



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **113215** (13) **C2**
(51) МПК**C07F 9/6561** (2006.01)**C07F 9/60** (2006.01)**A61K 31/675** (2006.01)**A61P 31/04** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2015 00343	(72) Винахідник(и): Партридж Джон Дж. (US), Колучі Джон (CA), Гаро Ів (CA), Тер'єн Мішель (CA), Замбоні Роберт (CA), Гафкін Бері (US), Марфат Ентоні (US), Заґдейн Гелмі (CA)
(22) Дата подання заявки: 19.06.2013	(73) Власник(и): ДЕБІОФАРМ ІНТЕРНЕТНЛ СА, Forum "Après-Demain", Ch. Messidor 5-7, CH- 1006 Lausanne, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 26.12.2016	(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/661,559	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2008098374, A, 21.08.2008 WO 2010151689, A, 29.11. 2010 CA 2776849, A, 26.05.2011
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 19.06.2012	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 12.05.2015, Бюл.№ 9	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.12.2016, Бюл.№ 24	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/ІВ2013/001780, 19.06.2013	

(54) ПОХІДНІ ПРОЛІКІВ (Е)-N-МЕТИЛ-N-((3-МЕТИЛБЕНЗОФУРАН-2-ІЛ)МЕТИЛ)-3-(7-ОКСО-5,6,7,8-ТЕТРАГІДРО-1,8-НАФТИРИДИН-3-ІЛ)АКРИЛАМІДУ**(57) Реферат:**

Винахід стосується похідних (Е)-N-метил-N-((3-метилбензофуран-2-іл)метил)-3-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-3-іл)акриламідної сполуки із значною розчинністю, стабільністю в твердому стані і біодоступністю. Було виявлено, що вказані сполуки є ефективними інгібіторами FabI. Крім того, показано, що певні сполуки були стабільними щодо впливу радіаційної стерилізації, і, таким чином, добре підходять для виробництва стерильного препарату для використання в лікуванні захворювань, викликаних бактеріальними інфекціями.

UA 113215 C2

ПЕРЕХРЕСНІ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

Ця заявка вимагає пріоритет за заявкою Provisional Patent Application Сполучених Штатів. 61/661,559, поданою 19 червня 2012 року, включеною тут як посилання у всій своїй повноті.

ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВІНАХОДУ

Інфекції, що викликаються або пов'язані із бактеріями є основною причиною захворювань у людей в світі. На жаль, частота резистентності до стандартних антибіотиків значно зросла протягом останньої декади, особливо у відношенні *Staphylococcus aureus*. Наприклад, такий резистентний *S. aureus* включає MRSA, резистентний до метициліну, ванкомицину, лінезоліду і багатьох інших класів антибіотиків, або нещодавно досліджений тип резистентності New Delhi метало-бета-лактамаза-1 (NDM-1), який продемонстрував бактеріальну резистентність до більшості відомих антибактеріальних засобів, включаючи пеніциліни, цефалоспорины, карбапенеми, хіноліни і фторхінолони, макроліди тощо. Таким чином, існує термінова не вирішена медична потреба у нових агентах, що діють проти бактеріальних збудників.

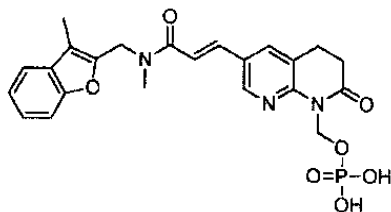
В останні роки інгібітори FabI, частини бактерії, що бере участь у синтезі жирних кислот бактерій, були розроблені і багато з них були перспективними щодо їх активності та переносимості у людини, у тому числі дуже перспективний інгібітор FabI, (E)-N-метил-N-((3-метилбензофуран-2-іл)метил)-3-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-3-іл)акриламід.

Однак було виявлено, що цю сполуку важко або практично неможливо сформувати в прийнятні пероральні і парентеральні (наприклад, внутрішньовенні або підшкірні) композиції, а також відзначено нерозчинність, погану стабільність розчину і пероральну біодоступність. Протягом десяти або більше років знадобилися значні зусилля, щоб розробити та синтезувати альтернативну сполуку, що зберігає гарну здатність до інгібування FabI при застосуванні, але має поліпшені фізичні і хімічні характеристики, що, нарешті, дозволяють її використовувати в пероральних і парентеральних композиціях. До цього часу не була встановлена така сполука з достатньою стабільністю в твердому стані, у водних розчинах, а також чудовою оральною біодоступністю, що необхідна для перорального і/або парентерального застосування, що може бути сформована у вигляді перорально і/або внутрішньовенного або внутрішньом'язового лікарського засобу із застосуванням практичних і широко використовуваних методів стерильного виробництва композицій.

СУТЬ ВІНАХОДУ

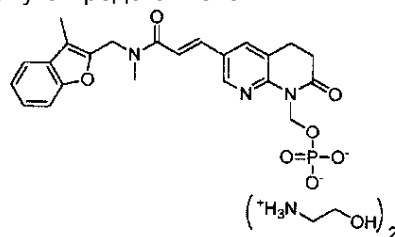
Даний винахід стосується конкретних проліків активної сполуки (E)-N-метил-N-((3-метилбензофуран-2-іл)метил)-3-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-3-іл)акриламід (сполука IV), потужного інгібітору метаболізму жирних кислот бактерій (за допомогою інгібування FabI). Розкриті сполуки проліків можуть вводитися пероральним, внутрішньовенним та/або внутрішньом'язовим шляхами і після введення проходити біотрансформацію in vivo в одну або декілька стадій до вивільнення активної сполуки. Розкриті проліки несподівано стабільні у твердому стані, а також з мають високу розчинність у воді і властивості біодоступності. Наприклад, одна або більше розкритих сполук також виявилися несподівано стійкими до стерилізації гамма-випромінюванням, і, таким чином, добре підходять для виробництва стерильного препарату для використання в лікуванні захворювань, викликаних бактеріальними інфекціями.

Наведені тут для прикладу, сполуки представлені:



і фармацевтично прийнятними солями.

Наприклад, наведена тут сполука представлена:



що несподівано і стабільна в кристалічній формі, і дуже добре розчинна у водних розчинах при кімнатній температурі (приміром 25 °C).

КОРОТКИЙ ОПИС ФІГУР

На фігурі 1 представлені середні профілі концентрація/час у плазмі описуваних сполук при дозуванні 5 мг/кг у самців собак і самиць щурів.

На фігурі 2 представлена порівняльна фармакокінетика описаних сполук у собак після введення шляхом внутрішньовенної інфузії.

На фігурі 3 представлена експозиція (AUC) з рівнями пероральних доз описаних сполук у А) собаки і В) щура.

На фігурах 4-7 представлені РГД спектри різних описаних сполук.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС

Вступ

Винахід в цілому стосується сполук, які частково, наприклад, розчинні і стабільні у воді та/або в інших розчинниках при, наприклад, кімнатній температурі в прийнятному рН, такому як рН між приблизно 4 і приблизно 8, наприклад, при рН близько 6 або приблизно 7.

Визначення

Для зручності перед подальшим описом даного винаходу деякі терміни, використовувані в описі, прикладах і прикладеній формулі винаходу, наведені тут. Ці визначення слід розглядати у контексті подальшої частини винаходу і вони мають бути зрозумілими фахівцю в даній галузі техніки. Якщо не визначено інакше, всі технічні і наукові терміни, використані тут, мають те саме значення як найчастіше використовується фахівцями із звичайною кваліфікацією у даній галузі техніки.

Вживання іменника в однині може використовуватися тут для позначення одного або більш ніж одного (тобто, щонайменше, одного) граматичного об'єкта. Як приклад, "елемент" означає один елемент або декілька елементів.

Термін "що включає" використовується в значенні "що включає, але не обмежується". "Включає" і "включає, але не обмежується" використовуються взаємозамінно.

Термін "FabI" є загальновизнаним в даній галузі і стосується бактеріального ферменту, що, як вважають, функціонує як білок-носії еноїл-ацил редуктази (ACP) на кінцевій стадії з чотирьох реакцій, що беруть участь в кожному циклі біосинтезу жирних кислот бактерій. Цей фермент, як вважають, широко поширений у бактерій і рослин.

Термін "інгібітор ферменту" стосується будь-якої сполуки, яка перешкоджає ферменту ефективно виконувати свої відповідні біохімічні функції. Тому "інгібітор FabI" є будь-якою сполукою, яка перешкоджає FabI здійсненню його біохімічної функції. Ступінь інгібування ферменту будь-якою такою сполукою буде змінюватися і описаний тут і в інших місцях.

Термін "антибіотик" або "антибактеріальний засіб" означає будь-який лікарський засіб, який можна використовувати для лікування, профілактики або іншим чином зменшення тяжкості будь-якого бактеріального розладу, або будь-яких його ускладнень, включаючи будь-який з станів, хвороб або ускладнень, що виникають внаслідок них, та/або описаних тут. Антибіотики включають, наприклад, цефалоспорины, пеніциліни і інгібітори бета-лактамази, карбапенеми, монобактами, макроліти і лінкозаміди, глікопептиди, рифампіцин, оксазолідинони, тетрацикліни, аміноглікозиди, стрептограміни, сульфонаміди тощо. Інші загальні категорії антибіотиків або антибактеріальних засобів які можуть бути частиною предмету композиції, включають засоби, відомі фахівцям у даній галузі як антибіотики і що кваліфікуються як (з використанням термінів в лапках): "препарати" визнані офіційною Фармакопеею США або офіційним Національним Формуляром (або будь-яким доповненням до нього); "новий препарат" і "новий препарат для тварин", ухвалені FDA США як ці терміни використовуються в Розділі 21 Кодексу Сполучених Штатів; будь-який препарат, який вимагає схвалення урядовою організацією, в США або за кордоном ("схвалений препарат"); будь-які ліки, для яких необхідне отримання нормативного затвердження, щоб відповідати 21 USC §355 (a) ("нормативно схвалений препарат"); будь-який засіб, який є або був предметом заявки препарату для людей під 21 USC §379 (г) ("препарат для людей"). (Всі посилання на статутний код для цього визначення стосуються такого коду з дати подачі попередньої заявки, за якою цей винахід заявляє пріоритет). Інші антибіотики або антибактеріальні засоби розкриті тут і відомі фахівцям у даній галузі техніки. У деяких варіантах здійснення термін "антибіотичний засіб" не включає в себе засіб, який є інгібітором FabI, так що комбінації за даним винаходом в деяких випадках будуть включати в себе один агент, що представляє собою інгібітор FabI і інший агент, який не являється таким.

Використовуваний тут термін "захворювання" стосується будь-якого захворювання, викликаного або пов'язаного з інфекцією.

Використовуваний тут термін "бактеріальне захворювання" стосується будь-якого

захворювання, викликаного або пов'язаного із інфікуванням бактерією.

Термін "цис" є визнаним в даній галузі і стосується розташування двох атомів або груп навколо подвійного зв'язку таким чином, щоб атоми або групи знаходились тій же стороні подвійного зв'язку. Цис конфігурації часто позначають (Z) конфігурації.

5 Термін "по суті, той самий", коли використовується для опису порошків для дифракційних рентгенівських зображень, призначений, щоб включати в себе шаблони, в яких піки знаходяться в межах стандартного відхилення $\pm 0,2 \text{ 2}\theta$.

10 Термін "транс" є визнаним в даній галузі і стосується розташування двох атомів або груп навколо подвійного зв'язку таким чином, що атоми або групи знаходяться на протилежних сторонах подвійного зв'язку. Транс конфігурації часто позначають як (E) конфігурації.

Термін "терапевтичний засіб" є загальноновизнаним і стосується будь-якого хімічного залишку, який є біологічно, фізіологічно або фармакологічно активною субстанцією, що місцево або системно діє на суб'єкта. Приклади терапевтичних засобів, що також називаються «ліки», описані у загальноновідомих літературних джерелах, таких як «Merck Index», «Physicians Desk Reference» і «Pharmacological Basis of Therapeutics», і вони включають, але не обмежуються, 15 медикаменти; вітаміни; мінеральні добавки; субстанції, використовувані для лікування, профілактики, діагностики, лікування або пом'якшення хвороби; субстанції, що впливають на структуру або функції тіла; або проліки, які стають біологічно активними або більш активними після потрапляння у фізіологічне оточення. Антибіотики і антибактеріальні засоби і інгібітори 20 FabI являються прикладами терапевтичних засобів.

Термін "терапевтичний ефект" є визнаним в даній галузі і стосується місцевого або системного ефекту у тварин, зокрема ссавців, і, зокрема людей, викликаного фармакологічно активною речовиною. Таким чином, термін означає будь-яку речовину, призначену для використання в діагностиці, лікуванні, полегшенні, лікуванні або профілактиці захворювання або 25 в підвищенні бажаного фізичного або розумового розвитку та/або умов у тварини або людини. Фраза "терапевтично ефективна кількість" означає таку кількість речовини, яка чинить деякий бажаний локальний або системний ефект при розумному співвідношенні користь/ризик, застосовного до будь-якого лікування. Терапевтично ефективна кількість такої речовини буде варіювати в залежності від суб'єкта і захворювання, що підлягає лікуванню, ваги і віку суб'єкта, 30 тяжкості захворювання, способу застосування і подібного, які можуть бути легко визначені фахівцем зі звичайною кваліфікацією в даній галузі. Наприклад, окремі сполуки даного винаходу можуть бути введені в кількості, достатній для отримання розумного співвідношення користь/ризик, застосовного до такого лікування.

Термін "хіральний" є визнаним в даній галузі техніки і стосується молекул, які мають властивість не накладання дзеркального відображення, в той час як термін "ахіральний" 35 стосується молекул, що накладаються на їх дзеркальне відображення. "Прохіральна молекула" – це молекула, що потенційно може бути перетворена у хіральну молекулу в конкретному процесі.

Сполуки винаходу можуть містити один або більше хіральних центрів та/або подвійних зв'язків і, отже, існувати у вигляді геометричних ізомерів, енантіомерів або діастереомерів. 40 Енантіомер і діастереомери можуть бути позначені символами "(+)", "R" або "S," залежно від конфігурації замісників навколо стереогенного атома вуглецю, але фахівцю в даній галузі техніки буде зрозуміло, що структура може позначати один або більше хіральних центрів неявно. Суміші енантіомерів або діастереомерів, можуть бути позначені "(±)" в номенклатурі, 45 але фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що структура може позначати хіральний центр неявно. Геометричні ізомери, що виникли внаслідок розташування замісників навколо вуглець-вуглецевого подвійного зв'язку або розташування замісників навколо циклоалкільного або гетероциклічного кільця, можуть також існувати у сполуках даного винаходу. Символ == позначає зв'язок, який може бути одно-, дво- або потрійним зв'язком, як описано тут. Замісники 50 навколо вуглець-вуглецевого подвійного зв'язку позначені як в "Z" або конфігурації, в якій терміни "Z" використовуються згідно зі стандартами IUPAC. Якщо не вказано інакше, структури, що зображують подвійні зв'язки охоплюють як "E", так і "Z" ізомери. Замісники навколо вуглець-вуглецевого подвійного зв'язку альтернативно можуть виступати як "цис" або "транс", де "цис" представляє замісники на тій же стороні подвійного зв'язку і "транс" представляє замісники на 55 протилежних сторонах подвійного зв'язку. Розташування замісників навколо карбоциклічного кільця також може бути позначене як "цис" або "транс." Термін "цис" представляє замісників на одній і тій же стороні площини кільця, а термін "транс" представляє замісників на протилежних сторонах площини кільця. Суміші сполук, де замісники розташовані і на однакових, і на різних сторонах від площини кільця, позначені "цис/транс" або "Z/E".

60 Термін "стереоізомери" при використанні в даному документі включає в себе всі геометричні

ізомери, енантіомери або діастереомери. Цей винахід охоплює різні стереоізомери цих сполук та їх сумішей. Конформаційні ізомери і ротамери описаних сполук також розглядаються.

Індивідуальні енантіомери і діастереомери сполук за даним винаходом можуть бути отримані синтетично з комерційно доступних вихідних матеріалів, які містять асиметричні або стереогенні центри, або при приготуванні рацемічних сумішей з подальшим використанням методів розділення, добре відомих фахівцям у даній галузі техніки. Ці методи розділення проілюстровані (1) приєднанням суміші енантіомерів до хіральної допоміжної речовини, розділенням отриманої суміші діастереомерів перекристалізацією або хроматографією та звільненням оптично чистого продукту від допоміжних речовин, (2) утворенням солі з використанням оптично активного роздільного агента, (3) прямим поділом суміші оптичних енантіомерів на хіральних колонках рідинної хроматографії або (4) кінетичним поділом з використанням стереоселективних хімічних або ферментативних реактивів. Рацемічні суміші також можуть бути розділені на свої енантіомерні компоненти добре відомими методами, такими як хіральна-фазова газова хроматографія або кристалізація сполуки в хіральному розчиннику. Стереоселективний синтез, хімічна або ферментативна реакція, в якій один реагент утворює нерівні суміші стереоізомерів під час створення нового стереоцентру або під час трансформації попередньо існуючого, добре відомі в даній галузі техніки. Стереоселективний синтез охоплює як енантіо-, так і діастереоселективні перетворення. Наприклад, див. Carreira і Kvasco, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009.

Сполуки, описані тут, можуть існувати в сольватованих, а також в несольватованій формах з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол тощо, і передбачається, що даний винахід охоплює як сольватовані, так і несольватовані форми. Сполуки, описані тут, можуть існувати в одній або декількох кристалічних формах або поліморфах. В одному з варіантів здійснення сполука є аморфною. В іншому варіанті здійснення сполука являє собою суміш поліморфів. В іншому варіанті здійснення, сполука перебуває в кристалічній формі.

Винахід також охоплює мічені ізотопами сполуки даного винаходу, які ідентичні наведеним у цьому документі, за винятком того, що один або більше атомів заміщені на атом, що має атомну масу або масове число, що відрізняються від атомної маси або масового числа, які зазвичай виявляються в природі. Приклади ізоотопів, які можуть бути включені в сполуки за винаходом, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору і хлору, такі як ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F і ^{36}Cl , відповідно. Наприклад, сполука за винаходом може мати один або більше атом Н, заміщений дейтерієм.

Деякі мічені ізотопами розкриті сполуки (наприклад, позначені ^3H і ^{14}C) є корисними в аналізах тканинного розподілу сполуки та/або субстрату. Ізотопи тритій (тобто, ^3H), і вуглець-14 (тобто, ^{14}C) є особливо переважними через просте їх отримання та виявлення. Крім того, заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій (тобто ^2H), може надавати певні терапевтичні переваги через більшу метаболічну стабільність (наприклад, збільшення напіврозпаду в природних умовах або зниження вимог дозування) і, отже, може бути переважним в деяких обставинах. Ізотопно мічені сполуки за винаходом можуть загалом бути приготовані, слідуючи процедурам, аналогічним тим, що розкриті, наприклад, в Прикладах тут шляхом заміщення міченого ізотопом реагенту на не мічений ізотопом реагент.

Термін "ED₅₀" є загальновідомим в даній галузі. У деяких варіантах здійснення ED₅₀ означає ефективну дозу препарату, яка чинить 50% від його максимальної дії або ефекту або, альтернативно, дозу, яка чинить передбачувану дію у 50% випробовуваних суб'єктів або препаратів. Термін "LD₅₀" є загальновідомим в даній галузі. У деяких варіантах здійснення LD₅₀ означає дозу препарату, яка є летальною у 50% тестованих суб'єктів. Термін "терапевтичний індекс" є загальновідомим в даній галузі терміном, що стосується терапевтичного індексу препарату, визначеного як ED₅₀/LD₅₀.

Термін "K" є загальновідомим в даній галузі і стосується константи дисоціації комплексу ензим-інгібітор.

Термін "антимікробний" є загальновідомим в галузі техніки і стосується здатності сполук, розкритих тут, запобігати, пригнічувати або руйнувати ріст мікробів, таких як бактерії, гриби, найпростіші і віруси.

Термін "антибактеріальний" є загальновідомим в галузі техніки і стосується здатності сполук, розкритих тут, запобігати, пригнічувати або руйнувати ріст мікробів бактерій.

Термін "мікроб" є загальновідомим в галузі техніки і стосується мікроскопічного організму. У деяких варіантах здійснення термін мікроб застосовується до бактерії. В інших варіантах здійснення термін стосується патогенних форм мікроскопічного організму.

Термін "алкіл", як використовується тут, стосується насиченого прямого або розгалуженого вуглеводню, такого як пряма або розгалужена група з 1-6, 1-4 або 1-3 атомів вуглецю,

позначених тут як C₁-C₆алкіл, C₁-C₄алкіл, and C₁-C₃алкіл, відповідно. Типові алкілові групи включають, але не обмежуються, метил, етил, пропіл, ізопропіл, 2-метил-1-пропіл, 2-метил-2-пропіл, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 3-метил-2-бутил, 2,2-диметил-1-пропіл, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-етил-1-бутил, бутил, ізобутил, t-бутил, пентил, ізопентил, неопентил, гексил тощо.

Більш того, термін "алкіл" (або "нижчий алкіл") включає "заміщені алкіли", які стосуються фрагментів алкілу, що мають замісники, які заміщають водень на один або більше атомів вуглецю вуглеводневого ланцюга. Такі замісники можуть включати, наприклад, гідроксил, карбоніл (такий як карбоксил, алкоксикарбоніл, форміл або ацил), тіокарбоніл (такий як тіоефір, тіоацетат або тіоформат), алкоксил, фосфорил, фосфонат, фосфінат, фосфат, аміно, амід, амідин, імін, ціано, нітро, азидо, сульфгідрил, алкілтіо, сульфат, сульфонат, сульфамойл, сульфонамід, сульфоніл, гетероцикліл, аралкіл або ароматичний або гетероароматичний фрагмент. Це буде зрозуміло фахівцям у даній галузі техніки, що фрагменти заміщені на вуглеводневому ланцюгу самі можуть бути заміщені, якщо це необхідно. Наприклад, замісники заміщеного алкілу можуть включати заміщені і незаміщені форми аміно, азидо, іміно, амід, фосфорил (у тому числі фосфонати, фосфати і фосфінати), сульфоніл (у тому числі сульфат, сульфонамід, сульфамойл і сульфонат) і силільні групи, а також прості ефіри, алкілтіо, карбонільні сполуки (у тому числі кетони, альдегіди, карбоксилати і складні ефіри), нітрил і ізонітрил тощо.

Термін "арил" є загальновизнаним у даній галузі і стосується 5-, 6- і 7-членних однокільцевих ароматичних груп, що можуть включати від 0 до 4 гетероатомів, наприклад, бензол, пірол, фуран, тіофен, імідазол, оксазол, тіазол, триазол, піразол, піридин, піразин, піридазин і піримідин і т.п. Такі арильні групи, що мають гетероатоми в кільцевій структурі, можуть також називатися "гетероарильні" або "гетероароматичні." Ароматичне кільце може бути заміщеним на одній або більше позицій кільця замісниками, описаними вище, наприклад, галоген, азид, алкіл, аралкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гідроксил, алкокси, аміно, нітро, сульфгідрил, іміно, амід, фосфонат, фосфінат, фосфат, карбоніл, карбоксил, силіл, простий ефір, алкілтіо, сульфоніл, сульфонамід, кетон, альдегід, складний ефір, гетероцикліл, ароматичні або гетероароматичні залишки, -CF₃, -CN або подібне. Термін "арил" також включає поліциклічні кільцеві системи з двома або більше циклічними кільцями, в яких два або більше атоми вуглецю є спільними для двох сусідніх кілець (кільця є "конденсованими кільцями"), де щонайменше одне з кілець є ароматичним, наприклад, інші циклічні кільця можуть бути циклоалкілами, циклоалкенілами, циклоалкінілами, арилами та/або гетероциклілами.

Термін "аралкіл" або "арилалкіл" є загальновизнаним в галузі техніки і стосується альکیلної групи, заміщеної арильною групою (наприклад, ароматичною або гетероароматичною групою).

Термін "карбоцикл" є загальновизнаним в галузі техніки і стосується ароматичного або неароматичного кільця, в якому кожний атом кільця є вуглецем.

Термін "циклоалкіл", як використовується тут, стосується моноциклічної насиченої або частково ненасиченої вуглеводневої групи, наприклад, 3-6 або 4-6 атомів вуглецю, в даному описі, наприклад, як "C₃-C₆-циклоалкіл" або "C₄-C₆-циклоалкіл" та похідні циклоалкану. Типові циклоалкільні групи включають, але не обмежуються, циклогексан, циклогексан, циклопентан, циклобутан, циклопропан або циклопентен.

Терміни "гало" або "галоген", як використовується тут, стосуються F, Cl, Br, або I.

Термін "гетероарил", як використовується тут, стосується моноциклічної ароматичної 4-6-членної кільцевої системи, що містить один або більше гетероатомів, наприклад, від одного до трьох гетероатомів, таких як азот, кисень і сірка. Там, де це можливо, вказане гетероарильне кільце може бути зв'язане з сусіднім радикалом через вуглець або азот. Приклади гетероарильних кілець включають, але без обмежень, фуран, бензофуран, тіофен, пірол, триазол, оксазол, ізотіазол, ізоксазол, імідазол, піразол, піридин і піримідин.

Терміни "гідрокси" і "гідроксил", як використовуються тут, стосуються радикалу -OH.

Термін "нітро" є загальновідомим в даній галузі техніки і стосується -NO₂; термін "галоген" є загальновідомим в даній галузі техніки і стосується -F, -Cl, -Br або -I; термін "сульфгідрил" є загальновідомим в даній галузі техніки і стосується -SH; термін "гідроксил" означає -OH; і термін "сульфоніл" є загальновідомим в даній галузі техніки і стосується -SO₂. "Галогенід" означає відповідний аніон галогену, і "псевдогалогенід" має визначення, вказане на сторінці 560 "Advanced Inorganic Chemistry" авторів Cotton і Wilkinson, Interscience Publishers, 1966.

Визначення кожного слова, наприклад, алкіл, m, n, і т.п., коли це відбувається більш, ніж один раз в будь-якій структурі, призначене, щоб бути незалежним від його визначення в іншому місці в тій же структурі.

Терміни трифліл, тосил, месил і наонафліл є зрозумілими в галузі техніки і стосуються трифторметансульфонільної, р-толуолсульфонільної, сульфонілметанової і наонафторбутансульфонільної груп, відповідно. Терміни трифлат, тозилат, мезилат і наонафлат є визнаним в даній галузі і стосуються трифторметансульфонатної, р-толуолсульфонатної, метансульфонатної і наонафторбутансульфонатної функціональних груп і молекул, що містять зазначені групи, відповідно.

Абревіатури Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts і Ms представляють метил, етил, феніл, трифторметансульфоніл, наонафторбутансульфоніл, р-толуолсульфоніл і метансульфоніл, відповідно. Більш повний перелік скорочень, що використовуються звичайними фахівцям в галузі органічної хімії представлений в першому номері кожного тому Journal of Organic Chemistry: цей перелік, як правило, представлений в таблиці, названій Standard List of Abbreviations.

Деякі сполуки, що містяться в композиціях, розкриті тут, можуть існувати частково в геометричних або стереоізомерних формах. На додаток, полімери даного винаходу можуть також бути оптично активними. Цей винахід розглядає всі такі сполуки, в тому числі цис- і транс-ізомери, R- та S-енантіомери, діастереомери, (D)-ізомери, (L)-ізомери, рацемічні суміші та інші їхні суміші, як підпадають під об'єм даного винаходу. Додаткові асиметричні атоми вуглецю можуть бути присутніми в заміснику, такому як алкільні групи. Всі такі ізомери, а також їхні суміші повинні бути включені в даний винахід.

Якщо, наприклад, бажаний конкретний енантіомер розкритої тут сполуки, він може бути приготований асиметричним синтезом або виведенням з хірального допоміжного, де отриману суміш діастереомерів відокремлюють і допоміжну групу розщеплюють для отримання чистого бажаного енантіомера. Альтернативно, де молекула містить основну функціональну групу, таку як аміно, або кислотну функціональну групу, наприклад, карбоксильну, діастереомерні солі отримують з прийнятною оптично активною кислотою або основою, з подальшим розділенням утворених діастереомерів шляхом фракційної кристалізації діастереоізомерів або хроматографією, добре відомими в даній галузі техніки, і наступним відновленням чистих енантіомерів.

Термін "проліки" стосується похідного активної сполуки (ліків), яка піддається перетворенню в умовах використання, наприклад, в межах тіла, для вивільнення активного лікарського засобу. Проліки часто, але не обов'язково, фармакологічно неактивні доти, поки не перетворюються на активні ліки.

Це має бути зрозуміло, що "заміна" або "заміщений" включає за умовчанням, що таке заміщення знаходиться у відповідності з допустимою валентністю заміщеного атома та замісника і що заміщення призводить до стабільної сполуки, наприклад, що спонтанно не трансформується шляхом перегруповання, циклізації, елімінування або іншої реакції.

Термін "заміщений" також передбачає включення всіх допустимих замісників органічних сполук. У широкому аспекті допустимі замісники включають ациклічні і циклічні, розгалужені і нерозгалужені, карбоциклічні і гетероциклічні, ароматичні та неароматичні замісники органічних сполук. Ілюстративні замісники включають, наприклад, ті, які описані тут вище. Допустимі замісники можуть бути одним або більше і однаковими або різними для відповідних органічних сполук. Для цілей даного опису гетероатоми, такі як азот, можуть мати водневі замісники та/або будь-які допустимі замісники органічних сполук, описаних тут, які задовольняють валентності гетероатомів. Цей опис не призначений для обмеження будь-яким чином допустимих замісників органічних сполук.

Для цілей даного винаходу хімічні елементи ідентифікуються згідно з Періодичної таблицею елементів, версія CAS, Handbook of Chemistry and Physics. 67th ed., 1986-87, вкладиш. Крім того, для цілей опису термін "вуглеводень" передбачає включати в себе всі допустимі сполуки, що мають щонайменше, один водень і один атом вуглецю. У широкому аспекті, можливі вуглеводні включають ациклічні і циклічні, розгалужені і нерозгалужені, карбоциклічні і гетероциклічні, ароматичні та неароматичні органічні сполуки, які можуть бути заміщені або незаміщені.

Визначення кожного виразу, наприклад, нижчий алкіл, m, n, p і т.п., коли це відбувається більш ніж один раз в будь-якій структурі, призначений, щоб бути незалежним від його визначення в іншому місці в тій же структурі.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" є зрозумілим в даній галузі техніки і стосується відносно нетоксичних, неорганічних і органічних кислотно-адитивних солей, або неорганічних і органічних основно-адитивних солей сполук, включаючи, наприклад, ті, що містяться в композиціях даного винаходу.

Термін "лікування" включає будь-яку дію, наприклад, зменшення, скорочення, модуляція або елімінація, що призводить до поліпшення стану, захворювання, розладу тощо.

Термін "профілактичне" або "терапевтичне" лікування є зрозумілим у галузі техніки і стосується введення в організм-хазяїна однієї або більше композицій за винаходом. Якщо вводиться до клінічного прояву небажаного стану (наприклад, захворювання або іншого стану тварини-хазяїна), то лікування є профілактичним, тобто, захищає хазяїна від розвитку небажаного стану, в той час як при введенні після прояву небажаного стану, лікування є терапевтичним (тобто воно призначене, щоб зменшити, поліпшити або не допустити прогресування наявного небажаного стану або ускладнень від нього).

"Пацієнт", "суб'єкт" або "хазяїн", лікування якого передбачається способом винаходу може означати людину або тварину, що не є людиною. Тварини, що не є людиною, включають домашніх тварин (наприклад, кішки, собаки) і тварин, яких вирощують для споживання (наприклад, харчові тварин), такі як корови, свині, кури).

Термін "ссавець" відомий в галузі техніки і типові ссавці включають людей, приматів, велику рогату худобу, свиней, собак, котятів і гризунів (наприклад, миші і щури).

Термін "біодоступний" добре відомий в галузі техніки і стосується форми предмету винаходу, що дозволяє йому або частині кількості, що вводиться, бути абсорбованим або інакше фізіологічно доступним для суб'єкта або пацієнта, якому він вводиться.

Термін "фармацевтично прийнятний носій" добре відомий в галузі техніки і стосується фармацевтично прийнятного матеріалу, композиції або транспортного засобу, такого як рідкий або твердий наповнювач, розчинник, наповнювач, розчинник або інкапсулюючий матеріал, що беруть участь у здійсненні та транспортуванні будь-якого предмета композиції або її компонента з одного органу або частини тіла, в інший орган або частину тіла. Кожен носій повинен бути "прийнятним" в сенсі сумісності з композицією та її компонентами і не шкідливим для пацієнта. Деякі приклади матеріалів, які можуть слугувати як фармацевтично прийнятні носії включають: (1) цукри, такі як декстроза, лактоза, глюкоза й сахароза; (2) крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль і картопляний крохмаль; (3) целюлозу і її похідні, такі як мікрокристалічна целюлоза, карбоксиметилцелюлоза натрію, метилцелюлоза, етилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ) і ацетат целюлози; (4) порошкоподібний трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) наповнювачі, такі як масло какао і віск для супозиторіїв; (9) масла, такі як арахісове масло, бавовняне масло, сафлорова олія, кунжутна олію, оливкова олія, кукурудзяна олія і соєва олія; (10) гліколі, такі як пропіленгліколь; (11) поліоли, такі як гліцерин, сорбіт, маніт і поліетиленгліколь; (12) складні ефіри, такі як етилолеат, гліцерилбегенат і етиллаурат; (13) агар; (14) буферні агенти, такі як гідроксид магнію і гідроксид алюмінію; (15) альгінову кислоту; (16) апірогенну воду; (17) ізотонічний сольовий розчин; (18) розчин Рінгера; (19) етил алкоголь; (20) розчини фосфатного буфера; і (21) інші нетоксичні сумісні субстанції, використовувані в фармацевтичних препаратах. Розкриті наповнювачі можуть виконувати більш, ніж одну функцію. Наприклад, наповнювачі або зв'язувальні можуть бути також розпушувачами, речовинами, що сприяють ковзанню і що перешкоджають склеюванню, зм'яшувальні речовини, підсолджувачі тощо.

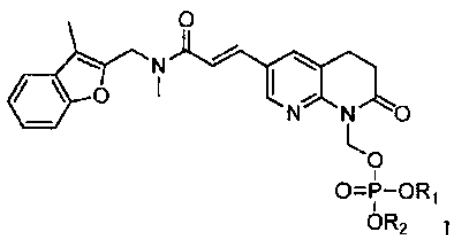
Розглянуті еквіваленти описаних тут композицій включають композиції, які в інших випадках відповідають їм, всередині яких є їх ті ж самі загальні властивості, де одна або більше простих варіацій замісників або компонентів виготовлені, щоб не чинити негативного впливу на характеристики композицій, що представляють інтерес. Загалом, компоненти композицій винаходу можуть бути отримані за допомогою способів, проілюстрованих у загальній схемі реакції та письмовій інструкції, як, наприклад, описано нижче, або їх модифікацій, з використанням готових доступних вихідних матеріалів, реагентів і звичайних методик синтезу. У цих реакціях можна також використовувати варіанти, які самі по собі відомі, але тут не наводяться.

Описані сполуки можуть бути охарактеризовані за допомогою рентгенівської порошкової дифрактометрії (РПД). Спектр РПД може бути отриманий з похибкою вимірювання в залежності від умов вимірювання. Зокрема, інтенсивності в РПД можуть коливатися в залежності від умов вимірювання. Таким чином, слід розуміти, що сполуки, що дають будь-які спектри РПД, по суті, такі ж, як розкриті спектри і не виходять за рамки даного винаходу. Фахівці у даній галузі техніки можуть легко оцінити істотну ідентичність спектрів РПД.

Як правило, помилка вимірювання кута дифракції для рентгенівської порошкової дифракції становить близько 5% або менше, і помилки вимірювання такого масштабу повинні бути прийняті до уваги щодо кутів дифракції. Наприклад, кути дифракції можуть бути наведені із похибкою вимірювання $\pm 1^\circ$, $\pm 2^\circ$, $\pm 3^\circ$ або $\pm 5^\circ$ 2 θ .

Сполуки

Розкриті тут сполуки, наприклад, представлені формулою I:



де R_1 and R_2 обидва незалежно вибрані з групи, що складається з водню, лужного металу, NH_4 , $NH^+-(R_3)_3$, $NH_2^+-(R_3)_2$, and $NH_3^+-(R_3)$, або R_1 і R_2 взяті разом являють собою лужно-земельний метал; і R_3 в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-6} алкіл-, гідрокси C_{1-6} алкіл-, арил (наприклад, феніл) і арил C_{1-6} алкіл (наприклад, бензил).

В деяких здійсненнях, R_1 і R_2 кожен являє собою $NH_3^+-(R_3)$; або R_1 і R_2 являють собою H; і один з R_1 і R_2 є NH_4^+ або $NH_3^+-(R_3)$. R_3 , наприклад, може бути $-CH_2CH_2OH$.

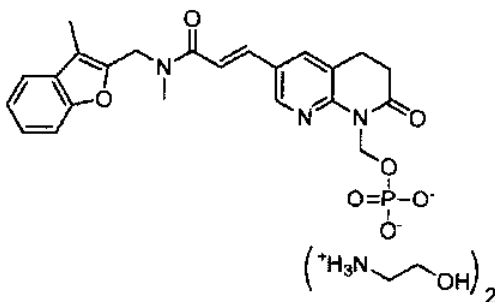
В деяких здійсненнях, R_1 і R_2 є лужними металами. Лужні метали знаходяться в групі I періодичної таблиці і мають тільки один електрон в зовнішній оболонці. Прикладами лужних металів є літій, натрій і калій. В деяких здійсненнях, наприклад, лужним металом є найтрій або калій.

В інших втіленнях R_1 і R_2 , взяті разом, являють собою лужноземельний метал. Лужноземельні метали знаходяться в групі II періодичної таблиці і мають ступінь окиснення $+2$. Прикладами лужноземельних металів є берилій, магній і кальцій. В деяких здійсненнях, наприклад, лужноземельний метал є кальцієм або магнієм.

В деяких здійсненнях, R_1 і R_2 , взяті разом, являють собою метал з груп 8-12 періодичної таблиці, що мають ступінь окиснення $+2$, такі як залізо, нікель, мідь і цинк, або $+3$, такі як залізо. В деяких здійсненнях, наприклад, метал являє собою залізо або цинк.

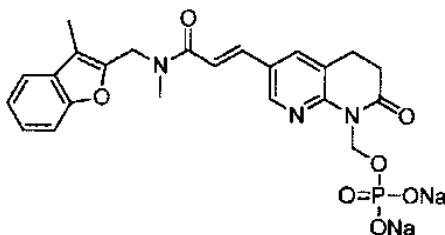
У ще одному здійсненні, R_1 і R_2 кожен незалежно вибраний із водню і залишку амонію, представленого $NH_3^+-(R_3)$. В деяких інших втіленнях один з R_1 або R_2 являє собою H; якщо R_1 є H, R_2 є залишком амонію, представленим $N(R_3)_4^+$ (e.g., $NH_3^+-(R_3)$), або якщо R_2 є H, R_1 є залишком амонію, представленим $N(R_3)_4^+$ (наприклад, $NH_3^+-(R_3)$). Альтернативно, обидва R_1 і R_2 можуть кожен бути $NH_3^+-(R_3)$. В деяких здійсненнях, залишок амонію вибраний із групи, що складається з амонію, метиламонію, диметиламонію, етиламонію, діетиламонію, етаноламонію, діетаноламонію і триетаноламонію.

У деяких здійсненнях, наприклад, наведена сполука представлена формулою:

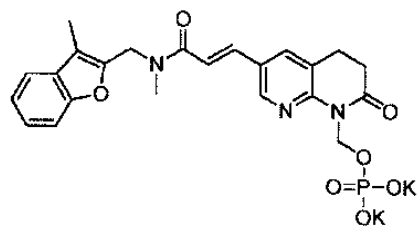


((E)-6-[(N-метил-((3-метилбензофуран-2-іл)метил)аміно-3-оксопроп-1-ен-1-іл)-2-оксо-3,4-дигідро-1,8-нафтридин-1(2H)-іл]метилфосфат біс-етаноламонієва сіль; сполука 10)

В інших здійсненнях наведена сполука представлена формулою:

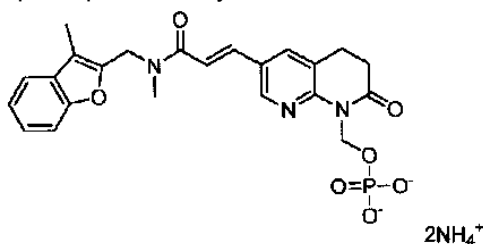


((E)-6-[(N-метил-((3-метилбензофуран-2-іл)метил)аміно)-3-оксопроп-1-ен-1-іл)-2-оксо-3,4-дигідро-1,8-нафтридин-1(2H)-іл]метилфосфату динатрієва сіль; сполука 9) або сполукою:



((E)-6"[(N-метил-((3-метилбензофуран-2-іл)метил)аміно)-3-оксопроп-1-ен-1-іл)-2-оксо-3,4-дигідро-1,8-нафтридин-1(2H)-іл]метилфосфату дикалієва сіль; сполука 11)

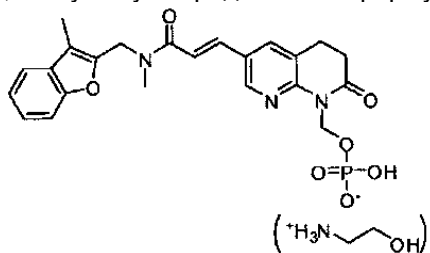
У ще одному втіленні, характерною сполукою є



5

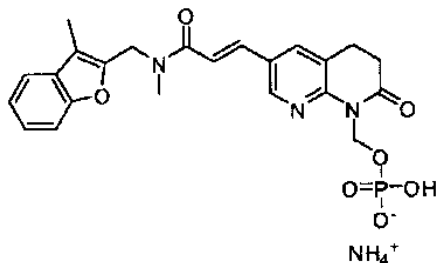
((E)-6-[(N-метил-((3-метилбензофуран-2-іл)метил)аміно)-3-оксопроп-1-ен-1-іл)-2-оксо-3,4-дигідро-1,8-нафтридин-1(2H)-іл]метилфосфат біс-амонієва сіль; сполука 14).

Типові сполуки наведені тут, можуть бути представлені формулою:

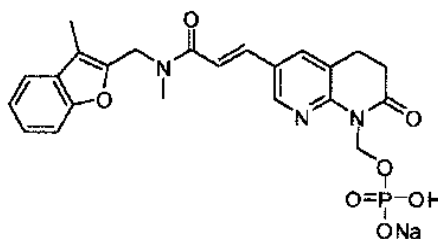


10

((E)-6-[(N-метил-((3-метилбензофуран-2-іл)метил)аміно)-3-оксопроп-1-ен-1-іл)-2-оксо-3,4-дигідро-1,8-нафтридин-1(2H)-іл]метил фосфату моноетаноламонієва сіль);

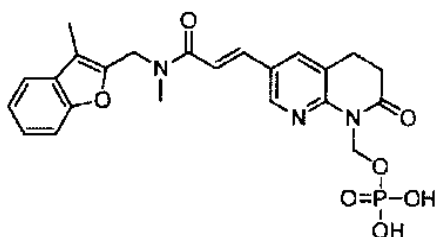


((E)-6-[(N-метил-((3-метилбензофуран-2-іл)метил)аміно)-3-оксопроп-1-ен-1-іл)-2-оксо-3,4-дигідро-1,8-нафтридин-1(2H)-іл]метилфосфату моноамонієва сіль);



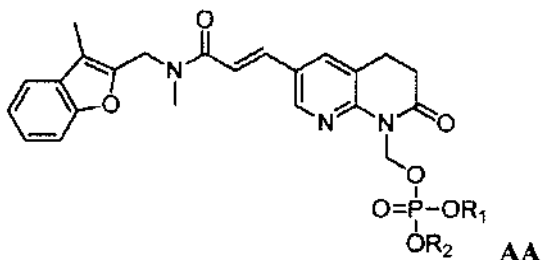
15

((E)-6-[(N-метил-((3-метилбензофуран-2-іл)метил)аміно)-3-оксопроп-1-ен-1-іл)-2-оксо-3,4-дигідро-1,8-нафтридин-1(2H)-іл]метилфосфату мононатрієва сіль), і:



((E)-6-[(N-метил-((3-метилбензофуран-2-іл)метил)аміно)-3-оксопроп-1-ен-1-іл]-2-оксо-3,4-дигідро-1,8-нафтридин-1(2H)-іл]метил фосфат, сполука V).

Розглянуті в даному документі сполуки представлені формулою:

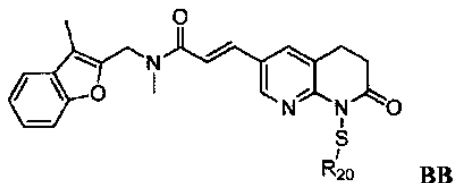


5

де R_1 і R_2 можуть бути незалежно вибрані з H і $-C(R_{10}R_{10})-O-C(O)-R_{11}$, де R_{10} незалежно вибраний з H і C_{1-6} алкілу (наприклад, метил); R_{11} вибраний з групи, що складається з C_{1-6} алкілу (наприклад, метилу), C_{3-6} циклоалкілу, фенілу, $-O-C_{1-6}$ алкілу (наприклад, $-O-CH_3$ або $-O-C_2H_5$), $-O-C_{3-6}$ циклоалкілу, і $-O$ -фенілу, або їх фармацевтично прийнятної солі.

10

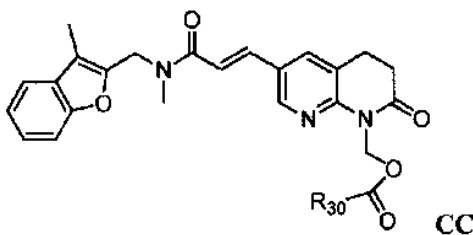
Винахід також стосується сполуки, представленої формулою:



де R_{20} вибраний із групи, що складається з C_{1-6} алкілу (необов'язково заміщеного гідроксилем, $NR_{23}NR_{24}$, (де R_{23} і R_{24} незалежно вибрані у кожному випадку з H, $-C(O)-C_{1-6}$ алкіл, C_{1-6} алкіл або взяті разом з гетероциклом), гідроксилу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, або $C(O)-C_{1-6}$ алкілу), $-CH_2-CH(CO_2R_{21})-NHR_{22}$, $-C_{1-6}$ алкіл- $C(O)O-R_{21}$, фенілу і C_{3-6} циклоалкілу; де R_{21} незалежно вибраний у кожному випадку з H and C_{1-6} алкілу, і R_{22} вибраний з H and $-C(O)-C_{1-6}$ алкілу; або їх фармацевтично прийнятної солі

15

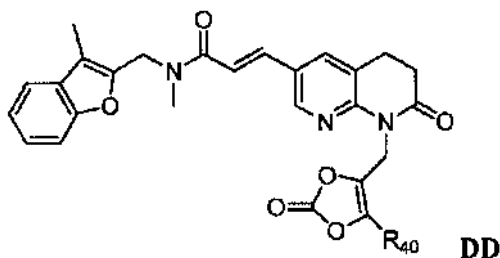
В інших здійсненнях сполуки за винаходом представлені формулою:



20

де R_{30} вибраний з групи, що складається з H, $-O-C_{1-6}$ алкілу (наприклад, $-O$ -етилу) і C_{1-6} алкілу (наприклад, t-бутилу) або їх фармацевтично прийнятної солі.

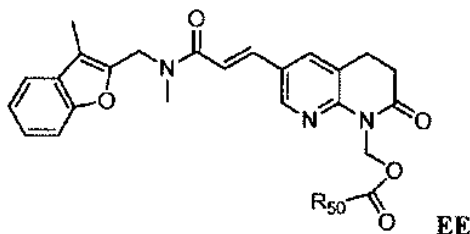
Також наведені тут сполуки представлені формулою:



де R_{40} вибраний з H and C_{1-6} алкілу (наприклад, метилу) або їх фармацевтично прийнятної

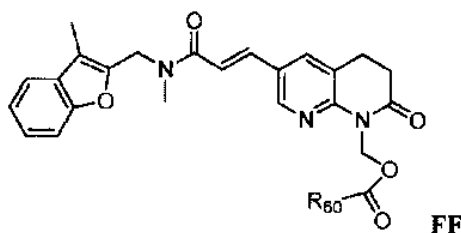
солі.

В інших втіленнях наведені тут сполуки представлені формулою:



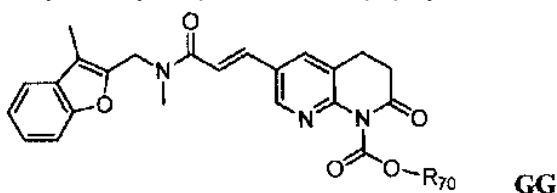
де R_{50} - це залишок амінокислоти. Наприклад, R_{50} може бути вибраний з групи, що складається з $-CR_{51}R_{52}-NR_{53}R_{54}$, де R_{51} і R_{52} незалежно вибрані з групи, що складається з C_{1-4} алкілу необов'язково заміщеного карбокси або аміно (наприклад, метилу, ізопропілу, водню), і R_{53} і R_{54} являють собою водень; або R_{51} і R_{53} взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-членне кільце (наприклад, пролінів залишок) і R_{52} і R_{54} являють собою H. В іншому здійсненні R_{51} і R_{52} незалежно вибрані з групи, що складається з C_{1-4} алкілу необов'язково заміщеного карбокси або аміно (наприклад, метил, ізопропіл, водень), R_{53} являє собою водень, і R_{54} являє $-C(O)-CR_{55}R_{56}-NR_{57}R_{58}$, де R_{55} і R_{56} незалежно вибрані з групи, що складається з C_{1-4} алкілу необов'язково заміщеного карбокси або аміно (наприклад, метил, ізопропіл, водень), і R_{57} і R_{58} є воднем; або R_{55} і R_{57} взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-членне кільце (наприклад, проліновий залишок) і R_{56} і R_{58} є H; або їх фармацевтично прийнятна сіль.

Сполуки за винаходом також представлені формулою:

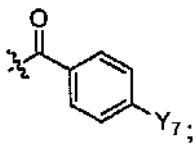


де R_{60} є $NR_{61}R_{62}$, де R_{61} and R_{62} можуть незалежно бути вибраними з групи, що складається з H, C_{1-6} алкілу (необов'язково заміщеного фенілом), C_{3-6} циклоалкілу і фенілу, або разом із азотом, до якого вони прикріплені, утворюють 4-6-членне гетероциклічне кільце; або їх фармацевтично прийнятна сіль.

В іншому втіленні надані тут сполуки представлені формулою:



де R_{70} являє собою $-CR_{71}R_{72}-O-R_{73}$, коли R_{71} і R_{72} можуть кожен незалежно бути вибраним із групи, що складається з H і C_{1-6} алкілу (необов'язково заміщеного гало); і R_{73} вибраний із групи, що складається з: $-C(O)-(CH_2)_t-X_7$; $-P(O)(O-R_{74})_2$ і



де t являє собою 0, 1, 2, 3 або 4;

X_7 вибраний із групи, що складається з аміно, необов'язково заміщеного одним або двома C_{1-6} алкілом, гетероциклілу, необов'язково заміщеного одним або більше C_{1-6} алкілом; і $-O-PO_3H_2$ або їх алкілового складного ефіру;

Y_7 вибраний із групи, що складається з $-CH_2-O-PO_3H_2$ або алкілового складного ефіру, і $-O-PO_3H_2$ або алкілового складного ефіру; і

R_{74} може бути незалежно вибраний у кожному випадку з H або C_{1-6} алкілу, або її фармацевтично прийнятної солі.

В деяких здійсненнях, наприклад, розкриті тут сполуки при введенні мають поліпшені профілі біодоступності порівняно з (Е)-N-метил-N-((3-метилбензофуран-2-іл)метил)-3-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтридин-3-іл)акриламідом (сполука IV) або його солями. Наприклад, розкриті тут сполуки можуть мати, щонайменше в 2 рази, щонайменше, в 3 рази, щонайменше, в 4 рази, щонайменше, в 5 разів, принаймні в 7 разів, щонайменше, у 8 разів, щонайменше, в 9 разів, принаймні, в 10 разів або щонайменше, в 20 разів більшу біодоступність порівняно з (Е)-N-метил-N-((3-метилбензофуран-2-іл)метил)-3-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтридин-3-іл)акриламідом або його солями.

В деяких здійсненнях, наприклад, розкриті сполуки при введенні тут, мають поліпшені профілі біодоступності порівняно з р-толуолсульфоною сіллю (Е)-N-метил-N-((3-метилбензофуран-2-іл)метил)-3-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтридин-3-іл)акриламиду. Наприклад, розкриті тут сполуки можуть мати щонайменше в 2 рази, щонайменше, в 3 рази, щонайменше, в 4 рази, щонайменше, в 5 разів, щонайменше в 7 разів, щонайменше, у 8 разів, щонайменше, в 9 разів, принаймні, у 10 разів або принаймні у 20 разів кращу біодоступність (наприклад, біодоступність при пероральному прийомі) в порівнянні з р-толуолсульфоною сіллю (Е)-N-метил-N-((3-метилбензофуран-2-іл)метил)-3-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтридин-3-іл)акриламиду або його солями.

В іншому аспекті цього винаходу розкритими тут є фармацевтичні композиції, що містять описані тут сполуки і фармацевтично прийнятний ексципієнт.

В деяких здійсненнях, композиція складена для одного з: внутрішньовенного введення, введення ін'єкцією, місцевого застосування, системного введення, аерозольного введення на респіраторний епітелій або перорального введення. Наприклад, представлена тут композиція містить розкриту сполуку і фармацевтично прийнятний наповнювач або носій, придатний для перорального застосування, підшкірного введення, інтраназального введення або композицію, придатну для інгаляції.

Способи

В іншому аспекті даний винахід стосується лікування бактеріальної інфекції, що полягає у введенні пацієнту, який цього потребує, фармацевтичної композиції, що містить сполуку за винаходом.

В деяких здійсненнях, тут розкриті способи лікування бактеріальної інфекції, що полягають у введенні пацієнту, який цього потребує, фармацевтичної композиції, що включає сполуку за винаходом, де коли сполука при введенні вказаному пацієнту досягає середніх рівнів у плазмі щонайменше в 2 рази, принаймні, в 3 рази, принаймні, в 4 рази, принаймні, в 5 разів, щонайменше, у 7 разів, принаймні, у 8 разів, принаймні, у 9 разів, принаймні, у 10 разів або принаймні в 20 разів вище, ніж отримувана шляхом введення такої ж кількості (Е)-N-метил-N-((3-метилбензофуран-2-іл)метил)-3-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтридин-3-іл)акриламиду або його солей, на молярній основі, через близько 4 годин після введення.

В іншому здійсненні тут розкритий спосіб лікування бактеріальної інфекції, що полягає у введенні пацієнту, який цього потребує, фармацевтичної композиції, що включає сполуку за винаходом, де при введенні розкритої сполуки вказаному пацієнту досягнутий середній рівень (Е)-N-метил-N-((3-метилбензофуран-2-іл)метил)-3-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-3-іл)акриламиду в плазмі щонайменше у 2 рази, щонайменше у 3 рази, щонайменше у 4 рази, щонайменше у 5 разів, щонайменше у 7 разів, щонайменше у 8 разів, щонайменше у 9 разів, щонайменше у 10 разів або щонайменше у 20 разів вищий, ніж досягається при введенні такої самої кількості, в молярному відношенні, солі р-толуолсульфонової кислоти (Е)-N-метил-N-((3-метилбензофуран-2-іл)метил)-3-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтридин-3-іл)акриламиду, через близько 4 години після введення. В деяких втіленнях пацієнтом є людина.

Цей винахід також стосується способу лікування муковісцидозу у пацієнта, що цього потребує, що полягає у введенні сполуки за винаходом. Наприклад, тут представлений спосіб лікування муковісцидозу у пацієнта, що потребує цього, що включає введення шляхом інгаляції фармацевтично ефективної кількості композиції, що містить сполуку за винаходом. Альтернативно, тут розкритий спосіб лікування муковісцидозу у пацієнта, що цього потребує, що полягає у введенні орально, ректально або парентерально сполуки за винаходом.

В деяких варіантах здійснення, даний винахід стосується способів лікування інфекції, викликаной *S. aureus* (наприклад, інфекції, викликаной метицилін-резистентним *S. aureus*) у пацієнта, що цього потребує, що полягає у застосуванні сполуки за винаходом. Інші розглянуті способи включають лікування інфекцій, викликаних *H. influenza i*/або *P. aeruginosa* у пацієнта, що цього потребує (наприклад, пацієнта, що страждає на муковісцидоз), що полягає у введенні фармацевтично ефективної кількості сполуки за винаходом.

Наприклад, даний винахід стосується способу лікування бактеріальної інфекції у пацієнта,

що цього потребує, що полягає у ентеральному (наприклад, оральному) введенні композиції, що містить сполуку за винаходом, наприклад, сполуку 10. Такі способи можуть додатково включати введення в окремій лікарській формі, додаткового антибактеріального або антибіотичного агента, як описано тут. Крім того, тут розкрито спосіб лікування бактеріальної інфекції у пацієнта, що потребує цього, що включає парентеральне (наприклад, внутрішньовенне, внутрішньом'язове або підшкірне) введення композиції, що містить сполуку за винаходом, наприклад, сполуку 10. В деяких варіантах здійснення, розглядаються способи лікування бактеріальної інфекції системним введенням фармацевтично ефективної кількості сполуки за винаходом.

Терміни "системне введення," "що вводиться системно," "периферичне введення" і "що вводиться периферично" зрозумілі в даній галузі техніки і стосуються введення суб'єкту композиції, терапевтичного або іншого матеріалу інакше, ніж напряду в центральну нервову систему, так, що він входить в систему пацієнта і, таким чином, підлягає метаболізму та іншим подібним процесам, наприклад, підшкірне введення.

Терміни "парентеральне введення" і "введений парентерально" зрозумілі в даній галузі техніки і стосуються способів введення, що відрізняються від ентерального і місцевого введення, зазвичай шляхом ін'єкції, і включають в себе, без обмеження, внутрішньовенну, внутрішньом'язову, внутрішньоартеріальну, інтратекальну, інтракапсулярну, інтраорбітальну, внутрішньосерцеву, внутрішньошкірну, внутрішньоочеревинну, підшкірну, транстрахеальну, субкутікулярну, внутрішньосуглобову, субкапсулярну, субарахноїдальну, інтраспінальну і внутрішньостернальну ін'єкцію і інфузію.

Також розглядається місцеве застосування, наприклад, спосіб лікування очної бактеріальної інфекції, що полягає у місцевому введенні ефективної кількості сполуки за винаходом.

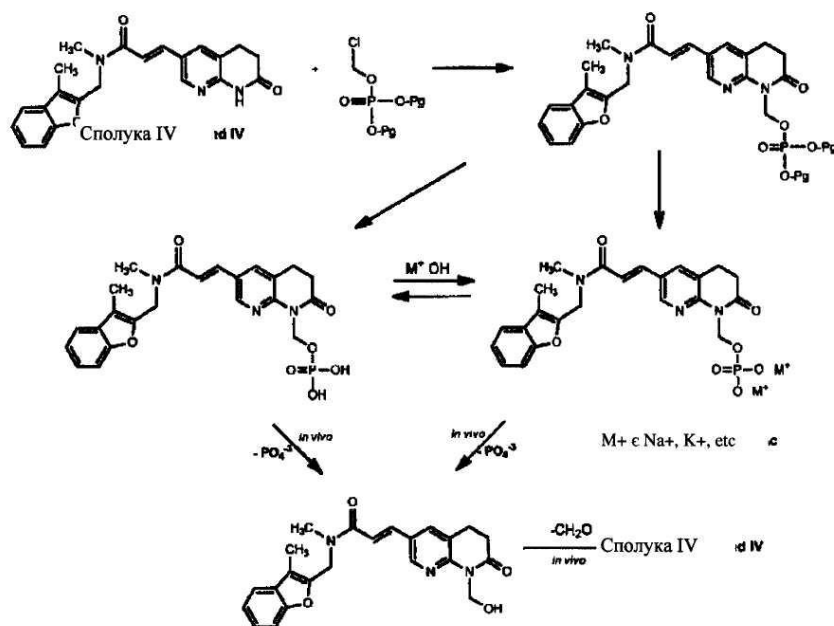
Слід мати на увазі, що в деяких здійсненнях, розглянуті способи можуть включати в себе введення шляхом інгаляції або інтратрахеальну інстиляцію композиції (наприклад, у вигляді аерозолі, рН буферної композиції), що містить сполуку за винаходом. Термін "введення шляхом інгаляції" включає введення по суті рівномірно розподілених частинок належного розміру до респіраторного епітелію носа, верхніх дихальних шляхів, нижніх дихальних шляхів і/або альвеолярної області легень. Такі частинки можуть бути введені пацієнту та/або отримані з використанням відповідного пристрою.

Розкриті способи можуть також включати введення одного або більше додаткових агентів, наприклад, що додатково включають введення одного або більше додаткових антибіотиків. Наприклад, тут розкритий спосіб лікування бактеріальної інфекції у пацієнта, що цього потребує, що полягає у введенні ефективної кількості сполуки за винаходом і подальшого введення (одночасно або послідовно) одного або більше антибіотиків або антибактеріальних засобів, вибраних із групи, що складається з: ванкоміцин, кліндаміцин, макроліди, лінезолід, сульфаметоксазол (і/або інші сульфа засоби), цефалоспорины, карбапенеми, тетрацикліни, гліцилцикліни, тобраміцин, арбекацин, гентаміцин, хінолони (наприклад, фторхінолони, такі як ципрофлоксацин, левофлоксацин) або плевромутіліни і комбінації зазначених. Наприклад, даний винахід стосується способу лікування очної бактеріальної інфекції, що полягає у місцевому застосуванні ефективної кількості сполуки за винаходом, і необов'язково додаткового введення фторхінолону і/або аміноглікозиду. В інших варіантах здійснення тут розкритий спосіб лікування або полегшення муковісцидозу у пацієнта, що цього потребує, що полягає у застосуванні ефективної кількості сполуки за винаходом і додаткового введення (одночасно або послідовно) одного або більше терапевтичних агентів, вибраних із групи, що складається з: азтреонам, левофлоксацин, ванкоміцин, лінезолід, сульфаметоксазол (і/або інші сульфа засоби), тобраміцин, гентаміцин, хінолон (наприклад, фторхінолон) і комбінації зазначених.

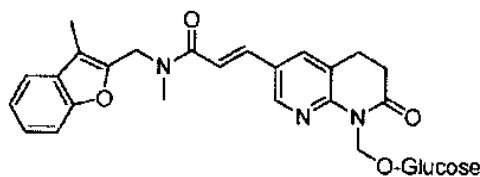
Інший аспект винаходу стосується набору, що включає фармацевтичну композицію, що містить розкриті сполуки та інструкції щодо їх використання.

Схема 1 ілюструє примірний спосіб синтезу і пропонований механізм для обробки *in vivo* розкритої сполуки в біологічно активній формі, сполуки IV. Сполуки за винаходом можна вводити у водній солюбілізованій хімічній формі. Після введення розчинена у воді сполука метаболізується *in vivo* в системному кровотоці і інших ділянках позаклітинної рідини в активну антибактеріальну сполуку IV, наприклад, як показано на схемі 1:

Схема 1

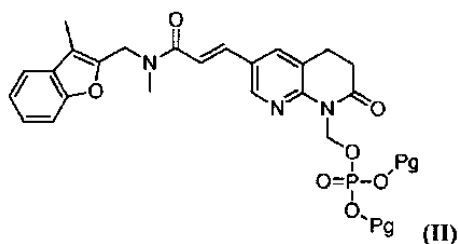


В деяких варіантах здійснення, розглядається сполука, наведена нижче. Така сполука, без обмежень будь-якою теорією, може також бути метаболітом при введенні певним видам пацієнтів, таким як собаки:



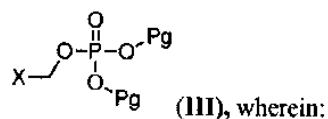
5

Ще один аспект винаходу стосується способу приготування сполуки за винаходом. У конкретному варіанті здійснення винахід стосується способу приготування сполуки формули II, що включає контактування фосфатної сполуки формули III зі сполукою формули IV, де формула II представлена:

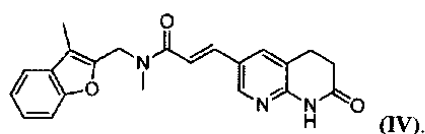


10

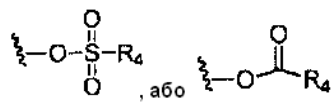
Формула III представлена:
де



X представляє відхідну групу; Pg представляє захисну групу. Формула IV представлена:



15



В деяких здійсненнях, X є галогеном, арил, аралкіл або галоалкіл. В інших здійсненнях, X є галогеном. В конкретних інших здійсненнях, X є хлоридом.

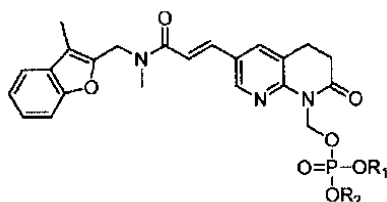
В деяких здійсненнях, Pg являє собою C₁₋₆алкіл-Si(R₅)₃, де R₅ є C₁₋₆алкілом. В інших здійсненнях, Pg є -(CH₂)₂-Si(CH₃)₃. В інших здійсненнях, Pg є C₁₋₆алкілом, наприклад, t-бутилом.

Pg може бути арилC₁₋₆алкілом, наприклад, бензилом. В іншому втіленні, Pg являє собою C₁₋₆алкілоксикарбоніл, наприклад, Pg може бути t-бутилоксикарбонілом.

В інших втіленнях, Pg є арилC₁₋₆алкілоксикарбонілом. В інших втіленнях, Pg є бензилоксикарбонілом.

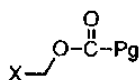
Слід мати на увазі, що контактування фосфатної сполуки формули III зі сполукою формули IV може бути проведене у присутності розчинника, наприклад, диметилформаміду (ДМФ) і/або тетрагідрофурану (ТГФ). Контактуюча фосфатної сполуки формули III зі сполукою формули IV може додатково містити додавання основи, такої як трет-бутоксид калію (KOtBu) і/або NaN.

В деяких здійсненнях, спосіб додатково включає контактування кислоти Бренстеда (наприклад, трифтороцтової кислоти) і сполуки, наприклад, формули II з отриманням сполуки формули:



де R₁ і R₂ описані вище.

Аналогічним чином і в деяких варіантах здійснення, сполуки формули BB-DD (наприклад) можуть бути приготовані з використанням такого реагенту як (замість, наприклад, формули III):



де:

X представляє відхідну групу (наприклад, галоген, такий як Cl); Pg представляє захисну групу (таку як трет-бутил або -O-етил).

Токсикологія сполук

Гостра токсичність може бути оцінена, використовуючи збільшення дози у мишей і гризунів. Дослідна гостра токсичність на мишах і/або щурах після одноразового прийому може започаткувати оцінку терапевтичного вікна інгібіторів і визначити потенційні цільові організми токсичності. При наблизенні відбору кандидатів ці дослідження можуть вказати на вибір правильних доз в мультидозових випробуваннях, а також встановити будь-які відмінності у видоспецифічній токсичності. Ці дослідження можуть бути об'єднані зі звичайними фармакокінетичними (PK) вимірюваннями для забезпечення досягнення належних доз. Взагалі 3-4 дози будуть вибрані, що, за оцінками, охоплюють діапазон від відсутності будь-якого ефекту до більш високих доз, які викликають серйозні токсичні, але не смертельні, наслідки. За тваринами будуть спостерігати для оцінки впливу на масу тіла, поведінку і споживання їжі, а після евтаназії будуть зроблені гематологічні, біохімічні дослідження крові, сечі, маси органів, повноцінні патологічні та гістологічні дослідження.

Аналіз цитотоксичності

Цитотоксичність нових сполук може бути оцінена за допомогою аналізу аламарового синього згідно з інструкціями виробника. Клітинні лінії людини (наприклад, Jurkat), вирощені в 96-ямкових планшетах можуть бути піддані впливу серійних розведень тестованих сполук. Після додавання аламарового синього, життєздатність клітин може бути визначена шляхом вимірювання поглинання відновлених і окислених форм аламарового синього при 570 нм і 600 нм. Цитотоксичність може бути представлена як LD₅₀, концентрація, яка викликає зменшення життєздатності клітин на 50 %.

Дозування

Дозування будь-яких розкритих тут композицій буде змінюватись в залежності від симптомів, віку і маси тіла пацієнта, характеру та тяжкості захворювання, що підлягає лікуванню або профілактиці, шляху введення, а також форми композиції за винаходом. Будь-яку з

обговорюваних рецептур можна вводити у вигляді однієї дози або у вигляді розділених доз. Дозування для композицій можуть бути легко визначені за допомогою методів, відомих фахівцям у даній галузі техніки, або як описано в даному документі.

В деяких здійсненнях, дозування сполуки винаходу загалом буде знаходитися в діапазоні від близько 0,01 нг до близько 10 г на кг маси тіла, зокрема, в інтервалі від приблизно 1 нг до близько 0,1 г на кг, і більш конкретно, в інтервалі від приблизно 100 нг до 10 мг на кг.

Ефективна доза або кількість, і будь-які можливі ефекти під час введення препарату, можливо, повинні бути визначені для кожного конкретного складу винаходу. Це може бути досягнуто шляхом рутинного експерименту, як описано тут, з використанням однієї або більше груп тварин (переважно, щонайменше 5 тварин на групу), або у випробуваннях на людях, якщо це необхідно. Ефективність будь-якого конкретного складу та способу лікування або профілактики може бути оцінена шляхом введення складу та оцінки впливу введення шляхом вимірювання одного або більше застосовних показників і порівняння значень після лікування цих показників зі значеннями цих самих показників до лікування.

Точний час введення і кількість будь-якої конкретної предметної композиції, які дають найбільш ефективне лікування у даного пацієнта, буде залежати від активності, фармакокінетики і біодоступності у композиції за винаходом, фізіологічного стану пацієнта (включаючи вік, стать, тип хвороби та стадію, загальний фізичний стан, відповідь на дану дозу і тип ліків), шляху введення, тощо. Керівні принципи, представлені тут, можуть бути використані для оптимізації лікування, наприклад, визначення оптимального часу і/або об'єму введення, який не буде вимагати більше, ніж звичайні експерименти, що полягають у спостереженні за об'єктом та коригуванні дози і/або термінів.

Під час лікування суб'єкта стан його здоров'я може контролюватися шляхом вимірювання одного або більше відповідних показників в задані моменти часу протягом періоду лікування. Лікування, в тому числі склад, кількості, терміни введення і форми, можуть бути оптимізовані відповідно до результатів такого моніторингу. Пацієнт може підлягати періодично повторним обстеженням, щоб визначити ступінь поліпшення шляхом вимірювання тих же параметрів. Коригування кількості композиції, що вводиться і, можливо, часу введення, можуть бути зроблені на основі цих повторних оцінок.

Лікування може бути розпочате із меншого дозування, яке менше за оптимальну дозу сполуки. Після цього, дозування може бути збільшене невеликими кроками, доки не буде досягнуто оптимальний терапевтичний ефект.

Використання конкретних композицій може знижувати необхідну дозу для будь-якого окремого агента, що міститься в композиції, тому що початок і тривалість ефекту різних агентів можуть доповнювати один одного.

Токсичність і терапевтична ефективність конкретних композицій може бути визначена стандартними фармацевтичними процедурами в культурах клітин або на експериментальних тваринах, наприклад, визначенням LD_{50} і ED_{50} .

Дані, отримані з аналізу клітинної культури і досліджень на тваринах, можуть бути використані для визначення діапазону доз для застосування у людей. Дозування кожної конкретної композиції знаходиться переважно в межах діапазону циркулюючих концентрацій, які включають ED_{50} з невеликою або відсутньою токсичністю. Дозування може варіювати в межах цього діапазону в залежності від використовуваної лікарської форми та шляху введення. Для композицій даного винаходу, терапевтично ефективна доза може бути оцінена початково на основі аналізів на клітинних культурах.

В даному описі також розглядаються композиції, які включають одну або більше з розкритих сполук з другим компонентом. Другі компоненти в таких композиціях цього винаходу, як правило, являють собою антибіотик, який відрізняється від сполуки за винаходом. Також можуть бути присутні додаткові компоненти, включаючи інгібітори FabI та антибіотики. Розглянуті в даному описі способи лікування в деяких варіантах здійснення можуть додатково включати введення іншого агента, наприклад, як один з описаних нижче. Наприклад, спосіб лікування бактеріальної інфекції передбачає введення розкритої сполуки і далі включає введення антибіотика або антибактеріального агента, описаного нижче.

Необмежувальні приклади антибіотиків, які можуть бути використані в антибактеріальних композиціях винаходу, включають цефалоспорины, хіноліни і фторхінолони, пеніциліни, пеніциліни і інгібітори бета-лактамази, карбапенеми, монобактами, макроліди і лінкозаміни, глікопептиди, рифампін, оксазолідинони, тетрацикліни, аміноглікозиди, стрептограміни, сульфонаміди та інші. Кожне сімейство включає багато членів.

Цефалоспорины можуть далі бути класифіковані за поколіннями. Необмежувальні приклади цефалоспоринів за поколіннями включають наступне. Приклади цефалоспоринів - сполуки

першого покоління - включають цефадроксил, цефазолін, цефалексин, цефалотин, цефепірин і цефраділ. Сполуки другого покоління включають цефаклор, цефамандол, цефоніцид, цефотетан, цефокситин, цефпрозил, цефтметазол, цефуроксим, цефуроксим аксетил і лоракарбеф. Третє покоління включає цефдинір, цефтібутен, цефдиторен, цефетамет, 5 цефподоксим, цефпрозил, цефутоксим (аксетил), цефутоксим (натрію), цефоперазон, цефіксим, цефотаксим, цефподоксим проксетил, цефтазидим, цефтизоксим і цефтриаксон. Сполуки четвертого покоління включають цефепім.

Необмежувальні приклади хінолінів і фторхінолонів включають циноксацин, ципрофлоксацин, еноксацин, гатіфлоксацин, грепафлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, 10 моксифлоксацин, налідиксова кислота, норфлоксацин, офлоксацин, спарфлоксацин, тровафлоксацин, оксолінова кислота, геміфлоксацин і перфлоксацин.

Необмежувальні приклади пеніцилінів включають амоксицилін, ампіцилін, бакампіцилін, карбеніцилін інданіл, мезлоцилін, піперацилін і тікарцилін.

Необмежувальні приклади пеніцилінів і інгібіторів бета-лактамази включають амоксицилін-клавуланову кислоту, ампіцилін-сульбактам, бензилпеніцилін, флоксацилін, диклоксацилін, 15 метицилін, оксацилін, пеніцилін G (бензатин, калій, прокаїн), пеніцилін V, піперацилін+тазобактам, тікарцилін+клавуланова кислота і нафцилін. Необмежувальні приклади карбапенемів включають іміпенем-циластатин і меропенем.

Необмежувальний приклад монобактаму включає азтреонам. Необмежувальні приклади 20 макролідів і лінкозамінів включають азитроміцин, кларитроміцин, кліндаміцин, диритроміцин, еритроміцин, лінкоміцин і тролеандоміцин. Необмежувальні приклади глікопептидів включають тейкопланін і ванкоміцин. Необмежувальні приклади рифампіцинів включають рифабутин, рифампін і рифапентин. Необмежувальний приклад оксазолідинонів включає лінезолід. Необмежувальні приклади тетрациклінів включають демеклоциклін, доксициклін, метациклін, 25 міноциклін, окситетрациклін, окситетрациклін і хлортетрациклін.

Необмежувальні приклади аміноглікозидів включають амікацин, арбакцин, гентаміцин, канаміцин, сисоміцин, арбекацин, неоміцин, нетилміцин, стрептоміцин, тобраміцин і паромоміцин. Необмежувальний приклад стрептограмінів включає квінопристин+далфопристин.

Необмежувальний приклад сульфонамідів включає мафенід, сульфадіазин срібла, 30 сульфацетамід, сульфадіазин, сульфаметоксазол, сульфасалазин, сульфісоксазол, триметоприм-сульфаметоксазол і сульфаметизол.

Необмежувальні приклади інших антибіотиків включають бацитрацин, хлорамфенікол, колістимеат, фосфоміцин, ізоніазид, мефенамін, метронідазол, мупіроцин, нітрофурантоїн, нітрофуразон, новобіоцин, поліміксин В, спектиміцин, тобраміцин, тигециклін, триметоприм, 35 колістин, циклосерин, капреоміцин, піразинамід, пара-аміносаліцилова кислота і еритроміцинетилсукцинат + сульфісоксазол.

Склади

Фармацевтичні композиції винаходу можуть бути введені різними способами, в залежності від їх передбачуваного використання, як це добре відомо в даній галузі техніки. Наприклад, 40 якщо композиції згідно розкриттю повинні бути введені перорально, вони можуть бути приготовані у вигляді таблеток, капсул, гранул, порошоків або сиропів. Альтернативно, розкриті тут склади можуть бути введені парентерально у вигляді ін'єкції (внутрішньовенної, внутрішньом'язової або підшкірної), крапельної інфузії або супозиторій. При застосуванні нанесенням на слизову оболонку очей композиції, описані тут, можуть бути приготовані у 45 вигляді очних крапель або очних мазей. Ці композиції можуть бути отримані за допомогою звичайних засобів, і, якщо бажано, композиції можуть бути змішані з будь-якою звичайною добавкою, такою як наповнювач, зв'язувальне, розпушувач, змащувальна речовина, коригент, солюбілізуєчий агент, суспендуєчий, емульгуючий агент або покривний агент. Розкриті інертні наповнювачі можуть виконувати більш ніж одну функцію. Наприклад, наповнювачі або 50 зв'язувальні можуть бути також розпушувачами, ковзними речовинами, речовинами, що перешкоджають склеюванню, змащувальні речовини, підсолоджувачі тощо.

У складах за винаходом змочувальні агенти, емульгатори та змащувальні речовини, такі як лаурилсульфат натрію і стеарат магнію, а також барвники, антиадгезиви, покривні агенти, підсолоджувачі, смакові і ароматизуючі агенти, консерванти і антиоксиданти можуть бути 55 присутніми в композиціях.

Конкретні композиції можуть бути придатні для перорального, назального (наприклад, шляхом інгаляції з використанням сухого порошку або розпиленого препарату), місцевого (у тому числі трансбуккальний і сублінгвальний), легеневого (у тому числі аерозольного введення), ректального, вагінального, аерозольного і/або парентерального (наприклад, за 60 допомогою ін'єкції, наприклад, внутрішньовенної або підшкірної) введення. Композиції можуть

бути зручно представлені в одиничній дозованій формі і можуть бути приготовані будь-якими способами, добре відомими в галузі фармації. Кількість композиції, яка може бути об'єднана з матеріалом-носієм для отримання разової дози варіює залежно від суб'єкта, якого лікують, і конкретного способу введення.

5 Способи приготування цих композицій включають в себе стадію приведення в контакт композиції за винаходом з носієм і, необов'язково, одним або більше додатковими інгредієнтами. Загалом, композиції отримують шляхом рівномірного і ретельного перемішування агентів з рідкими носіями або кінцево подрібненими твердими носіями, або з обома, і потім, якщо необхідно, формуванням продукту.

10 Композиції, що підходять для перорального застосування можуть бути у формі капсул, облаток, пігулок, таблеток, пастилок (з використанням ароматизованої основи, зазвичай сахарози і аравійської камеді або трагаканту), порошків, гранул, або у вигляді розчину або суспензії у водній або неводній рідині, або рідкої емульсії масло-в-воді або вода-в-маслі, або у вигляді еліксиру або сиропу, або у вигляді пастилок (з використанням інертної основи, такої як желатин і гліцерин, або сахароза і гуміарабік), кожне з яких містить заздалегідь визначену кількість композиції за винаходом як активного інгредієнта. Композиції за винаходом можуть також бути введені у вигляді болюсу, електуарію або пасти.

У твердих лікарських формах для перорального введення (капсули, таблетки, пігулки, драже, порошки, гранули тощо), композицію за винаходом змішують з одним або більше фармацевтично прийнятним носієм, таким як цитрат натрію або дикальційфосфат, і/або будь-яким з наступного: (1) наповнювачі або розріджувачі, такі як крохмалі, декстроза, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт, і/або кремнієві кислоти; (2) зв'язувальні речовини, такі як, наприклад, целюлози (наприклад, мікрокристалічна целюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ) і карбоксиметилцелюлоза), альгінати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза і/або аравійська камедь; (3) зволожувачі, такі як гліцерин; (4) дезінтегруючі агенти, такі як агар-агар, карбонат кальцію, картопляний крохмаль або крохмаль тапіоки, альгінова кислота, деякі силікати і карбонат натрію; (5) уповільнювачі розчинення, такі як парафін (6) прискорювачі абсорбції, такі як чвертинні амонієві сполуки; (7) змочувальні агенти, такі як, наприклад, цетиловий спирт і моностеарат гліцерину; (8) абсорбенти, такі як каолін та бентонітова глина; (9) змащувальні речовини, такі як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленові гліколі, лаурилсульфат натрію і їх суміші; і (10) фарбники. У випадку капсул, таблеток і пігулок композиції також можуть включати буферні агенти. Тверді композиції подібного типу можуть також бути використані як наповнювачі в м'яких і твердих наповнених желатинових капсулах, використовуючи такі наповнювачі як лактоза або молочний цукор, а також високомолекулярні поліетиленові гліколі тощо. Розкриті інертні наповнювачі можуть виконувати більш ніж одну функцію. Наприклад, наповнювачі або зв'язувальні можуть бути також розпушувачами, ковзними речовинами, речовинами, що перешкоджають склеюванню, змащувальними речовинами, підсолоджувачами тощо. Наприклад, наповнювачі або зв'язувальні можуть бути також розпушувачами, ковзними речовинами, речовинами, що перешкоджають склеюванню, змащувальними речовинами, підсолоджувачами і т.п.

40 Склади і композиції можуть включати подрібнені кристали розкритої сполуки. Подрібнення може бути виконане на кристалах сполуки поодиночі, або на суміші кристалів і частково або повністю фармацевтичних наповнювачах або носіях. Середній розмір часток подрібнених кристалів розкритої сполуки може бути, наприклад, приблизно від 5 до приблизно 200 мкм, або приблизно від 10 до 110 мікрон.

45 Таблетка може бути виготовлена пресуванням або формуванням, необов'язково з одним або декількома додатковими інгредієнтами. Пресовані таблетки можуть бути отримані з використанням зв'язувальної речовини (наприклад, желатину, мікрокристалічної целюлози або гідроксипропілметилцелюлози), змащувальної речовини, інертного розчинника, консерванту, дезінтегранта (наприклад, крохмальгліколят натрію або зшита натрійкарбоксиметилцелюлоза), поверхнево-активної або диспергуючої речовини. Формовані таблетки можуть бути виготовлені формуванням у прийнятному апараті суміші композиції за винаходом, зволоженої інертним рідким розріджувачем. Таблетки та інші тверді дозовані форми, такі як драже, капсули, пігулки і гранули можуть необов'язково мати розподільчу риску або бути приготовані з покриттями і оболонками, такими як ентросолубільне покриття та інші покриття, добре відомі у фармацевтичній галузі техніки. Описані наповнювачі можуть мати більш, ніж одну, функцію. Наприклад, наповнювачі і зв'язувальні можуть також бути дезінтегрантами, ковзними речовинами, речовинами, що перешкоджають злипанню, зволожувальними, підсолоджувачами і т.п.

60 Слід мати на увазі, що розкрита композиція може включати ліофілізовані або висушені

виморожуванням сполуки, описані тут. Наприклад, описані тут композиції розкривають сполуки у формі кристалічних і/або аморфних порошків.

Рідкі лікарські форми для перорального введення включають фармацевтично прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи і еліксири. На додаток до предмету композиції, рідкі лікарські форми можуть містити інертні розріджувачі, що часто використовуються в даній галузі техніки, такі як, наприклад, вода або інші розчинники, солюбілізуючі агенти та емульгатори, такі як спирт, етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, масла (зокрема, бавовняне, арахісове, кукурудзяне, зародкове, оливкове, рицинове і кунжутне масла), гліцерин, тетрагідрофуриловий спирт, поліетиленгліколі і складні ефіри жирних кислот сорбітану, циклодекстрини і їхні суміші.

Суспензії, на додаток до предметної композиції, можуть містити суспендуючі агенти, як, наприклад, етоксильований ізостеариловий спирт, поліоксіетилен сорбітол і складний ефір сорбітану, мікрокристалічну целюлозу, метагідроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар і трагакант, а також їх суміші.

Склади для ректального або вагінального введення можуть бути представлені як супозиторії, які можуть бути приготовані змішуванням композиції за винаходом з одним або більше прийнятними не подразнювальними наповнювачами або носіями, що містять, наприклад, масло какао, поліетиленгліколь, віск для супозиторіїв або саліцилат, і які є твердими при кімнатній температурі, але рідкими при температурі тіла і, отже, будуть плавитися в порожнині тіла і вивільняти активний агент. Склади, що підходять для вагінального введення також включають вагінальні супозиторії, тампони, креми, гелі, пасти, піни або спреї, що містять такі носії, які відомі як прийнятні в даній галузі.

Дозовані форми для черезшкірного введення композиції за винаходом включають порошки, спреї, мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, розчини і облатки. Активний компонент може бути змішаний в стерильних умовах з фармацевтично прийнятним носієм і будь-якими консервантами, буферами або пропелентами, які можуть знадобитися.

Мазі, пасти, креми і гелі можуть містити, на додаток до предметної композиції, наповнювачі, такі як тваринні і рослинні жири, масла, віск, парафіни, крохмаль, трагакант, похідні целюлози, поліетиленгліколі, силікони, бентоніти, кремнієву кислоту, тальк і оксид цинку або їх суміші.

Порошки і спреї можуть містити, на додаток до предметної композиції, наповнювачі, такі як лактоза, тальк, кремнієва кислота, гідроксид алюмінію, силікати кальцію і поліамідний порошок, або суміші цих речовин. Спреї можуть додатково містити звичайні пропеленти, такі як хлорфторгідрокарбони і леткі незаміщені гідрокарбони, такі як бутан і пропан.

Композиції і сполуки за винаходом можуть альтернативно бути введені за допомогою аерозолю. Це досягається шляхом отримання водного аерозолю, ліпосомного препарату або твердих частинок, що містять сполуку. Може використовуватись неводна (наприклад, фторкарбоний пропелент) суспензія. Звукові розпилювачі можуть бути використані, тому що вони мінімізують вплив агента зсуву, які можуть призвести до деградації сполуки, що міститься в предметних композиціях.

Зазвичай водний аерозоль зроблений шляхом формування водного розчину або суспензії предметної композиції разом із звичайними фармацевтично прийнятними носіями і стабілізаторами. Носії і стабілізатори змінюються залежно від вимог конкретної предметної композиції, але, як правило, включають неіонні поверхнево-активні речовини (Твін, плуроніки або поліетиленгліколь), нешкідливі білки, такі як сироватковий альбумін, складні ефіри сорбітану, олеїнова кислота, лецитин, амінокислоти, такі як гліцин, буфери, солі, цукри або цукрові спирти. Аерозолі, як правило, отримують з ізотонічних розчинів.

Слід зазначити, що наведені як наповнювачі приклади можуть мати більш ніж одну функцію. Наприклад, наповнювачі або зв'язувальні також можуть бути дезінтегрантами, ковзними речовинами, речовинами, що перешкоджають зсклеюванню, змашувальні, підсолоджувачі і т.п.

Фармацевтичні композиції даного винаходу, що підходять для парентерального введення, включають предметну композицію в комбінації з одним або більше фармацевтично прийнятними стерильними ізотонічними водними або неводними розчинами, дисперсіями, суспензіями або емульсіями, або стерильними порошками, які можуть бути відновлені у стерильні розчини для ін'єкції або дисперсії безпосередньо перед приготуванням, що може містити антиоксиданти, буфери, бактеріостатики, розчинені речовини, які роблять цей склад ізотонічним з кров'ю передбачуваного реципієнта або суспендуючі або загусники. Наприклад, тут розкрита водна композиція, що включає сполуку за винаходом, і може додатково включати, априклад, декстрозу (наприклад, від близько 1 до близько 10 масових відсотків декстрози, або близько 5 масових відсотків декстрози у воді (D5W)).

Приклади прийнятних водних і неводних носіїв, які можуть бути використані в фармацевтичних композиціях винаходу, включають воду, етанол, поліюли (такі як гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь тощо) та їх відповідні суміші, рослинні олії, такі як оливкова олія, і органічні складні ефіри, що вводяться ін'єкцією, такі як етилолеат і циклодекстрини.

5 Належну текучість можна підтримувати, наприклад, при використанні покривних матеріалів, таких як лецитин, шляхом підтримання необхідного розміру частинок у разі дисперсій і шляхом використання поверхнево-активних речовин.

Слід мати на увазі, що розглянуті препарати, такі як пероральні препарати (наприклад, пігулки або таблетки), можуть бути приготовані у вигляді препарату з контрольованим виділенням, наприклад, негайного вивільнення, композиції пролонгованого вивільнення, або їх комбінації.

В деяких здійсненнях, сполуки за винаходом можуть бути сформовані в таблетку, пігулку, капсулу або іншу прийнятну форму для прийому внутрішньо (спільно тут і надалі "таблетка"). В деяких здійсненнях, терапевтична доза може бути представлена в 10 таблетках або менше. В іншому прикладі, терапевтична доза міститься в 50,40, 30, 20, 15, 10,5 або 3 таблетках.

В конкретному втіленні, розкрита сполука створена для перорального введення як таблетка, капсула або водний розчин або суспензія. В іншому втіленні таблеткової форми таблетки сформовані так, що результуюча кількість антибактеріального агента (або антибактеріальних агентів) представлена в 20 таблетках, якщо взяті разом (наприклад, протягом довгого часу) однократно введені, будуть становити дозу щонайменше середньої ефективності (ED_{50}), наприклад, доза, при якій щонайменше 50 % індивідумів демонструє квантовий ефект інгібування росту бактеріальних клітин або захисту (наприклад, статистично значуща редукція інфекції). У додатковому варіанті здійснення, таблетки можуть бути приготовані таким чином, щоб загальна кількість антибактеріального агента (або антибактеріальних агентів) при введенні в 10, 5, 2 або 1 таблетках буде забезпечувати щонайменше ED_{50} дози для пацієнта (людини або ссавця не людини). В інших варіантах здійснення кількість антибактеріального агента (або антибактеріальних агентів) при введенні в 20, 10, 5 або 2 таблетках протягом 24-годинного періоду забезпечить режим дозування, що передбачає, в середньому, середній рівень в плазмі антибактеріального агента(ів) щонайменше у концентрації ED_{50} (концентрація для 50 % максимального ефекту, наприклад, пригнічення бактеріального росту клітин). В інших варіантах здійснення менш ніж у 100 разів, 10 разів або 5 разів забезпечується ED_{50} . В інших варіантах здійснення одна доза таблеток (1-20 таблеток) містить від близько 0,25 мг до 1250 мг сполуки(сполук).

Також, сполуки, розкриті в даному описі, можуть бути сформовані для парентерального введення, як наприклад, для підшкірної, внутрішньом'язової, або внутрішньовенної ін'єкції, наприклад, антибактеріальний агент може бути представлений в стерильному розчині або суспензії (спільно тут і надалі "розчин для ін'єкції"). Розчин для ін'єкції може бути, в деяких втіленнях, сформований таким чином, що кількість антибактеріального агента (або антибактеріальних агентів), що вводиться, наприклад, у від близько 0,1 до близько 200сс болусної ін'єкції, або доза, введена внутрішньовенно, буде забезпечувати щонайменше середньо ефективну дозу або менше, ніж у 100 разів ED_{50} , або менше, ніж 10 або 5 разів ED_{50} . Розчин для ін'єкції може бути сформований таким чином, що загальна кількість забезпеченого антибактеріального агента (або антибактеріальних агентів) (після введення) у 100, 50, 25, 10, 5, 2,5 або 1 сс ін'єкцій забезпечать ED_{50} дозу пацієнтові, або менше, ніж 100 разів ED_{50} , або менше, ніж 10 або 5 разів ED_{50} . В інших варіантах здійснення кількість антибактеріального агента (або антибактеріальних агентів) за умови введення в загальному обсязі 100сс, 50, 25, 5 або 2сс ін'єкцією щонайменше двічі протягом 24-годинного періоду часу забезпечить режим дозування, що забезпечує, в середньому, середній рівень в плазмі антибактеріального агента(ів) щонайменше ED_{50} концентрацію або менше, ніж 100 разів, або менше 10 або 5 разів ED_{50} . В інших варіантах здійснення, одноразове введення дози забезпечує від близько 0,25 мг до близько 1250 мг або від приблизно 0,25 мг до приблизно 2500 мг антибактеріального засобу.

Набори

Цей винахід також забезпечує набори для зручного та ефективного здійснення способів, описаних тут. Такі набори включають будь-який суб'єктний склад, і засіб для сприяння дотриманню способів, описаних в даному документі. Засіб відповідності таких наборів включає в себе будь-які засоби, які полегшують введення активних речовин у відповідності зі способом, розкритим в даному документі. Такі засоби відповідності включають інструкції, упаковку і засоби дозування, і їх комбінації. Компоненти набору можуть бути упаковані як для ручного, так і для частково або повністю автоматизованого використання вищевказаних способів. В інших варіантах, що включають набори, винахід передбачає набір, що включає композиції, розглянуті

Приклади, що слідують далі, не призначені жодним чином обмежувати об'єм винаходу, а тільки для ілюстрації як приготувати і використовувати сполуки, описані тут. Багато інших варіантів здійснення даного винаходу будуть очевидні для фахівця в даній галузі техніки.

Приклад 1: Синтез різних форм солей (Е)-(6-[N-(метил-((3-метилбензофуран-2-іл)метил)аміно)-3-оксопроп-1-ен-1-іл]-2-оксо-3,4-дигідро-1,8-нафтридин-1(2Н)-іл]метил фосфат - Сполука V.

Схема 2

2

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

1) NEt_3 , CH_2Cl_2
 PCl_3

KHCO_3
 KMnO_4

NaHCO_3 $n\text{Bu}_4\text{NSO}_3\text{H}$

KOtBu , DMF
 -40 to -10°C

1) TFA (18 eq.), CH_2Cl_2
2) NH_4OH

1) TFA (18 eq.), CH_2Cl_2
етаноалмін

NaOH

$(\text{NH}_4^+)_q$

$(+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$

Трихлористий фосфор (49,2 мл, 564 ммоль) додавали по краплях до 0 °С розчину триметилсилілетанолу, сполуки 1, (200 г, 1,69 моль, 3 екв.) і триетиламіну (160 мл, 1,15 моль, 2 екв.) в 3,5 л дихлорметану. Спостерігали екзотерію, так що додавання повинно було бути досить повільним, щоб підтримувати температуру нижче 10 °С. Після завершення додавання триетиламін гідрохлорид осаджують і густу суспензію перемішують протягом 30 хвилин при 0 °С, потім 30 хвилин при кімнатній температурі. Воду (1 л) додають, щоб зробити розчин прозорим, і прозорий, двофазний розчин перемішують протягом однієї години при кімнатній температурі. Органічний шар відділяють, промивають водою, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують, і фільтрат концентрують у вакуумі при 25-50 °С для видалення летких залишків. В результаті реакції отримували 150 г (99 %) сполуки 2. ¹H ЯМР матеріалу показав чистоту >95 %.

Синтез сполуки 5

Сполука фосфінової кислоти 2 (110 г в 2,5 л води, 390 ммоль) додавали до 2,5 л води і

бікарбонату калію (22 г, 220 ммоль, 0,56 екв.). Розчин поміщали в 25 °С на водяну баню і перманганат калію (80 г, 506 ммоль, 1,3 екв.), додавали в чотири порції 20 г через кожні двадцять хвилин, щоб не допустити перевищення температури розчину вище 40 °С. Суспензію потім нагрівали до 50 °С протягом 30 хвилин і потім фільтрували в гарячому стані з використанням лійки Бюхнера і фільтрувального паперу. До прозорого розчину водного фільтрату додавали бікарбонат натрію (115 г, 1365 ммоль, 3,5 екв.), а потім тетрабутиламонію гідрогенсульфат (13,3 г, 39 ммоль, 0,1 екв.). Додавали дихлорметан (1,5 л) і розчин охолоджували до 0 °С, до якого 47 мл (468 ммоль, 1,2 екв.) хлорсульфат хлорметилу повільно додавали 4. Суспензію перемішували протягом 12 годин, поки вона нагрівалась до кімнатної температури. Органічний шар відокремлювали і водний шар екстрагували ще раз дихлорметаном (0,5 л). Комбіновані органічні шари були висушені над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з отриманням неочищеного продукту, який очищали за допомогою флеш-хроматографії (25 % EtOAc/гексан з 3 % NEt₃) з отриманням 75 г (вихід 55 %) сполуки 5 у вигляді безбарвного масла, що чистотою >95 %, як було показано ¹H ЯМР.

Сполука 5: ¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃): δ 5.68 (д, 2H), 4.20 (м, 4H), 1,13 (м, 4H), 0,05 (с, 18H).

Синтез Сполуки IV вільної основи:

Сполуку IV як сіль моногідрат тозилату (100 г, 183 ммоль) поміщали в метанол (3 л) і етилацетат (500 мл) і нагрівали до 65 °С протягом 2-годинного періоду. До гарячої суспензії додавали гідроксид натрію (150 мл 2N розчину, 300 ммоль) і отриману в результаті суспензію перемішували протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і тверду речовину відфільтровували. Тверду речовину промивали водою (2 × 500 мл), а потім ефіром (500 мл). Білий осад висушували під вакуумом протягом ночі з одержанням 61,7 г (вихід 90 %) чистої сполуки IV вільної основи у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

Сполука IV (вільна основа): ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO d₆): δ 10.65 (с, 1H), 8,36 (м, 1H), 8,08 (м, 1H), 7,58-7,18 (м, 6H), 5,00, 4,80 (2с, 2H), 3,18 (с, 2H), 2,92 (м, 3H), 2,50 (м, 2H), 2,25 (с, 3H).

Синтез Сполуки 7:

Сполука IV вільна основа (37,5 г, 100 ммоль) була поміщена в ДМФ (1000 мл), охолоджували до -40 °С і KOtBu (12,3 г, 110 ммоль, 1,1 екв.) додавали порціями. Розчин перемішували протягом 90 хвилин, під час чого сполуку 5 (64 г, 184 ммоль, 1,84 екв., розчинену в 50 мл ДМФ) додавали протягом 15 хвилин. Жовто-оранжевий розчин перемішували протягом додаткових двох годин, поки він нагрівався до -28 °С. Темно-оранжевий розчин поміщали на 1,5 години для нагрівання до -10 °С і потім додатково 1,5 години до нагрівання до -5 °С. Реакцію гасили розведеним водним розчином хлориду амонію (1 л), потім водою (2 л) і органічний шар двічі екстрагували етилацетатом (EtOAc, 2 л). Органічні фази назад екстрагували водою (1 л), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням неочищеного продукту, який очищали за допомогою флеш-хроматографії (1 кг на силікагелі з використанням 50-100 % EtOAc/гексан) з отриманням 41 г (вихід 60 %) чистого 7 у вигляді в'язкого яскраво-жовтого масла.

Сполука 7 ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO d₆): δ 8,52 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 7,55-7,21 (м, 6H), 5,93 (с, 2H), 5,00-4,80 (2с від ротамерів, 2H), 4,00 (м, 4H), 3,18-2,92 (2с від ротамерів, 3H), 2,92 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 0,97 (т, 4H), 0,00 (с, 18H).

Аналоги сполуки 7 (як представлено формулою II, вище) можуть бути отримані з використанням різних аналогів сполуки 5 (як представлено формулою III, вище) разом з розчинником і основою, як описано вище. Наведена нижче таблиця показує значення сполуки 5.

Різні Rg, використовувані у сполуці III для отримання сполуки II, наведені нижче.

Rg	Основа	Розчинник	Примітки
CH ₂ CH ₂ TMS	KOtBu	ДМФ	50 % (велика шкала) до 70 % (мала шкала) перетворення
Етил	KOtBu	ДМФ	Продукт не визначається
трет-бутил	KOtBu	ДМФ	Продукт не визначається
Бензил	KOtBu	ДМФ	Продукт не визначається
	NaN	ТГФ	Продукт не визначається

Синтез Сполуки 8:

Сполуку 7 (96 г, 140 ммоль) розчиняли дихлорметані (560 мл), охолоджували до -25 °С і трифтороцтову кислоту (187 мл, 2520 ммоль, 18 екв.) в 85 мл дихлорметану повільно додавали протягом 15 хвилин, підтримуючи температуру нижче -15 °С. Розчин перемішують протягом 45

хвилин, поки його нагрівають до -5 °С, потім знову охолоджують до -35 °С і 300 мл 10М NH₄ОН в 350 мл води додають повільно протягом 20 хвилин, підтримуючи температуру нижче 0 °С. Розчин нагрівають до кімнатної температури, леткий розчинник дихлорметан видаляють у вакуумі та отриманий молочно-водний розчин фільтрують, щоб видалити нерозчинні побічні продукти реакції. Фільтрат концентрують у вакуумі з додаванням толуолу (2 × 1 л), щоб видалити залишкову воду, отримуючи блідо-жовту липку тверду речовину. Цю тверду речовину суспендували в 95 %-му етанолі (3,5 л) і перемішували протягом 3 годин при 60 °С з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом ночі. Потім тверду речовину відфільтровували, сушили на повітрі, суспендували в 95 %-му етанолі (3,5 л) і виділяли фільтруванням з отриманням блідо-жовтого твердого крихкого порошку. Тверду речовину подрібнювали до тонкодисперсного білого порошку за допомогою ступки і маточки, щоб забезпечити 43 г (88,6 ммоль, вихід 63 %) Сполуки 8 ((Е)-6-[(N-метил-((3-метилбензофуран-2-іл)метил)аміно)-3-оксопропіл-1-ен-1-іл]-2-оксо-3,4-дигідро-1,8-нафтридин-1(2Н)-іл]метилфосфатну сіль амонію) >98 % чистоти за даними ВЕРХ. Примітка: кількість катіонів амонію у 8 була невідома.

Сполука 8: ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО d₆): δ 8,49 (д, 1Н), 8,10 (д, 1Н), 7,55-7,10 (м, 6Н), 5,70 (с, 2Н), 4,98-4,77 (2с від ротамерів, 2Н), 3,18-2,90 (2с від ротамерів, 3Н), 2,88 (м, 2Н), 2,63 (м, 2Н), 2,25 (с, 3Н).

Синтез Сполуки 9:

Сполуку 8 (23,7 г, 45,6 ммоль) поміщали у воду (300 мл) і гідроксид натрію (880 мл 0,1N розчину, 88 ммоль, 96 % теоретичної для кожного кислотної одиниці) додали повільно протягом 5 хвилин. Отриманий розчин фільтрували, щоб видалити тверді частинки. Водний розчин потім сушили виморожуванням у вакуумі протягом 3 днів з отриманням сполуки 9 (23,6 г, 99 %) у вигляді не зовсім білого пухнастого порошку, який був чистим (>98 %) при визначенні за допомогою ВЕРХ і ¹Н ЯМР. Сполука 9 являє собою ((Е)-6-[(N-метил-((3-метилбензофуран-2-іл)метил)аміно)-3-оксопропіл-1-ен-1-іл]-2-оксо-3,4-дигідро-1,8-нафтридин-1(2Н)-іл]метилфосфат динатрієва сіль).

Сполуку 9 ¹Н ЯМР (400 МГц D₂O): δ 8,03 (с, 1Н), 7,50-6,60 (м, 7Н), 5,32 (м, 2Н), 4,48-4,42 (2с від ротамерів, 2Н), 2,88-2,80 (2с від ротамерів, 3Н), 2,70-2,21 (м, 4Н), 1,85 (2с від ротамерів, 3Н).

Рекристалізація сполуки 9

Сполуку 9 (1,2 г, 2,27 ммоль) додають у воду (16 мл) і опускають в масляну баню при 70 °С. Сполуку розчиняють менше 2 хвилин. Потім додають ізопропіловий спирт (40 мл), нагрівання і перемішування припиняють і суміш витримують протягом ночі, щоб викликати осадження. Наступного дня отримують білу суспензію. Суспензію перемішують протягом 15 хвилин, фільтрують, і тверду речовину промивають ізопропіловим спиртом, сушать на повітрі, а потім закачування у високому вакуумі дає 0,790 г 9 у вигляді білої кристалічної твердої сполуки 9 (>98 %), визначеної за допомогою ВЕРХ і ¹Н ЯМР.

Альтернативний шлях синтезу Сполуки 9

Сполуку 8 (2 г, 3,85 ммоль) поміщали в круглодонну колбу і додали 0,5 н NaOH (14,6 мл, 7,3 ммоль). Суміш нагрівали при 75 °С на масляній бані протягом приблизно 2 хвилин. Отриманий розчин фільтрували на фільтрі Бюхнера. Фільтр промивали водою і ізопропіловим спиртом. Фільтрат і промивні води перемішували при кімнатній температурі і до розчину додавали деякі затравні кристали. Сирою сполукою 9 змащували поверхню круглодонної колби. Після перемішування масло твердне у білу тверду речовину. Цю білу суспензію перемішували протягом 2 годин, а потім фільтрували. Виділену тверду речовину промивали ізопропіловим спиртом (2х), сушили на повітрі, а потім закачували під високим вакуумом протягом ночі, що дало 1,76 г (3,33 ммоль) сполуки 9 у вигляді білого порошку, який був чистим (>98 %), що визначено за допомогою ВЕРХ та ¹Н ЯМР.

Синтез Сполуки 10:

Сполуку 7 (38,4 г, 55,9 ммоль) розчиняли в дихлорметані (233 мл) і охолоджували до -20 °С (температура бані). Трифтороцтову кислоту (74,7 мл, 18 екв., 1 моль) в дихлорметані (50 мл) повільно додавали до суміші. Суміш перемішували при від -2 до 0 °С протягом 15 хв., потім охолоджують до < -30 °С (температура бані) і повільно додавали етаноламін (70,9 мл, 1,17 моль) в дихлорметані (150 мл). Холодну баню потім прибирали і суміш залишали нагріватися до кімнатної температури протягом 1 години. Суміш затвердівали в кристалічну масу, і суміш розбавляли дихлорметаном (500 мл) і фільтрували. Виділену тверду речовину промивали дихлорметаном (200 мл) і сушили на повітрі. Тверду речовину перемішували протягом ночі в ізопропіловому спирті (700 мл), фільтрували, промивали ізопропіловим спиртом і сушили на повітрі. Отриману в результаті тверду речовину знову перемішували протягом ночі в ізопропіловому спирті (700 мл), фільтрували, промивали ізопропіловим спиртом і висушували

повітрям. Окремо вищеописану послідовність знову виконували з окремою порцією Сполуки 7 (38,4 г, 55,9 ммоль) та об'єднані тверді продукти потім перемішували протягом ночі в ізопропіловому спирті (700 мл), фільтрували, промивали ізопропіловим спиртом і сушили на повітрі. Об'єднану тверду речовину з двох серій поміщали у водяну баню при 65 °С і перемішували в 95 %-му етанолі (1 л) протягом ночі при охолодженні до кімнатної температури, щоб створити кристалізацію. Тверду речовину відокремлювали фільтруванням, промивали ізопропіловим спиртом і сушили на повітрі. Тверду речовину потім знову поміщали у водяну баню при 65 °С і перемішували в 95 %-му етанолі (1 л) протягом ночі при охолодженні до кімнатної температури, щоб викликати кристалізацію. Тверду речовину відокремлювали фільтруванням, промивали ізопропіловим спиртом і сушили на повітрі. Тверду речовину суспендували у воді (200 мл) при нагріванні при 50 °С, поки не розчиниться вся тверда речовина. Потім розчин фільтрували, щоб видалити всі нерозчинні тверді домішки. Отриманий фільтрат розбавляли ізопропіловим спиртом (2,4 л) до тих пір, поки тверда речовина починає випадати в осад і завись перемішували протягом ночі, щоб здійснити кристалізацію. Нарешті, суспензію фільтрують і тверду речовину промивають ізопропіловим спиртом (200 мл) і сушать з отриманням бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини. Сполука була чистою (>98 %), як визначено за допомогою ВЕРХ та ¹H ЯМР. ¹⁹F ЯМР від внутрішнього стандарту (CF₃CH₂OH) вказали <500 млн часток залишкових солей трифторацетату. Очищену тверду речовину потім подрібнюють в дрібний порошок і поміщають під вакуумом протягом ночі з одержанням 46,1 г (вихід 68 %) білої кристалічної твердої сполуки 10 ((E)-6-[(N-метил((3-метилбензофуран-2-іл)метил)аміно)-3-оксопроп-1-ен-1-іл]-2-оксо-3,4-дигідро-1,8-нафтридин-1(2H)-іл]метилфосфат біс-етаноламонієвої солі). Сполука була чистою (>98 %) при ВЕРХ і ¹H ЯМР. ¹⁹F ЯМР від внутрішнього стандарту (CF₃CH₂OH) показав <1000 млн. частин залишкових солей трифторацетату.

Сполука 10 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО d₆ при 80 °С): δ 8,42 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,45 (шс, 2H), 3,60-3,40 (м, 8H), 3,10 (шс, 2H), 2,90 (т, 2H), 2,60 (т, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,20 (с, 3H). Сполука 10 ¹³C ЯМР (500 МГц, D₂O): δ Коли хімічний зсув має знак "(d)", він позначає ротамери, що викликають подвоєння вуглецевих сигналів: 173 (д), 166 (д), 153, 151, 148, 146(д), 139, 134 (д), 129 (д), 126 124 (д), 122 (д), 121 (д), 119 (д), 117 (д), 113 (д), 110 (д), 65, 57, 43 (д), 41, 35 (д), 30, 22, 7,0. Точка плавлення: 183 °С, розкладається при 220 °С.

Синтез Сполуки 9 із Сполуки 10:

Сполуку 10 (490 мг, 0,81 ммоль) поміщають в круглодонну колбу, до якої додають 0,5 н гідрохлориду натрію (3,05 мл, 1,53 ммоль) і колбу опускають в 75 °С баню. Воду (2,53 мл) додають до розчину, потім ізопропіловий спирт (25,2 мл). Гомогенну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і додають декілька затравних кристалів. Після витримування протягом ночі, сполукою змащують поверхню круглодонної колби. Інші частинки твердої речовини додають в колбу, колбу охолоджують на сухому льоду. Після того, як біла тверда речовина почала формування, суміш перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі. Тверді речовини фільтрують, промивають ізопропіловим спиртом (2 × 20 мл), сушать на повітрі, а потім закачують під високим вакуумом, отримуючи 329 мг білого порошку сполуки 9, який був чистим згідно ¹H ЯМР.

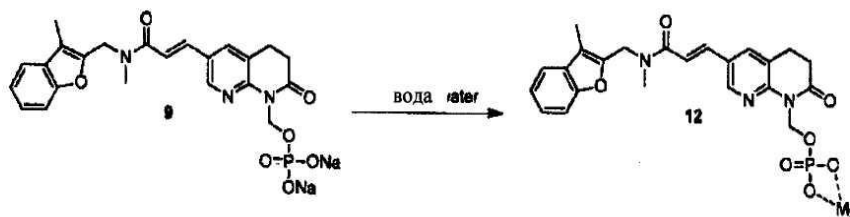
Синтез Сполуки 11



Сполуку 8 (1,11 г, 2,29 ммоль) поміщали у воду (100 мл) і повільно добавляли протягом 5 хвилин гідроксид калію (43,5 мл розчину 0,1 н, 4,35 ммоль). Всі тверді речовини переходили в розчин і прозорий розчин фільтрували через фільтрувальний папір, щоб видалити частинки. Водний розчин потім сушать виморожуванням у вакуумі протягом 2 днів, щоб отримати сполуку 11 ((E)-6-[(N-метил((3-метилбензофуран-2-іл)метил)аміно)-3-оксопроп-1-ен-1-іл]-2-оксо-3,4-дигідро-1,8-нафтридин-1(2H)-іл]метилфосфат дикалієва сіль) (1,11 грамів) у вигляді білого рихлого порошку з чистотою (>98 %) згідно ВЕРХ і ¹H ЯМР.

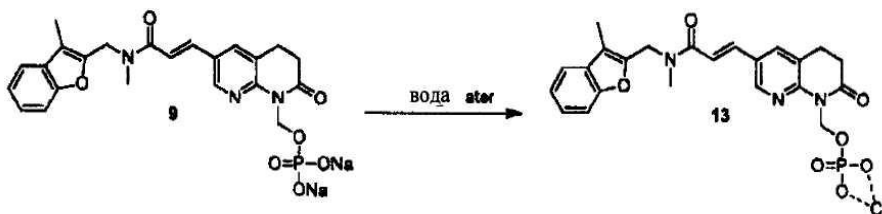
Сполука 11 ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 8,00 (с, 1H), 7,47-6,58 (м, 7H), 5,50 (м, 2H), 4,47-4,42(2с від ротамерів, 2H), 2,85-2,78 (2с від ротамерів, 3H), 2,68-2,40 (м, 4H), 1,92-1,90 (2с від ротамерів, 3H).

Синтез Сполуки 12



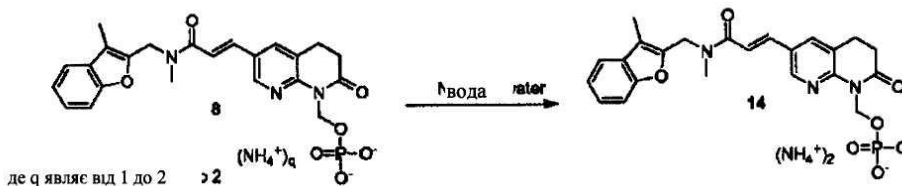
Сполуку 9 (200 мг, 0,38 ммоль) поміщали у воду (12 мл) і повільно додавали гексагідрат хлориду магнію (85 мг, 0,42 ммоль в 4 мл води). Майже відразу починала з'являтися біла тверда речовина, суміш перемішували протягом ночі, тверду речовину фільтрували, промивали водою, висушували повітрям і потім закачували під високим вакуумом з отриманням 12 (120 мг) у вигляді білого порошку, який не може бути повністю проаналізований за допомогою ВЕРХ або ^1H ЯМР спектрів через нерозчинність. Сполука 12 являє собою (E)-6-[(N-метил-((3-метилбензофуран-2-іл)метил)аміно)-3-оксопроп-1-ен-1-іл]-2-оксо-3,4-дигідро-1,8-нафтридин-1(2H)-іл]метилфосфату магнієва сіль.

Синтез Сполуки 13:



Сполуку 9 (200 мг, 0,38 ммоль) поміщали у воду (12 мл) і повільно додавали кальцію хлорид дигідрат (61 мг, 0,41 ммоль у 4 мл води). Утворювалась біла тверда речовина, і суміш перемішували протягом ночі. Утворену білу тверду речовину фільтрували, промивали водою, висушували повітрям і потім закачували під високим вакуумом з отриманням 13 ((E)-6-[(N-метил-((3-метилбензофуран-іл)метил)аміно)-3-оксопроп-1-ен-1-іл]-2-оксо-3,4-дигідро-1,8-нафтридин-1(2H)-іл]метилфосфат кальцієва сіль) у вигляді білого порошку (100 мг), який не може бути повністю проаналізований за допомогою ВЕРХ або ^1H ЯМР через його нерозчинність.

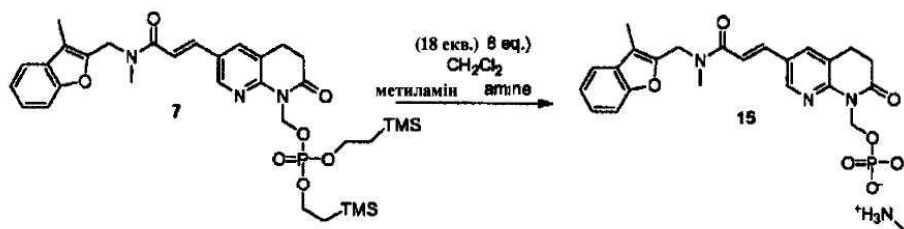
Приготування Сполуки 14



Сполуку 8 (1,11 г, 2,29 ммоль) поміщали у воду (100 мл) і повільно додавали гідроксид амонію 0,1M (23 мл, 2,3 ммоль). Всі тверді речовини переходили в розчин і прозорий розчин фільтрували через фільтрувальний папір, щоб видалити частинки. Водний розчин потім сушили виморожуванням протягом 2 днів з отриманням 14 (1,1 г) у вигляді білого пухнастого аморфного порошку, який був аналітично чистий (> 98 %) згідно ВЕРХ і ^1H ЯМР. Сполука 14 ((E)-6-[(N-метил-((3-метилбензофуран-2-іл)метил)аміно)-3-оксопроп-1-ен-1-іл]-2-оксо-3,4-дигідро-1,8-нафтридин-1(2H)-іл]метилфосфат діамонієва сіль) є більш водорозчинною аморфною формою порівняно із менш розчинною сполукою 8.

Сполука 14: ^1H ЯМР (400 MHz, D_2O): δ 8,10 (д, 1H), 7,63-6,75 (м, 7H), 5,62 (м, 2H), 4,52 (с, 2H), 2,95-2,87 (2с від ртамерів, 3H), 2,77-2,50 (м, 4H), 2,05-2,03 (2с від ротамерів, 3H).

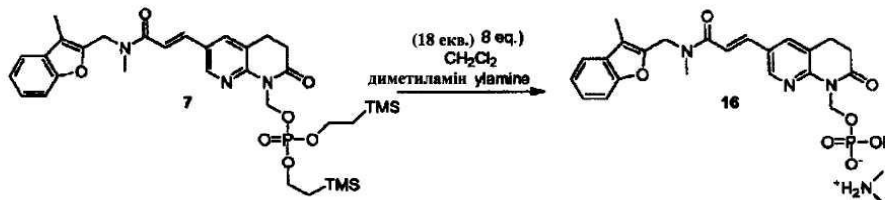
Синтез Сполуки 15



Сполуку 7 (1 г, 1,46 ммоль) розчиняли в дихлорметані (6 мл) і охолоджували до -10°C (температура бані), до цього повільно додавали трифтороцтову кислоту (1,95 мл, 26,2 ммоль) в дихлорметані (0,9 мл). Суміш перемішували при -10°C протягом 15 хвилин, потім охолоджували до $< -30^{\circ}\text{C}$ (температура бані) і повільно додавали метиламін (40 % у воді/3,88 мл). Холодну баню потім прибирали і суміш залишали нагріватися при кімнатній температурі. Суміш концентрували, суспендували в толуолі і концентрували (повторно 4х), щоб видалити воду і залишок відсмоктували у високому вакуумі насуху. Залишок перемішували протягом ночі в 5 % ізопропанолі/діетиловому ефірі, тверду речовину фільтрували, перемішували (5 % ізопропанол/діетиловий ефір) і тверду речовину фільтрували. Отриману тверду речовину потім суспендували і перемішували у 30 мл ізопропілового спирту (60°C 1 год., а потім 3 дні при кімнатній температурі), фільтрували і тверду речовину перемішували у 30 мл ізопропілового спирту (60°C 4 год., потім при кімнатній температурі протягом ночі) і фільтрували. Цю тверду речовину потім промивали ізопропанолом, сушили повітрям і вакуумом, що дало 330 мг сполуки 15 у вигляді білого порошку, який був аналітично чистий ($>97\%$) згідно ВЕРХ і ^1H ЯМР. ((E)-6-[(N-метил-((3-метилбензофуран-2-іл)метил)аміно)-3-оксопроп-1-ен-1-іл]-2-оксо-3,4-дигідро-1,8-нафтридин-1(2H)-іл]метилфосфат моноосновна метиламонієва сіль.)

Сполука 15 ^1H ЯМР (400 MHz, D_2O): δ 7.87 (д, 1H), 7,22-6,35 (м, 7H), 5,45 (ш.с., 2H), 4,30-4,22 (2с від ротамерів, 2H), 2,64-2,62 (2с від ротамерів, 3H), 2,50-2,27 (м, 7H), 1,75-1,70 (2с від ротамерів, 3H).

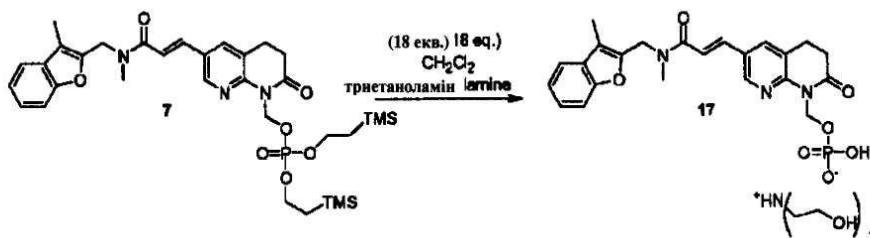
Синтез Сполуки 16:



Сполуку 7 (2,1 г, 3,06 ммоль) розчиняли в дихлорметані (12 мл) і охолоджували до -10°C (температура бані), до цього повільно додавали трифтороцтову кислоту (4,09 мл, 55 ммоль) в дихлорметані (2 мл). Суміш перемішували при -10°C протягом 15 хвилин, потім охолоджували до $< -30^{\circ}\text{C}$ (температура бані) і повільно додавали диметиламін (40 % у воді, 1,9 мл). Холодну баню потім прибирали і суміш залишали нагріватися до кімнатної температури. Суміш концентрували, розбавляли толуолом і концентрували (повторювали 4х), щоб видалити воду, і залишок витягували під вакуумом для сушіння. Залишок перемішували протягом ночі у 5 мл ізопропанолу/50 мл діетилового ефіру, і тверду речовину фільтрували. Отриманий твердий залишок суспендували в 60 мл ізопропілового спирту (65°C протягом 2 годин, потім при кімнатній температурі протягом ночі), фільтрували, промивали ізопропіловим спиртом, сушили на повітрі, і цей процес очищення повторювали вдруге. Тверду речовину закачували під високим вакуумом протягом ночі, що дало 732 мг Сполуки 16 у вигляді білого порошку. ((E)-6-[(N-метил-((3-метилбензофуран-2-іл)метил)аміно)-3-оксопроп-1-ен-1-іл]-2-оксо-3,4-дигідро-1,8-нафтридин-1(2H)-іл]метилфосфат моноосновна диметиламонієва сіль).

Сполука 16: ^1H ЯМР (400 MHz, D_2O): δ 7,92 (с, 1H), 7,33-6,43(м, 7H), 5,50 (с, 2H), 4,35-4,30 (2с від ротамерів, 2H), 2,75-2,73 (2с від ротамерів, 3H), 2,58-2,27 (м, 10H), 1,82 (с, 3H).

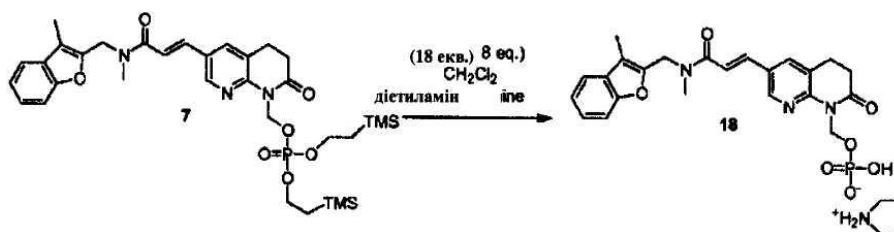
Синтез Сполуки 17:



Сполуку 7 (1,95 г, 2,84 ммоль) розчиняли у дихлорметані (12 мл) і охолоджували до -10°C (температура бані). Трифтороцтову кислоту (3,8 мл, 51 ммоль) у дихлорметані (3 мл) повільно додавали до охолодженого розчину. Суміш перемішували при -10°C протягом 15 хвилин, потім охолоджували до $< -30^{\circ}\text{C}$ (температура бані) і повільно давали триетаноламін (7,9 мл, 60 ммоль) у дихлорметані (3 мл). Холодну баню потім прибирали і суміш залишали нагріватися до кімнатної температури. Суміш суспендували у 10 % ізопропіловому спирті/діетиловому ефірі (20 мл), перемішували протягом ночі і фільтрували з отриманням твердої речовини, яка складається з продукту і небажаних солей. Фільтрати випарювали насухо і залишок розтирали в порошок з 10 % ізопропіловому спирті/діетиловому ефірі. Після 2 промивань в 10 % ізопропанолі/діетиловому ефірі, бажану сполуку кристалізували і промивали ізопропіловим спиртом (2×20 мл), фільтрували і сушили на повітрі. Бажана сполука 17 була чистою згідно з ^1H ЯМР. ((E)-6-[(N-метил-((3-метилбензофуран-2-іл)метил)аміно)-3-оксопроп-1-ен-1-іл]-2-оксо-3,4-дигідро-1,8-нафтридин-1(2H)-іл]метилфосфат моноосновна триетаноламонієва сіль).

Сполука 17: ^1H ЯМР (400 MHz D_2O): δ 8,05 (м, 1H), 7,58-6,70 (м, 7H), 5,60 (ш.с., 2H), 4,58-4,54 (2с від ротамерів, 2H), 3,78 (ш.с., 6H), 3,30 (ш.с., 6H), 3,08, 1,97 (м, 10H).

Синтез Сполуки 18:

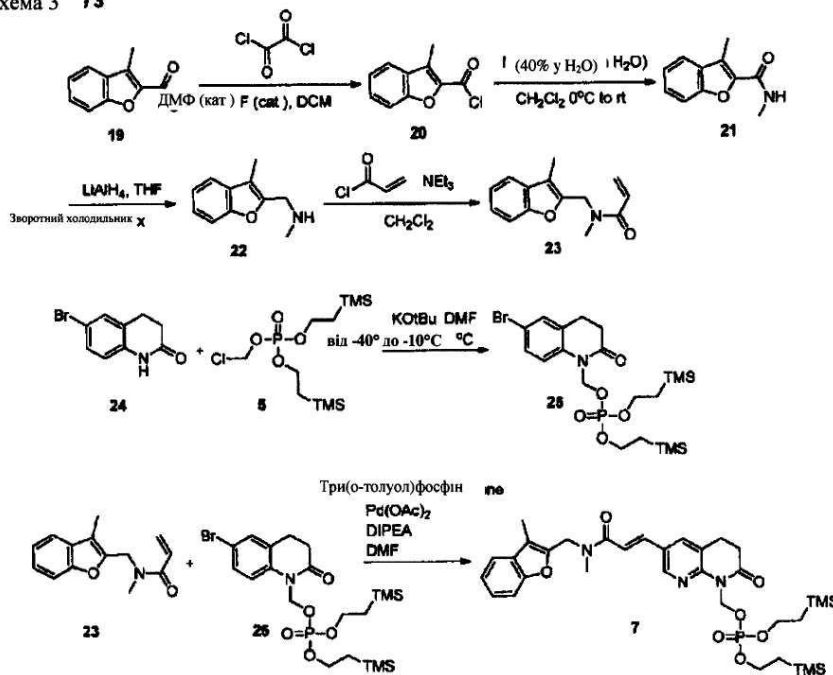


Сполуку 7 (2,2 г, 3,2 ммоль) розчиняли в дихлорметані (13 мл) і охолоджували до -10°C (температура бані), до цього повільно додавали трифтороцтову кислоту (4,3 мл, 58 ммоль) у дихлорметані (3 мл). Суміш перемішували при -10°C 15 хвилин, потім охолоджували до $< -30^{\circ}\text{C}$ (температура бані) і повільно додавали діетиламін (6,95 мл) у дихлорметані (3 мл). Холодну баню прибирали і суміш залишали нагріватися до кімнатної температури. Суміш концентрували на випарнику. Залишок кристалізували при перемішуванні в етилацетаті. Тверду речовину фільтрували, потім промивали три рази в ізопропіловому спирті (iPrOH), фільтрували і сушили повітрям з отриманням 1,1 г цільової Сполуки 18 ((E)-6-[(N-метил-((3-метилбензофуран-2-іл)метил)аміно)-3-оксопроп-1-ен-1-іл]-2-оксо-3,4-дигідро-1,8-нафтридин-1(2H)-іл]метилфосфат моноосновна діетиламонієва сіль).

Сполука 18: ^1H ЯМР (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,45 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,55-7,12 (м, 6H), 6,70 (с, 2H), 4,97, 4,77 (2с, 2H), 3,85 (q, 4H), 3,18-2,25 (м, 10H), 1,15 (т, 6H).

Альтернативний шлях синтезу ключової проміжної сполуки 7 буде описано нижче на схемі 3. Ключову проміжну сполуку 7 перетворюють на цільову сполуку 10, як описано на схемі 2.

Схема 3 13



Синтез сполуки 20:

Оксалілхлорид (193 мкл, 2,21 ммоль, 2,0 екв.) додавали по краплях при кімнатній температурі до розчину комерційно доступної сполуки 19 (300 мг, 1,07 ммоль) і ДМФ (одна крапля) у дихлорметані (17 мл). Реакція суміш перемішувалась при кімнатній температурі протягом 4 годин. До реакції додавали воду (30 мл) і дві фази розділяли. Водний шар екстрагували двічі дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням 300 мг (вихід 90 %) цільового хлорангідриду 20. Цей матеріал використовували без додаткового очищення.

Синтез сполуки 21:

Метиламін (40 % у воді, 189 мкл, 5,39 ммоль, 3,5 екв.) додавали по краплях при 0 °С до розчину сполуки 20 (300 мг, 1,54 ммоль) у дихлорметані (15 мл). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 2 годин. Воду (50 мл) додавали до реакції і дві фази розділяли. Водний шар екстрагували двічі дихлорметаном. Комбіновані органічні шари промивали насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з отриманням 291 мг (100 % вихід) бажаного аміду 21. Матеріал використовувався без додаткового очищення.

Синтез Сполуки 22:

До перемішуваної сполуки 21 (286 мг, 1,51 ммоль) в ТГФ (12 мл) додавали LiAlH₄ (75 мг, 1,96 ммоль, 1,3 екв.) порціями при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували і нагрівали зі зворотним холодильником протягом 5 годин і потім охолоджували до 0 °С. Додавали воду (68 мкл) і суміш перемішували протягом 10 хвилин. Додавали 15 %-ний водний розчин гідроксиду натрію (75 НЛ) і суміш перемішували протягом ще 15 хвилин. Додавали нарешті воду (227 мкл) і розчин фільтрували через шар целіту і промивали EtOAc. Два шари розділяли і водний шар екстрагували двічі EtOAc. Органічні шари об'єднували і промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням 235 мг (89 % вихід) бажаного аміного продукту 22. Цей матеріал використовувався без додаткового очищення.

Синтез сполуки 23:

До перемішуваної сполуки 22 (117 мг, 0,671 ммоль) у дихлорметані (6,7 мл) при кімнатній температурі по краплях додавали триетиламін (140 мкл, 1,00 ммоль, 1,49 екв.), потім акрилоїлхлорид (109 мкл, 1,34 ммоль, 2,0 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин і розчинник і реагенти видаляли у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 0 % до 40 % EtOAc в гексані) з отриманням 77 мг (вихід 50 %) цільового акріламиду 23.

Сполука 23: ¹H ЯМР (200 MHz, CDCl₃): δ 7,50 (м, 2H), 7,25 (м, 2H), 6,80-6,60 (м, 1H), 6,35-6,40

(м, 1Н), 5,75 (т, 1Н), 4,80-4,50 (2с від ротаметрів, 2Н), 3,20-3,00 (2с від ротаметрів, 3Н), 2,30 (с, 3Н).

Синтез сполуки 25:

Комерційно доступну сполуку 24 (300 мг, 1,32 ммоль) поміщали в ДМФ (13 мл), охолоджували до -40°C і порціями повільно додавали KOtBu (162 мг, 1,45 ммоль, 1,1 екв.). Розчин перемішували 90 хвилин, під час чого сполуку 5 (1150 мг, 3,33 ммоль, розчиненої в 3 мл ДМФ, 2,3 екв.), додавали протягом 15 хвилин. Жовто-оранжевий розчин перемішували протягом додаткових двох годин, нагріваючи до -28°C . Темно-оранжевий розчин перемішували протягом 1,5 год. при нагріванні до -10°C , а потім 1,5 години нагрівали до -5°C . Реакцію гасили розбавленим хлоридом амонію (60 мл), потім водою (20 мл). Органічні і водні шари розділяли. Водний шар екстрагували двічі етилацетатом (80 мл). Об'єднані органічні шари назад екстрагували водою (100 мл) до видалення ДМФ і сушили над безводним сульфатом натрію. Висушені органічні шари фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням твердого залишку. Неочищену тверду речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії (24 г силікагелю з використанням 50-100 % EtOAc/гексани) з отриманням 150 мг (вихід 22 %) чистої сполуки 25 у вигляді в'язкого яскраво-жовтого масла.

Сполука 25: ^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3): δ 8,25 (с, 1Н), 7,60 (с, 1Н), 6,00 (д, 2Н), 4,10 (м, 4Н), 2,92 (т, 2Н), 2,70 (т, 2Н), 1,05 (м, 4Н), 0,00 (с, 18Н).

Синтез сполуки 7:

Сполуку 23 (77 мг, 0,336 ммоль) і сполуку 25 (150 мг, 0,279 ммоль) розчиняли в сухому ДМФ (2,8 мл) в атмосфері азоту. До цього розчину додавали в зазначеному порядку: паладій (II) ацетат (1,56 мг, 0,007 ммоль), три(о-толіл)фосфін (4,24 мг, 0,014 ммоль) і N, N-діізопропілетиламін (74 мкл, 0,418 ммоль) в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 4 годин, потім охолоджували до кімнатної температури. Етилацетат (20 мл) і насичений водний розчин хлориду амонію (20 мл) додавали і дві фази розділяли. Водний шар екстрагували два рази з етилацетатом. Органічні шари об'єднували і промивали насиченим сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і тверду речовину концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією (градієнт, від 50 % до 100 % EtOAc в гексанах) з отриманням 26,5 мг (вихід 14 %) цільової сполуки 7; ідентичної ключовій проміжній 7 за ^1H -ЯМР, МС і ВЕРХ.

Приклад 2: Тестування розчинності

Сполуки, розкриті в даному винаході, перевіряли на розчинність у воді при 25°C . Результати підсумовані в Таблиці А. Біс-натрієві та біс-амонієві сполуки утворювали масивні гелі в експериментах на розчинність. Таким чином, їх розчинність не вимірювалася. Слід також зазначити, що біс-натрієву сіль, спочатку аморфну, кристалізували протягом 7 днів у водному буфері, в результаті чого отримали розчинність <5 мг/мл (рН 6,6-7,1).

Таблиця А.

Розчинність деяких солей у воді при 25°C (мг вільної кислоти еквівалент/мл).

Сіль	Вода (мг/мл)	Примітки
Біс-натрій (аморфний) (Сполука В) Сполука 9		Утворює гелі
Біс-амоній (аморфний) (Сполука С) Сполука 14		Утворює гелі
Біс-калій (аморфний) (Сполука 11)	>100	
Біс-калій (кристалічний) (Сполука 11)	30-35	
Кальцій (Сполука 13)	<0.1	
Магній (Сполука 12)	<1	
Моноосновний Мопометиламоній (15)	<20	Утворює гелі
Моноосновний Диметиламоній (16)	20-30	Утворює гелі
Моноосновний Діетиламоній (18)	50-60	Утворює гелі
Моноосновний Триетаноламоній (17)	5-15	Утворює гелі
Біс-етаноламоній (кристалічний) (Сполука А) Сполука 10	>300	
Сполука IV	<0.001	

Приклад 3: Тестування на стабільність у твердому стані

Різноманітні сполуки, розкриті тут, були розміщені на довгостроковий протокол твердотілого стабільності. Сполуки зберігали в скляних флаконах закритих PTFE лінійними кришками при $30^{\circ}\text{C}/65\%$ ВВ, $40^{\circ}\text{C}/75\%$ ВВ, 50°C і 60°C (вологість навколишнього середовища). Результати дослідження через 4 тижні, показані в таблиці В1 і через 3 місяці в

таблиці В2. Зовнішній вигляд і аналіз чистоти проводили з використанням високоефективної рідинної хроматографії і РПД. Аналіз ВЕРХ проводили з використанням стандартного обладнання, такого як Agilent HP1100 HPLC (Station ID: LZPES HPLC 04) з YMC-Pack ODS-AQ суб 3 мкм, 150 × 4,6 мм.

- 5 Сполука біс-етаноламонію (сполука 10) мала помітно кращу стабільність твердого тіла порівняно із сполуками біс-натрію і біс-калію (табл. В1).

Таблиця В1.

Стабільність твердотілого стану солей (4 тижні)

Сіль	Контроль* % площі [#]	30 °C/65 % ВВ % площі	40 °C/75 % ВВ % площі	50 °C/АМВ ⁺ % площі	60 °C/АМВ % площі
Біс-натрієва (аморфна) (Сполука В) сполука 9	96,4	96,3	84,4	86,8	85,9
Біс-калієва (кристалічна) (11)	95,4	87,8	64,3	72,5	50,7
Біс-етаноламонієва (кристалічна) (Сполука А) сполука 10	98,9	98,5	98,2	99,3	98,7

*Контрольний зразок зберігали в умовах навколишнього середовища лабораторії в захищеному від світла місці.

[#]% площі= відносний % площі Сполуки IV (кон'югованої основи) до загальної оцінки площі піку за аналізом методом ВЕРХ.

⁺АМВ = вологість навколишнього середовища.

Таблиця В2.

Стабільність твердого стану солей (через 3 місяці)

Сіль	Контроль* % площі [#]	30 °C/65 RH % площі	40 °C/75 % RH % площі	50 °C/АМВ ⁺ % площі
Сполука 10	98,9	98,61	92,75	99,04

*Контрольний зразок зберігали в умовах навколишнього середовища лабораторії в захищеному від світла місці.

[#]% площі= відносний % площі Сполуки IV (кон'югованої основи) до загальної оцінки площі піку за аналізом методом ВЕРХ.

⁺АМВ = вологість навколишнього середовища.

- 10 Біс-етаноламонієва сполука А (10) також продемонструвала поліпшену фотостабільність порівняно із біс-натрієвою сполукою 9 (таблиця С).

Таблиця С

Сіль	Контроль* % площі [#]	Фотостабільність % площі
Біс-натрієва (аморфна) (Сполука В) сполука 9	96,4	55,9
Біс-етаноламонієва (кристалічна) (Сполука А) сполука 10	98,9	97,7

*експозиція до 60 % ІСН мінімуму.

*Контрольний зразок зберігали в умовах навколишнього середовища лабораторії в захищеному від світла місці.

[#]% площі= відносний % площі Сполуки IV (кон'югованої основи) до загальної оцінки площі піку за аналізом ВЕРХ.

Крім того, було доведено, що кристалічна біс-етаноламонієва сполука 10 (Сполука А) стійка до гамма-випромінювання в діапазоні від 25 до 31 кГр.

- Зразки готували для РПД нанесенням обприскуванням ~20 мг на плоску кремнієву пластину з нульовою основою і пресуванням пластинки з матеріалом для забезпечення гладкої і рівної поверхні. Зразки були проаналізовані за параметрами обладнання нижче.

Лічильник Bruker D8-Advance РПД S/N: 202298	
Конфігурація	Тета/тета Bragg Brentano
Оптичний промінь, що падає	Щілина Солера = 2° Дивергенція = 0,2 мм Антирозсіювальний екран = 21 мм
Детектор Beam Optics	Soller slit=2,5° Ni фільтр Антирозсіювальний екран = 3 мм
Детектор	PSD: Lynx Eye з 1° вікном
Трубка	CuKα λ =1,5418 Å Вольтаж = 40 kV, Потік = 40 mA
Параметри екрану	2-50° 2θ Розмір кроку 0,049° 2θ Час кроку 1 с Загальний час сканування = 16,5 хвилин

- Результати РПД показані на фігурах 3, 4, 5 і 6. Не було ніяких змін в кристалічній формі сполуки 10 після 3 місяців при будь-яких умовах. Сполука 9 є аморфною і не мала будь-яких змін протягом 4 тижнів за всіх умов зберігання. РПД для сполуки 11 продемонструвала деякі зміни протягом 4 тижнів, зокрема, для умов 40 °C/70 % ВВ, де з'являються гостріші піки особливо вище 20°2θ, і відбувається суттєва деградація протягом 4 тижнів у 40/75 (вміст ~ 65 %), з багатьма піками в хроматограмі.

- Ці дослідження підтверджують, що: сполука 10 є кристалічною сіллю, яка є фізично і хімічно стабільною протягом 3 місяців при 30 °C/65 % ВВ і 50 °C при зберіганні в закритих флаконах та захищеному від світла місці. Не було ніяких змін в зовнішньому вигляді і кристалічній формі протягом 3-х місяців за будь-яких умов зберігання, а також стійка до впливу гамма-випромінювання в 28,6-30,9 кГр; сполука 9 є аморфною сіллю, яка є хімічно стабільною протягом 1 місяця при 30 °C/65 % ВВ при зберіганні в закритих флаконах в захищеному від світла місці за всіх умов; сполука 11 є частково кристалічною сіллю, яка не є хімічно стабільною протягом місяця при 30 °C/65 % ВВ, при 40 °C/75 % ВВ і при 50 °C при зберіганні в закритих флаконах і захищених від світла. Не було ніяких змін в зовнішньому вигляді і вона залишалася частково кристалічною більше 1 місяця за всіх умов зберігання.

- Приклад 4: Тестування стабільності розчину

Біс-етаноламонієву сполуку 10 розчиняли в 25 і 1 мг/мл у воді для ін'єкцій (WFI) і 5 % декстрази у воді (DW5) і випробовували на стабільність в розчині при різних температурах. Дані про стабільність розчину у WFI показано в таблиці Е.

Таблиця D.

Стабільність розчину Сполуки А (10) у воді для ін'єкцій (WFI) при 25 °C.

Умови	Вихідн.		4 години		24 годин		48 годин	
	мг/мл	% площі [#]	мг/мл	% площі	мг/мл	% площі	мг/мл	% площі
RT	24,05	99,5	23,9	98,8	22,5	95,2	22,8	91,5
5 °C			25,0	99,3	24,4	98,6	23,1	98,0
-20 °C			-	-	-	-	24,4	99,2
RT	0,97	99,4	0,94	99,0	0,92	95,5	0,64	92,1
5 °C			0,96	99,4	0,94	98,1	0,96	98,1
-20 °C			-	-	-	-	0,96	99,3

[#]% площі= відносний % площі Сполуки IV (кон'югованої основи) до загальної оцінки площі піку за аналізом методом ВЕРХ.

Таблиця Е.

Стабільність розчину Сполуки А (10) у 5 % декстрозі у воді (D5W) при 25 °С.

	Початк.		4 год.		24 год.		48 год.	
Умови	мг/мл	% площі*	мг/мл	% площі	мг/мл	% площі	мг/мл	% площі
RT	24,4	99,6	24	98,9	23,8	95,6	23	92,1
5 °С			24,9	99,3	24,5	98,7	24,5	98,1
-20 °С							24,6	99,3
RT	1,00	99,5	0,99	99	0,96	96,1	0,95	93,1
5 °С			0,99	99,4	0,99	98,8	1,00	98,1
-20 °С							0,99	99,3

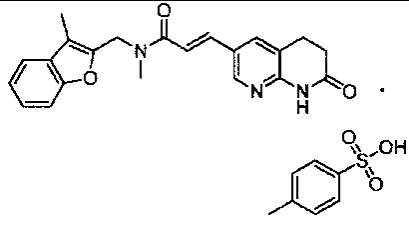
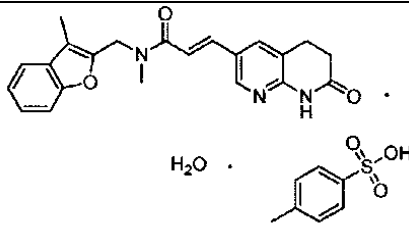
*% площі= відносний % площі Сполуки IV (кон'югованої основи) до загальної оцінки площі піку за аналізом методом ВЕРХ.

Приклад 5: Порівняльна фармакокінетика

5 Сполуки тестували на щурах і собаках за фармакокінетичними параметрами і оральною біодоступністю проти вільної основи (сполука IV), безводної солі тозилату (Сполука Y) і моногідрату солі тозилату (сполука Z) (E)-N-метил-N-((3-метилбензофуран-2-іл)метил)-3-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтридин-3-іл)акриламід, розроблених як сполуки IV, Y і Z відповідно з використанням умов, описаних нижче. Формули сполук показані в таблиці F.

Таблиця F

Сполука	Формула
Біс-амонієва (C) аморфна сполука 14	
Біс-натрієва (B) Сполука 9	
Біс-етаноламонієва (A) Сполука 10	
Сполука IV (вільна)	

Сполука Y (тозилат ангідрат)	
Сполука Z (тозилат моногідрат)	

Сполуки IV, Y або Z вводилися перорально як суспензія з використанням 80 % PEG400, 0,5 % карбоксиметилцелюлози або OraPlus як провідників. Коли сполуки IV, Y або Z вводилися внутрішньовенно, як провідник використовувався розчин 40 % 2-HP-G-циклодекстину в PBS, що отримати композицію для внутрішньовенного застосування. Проте слід зазначити, що для застосування у людини такий склад циклодекстину був би токсичними і неприйнятним для лікування.

Біс-амонієві, біс-натрієві та біс-етаноламонієві сполуки (Сполуки 14, 9 і 10) вводилися як перорально, так і внутрішньовенно у вигляді розчину 5 % декстрази у воді, ізотонічному розчині або фосфатно-сольовому буфері. Для всіх тестованих сполук пероральне введення здійснювалось через шлунковий зонд і внутрішньовенне введення - шляхом болюсної ін'єкції або інфузії.

Всі дозові рівні і плазмові концентрації розраховані як еквіваленти сполуки IV. Не було відмінностей у фармакокінетиці цих сполук у собак в залежності від статі. Однак самці щурів не були хорошою моделлю для цього дослідження через високий кліренс і низьку експозицію у порівнянні з самками щурів. Таким чином, на самцях щурів, як правило, не перевіряють в цих моделях фармакокінетики або їх виключають з аналізу. Фігура 1 показує середні відрізки час-концентрація для сполуки IV після введення біс-амонієвої, біс-натрієвої і біс-етаноламонієвої сполуки (Сполука 14, 9 і 10) в дозі 5 мг/кг (еквіваленти сполуки IV) у самців собак і самиць щурів. Швидка поява сполуки IV (вільна основа) демонструє ефективне перетворення Сполук 14, 9 і 10 в Сполуку IV в плазмі. Це підтверджувалось одночасним аналізом Сполук IV і Сполук 10 в плазмі собак після внутрішньовенного дозування сполуки 10, як показано на фігурі 2. Подібні результати були отримані після внутрішньовенної дози Сполук 10 у щурів.

У таблиці G нижче підсумовані середні фармакокінетичні параметри сполуки IV після введення біс-амонію (аморфна сполука 14), біс-натрію (сполука 9) і біс-етаноламонію (сполука 10) самицям щурів (5 мг/кг, еквіваленти Сполук IV). Дані свідчать, що всі сполуки швидко перетворювались на Сполуку IV і демонструють співставну фармакокінетику і оральну біодоступність всередині біологічних і експериментальних рівнів варіації.

Таблиця G.

Фармакокінетичні параметри сполуки IV після перорального і внутрішньовенного введення сполук 9, 10 і 14 у самиць щурів

Шлях введення	Сполука	T _{макс.} (год.)	C _{макс.} (нг/мл)	Напів-життя (год.)	AUC ₀₋₂₄ (год.*ng/ml)	Оральна біодоступність
Внутрішньовенний	Сполука 14	0,08	5,137	3,31	12,579	
	Сполука 9	0,08	7,583	3,79	11,961	
	Сполука 10	0,14	8,070	3,65	16,092	
Пероральний	Сполука 14	1,00	1,333	2,78	12,065	96 %
	Сполука 9	3,33	1,907	3,14	16,179	135 %
	Сполука 10	3,00	2,040	2,20	11,376	71 %

Таблиця H нижче підсумовує середні фармакокінетичні параметри сполуки IV після

введення біс-амонію (аморфна сполука 14), біс-натрію (сполука 9) і біс-етаноламонію (сполука 10) у собак-самців (5 мг/кг, еквіваленти сполуки IV). Дані показують, що всі сполуки швидко перетворювались на сполуку IV і мали співставні фармакокінетику і оральну біодоступність у біологічних і експериментальних рівнях варіації.

5

Таблиця Н.

Фармакокінетичні параметри сполуки IV після внутрішньовенного або перорального введення сполук 9, 10 і 14 самцям собак

Шлях введення	Сполука	T _{макс.} (год.)	C _{макс.} (нг/мл)	Напівжиття (год.)	AUC ₀₋₂₄ (год.*нг/мл)	Оральна біодоступність
Внутрішньо-венний	Сполука 14	0,58	4,049	3,9	26,659	
	Сполука 9	0,08	6,216	4,8	35,993	
	Сполука 10	0,09	8,331	4,6	36,083	
Пероральний	Сполука 14	1,25	2,632	3,8	20,821	78 %
	Сполука 9	0,9	3,123	4,6	23,585	66 %
	Сполука 10	1,33	2,684	4,6	19,765	54 %

Таблиця І нижче підсумовує середні фармакокінетичні параметри сполуки IV у собак і у щурів після внутрішньовенного введення аморфної сполуки 14, сполуки 9 і сполуки 10 з порівняльними даними для Сполуки Z при рівні дози 5 мг/кг (еквіваленти Сполуки IV (вільна основа)). Дані показують, що сполуки 14, 9 і 10 мають більш тривалий період напіввиведення, ніж Сполука Z. Особливо сполуки 9 і 10 мали найбільшу тривалість напівжиття, приблизно на 60 % і 25 % довше, ніж Сполука Z у щурів і собак, відповідно. Додатково, сполука показала найвищі впливи (приблизно на 16 % і 11 % вище у щурів і собак, відповідно, ніж Сполука Z).

10

Таблиця І.

Фармакокінетичні параметри сполуки IV після внутрішньовенного введення сполук 9, 10 і 14 у собак і щурів

Шлях введення	Рівень дози*	Вид	Сполука	T _{макс.} (год.)	C _{макс.} (нг/мл)	Напівжиття (год.)	AUC ₀₋₂₄ (год.*нг/мл)
Внутрішньо-венний	5	Щури	Сполука Z	0,02	10364	2,3	13837
			Сполука 14	0,08	5137	3,3	12579
			Сполука 9	0,08	7583	3,8	11961
			Сполука 10	0,14	8070	3,6	16092
		Собаки	Сполука Z	0,02	6911	3,6	43551
			Сполука 14	0,58	4049	3,9	26659
			Сполука 9	0,08	6216	4,8	35993
			Сполука 10	0,08	10973	4,6	48540

*(молярні еквіваленти Сполуки IV, мг/кг)

15

В таблиці J показане порівняння фармакокінетики Сполуки IV після внутрішньовенного введення Сполуки Z і Сполуки 10 у собак. Сполука 10 продемонструвала значно довше напівжиття, ніж Сполука Z в дозах 5 і 25 мг/кг.

Таблиця J.

Фармакокінетичні параметри сполуки
IV після внутрішньовенного введення сполуки 10 і Z

Шлях введення	Рівень дози (молярні еквіваленти Сполуки IV, мг/кг)	Вид	Сполука	T _{макс.} (год.)	C _{макс.} (нг/мл)	Напів-життя (год.)	AUC ₀₋₂₄ (год.*нг/мл)
внутрішньо-венний	1	Собаки	Сполука Z	0,017	2129	3,5	8972
			Сполука 10	1,08 ^a	1262	3,5	6261
	5		Сполука Z	0,017	6911	3,6	43551
			Сполука 10	0,083	10973	4,6	48540
	25		Сполука Z	0,017	31642	2,5	87438
			Сполука 10	2,92 ^b	9482	4,3	68402

^a 1 година інфузії; ^b 4 години інфузії

5 Фігури 3A і 3B показують результати порівняння оральної біодоступності активної сполуки IV у собак і щурів після введення біс-етаноламонієвої сполуки 10, Сполуки IV і Сполуки Z. Як показано на фігурах, у біс-етаноламонієвої сполуки відмічалась вища оральна біодоступність, ніж у обох сполуки IV і сполуки Z.

10 В таблицях K і L показане порівняння даних оральної біодоступності Сполуки IV після введення сполуки 10 або Сполуки Z. Помітно, у сполуки 10 відмічалась поліпшена біодоступність (сполуки IV) як у собак, так і у щурів в порівнянні із Сполукою Z. Зокрема, біс-етаноламонієва сполука 10 забезпечує від 3 до 7 разів вищу біодоступність Сполуки IV у собак і від 7 до 9-ти разів вищу біодоступність сполуки IV у щурів, ніж сполука Z. Примітно, що, як показано в таблицях M і N, біодоступність сполуки IV після введення сполуки 10 була до 38 разів вище, ніж після введення сполуки IV у собаки і до 144 разів вище у щурів. Найбільш важливо, біодоступність сполуки IV після введення сполуки 10 значно менше залежала від дози, ніж при введення сполуки IV і Z, як позначено збільшенням відносної біодоступності зі збільшенням дози.

Таблиця K

Оральна біодоступність у собак: визначення
Сполуки IV після введення Сполуки 10 і Сполуки Z

Рівень дози (молярні еквіваленти сполуки IV, мг/кг)	AUC ₀₋₂₄ (год.*нг/мл)		Відносна оральна біодоступність Сполука 10/Сполука Z
	Сполука Z	Сполука 10	
3	3,859	10,727	2,8
10	11,289	34,002	3,0
30	25,710	92,408	3,6
100	45,931	226,468	4,9
300	59,269	387,188	6,5

Таблиця L:

Оральна біодоступність у щурів: визначення
Сполуки IV після введення Сполуки 10 і Сполуки Z

Рівень дози (молярні еквіваленти сполуки IV, мг/кг)	AUC ₀₋₂₄ (год.*нг/мл)		Відносна оральна біодоступність
	Сполука Z	Сполука 10	
3	1,632	14,642	9,0
10	5,320	47,360	8,9
30	15,578	135,673	8,7
100	46,437	379,650	8,2
300	107,186	782,022	7,3

Таблиця M.

Оральна біодоступність у собак: визначення
Сполуки IV після введення Сполуки 10 і Сполуки IV

Рівень дози (молярні еквіваленти сполуки IV, мг/кг)	AUC ₀₋₂₄ (год.*нг/мл)		Відносна оральна біодоступність
	Сполука IV	Сполука 10	
3	9,460	10,727	1,1
10	9,917	34,002	3,4
30	10,059	92,408	9,2
100	10,109	226,468	22
300	10,123	387,188	38

Таблиця N:

Оральна біодоступність у щурів: визначення
Сполуки IV після введення Сполуки 10 і Сполуки IV

Рівень дози (молярні еквіваленти сполуки IV, мг/кг)	AUC ₀₋₂₄ (год.*нг/мл)		Відносна оральна біодоступність
	Сполука IV	Сполука 10	
3	537	14,642	27
10	1,469	47,360	32
30	2,973	135,673	46
100	4,596	379,650	83
300	5,446	782,022	144

5 Приклад 6 - Порівняння in vitro активності

Антибактеріальна активність in vitro пролікарської сполуки 10 бісетаноламінової солі (проліки сполуки Z/ сполуки IV), самої по собі сполуки Z та інших компаратори оцінювались в аналізі бульйонних мікророзведень проти метицилін-стійких і метицилін-чутливих *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* and *Escherichia coli*.

Бактеріальні ізоляти. Мікроорганізми, тестовані в даному дослідженні, перераховані в таблиці P. Клінічні ізоляти склалися з 5 *Staphylococcus aureus* (MSSA), 3 *Staphylococcus aureus* (HA-MRSA), 2 *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA), 2 *Enterococcus faecalis* (VSE), 2 *Streptococcus pyogenes* і 2 *Escherichia coli* (чутливої до більшості антибіотиків). *S. aureus* ATCC 29213, *E. faecalis* ATCC 29212, *S. pneumoniae* ATCC 49619 і *E. coli* ATCC 25922 перевіряли з метою контролю якості.

МІС Методологія. Рівні мінімальних інгібіторних концентрацій (MIC) проти вибраних ізолятів визначалися з використанням методу референтних бульйонних мікророзведень згідно з керівництвами Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI).

МІС зчитувалися і записувалися як найнижча концентрація ліків, яка інгібує видимий ріст

мікроорганізмів.

Таблиця Р:

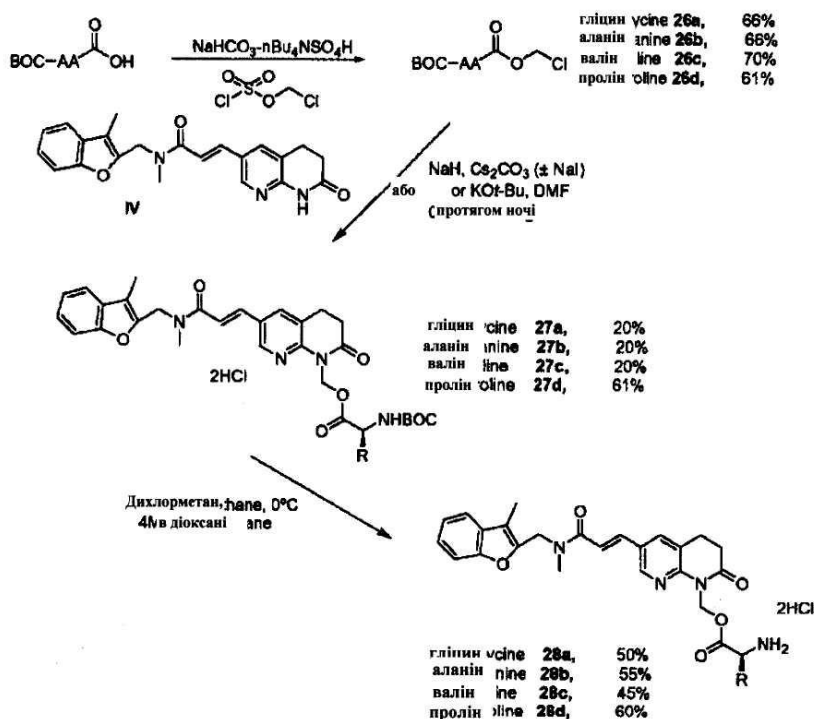
Антибактеріальна активність in vitro
Сполуки 10, сполуки Z і визначених антибіотиків

Мікроорганізм	MIC (нг/мл)				
	Сполука 10	Сполука Z	Ванкоміцин	Лінезолід	Ципрофлоксацин
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	4	0,004	0,5	4	0,5
<i>S. aureus</i> 3104; MSSA	>16	0,015	0,5	2	0,25
<i>S. aureus</i> 3107; MSSA	8	0,004	0,5	2	0,5
<i>S. aureus</i> 3245; MSSA	16	0,015	0,5	2	0,5
<i>S. aureus</i> 3250; MSSA	8	0,004	0,5	4	2
<i>S. aureus</i> 3856; MSSA	16	0,004	1	2	>64
<i>S. aureus</i> 3083; HA-MRSA	4	0,004	0,5	2	32
<i>S. aureus</i> 3086; HA-MRSA	16	0,03	1	2	>64
<i>S. aureus</i> 3265; HA-MRSA	16	0,004	0,5	2	>64
<i>S. aureus</i> 2168; CAMRSA	4	0,004	1	2	16
<i>S. aureus</i> 2294; CAMRSA	16	0,03	1	2	>64
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	>16	>2	1	1	0,5
<i>E. faecalis</i> 4158; VSE	>16	>2	>64	1	64
<i>E. faecalis</i> 4212; VSE	>16	>2	16	1	32
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	>16	>2	0,12	1	0,5
<i>S. pyogenes</i> 6179	>16	>2	0,25	1	0,5
<i>S. pyogenes</i> 6528	>16	>2	0,25	1	0,5
<i>E. coli</i> ATCC 25922	>16	>2	>64	64	0,008
<i>E. coli</i> 2214	>16	>2	>64	>64	0,015
<i>E. coli</i> 5255	>16	>2	>64	64	0,008

5 Як показано в таблиці Р, сполука 10, проліки сполуки Z показали в 500-4000 разів меншу активність, ніж Сполука Z проти панелі з 11 штамів *S. aureus*. (Ця незначна активність, ймовірно, внаслідок слідів сполуки IV (~0,1 %) в сполуці 10 API). Частково через природу проліків сполука 10 не показує інгібування *S. aureus* FabI; ніякого пригніченням не-стафілококової видів, так само як і сполука Z. Контрольні антибіотики показують очікувану активність проти всіх видів бактерій випробування.

10 Приклад 7. Приготування N-Вос амінокислотних хлорметиллових ефірів (26), складних ефірів відповідних проліків N-Вос амінокислот (27) і відповідних проліків амінокислотних ефірів (28).

Схема 3:



До окремих двофазних розчинів (50 мл води і 50 мл дихлорметану) бікарбонату натрію (52 ммоль, 4 еквіваленти), гідросульфату тетрабутиламонію (1,3 ммоль, 0,1 еквіваленти) і BOC-захищені амінокислоти, які окремо є N-Boc-гліцином, N-Boc-L-аланіном, N-Boc-L-валіном і N-Boc-L-проліном (13 ммоль, 1 еквівалент кожен), при 0 °C повільно додавали (15,6 ммоль, 1,2 еквіваленти) хлорметил хлор сульфат і 15 мл дихлорметану кожен. Суспензії перемішували протягом 12 годин при нагріванні до кімнатної температури. Органічні шари відокремлювали і водні шари окремо екстрагували ще раз з 50 мл дихлорметану. Окремі об'єднані органічні шари потім висували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і фільтрати концентрували у вакуумі з отриманням сирих продуктів як залишків. Залишки окремо очищали флеш-хроматографією (25 % EtOAc/гекс. з 3 % NEt₃ (критичний буфер). Це дало чисті матеріали у вигляді безбарвних масел, які були > 95 % чистоти кожен за ¹H ЯМР:

Сполука 26a: ¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃): δ 5,50 (с, 2H), 5,10 (bs, 1H), 3,95 (д, 2H), 1,40 (с, 9H).

Сполука 26b: ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ 5,73 (дд, 2H), 4,95(ш.с., 1H), 4,35 (м, 1H), 1,47(с, 9H), 1,42 (д, 3H).

Сполука 26c: ¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃): δ 5,68 (дд, 2H), 5,00 (bs, 1H), 4,20 (м, 1H), 2,20 (м, 1H), 1,40 (с, 9H), 1,00 (д, 3H), 0,95 (д, 3H).

Сполука 26d: ¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃): δ 5,75 (м, 2H), 4,35(м, 1H), 3,50 (м, 2H), 2,25(м, 1H), 1,95 (м, 3H), 1,41 (с, 9H).

Загальна процедура синтезу Сполуки 27:

Окремі реакції Сполуки IV (5 ммоль, 1 еквівалент) поміщали в ДМФ (50 мл) при кімнатній температурі і додавали карбонат цезію (6 ммоль, 1,2 еквіваленти) до кожної реакції порціями. Розчини перемішували протягом 30 хвилин, під час чого (6 ммоль, 1,2 еквіваленти) окремих реагентів хлору, 26 (розчинені в 5 мл ДМФ), додавали і жовті розчини перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакції гасили розведеним водним розчином хлориду амонію (1 л), потім водою (2 л) і погашені суміші індивідуально двічі екстрагували етилацетатом (EtOAc) (2 л). після того, як органічні шари були назад екстраговані з фодою (1л), щоб видалити ДМФ, органічні шари були індивідуально висушені над безводним сульфатом натрію, профільтровані і фільтрати індивідуально концентровані у вакуумі. Неочищені продукти окремо очищали флеш-хроматографією (50-100 % EtOAc/гексани) з отримання чистих матеріалів у вигляді світло забарвлених масел.

Сполука 27a: ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ 8,38 (д, 1H), 7,68 (м, 2H), 7,50 (д, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,25 (м, 2H), 6,90 (д, 1H), 6,25(с, 2H), 5,05(ш.с., 1H), 4,85, 4,75 (2с, 2H), 3,90 (ш.с., 2H), 3,25, 310 (2 с, 3H), 2,98 (м, 2H), 2,78 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,42 (с, 9H).

Сполука 27b: ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ 8,38 (д, 1H), 7,68 (м, 2H), 7,50 (д, 1H), 7,41 (д, 1H),

7,25 (м, 2H), 6,90 (д, 1H), 6,30, 6,25 (2с, 2H), 5,05 (ш.с., 1H), 4,85, 4,75 (2 с, 2H), 4,30 (ш.с., 1H), 3,25, 3,10 (2с, 3H), 2,98 (м, 2H), 2,78 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,42 (с, 9H), 1,25 (д, 3H).

Сполука 27с ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3): 8,42 (м, 1H), 8,10-7,90 (м, 2H), 7,60 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,30-25 (м, 2H), 6,30, 6,25 (2с, 2H), 6,05 (ш.с., 1H), 4,95, 4,85 (2с, 2H), 4,40, 4,10 (2м, 1H), 3,25, 3,10 (2с, 3H), 2,98 (м, 2H), 2,78 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,05 (м, 1H), 1,42 (с, 9H).

Сполука 27d ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3): δ 8,40 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,50 (д, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,25 (м, 2H), 6,89 (д, 1H), 6,22 (м, 2H), 4,83, 4,73 (2с, 2H), 4,25 (м, 1H), 3,45 (м, 2H), 3,25, 3,10 (2с, 3H), 2,95 (м, 2H), 2,78 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,25 (м, 1H), 1,95 (м, 3H), 1,20 (2с, 9H), 1,00, 0,95 (2д, 6H).

Загальна процедура синтезу Сполуки 28

Сполуки 27 (0,1 ммоль, 1 еквівалент) були окремо розчинені у дихлорметані (10 мл), охолоджені до 0°C , і хлористий водень (0,4 мл 4 М розчину в діоксані, 16 ммоль, 16 еквівалентів) був доданий по краплях до кожної реакції. Окремі розчини перемішували протягом 45 хвилин, поки вони нагрівалися до кімнатної температури. Потім розчини концентрували у вакуумі з отриманням липкого масла. Ацетон (5 мл) додавали до окремих масел, і ці розчини енергійно перемішували до затвердіння масел. Окремі тверді речовини відфільтровували і сушили на повітрі з отриманням чистих матеріалів, які мали >95 % чистоти за ^1H ЯМР, РХ-МС і ВЕРХ.

Сполука 28a: ^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3): δ 8,95 (ш.с., 2H), 8,30 (д, 1H), 7,50-7,20 (м, 7H), 6,15 (с, 2H), 5,00, 4,8 (2с, 2H), 4,40 (м, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,18, 2,90 (2с, 3H), 2,95 (м, 2H), 2,75 (м, 2H), 2,25 (с, 3H).

Сполука 28b: ^1H ЯМР (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,50 (д, 1H), 8,35 (ш.с., 2H), 8,22 (д, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,45 (м, 1H), 7,25 (м, 3H), 6,15 (с, 2H), 5,00, 4,80 (2с, 2H), 4,10 (м, 1H), 3,18, 2,90 (2с, 3H), 2,95 (м, 2H), 2,75 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 1,30 (д, 3H).

Сполука 28с: ^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3): δ 8,60-8,40 (м, 3H), 8,20 (м, 2H), 7,70-7,10 (м, 6H), 6,20, 6,10 (2д, 2H), 5,00, 4,80 (2с, 2H), 3,90 (с, 1H), 3,18, 2,90 (2с, 3H), 2,95 (м, 2H), 2,75 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 0,90 (м, 3H).

Сполука 28d: ^1H ЯМР (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,80 (ш.с., 1H), 8,95 (ш.с., 1H), 8,50 (д, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,45 (м, 1H), 7,25 (д, 3H), 6,15 (с, 2H), 5,00, 4,70 (2с, 2H), 4,28 (м, 1H), 3,18 (м, 5H), 2,95 (м, 2H), 2,75 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,18 (м, 1H), 1,90 (м, 3H).

ПОСИЛАННЯ

Усі публікації та патенти, згадані в цьому документі, зокрема перераховані нижче, включені в даний опис як посилання у всій їхній повноті, як якщо б кожна окрема публікація або патент були конкретно і індивідуально включені як посилання. У разі конфлікту, дана заявка, включаючи будь-які визначення в даному описі, є контрольною.

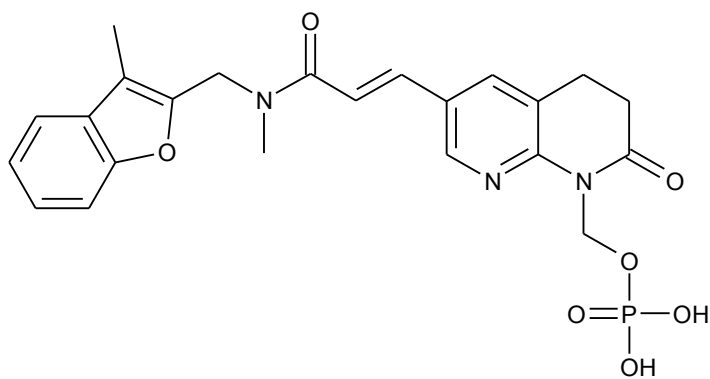
ЕКВІВАЛЕНТИ

У той час як конкретні варіанти здійснення даного винаходу були обговорені, вищенаведений опис є ілюстративним, а не обмежувальним. Багато варіантів цього винаходу будуть очевидні фахівцям в даній галузі при розгляді даного опису. Повний об'єм винаходу повинен бути визначений з посиланням на формулу винаходу разом з її повним обсягом еквівалентів, і опису, а також таких варіацій.

Якщо не вказано інакше, всі числа, що виражають кількості інгредієнтів, умови реакції і т.д., використовувані в описі і формулі винаходу, слід розуміти як модифіковані у всіх випадках терміном "приблизно". Відповідно, якщо не вказано інше, числові параметри, викладені в цьому описі і прикладеній формулі винаходу, є наближеними значеннями, які можуть змінюватися в залежності від необхідних властивостей, які повинні бути отримані за допомогою цього винаходу.

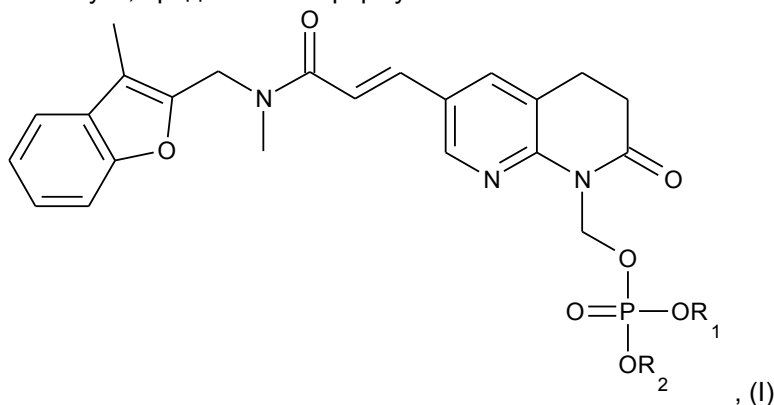
ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Сполука, представлена формулою:



і її фармацевтично прийнятні солі.

2. Сполука, представлена формулою I:



5 де R_1 і R_2 обидва незалежно вибрані із групи, що складається з водню, лужного металу, NH_4^+ , $\text{NH}_3^+(\text{R}_3)$, $\text{NH}_2^+(\text{R}_3)_2$ і $\text{NH}^+(\text{R}_3)_3$ або R_1 і R_2 взяті разом являють собою лужноземельний метал; і R_3 незалежно вибраний з групи, що складається з C_{1-6} алкіл-, гідроксі C_{1-6} алкіл-, фенілу і бензилу.

3. Сполука за п. 2, де R_1 і R_2 обидва є $\text{NH}_3^+(\text{R}_3)$.

4. Сполука за п. 2, де один з R_1 і R_2 є H; і один з R_1 і R_2 є NH_4^+ або $\text{NH}_3^+(\text{R}_3)$.

10 5. Сполука за будь-яким з пп. 2-4, де R_3 є $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

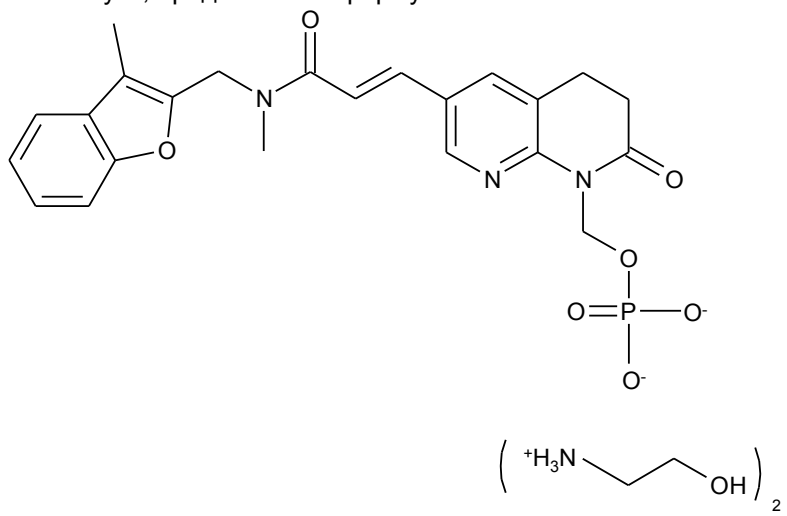
6. Сполука за п. 2, де R_1 і R_2 є лужним металом.

7. Сполука з п. 6, де лужний метал вибраний із групи, що складається з літію, натрію і калію.

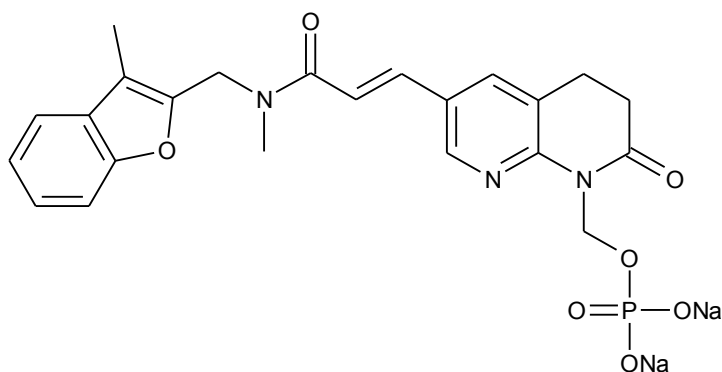
8. Сполука за п. 2, де R_1 і R_2 взяті разом являють собою лужноземельний метал.

9. Сполука за п. 8, де лужноземельним металом є кальцій або магній.

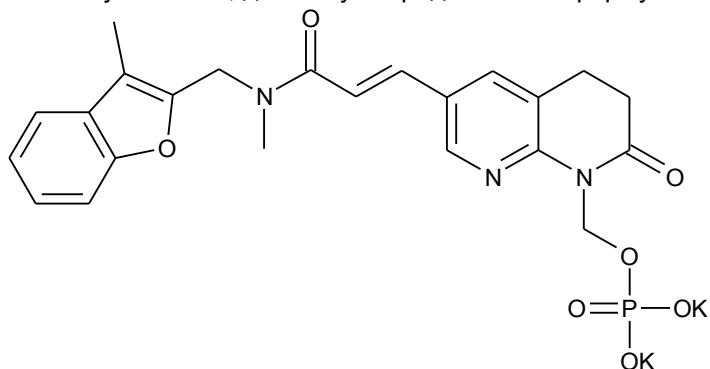
15 10. Сполука, представлена формулою:



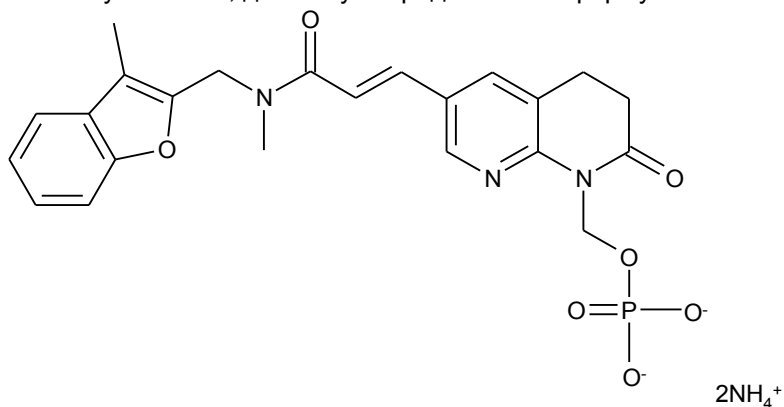
11. Сполука за п. 2, де сполука представлена формулою:



12. Сполука за п. 2, де сполука представлена формулою:

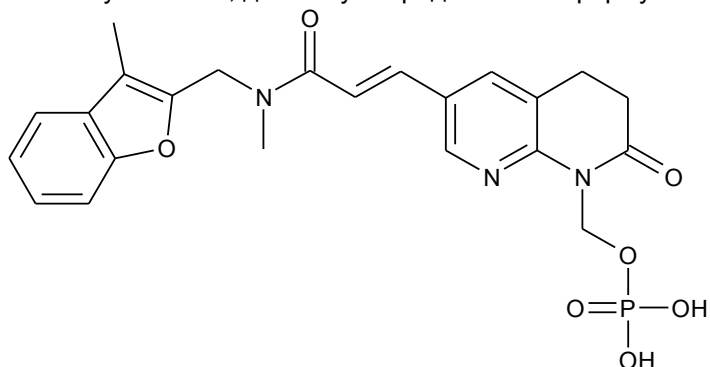


13. Сполука за п. 2, де сполука представлена формулою:



5

14. Сполука за п. 2, де сполука представлена формулою:

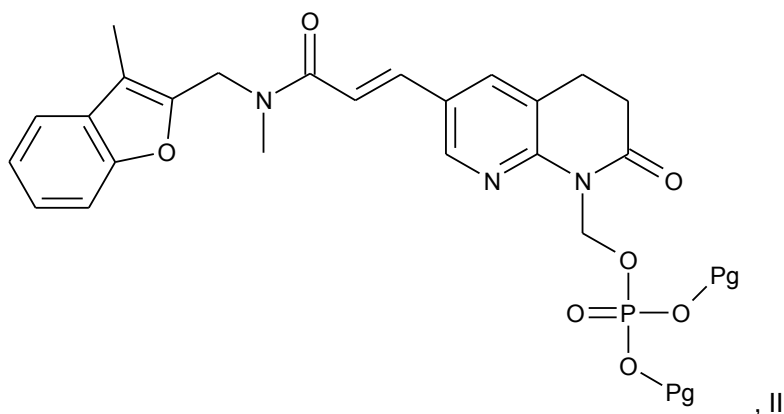


10

15. Сполука за будь-яким з пп. 1-14, де сполука має щонайменше у 2 рази більшу оральну біодоступність на молярній основі в порівнянні з (Е)-N-метил-N-((3-метилбензофуран-2-іл)метил)-3-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-3-іл)акриламідом або його сіллю.

16. Сполука за будь-яким з пп. 1-14, де сполука має щонайменше у 2 рази більшу оральну біодоступність на молярній основі в порівнянні з р-толуолсульфоною сіллю (Е)-N-метил-N-((3-метилбензофуран-2-іл)метил)-3-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-3-іл)акриламідом.

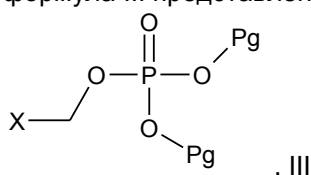
17. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-16 і фармацевтично прийнятний носій.
18. Фармацевтична композиція за п. 17, де композиція складена для одного з: внутрішньовенне введення, введення ін'єкцією, місцеве введення, системне введення, інгаляційне введення або пероральне введення.
19. Фармацевтично прийнятна композиція за п. 17 або 18, де композиція являє собою порошок, таблетку, пілюлю або капсулу.
20. Фармацевтично прийнятна композиція за п. 17 або 18, де композиція являє собою фармацевтично прийнятний стерильний ізотонічний водний або неводний розчин, дисперсію, суспензію або емульсію, або стерильний порошок, що може бути відновлений у стерильному розчині або дисперсії для ін'єкцій.
21. Застосування фармацевтичної композиції за п. 17 для лікування бактеріальної інфекції у пацієнта.
22. Застосування фармацевтичної композиції за п. 17 для лікування бактеріальної інфекції у пацієнта, в якому застосування забезпечує досягнення середнього рівня в плазмі сполуки, який щонайменше в 2 рази вищий, ніж отриманий із застосуванням тієї ж кількості, на молярній основі, (E)-N-метил-N-((3-метилбензофуран-2-іл)метил)-3-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-3-іл)акриламід або його солей, через приблизно 4 години після застосування.
23. Застосування фармацевтичної композиції за п. 17 для лікування бактеріальної інфекції у пацієнта, в якому використання забезпечує досягнення середнього рівня в плазмі сполуки, який щонайменше в 2 рази вищий, ніж отриманий з використанням тієї ж кількості, на молярній основі, р-толуолсульфонової солі (E)-N-метил-N-((3-метилбензофуран-2-іл)метил)-3-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-3-іл)акриламід, через приблизно 4 години після застосування.
24. Застосування фармацевтичної композиції за п. 17 для лікування або поліпшення стану при муковісцидозі у пацієнта.
25. Застосування за будь-яким з пп. 21-24, де пацієнтом є людина.
26. Застосування за будь-яким з пп. 21-23, в якому пацієнтом є домашня або свійська тварина.
27. Застосування за будь-яким з пп. 21-26, де вказане застосування здійснюють шляхом введення, вибраним із групи, що складається з перорального введення, внутрішньовенного введення, підшкірного введення, локального застосування або інгаляції.
28. Застосування за будь-яким з пп. 21-26, де вказане застосування здійснюють пероральним способом.
29. Застосування за будь-яким з пп. 21-26, де вказане застосування здійснюють ін'єкцією.
30. Застосування за будь-яким з пп. 21-29, що додатково включає використання сполуки, вибраної з групи, що складається з оксазолідинону, ліпоглікопептиду, ванкоміцину, тейкопланіну, глікопептиду, пеніциліну, цефалоспоринон, плевромутиліну, фузидану, лінкозаміду, рифаміцину, арбекацину, сульфаметоксазолу, гентаміцину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, азтреонаму, тобраміцину, амоксициліну, нафциліну, рифабутину, рифампіцину і/або рифампетину.
31. Застосування за будь-яким з пп. 21-29, що додатково включає використання сполуки, вибраної з групи, що складається лінезоліду, даптоміцину, тейкопланіну і телаванцину.
32. Застосування за будь-яким з пп. 21-29, що додатково включає використання сполуки, вибраної з групи, що складається з хінолінів, фторхінолонів, карбапенемів, аміноглікозидів, аміноциклітолів, діамінопіримідинів, тетрациклінів, гліциклінів, стрептограмінів, макролітів і/або сульфонамідів.
33. Набір, що включає фармацевтичну композицію за будь-яким з пп. від 17 до 20 і інструкції щодо її застосування.
34. Спосіб приготування сполуки, представленої формулою II:



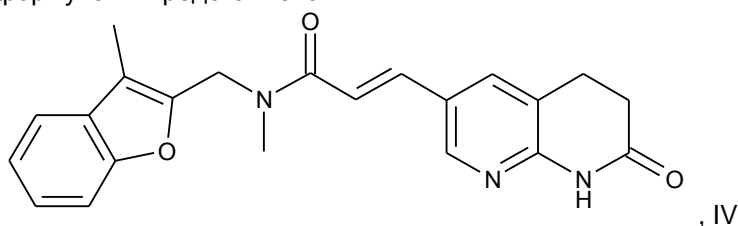
який полягає у наступному:

контактування сполуки формули III зі сполукою формули IV або їх солей;
де

5 формула III представлена:



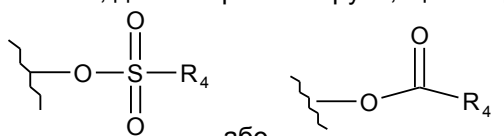
формула IV представлена:



де

10 X являє собою відхідну групу; і
Pg представляє захисну групу.

35. Спосіб за п. 34, де X вибраний з групи, що складається з:



галогену,

або

де R₄ являє собою C₁₋₆алкіл-, феніл, бензил або галоC₁₋₆алкіл-.

15 36. Спосіб за п. 34 або 35, де X є галогеном.

37. Спосіб за п. 36, де X є хлоридом.

38. Спосіб за п. 34, де Pg вибраний із групи, що складається з -C₁₋₆алкіл-Si(R₅)₃ (де R₅ у кожному випадку є C₁₋₆алкіл), C₁₋₆алкіл-, фенілC₁₋₆алкіл-, C₁₋₆алкілоксикарбоніл- і фенілC₁₋₆алкілоксикарбоніл.

20 39. Спосіб за п. 38, де Pg є -(CH₂)₂Si(CH₃)₃.

40. Спосіб за п. 34, де Pg є -(CH₂)₂-Si(CH₃)₃.

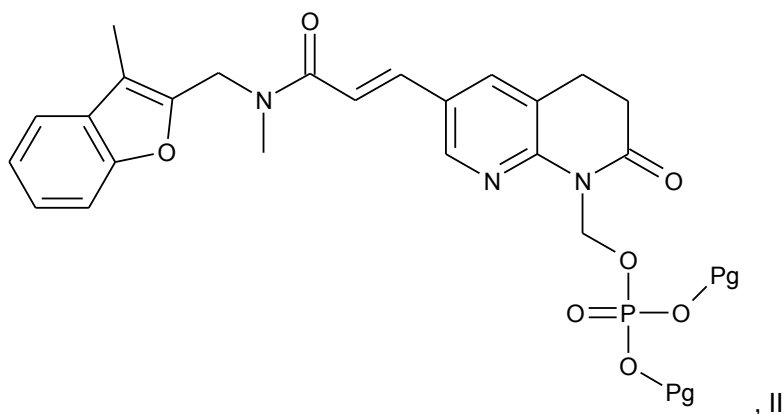
41. Спосіб за п. 34, де Pg вибраний із групи, що складається з: трет-бутил, бензил, трет-бутилоксикарбоніл і бензилоксикарбоніл.

42. Спосіб за будь-яким з пп. 34-41, де формула IV є вільною основою.

25 43. Спосіб за будь-яким з пп. 34-42, де спосіб додатково включає контактування формули IV з основою.

44. Спосіб за п. 43, де контактування сполуки формули III зі сполукою формули IV відбувається у розчиннику.

45. Сполука, представлена формулою:



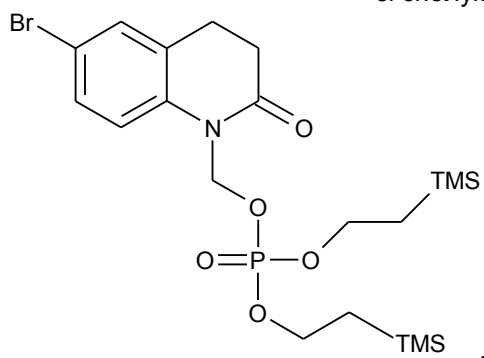
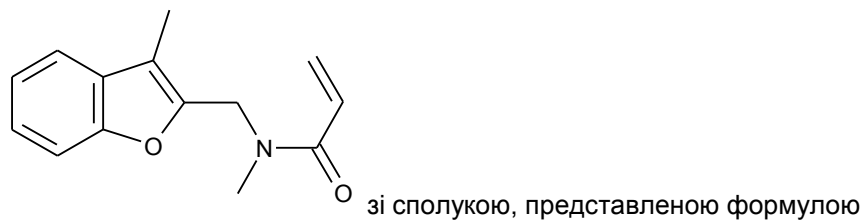
де

Pg являє собою $-C_{1-6}$ алкіл- $Si(R_5)_3$;

і R_5 у кожному випадку являє $-C_{1-6}$ алкіл.

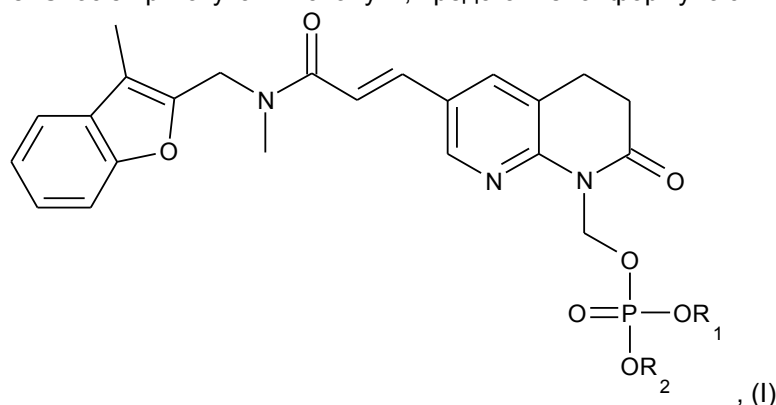
5 46. Сполука за п. 45, де Pg є $-(CH_2)_2-Si(CH_3)_3$.

47. Спосіб приготування сполуки, представленої формулою II за п. 45, який складається з: контактування сполуки



10 де TMS означає тетраметилсилан,
в умовах, прийнятних для приготування сполуки за п. 45.

48. Спосіб приготування сполуки, представленої формулою:



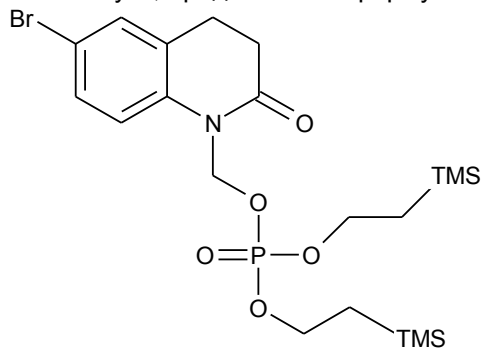
де

15 R_1 і R_2 кожен незалежно вибрані з групи, що складається з водню, лужного металу, NH_4^+ , NH_3^+ - (R_3) , $NH_2^+-(R_3)_2$ і $NH^+-(R_3)_3$ або R_1 і R_2 , взяті разом являють собою лужноземельний метал;
 R_3 незалежно вибраний у кожному випадку з групи, що складається з C_{1-6} алкіл-, гідроксі C_{1-6} алкіл-, фенілу і бензилу;

що включає контактування кислоти Бренстеда і сполуки формули II, приготованої за п. 34 або 47.

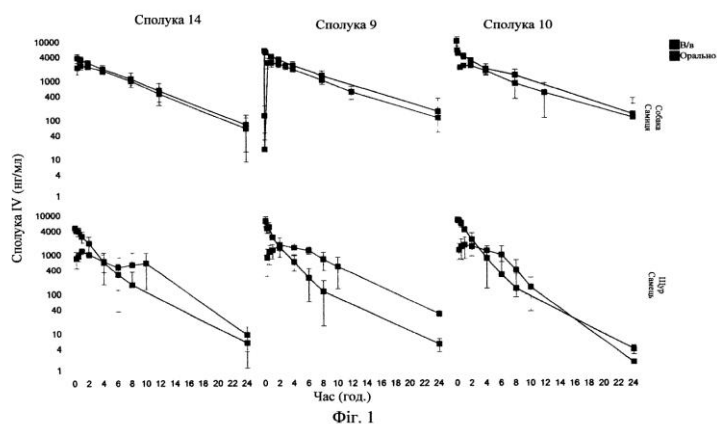
49. Спосіб за п. 48, де кислота Бренстеда є трифтороцтовою кислотою.

50. Сполука, представлена формулою:

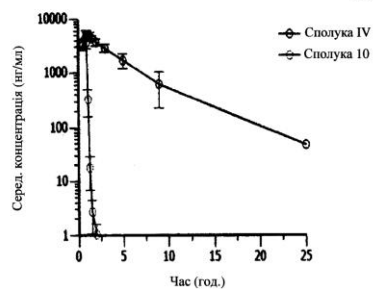


5

Фармакокінетика Сполуки IV у самців собак і самок щурів після внутрішньовенного або орального введення Сполуки 9, Сполуки 10 і Сполуки 14



Фармакокінетика Сполуки IV і Сполуки 10 після внутрішньовенного введення Сполуки 10 у самців собак



Фіг. 2

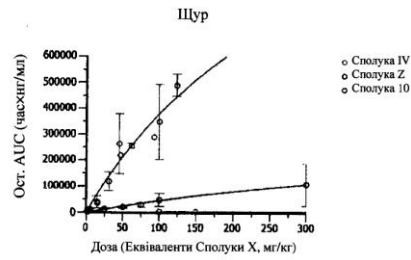
10

Фармакокінетика Сполуки IV після внутрішньовенного введення Сполуки IV, Сполуки Z або Сполуки 10 у собак (3A) і щурів (3B)

Собака

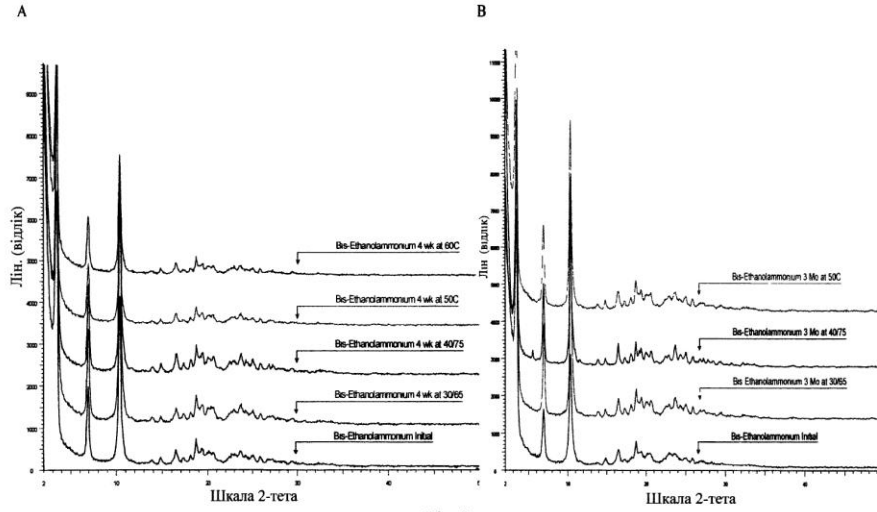


Фіг. 3A



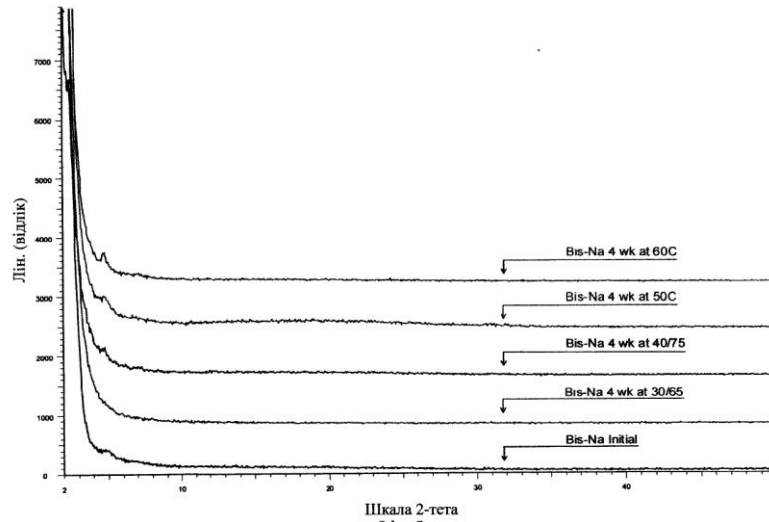
Фіг. 3В

РПД – Сполука 10

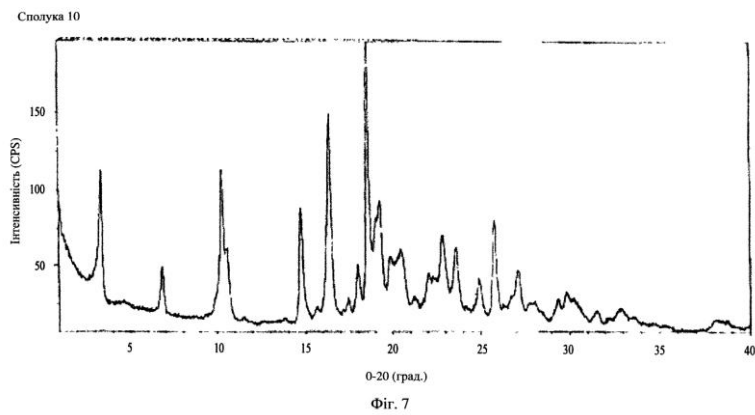
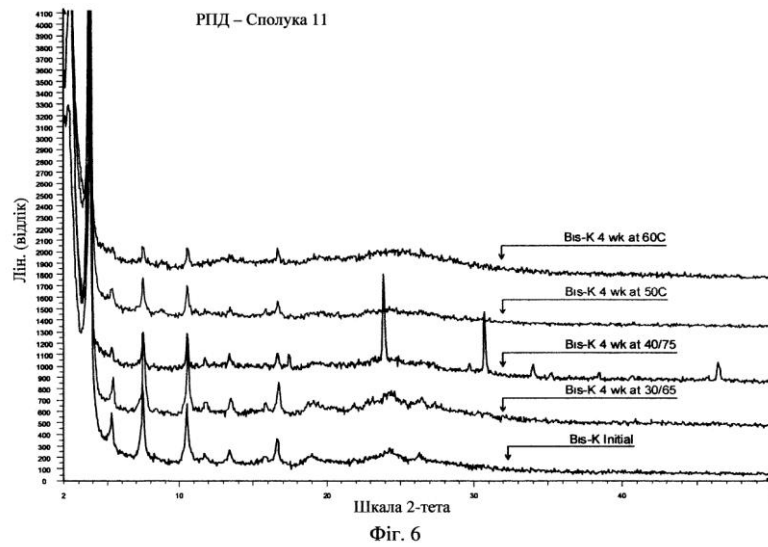


Фіг. 4

РПД – Сполука 9



Фіг. 5



Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601