent nr. Re. 32, 310, 7, 335, 725 ('725) og 6, 911, 525 ('525). Se. f.eks. forbindelse 39 her, eller beskrevet i '295 (eksempel 73). Imidlertid viser disse tidligere kjente forbindelsene signifikant lavere aktivitet mot gram-positive bakterier, som *C. difficile* og andre forskjellige bakteriestammer, inkludert de som er resistente mot daptomycin. For eksempel antas forbindelse 39 i '295-patentet å være den eneste tidligere kjente forbindelse som har en strukturell likhet med forbindelsene 32 og 33. Forbindelsene 32 og 33 viser uventede og forbedrede egenskaper mot *C. difficile*,, noe som fremgår av tabell IX. MIC90-verdier for forbindelsene 32 og 33 mot *C. difficile* er 4 og høyst 1, mens MIC90 for forbindelse 39 er 16. I tillegg viser forbindelse 32 og 33 forbedrede egenskaper over forskjellige andre stammer av gram-positive bakterier, inkludert de som er resistente mot daptomycin.

2000

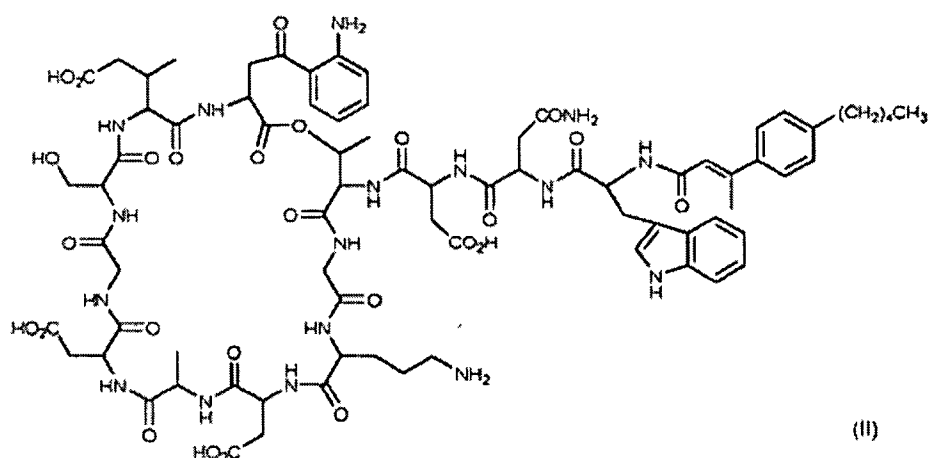
2005

2010 **[0209]** I enda et ytterligere aspekt, som vist ved tabell XI, viser komparative
analyser av forbindelsene 48 til 50 ifølge foreliggende oppfinnelse med kjente
forbindelser 111 og 112 som beskrevet i '725 og '525, at forbindelser 48 til 50 viser
overlegen og uventet aktivitet mot gram-positive bakterier, inkludert de som er
resistente overfor daptomycin. For eksempel har forbindelsene 49 og 50 MIC-
verdier på høyst 0,3 mot Sa42 mens MIC-verdiene for forbindelsene 111 og 112 er
2015 på det meste henholdsvis 1,0 og 0,5. I tillegg viser forbindelse 49 økt og uventet
aktivitet som helhet mot Sa399, Sa278, Efm14, Efm384, Efs201 og Efs 312
sammenlignet med 111.

2020 Tabell XI: Datasammenligning av forbindelser 48 til 50 med 111 og 112 fra '725 og '525

Forbindels e #	Lot #	C. diff MIC90	Sa42	Sa399	Sa278	Efm14	Efm384	Efs201	Efs312
Daptomycin	n/a	2	0,5	0,5	8	4	>32	2	>32
1	1		8	2	>32	32	>32	32	>32
48	1	2							
	2	2	1	1	2	2	32	1	>32
	3		0,25	0,25	4	ND	ND	1	32
49	1	1							
	2		0,063	0,063	1	0,25	4	0,125	8
	3								
	4		0,25	0,25	1	0,5	4	0,25	4
	5		0,25	0,25	1	0,5	4	0,25	4
	6		0,25	0,5	1	0,5	4	0,5	4
	7	0,5							
	8	0,5							
	9		0,275						
50	2	0,5	0,25	0,5	1	1	4	0,25	4
111 fra '725 og '525		ND	0,781 1,0	0,39	6,25	3,13	12,5	1,56	50
112 fra '725 og '525		ND	0,5 0,39	0,39	1,56	0,39	1,56	<0,1	6,25

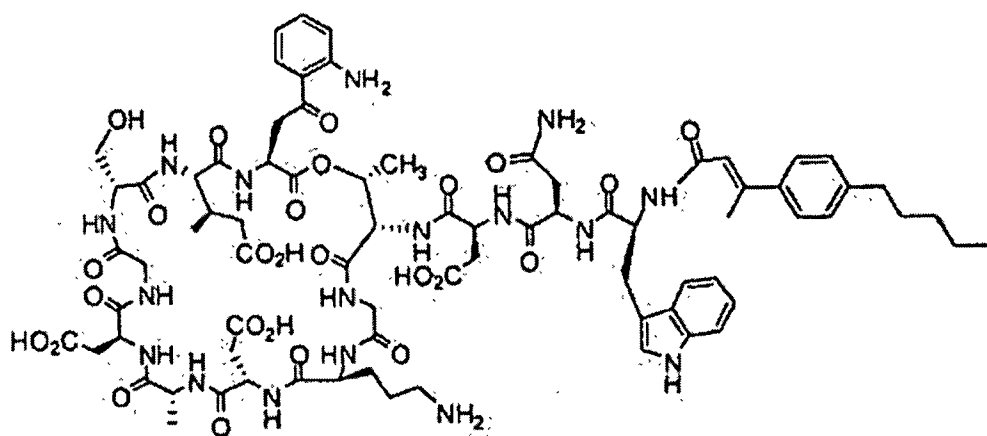
2025 **[0210]** Dermed antas de nevnte forbindelsene som er beskrevet i tidligere kjent teknikk, å være helt forskjellig fra forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse, som er nye og aktive mot gram-positive bakterier, viser økt aktivitet mot *Clostridium difficile*, og/eller viser uventet aktivitet mot bakterier som er resistente mot daptomycin.



eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette.

3. Et farmasøytisk preparat som omfatter en forbindelse ifølge krav 2, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer.
4. Et farmasøytisk preparat som angitt i krav 3 for bruk i behandling eller forebygging av en bakteriell infeksjon hos et menneske eller et dyr.
5. Det farmasøytiske preparatet som angitt i krav 3 for bruk i henhold til krav 4, hvor subjektet er et menneske.
6. Det farmasøytiske preparatet som angitt i krav 3 for bruk i henhold til krav 4 eller krav 5, hvor den bakterielle infeksjonen skyldes en gram-positiv bakterie.
7. Det farmasøytiske preparatet som angitt i krav 3 for bruk i henhold til kravene 4-6, hvor bakterien er en *Clostridium difficile*-stamme.
8. Det farmasøytiske preparatet som angitt i krav 3 for bruk i henhold til krav 7, hvor *Clostridium difficile*-stammen er en Nap1 *Clostridium difficile*-stamme.
9. Det farmasøytiske preparatet som angitt i krav 3 for bruk i henhold til kravene 4-8, hvor bakterien er en antibiotikaresistent bakterie.

10. Det farmasøytiske preparatet som angitt i krav 3 for bruk i henhold til krav 9, hvor de antibiotikaresistente bakteriene er daptomycin-resistente *Staphylococcus aureus*, daptomycin-resistente *Enterococcus faecium*, daptomycin-resistente *Enterococcus faecalis*, methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*, eller en blanding av bakterier som omfatter minst én av de antibiotikaresistente bakteriene.
11. Det farmasøytiske preparatet som angitt i krav 3 for bruk i henhold til krav 9, hvor de antibiotikaresistente bakteriene er resistente mot vancomycin, meticillin, glykopeptidantibiotika, penicillin eller daptomycin.
12. Det farmasøytiske preparatet som angitt i krav 3 for bruk i henhold til ethvert av kravene 4-6, hvor bakterieinfeksjonen er *Clostridium difficile*-assosiert sykdom (CDAD).
13. Det farmasøytiske preparatet som angitt i krav 3 for bruk i henhold til krav 12, hvor den *Clostridium difficile*-assosierte sykdommen skriver seg fra eller forverres av en Nap1 *Clostridium difficile*-infeksjon.
14. En metode for behandling eller forebygging av en bakteriell infeksjon, som innbefatter administrering til en cellekultur eller i anleggssubjekt som trenger det, av en terapeutisk effektiv mengde av det farmasøytiske preparat ifølge krav 3.
15. Anvendelse av forbindelsen ifølge krav 2 for fremstilling av et medikament for behandling av en bakteriell infeksjon hos et menneske eller et dyr.
16. Forbindelsen ifølge krav 2, hvor forbindelsen er av formel



eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette.